

Medicina del Lavoro

A. D'ANNA, F. DI NATALE, G. DE FALCO, E. DI MAIO, D. TAMMARO, F. QUAGLIA, F. UNGARO,
C. CASSIANO, P. SALVATORE, R. COLICCHIO, E. SCAGLIONE, C. PAGLIUCA, L. FONTANA, I. IAVICOLI

**Validazione di maschere chirurgiche nella fase di emergenza
COVID19: l'esperienza dell'Università degli Studi di Napoli
Federico II**

P. SCOPA, A. PASQUA DI BISCEGLIE, F. DE LOTTO, A. ALFANO, S. FAIFERRI, A. REGAZZO

**Musculoskeletal disorders and work-related musculoskeletal
diseases among nursery school teachers: analysis in a sample
in the city of Venice**

F. CEDRONE, O.E. SANTANGELO, S. PROVENZANO, E. ALAGNA, G. DALLAGIACOMA, A. D'AMBROSIO,
G. VOGLINO, V. GIANFREDI

**Attitude of students of health professions towards a health care
workers' mandatory vaccination: a multi-center cross-sectional
survey**

M. CIARAMELLA, N. MONACELLI

**La qualità della vita professionale di chi lavora con i richiedenti
asilo: Compassion Satisfaction, Burnout e Secondary Traumatic
Stress negli operatori dell'accoglienza**

A. MATIZ, C. CRESCENTINI, E. BOARO, F. PIANI, F. FABBRO

**Studio di follow-up sulla riduzione dei livelli di burnout
con la meditazione mindfulness in professionisti socio-sanitari**

F. SCIUBBA, M. SPAGNOLI, S. IAVICOLI, G. ASARO, A. DE LUCA, G. GUGLELMI, M. DELFINI

**Efficacy of sodium hypochlorite in the degradation
antineoplastic drugs by NMR spectroscopy**

Medicina Riabilitativa Occupazionale

L.A. DALLA VECCHIA, B. DE MARIA, F. PEREGO

**A case of highly disabling orthostatic hypotension: when
an integrated cardiac rehabilitation approach makes the difference**

L. DEMARTINI, L. BONEZZI, C. BONEZZI

**Pain diagnosis and treatment according to the pain
generating factors**

A. RAGLIO, E. GIAMBELLUCA, G. BALIA, C. IMBRIANI, M. PANIGAZZI

Music as support to Occupational Therapy

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

Rivista di **Medicina del Lavoro** (Medicina Occupazionale e Ambientale, Igiene del Lavoro, Tossicologia Occupazionale) ed **Ergonomia** (Rapporto Uomo/Lavoro, Riabilitazione Occupazionale, Terapia Occupazionale, Psicologia del Lavoro, Ergonomia)

Rivista indicizzata da: Index Medicus, Excerpta Medica, Scopus

Editor

MARCELLO IMBRIANI

Università degli Studi di Pavia
Istituti clinici scientifici Maugeri, IRCCS

MEDICINA DEL LAVORO

COMITATO SCIENTIFICO

Giuseppe ABBRITTI, Pietro APOSTOLI, Giulio ARCANGELI, Enrico BERGAMASCHI, Ennio CADUM, Stefano M. CANDURA, Domenico CAVALLO, Massimo CORRADI, Alfonso CRISTAUDO, Mario DI GIOACCHINO, Paolo DURANDO, Concettina FENGA, Marco FERRARIO, Fabrizio M. GOBBA, Ivo IAVICOLI, Sergio IAVICOLI, Piero MAESTRELLI, Andrea MAGRINI, Cristina MONTOMOLI, Antonio MUTTI, Giacomo MUZI, Enrico PIRA, Stefano PORRU, Lory SANTARELLI, Pietro SARTORELLI, Giovanna SPATARI, Mario TAVANI

MEDICINA DEL LAVORO

COMITATO DI REDAZIONE

Alberto BATTAGLIA, Rossana BORCHINI, Angela CARTA, Nicoletta CORNAGGIA, Chiara COSTA, Paolo CROSIGNANI, Marco DELL'OMO, Francesco FRIGERIO, Francesco GARDINALI, Giuseppe LA TORRE, Sara NEGRI, Enrico ODDONE, Benedetta PERSECHINO, Giuseppe TAINO

MEDICINA RIABILITATIVA OCCUPAZIONALE

COMITATO SCIENTIFICO

Edoardo ALESSE, Michelangelo BUONOCORE, Carlo CALTAGIRONE, Luca CHIOVATO, Anna GIARDINI, Mario MELAZZINI, Antonio NARDONE, Fabrizio PAVONE, Pierluigi POLITI, Alfredo RAGLIO, Egidio TRAVERSI, Livia VISAI, Michele VITACCA

MEDICINA RIABILITATIVA OCCUPAZIONALE

COMITATO DI REDAZIONE

Tommaso CAMEROTA, Edda CAPODAGLIO, Gianni D'ADDIO, Marina MANERA, Monica PANIGAZZI, Giandomenico PINNA, Gianfranco SPALLETTA

Segreteria scientifica: Enrico Oddone - E-mail enrico.oddone@unipv.it - Fax 0382-593796

Redazione: Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia - Istituti Clinici Scientifici Maugeri Spa SB IRCCS Maugeri Pavia - Sezione di Medicina del Lavoro "Salvatore Maugeri" - Via Severino Boezio, 24 - 27100 PAVIA

Editore: PI-ME Editrice - Via Vigentina 136^A - Tel. 0382-572169 - Fax 0382-572102 - 27100 PAVIA
E-mail tipografia@pime-editrice.it



ABBONAMENTI 2020

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

CONDIZIONI DI ABBONAMENTO

Gli abbonamenti sono annuali e decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre di ogni anno. Il pagamento dell'abbonamento è anticipato. Gli abbonamenti non disdetti un mese prima della scadenza si intendono rinnovati. I fascicoli che per disguido non pervengano agli abbonati, vengono spediti gratuitamente in duplicato.

PREZZO ABBONAMENTO ANNUO

(4 fascicoli)

Italia (2020)	€ 60
Esteri (2020)	US \$ 120
1 fascicolo separato	€ 20
	(US \$ 40)

Vogliate registrare il mio abbonamento per l'anno 2020

Tipografia PI-ME Editrice Srl

Pagamento dell'importo di € _____
per mezzo di bonifico bancario **BANCA POPOLARE DI SONDRIO**
IBAN IT95 J056 9611 3000 0000 1420 X93

Si prega di trascrivere con cura l'indirizzo a cui si desidera ricevere la rivista ed eventuale corrispondenza.

Cognome _____ Nome _____

Titolo professionale e qualifica _____

Indirizzo _____

Codice Postale _____ Città _____

Inviare il seguente modulo di richiesta all'indirizzo:

Tipografia PI-ME Editrice Srl - Via Vigentina 136^A - 27100 PAVIA
Tel. 0382/572169 - E-mail: tipografia@pime-editrice.it

I N D I C E

Medicina del Lavoro

- | | | |
|---|-----|--|
| A. D'Anna, F. Di Natale, G. De Falco, E. Di Maio,
D. Tammaro, F. Quaglia, F. Ungaro, C. Cassiano,
P. Salvatore, R. Colicchio, E. Scaglione, C. Pagliuca,
L. Fontana, I. Iavicoli | 73 | Validazione di maschere chirurgiche nella fase
di emergenza COVID19: l'esperienza
dell'Università degli Studi di Napoli Federico II |
| P. Scopa, A. Pasqua di Bisceglie, F. De Lotto,
A. Alfano, S. Faiferri, A. Regazzo | 82 | Musculoskeletal disorders and work-related
musculoskeletal diseases among nursery school
teachers: analysis in a sample in the city of Venice |
| F. Cedrone, O.E. Santangelo, S. Provenzano,
E. Alagna, G. Dallagiacoma, A. D'ambrosio,
G. Voglino, V. Gianfredi | 87 | Attitude of students of health professions towards
a health care workers' mandatory vaccination:
a multi-center cross-sectional survey |
| M. Ciaramella, N. Monacelli | 94 | La qualità della vita professionale di chi lavora
con i richiedenti asilo: Compassion Satisfaction,
Burnout e Secondary Traumatic Stress negli
operatori dell'accoglienza |
| A. Matiz, C. Crescentini, E. Boaro,
F. Piani, F. Fabbro | 102 | Studio di follow-up sulla riduzione dei livelli
di burnout con la meditazione mindfulness
in professionisti socio-sanitari |
| F. Sciubba, M. Spagnoli, S. Iavicoli, G. Asaro,
A. De Luca, G. Guglielmi, M. Delfini | 109 | Efficacy of sodium hypochlorite in the degradation
antineoplastic drugs by NMR spectroscopy |

Medicina Riabilitativa Occupazionale

- | | | |
|---|-----|---|
| L.A. Dalla Vecchia, B. De Maria, F. Perego | 121 | A case of highly disabling orthostatic hypotension:
when an integrated cardiac rehabilitation approach
makes the difference |
| L. Demartini, L. Bonezzi, C. Bonezzi | 124 | Pain diagnosis and treatment according to the pain
generating factors |
| A. Raglio, E. Giambelluca, G. Balia,
C. Imbriani, M. Panigazzi | 133 | Music as support to Occupational Therapy |

Andrea D'Anna^{1,2}, Francesco Di Natale^{1,2}, Gianluigi De Falco^{1,2}, Ernesto Di Maio^{1,2}, Daniele Tammaro^{1,2}, Fabiana Quaglia^{1,3}, Francesca Ungaro^{1,3}, Chiara Cassiano^{1,3}, Paola Salvatore^{1,4}, Roberta Colicchio^{1,4}, Elena Scaglione^{1,4}, Chiara Pagliuca^{1,4}, Luca Fontana^{1,5}, Ivo Iavicoli^{1,5}

Validazione di maschere chirurgiche nella fase di emergenza COVID19: l'esperienza dell'Università degli Studi di Napoli Federico II

¹ CeSMA Centro Servizi Metrologici e Tecnologici Avanzati, Università degli Studi di Napoli Federico II, Corso Nicolangelo Protopisani, 80146 Napoli, Italy

² Dipartimento di Ingegneria Chimica, dei Materiali e della Produzione Industriale, Università degli Studi di Napoli Federico II, Piazzale Tecchio, 80, 80125 Napoli, Italy

³ Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via D. Montesano 49, 80131 Napoli, Italy

⁴ Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, CEINGE, Biotecnologie Avanzate s.c.ar.l., Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

⁵ Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

RIASSUNTO. A seguito dell'epidemia da COVID-19, in Italia l'art. 15 del decreto-legge 17 marzo 2020 n. 18 ha permesso di produrre, importare e immettere in commercio mascherine chirurgiche in deroga alle vigenti disposizioni mediante l'invio all'Istituto Superiore di Sanità di una autocertificazione da parte dei soggetti interessati nella quale siano attestate le caratteristiche tecniche delle mascherine e sia dichiarato che le stesse rispettano tutti i requisiti di sicurezza.

In questo ambito, è stato istituito presso l'Università degli Studi di Napoli Federico II, un presidio tecnico-scientifico per fornire alle aziende interessate servizi di consulenza, prova e misurazione, allo stato dell'arte e aderenti a rigorosi protocolli scientifici.

Nel corso di queste attività, il presidio tecnico scientifico ha effettuato prove di caratterizzazione su 163 mascherine chirurgiche e/o materiali per la loro costruzione. Queste hanno permesso di individuare dei criteri di pre-screening per semplificare la procedura di valutazione delle mascherine chirurgiche utilizzando metodi di valutazione dell'efficienza di filtrazione di polveri e di aerosol.

In particolare, si è osservato che una efficienza di filtrazione polveri con diametro superiore a 650 nm ($PFE_{>650}$) maggiore del 35% garantisce un livello di efficienza di filtrazione batterica (BFE) superiore al 95% mentre valori della BFE superiori al 98% sono ottenuti quando il valore della $PFE_{>650}$ è superiore al 40%. La misura della PFE è una misura estremamente più semplice rispetto alla prova di BFE che richiede tempo, specifiche attrezzature e metodi per la sua realizzazione.

Alcuni materiali provati hanno mostrato la possibilità di garantire elevate efficienze di filtrazione ma solo gli Spunbonded-Meltblown-Spunbonded (SMS) che sono stratificazioni di tessuto non tessuto a diverse grammature di Meltblown, riescono a garantire contemporaneamente alte efficienze di filtrazione polveri con i valori di perdite di carico (respirabilità) richiesti per classificare una mascherina chirurgica come Tipo II/IIR secondo la normativa vigente. Infatti, i prodotti in tessuto fino ad ora analizzati non sono stati in grado di garantire contemporaneamente adeguati valori di BFE e di respirabilità. Al contrario, assemblati di Spunbond di adeguata grammatura e spessore potrebbero virtualmente verificare entrambi i requisiti e accreditarsi come possibili materiali per la produzione di maschere chirurgiche di Tipo I. Ulteriori studi saranno necessari per verificare la possibilità di ottenere mascherine chirurgiche a basso costo e che

Introduzione

A seguito dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, in Italia è stato emanato il decreto-legge 17 marzo 2020 n. 18 (1) per attuare misure di potenziamento del Servizio Sanitario Nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese che nello specifico all'art. 15 ha permesso di produrre, importare e immettere in commercio mascherine chirurgiche in deroga alle vigenti disposizioni. Tale deroga prevede l'invio all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) di una autocertificazione nella quale i produttori, gli importatori delle mascherine chirurgiche, e coloro che li immettono in commercio attestino, sotto la propria esclusiva responsabilità, le caratteristiche tecniche delle mascherine e dichiarino che le stesse rispettano tutti i requisiti di sicurezza di cui alla vigente normativa. Entro e non oltre 3 giorni dalla citata autocertificazione le aziende produttrici e gli importatori devono altresì trasmettere all'ISS ogni elemento utile alla validazione delle mascherine chirurgiche.

In questo ambito, è stato istituito presso il Centro Servizi Metrologici e Tecnologici Avanzati (CeSMA) dell'Università degli Studi di Napoli Federico II, un presidio tecnico-scientifico per fornire alle aziende interessate servizi di consulenza, prova e misurazione, allo stato dell'arte e aderenti a rigorosi protocolli scientifici. A questo scopo sono state attivate procedure di prova seguendo le indicazioni fornite dalle norme UNI EN 14683:2019 (2) e UNI EN ISO 10993-1:2010 (3) previste per la certificazione delle maschere chirurgiche.

In questo lavoro si riportano i risultati delle prove di caratterizzazione effettuate su 163 mascherine chirurgiche e/o materiali per la loro costruzione con l'obiettivo di:

1. individuare dei criteri di pre-screening in grado di semplificare la procedura di valutazione delle mascherine chirurgiche attraverso metodi di valutazione dell'efficienza di filtrazione di polveri e di aerosol;
2. fornire dei criteri per la scelta di materiali idonei al raggiungimento dei limiti imposti dalla normativa per le mascherine chirurgiche.

possano essere riutilizzate nell'ottica di una maggiore sostenibilità ambientale e di una maggiore sicurezza degli approvvigionamenti.

Parole chiave: Mascherina Chirurgica, COVID-19, Efficienza di filtrazione dell'aerosol, Pre-screening, Efficienza di Filtrazione delle Polveri.

ABSTRACT. VALIDATION OF SURGICAL MASKS DURING COVID19 EMERGENCY: ACTIVITIES AT THE UNIVERSITY OF NAPOLI FEDERICO II. During COVID-19 pandemic crisis, Italian Government has approved Law Decree no. 18 of 17 march 2020, in which art. 15 allows enterprises to produce, import and commercialize surgical masks notwithstanding the current rules of product certification. It is just required that the interested enterprises send to the Italian National Institute of Health a self-certification in which they declare the technical characteristics of the masks and that masks are produced according to the safety requirements.

In this context, a technical-scientific unit was established at the University of Napoli Federico II to provide interested enterprises with state-of-the-art consultancy, testing and measurement services, adhering to rigorous scientific protocols.

Characterization tests were carried out on 163 surgical masks and/or materials for their construction and they have enabled the identification of pre-screening criteria to simplify the procedure for evaluating surgical masks using methods for assessing the filtration efficiency of particles and aerosols.

Based on experimental results, it has been observed that a filtration efficiency for particles with sizes larger than 650 nm ($PFE_{>650}$) exceeding 35% might guarantee a bacterial filtration efficiency (BFE) higher than 95% while BFE values higher than 98% are obtained when the $PFE_{>650}$ is larger than 40%. PFE measurement is extremely simpler with respect to BFE, the latter being time-consuming and requiring specific equipment and methods for its realization.

Many tested materials have shown the capability to assure high filtration efficiencies but Spunbonded-Meltblown-Spunbonded (SMS), that are layers of non-woven fabric with different weights of Meltblown, can simultaneously guarantee high particle filtration efficiencies with pressure drop values (breathability) in the limits to classify the surgical masks as Type II/IIR. In fact, the fabric products analyzed so far have not been able to simultaneously guarantee adequate BFE and breathability values. On the contrary, Spunbonds of adequate weights can virtually verify both requirements and accredit themselves as possible materials for the production of surgical masks, at least of Type I. Further studies are needed to verify the possibility of producing low-cost, reusable surgical masks that could meet the criteria of circular economy.

Key words: Surgical Mask, COVID-19, Aerosol Filtration Efficiency, pre-screening, Particle Filtration Efficiency.

Materiali e Metodi

Come previsto dalla norma UNI EN 14683:2019 (2), sono state effettuate prove di efficienza di filtrazione batterica, di respirabilità, di pulizia microbica (bioburden) e, per i tipi di maschere che lo richiedano, di resistenza agli spruzzi seguendo in quest'ultimo caso le indicazioni della ISO 22609:2004 (3). Inoltre, in accordo alla norma UNI EN ISO 10993-1:2010 (4) è stata valutata la biocompatibilità delle mascherine chirurgiche mediante l'effettuazione della prova di citotossicità (5) e sulla base di dati di letteratura per gli altri parametri richiesti.

Al fine di individuare dei criteri di pre-screening utili a decidere se effettuare la valutazione della Efficienza di Filtrazione Batterica – BFE – (prova che richiede tempo, specifiche attrezzature e metodi per la sua realizzazione) sono state messe a punto delle ulteriori prove di seguito descritte.

Caratterizzazione del materiale filtrante: il materiale filtrante è stato caratterizzato mediante microscopia ottica ed elettronica a scansione (SEM) per l'analisi della dimensione delle fibre.

Prova di bagnabilità: la prova di bagnabilità è stata condotta per interpretare adeguatamente i dati dell'efficienza di filtrazione dell'aerosol liquido – AFE – la cui determinazione è di seguito descritta. La prova di bagnabilità è stata effettuata utilizzando una tecnica di misura statica dell'angolo di contatto θ . Una goccia di 6 μ L di acqua bidistillata viene inoculata sulla superficie del campione da testare ed una immagine della goccia viene immediatamente acquisita utilizzando un microscopio ottico digitale con un potere di ingrandimento pari a 800x. L'angolo di contatto viene quindi misurato con un software di elaborazione dell'immagine che consente di tracciare la tangente rispetto alla base della goccia. La prova viene ripetuta e mediata su tre diversi campioni dello stesso provino. In base al valore dell'angolo di contatto θ , si classificano i materiali in:

- materiale idrofilico, $\theta < 90^\circ$;
- materiale idrofobo, $\theta > 90^\circ$;
- materiale altamente idrofilico, $\theta < 10^\circ$;
- materiale altamente idrofobo, $\theta > 150^\circ$.

Prova di efficienza di filtrazione dell'aerosol liquido: la prova è stata eseguita bloccando un provino circolare (diametro della sezione utile di prova 5.8 cm) del materiale o della maschera da testare tra un erogatore di aerosol ed un impattore multistadio in alluminio (Next Generation Impactor NGI, Copley Scientific, UK).

Una soluzione di prova, identica a quella impiegata per le BFE nella UNI EN 14683:2019 (2) a meno della componente batterica, è stata additivata con un composto fluorescente (rodamina – di seguito sonda fluorescente) ed è stata introdotta nell'erogatore (Aeroneb Go – Aerogen Ltd.). In queste condizioni, l'erogatore produce una dispersione di aerosol avente una dimensione media di $2.8 \pm 0.2 \mu\text{m}$.

L'impattore è caratterizzato da sette stadi (cups) e un collettore a micro-orifizi disposti su di un unico piano, come descritto nella Ph. Eur. 10 Ed. 2.9.18 – Preparations for Inhalation Apparatus E (6). Il diametro di cut-off degli stadi ad un flusso di aria pari a 15 L/min è compreso tra 0,98 μm e 14,1 μm .

L'efficienza di filtrazione dell'aerosol liquido (AFE) è calcolata come

$$AFE = (F - T) / F$$

dove F è la media della quantità totale di rodamina depositata negli stadi per i controlli positivi e T è la quantità totale di sonda fluorescente depositata negli stadi in presenza del provino. Ai fini del confronto con la misura di

BFE, il primo stadio, corrispondente al diametro di foro positivo di 14.1 μm viene escluso dal calcolo.

Prova di efficienza di filtrazione delle polveri: la prova sperimentale è stata realizzata seguendo le indicazioni della norma UNI EN 13274-7:2019 (7), utilizzata come riferimento anche nella UNI EN 149:2009 (8) per la caratterizzazione di semi-maschere facciali. La prova consiste nel valutare la quantità di polveri bloccata dal filtro campione quando questo è attraversato ad una data velocità 5.5 cm/s - da un gas a temperatura, umidità e pressione atmosferica, inseminato di un aerosol modello.

La prova è stata condotta utilizzando Di-ecil-esasebato (DEHS), un olio avente proprietà fisiche molto simili all'olio paraffinico proposto dalla normativa e largamente impiegato in ambito scientifico come aerosol campione, grazie alla elevata riproducibilità della funzione di distribuzione generata dai comuni generatori di aerosol e alla sostanziale assenza di cariche elettriche sulle goccioline prodotte.

La camera di prova del materiale filtrante consiste in un portafiltro metallico nel quale è stato alloggiato ermeticamente un campione di diametro pari a 50 mm della mascherina o del tessuto assemblato da testare. Il diametro della sezione del filtro effettivamente esposta al flusso è di 40 mm.

L'aerosol è prodotto da un Aerosol Generator TOPAS (GMBH) ATM221 alimentato con aria compressa filtrata mediante filtro HEPA. Nelle condizioni di prova, il generatore di aerosol fornisce una distribuzione di goccioline di olio con le seguenti caratteristiche:

- mediana numerica della distribuzione: 200-260 nm;
- deviazione standard geometrica della distribuzione: 1.6-1.8;
- concentrazione numerica: $1.1-1.3 \cdot 10^6 \text{ cm}^{-3}$;
- concentrazione massica: 20-27 mg m^{-3} .

L'aria in uscita dal filtro è stata diluita in rapporto 1:100 mediante due diluitori DEKATI Ltd. (Finland) VKL 10 posti in serie. Questi sono alimentati mediante aria compressa filtrata con filtri ad alta efficienza.

Il gas diluito è stato campionato mediante un analizzatore di aerosol TSI (USA) LAS 3340, in grado di misurare particelle di diametro compreso tra 90 e 7500 nm. Per ogni i-esimo canale, demarcato dai diametri d_i e d_{i+1} , l'analizzatore conta il numero di particelle, n_i , di dimensioni comprese tra d_i e d_{i+1} campionate in un tempo prefissato. Nota la densità del DEHS e considerando una morfologia sferica degli aerosol, per ogni i-esimo intervallo dimensionale, è stato possibile determinare la massa, m_i , delle particelle campionate a partire dal loro numero n_i , e dai diametri d_i e d_{i+1} come:

$$m_i = \rho \frac{\pi}{6} n_i \left[\frac{d_i + d_{i+1}}{2} \right]^3$$

È importante verificare la stabilità della distribuzione e della concentrazione di aerosol prodotta per una corretta valutazione dell'efficienza. Questa viene misurata prima e dopo ciascuna prova di filtrazione, per 10 minuti con campionamenti di 1 minuto. Nel corso della prova non sono state osservate variazioni superiori al 3%.

Con questo apparato sperimentale, per ogni materiale filtrante, è possibile ottenere:

- l'efficienza di filtrazione numerica per ogni canale dimensionale (che corrisponde a quella ponderale)

$$PFE_i = 1 - \frac{\langle n_i \rangle}{\langle n_i^\circ \rangle}$$

- l'efficienza di filtrazione numerica totale

$$PFE_n = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{100} \langle n_i \rangle}{\sum_{i=1}^{100} \langle n_i^\circ \rangle}$$

- l'efficienza di filtrazione ponderale totale

$$PFE = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{100} \langle m_i \rangle}{\sum_{i=1}^{100} \langle m_i^\circ \rangle}$$

Inoltre, è possibile determinare l'efficienza di filtrazione ponderale in un campo dimensionale di interesse:

$$PFE_{>i_c} = 1 - \frac{\sum_{i=i_c}^{100} \langle m_i \rangle}{\sum_{i=1}^{100} \langle m_i^\circ \rangle}$$

dove:

PFE_N = Efficienza numerica totale

PFE_W = Efficienza ponderale totale

$PFE_{>i_c}$ = Efficienza ponderale totale per particelle $>d_c$ nm.

$\langle n_i \rangle$ = Concentrazione media numerica di particelle nel range i-esimo a valle del filtro

$\langle n_i^\circ \rangle$ = Concentrazione media numerica di particelle nel range i-esimo a monte del filtro

$\langle m_i \rangle$ = Concentrazione media massica di particelle nel range i-esimo a valle del filtro

$\langle m_i^\circ \rangle$ = Concentrazione media massica di particelle nel range i-esimo a monte del filtro

d_i = diametro medio delle particelle nel range i-esimo

Nelle condizioni di prova è possibile apprezzare accuratamente valori dell'efficienza per diametri di particelle tra 90 e 2000 nm.

Risultati e Discussione

Ad oggi, sono state analizzate 163 mascherine chirurgiche fornite da 65 Aziende.

I materiali ricevuti sono prevalentemente stratificazioni di Spunbond (SB) a diverse grammature (circa il 45% del totale) e circa il 40% prodotti in tessuto (elastan, rayon, cotone, etc.) talvolta accoppiati con SB. Una frazione minoritaria, pari a circa il 15% delle mascherine ricevute, è formata da SMS (Spunbond-Meltblown-Spunbond) o da stratificazioni di SB e Meltblown (MB) (9%), da tessuti contenenti cellulosa (5%) e feltro (1%).

Tutte le mascherine sono state caratterizzate dal punto di vista dei materiali, delle perdite di carico e della efficienza di filtrazione polveri. Un numero elevato di mascherine (77 su 163) è stato caratterizzato per quel che riguarda l'efficienza di filtrazione dell'aerosol liquido e

solo quelle con una alta filtrazione dell'aerosol liquido sono state caratterizzate per l'efficienza di filtrazione batterica, la biocompatibilità e la pulizia microbica (12/77).

Delle 163 maschere chirurgiche solo 8 hanno superato tutti i test previsti dalla UNI EN 14683:2019 (2). La maggior parte delle mascherine/materiali hanno superato la prova di respirabilità (83%) mentre solo il 47% delle mascherine/materiali ha mostrato una capacità filtrante superiore al 40%. Infine, solo il 5% delle mascherine/materiali ha raggiunto valori della BFE del 95% per poter essere classificate come Tipo II/IIR. La maggior parte di queste mascherine ha superato la prova di resistenza agli spruzzi prevista per la classificazione IIR. Le mascherine che hanno raggiunto la BFE $\geq 98\%$ sono state sottoposte ai test di pulizia microbica (bioburden) e di citotossicità. Alcune di esse, pur essendo in linea con i parametri fisici richiesti, non rispettavano i limiti di pulizia microbica dettati dalla norma; per alcuni prodotti è stato necessario rivedere il processo di produzione prima di ottenere valori soddisfacenti del bioburden.

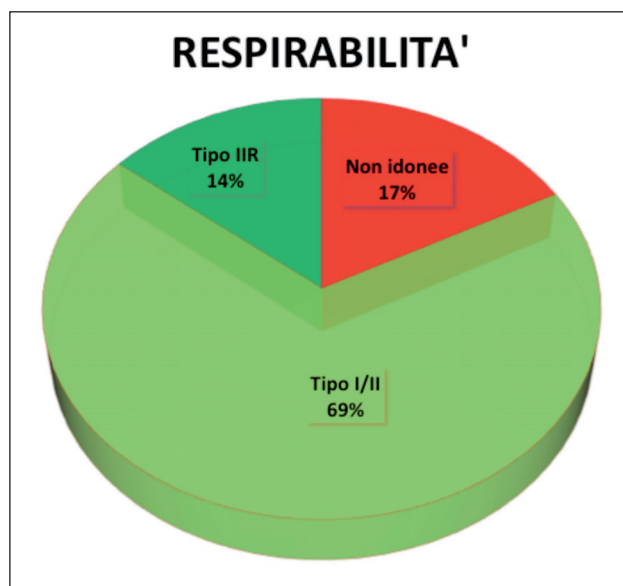


Figura 1. Risultato delle prove di respirabilità

Nella Figura 1 è riassunto il risultato delle prove di respirabilità mentre in Figura 2 quello delle prove di filtrazione.

È evidente che le caratterizzazioni hanno richiesto un elevato dispendio economico e di tempo-uomo con uno scarso risultato in termini di mascherine idonee, in particolare di quelle classificabili come Tipo II e IIR dalla UNI EN 14683:2019 (2). Per questa ragione si è cercato di individuare un criterio di pre-screening in grado di semplificare la procedura di valutazione delle mascherine chirurgiche attraverso metodi di valutazione dell'efficienza di filtrazione di polveri e di aerosol.

Nella Figura 3 sono riportati i valori dell'efficienza della filtrazione polveri in funzione della grammatura complessiva di Meltblown nel materiale utilizzato. Nello stesso diagramma sono anche riportati i valori ottenuti dalle prove effettuate dal Politecnico di Milano (9) condotte su materiale filtrante simile a quello ricevuto presso il nostro laboratorio. Si può osservare che l'efficienza di filtrazione delle polveri – PFE – aumenta all'aumentare della grammatura equivalente di Meltblown con un ampio scarto sperimentale tra i diversi materiali, dipendente sia dallo spessore effettivo del materiale filtrante che dallo specifico processo produttivo impiegato. Nonostante questa incertezza sperimentale, l'efficienza di filtrazione polveri è ben correlata con la grammatura di Meltblown.

I valori delle perdite di carico per le maschere e i tessuti filtranti ottenuti dalla prova di respirabilità sono riportati in funzione della grammatura totale di Meltblown in Figura 4 e non sembrano avere un andamento analogo a quello della filtrazione; i valori di perdita di carico sembrano non essere influenzati dalla grammatura di Meltblown, ma piuttosto dal processo di lavorazione. Le prove sperimentali mostrano che gran parte dei materiali ha una perdita di carico in linea con i requisiti di respirabilità richiesti per maschere chirurgiche di Tipo I e II ($<40 \text{ Pa/cm}^2$) e IIR ($<60 \text{ Pa/cm}^2$). Solo in alcuni casi sono stati misurati valori delle perdite di carico insolitamente elevate, accompagnate da una efficienza di filtrazione elevata, ma inferiore alle attese. Ci sembra opportuno descrivere il caso più critico tra questi: un'analisi preliminare del processo

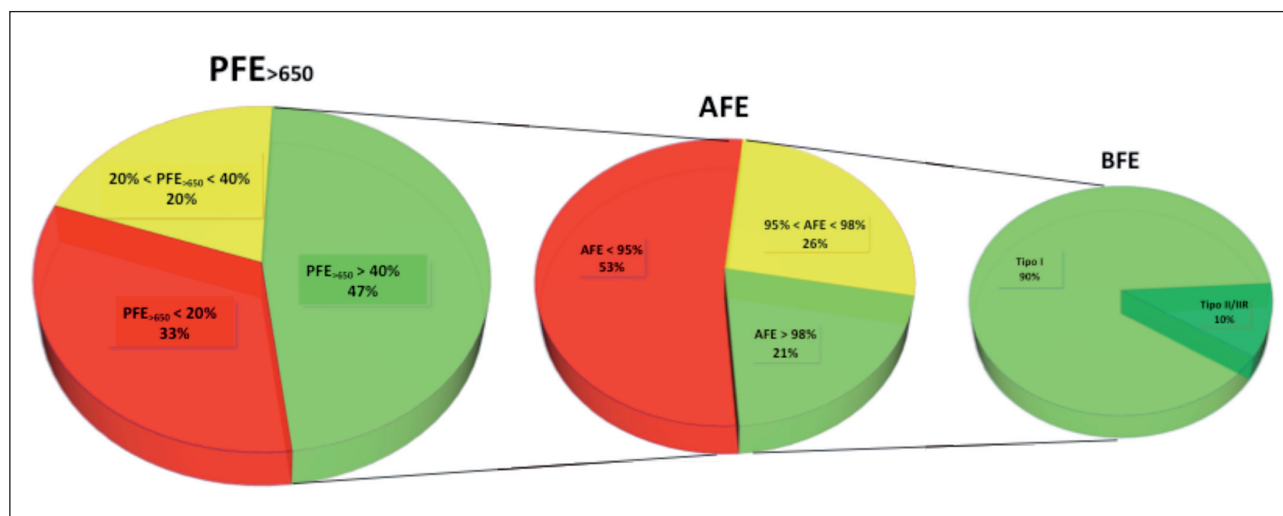


Figura 2. Risultato delle prove di filtrazione

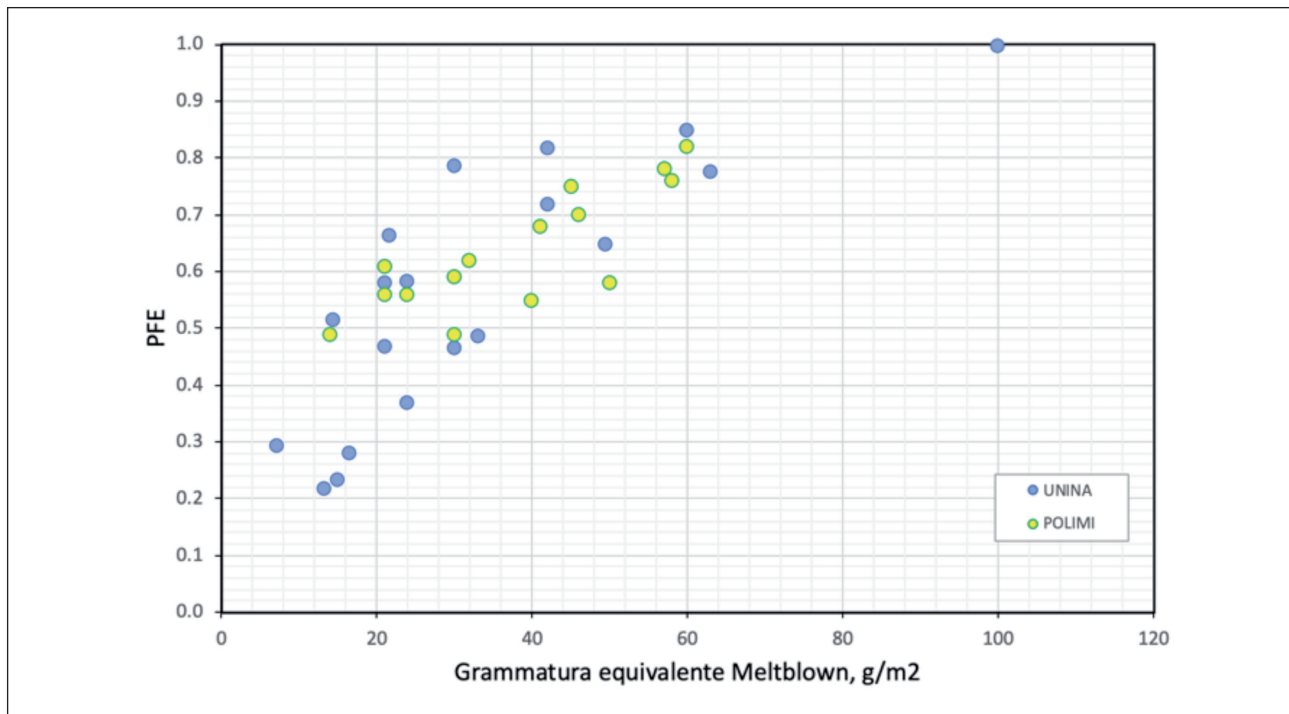


Figura 3. Valori della PFE in funzione della grammatura equivalente di Meltblown per SMS e Meltblown puri, misurati in questo studio e confrontati con quelli riportati nella Nota Tecnica 4.3 del Politecnico di Milano (9)

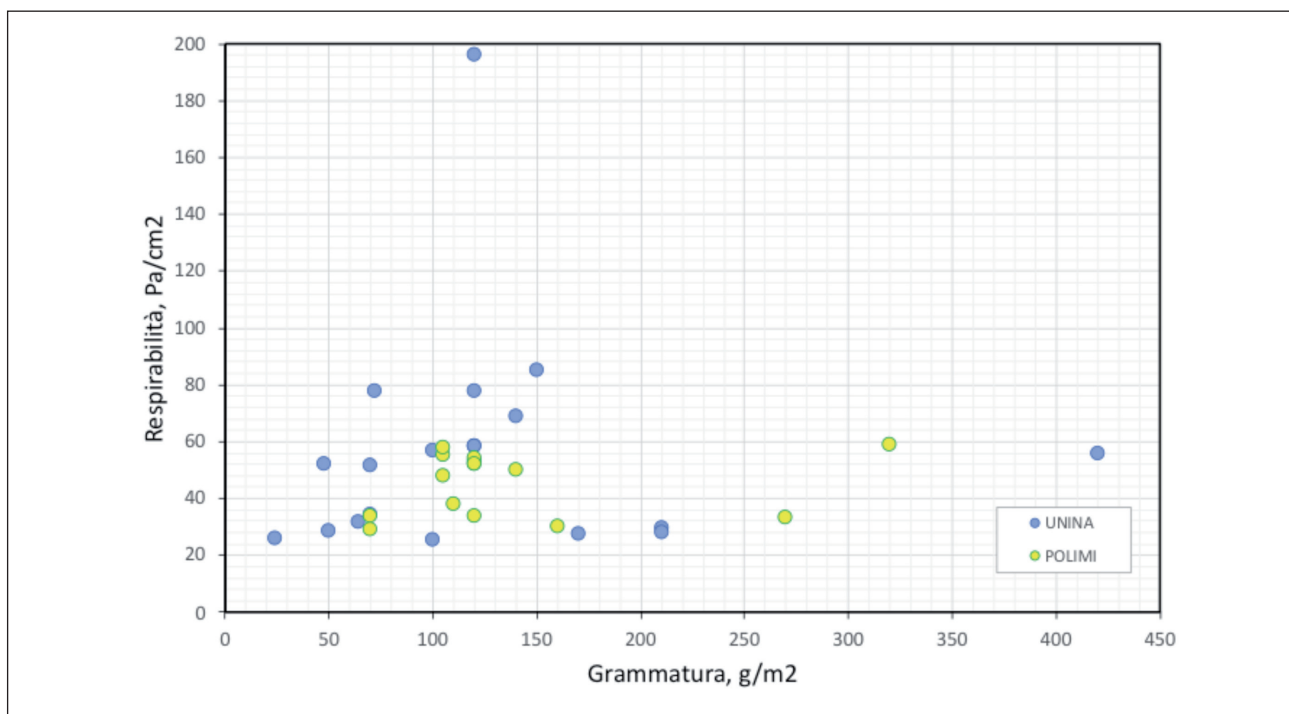


Figura 4. Valori della respirabilità in funzione della grammatura totale SMS e Meltblown puri, misurati in questo studio e confrontati con quelli riportati nella Nota Tecnica 4.3 del Politecnico di Milano (9)

di produzione ed il confronto con il produttore, suggerisce che il materiale abbia subito una degradazione a causa di una fase di pressatura e di riscaldamento a cui la maschera completa è stata sottoposta prima del confezionamento. Questo risultato testimonia come un processo di produzione inadeguato possa compromettere irrimediabilmente le prestazioni di un materiale pregiato e più che adeguato all'applicazione di interesse.

Sebbene la distribuzione dimensionale dell'aerosol impiegato nella PFE (la maggior parte delle goccioline di olio ha diametro inferiore a 1 μm) e nell'AFE (goccioline con dimensioni in gran parte maggiori di 1 μm) sia diversa, i meccanismi di filtrazione prevalenti dipendono essenzialmente dall'impatto inerziale e dall'intercettazione direzionale con un contributo minoritario del meccanismo di diffusione Browniana per particelle con dimensioni su-

periori a qualche centinaio di nanometri. Pertanto, se si considerano i valori di PFE con diametro superiore a 650 nm, $PFE_{>650}$, il contributo alla filtrazione del meccanismo di diffusione Browniana può essere totalmente trascurato. A titolo di esempio, si riporta in Figura 5 il confronto tra la $PFE_{>650}$ e l'AFE rappresentative di diverse tipologie di materiali testati (accoppiati tessuto-SB, SB, SMS). Il confronto mostra una ragionevole correlazione tra le due efficienze ottenute su distribuzioni dimensionali differenti. Per completezza, il diagramma di Figura 5 riporta anche i valori del BFE insieme a quelli dell'AFE per gli stadi dell'impattore relativi a dimensioni di aerosol inferiori ai 3200 nm.

Dalla Figura 5 si evince che è necessaria una $PFE_{>650}$ superiore al 35-40% per poter raggiungere il 95% di AFE. Il risultato è consistente con la considerazione che la frazione di aerosol liquido di diametro inferiore a 2 μm varia tra il 10 e il 15% dell'aerosol totale prodotto nei test AFE; questa frazione è sicuramente la più critica per l'efficienza di filtrazione di aerosol liquidi con distribuzioni dimensionali come quelle prescritte dalla norma UNI EN 14683:2019 (2).

La Figura 6 estende le indicazioni della Figura 5 all'intero intervallo dimensionale della PFE e, in tal modo, consente di ampliare il confronto alle indicazioni fornite dal Politecnico di Milano (9), che, ancora una volta, risultano as-

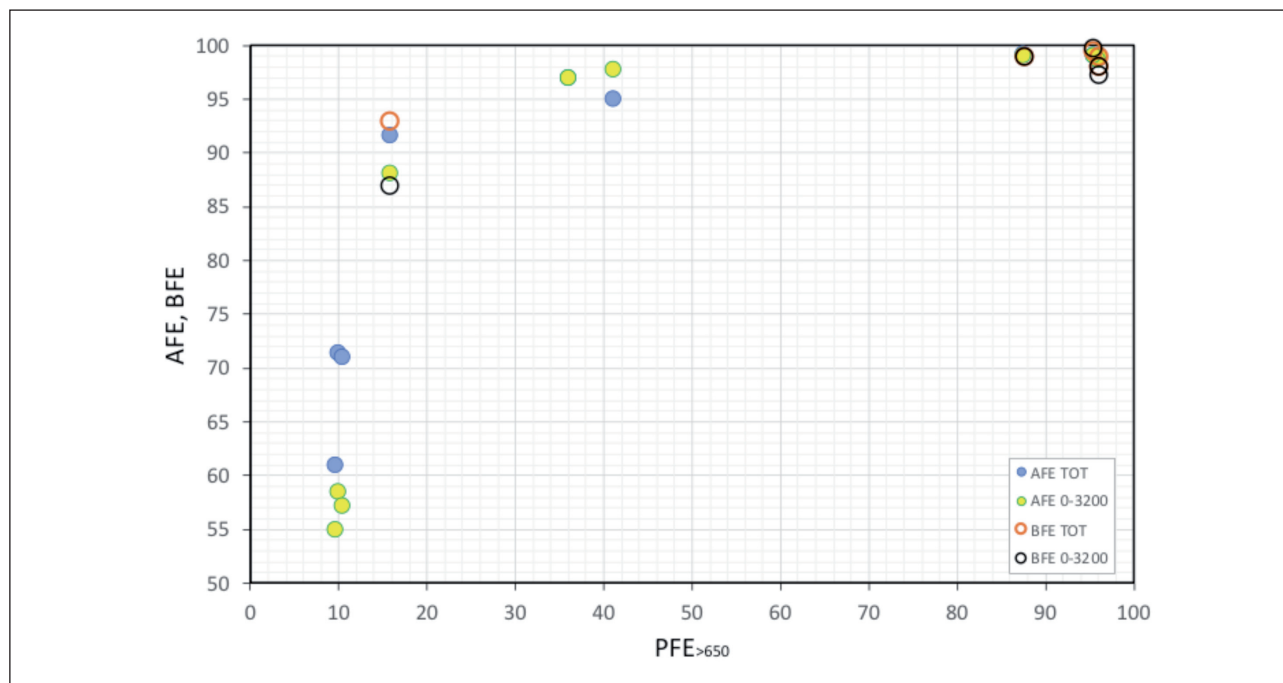


Figura 5. Confronto tra i valori di AFE e BFE e quelli di $PFE_{>650}$ per alcuni materiali filtranti caratterizzati

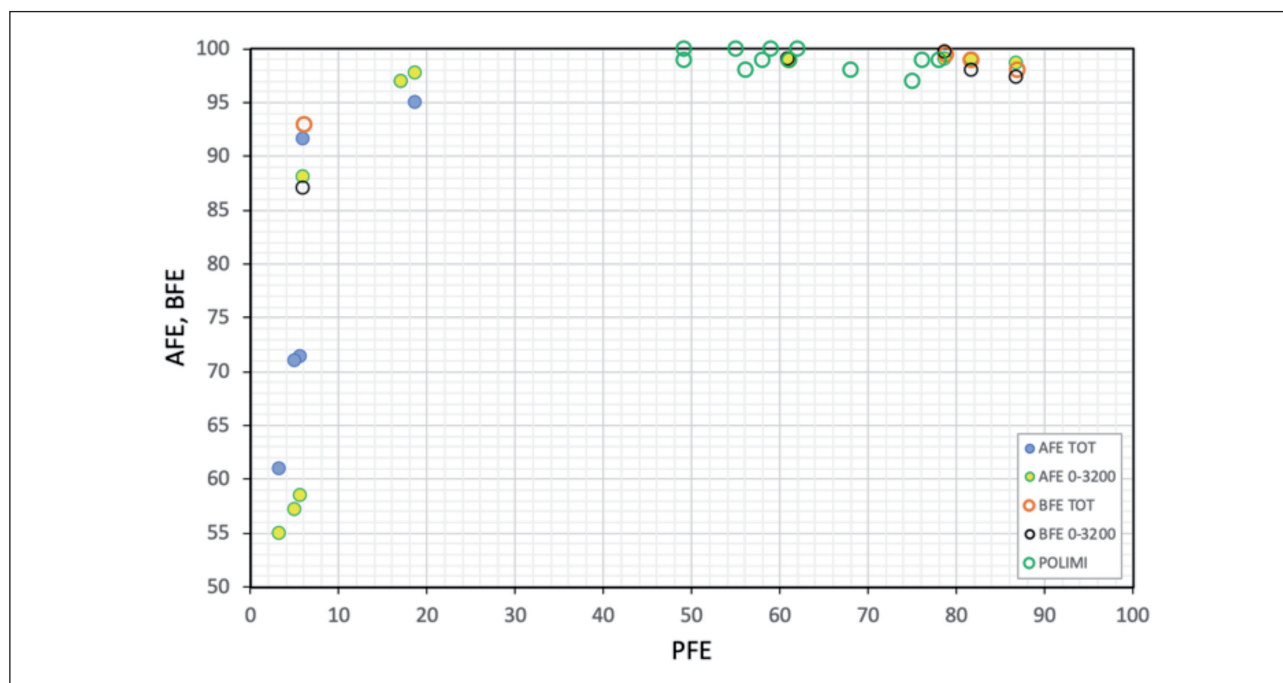


Figura 6. Confronto tra i valori di AFE e BFE e quelli di PFE per alcuni materiali filtranti caratterizzati

solutamente consistenti con quelli osservati nel nostro studio. Inoltre, i dati sperimentali confermano un'ottima correlazione tra le AFE e le BFE come mostrato in Figura 6 per cui è possibile concludere che, per ottenere valori della BFE superiori al 98%, è condizione necessaria che il valore della $PFE_{>650}$ sia superiore al 40%. Inoltre, per superare una BFE del 95%, è necessario superare una PFE del 20%.

Sulla base della considerazione che solo materiali con un valore di PFE superiori al 20% sembrano essere potenzialmente idonei per la produzione di mascherine chirurgiche del Tipo I, II e IIR si è tentato di correlare l'efficienza di filtrazione polveri alle caratteristiche dei materiali utilizzati.

A tal proposito si è fatto riferimento al consolidato approccio stocastico di filtrazione di particelle da parte di fibre cilindriche o di collettori sferici. Il modello teorico di filtrazione di polveri in assenza di effetti elettrostatici correla l'efficienza di cattura di particelle di diametro $-d_p$ – noto – $PFE(d_p)$ – alle caratteristiche del tessuto filtrante (spessore $-Z$, grado di impaccamento $-a$ – e diametro della fibra $-d_f$), alle proprietà fisiche del gas e delle particelle (densità, viscosità, conducibilità termiche ed elettriche, diffusività, etc...) e alla velocità di filtrazione $-U$ – attraverso la relazione (e.g. 10):

$$PFE(d_p) = 1 - \exp \left[-\frac{4}{\pi} \frac{a}{1-a} \cdot \frac{1}{d_f} \cdot \frac{Z}{U} \cdot E \right]$$

in cui E rappresenta l'efficienza collisionale di una particella di diametro d_p per singola fibra. Il parametro E è definito come la somma di singoli contributi alla filtrazione: inerziale, direzionale, browniano, termoforetico, diffusioforetico ed elettroforetico. Trascurando gli effetti foretici, inclusi quelli di natura elettrostatica, il parametro E è una funzione dei parametri fisici e idrodinamici del sistema, ovvero:

$$E = E(d_p, d_f, U, \text{proprietà fisiche})$$

Preliminarmente, è possibile correlare l'efficienza di filtrazione totale del materiale – PFE – e le proprietà del mezzo filtrante, trascurando gli aspetti connessi all'efficienza collisionale.

A partire dalle schede tecniche disponibili sui materiali si sono ricavati:

- Grammatatura, W_f
- Spessore, Z .
- Diametri delle fibre, d_f
- Grado di impaccettamento, a .

In particolare, facendo riferimento ai modelli di filtrazione di tessuti, noti i valori della grammatura W_f dello spessore, Z , e delle perdite di carico, ΔP , misurate sperimentalmente, è possibile calcolare il grado di impaccamento e il diametro delle fibre dalle relazioni (10):

$$a = \frac{W_f}{\rho \cdot Z}$$

$$\Delta P = \mu \cdot U_R \cdot \frac{Z}{d_f^2} \cdot f(a)$$

In cui ρ è la densità della fibra, μ la viscosità del gas, U_R la velocità del gas durante la prova di respirabilità ed $f(a)$ si esprime come:

$$f(a) = 64a^{1.5} \cdot (1 + 56a^3)$$

La Figura 7 correla la PFE ai parametri del mezzo filtrante seguendo la proporzionalità:

$$-\ln(1 - PFE) \propto \frac{a}{1-a} \cdot \frac{1}{d_f} \cdot Z = S(a, Z, d_f)$$

in cui viene introdotto per comodità il parametro S che è funzione del grado di impaccettamento, dello spessore

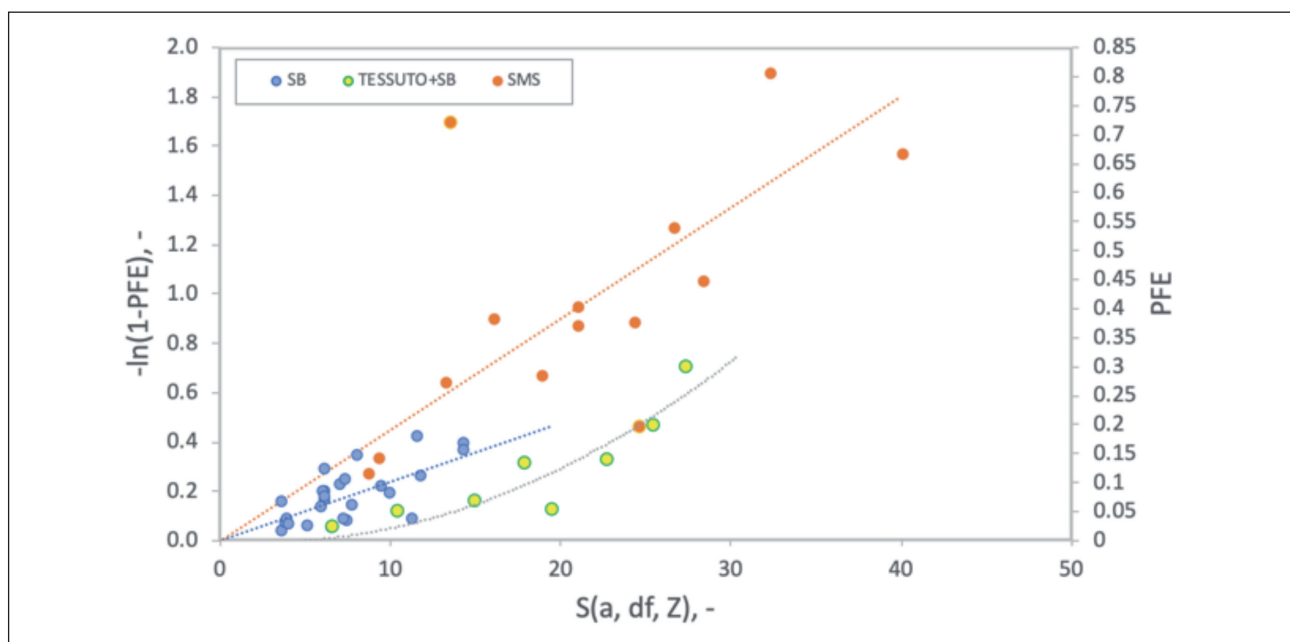


Figura 7. Correlazione tra PFE e valore del parametro S in funzione della tipologia di materiale filtrante

del materiale e del diametro delle fibre. I risultati sperimentali mostrano che, ad eccezione di alcuni tipi di tessuti tecnici impregnati, solo maschere prodotte a partire da SMS a più strati sono in grado di garantire efficienze di filtrazione superiori al 40%.

Tra gli SMS solo due valori sperimentali risultano fuori trend lineare. Uno dei valori, caratterizzato da una elevatissima efficienza, è caratterizzato da una percentuale di Meltblown nettamente superiore agli altri (circa l'80% contro il 30% in media degli altri materiali). Il valore inferiore è invece rappresentativo del caso dello stesso materiale impropriamente compresso e riscaldato presentato in Figura 4. I valori caratteristici degli Spunbond (SB) e degli assemblati tessuto-Spunbond deviano in maniera più o meno marcata dal comportamento degli SMS.

Nel caso degli SMS, per garantire il superamento della soglia critica del 20% di filtrazione che, come si evince dalle Figure 5 e 6, fornisce un valore di BFE superiore al 95%, appare necessario superare un valore di soglia del parametro S pari a 10. Il superamento di un valore di S pari a 20 è invece necessario per superare il 98% di BFE. Per un materiale composto unicamente da SB, i valori necessari per superare BFE del 95 e del 98% rispettivamente, sono $S=20$ e, per estrapolazione, $S=40$, mentre per assemblati tessuto-SB, risultano pari a $S=27$ e $S=35$.

Osservando i dati delle perdite di carico (respirabilità), si evince che i prodotti in tessuto analizzati fino ad ora non sono in grado di garantire valori di S che siano in grado di garantire contemporaneamente la BFE e la respirabilità richieste per classificare una mascherina chirurgica. Al contrario, gli SB potrebbero virtualmente verificare entrambi i requisiti e accreditarsi come possibili materiali per la produzione di maschere chirurgiche, quanto meno di Tipo I.

Sulla base delle considerazioni derivate da questo studio di caratterizzazione sull'utilizzo del parametro S per la scelta dei materiali idonei per la produzione di masche-

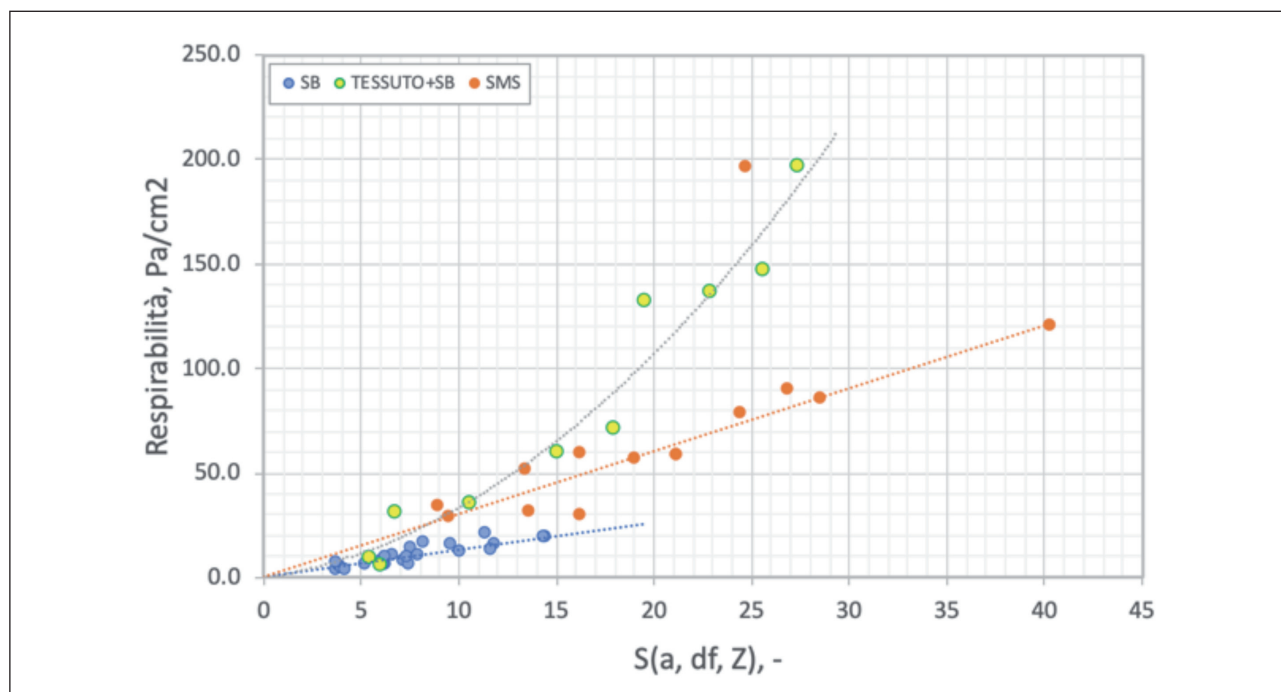
rine chirurgiche sarà possibile mettere a punto modelli previsionali in grado di fornire correlazioni tra proprietà morfologiche dei tessuti (grammatura complessiva e spessore) e proprietà filtranti, fornendo delle robuste linee guida per la preselezione dei materiali utilizzabili per la realizzazione di mascherine chirurgiche e per la configurazione degli assemblaggi, facilitando le operazioni di pre-screening e riducendo le prove di laboratorio alle sole strettamente necessarie per validare le prestazioni delle mascherine chirurgiche secondo la norma UNI EN 14683:2019.

Le correlazioni fisico-matematiche potranno essere utilizzate anche per definire criteri utili per l'individuazione di maschere protettive per la popolazione civile. Altri studi sono in corso per estendere le modellazioni matematiche e le prove sperimentali per verificare la riutilizzabilità di tessuti per maschere chirurgiche e l'eventuale rilascio di fibre di tessuto non tessuto da maschere riutilizzate.

Conclusioni

Sono stati riportati i risultati di uno studio sulle caratteristiche e le prestazioni di materiali e di mascherine chirurgiche prodotte nella fase 1 dell'emergenza COVID-19. Lo studio è stato effettuato dal presidio tecnico-scientifico istituito presso il Centro Servizi Metrologici e Tecnologici Avanzati (CeSMA) dell'Università degli Studi di Napoli Federico II per fornire alle aziende interessate servizi di consulenza, prova e misurazione, allo stato dell'arte e aderenti a rigorosi protocolli scientifici.

Le prove di caratterizzazione effettuate su 163 mascherine chirurgiche e/o materiali per la loro costruzione hanno permesso di individuare dei criteri di pre-screening in grado di semplificare la procedura di valutazione delle mascherine chirurgiche utilizzando metodi di valutazione dell'efficienza di filtrazione di polveri e di aerosol.



In particolare, si è osservato che una $PFE_{>650}$ superiore al 35% garantisce un livello di BFE superiore al 95% mentre valori della BFE superiori al 98% sono ottenuti quando il valore della $PFE_{>650}$ è superiore al 40%. La misura della PFE è una misura estremamente più semplice rispetto alla prova di BFE che richiede tempo, specifiche attrezzature e metodi per la sua realizzazione. Pertanto, attraverso tale misura è possibile individuare materiali in grado di garantire le prestazioni delle mascherine chirurgiche evitando laboriose e costose prove di laboratorio laddove non siano presenti tali condizioni. In ogni caso è importante sottolineare come, nel caso invece queste fossero verificate nel pre-screening, tutte le prove previste dalla norma UNI EN 14683:2019 saranno necessarie successivamente per validare le prestazioni delle mascherine chirurgiche.

Alcuni materiali provati hanno mostrato la possibilità di garantire elevate efficienze di filtrazione ma solo gli Spunbonded-Meltblown-Spunbonded (SMS), che sono stratificazioni di tessuto non tessuto a diverse grammature di Meltblown, riescono a garantire contemporaneamente alte efficienze di filtrazione polveri con i valori di perdite di carico (respirabilità) richiesti dalla norma per classificare una mascherina chirurgica come Tipo I/II/IIR. Infatti, i prodotti in tessuto fino ad ora analizzati non sono stati in grado di garantire contemporaneamente adeguati valori di BFE e di respirabilità. Al contrario, Spunbond di adeguata grammatura e spessore potrebbero virtualmente verificare entrambi i requisiti e accreditarsi come possibili materiali per la produzione di maschere chirurgiche, almeno di tipo I.

Ulteriori studi saranno necessari per verificare la possibilità di ottenere mascherine chirurgiche a basso costo e che possano essere riutilizzate in un'ottica di una maggiore sostenibilità ambientale e di una maggiore sicurezza degli approvvigionamenti.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato in parte finanziato dal POR Campania FESR 2014 - 2020 (CUP E68D20000220005) progetto "Potenziamento Presidio Operativo Federico II per Emergenza Sanitaria COVID-19".

Bibliografia

- 1) Decreto-Legge 17 marzo 2020, n. 18 "Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19" pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 70 del 17 marzo 2020.
- 2) UNI EN 14683: 2019. Maschere facciali ad uso medico - Requisiti e metodi di prova.
- 3) ISO 22609:2004. Clothing for protection against infectious agents — Medical face masks — Test method for resistance against penetration by synthetic blood (fixed volume, horizontally projected).
- 4) UNI EN ISO 10993-1:2010. Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 1: Valutazione e prove all'interno di un processo di gestione del rischio.
- 5) UNI EN ISO 10993-5:2009. Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 5: Prove per la citotossicità in vitro.
- 6) European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition, 2019.
- 7) UNI EN 13274-7:2019. Dispositivi di protezione delle vie respiratorie - Metodi di prova - Parte 7: Determinazione della penetrazione dei filtri antipolvere.
- 8) UNI EN 149:2009. Dispositivi di protezione delle vie respiratorie - Semimaschere filtranti antipolvere - Requisiti, prove, marcatura.
- 9) Politecnico di Milano Nota tecnica v 5.0 del 04/05/2020 consultato in data 30 maggio 2020 al sito: <https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/0c81f5f1-ef90-4417-afe2-8d659c21b4ab/NOTA+TECNICA+2-1+-+Scheda+materiali+approvati.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-0c81f5f1-ef90-4417-afe2-8d659c21b4ab-n4n8iMs>
- 10) Chapman, R.A., Applications of nonwovens in technical textiles, Woodhead Publishing Series on Textiles n. 102, Woodhead Publishing, Cambridge (UK) 2010.

Corrispondenza: Prof. Ivo Iavicoli, Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy, Phone: +39-081-7462430, ivo.iavicoli@unina.it

Pasquale Scopa¹, Anita Pasqua di Bisceglie¹, Federica De Lotto², Angelica Alfano³, Stefano Faiferri², Antonio Regazzo²

Musculoskeletal disorders and work-related musculoskeletal diseases among nursery school teachers: analysis in a sample in the city of Venice

¹ Medico del lavoro, Patronato INCA CGIL Veneto

² Medico legale, Patronato INCA CGIL Veneto

³ Responsabile settore Danni da lavoro, Patronato INCA CGIL Veneto

ABSTRACT. Objectives. Musculoskeletal disorders (MSD) represent one of the most relevant occupational problems. School teachers and particularly nursery school teachers (NST) are reported to have a high prevalence of MSD.

We aimed to estimate frequency of MSD in a sample of NST and to bring out cases of work-related musculoskeletal disorders (WRMSD) among these workers.

Design. Cross-sectional prevalence study.

Setting and participants. NST applying to the trade union patronage between December 2015 and December 2017 for problems of absence from work for health reasons have been proposed the compilation of the Italian version of the Nordic Questionnaire for musculoskeletal disorders. NST who reported MSD underwent medical examination performed by an occupational physician. In accordance with current legislation, certification of occupational disease was completed when a plausible occupational origin of the pathology could be identified.

Main outcome measures. MSD and WRMSD prevalence.

Results. Questionnaires were completed by 82 NST: 75 (91.5% of the sample) reported at least one MSD. 71 NST underwent medical examination. In 32 subjects (39% of the sample) a diagnosis of musculoskeletal pathology was formulated. Based on work history, 20 cases of probable occupational pathology were reported. Occupational etiology was ascertained for 12 subjects (14.6%): 11 cases of lumbar discopathy / lumbar disc herniation and 1 case of both lumbar disc herniation and tendinopathy of shoulder rotator cuff.

Conclusion. Prevalence of musculoskeletal disorders was high and the most frequently affected body sites were similar to those reported in the literature, confirming NST as a group at risk for developing both MSD and WRMSD. Results indicate the importance of taking primary and secondary prevention actions to protect the health of NST.

Key words: musculoskeletal disorders, work-related musculoskeletal diseases, nursery school teachers.

RIASSUNTO. DISTURBI MUSCOLO-SCHELETRICI E MALATTIE PROFESSIONALI NEGLI EDUCATORI DI ASILO NIDO: ANALISI IN UN CAMPIONE DI EDUCATRICI DELLA CITTÀ DI VENEZIA.

Obiettivi. I disturbi muscolo-scheletrici rappresentano uno dei problemi più rilevanti in ambito occupazionale. Gli insegnanti scolastici e soprattutto gli educatori di asilo nido presentano un'elevata prevalenza di disturbi muscolo-scheletrici.

Misurazione della frequenza di disturbi muscolo-scheletrici in un campione di educatrici di asilo nido ed emersione di casi di patologie muscolo-scheletriche correlate al lavoro.

Disegno. Studio trasversale di prevalenza.

Setting e partecipanti. Alle educatrici di asilo nido che fra dicembre 2015 e dicembre 2017 si rivolgevano al patronato

Objectives

Musculoskeletal disorders (MSD) represent one of the most relevant occupational problems. MSD include several inflammatory and degenerative conditions involving muscles, bones, tendons, ligaments, joints and nerves. They can have a negative impact on quality of life and on working life in terms of absenteeism, work inability and compensation claims (1,2,3). School teachers and particularly nursery school teachers (NST) are reported to have a high prevalence of MSD (4,5). The work duties of school teachers can involve the prolonged maintenance of incongruous postures for different musculoskeletal districts. Moreover, NST carry out teaching and nurturing activities to children under the age of 6, requiring therefore also significant physical resources. Indeed NST are constantly required to lift, bend or carry children, sit on small seats or on the floor to take care of, play with and interact with children (6). Nevertheless, while some studies have examined the prevalence of MSD among school teachers (5,7), few studies have yet been performed to analyze MSD among NST (4,8,9).

The aims of our research were therefore: to estimate the frequency of MSD in a sample of nursery educators; to bring out cases of work-related musculoskeletal disorders (WRMSD) in this category of workers; to identify risk factors for the development of MSD and WRMSD in order to suggest indication for preventive strategies.

Setting and participants

NST who applied to the trade union patronage between December 2015 and December 2017 for problems related to absence from work for health reasons have been proposed, on a voluntary basis and after signing of informed consent, compilation of the Italian version of the Nordic Questionnaire for musculoskeletal disorders (10). NST who reported MSD underwent a medical examination and thorough pathological and occupational history performed by an occupational physician. If applicable, additional diagnostic tests have been prescribed and therapeutic indications provided. Individual and non-occupational factors were also considered to evaluate the occupational etiology

per problemi di salute comportanti assenza dal lavoro è stata proposta la compilazione del questionario Nordic per i disturbi muscolo-scheletrici. Le educatrici che segnalavano tali disturbi sono state sottoposte a valutazione da parte di un medico del lavoro. In base alla normativa vigente, nei casi di plausibile origine occupazionale delle patologie riscontrate, è stato compilato il primo certificato di malattia professionale. **Risultati.** Il questionario è stato compilato da 82 educatrici: 75 (91.5% del campione) segnalavano almeno un disturbo muscolo-scheletrico. 71 sono state sottoposte a valutazione medica. Per 32 soggetti (39% del campione) è stata diagnosticata una patologia. In base all'anamnesi lavorativa sono stati segnalati 20 casi di patologia professionale. L'etiologia occupazionale è stata accertata per 12 educatrici (14.6%): 11 casi di discopatia/ernia discale del tratto lombare ed un caso di ernia discale del tratto lombare e concomitante tendinopatia della cuffia dei rotatori di spalla. **Conclusioni.** La prevalenza di disturbi muscolo-scheletrici riscontrata era elevata e le sedi corporee più frequentemente interessate erano simili a quelle riportate in letteratura, confermando le educatrici di asilo nido come gruppo di lavoratori a rischio per lo sviluppo sia di disturbi muscolo-scheletrici che di malattie professionali. I risultati indicano l'importanza di misure di prevenzione primaria e secondaria per tutelare la salute di questi lavoratori.

Parole chiave: disturbi muscolo-scheletrici, malattie professionali muscolo-scheletriche, educatrici di asilo nido.

of diseases. In accordance with current legislation, certification of occupational disease was completed for cases in which a plausible occupational origin of the pathology could be identified consistently with the relevant guidelines of Italian Society of Occupational Medicine (SIML) and with Operational addresses for emergence and prevention provided by National Italian Insurance Institute for Occupational Injuries (INAIL), Veneto Region and Venice Hospital's Department of Prevention (11,12).

Results

Between December 2015 and December 2017, 82 NST working in municipal nurseries of the city of Venice referring to the trade union patronage for problems related to job absences due to health problems have consented to complete the Italian version of the Nordic questionnaire. They were all women, mean age 53.5 ± 9 years, and with a mean seniority in the NST task of 29.1 ± 9.5 years (Table II). Seven questionnaires were negative for MSD. Among the 75 positive questionnaires for MSD, 63 were positive for disorders of a single body district and 12 for 2 or more body districts. 50 questionnaires were positive for low back pain, 15 for neck pain, 5 for shoulder pain, 3 for knee pain and 2 for ankle pain. Four of the 75 NST with positive questionnaire did not want to undergo medical examination. Therefore 71 NST were examined by an occupational health specialist, who carried out thorough occupational and pathological anamnesis. Fourteen workers were found to have changed both job qualification and job task due to health problems, in 10 cases of musculoskeletal nature. These 10 workers were included in data analysis. At the time of medical evaluation, therefore, these workers

were no longer NST but were assigned to administrative tasks by an average period of 7.5 ± 8 years.

For the 57 effective NST, an in-depth medical history was then conducted to identify the possible occupational origin of the complained MSD. In 21 among these cases the diagnostic tests already carried out by the workers or prescribed by the occupational physician did not show signs indicating a disease diagnosis. Four workers did not complete the diagnostic tests or the evaluation process.

The NST sample examined ($n = 82$) showed 75 questionnaires positive for musculoskeletal disorders, corresponding to 91.5% self-reported MSD prevalence (Table I).

Nordic Questionnaire includes three sections providing information on: general features of the subject; a summary picture of disorders (discomfort, soreness, pain) and / or disabilities (intended as an impediment to perform normal work and / or non-occupational activities) in nine body regions; nine specific cards investigating the presence of disorders and / or disabilities at specific body regions.

Mean age of NST with self-reported MSD was 50.7 ± 6.6 years and their seniority as NST was 26.4 ± 9.6 years (Table II). Considering symptomatic NST who underwent medical examination ($n = 71$), a musculoskeletal disease was ascertained in 32 individuals, and therefore musculoskeletal diseases prevalence was 39%. The mean age of NST with musculoskeletal symptoms and an established MSD ($n = 32$) was 51.9 ± 9.2 years and their seniority as NST was 27.1 ± 10.0 years (Table II).

Among these 32 symptomatic NST with ascertained musculoskeletal disease, 20 (62.5%) had low back pain, 5 (15.6%) shoulder pain, 3 (9.3%) knee pain, 2 (6.2%) ankle pain and 2 (6.2%) cervical pain as the only symptom. 20 (62.5 %) NST had pain in more than one body district and 9 (28.1%) in more than 3 body districts.

Our research also aimed to bring out cases of work-related musculoskeletal disorders (WRMSD). Therefore in occupational anamnesis we researched and evaluated elements suggested by the pertinent literature to identify potential causal links between the pathologies and the working activity. Individual and non-occupational factors were also considered to evaluate the occupational etiology of diseases. Occupational anamnesis was suggestive for WRMSD in 20 of the 32 NST with a diagnosed disease: 16 with herniated disc or discal protrusion of the lumbar spine, 3 with tendinopathy of the shoulder rotator cuff and 2 with knee meniscopathy. Three subjects presented more than one pathology. These subjects ($n = 20$) had an average age of 54.9 ± 6.9 years and average seniority as NST of 27.8 ± 10.3 years (Table II). For these 20 workers, the

Table I. Demographic characteristics of study participants

	Prevalence (%)
Self-reported MSD	95.1
Ascertained MSD	39.0
Ascertained WRMSD	14.6

first certificate of occupational disease was completed and the report was sent to the recipients required by current legislation. The reported occupational diseases have been recognized for 12 NST (mean age 53.4 ± 7.5 years; average seniority as NST 26 ± 10.8 years): 11 cases of lumbar disc herniation and one case of both herniated lumbar disc and tendinopathy of shoulder rotator cuff. Therefore, in our sample, prevalence of WRMSD was 14.6% (Table II).

Discussion and conclusion

Overall prevalence of self-reported MSD detected in our study sample was 91.5%, higher than values found among previously studied school teachers populations (5,9,13). This is probably explainable by the fact that in many studies disorders prevalence only for a specific body site has been sought. In most of the relevant published surveys, to assess MSD Authors used self-developed questionnaires or standardized questionnaires as in the case of the Nordic Questionnaire that we have adopted in our research. Further Authors used different questionnaires such as the Nortwick Neck Pain Questionnaire, the Job Content questionnaires and the Subjective Health Complaints Questionnaire (14-27). In agreement with Erick and Smith we considered essential to combine data collection on MSD through a standardized questionnaire with anamnestic and clinical evaluation in order to obtain more accurate results (4,28).

We found low back pain to be the most frequently reported MSD among school teachers, according to the results of other studies. The prevalence of neck and/or shoulder pain we found (22.8%) was lower than in other studies. This is probably because several of those studies concerned music teachers, among whom a greater prevalence of pain in these body sites was highlighted. The prevalence of lower limb pain we found (15.5%) is included in the range of values found in studies that have considered this body district (4).

Few studies have considered the prevalence of MSD among NST, with heterogeneous results: 40% in a Swedish study; 61% in a U.S.A. study; 34.7% and 63.3% for upper limbs and spine symptoms in Italy (4,29,30).

Back pain is the most commonly reported MSD both among school teachers as a whole and among NST (4,9,16,17,26,27,30). This is due to the peculiar working methods of the NST, which must frequently lift, bend or carry children, play with and interact with children.

In addition to data obtained through questionnaires, clinical and anamnestic evaluation allowed us to obtain more accurate details regarding both the nature of the musculoskeletal pathology and the actual methods of carrying out the work activity.

We diagnosed documented pathology in 32 of the 75 NST who reported musculoskeletal disorders in the questionnaire.

Occupational anamnesis allowed us to highlight the cases in which the operations carried out in the performance of the duties were habitual and systematic, being a source of biomechanical occupational overload for the body site affected by the diagnosed pathology.

All the workers we examined worked full-time for 36 hours a week with NST jobs in various nurseries in the Municipality of Venice.

They were responsible for care of infants and children aged between 6 months and 3 years, in a number ranging between 15 and 20 per day, depending on organizational needs. The organization of the work of the educators provides that in the time slot between 10:30 and 13:30 there is the coexistence of two workers and only one in the remaining parts of working time. In this way, the worker took care of no less than 10 children during the time bands of coexistence of two NST and 12-15 in the other, and temporally prevailing, circumstances. Job tasks encompassed infants and children reception, taking them from the stroller or from the arms of the parents, their arrangement in beds or cribs, their lifting and positioning on the changing table for hygiene and changing diapers (operations carried out not less than 15 times in the morning, and in any case according to individual needs) with subsequent repositioning in beds or cribs, the withdrawal and positioning on a high chair for the snack and for the meal with subsequent relocation at rest, their picking up and positioning on / from pots placed on the ground to perform the physiological functions, their picking up and positioning towards / from mats placed on the floor for children of intermediate age and relocation in bed / cradle, the

Table II. Prevalence of self-reported MSD, ascertained MSD and ascertained WRMSD

	n	Female gender (%)	Age (years; mean $\pm$ SD)	Seniority as NST (years; mean $\pm$ SD)
Overall NST sample	82	100	53.5 ± 9	29.1 ± 9.5
NST with self-reported MSD	75	100	50.7 ± 6.6	26.4 ± 9.6
Symptomatic NST with ascertained musculoskeletal disease	32	100	51.9 ± 6.9	27.1 ± 10.0
NST with probable WRMSD	20	100	54.9 ± 6.9	27.8 ± 10.3
NST with ascertained WRMSD	12	100	53.4 ± 7.5	26.0 ± 10.8

conferment to parents at the end of the working day. It was also necessary to withdraw the infants whenever they cried and therefore to comfort them. Frequency of manual handling of children resulted to be inversely proportional to their age. The cradles and cots had a low support surface and side rails of considerable height, entailing the need for the NST to bend the trunk in association with a significant front dislocation during withdrawal and support phases of the baby / infant on the cot / crib. Also withdrawal / support operations from / to the high chair for meals feeding and from / to the carpets on the floor for gaming / education sessions involved incongruous movements of the spine.

The above-mentioned working phases had been identified as biomechanical risk factors for NST already in an Italian research published in 1988 (31). Based on clinical and anamnestic elements indicated by literature we identified 20 cases of probable WRMSD. In 12 of these cases the occupational origin of the disease was ascertained, for the most part pathologies of lumbar spine.

MSD are a relevant problem because they involve suffering to the individual with a consequent need for absence from work. In our study we highlighted a high prevalence of MSD among NST, especially in the spine, and also a significant number of ascertained occupational diseases.

The high prevalence of MSD we found is consistent with results published in literature, both with regard to school teachers in general and the specific subgroup of NST. Our study is in agreement with others published about the most frequently reported site of disorders – spine – followed by neck / shoulders and lower limbs.

The high frequency of musculoskeletal disorders and the occupational origin of the diseases found in this study clearly indicate the need for primary and secondary prevention interventions of musculoskeletal disorders to be addressed to nursery school educators. With this in mind, an effort is required to design the environments and work furnishings that consider ergonomic aspects.

Proper information and training on health risks should be addressed to these workers. An accurate health surveillance activity should also be directed to these workers to detect early musculoskeletal disorders and to indicate the appropriate early treatments. This could avoid the chronicity of the disorders, limiting the onset of work-related pathologies, the absence from work and in some cases the removal from work. In our sample we found that 10 of the 14 job qualification and job task changes were due to musculoskeletal disorders. This reinforces the need for greater cooperation of the actors involved in the process of assessment and management of biomechanical overload risk for nursery school educators.

The present study has some limitations. The most relevant is its cross-sectional design. Further longitudinal studies are needed to understand the associations between disorders and diseases with other occupational risk factors. NST assignment to the classes included one year of activity with the infants alternating with one year with older children. This did not allow us to perform correlation analysis between the prevalence of the diseases found

and the duration of exposure. The inclusion of subjects in the study sample on a voluntary basis did not allow us to obtain the sample size required for inferences on the prevalence of disorders and diseases observed on larger working populations or on other kinds of teachers. However, our study is the first in Italy to investigate the phenomenon of MSD and WRMSD among NST. An element of strength is the use of self-reported information collected with a standardized and validated questionnaire, supplemented by a clinical and anamnestic evaluation to increase the reliability of the results.

In conclusion, this paper aimed to highlight the size and relevance of MSD and WRMSD among nursery school educators by analyzing a sample of workers by integrating both self-reported information and a medical assessment. The prevalence of musculoskeletal disorders was high and the most frequently affected body sites were similar to those reported in the literature, confirming NST as a group at risk for developing both MSD and WRMSD. Results indicate the importance of taking primary and secondary prevention actions to protect the health of nursery school educators.

No financial support has been provided for this research.

References

- 1) Miranda H, Kaila-Kangas L, Heliovaara M, PaiLeino-Arjias P, Haukka E, Juha LJ, Viikari-Juntura E. Musculoskeletal pain and its effects on work ability in a general working population. *Occup Environ Med* 2010; 67(7): 449-455.
- 2) Widanarko B, Legg S, Stevenson M, Devereux J, Eng A, Cheng S, Pearce N. Prevalence and work-related absenteeism due to low back symptoms. *Appl Ergon*. 2012; 43(4): 727-737.
- 3) Bailey TS, Dollard MF, McLinton SS, Richards PA. Psychosocial safety climate, psychosocial and physical factors in the aetiology of musculoskeletal disorder symptoms and workplace injury compensation claims. *Work Stress* 2015; 29(2): 190-211.
- 4) Grant KA, Habes DJ, Tepper AL. Work activities and musculoskeletal complaint among preschool workers. *Appl Ergon* 1995; 26(6): 405-410.
- 5) Erick NP, Smith DR. A systematic review of musculoskeletal disorders among school teachers. *BMC Musculoskeletal disorders* 2011; 12: 260.
- 6) Gratz RR, Claffey A, King P, Scheuer G. The Physical demands and ergonomics of working with young children. *Early Child Dev Care* 2002; 172(6): 531-537.
- 7) Scheuch K, Haufe E, Seibt R. Teachers' health. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 347-356.
- 8) Pillastrini P, Mugnai R, Bertozzi L, Costi S, Curti S, Mattioli S, Violante FS. Effectiveness of an at-work exercise program in the prevention and management of neck and low back complaints in nursery school teachers. *Ind Health* 2009; 47(4): 349-354.
- 9) Converso D, Viotti S, Sottimano I, Cascio V, Guidetti G. Musculoskeletal disorders among preschool teachers: analyzing the relationships among relational demands, work meaning and intention to leave the job. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2018; 19: 156.
- 10) Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, Vinterberg H, Biering-Sorensen F, Andersson G, et al. Standardised Nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Appl Ergon* 1987; 18(3): 233-237.
- 11) Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale. *Patologie lavoro-correlate. Iter diagnostico, gestione e riconoscimento*. Parma, Italy: Nuova Editrice Berti, 2015.
- 12) Regione del Veneto, ULSS 12 Veneziana, INAIL-Direzione Regionale Veneto. (2013). *Malattie professionali. Indirizzi operativi*

- per l'emersione e la prevenzione. Available online at: <http://www.ulss12.ve.it/docs/.../1-linee%20guida%20malattie%20professionali%2044.pdf> (last accessed 31-10-2018)
- 13) Gomes da Costa de Ceballos A, Barreto Santos G. Factors associated with musculoskeletal pain among teachers: sociodemographic aspects, general health and well-being at work. *Rev Bras Epidemiol* 2015; 18(3): 702-715.
 - 14) Cardoso JP, De Queiroz Batista Ribeiro I, Maria de Araujo T, Carvalho FM, José Farias Borges dos Reis E. Prevalence of musculoskeletal pain among teachers. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2009; 12(4): 1-10.
 - 15) Allsop L, Ackland T. The prevalence of playing-related musculoskeletal disorders in relation to piano players' playing techniques and practising strategies. *Music Performance Research* 2010; 3(1): 61-78.
 - 16) Korkmaz NC, Cavlak U, Telci EA. Musculoskeletal pain, associated risk factors and coping strategies in school teachers. *Scientific Research and Essays* 2011; 6(3): 649-657.
 - 17) Ono Y, Shimaoka M, Hiruta S, Takeuchi Y. Low back pain among cooks in nursery schools. *Ind Health* 1997; 35(2): 194-201.
 - 18) Yamamoto N, Saeki K, Kurumatani N. Work-related musculoskeletal disorders and associated risk factors in teachers of physically and intellectually disabled pupils. *Journal of Nara Medical Association* 2003; 54(2): 83-101.
 - 19) Stergioulas A, Filippou DK, Triga A, Grigoriadis E, Shipkow CD. Low back pain in physical education teachers. *Folia Med (Plovdiv)* 2004; 46(3): 51-55.
 - 20) Ono Y, Imaeda T, Shimaoka M, Hiruta S, Hattori Y, Ando S, Hori F, Tatsumi A. Associations of length of the employment and working conditions with neck, shoulder and arm pain among nursery school teachers. *Ind Health* 2002; 40(2): 149-158.
 - 21) Kovess-Masfety V, Sevilla-Dedieu C, Rios-Seidel C, Nerrière E, Chan Chee C. DO teachers have more health problems? Results from a French cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2006; 6(1): 101-113.
 - 22) Samad NIA, Abdullah H, Moin S, Tamrin SBM, Hashim Z. Prevalence of low back pain and its risk factors among school teachers. *American Journal of Applied Sciences* 2010; 7(5): 634-639.
 - 23) Fjellman-Wiklund A, Sundelin G. Musculoskeletal discomfort of music teachers: an eight-year perspective and psychosocial work factors. *Int J Occup Environ Health* 1998; 4(2): 89-98.
 - 24) Jin K, Sorock GS, Courtney TK. Prevalence of low back pain in three occupational groups in Shanghai, People's Republic of China. *J Safety Res* 2004; 35(1): 23-28.
 - 25) Chiu TW, Lau KT, Ho CW, Ma MC, Yeung TF, Cheung PM. A study on the prevalence and risk factors for neck pain in secondary school teachers. *Public Health* 2006; 120(6): 563-565.
 - 26) Tsuboi H, Takeuchi K, Watanabe M, Hori R, Kobayashi F. Psychosocial factors related to low back pain among school personnel in Nagoya, Japan. *Ind Health* 2002; 40(3): 266-271.
 - 27) Chong EI, Chan AH. Subjective health complaints of teachers from primary and secondary school in Hong Kong. *Int J Occup Saf Ergon* 2010; 16(1): 23-29.
 - 28) Erick NP, Smith DR. Musculoskeletal disorders in the teaching profession: an emerging workplace hazard with significant repercussions for developing countries. *Industrial Health* 2015; 53: 385-386.
 - 29) Brulin C, Goine H, Edlund C, Knutsson A. Prevalence of long-term sick leave among female home care personnel in northern Sweden. *Journal of Occupational Rehabilitation* 1998; 8(2): 103-111.
 - 30) Sottimano I, Viotti S, Guidetti G, Cascio V, Converso D. "Mi spezzo e mi piego". Posture, sollevamenti e disturbi muscoloscheletrici tra insegnanti prescolari. *Med Lav* 2018; 109(5): 363-374.
 - 31) Candela S, Ferri F, Gattei D, Colombini D, Occhipinti E. Aspetti ergonomici nel lavoro delle educatrici degli asili-nido. In *Società Italiana di Ergonomia, IV Congresso Nazionale – Atti – Volume 1*. Ischia, 12-14 Maggio 1988. Napoli: CUEN, 1988; 147-154.

Correspondence: Pasquale Scopa, Via Aquileia 6, 35139 Padova (PD), Italy, Phone: 00393406012969, pasqualescopa@yahoo.it

Fabrizio Cedrone¹, Omar Enzo Santangelo², Sandro Provenzano², Enrico Alagna², Giulia Dallagiacoma³, Angelo D'Ambrosio⁴, Gianluca Voglino⁴, Vincenza Gianfredi⁵

Attitude of students of health professions towards a health care workers' mandatory vaccination: a multi-center cross-sectional survey

¹ Post-Graduate School of Hygiene and Preventive Medicine, Department of Medicine and Aging, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy

² Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care 'Giuseppe D'Alessandro', University of Palermo, Palermo, Italy

³ School of Hygiene and Preventive Medicine, Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy

⁴ Department of Public Health University of Torino, Torino, Italy

⁵ Post-Graduate School of Hygiene and Preventive Medicine, Department of Experimental Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy

ABSTRACT. *Introduction. Seasonal influenza epidemics represent a cost that affects companies in terms of sick leave and lost productivity, therefore vaccination can improve occupational health. The vaccination of Healthcare Workers (HCW) has a dual function because in addition to protecting the workers, it also protects the most fragile patients. The students of medical and nursing degree courses, as well as other health professions, attend the workplace daily and are similar to workers in Legislative Decree 81/08. The purpose of this research is to assess the prevalence of students who are in favor of the introduction of a mandatory vaccination for healthcare workers, and to investigate what factors predispose them to be favorable. Methods. We performed a multi-center cross-sectional study using a validated questionnaire in a sample of students from different university courses from October 10th, 2017 to September 30th, 2018. For qualitative variables, absolute and relative frequencies, and for categorical variables Pearson's Chi-square test (χ^2) were calculated. A multivariable logistic regression model was used.*

Results. A total of 3131 questionnaires were completed by 2132 women and 999 men. The prevalence of students who are favorable to the introduction of a mandatory flu vaccination is 87.3% and that this data is linked to the female gender (aOR 1.52 CI 95% 1.12-2.06), being a medical student compared to nursing (aOR 2.14 CI 95% 1.45-3.17), coming from central Italy (aOR 3.08 CI 95% 2.11-4.51) and northern Italy (aOR 3.09 CI 95% 2.12-4.49) compared to Southern Italy and the Islands, wanting to get vaccinated for the next season (aOR 6.37 CI 95% 3.73-10.88), declaring to have a good/excellent level of knowledge on vaccine-preventable diseases (aOR 1.44 CI 95% 1.04-1.99), planning a recommendation based on ministerial indications (aOR 2.12 CI 95% 1.28-2.30) and having received requests for clarification on vaccinations (aOR 2.02 CI 95% 1.44-2.85).

Discussion. The sample of university students showed to be largely in agreement with the introduction of mandatory vaccination for HCW, which is important for the prevention of influenza virus in the workplace. To increase adherence of healthcare workers to vaccination campaigns against seasonal influenza in the workplace, it is necessary that operative strategies are implemented with educational messages.

Key words: mandatory vaccination, survey, university students, prevention, workplaces.

RIASSUNTO. ATTEGGIAMENTO DEGLI STUDENTI DELLE PROFESSIONI SANITARIE NEI CONFRONTI DELLA VACCINAZIONE OBBLIGATORIA NEI PROFESSIONISTI SANITARI: UN'INDAGINE TRASVERSALE MULTICENTRICA.

Introduzione. le epidemie influenzali stagionali rappresentano un costo per le aziende in termini di congedi per malattia e

Introduction

Seasonal influenza epidemics not only represent a direct cost to national health services in terms of hospitalization and outpatient visits, but they also affect companies, accounting for 10-12% of total sick leave and causing annual losses in productivity (1,2). Influenza is a preventable disease through vaccination (3) and worker compliance to this practice can improve the health of the workplace, so it must be encouraged (4,5).

The 2017-2019 Italian National Immunization Plan considers of primary importance for healthcare workers (HCW) the administration of 7 vaccines: against hepatitis B, varicella, rubella, measles, mumps, pertussis and influenza (6). The same vaccinations indicated for HCW are strongly recommended for university students enrolled in health professions degree courses. The World Health Organization and the US Centers for Disease Control and Prevention also recommend influenza vaccination for health workers and health professions' trainees in order to protect both themselves and their patients (7,8).

As a matter of fact, undergraduate students during their clinical clerkships share the same work environments and tasks as HCW, and are exposed to the same chemical, physical, biological and psychosocial risks (9,10).

Immunization of health professionals has been associated with improvements in patient safety and decreased hospital-related morbidity and mortality (11-16). In addition, vaccination of health workers can reduce sick leaves in the workplace, provide economic benefits to health systems and increase cost savings for healthcare organizations (17).

A much-discussed strategy to increase vaccination coverage is to make flu vaccinations mandatory for healthcare workers. A consent to this strategy, where other ones had previously failed, has been given by the "Pisa card" signed by several scientific societies, including the Italian Society of Occupational Medicine and the Italian Society of Hygiene (18). In this context, the assessment of beliefs, attitudes and knowledge of HCW and students of health professions on influenza and influenza vaccine can be useful for planning tailored influenza vaccination campaigns and therefore improve vaccination rates (19,20).

perdita di produttività e la vaccinazione può migliorare nei luoghi di lavoro. La vaccinazione dei lavoratori nel settore sanitario ha una doppia funzione perché oltre a proteggere il lavoratore protegge anche i pazienti più fragili. Gli studenti dei corsi di laurea in medicina e infermieristica e altre professioni sanitarie frequentano i luoghi di lavoro e assimilati a lavoratori nel Decreto legislativo 81/08. Lo scopo di questa ricerca è valutare la prevalenza di studenti che sono favorevoli all'introduzione di un obbligo vaccinale per i professionisti sanitari e quali fattori li predispongono a essere favorevoli.

Metodi. Abbiamo eseguito uno studio cross-sectional multicentrico utilizzando un questionario validato in un campione di studenti di corsi diversi nel periodo dal 10 ottobre 2017 e al 30 settembre 2018. Per le variabili qualitative, le frequenze assolute e relative e per le variabili categoriali è stato calcolato il test chi quadrato di Pearson (χ^2). È stato utilizzato un modello di regressione logistica multivariabile.

Risultati. 3131 questionari sono stati completati da 2132 donne e 999 uomini, la prevalenza degli studenti favorevoli all'introduzione di una vaccinazione antinfluenzale obbligatoria per i lavoratori è dell'87,3%. Questa predisposizione è legata al genere femminile (aOR 1,52 IC 95% 1,12-2,06), all'essere studente di medicina rispetto allo studente di scienze infermieristiche (aOR 2,14 IC 95% 1,45-3,17), all'essere dell'Italia Centrale (AOR 3,08 CI 95% 2,11-4,51) e Nord Italia (aOR 3,09 CI 95% 2,12-4,49) rispetto al Sud e alle Isole, al dichiarare di vaccinarsi per la prossima stagione (aOR 6,37 CI 95% 3,73-10,88), di avere un buon/eccellente livello di conoscenza delle malattie prevenibili con vaccino (aOR 1,44 CI 95% 1,04-1,99), di dare raccomandazione basate su indicazioni ministeriali (aOR 2,12 CI 95% 1,28-2,30), di aver ricevuto richieste di chiarimento sulle vaccinazioni (aOR 2,02 CI 95% 1,44-2,85).

Discussione. Il campione di studenti universitari ha mostrato di essere in gran parte d'accordo con l'introduzione dell'obbligo di vaccinazione per i lavoratori nel settore sanitario, questo fatto è di buon auspicio per la prevenzione del virus dell'influenza sul posto di lavoro. Per aumentare l'aderenza alle campagne di vaccinazione contro l'influenza sul posto di lavoro degli operatori sanitari è necessario che le strategie operative siano implementate con messaggi educativi.

Parole chiave: obbligo vaccinale, questionario, studenti universitari, prevenzione, luoghi di lavoro.

All students enrolled in health professions programs were eligible for inclusion in the study, regardless of age and year of study. The recruitment was on a voluntary basis and written informed consent was obtained from all participants. An on-line, self-reported and anonymous questionnaire was developed using Google forms ®. All data collected was stored anonymously in a computerized database; the file was protected by password, only known to the researchers. The study was approved by the local Ethical Committee of the University of Perugia (Comitato Universitario di Bioetica), Reference Number 2017-20R. The study was introduced to the students by a member of the research group during a lecture on hygiene and preventive medicine. The researcher explained the rationale for the study, and the modalities of participation. The students were then provided with a Quick Response (QR) code redirecting to the online questionnaire.

Study size

The sample size has been defined considering the number of students enrolled in the different university courses selected for the project. The population of reference was calculated considering the number of students admitted in each degree course in the last academic year and multiplied by the duration of the course; for practical reasons and to be more conservative we assumed the number of enrolled students in every year to be fixed. The total number of students resulted to be 49643. Our sample size was calculated using the EpiInfo software. The sample size calculation was computed considering a 95% confidence level and a 5% margin of error; since the expected proportion of vaccine-hesitant individuals is the object of study and is therefore unknown, we set a conservative expected rate of 50% (in order to maximize the required sample size). These parameters resulted in 382 interviews to be performed. To be more conservative, we doubled the number to 764 questionnaires, as the minimum standard for the study results to be accepted.

Questionnaire

The survey was opened on October 10th, 2017 and closed on September 30th, 2018, corresponding to the beginning and the end of the academic year. The survey included 21 questions covering the following areas of interest: i) demographic characteristics of the respondents, ii) personal experiences of seasonal influenza, iii) whether or not they would consider themselves as a high risk group for flu, iv) main source of information on vaccines, v) attitude towards recommended vaccinations, vi) participation in vaccination campaigns during their clinical clerkships, and vii) opinion on mandatory vaccination. The questionnaire, validated in previously published studies (21), included 20 multiple-choice items and 1 open-ended question. The multiple-choice items permitted only one answer. The questionnaire was developed and validated by the Committee of Medical Residents of the Italian Society of Hygiene and Preventive; the target population consisted of all Italian Public Health Residents. Because the aim of our study was to assess the knowledge, attitude and beliefs of Health Professions students on this topic, we adapted

Aim of the study

The purpose of this multicenter cross-sectional study is to assess, through a survey, the prevalence of university students of health professions who are in favor of mandatory vaccination and, through a statistical analysis, to evaluate the factors that predispose them to be favorable to this strategy.

Materials and Methods

Study design

We performed a multi-center cross-sectional study using a validated questionnaire available in literature (21). The study was developed within the Committee of Medical Residents of the Italian Society of Hygiene and Preventive Medicine. Each Public Health Resident, willing to conduct the study, was responsible for survey administration at his/her university.

the questionnaire to our purpose applying some minor modifications to the original model. Moreover, because in 2017 the Italian Ministry of Health reinforced the law on mandatory vaccinations, we added two questions assessing their opinion on this issue. Lastly, at the beginning of the questionnaire we placed an introductory message containing information about the aims of the study and the research team. The survey lasted no more than 15 minutes.

Statistical Analysis

For all qualitative variables, absolute and relative frequencies were calculated; categorical variables were analyzed by Pearson's Chi-square test (χ^2).

A multivariable logistic regression was performed, considering it as a dependent variable "How would you evaluate the possible introduction of mandatory vaccination for healthcare workers? Favorable", in order to evaluate the role of the variables of the questionnaire, the covariates to be included into the final model were selected using a stepwise backward selection process, with a univariate p-value <0.25 as the main criterion (22). The statistical significance level chosen for all analyzes was 0.05. The results were analyzed using the STATA statistical software version 14 (23). Results are expressed as adjusted Odds Ratio (aOR) with 95% Confidence Intervals (95% CI).

Results

A total of 3131 questionnaires were completed by 2132 women and 999 men, representing respectively 68.09% and 31.91% of the sample. The sample has an average age of 23.41 years (standard deviation 3.69), 40.11% coming from Northern Italy, 28.39% from Central Italy and 31.49% from Southern Italy and the Islands. 38.93% of the student sample was enrolled in medical school, 33.06% in nursing and the remaining 28.01% in other health professions. The characteristics of the sample are summarized in Table I.

Table I. Demographic characteristics of the sample

Variables		N (%)
Gender	Female	2132 (68.09)
	Male	999 (31.91)
Mean age (SD)	23.41 (3.69)	
Age group	≤23 years old	1251 (39.96)
	>23 years old	1880 (60.04)
Degree Course	Medicine and surgery	1219 (38.93)
	Nursing	1035 (33.06)
	Other	877 (28.01)
Geographic area	North	1256 (40.11)
	Center	889 (28.39)
	South and Islands	989 (31.49)
Total	3131 (100)	

Out of the total sample, 2734 individuals were favorable to the introduction of a mandatory flu vaccination and only 397 were either against or indifferent, with a prevalence of favorable students of 87.3%. Females have greater prevalence (88.98) than those in favor compared to males (83.78) and this difference is statistically significant ($p < 0.001$). The results of the answers for each question in the questionnaire are shown in Table II.

The multivariate analysis showed that the predisposition to be favorable to a mandatory flu vaccination is linked to the female gender (aOR 1.53 CI 95% 1.13-2.08). Medical students are more likely to be in favor of mandatory flu vaccination, compared to nursing students (aOR 2.13 CI 95% 1.44-3.15). The students from central Italy (aOR 3.07 CI 95% 2.11-4.48) and northern Italy (aOR 3.14 CI 95% 2.16-4.55) are more favorable than students from Southern Italy and the Islands. Those who declared they want to get vaccinated for the next flu season (aOR 6.83 CI 95% 4.20-11.10), who have a good/excellent level of knowledge of vaccine-preventable diseases (aOR 1.42 CI 95% 1.03-1.96), who agree with planning a recommendation based on ministerial indications (aOR 2.32 CI 95% 1.60-3.36), and those who had received requests for clarification on vaccinations (aOR 2.00 CI 95% 1.43-2.79) are more predisposed to be favorable to mandatory flu vaccination. All the results of the statistical analysis are summarized in Table III.

Discussion

The sample of university students showed a high prevalence of people who are in favor of a mandatory vaccination for HCW. This is important because it can lead to high seasonal vaccination coverage if accompanied by easy accessibility to the vaccination itself in the workplace. Indeed, the lack of vaccination of the HCW can be the cause of absence from work due to illness in times of increased need for personnel, such as during the seasonal flu epidemics, it can be a source of infection for already fragile patients and it fails to give an example to patients, who have an indication to vaccinate (24).

The statistically significant gender difference that exists in the propensity to a mandatory flu vaccination is in agreement with other scientific evidence that has shown in women a greater propensity to undergo vaccinations (25, 26). However, it remains a topic that deserves further studies to be explained. Given the preponderant female presence in the workforce and its growing trend (27), this propensity could be helpful to achieve adequate seasonal vaccination coverage. Indeed, gender differences are a topic to be strongly considered in the area of health prevention and promotion (28).

The differences recorded among students from different areas of Italy are, in the opinion of the Authors, difficult to explain. The Italian National Health Service (NHS) has a decentralized structure, and this might generate some degree of diversity: a survey on vaccination coverage has recorded low immunization rates in most regions, and 61% of southern regions reported rates even

Table II. *Bivariate associations. Used Pearson's Chi-square test*

How would you evaluate the possible introduction of mandatory vaccination for healthcare workers?			
	Unfavorable/Indifferent N (%)	Favorable N (%)	<i>p-value*</i>
Gender			
Male	162 (16.22)	837 (83.78)	<0.001
Female	235 (11.02)	1897 (88.98)	
During the next season, do you think you will get the flu vaccine?			
No	368 (18.06)	1670 (81.94)	<0.001
Yes	29 (2.65)	1064 (97.35)	
Degree Course			
Nursing	134 (12.95)	901 (87.05)	<0.001
Medicine and Surgery	108 (8.86)	1111 (91.14)	
Other°	155 (17.67)	722 (82.33)	
Geographic area			
South and Sicily	207 (20.99)	779 (79.01)	<0.001
Center	79 (8.89)	810 (91.11)	
North	111 (8.84)	1145 (91.16)	
You think your knowledge about vaccine-preventable diseases and related vaccinations is:			
Insufficient/sufficient/fair	291 (16.33)	1491 (83.67)	<0.001
Good / excellent	106 (7.86)	1243 (92.14)	
Have you had any vaccine-preventable disease in the last 5 years?			
Never	185 (11.14)	1475 (88.86)	0.016
At least once	188 (14.07)	1148 (85.93)	
Given your future profession and your state of health, do you consider yourself a subject with a higher risk of contracting infectious diseases?			
No	98 (11.68)	741 (88.32)	0.017
I don't know	60 (17.44)	284 (82.56)	
Yes	239 (12.27)	1709 (87.73)	
Did you get vaccinated against seasonal flu last year?			
No	387 (13.91)	2395 (86.09)	<0.001
Yes	10 (2.87)	339 (97.13)	
During the last flu season did you recommend vaccination to any patients or family members/general population?			
No	252 (18.10)	1140 (81.90)	<0.001
Yes, based on my clinical evaluation	68 (14.08)	415 (85.92)	
Yes, according to the ministerial indications	77 (6.13)	1179 (93.87)	
During the next flu season, do you plan on recommending the flu vaccination to patients or family members/general population?			
No	228 (23.92)	725 (76.08)	<0.001
Yes, based on my clinical evaluation	79 (13.76)	495 (86.24)	
Yes, according to the ministerial indications	90 (5.61)	1514 (94.39)	
During the last vaccination campaign did you recommend the flu vaccine to any health worker?			
No	364 (13.26)	2382 (86.74)	0.010
Yes	33 (8.57)	352 (91.43)	
Have you ever participated directly or collaborated in the organization of the vaccination campaign for health professionals during your clinical clerkships?			
No	392 (12.84)	2661 (87.16)	0.092
Yes	5 (6.41)	73 (93.59)	
Have you ever received requests for clarification on vaccinations (composition, contraindications, precautions, ...)?			
Yes	210 (12.46)	1476 (87.54)	0.684
No	187 (12.94)	1258 (87.06)	
What is your opinion about the introduction of mandatory vaccination for school access?			
Unfavorable	100 (80.00)	25 (20.00)	<0.001
Indifferent	123 (66.49)	62 (33.51)	
Favorable	174 (6.17)	2647 (93.83)	

^o Other students of health professions

Table III. Crude Odds Ratio and Multivariable logistic regression, stepwise backward selection process, with a univariate p -value <0.25 as the main criterion, adjusted Odds Ratio are presented, each independent variable is adjusted for all the other independent variables

		How would you evaluate the possible introduction of mandatory vaccination for healthcare workers? Favorable					
		Crude Odds Ratio*			adjusted Odds Ratio**		
		OR	C.I. 95%	p-value	aOR	C.I. 95%	p-value
Gender	Male	1			1		
	Female	1.56	1.26-1.94	<0.001	1.53	1.13-2.08	0.006
Age	As the unit increases	0.96	0.94-0.99	0.003	0.92	0.88-0.95	<0.001
During the next season, do you think you will get the flu vaccine?	No	1			1		
	Yes	8.08	5.50-11.89	<0.001	6.83	4.20-11.10	<0.001
Degree Course	Nursing	1			1		
	Medicine and Surgery	1.53	1.17-2.00	0.002	2.13	1.44-3.15	<0.001
	Other	0.69	0.54-0.89	0.004	0.82	0.57-1.19	0.240
Geographic area	South and Sicily	1			1		
	Center	2.72	2.06-3.59	<0.001	3.07	2.11-4.48	<0.001
	North	2.74	2.14-3.51	<0.001	3.14	2.16-4.55	<0.001
You think your knowledge about vaccine-preventable diseases and related vaccinations is:	Insufficient/sufficient/fair	1			1		
	Good / excellent	2.29	1.81-2.89	<0.001	1.42	1.03-1.96	0.031
Have you had any vaccine-preventable disease in the last 5 years?	Never	1			1		
	At least once	0.77	0.62-0.95	0.016	0.76	0.57-1.02	0.069
Given your future profession and your state of health, do you consider yourself a subject with a higher risk of contracting infectious diseases?	No	1			1		
	I don't know	0.63	0.44-0.89	0.009	0.66	0.40-1.10	0.113
	Yes	0.95	0.74-1.21	0.662	0.57	0.40-0.82	0.002
Did you get vaccinated against seasonal flu last year?	No	1			-	-	-
	Yes	5.48	2.89-10.37	<0.001	-	-	-
During the last flu season did you recommend vaccination to any patients or family members/general population?	No	1			-	-	-
	Yes, based on my clinical evaluation	1.35	1.01-1.80	0.043	-	-	-
	Yes, according to the ministerial indications	3.38	2.59-4.42	<0.001	-	-	-
During the next flu season, do you plan on recommending the flu vaccination to patients or family members/general population?	No	1			1		
	Yes, based on my clinical evaluation	1.97	1.49-2.61	<0.001	1.16	0.77-1.74	0.248
	Yes, according to the ministerial indications	5.29	4.08-6.86	<0.001	2.32	1.60-3.36	<0.001
During the last vaccination campaign did you recommend the flu vaccine to any health worker?	No	1			-	-	-
	Yes	1.63	1.12-2.37	0.010	-	-	-
Have you ever participated directly or collaborated in the organization of the vaccination campaign for health professionals during your clinical clerkships?	No	1			1		
	Yes	2.15	0.86-5.36	0.100	2.36	0.68-8.21	0.176
Have you ever received requests for clarification on vaccinations (composition, contraindications, precautions, ...)?	No	1			1		
	Yes	0.96	0.78-1.18	0.684	2.00	1.43-2.79	<0.001
What is your opinion about the introduction of mandatory vaccination for school access?	Unfavorable	1			1		
	Indifferent	2.02	1.18-3.44	0.010	2.40	1.26-4.57	0.008
	Favorable	60.85	38.25-96.81	<0.001	62.18	35.34-109.39	<0.001

* Based on 3131 observations

** After stepwise backward selection process, based on 2996 observations. Pseudo R²= 0.4186

*** Other students of health professions

lower than the national average and a general performance of low quality (29).

Medical students, compared to nursing students, are more likely to be in favor of a mandatory vaccination. This evidence is consistent with the literature, that shows how vaccination coverage in nurses is extremely low (30), and that doctors have fewer fears about the possible consequences of vaccination (31). The coverage of influenza vaccination in medical and nursing students is generally low due to several factors, including the lack of knowledge about the benefits of immunization and the perception of risk associated with both the disease and immunization practice (32).

As the propensity to vaccination depends on the knowledge not only on influenza virus but also on the safety and efficacy of the vaccine (33-38), these aspects can be improved through the appropriate training of future health professionals.

From the data collected, it emerges that those who have decided to get vaccinated for the next flu season, who believe they have a good/excellent level of knowledge of vaccine-preventable diseases, who use the ministerial recommendations and who have received requests for clarification on vaccinations are more prepared for mandatory vaccination. The fact that the most knowledgeable and involved students about the promotion of influenza vaccination are in favor of a mandatory flu vaccination, is consistent with the evidence that poor attitudes towards vaccinations seem to be related to a low degree of awareness about the importance of their role in health promotion (39).

The mandatory flu vaccination for HCW is a complex issue because the workers' rights and decision-making autonomy seem to conflict with the health of both professionals and patients. In this regard, it is appropriate to mention alternative strategies to the mandatory vaccination that the scientific literature has shown to be effective in increasing vaccination coverage such as the combination of effective communication (40), educational and promotional strategies (41,42) also focused on the efficacy and safety of vaccines (43).

Before generalizing the results, some limitations need to be taken into account. Information about vaccine status was self-reported, and because the questionnaire was anonymous it was not possible to double-check the information in official vaccination registries, and recall bias cannot be excluded. However, we tried to reduce social-desirability bias using an anonymous survey, and information bias was diminished using an on-line questionnaire (44). Furthermore, the use of an on-line questionnaire has unquestionable advantages, such as economy and simplicity. The easiness of the tool allowed us to collect a very large number of questionnaires, even larger than the estimated sample size. Moreover, even if the questionnaire was mostly based on closed items, thus reducing the possibility to better clarify certain aspects, the simple structure of the questionnaire facilitated its analysis.

Since the study is based on a convenience sampling of health profession classes and on the spontaneous participation of the respondents, the raw results could lack in generalization; but the great number of participants allowed us

to estimate the influence of their characteristics (eg. gender, health profession, etc...) on the answers to the questionnaire. This permits the translation of the results to a larger population with a certain degree of approximation. On the other hand, our results are not immune from possible responding bias, that is the risk that the willingness of the students to participate in the survey could be directly or indirectly related to their attitude to vaccinations. We have no way to measure this bias, but we have also no reason to believe it could have had a relevant effect on the results.

In conclusion, we can state that health professions students, representing the future HCW, mostly agree with the introduction of the mandatory flu vaccination, which could be an effective strategy, though not exclusive, for the prevention of influenza in the workplace.

Conflict of interest

None to declare.

Acknowledgements

The Authors would like to thank all members of the "Vaccine and vaccine hesitancy" working group of the Committee of Medical Resident of the Italian Society of Hygiene and Preventive Medicine (Claudia Alessandroni, University of Roma "Tor Vergata"; Paola Cella, University of Parma; Bruno Cosenza, University of Messina; Alessandro Cuda, University of Pavia; Francesco D'Aloisio, University of L'Aquila; Angelo D'Ambrosio, University of Torino; Matteo D'Angelo, University of Udine; Sara De Nitto, University of Bari; Francesca di Gaspere, University of Roma "Tor Vergata"; Giuseppe Ferrucci, University of Salerno; Leandro Gentile, University of Pavia; Francesco Mazzù, University of Messina; Pasquale Stefanizzi, University of Bari; Marina Di Vincenzo, University of Marche; Lucia Kundisova, University of Siena; Monica Navaro, University of Napoli "Vanvitelli"; Gianluca Voglino, University of Torino). Furthermore, we would also like to thank all the Professors and researchers that supported us in our project and all the students who anonymously and voluntarily completed the questionnaire.

References

- 1) Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, et al. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally: a review. *Vaccine* 2013; 31: 5339-48.
- 2) Edwards CH, Tomba GS, de Blasio BF. Influenza in workplaces: transmission, workers' adherence to sick leave advice and European sick leave recommendations. *Eur J Public Health* 2016; 26: 478-85.
- 3) Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2012; 12(1): 36-44.
- 4) La Torre G, Scalingi S, Garruto V, et al. Knowledge, Attitude and Behaviours towards Recommended Vaccinations among Healthcare Workers. *Healthcare (Basel)* 2017; 5(1): E13.
- 5) Porru S, Campagna M, Arici C, Fostinelli J, Tonozzi B, Placidi D. Vaccinations for health care workers exposed to biohazard. Evidences and good medical practices. *G Ital Med Lav Ergon* 2010 Oct-Dec; 32(4 Suppl): 298-301.
- 6) Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponibile al link: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf. Ultimo accesso in data 14 luglio 2017.
- 7) Bonaccorsi G, Santomauro F, Porchia BR, et al. Beliefs and opinions of healthcare workers and students regarding influenza vaccination in Tuscany, Central Italy. *Vaccines* 2015; 3: 137-147

- 8) World Health Organization Media Center. Influenza (seasonal). Fact Sheet no 211. Mar, 2014. [(accessed on 20 October 2014)]. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
- 9) Cedrone F, Lungo F, Felicangeli A, Muccino F, Greco E. The perception of psychosocial risks through the HSE questionnaire of a population of neurophysiology technicians: a cross-sectional study. *La Clinica Terapeutica* 2018; 169(6): e281-e286. doi: 10.7417/CT.2018.2094.
- 10) Caciari T, Casale T, Tomei G, Capozzella A, Trovè L, Lepanto R, Pimpinella B, Di Pastena C, Scala B, De Sio S, Tomei F, Rosati MV. Biological risk among health workers. *G Ital Med Lav Ergon* 2013 Jul-Sep; 35(3): 163-7.
- 11) Salgado CD, Giannetta ET, Hayden FG, et al. Preventing nosocomial influenza by improving the vaccine acceptance rate of clinicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 923-928. doi: 10.1086/502321.
- 12) Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 93-97. doi: 10.1016/S0140-6736(99)05190-9.
- 13) Hayward AC, Harling R, Wetten S, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: Cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333: 1241. doi: 10.1136/bmj.39010.581354.55.
- 14) Burls A, Jordan R, Barton P, et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable—Is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine* 2006; 24: 4212-4221. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.12.043.
- 15) Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly: Systematic review. *Vaccine* 2010; 29: 344-356. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.09.085.
- 16) Van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, Heijne JC, Wallinga J. The effects of influenza vaccination of health care workers in nursing homes: Insights from a mathematical model. *PLoS Med* 2008; 5(10): e200. doi: 10.1371/journal.pmed.0050200.
- 17) Cella M, Corona G, Tuccillo E, et al. Assessment of efficacy and economic impact of an influenza vaccination campaign in the personnel of a health care setting. *Med Lav* 2005; 96: 483-489.
- 18) Cristaudo A, Foddìs R, Lopalco PL, et al. La carta di Pisa sulle vaccinazioni: importanza dell'approccio multidisciplinare per una sfida di sanità pubblica. *G Ital Med Lav Ergon* 2017; 39(3): 38-39.
- 19) Angus K, Cairns G, Purves R, Bryce S, et al. Systematic Literature Review to Examine the Evidence for The Effectiveness of Interventions that Use Theories and Models of Behaviour Change: Towards the Prevention and Control of Communicable Diseases. Available at <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/health-communication-behaviour-change-literature-review.pdf> Accessed December 2018.
- 20) Vasilevska M, Ku J, Fisman DN. Factors associated with healthcare worker acceptance of vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 699-708. doi: 10.1086/676427.
- 21) Costantino C, Ricciardi A, Pennacchietti L, et al. Percezione della importanza della vaccinazione antinfluenzale tra gli specializzandi in Igiene e Medicina Preventiva Italiani. Studio conoscitivo della Consulta dei Medici in Formazione Specialistica della S.It.I. *Ann Ig* 2013; 25(Suppl. 1): 421-427.
- 22) Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1989.
- 23) StataCorp. 2015. *Stata Statistical Software*. Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.
- 24) Silvi G, Raineri C, Resi, D et al. La vaccinazione antiinfluenzale tra gli operatori dell'ex AUSL di Ravenna, anno 2010: studio pilota. *Not Ist Super Sanità* 2013; 26(5): iii-iv.
- 25) Akosionu O, Virnig B, Call KT, et al. The Impact of Gender Differences in Attitudes and Beliefs Concerning HBV Vaccination and Screening in the Lao Community. *J Immigrant Minority Health* 2016; 18: 277. <https://doi.org/10.1007/s10903-015-0160-x>.
- 26) Francis S, Highland J, Thorpe R. Exploring Gender Differences on Risk Taking Behaviors, Attitudes, Knowledge, and Perception of Risk for Human Papillomavirus. *The Internet Journal of Academic Physician Assistants* 2012; 9(1).
- 27) Grant VJ, Robinson E, Muir P. Sex ratios in healthcare occupations: population based study. *BMJ* 2004; 328(7432): 141-2.
- 28) Ruggieri A, Straface E, Sorrentino E. The attention of Istituto Superiore di Sanità to the sex/gender differences in workers health prevention and promotion. *G Ital Med Lav Ergon* 2017 Nov; 39(3): 218-220.
- 29) Adamo G, Sturabotti G, Baccolini V, et al. Regional reports for the subnational monitoring of measles elimination in Italy and the identification of local barriers to the attainment of the elimination goal. *Plos one* 2018; 13(10): e0205147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205147>.
- 30) La Torre G, Mannocci A, Ursillo P, et al. Prevalence of influenza vaccination among nurses and ancillary workers in Italy: Systematic review and meta analysis. *Human Vaccines*; 7:7, 728-733. doi: 10.4161/hv.7.7.15413.
- 31) Shrikishna D, Williams S, Restrict L, et al. Influenza vaccination for NHS staff: attitudes and uptake *BMJ Open Respiratory Research* 2015; 2:e000079. doi: 10.1136/bmjresp-2015-000079.
- 32) Falato R, Ricciardi S, Franco G. Influenza risk perception and vaccination attitude in medical and nursing students during the vaccination campaigns of 2007/2008 (seasonal influenza) and 2009/2010 (H1N1 influenza). *Med Lav* 2011 Mar-Apr; 102(2): 208-15.
- 33) Rakita RM, Hagar BA, Crome P, Lammert JK. Mandatory influenza vaccination of healthcare workers: a 5-year study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(9): 881-888.
- 34) Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, Dunagan WC, Woeltje KF. Mandatory influenza vaccination of healthcare workers: translating policy to practice. *Clin Infect Dis* 2010; 50(4): 459-464.
- 35) Douville LE, Myers A, Jackson MA, Lantos JD. Healthcare worker knowledge, attitudes, and beliefs regarding mandatory influenza vaccination. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(1): 33-37.
- 36) Alagna E, Santangelo OE, Raia DD, Gianfredi V, Provenzano S, Firenze A. Health status, diseases and vaccinations of the homeless in the city of Palermo. *Ann Ig* 2019 Jan-Feb; 31(1): 21-34. doi: 10.7416/ai.2019.2255. PubMed PMID: 30554236.
- 37) Provenzano S, Santangelo OE, Armetta F, Gianfredi V, Firenze A. Iviaggio: "the travel app, traveling in safety". *Minerva Med*. 2019 Apr 1. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06050-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30938131.
- 38) Provenzano S, Santangelo OE, Lanza GLM, Raia DD, Alagna E, Firenze A. Factors associated with reporting adverse reactions after immunization, study in a sample of university students. *Ann Ig* 2018 Sep-Oct; 30(5): 436-442. doi: 10.7416/ai.2018.2244. PubMed PMID: 30062372.
- 39) Gianfredi V, Grisci C, Nucci D, Parisi V, Moretti M. Communication in health. *Recenti Prog Med* 2018; 109(7): 374-383. doi: 10.1701/2955.29706.
- 40) Gianfredi V, Nucci D, Salvatori T, et al. "PERCEIVE in Umbria": evaluation of anti-influenza vaccination's perception among Umbrian pharmacists. *J Prev Med Hyg* 2018; 59: E14-E19.
- 41) Schmidt S, Saulle R, Di Thiene D, Boccia A, La Torre G. Do the quality of the trials and the year of publication affect the efficacy of intervention to improve seasonal influenza vaccination among healthcare workers?: Results of a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2013 Feb; 9(2): 349-61.
- 42) Firenze A, Provenzano S, Santangelo OE, Alagna E, Piazza D, Torregrossa MV. Hackathon Public Health. *Clin Ter*. 2017 Nov-Dec; 168(6): e421-e427. doi: 10.7417/T.2017.2045. PubMed PMID: 29209692.
- 43) Knowler P, Barret M, Watson DAR. Attitudes of healthcare workers to influenza vaccination. *Infect Dis Health* 2018; 23(3): 156-62.
- 44) Kesse-Guyot E, Assmann K, Andreeva V, et al. Lessons Learned From Methodological Validation Research in E-Epidemiology. *JMIR Public Health Surveill* 2016; 2(2): e160. doi: 10.2196/publichealth.

Correspondence: Vincenza Gianfredi, Post-Graduate School of Hygiene and Preventive Medicine, Department of Experimental Medicine, University of Perugia, Piazzale L. Severi 1, 06123 Perugia, Italy, vincenza.gianfredi@studenti.unipg.it

Maria Ciaramella¹, Nadia Monacelli²

La qualità della vita professionale di chi lavora con i richiedenti asilo: Compassion Satisfaction, Burnout e Secondary Traumatic Stress negli operatori dell'accoglienza

¹ Dipartimento di Discipline Umanistiche, Sociali e delle Imprese Culturali, Università di Parma

² Dipartimento di Scienze Economiche e Sociali, Università di Parma

RIASSUNTO. In Italia negli ultimi anni sono stati strutturati Centri di Accoglienza Straordinaria per rispondere ai bisogni primari e secondari dei richiedenti asilo approdati sulle coste mediterranee. A seguito dell'apertura dei CAS, sul territorio nazionale si è formato un nuovo corpo professionale, i professionisti dell'accoglienza. Poiché inizialmente non è stata richiesta una formazione specifica in base al contesto e agli obiettivi posti, il loro profilo professionale derivava tendenzialmente dai diversi percorsi formativi e lavorativi precedenti. Considerando il mandato istituzionale del loro lavoro, quale favorire l'accoglienza e una completa presa in carico dei richiedenti asilo, i professionisti dell'accoglienza sono quotidianamente coinvolti nella relazione con gli accolti ed esposti ai racconti traumatici o ai sintomi che manifestano. Infatti, i richiedenti asilo sono persone spesso profondamente traumatizzate dalle esperienze passate, dal viaggio, ma anche disorientate e impreparate per la complessa esperienza dell'accoglienza e dell'integrazione. Questo aspetto del lavoro con i richiedenti asilo può influenzare il clima e la qualità della vita professionale dei professionisti dell'accoglienza. Infatti, come nelle altre professioni d'aiuto continuamente esposte a eventi stressanti o traumatici, anche nel lavoro di cura e accoglienza dei richiedenti asilo è alto il rischio di sviluppare i sintomi negativi associati al burnout e al trauma vicario. Sebbene, negli ultimi venti anni, la qualità della vita professionale sia stata ampiamente approfondita in diversi settori, non risultano studi che esplorino questo tema tra i professionisti del settore dell'accoglienza.

In questo studio è stato sottoposto il questionario ProQOL 5 ai professionisti dell'accoglienza dei Centri di Accoglienza Straordinaria di Parma e provincia, attivamente coinvolti nella relazione d'aiuto con i richiedenti asilo, con lo scopo di definire lo stato di benessere psicosociale rispetto alla loro qualità di vita professionale. Anche se si è dimostrato che mediamente i professionisti dell'accoglienza riportano una buona soddisfazione nello svolgere il proprio lavoro, sono emersi tre profili. Il primo gruppo sembra esprimere soprattutto Burnout, il secondo gruppo una maggiore Compassion Satisfaction e il terzo gruppo un malessere evidente sia per il Burnout che per il Secondary Traumatic Stress. I dati ottenuti permettono di colmare parzialmente un vuoto nella letteratura di settore. Inoltre, la rilevanza dei dati spinge alla riflessione sulla possibilità di incoraggiare interventi efficaci di prevenzione e management delle organizzazioni, al fine di favorire il benessere psicosociale di questo corpo professionale emergente.

Parole chiave: Qualità vita lavorativa; richiedenti asilo; professioni di aiuto; Compassion Satisfaction, Burnout e Secondary Traumatic Stress; ProQOL.

L'Italia è stato storicamente un paese investito e attraversato da flussi migratori. In particolare, a partire dal 2013 si è assistito ad un significativo aumento degli sbarchi che ha portato alla definizione di un vero e proprio stato d'emergenza. Per rispondere a questa esplosione di arrivi, nel corso degli ultimi anni lo Stato italiano ha favorito la costruzione di un sistema di accoglienza straordinaria che mirava a rispondere ai bisogni primari e secondari dei richiedenti asilo accolti.

Gli uffici territoriali dello Stato, le prefetture, hanno indetto bandi per autorizzare l'apertura dei Centri di Accoglienza Straordinaria (CAS) per l'accoglienza dei richiedenti asilo approdati. Tali bandi specificano i diversi servizi di assistenza medica, legale, all'istruzione e alla formazione oltre che di sostegno psicologico, utili a favorire un adeguato processo di integrazione e autonomia degli accolti. L'intero sistema d'accoglienza ha quindi finito per coinvolgere, su tutto il territorio nazionale, professionisti afferenti da diverse aree disciplinari e professionali (scienze sociali e educative, mediazione linguistica e culturale, medicina, psicologia, insegnamento L2, assistenza legale) e, più in generale, operatori dell'accoglienza. Tali figure professionali, qui, si racchiuderanno tutte sotto la definizione di professionisti dell'accoglienza. Questo gruppo di professionisti quindi è di formazione relativamente recente. Pertanto, non sono reperibili informazioni certe sui numeri e la loro distribuzione sull'intero territorio nazionale, o altri approfondimenti rispetto alla qualità della loro vita professionale.

Tenendo conto del mandato istituzionale – favorire un adeguato processo di integrazione e dell'autonomia dei richiedenti asilo – essi lavorano tutti i giorni con i vissuti traumatici e con la potenziale presenza di sintomi da DSPT degli accolti. È ampiamente riconosciuto che lavorare con il trauma possa impattare il professionista ingaggiato e la sua qualità di vita lavorativa (1). Molti studi hanno dimostrato che le professioni che si basano su una relazione di cura con persone traumatizzate, e che pertanto lavorano a partire dalle loro narrazioni, intervenendo sui sintomi acuti manifestati, sono essi stessi soggetti a rischio di sviluppare sintomi legati ad uno stress traumatico secondario (2, 3, 4). Inoltre, essi affermano che con una lunga esposizione è alto il rischio di sviluppare burnout.

ABSTRACT. QUALITY OF PROFESSIONAL LIFE OF WORKING WITH ASYLUM SEEKERS: COMPASSION SATISFACTION, BURNOUT AND SECONDARY TRAUMATIC STRESS IN RECEPTION PROFESSIONALS.

In the last years, in Italy, Extraordinary Reception Centres have been set up to meet the primary and secondary needs of asylum seekers landing on the Mediterranean coast. After the opening of the ERCs, a new professional body, the reception professionals, has been formed in the national territory. According to the context and the goals of the ERC, at the beginning no specific training was required, so their professional profile derived from the different background. Considering their institutional task, such as facilitating the reception and the full care of asylum seekers, the reception professionals are daily involved in the relationship with the respondents and exposed to their traumatic stories or symptoms. In fact, asylum seekers are people who are often deeply traumatized by past experiences, by the journey, but also disoriented and unprepared for the complex experience of reception and integration, which influence the climate and quality of professional life of reception professionals. As happen in helping professionals continuously exposed to stressful or traumatic events, also in the work of helping for and welcoming asylum seekers there is a high risk of developing the negative symptoms associated with Burnout and vicarious trauma. Although, in the last twenty years, the quality of professional life has been extensively studied in several areas, there are no studies that explore this issue among professionals in the field of reception.

In this study, the questionnaire ProQOL 5 was submitted to the reception professionals of the Extraordinary Reception Centres of Parma and its province, actively involved in helping relationship with asylum seekers, with the aim of defining the state of psychosocial well-being and their quality of professional life. Although it has been shown that on average reception professionals report good satisfaction in carrying out their work, three profiles have emerged. The first group reports a higher level of Burnout, the second group a greater Compassion Satisfaction and the third group, instead, a higher level of Burnout and Secondary Traumatic Stress. The data obtained allow to partially fill a gap in the literature. Moreover, the results suggest the need of interventions of prevention and management of organizations, in order to promote the psychosocial well-being of this emerging professional body.

Key words: Professional quality of life; asylum seekers; helping professional; Compassion Satisfaction, Burnout e Secondary Traumatic Stress; ProQOL.

La qualità della vita professionale

La qualità della vita lavorativa è la misura in cui i lavoratori avvertono che la situazione lavorativa, nelle sue diverse componenti, soddisfa una serie di bisogni personali connessi a motivazione, benessere psicofisico e soddisfazione (5). La valutazione della qualità della vita professionale deriverebbe quindi dalla dimensione soggettiva di ciascun professionista. Infatti, la qualità di vita professionale nelle relazioni d'aiuto è la qualità che si percepisce in relazione con il proprio lavoro (6). Sia gli aspetti positivi che quelli negativi, che caratterizzano tale attività lavorativa, influenzano la qualità della vita professionale (7). Di seguito si descrivono i due concetti teorici che rappresentano gli aspetti fondamentali della qualità di vita: la Compassion Satisfaction e la Compassion Fatigue.

La Compassion Satisfaction è la sensazione positiva derivante dal lavoro con gli altri, la valutazione positiva

dello svolgimento del proprio lavoro, della propria competenza e dell'autocontrollo dimostrato nella relazione d'aiuto. La CS esprime anche il livello di supporto positivo percepito nella propria organizzazione e nella struttura lavorativa. Questo aspetto della vita professionale è influenzato dalla percezione di una collaborazione positiva con i colleghi e di poter contribuire con il proprio lavoro ad un buon clima lavorativo. La soddisfazione del proprio lavoro deriva anche dalla più ampia consapevolezza di incidere positivamente sulla società.

La Compassion Fatigue indica l'effetto negativo associato al "lavorare con il trauma" (1). L'autore lo descrive come una condizione caratterizzata da una graduale diminuzione progressiva nel tempo di essere empatico e di desiderare di prendersi cura dell'Altro. Ciò può comportare errori di giudizio e valutazioni erranee sul luogo del lavoro e nella pratica professionale (8). Essa include due elementi: il Secondary Traumatic Stress e il Burnout. Il Secondary Traumatic Stress concerne sentimenti negativi dovuti all'esposizione, diretta o indiretta, ad eventi fortemente stressanti e traumatici. Esso può comportare sintomi associabili al Disturbo Post Traumatico da Stress, quali disturbi del sonno, immagini intrusive o evitamento dei ricordi dell'esperienza traumatica delle altre persone. Il Burnout non è una reazione specifica di chi lavora con il trauma; esso si riferisce ad una serie di sintomi negativi a lungo termine, quali la sensazione di esaurimento, la frustrazione, la rabbia, la depressione e i sentimenti di isolamento correlati all'ambiente e all'esperienza lavorativa. È una condizione psicofisiologica che può portare all'idea che ogni sforzo fatto non faccia alcuna differenza, che il contesto lavorativo non sia supportivo e che si sia soli nell'affrontare le difficoltà quotidiane.

La qualità della vita professionale è stata indagata in diverse categorie professionali che lavorano a contatto, diretto o indiretto, con il trauma. Molti autori si sono concentrati sullo studio della qualità della vita lavorativa nella relazione d'aiuto nelle professioni sanitarie che operano nell'ambito dell'emergenza, quale personale medico, infermieristico e ostetrico (9, 10, 11, 12, 13, 14). Altri studiosi si sono interessati alla qualità di vita professionale degli operatori sociali o assistenti legali di persone dai vissuti fortemente traumatici (3, 15, 16). In altri studi (1, 17, 18, 19), inoltre, è stato discusso e analizzato l'alto rischio di vivere un trauma vicario o lo stress secondario sulla qualità della vita professionale per gli psicoterapeuti, esperti nel lavoro col trauma e non.

La maggior parte della letteratura ha indagato la qualità della vita professionale cercando di individuare quali siano i principali fattori di protezione e di rischio (20). Molti autori hanno messo in evidenza il ruolo della formazione, delle strategie di coping personali dei professionisti e di rilassamento per prevenire l'emergenza dello stress secondario (1, 17, 18, 19). In uno studio sulla qualità di vita professionale e la possibilità di sviluppare un trauma vicario con professionisti che lavorano con immigrati -traumatizzati- provenienti dall'America latina, sono stati riconosciuti come possibili fattori di protezione l'origine geografica comune e la doppia cultura degli operatori (4). Rispetto alla dimensione relazionale, gli autori hanno

sottolineato quanto essa abbia un'influenza significativa sulla qualità della vita professionale degli operatori sociali (21). Anche altri studiosi infatti hanno affermato che spesso i clinici che lavorano con il trauma riescono a trarre una soddisfazione personale dall'aiutare gli altri, continuando ad essere ingaggiati nel loro lavoro (2). Analizzando il potenziale potere positivo del lavoro con il trauma, diversi autori (22) suggeriscono che i professionisti della salute mentale talvolta possano essere trasformati dalla resilienza dei loro clienti anche in modo positivo. Invece, come fattori di rischio per una qualità della vita professionale negativa, gli studiosi (23) hanno indicato alcune caratteristiche, quali il genere femminile e una formazione altamente specializzata. Secondo altri autori (24) un eccessivo numero di casi affidati al professionista, soprattutto se casi di persone profondamente traumatizzate, può aumentare un rischio di CF. Anche livelli più bassi di formazione e una minore esperienza lavorativa sul campo possono incidere negativamente sulla soddisfazione lavorativa dei professionisti della cura (18). Avere avuto esperienze traumatiche nella storia di vita personale, aumenta il rischio di BO per gli operatori della salute mentale dei servizi territoriali (14). Sembra, infine, che quando la fatica empatica, CF, aumenta, questa può sopraffare la capacità del clinico di provare la soddisfazione della compassione, CS (6).

Obiettivo

I professionisti dell'accoglienza in Italia, nella loro specifica funzione relazionale di facilitatori sociali, sono esposti alle storie e ai vissuti di vita traumatiche dei richiedenti asilo. Ciò può determinare come possibili conseguenze l'emergere di disagio psicosociale nei professionisti stessi. Per queste ragioni, essi potrebbero rispondere al profilo delle professioni della cura potenzialmente a rischio di un basso livello di qualità della vita professionale. Nonostante ciò, non esistono in letteratura studi dedicati a questo specifico corpo professionale. Pertanto, lo scopo di questo studio è di misurare la qualità della vita professionale dei professionisti dell'accoglienza impiegati nei Centri di Accoglienza Straordinaria del territorio di Parma e provincia (CAS) e di individuare quali fattori socio-demografici possano influenzare la qualità della vita lavorativa stessa.

Metodo

Procedura

Il presente studio è stato svolto nel periodo dal 20 Febbraio al 15 Marzo 2019. Fin dall'inizio, è stata chiesta la collaborazione ai gestori dei CAS della provincia di Parma, i quali erano già stati coinvolti in un progetto di ricerca più ampio finanziato con i fondi FAMI e sviluppato dall'Università di Parma in collaborazione con la Prefettura di Parma, di cui questo studio è parte integrante. Ad ogni gestore è stata inviata una mail in cui sono stati presentati, a grandi linee, gli obiettivi di questo specifico lavoro, riconducendoli a quanto già sapevano del progetto

generale. In questa mail era inserito il link, generato con la piattaforma Qualtrics, tramite il quale era possibile collegarsi al questionario. Si chiedeva pertanto ai gestori la disponibilità a inoltrare questa stessa mail ai loro operatori e collaboratori.

Il link generato dalla piattaforma garantiva un accesso anonimo al questionario al quale i partecipanti accedevano solo dopo essere stati ampiamente informati dell'obiettivo generale della ricerca, della metodologia e delle modalità di trattamento dei dati. Al termine delle spiegazioni, veniva chiesto al partecipante di dare il proprio consenso.

Strumento

La qualità della vita professionale è stata indagata utilizzando la versione in traduzione italiana del Professional Quality of Life, ProQOL versione 5 (6).

Il ProQOL misura gli aspetti positivi e negativi esperiti da coloro che hanno scelto di lavorare in una relazione d'aiuto con persone potenzialmente traumatizzate. Il questionario è composto da tre sottoscale discrete di 10 item ciascuna. I partecipanti rispondono ai 30 item su una scala Likert a 5 punti che va da Mai (1) a Molto Spesso (5). Per il calcolo dei punteggi finali si è seguita la procedura descritta nel manuale (6).

I cut score indicati dall'autore dello strumento (6) sono definiti dal primo e ultimo quartile di ogni scala e corrispondono ai valori 43 e 57. Nella scala CS, a valenza positiva, i punteggi inferiori a 43 esprimono una bassa soddisfazione professionale, mentre i punteggi maggiori di 57 rivelano un livello alto di soddisfazione professionale.

Per le due scale a valenza negativa, BO e STS, i punteggi inferiori a 43 esprimono rispettivamente un basso livello di burnout associato a sentimenti positivi rispetto alla propria efficacia nel lavoro e un basso livello di stress secondario. Al contrario punteggi superiori a 57 indicano un alto livello di burnout e livelli alti di stress traumatico secondario. Il ProQOL non è uno strumento diagnostico, ma può essere una base affidabile per effettuare uno screening o progettare e implementare interventi in un contesto lavorativo. I cut score permettono di segnalare probabili fattori protettivi o di rischio.

Secondo lo sviluppatore dello strumento (6), la scala CS aveva l'alfa di Cronbach di 0.88, mentre le scale BO e STS avevano gli alfa di Cronbach rispettivamente di 0.75 e 0.81.

Infine, per ogni rispondente sono state raccolte le principali informazioni socio-demografiche - genere e età - e le caratteristiche riguardanti la sfera professionale - livello di istruzione, formazioni precedenti in ambito universitario o sul campo, esperienze professionali precedenti nell'ambito della relazione d'aiuto e, nello specifico, nei contesti dell'accoglienza, il ruolo svolto attualmente nell'organizzazione e la tipologia di contratto.

Partecipanti

Al momento dello studio i professionisti dell'accoglienza impiegati nelle strutture dei CAS di Parma e provincia erano circa 160. In totale sono state registrate 91 risposte, di cui 74 sono state considerate valide ai fini statistici.

Il 47% (n= 35) dei rispondenti erano di sesso femminile, il 53% (n= 39) di sesso maschile.

In base alle fasce di età sono stati definiti tre gruppi di partecipanti: il gruppo *Junior* è composto dal 42% (n=31) partecipanti che hanno un'età compresa tra i 18 e i 34; nel Gruppo *Senior* i partecipanti rappresentano il 36% (n=27) e hanno un'età compresa tra i 35-44 anni; infine il gruppo *Advanced* è composto dal 22% (n=16), persone di età compresa tra i 45 e 74 anni.

Per quanto riguarda il livello d'istruzione, il 33% (n=24) dei professionisti dell'accoglienza aveva raggiunto il diploma di scuola superiore. Il 24% (n=18) aveva conseguito una laurea triennale e il restante 43% (n= 32) aveva ottenuto una laurea magistrale o oltre. Rispetto alla tipologia di contratto di lavoro, sono state considerate come categoria il contratto part-time a tempo determinato (8%; n=6), full-time a tempo determinato (12%; n=9), part-time a tempo indeterminato (15%; n=11), full-time a tempo indeterminato (46%; n= 34), collaboratore a ore (10%; n=7), stage (3%; n=2), volontario (5%; n=4) o altro (1%; n= 1).

Per quanto riguarda la formazione professionalizzante dei partecipanti prima di intraprendere l'attività lavorativa nei CAS, il 30% (n=22) ha dichiarato di avere avuto esperienze in ambito universitario, quali tirocini universitari o stage. Il 35% (n= 26) ha affermato di essersi formato sul campo, direttamente attraverso attività ed esperienze affini all'attuale ruolo, con esperienze di volontariato nazionale e internazionale. Il restante 35% (n=26) non ha avuto esperienze di formazione attinenti all'ambito dell'accoglienza.

Infine, rispetto all'esperienza di lavoro maturata prima dell'attuale impiego nei centri di accoglienza straordinaria, solo il 15% (n= 11) ha riportato esperienze dirette nell'ambito dell'accoglienza, mentre il 37% (n= 27) ha dichiarato esperienze precedenti maturate in contesti lavorativi in cui era predominante la relazione d'aiuto, in un rapporto 1 a 1 con l'utenza. Infine, circa la metà dei partecipanti (49%; n=36) ha affermato di avere avuto esperienze lavorative in contesti diversi e lontani dalle tematiche dell'accoglienza e della relazione d'aiuto (Tabella I).

Ai fini dello studio sono stati considerati solo i partecipanti (coordinatore della struttura, operatore, educatore, mediatore linguistico-culturale, psicologo, legale, dottore o volontario) che nello svolgimento delle loro attività avessero un rapporto diretto e costante con i richiedenti asilo. Non sono state prese in considerazione persone che svolgevano funzioni strettamente amministrative o logistiche (segretari, cuochi, autisti, ecc.).

Risultati

Sono state eseguite analisi descrittive e analisi multivariate con il software SPSS (25.0-2017). Le analisi descrittive hanno incluso il calcolo delle frequenze osservate con le rispettive percentuali per ogni variabile raccolta. Frequenze osservate, percentuali, valori medi (con intervalli di confidenza del 95%) e percentuali al di sopra dei cut score prestabiliti per CS, BO e STS sono stati stimati per ogni variabile. In Tabella II sono riportati il punteggio medio di ciascuna scala (M= 50, SD= 10), i punteggi medi ottenuti nel primo e quarto percentile e le correlazioni tra le tre scale rapportati ai valori della scala originale (6). Per ciascuna scala è stata calcolata l' α di Cronbach, nello specifico .844 per CS, .716 per BO e .692 per STS. La scala STS è quella che risulta con i valori più distanti da quelli riportati dall'autore dello strumento. La scala CS correla negativamente con la scala BO (-.570) e la scala STS (-.075), mentre le scale BO e STS correlano positivamente fra loro (.485). Le proprietà psicometriche delle scale sono mantenute anche di fronte al campione relativamente ristretto di partecipanti. Sia i valori di cut score sia quelli di affidabilità sono simili a quelli riportati dall'autore (6).

È stato analizzato l'effetto delle variabili socio-demografiche, genere, età, titolo di studio, tipo di formazione precedente, esperienze lavorative precedenti e tipologia di contratto sulle scale CS, BO, STS attraverso un'analisi multivariata, seguendo un Modello Generale Lineare (GLM) (Tabella III).

Nelle tre scale, non si riscontra nessun effetto statisticamente significativo delle variabili Formazione pregressa ed Esperienze lavorative precedenti.

Tabella I. Caratteristiche socio-demografiche dei professionisti dell'accoglienza (N=74)

Genere	35 (47%) Femmine	39 (53%) Maschi						
Età	31 (42%) gruppo Junior (18-34 anni)	27 (36%) gruppo Senior (35-44 anni)	16 (22%) gruppo Advanced (45-74 anni)					
Livello di istruzione	24 (33%) diploma scuola secondaria di II grado	18 (24%) laurea triennale	32 (43%) laurea magistrale o oltre					
Tipologia di contratto	6 (8%) Part-time determinato	9 (12%) Full-time determinato	11 (15%) Part-time indeterminato	34 (43%) Full-time indeterminato	7 (10%) Collaboratori a ore	2 (3%) Stage	4 (5%) Volontari	1 (1%) altro
Formazione precedente	22 (30%) ambito universitario	26 (35%) sul campo	26 (35%) (non pertinente)					
Esperienza lavorativa precedente	11 (15%) settore accoglienza	27 (37%) settore relazione d'aiuto	36 (49%) non pertinente					

Tabella II. Cut score nel primo e quarto percentile e α di Cronbach delle scale CS, BO, STS dello studio rapportati ai valori indicati dall'autore dello strumento

	CS		BO		STS	
	Scala originale	Studio	Scala originale	Studio	Scala originale	Studio
Mean	50(10)	50(10)	50(10)	50(10)	50(10)	50(10)
25%	44	43	43	43	42	41
75%	57	59	56	56	56	57
Alpha di Cronbach	.88	.84	.75	.72	.81	.69

Per quanto riguarda gli effetti del genere, i punteggi riportati da uomini e donne cadono tutti nei valori centrali ed esprimono quindi relativo benessere. Tuttavia, sulla sola scala BO, le donne presentano un punteggio medio di 53.98 (SD= 10.27) significativamente superiore a quello degli uomini (M= 47.32, SD= 9.06), esprimendo così una maggiore tendenza verso il burnout ($F(1,72) = 6.34, p = .014$).

Anche per quanto riguarda l'età, i valori medi espressi dai tre gruppi di partecipanti sulle tre scale sono compresi tra i valori 43 e 57. In questo caso tuttavia, sui valori della scala STS si riscontra un effetto statisticamente significativo dell'età ($F(2,71) = 6.12, p = .004$) per il quale risulta che il gruppo degli Advanced presenta valori molto vicini

al polo inferiore della scala (M= 43.70, SD= 9.21). Questo gruppo esprime pertanto un rischio molto basso di Stress Traumatico Secondario, rispetto agli altri due gruppi e in particolare rispetto a quello dei Senior che presenta la media relativamente più alta, seppure entro il range di "benessere" (M= 54.02, SD= 9.21). Effettuando un confronto tra gruppi, sempre per la scala STS, risulta che gli uomini Senior sono maggiormente a rischio (M= 54.02), a differenza delle donne, per le quali il punteggio medio più alto (M= 43.70) si ha nella fascia di età tra i 45 e i 74 anni.

Anche il titolo di studio ha un effetto sulla scala STS ($F(2,71) = 3.28, p = .043$). Infatti, i rispondenti con il titolo di studio più basso, cioè fino al diploma, riportano anche un basso STS (M= 45.88, SD= 8.65) in confronto a

Tabella III. MANOVA delle variabili dipendenti per le tre scale CS, BO, STS

		CS	Sig.	BO	Sig.	STS	Sig.
Genere	Femmine	48.65(10.02)	.275	52.98(10.27)	.014	52.11(11.12)	.084
	Maschi	51.21(9.94)		47.32(9.06)		48.09(8.57)	
Età	Junior	48.94(9.56)	.121	49.44(9.83)	.867	49.74(8.77)	.004
	Senior	52.99(9.36)		49.98(11.22)		54.02(10.08)	
	Advanced	46.99(11.12)		51.10(8.53)		43.70(9.21)	
Titolo di studio	Diploma	48.16(9.50)	.347	50.48(8.65)	.804	45.88(8.65)	.043
	Laurea triennale	49.03(10.43)		50.90(11.64)		52.75(11.74)	
	Laurea magistrale	51.91(10.09)		49.12(10.20)		51.53(9.18)	
Tipologia di contratto	PT indeterminato	48.64(11.45)	.706	54.82(9.60)	.204	56.39(10.28)	.036
	PT determinato	56.59(10.06)		52.22(14.53)		51.48(7.71)	
	FT indeterminato	50.30(10.23)		48.96(10.39)		49.56(10.90)	
	FT determinato	49.46(5.32)		45.51(4.79)		44.39(5.47)	
	Collaboratore a ore	47.70(11.60)		55.75(6.53)		53.22(6.42)	
	Stage	54.64(10.99)		41.33(11.19)		56.80(6.44)	
	Volontario	45.41(11.48)		48.75(8.60)		40.85(4.16)	
	Altro	44.92		41.33		36.29	
Formazione precedente	Ambito universitario	46.69(8.20)	.128	53.11(9.51)	.206	50.79(8.60)	.761
	Sul campo	52.55(7.55)		48.18(8.30)		48.82(8.38)	
	Non pertinente	50.23(12.72)		49.17(11.58)		50.49(12.53)	
Esperienza lavorativa precedente	Settore accoglienza	54.47(10.41)	.221	46.19(11.65)	.375	49.96(8.09)	.402
	Settore relazione d'aiuto	48.24(9.45)		51.15(10.66)		48.02(9.02)	
	Non pertinente	49.95(10.12)		50.29(8.92)		51.48(11.14)	

chi è in possesso di una laurea triennale ($M= 52.75$, $SD=11.74$).

Infine, anche il tipo di contratto ha un effetto sulla scala STS ($F(7,66) = 2.31$, $p= .036$). Nello specifico, è risultato che tra i professionisti dell'accoglienza, quelli con contratto part-time a tempo indeterminato e in stage abbiano ottenuto punteggi medi più alti nella scala STS, rispettivamente $M= 56.39$ ($SD= 10.28$) e $M= 56.80$ ($SD= 6.44$). Inoltre, seppure non statisticamente significativi ($F(7,66) = 1.44$, $p= .204$) guardando alle medie, anche nella scala BO, chi ha un contratto part-time a tempo indeterminato ha il punteggio medio alto ($M= 54.82$, $SD= 9.60$) insieme ai collaboratori a ore ($M= 55.75$, $SD= 6.53$). Anche nella scala CS i dati ottenuti non risultano statisticamente significativi ($F(7,66) = .65$, $p= .706$), tuttavia, basandosi sulle medie, si può affermare che hanno ottenuto medie alte coloro i quali hanno un contratto part-time a tempo determinato ($M= 56.59$, $SD= 10.06$) e chi è in stage ($M= 54.64$, $SD= 10.99$).

Infine, attraverso una cluster analysis sono stati individuati tre gruppi di punteggi medi per ciascuna scala indipendente. Sono così risultati tre profili di risposte. Il primo gruppo rappresenta il 32% ($n= 24$) dei partecipanti, il secondo gruppo il 45% ($n= 33$) e, infine, il terzo gruppo il 23% ($n= 17$). I valori di riferimento utilizzati come indicatori per ciascun gruppo sono i cut scores indicati nel manuale del test ProQOL (6). (Tab. IV)

Il primo gruppo, definiti gli Stabili, riporta un punteggio medio alla scala CS ($M= 42.74$) decisamente più basso rispetto al punteggio di BO ($M= 52.96$) e a quello di STS ($M= 45.12$), che risulta comunque più basso di BO. Il secondo gruppo è quello dei Soddisfatti. Si caratterizza per avere una media alta nella scala CS ($M= 57.65$) e punteggi medi più bassi nelle altre due scale, BO ($M= 41.99$) e STS ($M= 46.93$). I punteggi del terzo gruppo esprime una maggiore sofferenza. I Sofferenti hanno una media relativamente bassa alla scala di CS ($M= 45.38$), e punteggi medi nettamente più alti nelle altre due scale, BO ($M= 61.36$) e STS ($M= 62.84$).

Si è inoltre indagato l'effetto delle variabili di genere ed età rispetto ai tre gruppi sopradescritti.

Rispetto al genere ($\chi^2(2) = .042$) il primo gruppo ha una distribuzione omogenea; il secondo gruppo è costituito da più della metà da maschi (67%; $n= 22$). Infine, il

terzo gruppo è costituito prevalentemente da femmine (72%; $n= 12$).

Rispetto alla variabile dell'età ($\chi^2(4) = .012$), il gruppo degli Stabili è rappresentato dal 46% ($n= 11$) dei rispondenti Advanced, dal 21% ($n= 5$) dei rispondenti Senior e, infine per il 33% ($n= 8$) dai Junior. Nel gruppo dei Soddisfatti si ha il 45% ($n= 45$) dei rispondenti più giovani (18-34 anni), il 43% ($n= 14$) sono i Senior, infine, il 12% ($n= 4$) gli Advanced. Il terzo e ultimo gruppo invece è costituito per il 47% ($n= 8$) dai Junior, per il 47% ($n= 8$) dai Senior e solo per il 6% ($n= 1$) dagli Advanced.

In base ai risultati ottenuti, la variabile del titolo di studio non è statisticamente significativa ($\chi^2(4) = .200$).

Discussione

A conoscenza degli autori, questo è il primo studio che approfondisce la qualità della vita lavorativa dei professionisti dell'accoglienza coinvolti nel sistema di accoglienza straordinaria in Italia. Così, si è voluto colmare un vuoto nella letteratura del settore su una popolazione di professionisti che da anni opera sul territorio nazionale. Infatti, allo stato attuale si è potuto approntare un primo profilo sociodemografico dei professionisti dell'accoglienza e il loro stato di salute psicosociale, in termini di qualità di vita professionale. Essi sono perlopiù giovani, con una formazione universitaria e extrauniversitaria attinente al tema della migrazione e a quello dell'utilizzo della relazione come strumento di lavoro. Rispetto alla qualità di vita professionale, è emerso che la maggior parte dei professionisti dell'accoglienza, tendenzialmente, riportano un livello di benessere legato alla propria attività lavorativa moderatamente buono. Essi mostrano tuttavia una maggiore tendenza verso i livelli che indicano possibili sintomi negativi. A tal proposito sembra che alcune caratteristiche socio-demografiche dei professionisti dell'accoglienza influenzino diversamente i vari aspetti della qualità della vita lavorativa. Infatti, dalla cluster analysis sono emersi tre profili dei professionisti dell'accoglienza. Quindi, sembrerebbe che esista un gruppo di professionisti che tenda maggiormente a sviluppare Burnout. Particolarmente sofferenti da un punto di vista psicologico, manifestano difficoltà ad affrontare il lavoro giornalmente. La-

Tabella IV. I tre profili dei professionisti dell'accoglienza sulle scale CS, BO, STS e caratteristiche demografiche

	Stabili (n=24)	Soddisfatti (n=33)	Sofferenti (n=17)
CS	42.74	57.65	45.38
BO	52.96	41.99	61.36
STS	45.12	46.93	62.84
Genere*	50 (50%) maschi	22 (67%) maschi	12 (72%) femmine
Età*	8 (33%) gruppo Junior 5 (21%) gruppo Senior 11 (46%) gruppo Advanced	45 (45%) gruppo Junior 14 (43%) gruppo Senior 4 (12%) gruppo Advanced	8 (47%) gruppo Junior 8 (47%) gruppo Senior 1 (6%) gruppo Advanced
Titolo di studio	ns	ns	ns

* $p < .05$

ns= non significativo

mentano vissuti e sentimenti negativi, che li limitano, o in casi estremi, li ostacolano a svolgere la propria pratica professionale efficacemente. Si convincono così che il loro contributo sia inutile. Essi sono sia maschi che femmine, con un'età che si distribuisce in due grandi gruppi, uno nella fascia dei giovani dai 18 ai 44 anni e l'altro in quella tra i 45 anni e oltre. Questo trend di età è nettamente diverso nel secondo gruppo individuato, dove sono perlopiù giovani. Questi, infatti, sembra che vivano la pratica professionale come fonte da cui trarre soddisfazione e piacere nell'aiutare gli altri, nel sentirsi utili e competenti nel proprio lavoro. Sono consapevoli degli effetti positivi che il loro operato ha sulla propria organizzazione di appartenenza e fin anche sulla società intera. Essi sono soprattutto maschi. Il terzo e ultimo gruppo rappresenta i professionisti dell'accoglienza più colpiti dagli effetti "indesiderati" del lavorare con la relazione d'aiuto. Questo gruppo di professionisti infatti esprime un profondo malessere sia rispetto al disagio lavorativo più cronico del burnout, sia rispetto alla possibilità di vivere ed esprimere i sintomi del trauma vicario o secondario. Questi giovani professionisti, soprattutto donne, sembrano esprimere bassa soddisfazione lavorativa e trarre poco sostegno psicologico e motivazionale dal lavorare in continua relazione con i traumi dei richiedenti asilo accolti. Essi infatti sono continuamente stressati dai pensieri di coloro che aiutano, sentendosi sopraffatti ed esausti dai traumi degli altri. Le loro vite private risultano influenzate dagli eventi traumatici di cui vengono a conoscenza durante la loro pratica professionale, fino a sentirsi incapaci di separare i due aspetti delle loro vite.

In generale le donne, i più giovani e i più formati, in termini di anni di studio, risultano i più esposti al rischio di vivere la propria pratica professionale negativamente, fino a sviluppare una condizione di trauma vicario. Sembrerebbe che anche la tipologia di contratto in cui sono inquadrati possa costituire una condizione che aiuta a chiarire la situazione di disagio. In particolare, forme contrattuali saltuarie, o che richiedono coinvolgimenti in turni brevi e delimitati, sembrano essere associate al rischio di sviluppare maggiore burnout e trauma secondario.

Non è possibile fare ulteriori inferenze, ma l'analisi di questi dati favorisce nuove ipotesi di ricerca da esplorare. In particolare, potrebbe essere utile approfondire la conoscenza delle condizioni che possono favorire una migliore qualità della vita professionale, non solo tenendo conto delle caratteristiche demografiche e contrattuali ma anche strutturali delle organizzazioni stesse. Bisognerebbe inoltre verificare se, e in che modo, la relazione d'aiuto viene costruita e gestita in questo tipo di pratiche professionali, per monitorarne l'impatto sulla qualità della vita professionale. Ciò sostiene l'importanza di offrire supervisioni e altri strumenti per il management aziendale e delle équipe professionali, per favorire uno stato di benessere per coloro che lavorano costantemente in relazione con il Trauma, in particolare nei centri di accoglienza straordinaria. Essere consapevoli di queste dinamiche permette ai professionisti di proteggersi e prevenire complicazioni psicosociali dell'esperienza lavorativa.

Lo studio presenta diversi limiti. Innanzitutto, il numero di partecipanti è piccolo e i risultati sono poco generalizzabili. In ragione di tale limite, sarebbe utile provare ad estendere lo studio anche ad altre regioni italiane. L'uso di metodologie qualitative, inoltre, darebbe la possibilità di esplorare ulteriormente i significati e il senso dell'esperienza lavorativa partendo dal punto di vista dei professionisti coinvolti. In tal modo sarebbe possibile evidenziare i fattori di protezione e di rischio per un livello di qualità di vita professionale adeguatamente positivo. Inoltre, si deve aggiungere che anche la rappresentanza delle diverse professionalità è minima e non consente di poter fare inferenze rispetto alla tipologia di ruolo, e quindi di mansione svolta. Per di più, non è stato possibile ottenere delle correlazioni statisticamente valide per la tipologia di formazione e di esperienza professionale precedente. Queste informazioni, a parere di chi scrive, sono importanti se si considera che il corpo professionale dei professionisti dell'accoglienza per questo specifico mandato istituzionale è di una diversa formazione relativamente recente. Infine, si evidenzia come i cambiamenti socio-politici in Italia abbiano comportato, insieme all'introduzione di riforme e nuovi decreti, una consistente riduzione della richiesta di tale personale nei centri di accoglienza straordinaria. I dati di questo studio sono stati raccolti in un periodo precedente all'applicazione delle nuove direttive nazionali e rispecchiano, quindi, uno spaccato del vissuto professionale di questi operatori probabilmente diverso da quello attuale.

Ricerca svolta nell'ambito del progetto "Dai centri di accoglienza straordinaria al sistema integrato di accoglienza in provincia di Parma. Linee guida e strumenti operativi per la transizione" (PROG 1721). Promosso in partenariato tra Prefettura e Università di Parma e finanziato dal FONDO ASILO, MIGRAZIONE E INTEGRAZIONE (FAMI) 2014-2020.

Bibliografia

- 1) Figley, C. Compassion fatigue. Psychotherapist's chronic lack of self care. *Journal of clinical psychology* 2002; 58(11): 1433-1441. DOI: 10.1002/jclp.10090
- 2) Bride BE, Radey M, Figley CR. Measuring Compassion Fatigue. *Clinical Social Work Journal* 2007; 35: 155-163. DOI: 10.1007/s10615-007-0091-7
- 3) Levin AP, Albert L, Besser A, et al. Secondary traumatic stress in attorney and their administrative support staff working with trauma-exposed clients. *Journal of nervous and mental disease* 2011; 199(12) DOI: 10.1097/NMD.0b013e3182392c26
- 4) Lusk, M, Terrazzas S. Secondary trauma among caregivers who work with mexican and central american refugees. *Hispanic Journal of Behavioral Science* 2015; 37(2): 257-273. DOI: 10.1177/0739986315578842
- 5) Hackman JR, Oldham GR. Development of the job diagnostic survey. *Journal of Applied Psychology* 1975; 60(2): 159-170.
- 6) Stamm BH. (2010). The concise ProQOL manual (2nd ed.). Pocatello, ID: ProQOL.
- 7) Figley CR. (1995). Compassion fatigue: Toward a new understanding of the costs of caring. In B. H. Stamm (Ed.), *Secondary traumatic stress: Self-care issues for clinicians, researchers, and educators* (pp. 3-28). Baltimore, MD, US: The Sidran Press.
- 8) Rudolph JM, Stamm BH, Stamm HE. (November, 1997). *Compassion Fatigue: A Concern for Mental Health Policy, Providers*

- and Administration. Poster presented at the 13th Annual Conference of the International Society for Traumatic Stress Studies, Montreal, ON, CA.
- 9) Altinisk HB, Alan H. Compassion fatigue, professional quality of life, and psychological endurance among organ transplant coordinators. *Transplantation Proceedings* 2019; 51: 1038-1043. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.087>
 - 10) Ashley AS, Alquwez N, Almazan J, et al. Workplace incivility and its influence on professional quality of life among nurses from multicultural background. A cross-sectional study. *Journal of Clinical Nurses* 2019; 1-12. DOI: 10.1111/jocn.14840
 - 11) Dasan S, Gohil P, Cornelius V, et al. Prevalence, causes, consequences of compassion satisfaction and compassion fatigue in emergency care. A mixed-methods study of UK NHS consultants. *Emerg Med J* 2015; 32: 588-594. <http://dx.doi.org/10.1136/emered-2015-204752>
 - 12) Hunsaker S, Chen H-C, Maugan D, et al. Factors that influence the development of compassion fatigue, burnout, and compassion satisfaction in emergency department nurses. *Journal of Nursing Scholarship* 2014; 47(2): 186-194. doi: 10.1111/jnu.12122
 - 13) Roney NL, Acri MC. The cost of caring. An exploration of compassion fatigue, compassion satisfaction and job satisfaction in pediatric nurses. *Journal of pediatric nurses* 2018; 40: 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.01.016>
 - 14) Rossi A, Cetrano G, Pertile R, et al. Burnout, compassion fatigue and compassion satisfaction among staff in community-based mental health services. *Psychiatry Research*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.07.029>
 - 15) Adams ER, Boscarino JA, Figley CR. Compassion fatigue and psychological distress among social workers: A validation study. *American Journal of Orthopsychiatry* 2006; 76(1): 103-108.
 - 16) Thoieleman K, Cacciatore J. Witness to suffering. Mindfulness and compassion fatigue among traumatic bereavement volunteers and professionals. *Social work* 2014; 59 (1): 34-41.
 - 17) Deighton RMCK, Gurriss N, Traue H. Factors affecting burnout and compassion fatigue in psychotherapists treating torture survivors. Is the therapist's attitude to working through trauma relevant? *Journal of Traumatic Stress* 2007; 20(1): 63-75. DOI: 10.1002/jts.20180
 - 18) Perkins EB, Sprang G. Results from the Pro-QOL-IV for substance abusers counselors working with offenders. *International Journal of mental health addiction* 2013; 11: 199-213.
 - 19) Sodeke-Gregson EA, Holtum S, Billings J. Compassion satisfaction, burnout, and secondary traumatic stress in UK therapists who work with adult trauma clients. *European Journal of Psychotraumatology* 2013; 4(1): 21-69. DOI: 10.3402/ejpt.v4i0.21869
 - 20) Turgoose D, Maddox L. Predictors of compassion fatigue in mental health professionals. A narrative review. *Traumatology* 2017; 23(2): 172-185. <http://dx.doi.org/10.1037/trm0000116>
 - 21) Lasalvia A, Tansella M. Occupational stress and job burnout in mental health. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2011; 20: 279-285. DOI: 10.1017/S2045796011000576
 - 22) Hernandez-Wolfe P, Killian K, Engstrom D, et al. Vicarious resilience, vicarious trauma and awareness of equality in trauma work. *Journal of Humanistic Psychology* 2014; 1-20. DOI: 10.1177/0022167814534322
 - 23) Sprang G, Clark JJ, Whitt-Woosley A. Compassion fatigue, compassion satisfaction and burnout. Factors impacting a professional's quality of life. *Journal of Loss and Trauma* 2007; 12: 259-280. DOI: 10.1080/15325020701238093
 - 24) Sprang G, Craig C, Clark J. Secondary traumatic stress and burnout in child welfare workers. A comparative analysis of occupational distress across professional groups. *Child welfare* 2011; 90(6): 149-168.

Corrispondenza: Maria Ciaramella, Via John Fitzgerald Kennedy, Palazzina Feroldi 6, 43125 Parma, Italy, maria.ciaramella.mc@gmail.com

Alessio Matiz¹, Cristiano Crescentini², Elisa Boaro³, Francesco Piani⁴, Franco Fabbro^{1,5}

Studio di follow-up sulla riduzione dei livelli di burnout con la meditazione mindfulness in professionisti socio-sanitari

¹ Perceptual Robotics Laboratory, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

² Dipartimento di Lingue e Letterature, Comunicazione, Formazione e Società, Università degli Studi di Udine, Udine

³ Corso di Laurea in Educazione Professionale, Università degli Studi di Udine, Udine

⁴ Dipartimento delle Dipendenze, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Udine

⁵ Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Udine, Udine

RIASSUNTO. Gli interventi con la meditazione mindfulness realizzati attraverso corsi di 8 settimane si sono dimostrati utili per la riduzione dei livelli di burnout legato allo stress lavorativo. Nella maggior parte della letteratura questi effetti positivi sono stati stimati con valutazioni fatte immediatamente prima e subito dopo gli interventi terapeutici. Poco si sa, invece, delle traiettorie sintomatologiche del burnout nei mesi successivi a questo tipo di interventi.

Il nostro studio esplorativo ha preso in esame un gruppo di professionisti (n=19) dell'area socio-sanitaria con problematiche legate alla sindrome di burnout, valutando tramite questionari psicometrici gli effetti di un intervento standard di 8 settimane con la meditazione mindfulness; su alcuni di questi soggetti (n=8), che hanno continuato a meditare dopo il corso, è stato eseguito anche un follow-up a distanza di 9 mesi dalla seconda valutazione. Inoltre, un altro gruppo di professionisti (n=9) della stessa categoria, ma che non hanno meditato durante questa ricerca, è stato utilizzato come gruppo di controllo. La valutazione ha riguardato burnout, abilità mindfulness e soddisfazione organizzativa.

Dall'analisi dei dati è emerso che gli effetti di riduzione dei livelli di burnout non sono stati avvertiti al termine delle 8 settimane del corso, quanto invece nel lungo periodo oggetto del follow-up. Ciò indica da un lato la possibilità di ottenere risultati con la meditazione mindfulness anche in soggetti che non rispondono alla terapia secondo le tempistiche normali, dall'altro l'importanza di monitorare il processo di guarigione.

Parole chiave: burnout, follow-up, mindfulness, meditazione, professionisti socio-sanitari.

ABSTRACT. A FOLLOW-UP STUDY ON THE REDUCTION OF BURNOUT LEVELS THROUGH MINDFULNESS MEDITATION IN HEALTH CARE PROFESSIONALS. The 8-week mindfulness meditation (MM) trainings have proven to be helpful for reducing burnout due to work-related stress. Most studies reported these positive effects with evaluations made immediately before and immediately after the therapeutic interventions. Little is known, however, about the symptoms of burnout in the months following these interventions.

In our exploratory study, the effects of an 8-week MM training were assessed in a group of health care professionals (n = 19) with vulnerability to develop burnout; a 9-month follow-up was conducted on the subjects (n=8) who continued to meditate after the end of the training. Other health care professionals of the same company, who did not meditate during this research, served as control group. Burnout, mindfulness abilities and job satisfaction were evaluated through self-reports.

Introduzione

La meditazione *mindfulness* è stata introdotta in via sperimentale all'interno dei contesti terapeutici occidentali oltre 30 anni fa per la cura di dolori cronici (1), stress (2), ansia (3) e depressione (4). Se inizialmente questa tecnica è stata impiegata soprattutto a vantaggio dei pazienti, a partire dalla fine degli anni '90 si è assistito ad un interesse della ricerca per la sua applicazione anche a soggetti non malati, come ad esempio studenti universitari (5) o semplici volontari (6), con l'intento di favorire in queste persone dei miglioramenti a livello di benessere psico-fisico generale.

In quest'ottica la meditazione mindfulness è stata sperimentata nuovamente all'interno di relazioni di cura, ma con gli altri attori di queste, ossia con i professionisti dell'assistenza sociale e sanitaria (7). Queste figure lavorative, infatti, sono solitamente sottoposte a notevoli carichi di stress nelle relazioni interpersonali, con conseguenti ripercussioni a livello psicologico, che possono portare frequentemente fino alla caratteristica sindrome di *burnout* (8). Gli studi che hanno indagato gli effetti della meditazione mindfulness sui soggetti in quest'area lavorativa (9) hanno registrato significative riduzioni dei livelli di stress, insieme a miglioramenti nella qualità di vita e nelle competenze della cura di sé; perciò questa tecnica è ormai considerata come una dei più importanti mezzi per la prevenzione e la cura del burnout lavorativo (10).

Gli interventi con la meditazione mindfulness sono solitamente strutturati in un corso con 8 incontri a cadenza settimanale, che avvengono in un contesto di gruppo. Durante gli incontri vengono insegnate sia le basi teoriche della meditazione mindfulness, sia la tecnica meditativa stessa, che i partecipanti sono chiamati a praticare quotidianamente a casa per tutta la durata del corso. L'analisi dell'efficacia di questi interventi viene fatta solitamente valutando le persone prima e dopo il corso, per individuare possibili variazioni nelle misure ottenute in questi due istanti temporali. Naturalmente lo scopo di questi programmi non è solo quello di ridurre i sintomi durante le settimane di partecipazione, ma anche il mantenimento nel tempo dei miglioramenti che si ottengono con la meditazione. Perciò, ulteriori valutazioni in istanti temporali successivi agli interventi (secondo la modalità denominata

Data showed that during the training the levels of burnout did not decrease, but significant reductions were observed during the follow-up. This indicates the possibility of obtaining results with MM even in subjects who do not have standard response time to the therapy and highlights the importance of monitoring the healing process.

Key words: burnout, follow-up, mindfulness, meditation, health care workers.

follow-up) possono mostrare l'andamento delle variabili di studio, con l'obiettivo di chiarire se e per quanto tempo i miglioramenti si mantengano dopo che le persone hanno interrotto la pratica meditativa, oppure se si manifestino ulteriori progressi nelle persone che hanno continuato a meditare.

Nella maggior parte degli studi i rilevamenti a distanza dalla fine dei corsi non viene effettuata, probabilmente a causa delle difficoltà nell'ottenere la disponibilità dei partecipanti ad un'ulteriore valutazione e nel mantenere un livello omogeneo di pratica tra i partecipanti. Gli studi che sono riusciti a realizzare dei follow-up hanno evidenziato, ad esempio, che le riduzioni dei sintomi negativi nel dolore cronico, nei disturbi d'ansia e dell'umore ottenute in soggetti malati dopo un intervento di 8 settimane vengono generalmente mantenute anche dopo 3-4 anni (11-14), seppur questi studi non riportino chiaramente se e quanto i soggetti abbiano continuato a meditare. Anche per le professioni sociosanitarie uno studio ha mostrato che le riduzioni nei livelli di burnout ottenuti dopo 8 settimane vengono mantenute anche dopo 3 mesi (15), anche se questo risultato è stato ottenuto in un gruppo molto ridotto.

Scopo dello studio esplorativo su cui si basa questo articolo è stato quello di misurare i livelli di burnout in un gruppo di professionisti dell'area socio-sanitaria che hanno partecipato ad un corso standard di meditazione mindfulness. Questa valutazione è stata effettuata in tre istanti temporali: prima del corso, subito dopo il corso, e, ancora, a distanza di 9 mesi dalla fine del corso. Questa terza sessione di valutazione non ha riguardato l'intero gruppo dei professionisti, ma il sottogruppo di soggetti che hanno continuato a praticare la meditazione fino a questa terza sessione. Come gruppo di controllo non attivo, è stato valutato anche un altro gruppo di professionisti dello stesso settore. Oltre ai sintomi del burnout, l'assessment ha riguardato anche le abilità mindfulness, che si sviluppano tipicamente con la pratica di questo tipo di meditazione, e la soddisfazione lavorativa, che solitamente si riduce con il peggioramento del burnout (16, 17).

Il punto di maggiore interesse di questa ricerca è rappresentato senz'altro dal follow-up realizzato per il sottogruppo di meditatori, dato che esso può mettere in luce delle dinamiche psicologiche più complesse di quelle di una valutazione pre e post intervento. Vale la pena ricordare che controlli periodici di follow-up sono previsti a seguito di numerosi interventi in medicina, dalla cardiologia (18) all'oncologia (19), con lo scopo di monitorare con cura il processo di guarigione.

Metodo

Partecipanti

Hanno partecipato a questa ricerca 28 professionisti socio-sanitari dipendenti dall'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine. I partecipanti sono educatori professionali, medici psichiatri, infermieri, psicologi, assistenti sociali, assistenti sanitari e operatori socio-sanitari, tutte figure professionali che all'interno dell'Azienda prevedono una relazione diretta con l'utenza.

Di questi 28 soggetti, un gruppo di 19 ha partecipato ad un corso di Meditazione Orientata alla Mindfulness (di seguito gruppo denominato "MOM"), mentre i restanti 9 soggetti si sono resi disponibili a formare un gruppo di controllo (denominato "CONTR"): entrambi i gruppi sono stati infatti valutati con gli stessi strumenti. Il gruppo MOM è stato valutato prima e dopo il corso, mentre dopo la conclusione di questo corso è stato valutato il gruppo CONTR, ancora in due sessioni separate da un intervallo di tempo analogo a quello intercorso tra le due sessioni di valutazione del gruppo MOM.

Il gruppo MOM includeva 9 uomini e 10 donne, in media con un'età di $46,61 \pm 7,71$ anni, un'anzianità di servizio di $18,79 \pm 8,82$ anni e un carico di lavoro settimanale di $36,24 \pm 4,03$. Il gruppo CONTR includeva 5 uomini e 4 donne, in media con un'età di $46,56 \pm 7,99$ anni, un'anzianità di servizio di $17,89 \pm 8,05$ anni e un carico di lavoro settimanale di $33,67 \pm 7,62$ ore.

Dopo la fine del corso, 8 soggetti del gruppo MOM hanno continuato a meditare e sono stati valutati nuovamente, a distanza di circa 11 mesi dalla prima valutazione. Questo sottogruppo dei partecipanti al corso (denominato "MOM-11mesi") era composto da 3 uomini e 5 donne, in media con un'età di $50 \pm 7,86$ anni, un'anzianità di servizio di $23,63 \pm 8,18$ anni e un carico di lavoro settimanale di $36,13 \pm 4,36$ ore.

Intervento di Meditazione Orientata alla Mindfulness

Il corso di Meditazione Orientata alla Mindfulness (20, 21) è simile al metodo "Mindfulness-Based Stress Reduction" (MBSR) ideato da Jon Kabat-Zinn (1, 22), a cui aggiunge elementi dagli insegnamenti dello psichiatra, psicoterapeuta e antropologo cileno Claudio Naranjo (23) e del monaco buddhista Henepola Gunaratana dello Sri Lanka (24). La pratica meditativa è direttamente ispirata al "Grande discorso sui fondamenti della presenza mentale" (25) del principe indiano Siddhartha Gautama, conosciuto come il "Buddha".

Il corso di Meditazione Orientata alla Mindfulness è strutturato in 8 incontri, distanziati una settimana uno dall'altro. Ogni incontro, della durata di due ore, inizia con un insegnamento teorico di 30 minuti, prosegue con la pratica della meditazione per altri 30 minuti e si conclude con una discussione in gruppo tra l'insegnante ed i partecipanti sui temi teorici o su eventuali difficoltà nella pratica. Nei quasi 2 mesi del corso si richiede ai partecipanti di meditare quotidianamente a casa per mezz'ora, seguendo il metodo appreso e le istruzioni fornite attraverso una registrazione audio.

Strumenti di indagine

Sono stati utilizzati tre questionari di auto-valutazione, in cui i soggetti sono chiamati a rispondere a dei quesiti che li riguardano in prima persona tramite la scelta di una possibile risposta su una scala graduata di tipo “Likert”. L’ordine con cui, di seguito, sono descritti i questionari è lo stesso con cui gli stessi sono stati somministrati ai soggetti durante tutte le valutazioni di questo studio.

Per la valutazione delle abilità *mindfulness* è stato utilizzato il Five Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ) (26), nella sua versione italiana (27). Questo strumento è composto da 39 domande e suddivide il concetto di *mindfulness* in cinque abilità distinte, misurate dalle seguenti scale: il saper osservare (*observe*), nel senso di porre attenzione ed osservare i propri pensieri, le proprie percezioni, le proprie sensazioni e le proprie emozioni; il saper descrivere (*describe*), cioè descrivere a parole i propri pensieri, le proprie percezioni, le proprie sensazioni e le proprie emozioni; l’agire con consapevolezza (*act with awareness*) e non in modo automatico; il riuscire a non giudicare (*non judge*), nel senso di avere un atteggiamento aperto e non categorizzante verso l’esperienza; l’agire in modo non reattivo (*non react*), cioè sapersi fermare, non reagire immediatamente e non rifiutare l’esperienza interiore. Nelle prime 4 scale il punteggio è calcolato sulla base delle risposte ad 8 domande ciascuna, mentre per l’ultima scala ci sono 7 domande.

Per la valutazione della *soddisfazione lavorativa* è stato utilizzato il Questionario di Soddisfazione Organizzativa (QSO) (28). Questo strumento, attraverso 20 domande, analizza in che misura un lavoratore si ritenga soddisfatto di ciò che l’azienda gli offre in relazione alla sua attuale posizione lavorativa. Il risultato del questionario può essere espresso attraverso il punteggio ottenuto in 3 aree che riguardano la soddisfazione *generale* (14 domande), la soddisfazione *per il contratto* (4 domande) e la soddisfazione *per il contesto* (2 domande), oppure tramite la somma dei punteggi di queste aree, fornendo un Indice di Soddisfazione Organizzativa (ISO).

Per la valutazione del livello di *burnout* è stato utilizzato il questionario Maslach Burnout Inventory (MBI) (29) adattato in lingua italiana (30). Questo strumento analizza come i professionisti dell’aiuto percepiscano il loro lavoro e le persone con le quali sono maggiormente a contatto. Il questionario consta di 22 domande ed indaga tre sintomi del burnout: 9 domande per l’*esaurimento emotivo* (EE), 5 domande per la *depersonalizzazione* (DP) e 8 domande per la (mancanza di) *realizzazione personale* (RP). Il punteggio relativo ad EE può andare da 0 a 54, dove da 0 a 14 può essere considerato un valore basso, da 15 a 23 medio, da 24 a 54 alto. In riferimento a DP, se il valore va da 0 a 3 viene considerato basso, da 4 a 8 medio, oltre il 9 alto. Infine, per RP il valore viene considerato basso per i punteggi tra 0 e 29, medio tra 30 e 36, alto oltre punteggio di 37 (31). Questi 3 sintomi possono essere usati secondo varie convenzioni per caratterizzare la presenza di burnout in un soggetto: quella che abbiamo considerato in questo articolo definisce presenza di burnout quando c’è un valore alto in EE o in DP, e la presenza di burnout grave quando ci sono valori alti in entrambi questi sintomi (32, 33).

Analisi dei dati

Per i soggetti inclusi nei gruppi MOM e CONTR i dati ottenuti tramite il questionario FFMQ nelle due rispettive sessioni di valutazione (t1, t2) sono stati analizzati, separatamente per ciascun gruppo, con un’analisi statistica che prende in considerazione congiuntamente le 5 scale in cui si articolano i risultati di questo strumento, perché queste 5 scale rappresentano le componenti di un’entità unica, racchiusa nel concetto di *mindfulness*. Il test utilizzato è un’analisi della varianza (ANOVA) a misure ripetute sui fattori di “Scala” e di “Sessione” di valutazione. Per questa analisi i punteggi di ciascuna scala sono stati normalizzati al numero di domande che concorrono a formare il punteggio della scala.

Ancora a riguardo dei gruppi MOM e CONTR, per le variazioni tra le due sessioni di valutazione (t1, t2) nelle 3 aree di soddisfazione studiate con il questionario QSO e nei 3 sintomi indagati tramite il questionario MBI, invece, si è utilizzato, separatamente per ciascun gruppo, il test di Student per campioni dipendenti, dato che le 3 dimensioni in cui si articola ciascun questionario possono essere considerate come distinte tra loro. Anche l’indice globale ISO del questionario QSO è stato analizzato tra le due sessioni di valutazione con lo stesso test di Student.

Per quanto riguarda, invece, il sottogruppo MOM-11mesi, che è stato oggetto di 3 valutazioni (t1, t2, t3), sono state utilizzate delle ANOVA a misure ripetute sul fattore di “Sessione” di valutazione per le dimensioni distinte dei questionari QSO e MBI, ed un’ANOVA a misure ripetute sui fattori di “Scala” e di “Sessione” di valutazione per il questionario FFMQ. Per queste 3 analisi i punteggi di ciascuna scala dei 3 test sono stati normalizzati al numero di domande che concorrono a formare il punteggio della scala nel rispettivo test. Nell’applicazione di tutte le analisi statistiche è stata verificata l’ipotesi della normalità della distribuzione dei gruppi di dati analizzati e l’omogeneità della varianza tra gruppi di dati analizzati insieme. Nel caso di scostamenti dalla normalità dei gruppi di dati in esame, sono state utilizzate delle funzioni equivalenti ma robuste alle violazioni della normalità, in particolare il metodo di Yuen al posto del test di Student per campioni dipendenti (34, pagg.159-161). Per i test di post-hoc delle ANOVA è stato utilizzato il metodo di Tukey (35). Come stima della dimensione degli effetti statistici calcolati nelle analisi della varianza è stato utilizzato l’indice “generalized eta squared” (*ges*) (36, 37). Per tutte le analisi e i grafici è stato utilizzato il programma gratuito e a codice sorgente in chiaro R (38).

Risultati

Gruppo MOM

Considerati i dati di riferimento per il questionario di burnout lavorativo MBI riportati nella sezione “Strumenti di indagine” e utilizzando la convenzione descritta nella stessa sezione per definire la presenza di burnout, si è potuto notare che alla prima valutazione (t1) in questo gruppo di 20 persone c’erano 5 soggetti con burnout. Il livello di burnout in questo gruppo risultava meno grave di

quello di una popolazione di riferimento (RIF) costituita da operatori sanitari italiani (39) per tutti e tre i sintomi (EE, MOM: 15.6 ± 8.3 , EE, RIF: 20.2 ± 11.3 ; DP, MOM: 5.45 ± 3.3 , DP, RIF: 7.0 ± 5.9 ; RP, MOM: 35.9 ± 5.8 , RP, RIF: 32.5 ± 8.7).

La variazione nel tempo dei punteggi ottenuti con i 3 strumenti di valutazione è rappresentata in Figura 1. Nel questionario FFMQ l'ANOVA ha evidenziato un effetto principale della variabile "Scala" ($F(4, 72) = 8.19$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.158$) e un effetto di interazione tra le variabili "Scala" e "Sessione" ($F(4, 72) = 3.64$, $p = .01$, $\eta^2 = 0.027$). Le analisi di post-hoc hanno mostrato che l'effetto principale è dovuto alle naturali differenze tra i valori medi nelle varie scale (in particolare observe-describe, observe-non judge, non react-describe, non react-act with awareness e non react-non judge, per tutti $p < .01$). L'effetto di interazione invece è dovuto ancora una volta alle differenze tra i valori medi nelle varie scale, in questo caso calcolati in singole sessioni di valutazione, e ad un aumento significativo tra le due sessioni di valutazione del valore medio dei punteggi nella scala observe ($p = .02$) e di un aumento quasi significativo nella scala non react ($p = .06$).

Nel questionario QSO e nel questionario MBI invece non sono state registrate variazioni significative tra la prima e la seconda sessione di valutazione in nessuna delle tre aree o nel punteggio complessivo (per tutti $p > .16$) del QSO e in nessuno dei tre sintomi (per tutti $p > .15$) del MBI.

Gruppo di controllo

In questo gruppo, al momento della prima valutazione (t1) con il questionario MBI, c'era un soggetto su 9 con burnout. Rispetto alla popolazione di riferimento anche in questo gruppo il livello di burnout risultava meno grave per tutti e tre i sintomi (EE, CONTR: 14 ± 6.4 , EE, RIF: 20.2 ± 11.3 ; DP, CONTR: 4.7 ± 2.7 , DP, RIF: 7.0 ± 5.9 ; RP, CONTR: 36.8 ± 6.4 , RP, RIF: 32.5 ± 8.7).

L'andamento dei punteggi ottenuti dai 3 strumenti di valutazione per questo gruppo è rappresentato in Figura 1. Nel questionario FFMQ l'ANOVA ha evidenziato solo un effetto principale della variabile "Scala" ($F(4, 32) = 10.83$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.344$), dovuto semplicemente alle differenze nei valori medi tra le scale (tra le stesse scale indicate per il gruppo MOM, con l'aggiunta della coppia observe-act with awareness, tutte con $p < .01$).

Nei questionari QSO e MBI non sono emerse differenze significative tra le due sessioni di valutazione (nel QSO $p > .59$ per tutte le tre aree e per il punteggio complessivo, nel MBI $p > .32$ per tutti i tre sintomi).

Sottogruppo MOM con follow-up agli 11 mesi

In questo gruppo al momento della valutazione iniziale (t1) con il MBI c'erano 2 soggetti su 8 con burnout. Perciò alla partenza del corso all'interno del gruppo MOM c'era una stessa percentuale di soggetti con burnout (25%) facenti parte del sottogruppo MOM-11mesi che avrebbe successivamente continuato a meditare e nel sottogruppo che avrebbe meditato solo per i 2 mesi del corso. Rispetto alla popolazione di riferimento, il livello di burnout del

gruppo risultava meno grave in 2 dei 3 sintomi, presentando invece un valore simile in EE (EE, MOM-11mesi: 20 ± 9.1 , EE, RIF: 20.2 ± 11.3 ; DP, MOM-11mesi: 5.0 ± 3.9 , DP, RIF: 7.0 ± 5.9 ; RP, MOM-11mesi: 35.3 ± 5.1 , RP, RIF: 32.5 ± 8.7).

La rappresentazione della variazione dei punteggi dei 3 strumenti di valutazione tra le 3 sessioni di valutazione è riportata in Figura 1. Nel questionario FFMQ l'ANOVA ha mostrato un effetto vicino alla soglia di significatività nella variabile "Sessione" ($F(2, 14) = 3.44$, $p = .06$, $\eta^2 = 0.067$), con un aumento del valore medio sia tra la valutazione prima e quella dopo il corso mindfulness, sia tra quest'ultima e quella a 11 mesi di distanza dalla prima. Le analisi di post-hoc hanno individuato in particolare una differenza significativa tra la prima e la terza sessione di valutazione ($p = 0.02$).

Nel questionario QSO, per le aree di contesto e di soddisfazione generale le ANOVA non hanno indicato variazioni significative dei punteggi in funzione della variabile in esame, cioè "Sessione", che invece è risultata produrre una differenza significativa per l'area contratto ($F(2, 14) = 6.25$, $p = .01$, $\eta^2 = 0.120$), con un calo del punteggio medio tra la prima e la seconda valutazione ($p = .03$), seguito da un mantenimento tra la seconda e la terza. Per quanto riguarda il punteggio complessivo ISO, il valore medio è calato tra la prima e la seconda valutazione, per poi risalire nella terza; tuttavia, queste variazioni non sono risultate statisticamente significative ($F(2, 14) = 2.03$, $p = .17$, $\eta^2 = 0.028$).

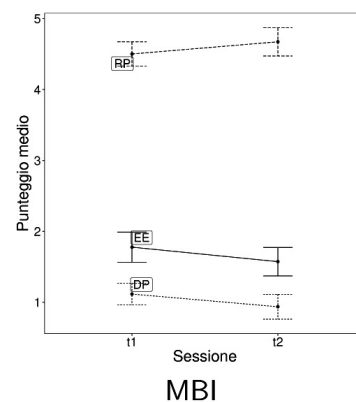
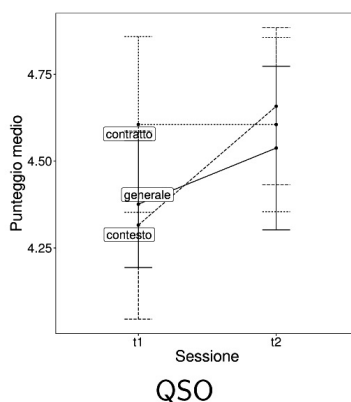
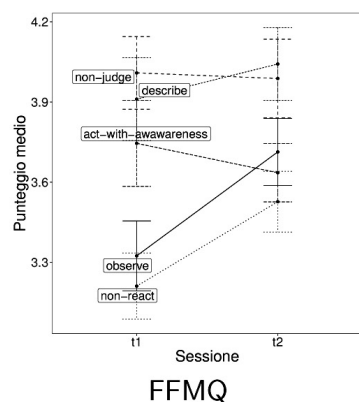
Nel questionario MBI le ANOVA per i 3 sintomi hanno mostrato significatività nelle variazioni rispetto alla variabile "Sessione" per il sintomo di depersonalizzazione ($F(2, 14) = 4.16$, $p = .04$, $\eta^2 = 0.090$), con i valori nella terza sessione significativamente minori che nella seconda ($p < .01$), ed un risultato vicino alla significatività ($F(2, 14) = 3.56$, $p = .06$, $\eta^2 = 0.055$) per il sintomo di esaurimento emotivo, con i valori della seconda e della terza valutazione significativamente minori di quelli della prima ($p = .03$).

Discussione

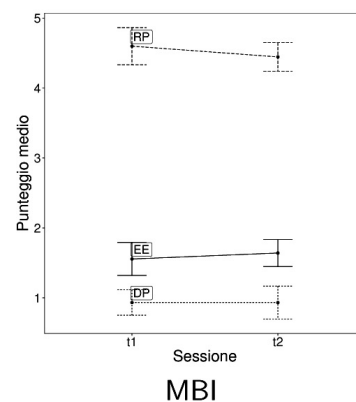
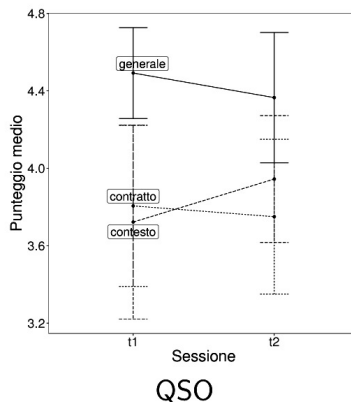
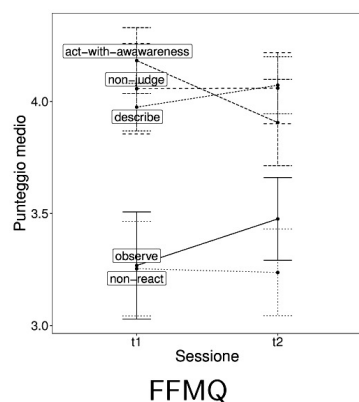
Questo studio ha analizzato gli effetti di un intervento con la meditazione mindfulness in un gruppo di professionisti socio-sanitari di un'unica azienda pubblica, in termini di variazioni delle abilità tipiche della mindfulness, della soddisfazione lavorativa e dei livelli di burnout. Una parte di questo gruppo ha continuato a meditare anche dopo le 8 settimane dell'intervento ed è stata rivalutata a distanza di 11 mesi dalla prima sessione. Inoltre, anche un altro gruppo di professionisti socio-sanitari della stessa azienda, che non hanno ricevuto l'intervento con la mindfulness e che non hanno meditato, è stato studiato con gli stessi strumenti di valutazione.

I risultati ottenuti mostrano, in generale, che i miglioramenti si sono manifestati in modo più evidente nel gruppo che ha meditato ancora dopo l'intervento di 2 mesi di mindfulness, in particolare al momento della terza ed ultima valutazione. Questo scenario si è manifestato nelle

Gruppo: MOM



Gruppo: CONTR



Gruppo: MOM-11mesi

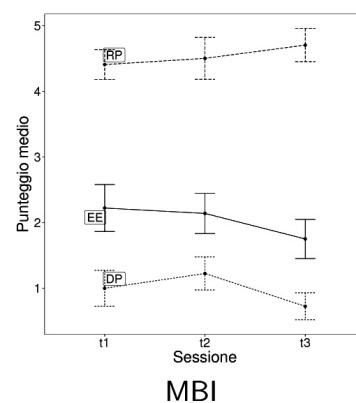
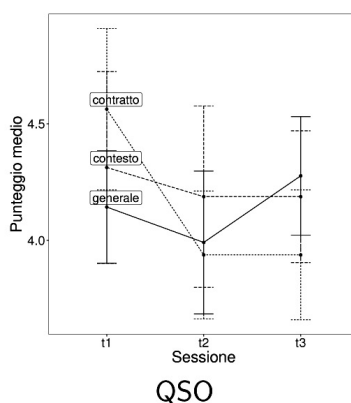
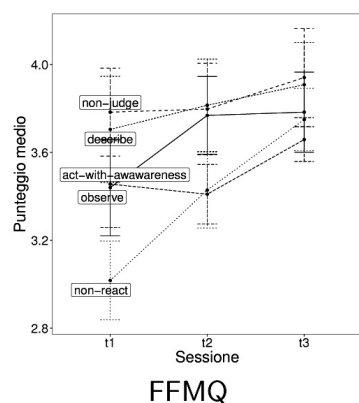


Figura 1. Punteggi medi (normalizzati al numero degli item di ciascuna scala/area/sintomo) nei 3 questionari strumento dell'indagine (FFMQ, QSO e MBI) tra le 2 sessioni di valutazione per i gruppi MOM e CONTR e tra le 3 sessioni per il gruppo MOM-11mesi. Le barre rappresentano gli errori standard della media.

Abbreviazioni: FFMQ, Five Facet Mindfulness Questionnaire; QSO, Questionario di Soddisfazione Organizzativa; MBI, Maslach Burnout Inventory; RP, realizzazione personale; EE, esaurimento emotivo; DP, depersonalizzazione.

abilità tipiche della mindfulness e nel livello di burnout, soprattutto nel sintomo della depersonalizzazione. Invece per la soddisfazione lavorativa non ci sono state sostanziali differenze tra i 3 gruppi studiati, con un indice complessivo che si è mantenuto stabile nel tempo.

Guardando i risultati nel dettaglio, per le abilità mindfulness nel gruppo MOM si è visto un miglioramento nel tempo in 2 delle 5 abilità, soprattutto nella capacità di osservazione delle proprie esperienze interne. Nel gruppo di controllo non si è registrato alcun cambiamento, mentre nel gruppo MOM-11mesi oggetto del follow-up c'è stato un miglioramento vicino alla soglia di significatività riguardante tutte 5 le abilità considerate globalmente. Ciò sembra indicare che, in questo gruppo, la pratica meditativa oltre le 8 settimane del corso abbia permesso che si manifestassero in modo completo le qualità legate allo sviluppo della mindfulness.

Per quanto riguarda la soddisfazione lavorativa, invece, è stato registrato un quadro stabile nel tempo sia per il gruppo MOM, che per il gruppo di controllo e per il gruppo MOM-11mesi oggetto del follow-up, anche se in quest'ultimo gruppo c'è stato un calo significativo tra la prima e la seconda valutazione nell'area della soddisfazione per il contratto. Questo effetto potrebbe essere stato causato da un evento preciso avvenuto durante i 2 mesi del corso e che ha riguardato solo alcuni soggetti. Da notare che in letteratura questo strumento è stato spesso utilizzato in una forma ridotta, in cui le 3 aree di soddisfazione organizzativa hanno meno importanza del punteggio complessivo estratto (40-44).

Infine, nel questionario sul burnout non si sono registrate variazioni significative né nel gruppo MOM, né nel gruppo di controllo. Nel gruppo MOM-11mesi, invece, è emerso un effetto della variabile relativa alla sessione di valutazione, significativo per il sintomo della depersonalizzazione e vicino alla significatività per quello dell'esaurimento emotivo; in entrambi i casi i punteggi relativi ai sintomi si sono abbassati e la significatività ha riguardato la terza sessione di valutazione. Il miglioramento dei livelli di burnout espresso proprio con riduzione dei punteggi per questi due sintomi è coerente con la letteratura riguardo agli studi sperimentali su interventi mirati alla riduzione del burnout lavorativo, come emerge ad esempio da una recente revisione sistematica della letteratura con meta-analisi dei risultati (10) rispetto alla professione medica. Nel caso specifico di interventi con la meditazione mindfulness, molti studi hanno riscontrato riduzioni dei livelli di burnout grazie a interventi con la mindfulness di 8 settimane (ad esempio 45, 15), per cui il risultato trovato qui sembra suggerire che i soggetti di questo studio abbiano avuto bisogno di un periodo di tempo più lungo delle solite 8 settimane dei corsi mindfulness per muoversi verso la riduzione dei livelli di questi pesanti sintomi della sindrome da burnout.

Limiti

Il principale limite del presente studio è legato alla sua natura esplorativa, con un cospicuo numero di analisi ese-

guitate, una moderata percentuale di partecipanti persi nel follow-up e una ristretta numerosità del campione oggetto di indagine. Per questo motivo, le indicazioni ottenute dai presenti risultati dovranno essere confermate da ulteriori studi futuri.

Prendendo in esame il risultato del gruppo valutato agli 11 mesi, nel quale i benefici della mindfulness sono emersi solo nel lungo periodo, si può notare che non è stato possibile fare una stima di quanto abbiano meditato i soggetti e quindi non è stato possibile verificare quanto i benefici registrati possano essere dipesi dalla quantità di pratica meditativa durante il periodo dello studio: altre ricerche hanno comunque mostrato come quest'ultima variabile possa essere correlata alle acquisizioni delle abilità mindfulness e al benessere psicologico (ad esempio 46, 47).

L'ultimo limite che possiamo osservare in questo studio, seppur non influente a livello del principale risultato ottenuto, riguarda la tempistica di valutazione del gruppo di controllo, che non è stata sincrona con quella effettuata prima e dopo il corso di meditazione sul gruppo di professionisti che hanno imparato a meditare. Perciò i risultati ottenuti in quest'ultimo gruppo e quelli nel gruppo di controllo non si possono sovrapporre del tutto per ottenere un paragone completamente attendibile, ma possono essere d'aiuto per capire come possano funzionare questi questionari in un campione omologo a quello studiato.

Conclusioni

Questa ricerca ha messo in luce come alcuni degli effetti salutari della pratica della meditazione mindfulness possano talvolta non manifestarsi immediatamente alla fine di un corso di 8 settimane, ma abbiano talvolta bisogno di tempi più lunghi per emergere completamente. In questo campione in particolare, a fronte di limitate o non significative acquisizioni per i soggetti che hanno meditato solo durante il corso, si sono manifestati, invece, dei miglioramenti più completi a livello di abilità mindfulness ed importanti riduzioni riguardanti i sintomi del burnout nei soggetti che hanno proseguito nella meditazione per alcuni mesi oltre il corso.

Il miglioramento personale e, di conseguenza, professionale portato dalla meditazione mindfulness in termini di riduzione del livello di burnout per questi professionisti dell'assistenza sociale e sanitaria potrebbe essere stato ritardato da una sorta di inerzia, intesa come resistenza al cambiamento, che la pratica meditativa prolungata nel tempo ha potuto diminuire e che è stata colta grazie alla tecnica del follow-up.

Bibliografia

- 1) Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: Theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry* 1982; 4(1): 33-47.
- 2) Kabat-Zinn J, Chapman-Waldrop A. Compliance with an outpatient stress reduction program: Rates and predictors of program completion. *J Behav Med* 1988; 11(4): 333-52.

- 3) Kabat-Zinn J, Massion AO, Kristeller J, et al. Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1992; 149(7): 936-43.
- 4) Teasdale JD, Segal ZV, Williams JMG, et al. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68(4):615-23.
- 5) Shapiro SL, Schwartz GE, Bonner G. Effects of mindfulness-based stress reduction on medical and premedical students. *J Behav Med* 1998; 21(6): 581-99.
- 6) Astin JA. Stress reduction through mindfulness meditation. *Psychother Psychosom* 1997; 66(2): 97-106.
- 7) Shapiro SL, Astin JA, Bishop SR, et al. Mindfulness-based stress reduction for health care professionals: results from a randomized trial. *Int J Stress Manag* 2005; 12(2): 164-76.
- 8) Goldberg R, Boss RW, Chan L, et al. Burnout and its correlates in emergency physicians: four years' experience with a wellness booth. *Acad Emerg Med* 1996; 3(12): 1156-64.
- 9) Irving JA, Dobkin PL, Park J. Cultivating mindfulness in health care professionals: A review of empirical studies of mindfulness-based stress reduction (MBSR). *Complement Ther Clin Pract* 2009; 15(2): 61-6.
- 10) West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ, et al. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 388(10057): 2272-81.
- 11) Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R, et al. Four-year follow-up of a meditation-based program for the self-regulation of chronic pain: treatment outcomes and compliance. *Clin J Pain* 1987; 3(1): 60.
- 12) Miller JJ, Fletcher K, Kabat-Zinn J. Three-year follow-up and clinical implications of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention in the treatment of anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17(3): 192-200.
- 13) Carlson LE, Ursuliak Z, Goodey E, et al. The effects of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients: 6-month follow-up. *Support Care Cancer* 2001; 9(2): 112-23.
- 14) Grossman P, Tiefenthaler-Gilmer U, Raysz A, et al. Mindfulness training as an intervention for fibromyalgia: evidence of postintervention and 3-year follow-up benefits in well-being. *Psychother Psychosom* 2007; 76(4): 226-33.
- 15) Cohen-Katz J, Wiley SD, Capuano T, et al. The effects of mindfulness-based stress reduction on nurse stress and burnout, part II: A quantitative and qualitative study. *Holist Nurs Pract* 2005; 19(1): 26-35.
- 16) Koustelios A, Tsigilis N. The relationship between burnout and job satisfaction among physical education teachers: a multivariate approach. *Eur Phy Educ Rev* 2005; 11(2): 189-203.
- 17) Shanafelt TD, Balch CM, Bechamps GJ, et al. Burnout and career satisfaction among american surgeons. *Ann Surg* 2009; 250(3): 463-71.
- 18) Biffi WL, Ray Jr CE, Moore EE, et al. Treatment-related outcomes from blunt cerebrovascular injuries: importance of routine follow-up arteriography. *Ann Surg* 2002; 235(5): 699-707.
- 19) Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(7): 961-5.
- 20) Fabbro F, Muratori F. La mindfulness un nuovo approccio psicoterapeutico in età evolutiva. *Gior Neuropsich Età Evol* 2012; 32: 248-59.
- 21) Fabbro F, Crescentini C. La meditazione orientata alla mindfulness (MOM) nella ricerca psicologica. *Ricerche di psicologia* 2016; 4: 457-72.
- 22) Kabat-Zinn J. Full catastrophe living: Using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness. New York, NY: Delacorte, 1990.
- 23) Naranjo C, Ornstein RE. On the psychology of meditation. New York, NY: Viking Press, 1971.
- 24) Gunaratana H. Mindfulness in plain English. Somerville, MA: Wisdom Publications, 2011.
- 25) Silananda U. The four foundations of mindfulness. Boston, MA: Wisdom Publications, 1990.
- 26) Baer RA, Smith GT, Hopkins J, et al. Using self-report assessment methods to explore facets of mindfulness. *Assessment* 2006; 13(1): 27-45.
- 27) Giovannini C, Giromini L, Bonalume L, et al. The italian five facet mindfulness questionnaire: a contribution to its validity and reliability. *J Psychopathol Behav Assess* 2014; 36(3): 415-23.
- 28) Cortese CG. Prima standardizzazione del questionario di soddisfazione organizzativa (QSO). *Risorsa Uomo: Riv Psicol Lav Organ* 2001; 8: 331-349.
- 29) Maslach C, Jackson SE. MBI: Maslach Burnout Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press, 1981.
- 30) Sirigatti S, Stefanile C. Adattamento e taratura per l'Italia. In: Maslach C, Jackson SE; MBI: Maslach Burnout Inventory; pp 33-42. Firenze, IT: O.S. Organizzazioni Speciali, 1993.
- 31) Argentero P, Bonfiglio NS, Pasero R. Il burnout negli operatori sanitari volontari. *G Ital Med Lav Erg* 2006; 28(3): 77-82.
- 32) Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach Burnout Inventory Manual, volume 4. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1996.
- 33) Shanafelt TD, Bradley KA, Wipf JE, et al. Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Ann Intern Med* 2002; 136(5): 358-67.
- 34) Wilcox RR. Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing. Cambridge, MA: Elsevier/Academic Press, 2005.
- 35) Haynes W. Tukey's test. In: Dubitzky W, Wolkenhauer O, Cho KH; Encyclopedia of systems biology; pp. 2303-4. New York, NY: Springer 2013.
- 36) Olejnik S, Algina J. Generalized eta and omega squared statistics: measures of effect size for some common research designs. *Psychol Methods* 2003; 8(4): 434-47.
- 37) Bakeman R. Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behav Res Methods* 2005; 37(3): 379-84.
- 38) R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria: 2015. URL <https://www.R-project.org/>.
- 39) Piccinelli M, Bisoffi G, Bon MG, et al. Validity and test-retest reliability of the italian version of the 12-item General Health Questionnaire in general practice: a comparison between three scoring methods. *Compr Psychiatry* 1993; 34(3): 198-205.
- 40) Portoghese I, Galletta M, Battistelli A. The effects of work-family conflict and community embeddedness on employee satisfaction: The role of leader-member exchange. *Int J Business Manag* 2011; 6(4): 39-48.
- 41) Battistelli A, Portoghese I, Galletta M, et al. Beyond the tradition: test of an integrative conceptual model on nurse turnover. *Int Nurs Rev* 2013; 60(1): 103-11.
- 42) Galletta M, Battistelli A, Portoghese I. Validazione della scala di motivazione al lavoro (MAWS) nel contesto italiano: evidenza di un modello a tre fattori. *Risorsa Uomo: Riv Psicol Lav Organ* 2011; 2: 201-17.
- 43) Galletta M, Portoghese I, Carta MG, et al. The effect of nurse-physician collaboration on job satisfaction, team commitment, and turnover intention in nurses. *Res Nurs Health* 2016; 39(5): 375-85.
- 44) Galletta M, Portoghese I, Aviles Gonzales CI, et al. Lack of respect, role uncertainty and satisfaction with clinical practice among nursing students: the moderating role of supportive staff. *Acta Biomed* 2017; 88(3-S): 43-50.
- 45) Galantino ML, Baime M, Maguire M, et al. Association of psychological and physiological measures of stress in health-care professionals during an 8-week mindfulness meditation program: mindfulness in practice. *Stress Health* 2005; 21(4): 255-61.
- 46) Carmody J, Baer RA. Relationships between mindfulness practice and levels of mindfulness, medical and psychological symptoms and well-being in a mindfulness-based stress reduction program. *J Behav Med* 2008; 31(1): 23-33.
- 47) Crescentini C, Matiz A, Fabbro F. Improving personality/character traits in individuals with alcohol dependence: the influence of mindfulness-oriented meditation. *J Addict Dis* 2015; 34(1): 75-87.

Fabio Sciubba¹, Mariangela Spagnoli², Sergio Iavicoli², Gaia Asaro³, Alessio De Luca⁴,
Gaspare Guglelmi⁵, Maurizio Delfini¹

Efficacy of sodium hypochlorite in the degradation antineoplastic drugs by NMR spectroscopy

¹ University of Rome La Sapienza - Department of Chemistry (S. Cannizzaro Building), Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Rome, Italy

² INAIL - Italian Workers Compensation Authority - Department of Occupational and Environmental Medicine, Epidemiology and Hygiene, Via di Fontana Candida 1, 00078 Monte Porzio Catone, Rome, Italy

³ A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina Benfratelli - Farmacia Ospedaliera, Piazza Nicola Leotta 4, 90127 Palermo, Italy

⁴ Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - Farmacia Interna, Largo Agostino Gemelli 8, 00168 Rome, Italy

⁵ A.O.R.N. Antonio Cardarelli - U.O.C. Farmacia Ospedaliera, Via Antonio Cardarelli 9, 80131 Napoli, Italy

¹ Maurizio Delfini, University of Rome La Sapienza, Department of Chemistry (S. Cannizzaro Building), P.le Aldo Moro 5, 00185 Rome, Italy

ABSTRACT. Antineoplastic drugs are used to treat cancer, having their therapeutic effect by inhibiting the cell division process. Although cancer cells, due to their rapid growth, are more sensitive to the toxic effects of chemotherapeutic agents, healthy cells and tissues may also be damaged. Many studies show acute and chronic toxicity both in patients treated with chemotherapy and in exposed workers. In fact, exposure to these substances can also be linked to the formation of different types of secondary tumors. The International Agency on Research on Cancer (IARC) included some antineoplastic drugs in Group 1 (carcinogenic to humans), in Group 2A (probable carcinogens for In recent years, many studies have evidenced the presence of antineoplastic drug contamination on work surfaces, materials and floors and based on these observations, international and national guidelines have been published to limit occupational exposure, with particular attention to procedures post-preparation of chemotherapy to limit as much as possible the accumulation of contaminated residues. The aim of the following study is to determine the effectiveness of the degradation of four antineoplastic drugs: 5-fluorouracil, azacitidine, cytarabine and irinotecan using a low concentration of sodium hypochlorite solution (0.115%). The analytical platform used to monitor the degradation course of the substances under examination was hydrogen nuclear magnetic spectroscopy (¹H NMR). In the same experimental conditions the effectiveness of the degradation of the same antineoplastic drugs with a 99.9% ethanol solution was also evaluated. The study showed that the best degradation efficiency (> 90%) is obtained with the hypochlorite solution after 15 minutes.

Key words: antineoplastics, degradation, NMR, sodium hypochlorite.

RIASSUNTO. EFFICACIA DELL'IPOCLORITO DI SODIO NELLA DEGRADAZIONE DI FARMACI ANTIBLASTICI MEDIANTE RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE. I farmaci antiblastici sono farmaci utilizzati nelle terapie oncologiche che svolgono il loro effetto terapeutico inibendo il processo di divisione cellulare. Sebbene le cellule tumorali, a causa del loro rapido accrescimento, siano maggiormente sensibili agli effetti tossici degli agenti chemioterapici anche le cellule e i tessuti sani possono subire un danno. L'esposizione a tali sostanze, infatti, può essere collegata anche alla formazione di diversi tipi di tumori secondari.

L'International Agency on Research on Cancer (IARC) ha inserito alcuni farmaci antiblastici classificandoli come cancerogeni per l'uomo (Gruppo 1), probabili cancerogeni per l'uomo (Gruppo 2A) e possibili cancerogeni per l'uomo (Gruppo 2B).

Negli ultimi anni molti studi hanno evidenziato la presenza di contaminazione da farmaci antiblastici su superfici di lavoro,

Introduction

Antineoplastic drugs (ADs) carry out their therapeutic effect by inhibiting the process of cell division. They damage the DNA and initiate apoptosis, preventing the development and spread of neoplastic cells. They also affect rapidly dividing normal cells, therefore are likely to suppress the bone marrow, suppress growth, impair healing, cause sterility and cause hair loss.

Some types of ADs have been linked with different kinds of second cancers. The cancers most often linked to chemotherapy are myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukaemia. Acute lymphocytic leukaemia has also been linked to chemotherapy. Some solid tumour cancers have also been linked to chemotherapy for certain cancers, such as testicular cancer. The classification of secondary carcinogenic effects of ADs is updated by The International Agency on research on Cancer (IARC) (1).

The main routes of exposure are the inhalatory exposure to aerosols, dusts and vapours, the skin contact with chemicals, polluted surfaces, biological contaminated material and the working clothing.

The secondary carcinogenic potential for ADs is critically evaluated in terms of therapy risk assessment for cancer patients with a life-threatening disease, but it must be not an issue for physicians and personnel involved in the therapy. For the health care workers who are exposed to antineoplastic agents as part of their work practice, precautions should be taken to eliminate or reduce exposure as much as possible. Pharmacists who prepare these drugs or nurses who may prepare and/or administer them are the two occupational groups who have the highest potential exposure to antineoplastic agents. Additionally, physicians and operating room personnel may also be exposed through the treatment of patients. Hospital staff, such as shipping and receiving personnel, custodial workers, laundry workers and waste handlers, all have potential exposure to these drugs during the course of their work.

Particular attention must be paid to the preparation, transport, administration and cleaning of the areas of the manipulation of antineoplastic drugs, and during wasting operations or accidental spills.

materiali e pavimenti e sulla base di queste osservazioni sono state pubblicate delle linee guida internazionali e nazionali per limitare l'esposizione professionale, ponendo anche particolare attenzione alle procedure di pulizia post preparazione dei farmaci, per limitare quanto più possibile l'accumulo di residui contaminati.

Lo scopo del seguente studio è determinare l'efficacia della degradazione di quattro farmaci antitumorali: 5-fluorouracile, azacitidina, citarabina e irinotecano mediante una soluzione di ipoclorito di sodio a bassa concentrazione (0,115%).

La piattaforma analitica impiegata per monitorare il decorso della degradazione delle sostanze in esame è stata la spettroscopia magnetica nucleare di idrogeno ($^1\text{H-NMR}$). Nelle stesse condizioni sperimentali è stata anche valutata l'efficacia della degradazione degli stessi farmaci antitumorali con una soluzione di etanolo al 99,9%. Lo studio ha evidenziato che la migliore efficienza nella degradazione (>90%) si ottiene con la soluzione di ipoclorito dopo soli 15 minuti.

Parole chiave: antitumorali, degradazione, RMN, ipoclorito di sodio.

Cleaning of the areas, woods and not disposable individual protective equipment, such as masks or glasses, must be addressed to a complete degradation of antineoplastic agents by using a proper inactivation solution. This operation must be repeated during waste disposal, after inactivation of containers used for cleaning and their residues must be degraded by means of the inactivating solution.

The exposure of hospital personnel handling ADs since seventies was reported (2) followed by a series of studies reporting the exposure risk for hospital personnel (3-4). The consequence was the introduction of procedures dedicated to the ADs handling (5-6). Considering the epidemiologic importance of cancer, Guidelines on safe handling of ADs are expected to be continuously updated and more and more comprehensive (7).

In Italy, the safe and health of hospital workers who handle hazardous drugs is regulated by the D.L. 81/2008 in which all the preventive and corrective actions for the safe and health of workers are described.

In order to contain the workplace contamination, the preparation, compounding and administration procedures of ADs are typically carried out in the "Unità Farmaci Antitumorali" (UFA), a dedicated and restricted/controlled area. Within this area, specific handling of ADs is usually carried out using Class II Biological Safety Cabinets (BSCs). Some Class II BSCs recirculate airflow within the cabinet or exhaust contaminated air back into the work environment through HEPA filters.

However, the Class II BSCs do not prevent the generation of contamination within the cabinet and the effectiveness of such cabinets in containing hazardous drug contamination depends on operators' use of proper technique. A recent review on the exposure to cytostatic drugs verified that the presence of contamination by cytostatic drugs was confirmed in many hospitals across all five continents. In all cases, contamination was found in the cabinet, on the floor in front of the cabinet, and in other places of the Hospital Pharmacy (8).

Organic solvents, typically ethanol and isopropanol, are usually employed in the clean-up procedures of BSCs

on the basis of their ability to solve organic substances as ADs are. The clean-up effectiveness is depending on the solubility of the organic contaminant, but also the type of wipe and the operative procedure play an important role. Ethanol and isopropanol are also used for the work areas sterilization but some limitation of ethanol in sanitization of work surfaces of BSCs as the inefficacy against spores and non lipid viruses, has pointed out (9). Other concerns in the use of organic solvents are linked to their flammability, and incompatibility to some material (*i.e.* rubber hardening and glue dissolution).

The chemical deactivation of a hazardous substance is generally preferred to the clean-up, but no single process has been found to deactivate all currently available hazardous drugs (10).

In Italy, the first recommendations on the decontamination procedures of the workplace are reported in a specific guideline by I.S.P.E.S.L. (11) containing, among others, indication on the use of sodium hypochlorite solution for the work surfaces clean-up.

The efficacy of sodium hypochlorite in the cleaning of contaminated surfaces by ADs was previously reported (12). The decontamination effectiveness is higher than the typical cleaning procedure with organic solvents or cleansers, as a complete and fast chemical degradation (oxidation) due to the high oxidative reductive potential (ORP) of these solutions is to be associated to the solvent effect and high pH. It is usually also recommended for biological decontamination especially in case of accidental blood and biological fluids spillage (13).

The effectiveness of chemical oxidation by sodium hypochlorite strongly depends on concentration, as ORP is function of the hypochlorite ion concentration according to Nernst equation. A fast and complete degradation is usually obtained at high concentration sodium hypochlorite solutions (bleach). However, bleach is very corrosive and will cause damage of stainless-steel, over time, if used to clean the BSC bench. A corroded bench is more difficult to efficiently be cleaned due to the physical and chemical modification of the surface.

Diluted solutions of sodium hypochlorite can be used to clean up the BSCs bench and preserve the bench surface from corrosion. However, the efficacy in the decontamination should be evaluated, the oxidative degradation being dependent on the ADs chemical structure.

The evaluation of the efficacy of sodium hypochlorite in the decomposition of organic substances is carried out by determining the degradation time and residual concentration at a fixed end time.

Currently, chromatographic techniques are primarily employed for the determination of residual concentration of organic contaminant, due to specificity and sensitivity. Besides the chromatographic techniques, the use of NMR for quantitative purposes is growing due to recent advances in technology and software (14). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is a primary analytical methodology, because a direct proportionality exists between the signal integral and the number of protons (^1H) giving rise to it. In particular, quantitative $^1\text{H-NMR}$ has certain advantages: (i) structural and quantitative data can

be obtained simultaneously; (ii) the time for sample preparation is relatively short; (iii) NMR is non-destructive; and (iv) simultaneous determination of several classes of analyte in a mixture is possible, (iv) no compound-specific recalibration is required. The analytical performances in terms of accuracy, precision and linearity are very high as internal standards are usually used and they can be fully validated (15). Last but not least, a series of measures can be performed at different times on the same sample. These characteristics make NMR very suitable for the determination of the reaction kinetics (16, 17).

The aim of this study was the determination of the efficacy of 0,115 % solution of sodium hypochlorite in the decomposition of ADs by means of ^1H -NMR spectroscopy. In order to evaluate the effect of chemical structure of ADs on the extent of the decomposition four different ADs were selected: 5-fluorouracil, azacitidine, cytarabine and irinotecan. End point for the test was > 90% degradation within 15 minutes reaction time. The analytical methodology was validated and linearity, precision accuracy and sensitivity (limit of quantization) were evaluated. The efficacy of the 0,115% sodium hypochlorite solution was compared to a 99,9% ethanol solution in the same experimental conditions.

Materials and methods

Materials

5-Fluorouracil, Azacitidine, Cytarabine, Irinotecan, deuterated water, deuterated ethanol, 3-(trimethylsilyl)propionic-2,2,3,3-d₄ acid sodium salt (TSP) and hexamethyldisiloxane (HMDSO) were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Amuchina® (sodium hypochlorite 1,15 % (w/v), Batch 0001, Cod. 419601) was provided by A.C.R.A.F. S.p.A. (Rome, Italy).

Each molecule was dissolved in 0,6 mL D₂O containing TSP 2mM as chemical shift and concentration reference. Standard solutions were prepared dissolving an amount of analyte in D₂O up to a final concentration of 2,0 mM.

For degradation study 67,0 µl of Amuchina® were added to 0,6 ml of solution with an analyte concentration of $2,0 \times 10^{-4}\text{M}$.

For degradation study in ethanol, the molecules were dissolved in 0,6 mL of CD₃CD₂OD containing HMDSO 2,0 mM as chemical shift and concentration reference. The concentrations of the analytes were the same of the water stock solutions.

NMR experiments

All spectra were recorded at 298 K on a Bruker AVANCE III spectrometer operating at the proton frequency of 400,13 MHz and equipped with a Bruker multinuclear z-gradient inverse probehead. ^1H spectra were acquired employing the *presat* pulse sequence for solvent suppression with 96 transients, a spectral width of 6000 Hz and 64K data points for an acquisition time of 5,5 s. The recycle delay was set to 6,55 s in order to achieve

complete resonance relaxation between successive scans.

The spectra were processed with Topspin 2.0 software. The acquired FID were zero-filled, multiplied for an exponential function with a line broadening of 1 Hz, transformed, phased and then the baseline was manually corrected.

The analytical signal used for quantitative analysis (Response) was obtained from the ratio between the normalized area of the analytical signal of each drug and the normalized area of the internal standard. TSP reference area (singlet at 0,00 ppm originated from 9 hydrogen) was set to the value of 9 and the resonance areas selected for quantification are normalized by the number of hydrogen generating each resonance. The ratios of the various signals were then calculated according to the formula a):

$$\text{a) Response} = \frac{\text{Area signal } \frac{1}{n} \text{ of hydrogens signal 1}}{\text{Area signal } \frac{2}{n} \text{ of hydrogens signal 2}}$$

For degradation studies in ethanol, the same equation was employed, but the reference is HMDSO, resonating at 0,87 ppm with a reference area set to the value of 18 due to its resonance being originated from 18 hydrogens.

The least square algorithm from Excel software was employed for the calculation of the calibration lines.

Results

Resonance identification

A preliminary ^1H NMR study was carried out on each examined AD in order to identify the most suitable resonances for quantification. Resonance assignment was carried out on the basis of literature data (18-20). The ^1H spectra and the corresponding assignments are reported Figures 1-4 and Tables I-IV), while the resonances chosen for quantification are reported in Table VI.

These resonances were chosen for the degradation studies of both hypochlorite and ethanol since the ethanol spectra are analogues to the other former with minor chemical shift variations due to the solvent effect. The only difference is the presence of resonances due to the non-deuterated ethanol residue.

Validation study

The validation of the method was carried out in accordance with the Eurolab guidelines for the development and validation of NMR methods (21). The performance of the method was evaluated in terms of selectivity, linearity, precision, detection and quantification limits.

Selectivity

The method had a high degree of selectivity of since the resonances chosen for quantification do not overlap with the other resonances of the molecules, as well with as the solvent one. Moreover, no interference with the resonances of the degradation products were detected.

Table I. 5-Fluorouracil resonance assignment

Chemical shift (ppm)	Multiplicity	J(Hz)	Number of hydrogens	Assignment
7.55	Doublet	4,86	1	6

Table II. Azacitidine resonance assignment

Chemical shift (ppm)	Multiplicity	J(Hz)	Number of hydrogens	Assignment
8,58	Singlet	-	1	6
5,79	Doublet	2,84	1	1'
4,40	Multiplet	-	1	2'
4,26	Multiplet	-	1	3'
4,15	Multiplet	-	1	4'
3,96 e 3,82	Multiplet	-	1	5' and 5''

Table III. Cytarabine resonance assignment

Chemical shift (ppm)	Multiplicity	J(Hz)	Number of hydrogens	Assignment
7,81	Doublet	7.70	1	6
6,05	Doublet	7.70	1	5
6,21	Doublet	4.91	1	1'
4,41	Multiplet	-	1	2'
4,12	Multiplet	-	1	3'
4,01	Multiplet	-	1	4'
3,92 e 3,84	Multiplet	-	1 and 1	5 e 5''

Table IV. Irinotecan resonance assignment

Chemical shift (ppm)	Multiplicity	J(Hz)	Number of hydrogens	Assignment
7,21	Singlet		1	21
7,78	Doublet	9,26	1	5
7,38	Double doublet	9,26; 1,91	1	6
7,63	Doublet	1,91	1	8
1,70 (eq); 1,40 (ax)	Multiplet	-	2	4''
1,83	Multiplet	-	2 and 2	3'', 5''
3,35 (eq); 2,97 (ax)	Multiplet	-	2 and 2	2'', 6''
3,50 ppm	Multiplet	-	1	4'
2,26 (eq); 1,72 (ax)	Multiplet	-	2	3'
4,59 (eq); 3,15 (ax)	Multiplet	-	2	2'
4,32 (eq); 3,05 (ax)	Multiplet	-	2	6'
2,18 (eq); 1,82 (ax)	Multiplet	-	2	5'
3,13	Quadruplet	7,11	2	10-Ethyl-(CH ₂)
1,31	Triplet	7,11	3	10- Ethyl-(CH ₃)
5,05; 5,14	Doublets	17,79	2	12 (CH ₂)
5,44; 5,62	Doublets	17,79	2	16 (CH ₂)
2,01	Quadruplet	6,79	2	19- Ethyl-(CH ₂)
1,01	Triplet	6,79	3	19- Ethyl-(CH ₃)

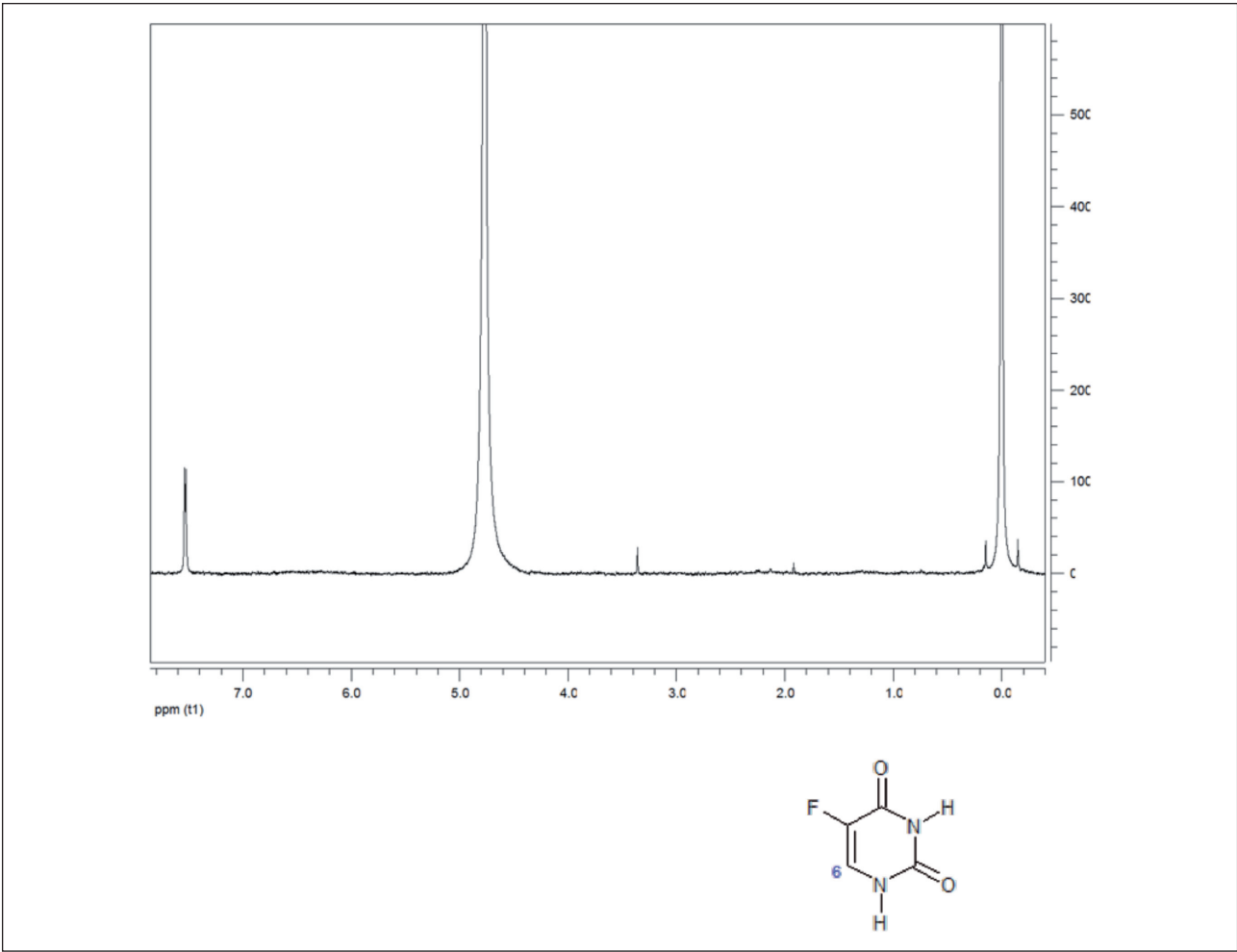


Figure 1. ¹H-NMR of 5-Fluorouracil

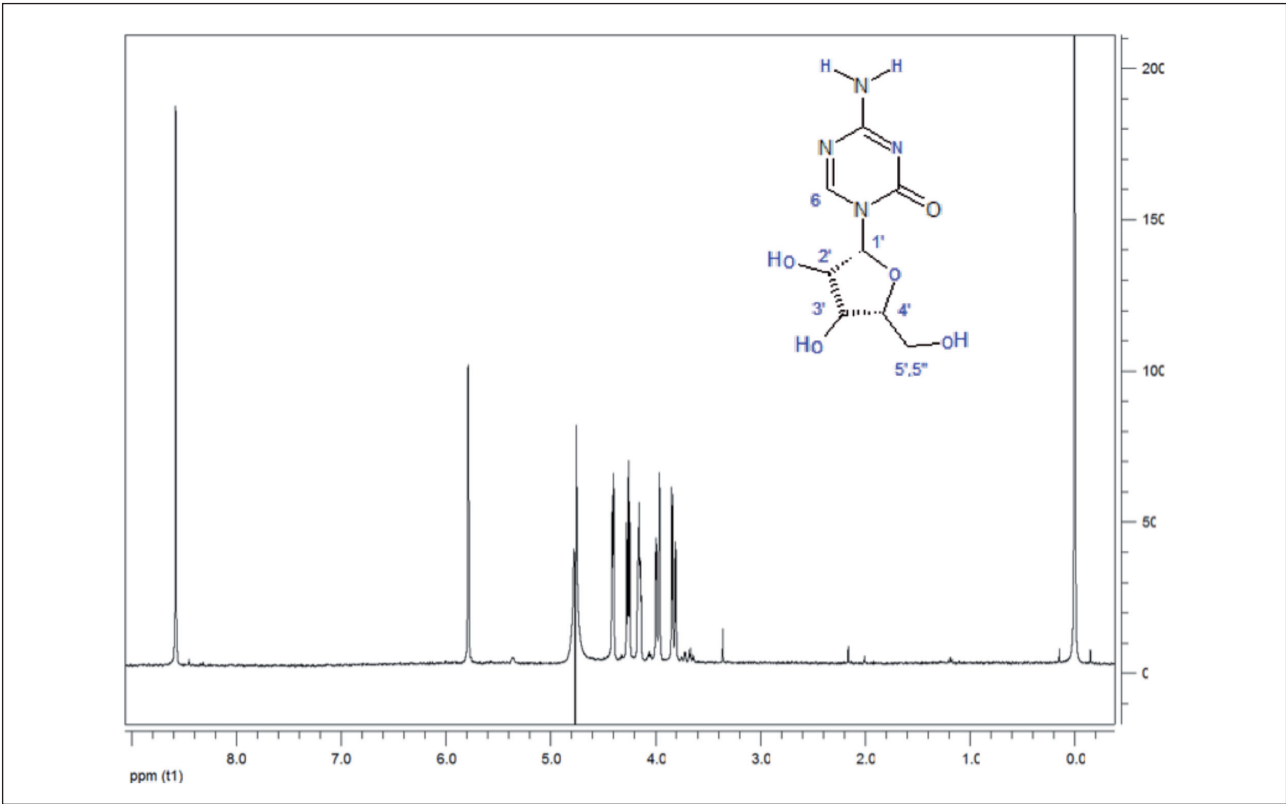


Figure 2. ¹H-NMR of Azacitidine

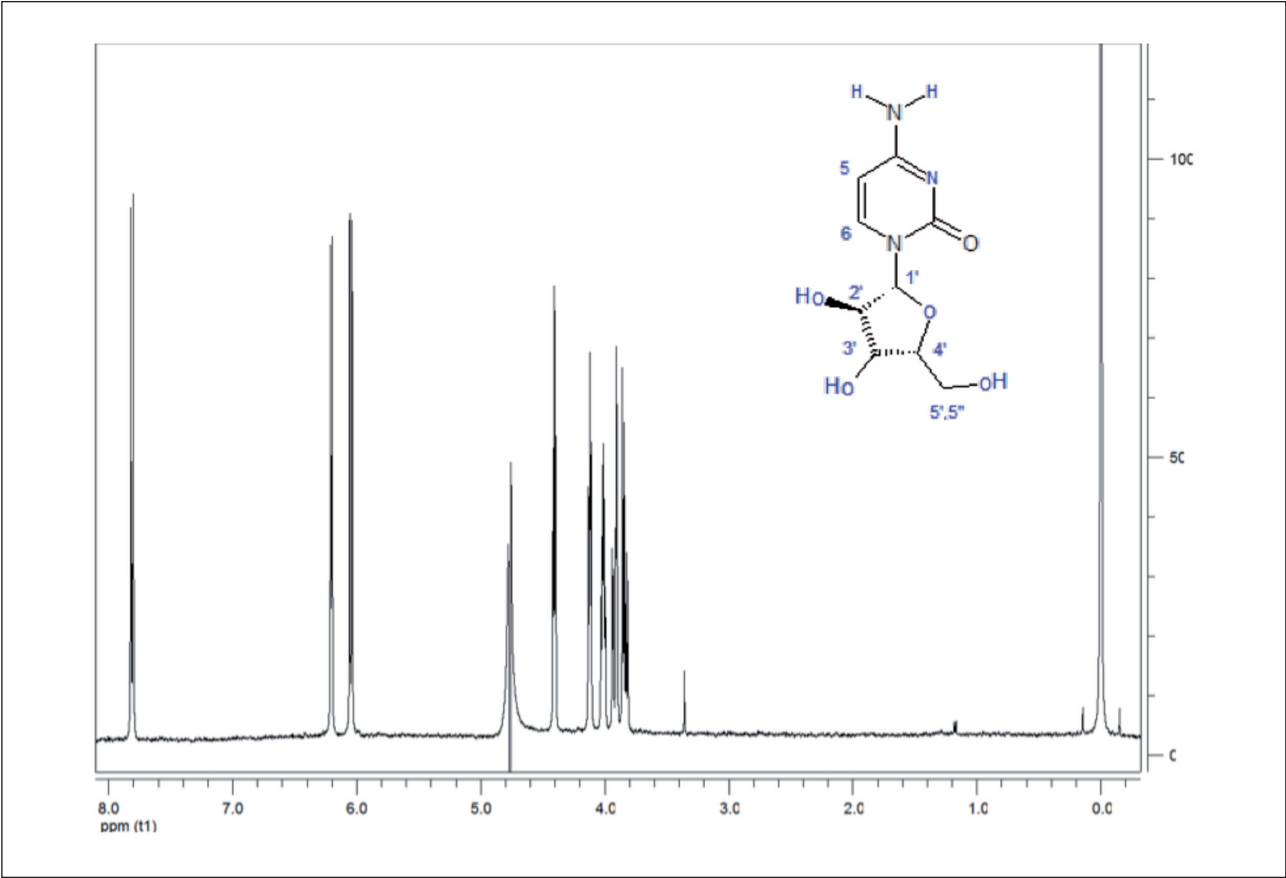


Figure 3. ¹H-NMR of Cytarabine

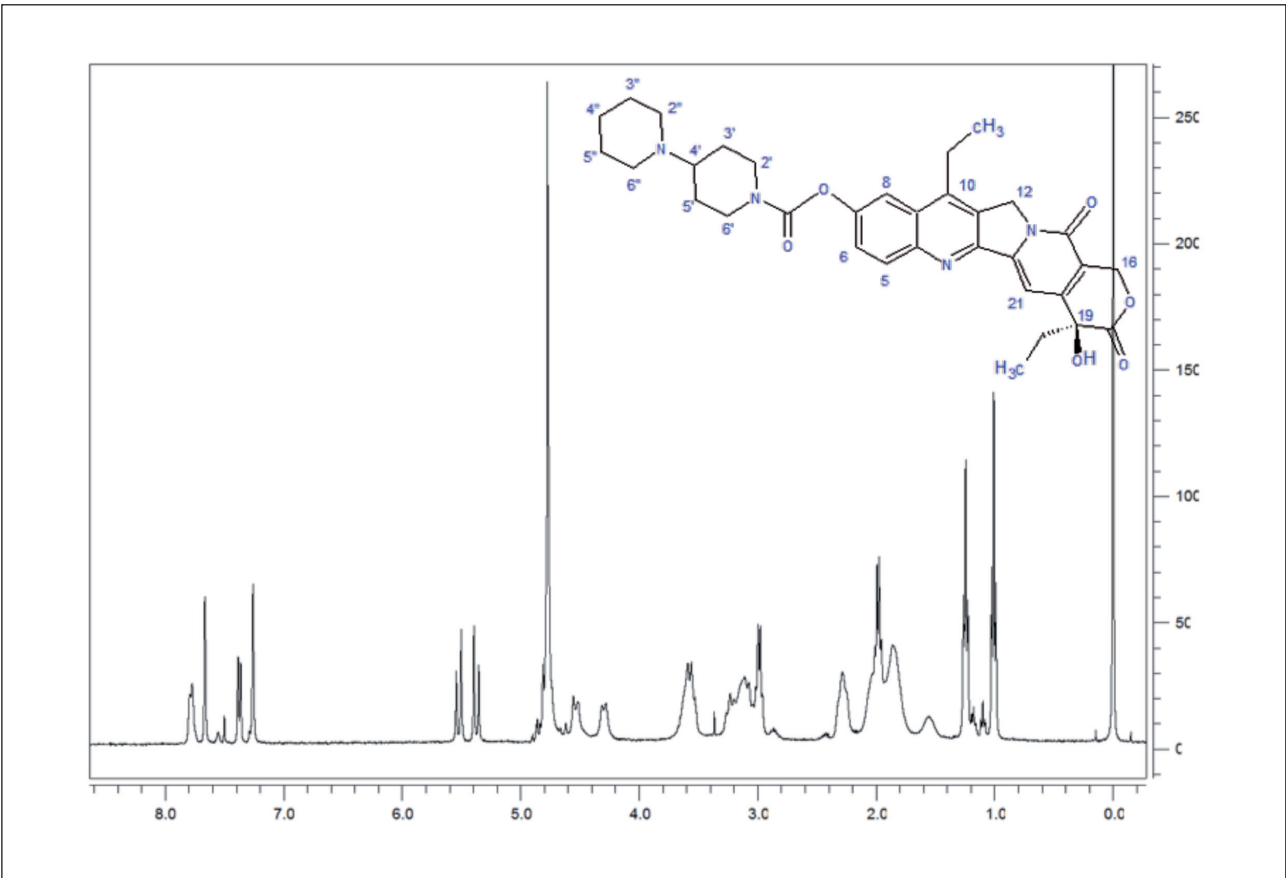


Figure 4. ¹H-NMR of Irinotecan

Linearity

The range of linearity was evaluated by measuring the response of each molecule in seven dilutions of a $2,0 \times 10^{-3}$ M stock solution (s.s.).

For each solution a NMR spectrum was acquired and the responses were reported as a function of concentration. The data were analyzed by a least square algorithm and the R^2 of all the molecules resulted to be $> 0,99$ (Fig. 5-8).

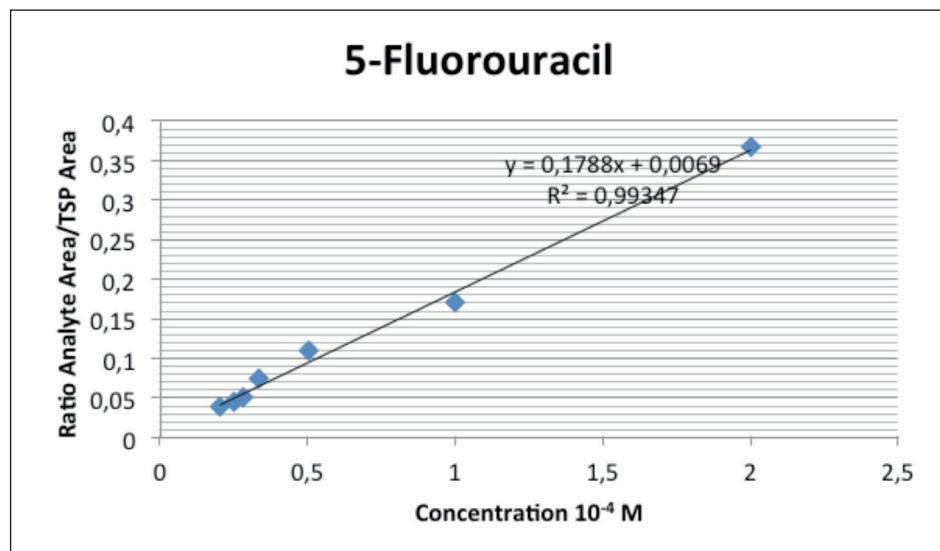


Figure 5. 5-Fluorouracil linearity study

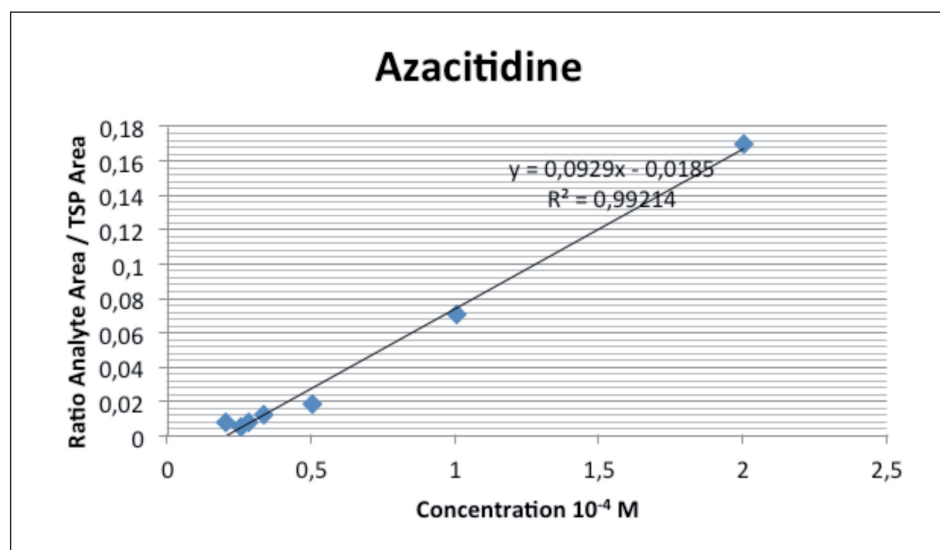


Figure 6. Azacitidine linearity study

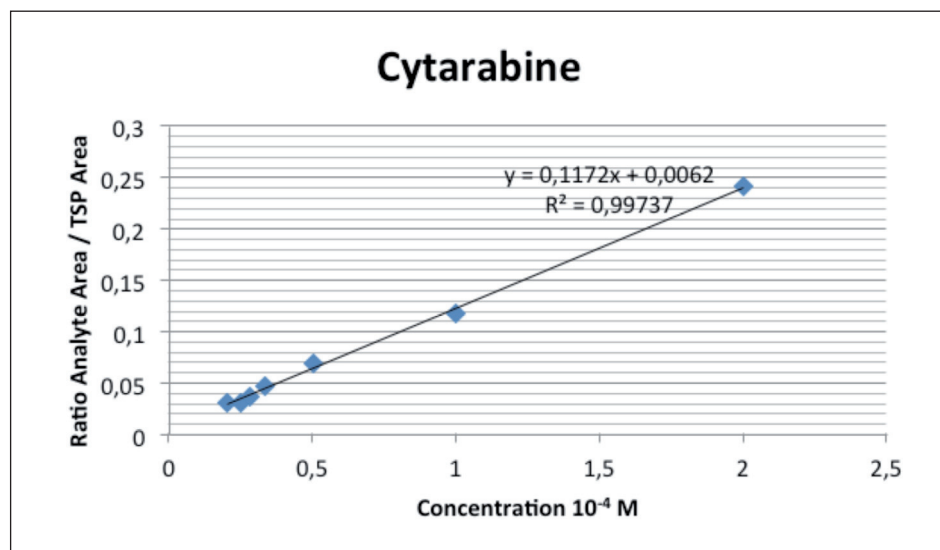


Figure 7. Cytarabine linearity study

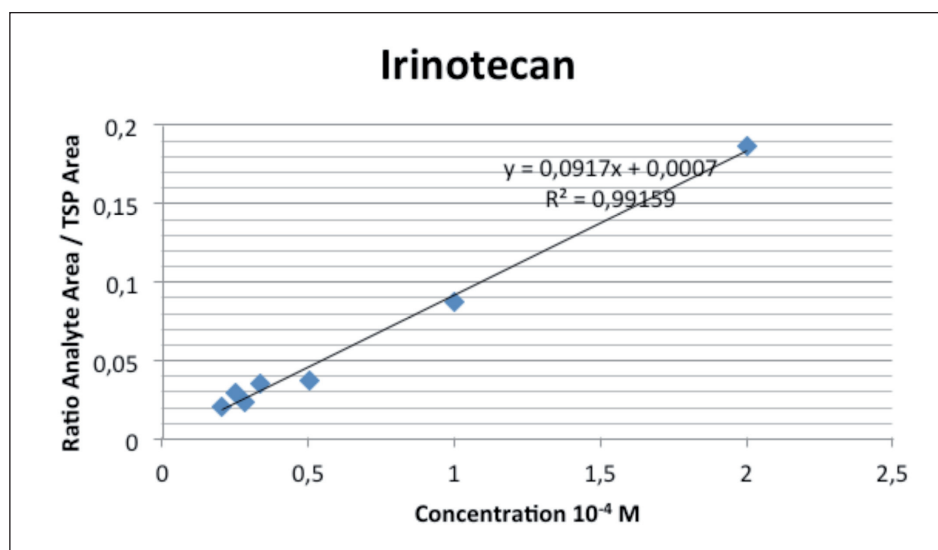


Figure 8. *Irinotecan* linearity study

Precision

Six consecutive spectra at the lowest concentration ($2,0 \times 10^{-5}$ M) were acquired for all analytes and the method precision was evaluated by the mean and relative standard deviation of the responses.

Detection and quantification limits

The limit of detection (LOD) and the limit of quantification (LOQ) were estimated as the average of six replicas at the lowest concentration ($2,0 \times 10^{-5}$ M).

LOD was calculated as the amount of analyte providing a peak three time stronger than the baseline noise ($S/N = 3$) while LOQ was calculated as the amount of analyte providing a peak ten time stronger than the baseline noise ($S/N = 10$). Results are reported in Table V.

Table V. *Limit of detection and quantification*

Analyte	LOD (mM)	LOQ (mM)
5-Fluorouracil	0,00251	0,00838
Azacitidine	0,00410	0,01367
Cytarabine	0,00669	0,02229
Irinotecan	0,00418	0,01395

Degradation studies

In order to evaluate the effect of hypochlorite (0,115% of NaClO), 67 μ l of concentrated Amuchina® (1,15% of NaClO) were added to the NMR tube (volume 0,6 ml) with an analyte concentration of 2×10^{-4} M. ^1H NMR experiments were performed before ($t=0$ min) and at 15 minutes after Amuchina® addition ($t=15$ min). In each spectra (Fig. 9-12) the response was calculated and the ratio of the responses between the two times was employed to evaluate the drug degradation (Table VI). It is possible to observe a % degradation of more than 90% for all molecules after 15 minutes.

In order to evaluate the degradation effect of ethanol on the analytes, ^1H NMR experiments were performed after the initial solubilization ($t=0$ min) and after 15 minutes ($t=15$ min).

In each spectra (Fig. 13-16) the response was calculated and the ratio of the responses between the two times was employed to evaluate the drug degradation (Table VII). It is possible to observe the absence of any change between the two observation times.

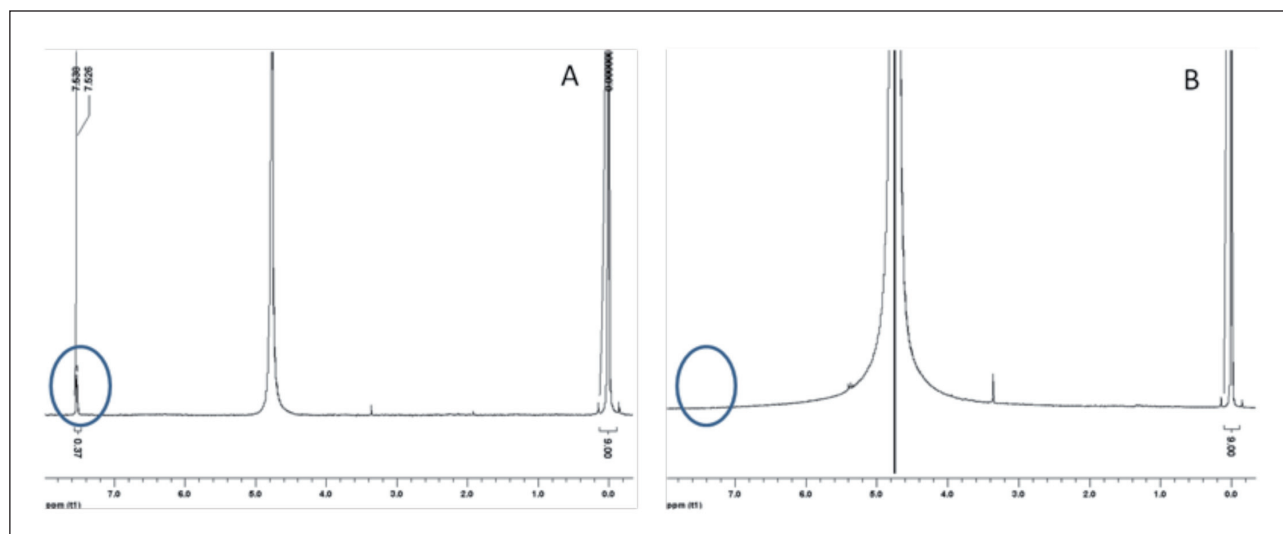


Figure 9. ^1H spectrum of 5-Fluorouracil in D_2O A) $t=0$ min, B) after hypochlorite addiction

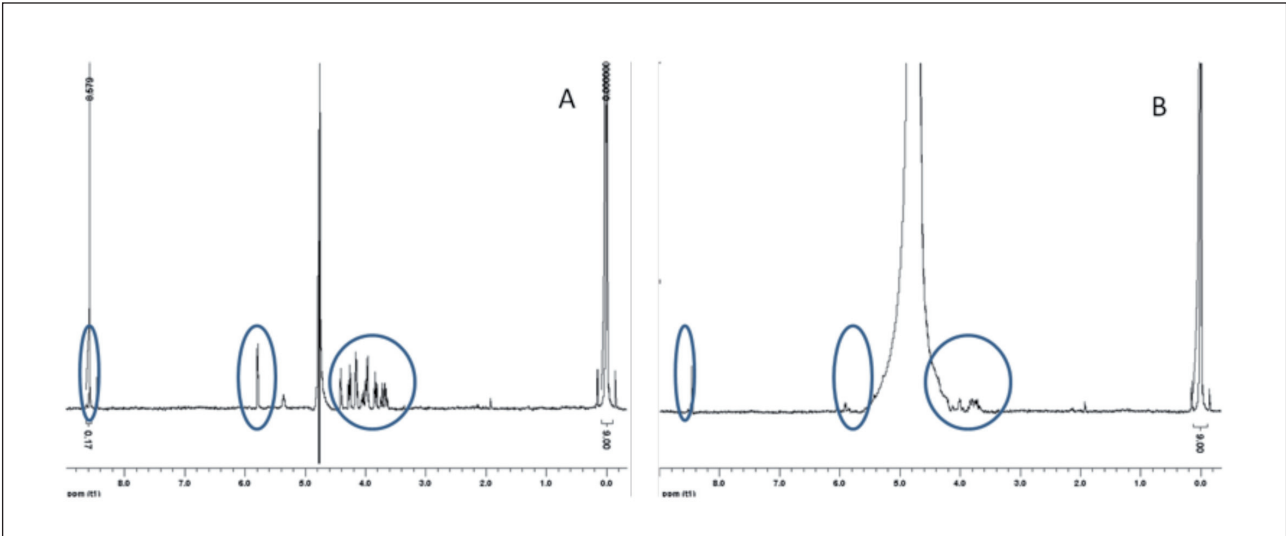


Figure 10. ^1H spectrum of Azacitidine in D_2O A) t=0 min, B) after hypochlorite addition

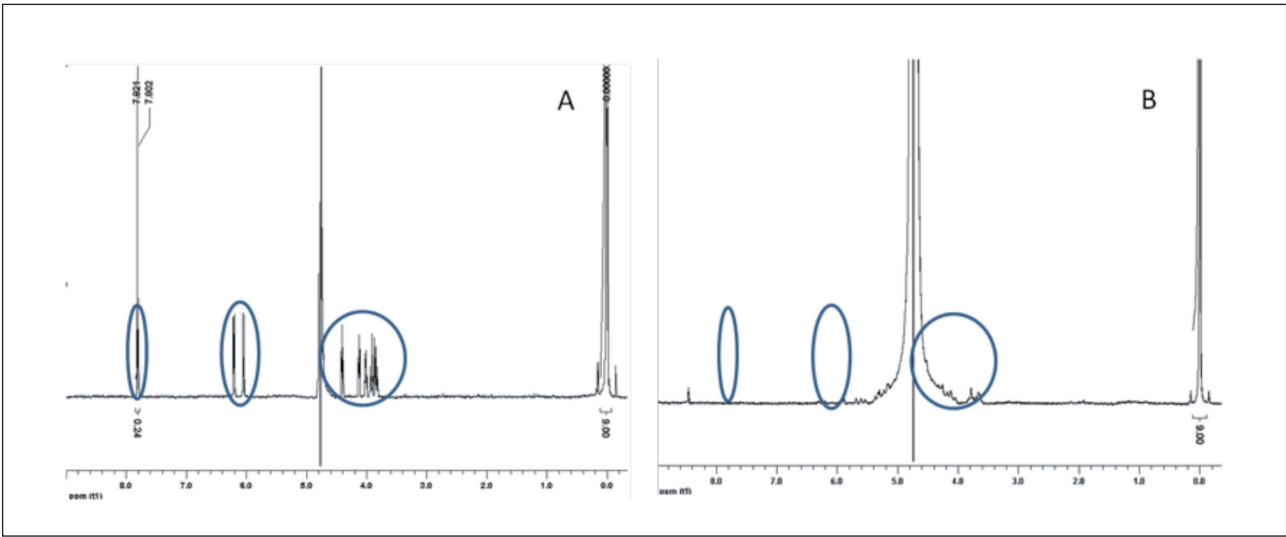


Figure 11. ^1H spectrum of Cytarabine in D_2O A) t=0 min, B) after hypochlorite addition

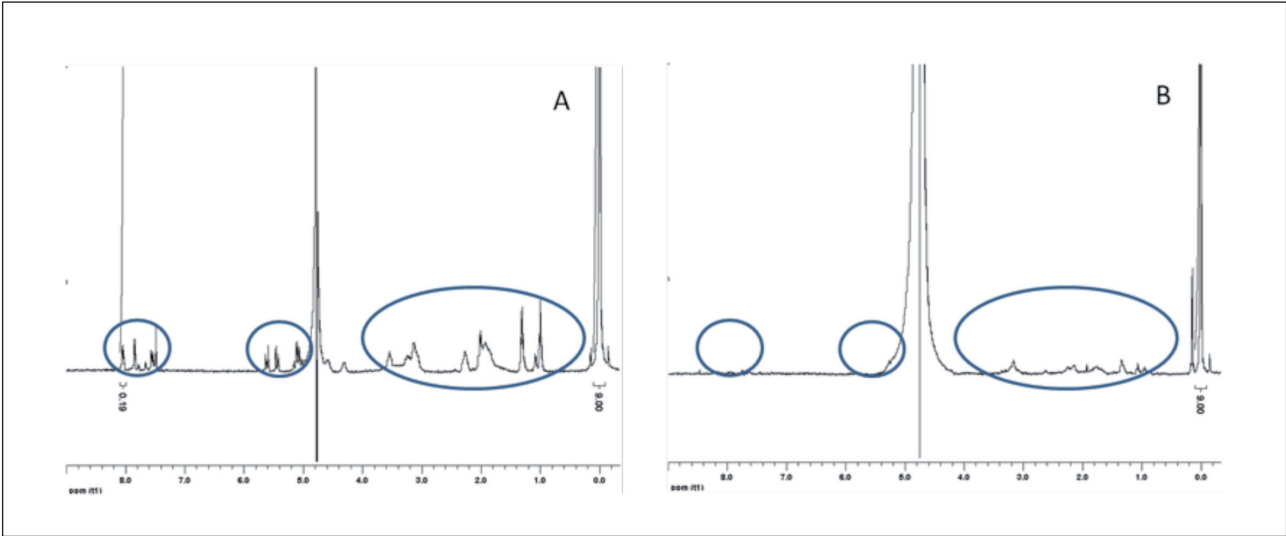
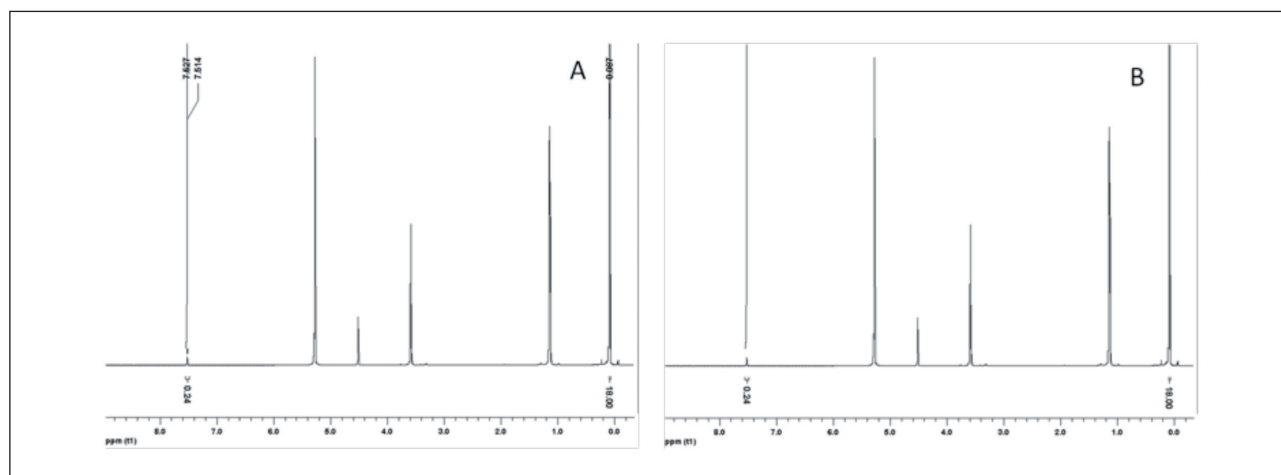
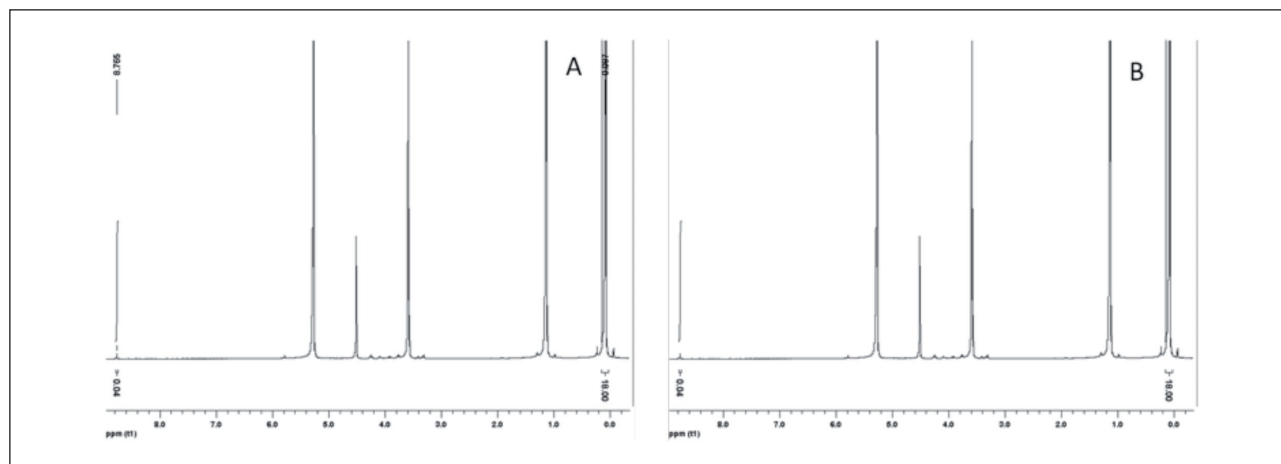
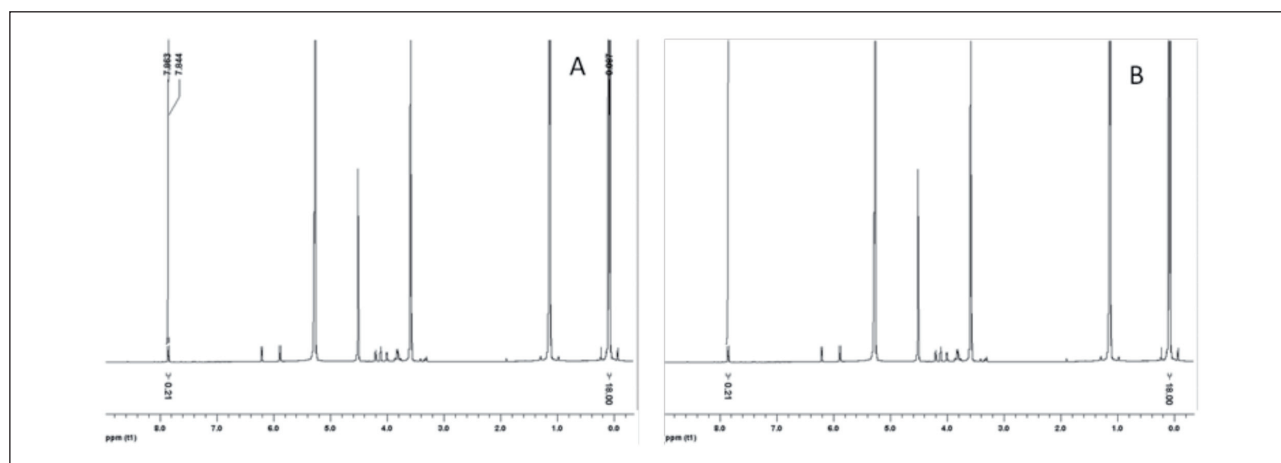


Figure 12. ^1H spectrum of Irinotecan in D_2O A) t=0 min, B) after hypochlorite addition

Table VI. Degradation study of the analytes in hypochlorite

Analyte	Analytical signal (ppm)	Analyte Area/ Reference Area t=0	Analyte Area/ Reference Area t=15	% of degradation (after 15 min)
5-Fluorouracil	7,55 ppm	0,3681	0,0040	>90
Azacitidine	8,58 ppm	0,1704	0,0036	>90
Cytarabine	7,81 ppm	0,2420	0,0238	>90
Irinotecan	8,05 ppm	0,1871	0,0112	>90

**Figure 13. ^1H spectrum of 5-Fluorouracil in ethanol A) $t=0$ min, B) $t=15$ min****Figure 14. ^1H spectrum of Azacitidine in ethanol A) $t=0$ min, B) $t=15$ min****Figure 15. ^1H spectrum of Cytarabine in ethanol A) $t=0$ min, B) $t=15$ min**

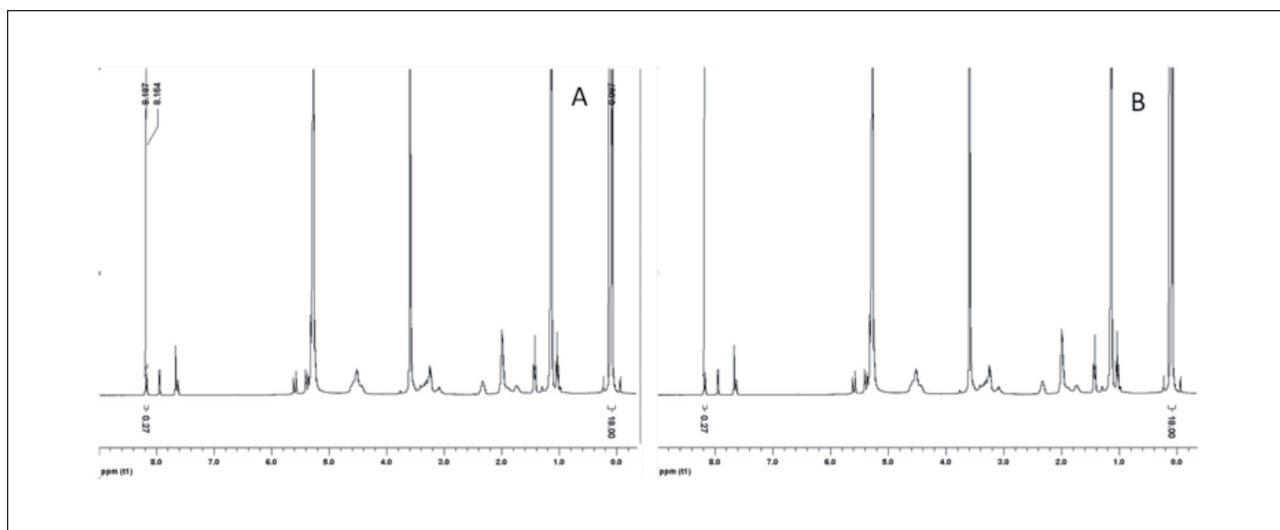


Figure 16. ^1H spectrum of Irinotecan in ethanol A) $t=0$ min, B) $t=15$ min

Table VII. Degradation study of the analytes in ethanol

Analyte	Analytical signal (ppm)	Analyte Area/Reference Area $t=0$	Analyte Area/Reference Area $t=15$	% of degradation (after 15 min)
5-Fluorouracil	7,52	0,24	0,24	<0
Azacitidine	8,77	0,04	0,04	<0
Cytarabine	7,85	0,21	0,21	<0
Irinotecan	8,17	0,27	0,27	<0

Discussion

National and international scientific studies evaluate different interesting decontamination solutions for some antineoplastic agents of work surfaces in order to validate the efficiency of cleaning procedures in hospital oncology pharmacy. In particular, seven different cleaning procedures after controlled contamination of the work surface of a biological safety cabinet workbench in an Italian hospital oncology pharmacy (22); moreover eight hospitals were investigated by means of wipe sampling for surface residue determination and tested for five ADs considered suitable exposure markers (23). A large-scale study was carried out in order to determine the contamination level of some antineoplastic drugs in pharmacies and to investigate the suitability and effects of a large number of wipe samples monitoring at regular intervals (24). Finally a work has evaluated health care worker exposure to antineoplastic drugs by cross-sectional study examined environmental samples from pharmacy and nursing areas (25). These studies were performed analyzing wipe samples of work surfaces, by using liquid chromatography tandem mass spectrometry.

The present work has been focused on the study of the efficacy of decontamination media, by using Amuchina® and Ethanol, following the chemical degradation of the active principle of ADs by NMR spectroscopy. The tested solutions for decomposition were Amuchina® and Ethanol, at concentration ranged from $2 \times 10^{-4}\text{M}$ to $2 \times 10^{-5}\text{M}$.

The final aim of the study was the comparison of efficacy of both decomposition solutions in the degradation of some ADs, as 5-fluorouracil, azacitidine, cytarabine and irinotecan. At present, the decomposition solutions examined are the most useful in the cleaning procedures of contaminated surfaces in the areas dedicated to the manipulation and administration of chemioterapeutic drugs.

The efficacy of the 0,115% sodium hypochlorite solution was compared to a 99,9% ethanol solution in the same experimental conditions and tested on ADs solutions, prepared by diluting a stock solution of $2,0 \times 10^{-3}\text{M}$.

From the comparison of the degradations processes, it is clearly observable the greater efficiency of the sodium hydrochloride over ethanol.

For all the examined analytes, it is possible to observe a complete degradation (> 90%) within 15 minutes of hypochlorite additions. On the contrary, no degradation (< 0%) was evidenced by ethanol additions. The details are reported in the Figures 9-16.

This behavior can be explained on the basis of the characteristic of ethanol. In fact it is largely employed as antiseptic and disinfectant, its antimicrobial action is linked to its ability to denaturize proteins and to disrupt lipid associations present in bacteria and fungi, but the same mechanism do not cause degradation of the chemical bonds of molecules. On the other hand the degradation efficiency of hypochlorite can be attributed to its oxidizing properties ($E^\circ=1,63\text{ V}$), which can easily disrupt the aromatic moieties of the examined ADs.

Conclusions

Our study shows how it is important a routine check of antineoplastic drugs in order to ensure the efficacy of exposure risk management procedures. The choice of NMR for checking this procedures is due to the fact that it is an extremely reproducible analytical method, able to uniquely identify the presence/absence of the chemical investigated and able to reduce the costs and time of analyses for sampling preparation.

This work represents a first preliminary study with NMR technique in the field of risk exposure to chemioterapics and could be extended to other classes of antineoplastic drugs in order to be considered a tool for checking the management of exposure of hospital personnel.

References

- 1) Agents classified by the IARC monographs, volumes 1-109. (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>)
- 2) Falck K, Gröhn P, Sorsa M, et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 1: 1250-51.
- 3) Cloak MM, Connor TH, Stevens KR, et al. Occupational exposure of nursing personnel to antineoplastic agents. *Oncol Nurs Forum* 1985; 12: 33-9.
- 4) Fishbein L. Perspectives on occupational exposure to antineoplastic drugs. *Arch Geschwulstforsch* 1987; 57: 219-48.
- 5) Gruppo di lavoro dell'Associazione Italiana di Medicina Preventiva dei Lavoratori della Sanità. Summary of recommendations for a rational implementation of the ministry of health guidelines on the prevention of occupational risks in handling antineoplastic agents. *Med Lav* 2001; 92: 137-48.
- 6) Center for disease control and prevention. NIOSH alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS - NIOSH Publication Number 2004-165.
- 7) Petrelli G, Palmi S. Esposizione professionale a chemioterapici antitumorali: rischi per la riproduzione e strategie per la prevenzione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002 (Rapporti ISTISAN 02/16).
- 8) Lancharro PM, De Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala FJ, et al. Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature. *Farm Hosp* 2016; 40: 604-21.
- 9) World Health Organization. Laboratory biosafety manual. 3rd ed. 2004, rev. 2014. (<https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety7.pdf>)
- 10) American Society of Health-System Pharmacists – ASHP Guidelines on Handling Hazardous Agents. 2004. (<https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/handling-hazardous-drugs.ashx>).
- 11) I.S.P.E.S.L. Documento di Linee Guida per la Sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici in ambiente ospedaliero. GU n. 236 del 7 ottobre 1999.
- 12) Perico A, Lorini C, Biliotti T, et al. Valutazione dell'esposizione professionale a chemioterapici antitumorali in ambiente ospedaliero in Toscana *Ann Ig* 2003; 15: 363-71.
- 13) Royal Free Hospital NHS Trust and Royal Free and University College Medical School of University College London (royal free campus). Spillage management arrangements and guidance. 2003. (<https://www.scribd.com/document/107490302/Spillage-Management>).
- 14) Gallo V, Intini N, Mastroioli P, et al. Performance assessment in fingerprinting and multi component quantitative NMR analyses. *Analytical Chemistry* 2015; 87: 6709-17.
- 15) Gödecke T, Napolitano JG, Rodríguez-Brasco MF, et al. Validation of a Generic Quantitative ¹H NMR Method for Natural Products Analysis *Phytochem Anal* 2013; 24: 581-97.
- 16) Cheenou H, Aaron P, Alonzo Justin Y, Vang et al. Real-Time Enzyme Kinetics by Quantitative NMR Spectroscopy and Determination of the Michaelis-Menten Constant Using the Lambert-W Function. *J Chem Educ* 2015; 92: 1943-8.
- 17) Maiwald M, Grützner T, Ströfer E, et al. Quantitative NMR spectroscopy of complex technical mixtures using a virtual reference: chemical equilibria and reaction kinetics of formaldehyde-water-1,3,5-trioxane. *Anal Bioanal Chem* 2006; 385: 910-7.
- 18) Wishart DS, Jewison T, Guo AC, et al. HMDB 3.0 - The Human Metabolome Database in 2013. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: D 801-7.
- 19) Sułkowska A, Bojko B, Równicka J, et al. Competition of cytarabine and aspirin in binding to serum albumin in multidrug therapy. *Biopolymer*. 2006; 81: 464-72.
- 20) D'Amelio N, Aroulmoji V, Toraldo A, et al. Aggregation properties and structural studies of anticancer drug Irinotecan in DMSO solution based on NMR measurements. *J Mol Str* 2012; 1013: 26-35.
- 21) Schönberger T, Monakhov YB, Lachenmeier et al. Guide to NMR Method Development and Validation – Part 1: Identification and Quantification. Eurolab Technical Report number 01/2014. (www.eurolab.org).
- 22) Negri S, Oddone E, Morandi F, et al. Validation of cleaning procedures used in an Italian Hospital Pharmacy for antineoplastic drug decontamination: a new tool for industrial hygiene. *Med Lav* 2019; 110(2): 93-101.
- 23) Sottani C, Grignani E, Oddone E, et al. Monitoring Surface Contamination by Antineoplastic Drugs in Italian Hospitals: Performance-Based Hygienic Guidance Values (HGVs) Project. *Ann Work Expo Health*. 2017;61(8):994-1002.
- 24) Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M et al. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies - the MEWIP project. *Ann Occup Hyg*. 2013; 57: 444-55.
- 25) Connor TH, DeBord D G, Pretty J R et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 1019-27.

Correspondence: Prof. Maurizio Delfini, University of Rome La Sapienza, Department of Chemistry (S. Cannizzaro Building), P.le Aldo Moro 5, 00185 Rome, Italy, Tel. and Fax -39 6 49913124, mauriziodelfini@uniroma1.it

Laura Adelaide Dalla Vecchia, Beatrice De Maria, Francesca Perego

A case of highly disabling orthostatic hypotension: when an integrated cardiac rehabilitation approach makes the difference

IRCCS, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Milano, Italy

ABSTRACT. *Orthostatic hypotension (OH) is a disabling condition accompanying several diseases. It has increased morbidity and mortality, and limited chances of treatment. We report a case of a patient with stable ischemic heart disease and severe OH unresponsive to usual care. A baseline 75° head-up tilt test (HUT) was positive for symptomatic OH, i.e. pre-syncope with a systolic arterial pressure drop of 35 mmHg. On top of optimal treatment, ivabradine was started. Symptoms improved within 24 hours. At a repeated HUT, the patient could tolerate the up-right position up to 25 minutes. He was able to undergo an individualized training program with further amelioration of quality of life. Thereafter, titration of ACE inhibitors became possible. Lasting benefits were present at a 6-month follow-up. To our knowledge, this is the first reported case of successful use of ivabradine to integrate cardiac rehabilitation for management of a highly disabling OH.*

Key words: orthostatic hypotension, ivabradine, cardiac rehabilitation, tilt test.

RIASSUNTO. L'ipotensione ortostatica è una condizione disabilitante che si accompagna a diverse patologie, è di sempre più frequente riscontro, aumenta la mortalità e ha limitate opzioni terapeutiche. Il caso clinico riportato è quello di un paziente con cardiopatia ischemica stabile e grave ipotensione ortostatica, nonostante l'adozione di tutte le terapie standard. A un primo tilt test a 75° eseguito in condizioni basali, il paziente ha sviluppato ipotensione ortostatica grave (riduzione della pressione sistolica di 35 mmHg) con pre-sincope. Alla terapia in atto è stata aggiunta ivabradina 5 mg due volte al giorno. Nelle 24 ore successive si è assistito a un netto miglioramento soggettivo. È stato quindi ripetuto il tilt test di durata 25 minuti, che il paziente ha ben tollerato. In corso di proseguimento della terapia con ivabradina il paziente è stato in grado di completare un programma di allenamento fisico individualizzato che ha ulteriormente migliorato la sua qualità di vita ed ha anche permesso di titolare correttamente la terapia con ACE inibitori. A una visita di controllo dopo 6 mesi, il paziente riferiva assenza di episodi sincopali o pre-sincopali. In conclusione, questo è il primo caso di utilizzo efficace dell'ivabradina, in associazione con un programma di riabilitazione cardiologica, per il trattamento dell'ipotensione ortostatica grave in un paziente con cardiopatia ischemica.

Parole chiave: ipotensione ortostatica, ivabradina, riabilitazione cardiologica, tilt test.

Introduction

Orthostatic hypotension (OH), i.e. a drop of systolic arterial pressure (SAP) of > 20 mmHg on standing up-right, accompanies several diseases, in particular in the elderly. The underline mechanisms can be multiple and complex, ranging from primary neurological causes to more twisted pathophysiological responses to a combination of cardiovascular and neurological noxae (1). The ultimate result is a disabling condition difficult to manage and characterized by increased morbidity and mortality (2). To date, besides the non-pharmacological treatments, midodrine and fludrocortisone are the only licensed drugs for treatment in Europe, droxidopa is also available in the United States (1). The side effects of these vasoconstrictive drugs, mainly supine hypertension and urinary retention, limit their use, in particular in elderly patients and/or patients with cardiac disease. The presence of OH usually establishes a vicious circle that even worsens the initial symptoms. The inability to maintain the orthostatic position and therefore to walk and face normal daily activities leads to further physical deconditioning, which in turn worsens the clinical picture. Depression, lack of motivation or even cognitive impairment are often added (3).

Case report

We report a case of a 74 y-o male with stable coronary artery disease (CAD) referred to our cardiac rehabilitation clinic to evaluate and manage a deterioration of his functional capacity. Written informed consent for publication of his anonymized clinical details was obtained from the patient.

Upon admission, the major limitation to exercise was the presence of dramatic OH. The patient was feeling miserable, complaining of habitual spells of pre-syncope when standing. His exercise capability was remarkably impaired due to dizziness. No other neurological symptoms or signs were present. Physical examination showed a pleasant man without signs of dehydration. He was consistently symptomatic for hypotension three minutes after standing up. He could tolerate the up-right position for less than six minutes, thus inhibiting any fur-

ther exercise training. No signs of congestive heart failure were present, at echocardiography a moderately reduced left ventricular ejection fraction (EF) was detected (biplane EF 40%) due to septal hypokinesis. A cardiac computed tomography documented the patency of a coronary stent (in the proximal left anterior descending artery) and ruled out the presence of new significant coronary artery stenosis.

Over the past three months, due to OH, ACE inhibitors and diuretics had been progressively weaned, beta-blocker reduced, and midodrine had been added for the last two weeks without benefits. In addition, he was wearing compression stockings, assuming proper water intake and 3-4 caffeine beverages daily, according to recommendations (1). His ongoing therapy consisted of clopidogrel 75 mg, bisoprolol 1.25 mg, spironolactone 50 mg, atorvastatine 40 mg, midodrine 2.5 mg bis in die (BID). On this regimen, he underwent a baseline evaluation by a 75° passive head-up tilt test (HUT) with continuous electrocardiographic recording and non-invasive blood pressure (Finapres Midi, Finapres Medical System). At rest, mean heart rate (HR) was 76 bpm, blood pressure (BP) 110/70 mmHg. After three minutes of HUT the patient became symptomatic for pre-syncope consisting of blurred vision, tingling in the hands and lightheadedness due to a systolic arterial pressure (SAP) drop of 35 mmHg (from 110 to 75 mmHg), despite a preserved chronotropic response (HR increased from 76 to 88 bpm).

Thereafter, ivabradine 5 mg BID was started. Ivabradine (4) is a selective funny current channel blocker of the sinoatrial node that reduces HR without affecting blood pressure. This choice was supported by the rationale that a lower resting HR could improve the hemodynamic response to physiological challenges.

In fact, the patient had a progressive relief of OH symptoms within 24 hours. After three days, the HUT was repeated. Compared with baseline, HR was lower and BP

was higher at rest (46 bpm and 115/70 mmHg, respectively). During tilting, that was maintained for 25 minutes, SAP remained stable around 100 mmHg and HR slightly increased to a maximum of 51 bpm. The patient remained asymptomatic throughout (Figure 1).

The relief of OH symptoms allowed the initiation of an appropriate exercise training and titration of ACE inhibitor. He was able to complete a training program of 2 weeks that included bicycle, treadmill, dumbbell, standing training, and counter pressure maneuvers. At completion, the patient referred a further amelioration of his quality of life. EF was unchanged. At a 6-month follow-up the patient was still regularly walking 3-5 kilometers daily with persistency of the benefits.

Discussion

This is a case of severe OH associated with stable ischemic heart disease that had failed to respond to the recommended usual care (1). In fact, despite the progressive weaning of hypotensive drugs, the use of non-pharmacological advises, namely hydration, caffeine, compressive stockings, the patient's quality of life was highly impaired. He was referred to our cardiac rehabilitation clinic in an attempt to re-establish some degree of exercise tolerance. Upon admission, the inability to maintain the orthostatic position excluded any form of training. The disabling symptoms of OH in this patient with stable CAD actually resolved right after ivabradine initiation.

Ivabradine is labeled for the treatment of chronic heart failure and CAD. It has also been used off-label in postural orthostatic tachycardia syndrome because of its known haemodynamic effects (4,5).

We may assume that a prolonged diastolic time due to the drug-induced bradycardia, which in turn improves car-

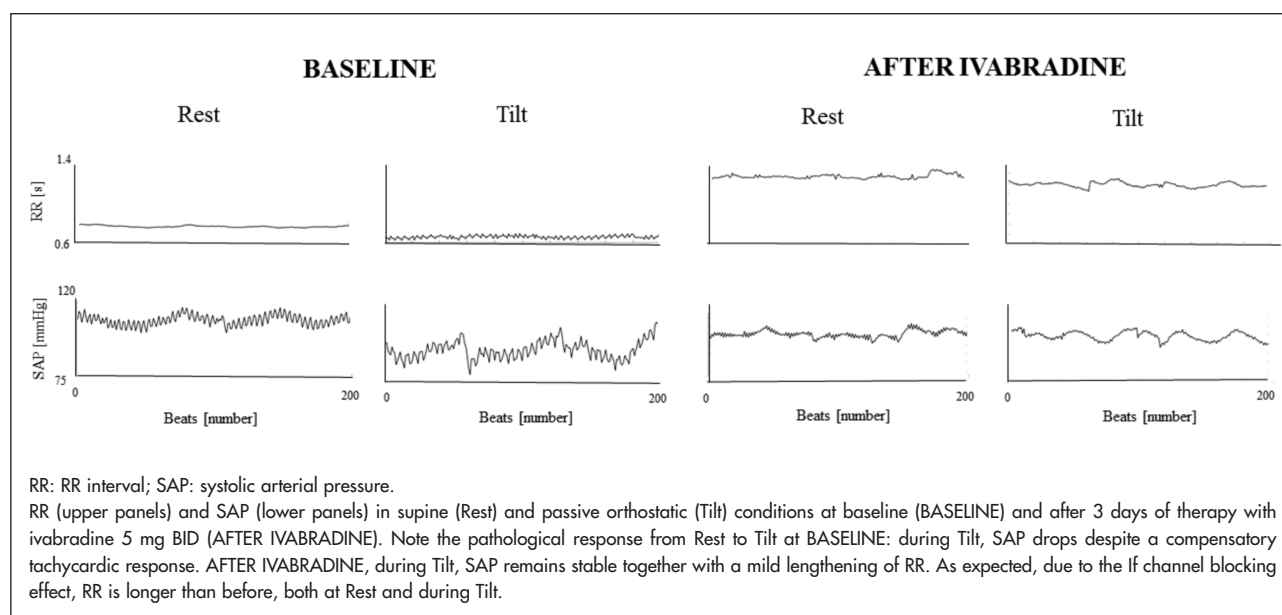


Figure 1. Effects of treatment with ivabradine 5 mg BID on heart rate and systolic arterial pressure at rest and during a 75° passive head-up tilt test.

diac perfusion and left ventricular filling, would lead to a higher stroke volume by the Frank–Starling mechanism. As a consequence, the cardiovascular neural modulation and baroreflex sensitivity would also be restored (6,7). Moreover, there might be direct hidden effects of the drug on the cardiovascular neural control, as reported for some antiarrhythmic drugs (8).

Conclusions

To our knowledge, this is the first reported case of successful use of ivabradine in managing a patient with a highly disabling orthostatic hypotension. Whether ivabradine has direct influence on the autonomic nervous system or indirect effects in regulating BP response to orthostasis remains to be established. Further investigations should test the effect of ivabradine in a larger population suffering from OH, on the one hand to confirm its efficacy and on the other to highlight the underlying pathophysiological mechanism.

This case also represents a fine example of integrated rehabilitation strategies.

References

- 1) Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. 2017 Aug; 264(8): 1567-1582.
- 2) Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. J Am Coll Cardiol 2015 Aug 18; 66(7): 848-860.
- 3) Shima Mehrabian, Emmanuelle Duron, Florian Labouree, Florence Rollet, Alex Bunec Latchezar Traykov, Olivier Hanon. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. J Neurol Sci 2010; 299: 45-8.
- 4) Oliphant CS, Owens RE, Bolorunduro OB, Jha SK. Ivabradine: A Review of Labeled and Off-Label Uses. Am J Cardiovasc Drugs 2016 Oct; 16(5): 337-47.
- 5) Cheema MA, Zain MA, Ullah W, Cheema K. Is ivabradine a wonder drug for atypical POTS? BMJ Case Rep 2019 Apr 20; 12(4).
- 6) Dalla Vecchia L, Mangini A, Di Biasi P, Santoli C, Malliani A. Improvement of left ventricular function and cardiovascular neural control after endoventriculoplasty and myocardial revascularization. Cardiovasc Res 1998; 37(1): 101-7.
- 7) Pereira-Barretto AC. Cardiac and Hemodynamic Benefits: Mode of Action of Ivabradine in Heart Failure. Adv Ther 2015; 32(10): 906-19.
- 8) Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G, Dalla Vecchia L, Cappiello E. Autonomic effects of antiarrhythmic drugs and their importance. Eur Heart J. 1992 Nov; 13 Suppl F: 38-43.

Correspondence: Laura Adelaide Dalla Vecchia, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Via Salvatore Maugeri 4, 27100 Pavia, Italy, Mobile phone: +39 3319668005, Phone +39 0250725120, Fax +39 0250725202, laura.dallavecchia@icsmaugeri.it

Laura Demartini¹, Linda Bonezzi², Cesare Bonezzi¹

Pain diagnosis and treatment according to the pain generating factors

¹ Pain Unit, ICSMaugeri, Pavia, Italy

² School of Medicine, Genova University, Genova, Italy

ABSTRACT. *Chronic pain impacts on many aspects of patient life affecting autonomy, sleep, social activities and also employment.*

Adequate pain control is often challenging in patients with chronic pain, despite the availability of many medications and interventional techniques. Limitations to successful pain treatment are the poor understanding of contributing mechanisms and the lack of a mechanism based approach in clinical practice.

The purpose of this article is to identify the factors contributing to pain generation in order to guide a personalized treatment. We analyze tissue specificity for chemical and physical stresses potentially causing pain, the changes that occur in the peripheral and central pain pathways during disease, the stimuli that, acting on a pathological pain pathway, can trigger pain. The pain generating factors should be recognized in each patient and addressed with pharmacological, rehabilitation and invasive interventions.

Key words: *chronic pain, pain generators, mechanism based pain treatment, targeted pain treatment.*

RIASUNTO. Il dolore cronico interferisce con molti aspetti della vita del paziente limitando l'autonomia, il sonno, le attività sociali ed anche l'attività lavorativa. Spesso risulta difficile ottenere un adeguato controllo del dolore nonostante la disponibilità di numerose terapie farmacologiche e tecniche invasive. I limiti ad un soddisfacente trattamento del dolore sono rappresentati dalla scarsa conoscenza dei meccanismi che contribuiscono alla sua genesi e dalla mancanza di un approccio mirato sui meccanismi patogenetici nella pratica clinica.

L'obiettivo di questo articolo è di valutare i fattori che contribuiscono alla genesi del dolore (pain generating factors) al fine di guidare un trattamento personalizzato. Vengono analizzati la specificità dei tessuti per eventi chimici e meccanici che possono causare dolore, le modificazioni funzionali che avvengono nelle vie nocicettive a livello periferico e nel sistema nervoso centrale in corso di patologia, gli stimoli che, agendo su una via nocicettiva anomala, possono scatenare il dolore.

I fattori che causano il dolore devono essere riconosciuti in ogni paziente e trattati in modo specifico con terapie farmacologiche, riabilitative ed invasive in modo multimodale.

Parole chiave: dolore cronico, cause che contribuiscono al dolore, trattamento del dolore basato sui meccanismi, trattamento del dolore mirato alle cause.

Introduction

Chronic pain represents a social burden with an impact on many aspects of patient life affecting autonomy, sleep, social activities and also employment. Pain is a major cause of sick leave and job loss (1).

Adequate pain control remains still challenging in patients with chronic pain, despite the availability of many pain killer drugs and interventional techniques.

Which are the assumptions we focus on during the diagnostic process that lead to the therapeutic decision today?

1) Pain diagnosis is mainly based on the differentiation between nociceptive and neuropathic pain but, while there are pharmacological algorithms for neuropathic pain, nociceptive pain treatment is often based only on intensity.

If we consider the last reviews on neuropathic pain treatment (2), we can observe that the number needed to treat (NNT: number of patients treated to have 1 patient with at least 50% pain reduction) varies from 3.4 for tricyclic antidepressants to 7.7 for pregabalin among the first line systemic drugs for neuropathic pain (3,4), with poor adherence to the prescribed treatment (5).

For nociceptive pain, treatment guidelines are more confusing, pharmacological options include mainly NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), acetaminophen and opioids (6), and the majority of interventional procedures are poorly supported (7). Nociceptive pain is defined somatic if originating from skin, muscles, joints or bones, and visceral when internal organs are involved; specific treatment options are mainly based on disease diagnosis instead of pain mechanisms.

2) Some Authors suggested, in order to improve the outcome of pain treatment, to evaluate pathogenetic mechanisms underlying a pain syndrome to choose drugs and interventions with a specific target (8). This approach is much more promising, giving an opportunity to deepen the diagnosis beyond the simple classification of nociceptive or neuropathic pain. Still, there seems to be a long way to the insight of individual molecular pain mechanisms to relate to a targeted treatment (9).

3) The term chronic pain is often associated with the hypothesis of irreversible functional and structural changes in peripheral and, more frequently, in central ner-

vous system, sufficient to generate pain without any peripheral afferent stimulus. This is certainly true in any painful condition secondary to a lesion inside the central nervous system (from plexus avulsion to post-stroke pain), and it can be supposed in primary pain syndromes such as fibromyalgia, irritable bowel and interstitial cystitis in which underlying mechanisms are still poorly understood and many hypotheses have been proposed (10,11).

However, in clinical practice, we observe patients suffering for many years reporting their pain to disappear for weeks or forever when the cause is diagnosed and can be removed. This is true not only for nociceptive pain but also for neuropathic pain, such as the case of nerve lesions due to entrapment in scar tissue resolved after sensory nerves relocation, described by Watson and colleagues (12).

Even the dramatic structural changes observed in many cerebral areas involved in pain perception in patients with chronic low back pain on pharmacological therapy (pain modulation) have been demonstrated to reverse when patients were effectively treated with interventions (analgesia) (13).

We propose an analysis of all the variables present in a pain syndrome that should be diagnosed and addressed in clinical practice.

The “pain generating factors”

The variables to be evaluated or “pain generating factors” are: the tissue(s) involved, the pathogenetic mechanism(s), the stimulus(i). We consider in this review mainly the biomechanical model of pain but, in clinical practice, the psycho-social aspects of pain have to be evaluated and addressed, too.

If we consider the pathway of pain signal from its origin to conscious perception (Figure 1), the majority of pain syndromes originates in peripheral tissues; from a survey of Torrance and co., only 17% of chronic pain patients have neuropathic pain (14), the remaining 83% of patients suffer from nociceptive pain.

At the nociceptor terminal, in physiological conditions, physical (mechanical, thermal) and chemical stimuli are transduced by channel-receptors to generate a receptor potential (membrane depolarization) that, if wide enough, will be encoded by voltage-gated ion channels (mainly Na^+ channels) in a series of action potentials characterized by rate, duration and rhythm (16).

The “message” travels along a pathway with at least two synapses (spinal cord and thalamus) to reach the cerebral areas responsible for conscious perception and affective interpretation (Figure 1). The “message” can be modulated by the dorsal root ganglion (17) and at each transmission site.

In acute and short lasting pain what matters is only the stimulus and the involved tissue; if the skin of your hand is too close to fire, you move it away (involuntary reflex) and after a while burning pain vanishes; if you have muscle pain while running, you stop to interrupt pain. In chronic pain conditions, functional changes occur at nociceptor level, and at all the pain pathway steps, that modify pain sensation. The most frequent cause of pain sensitization in peripheral tissues is inflammation, a physiological response to tissue damage, with different characteristics and biochemical mediators. When a lesion in the pain pathway is present, other pathological mechanisms occur that modify pain onset and transmission.

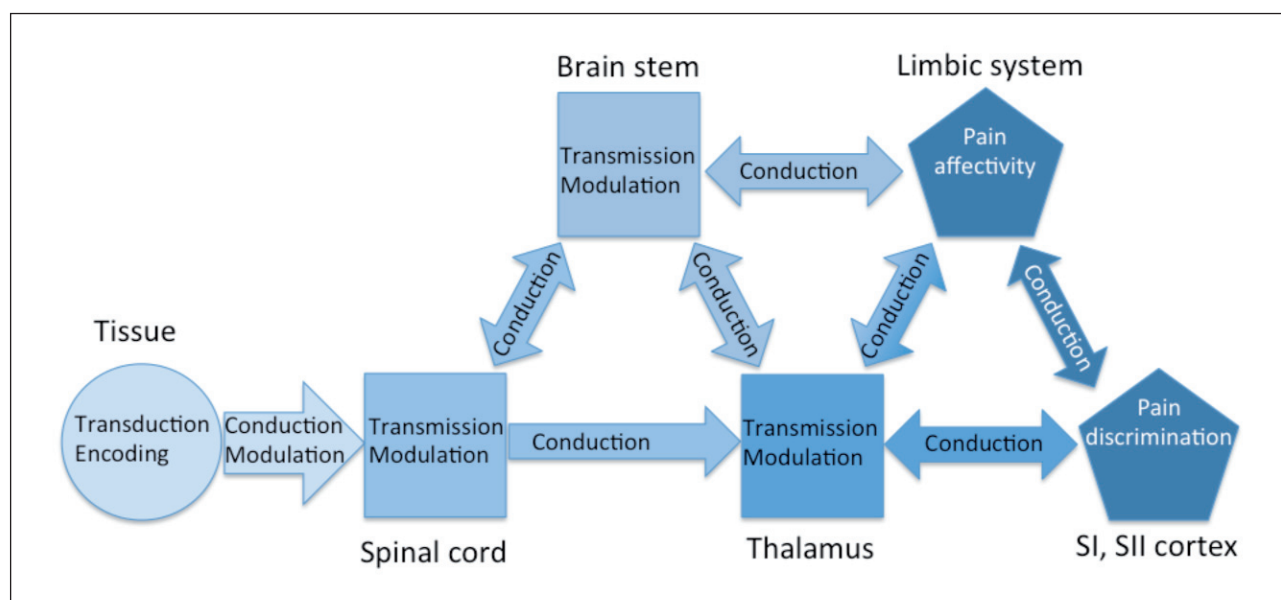


Figure 1. Physiologically the pain signal originates at the nociceptor terminal for the transduction of a stimulus, physical or chemical, intense enough to be encoded in an action potential with a certain frequency and amplitude. During its conduction along the first neuron it can be modulated by dorsal root ganglion activity. At each transmission step in the spinal cord, in the brain stem, in the thalamus, it can be modulated at synaptic level from local and descending inhibitory control. The term limbic system includes the cortical areas involved with the affective component of pain (Anterior Cingulate Cortex, Prefrontal Cortex) (15)

To understand the different variables underlying a pain syndrome, more factors should be considered that influence pain perception. We can consider “pain generating factors”:

- the involved tissues;
- the pathological changes that modify pain sensation (mechanisms);
- the stimuli originating pain.

Tissues

Nociceptors are characterized by the expression, at their peripheral terminals, of channel-receptors sensitive to different stimuli and able to evoke a change in the transmembrane potential (transduction), defined receptor potential. If the stimulus is intense enough, the receptor potential can give origin to a series of action potentials characterized by rate, duration and rhythm (encoding). Nociceptors terminals express different receptors (18) according to the tissue they innervate.

Skin. Skin innervation has the role of evaluating external environment with homeostatic purposes, and of detecting physical or chemical potential dangers. Skin nociceptors present different TRP (transient receptor potential) receptors sensitive to temperature variations in both directions, chemicals, mainly pungent, like capsaicin, pH decrease or protons; ASIC (acid sensing ion channels) receptors sensitive to protons, pH variations and mechanical stimuli; K⁺ TREK (Twik-related K⁺) and TRAAK (Twik-related acid-arachidonic activated K⁺) channels activated by membrane deformation and temperature changes, antagonizing or facilitating potential generation according to amplitude of variations. Skin nociceptors express also a series of receptors for the substances involved in inflammation such as bradykinin, prostaglandin-2, serotonin, nerve growth factor (NGF), interleukin; the activation of these receptors sensitizes the terminal, lowering the threshold for stimuli to generate action potentials (allodynia) (16,18).

Muscle. Muscle nociception senses pH changes for the expression of ASIC and TRPV1 receptors sensible also to temperature increase, the presence of ATP (adenosin triphosphate) released in case of muscle cells lesion by P2X3 (purinergic ligand-gated) receptors, osmotic variations and protein degradation products by TRPV4 and TRPA1 receptors. Mechanoreceptors are present in muscles and tendons. Muscle nociceptive terminals express receptors for inflammation mediators and growth factors able to sensitize nociceptors to other stimuli (19).

Joint. Joint nociception is mainly activated by excessive mechanical stimuli applied to the elastic structures, capsule and ligaments. Joint mechanoreceptors fire at progressively higher rates according to the tension applied. In case of inflammation or trauma, the synovial fluid increases with an increase of intra-articular pressure, mediators of inflammation sensitize mechanoreceptors and ac-

tivate silent nociceptors; pain can be caused by movement in the normal range or even at rest. Besides prostaglandins, leukotrienes, lipoxins and thromboxanes, sensory neuropeptides SP (substance P), CGRP (calcitonin gene related peptide), VIP (vasoactive intestinal peptide) and N/OFQ (nociceptin/orphanin FQ) are involved in the generation and promotion of joint pain (20).

In case of cartilage degeneration, nociceptors are sensitized by cartilage degradation products, and subchondral bone nociceptive terminals are exposed to higher pressures during load (21).

Bone. In the bone tissue, periosteum is richly innervated while nociceptors are poorly represented in mineralized bone or bone marrow. A δ fibers are more represented than in other tissues (60%) and TrKA (Tropomyosin kinase A) receptors sensitive to NGF are expressed in about 80% of fibers. Periosteal nociceptors are sensitive to mechanical stimulation and can be sensitized by mediators of inflammation and metabolites of bone remodeling like ATP and protons due to osteoclast activity. Bone marrow is sensitive to hypoxia, like in painful ischemic episodes in patients with sickle cell anemia (22).

Viscera. Viscera include different organs with functional differences, therefore nociception presents peculiar characteristics according to the organs. Generally nociceptors respond to mechanical stimuli, like distension, and ischemia, are poorly sensitive to chemicals and to heat; viscera are not sensitive to cut and cauterization. Inflammatory mediators can activate silent nociceptors and sensitize mechanical nociceptors (23).

Nervous tissue. The nervous tissue is peculiar because, a part from the activity of nervi nervorum innervating the connective structures of the nerves, sensible to mechanical stimuli and sensitized by inflammatory mediators like nociceptors of any other tissue (24,25), any lesion involving the myelin sheath or directly the fibers, can generate ectopic action potentials or modify the incoming action potentials (pulses multiplication and neurons cross talk) (26) giving origin to a message without the specificity for stimulus or intensity (code). The change of activity at the ectopic site is mainly related to ion channel expression and permeability variations (27).

Tissue specific therapy

Peripheral nociception is more complex at tissue level than presented above, but this knowledge is useful to understand that, even if the use of anti-inflammatory drugs or central acting analgesics (acetaminophen, opioids) is correct and often effective for different kinds of “nociceptive” or “neuropathic” pain, we can prescribe more specific drugs according to the tissue involved. Understanding the peculiarity of tissue innervation is particularly important in pain syndromes poorly responsive to opioids, like incident pain originating from bone (e.g.: fractures, metastasis) or pleural lesions (e.g.: mesothe-

lioma). These structures have a predominant A δ fiber innervation (22,28); it has been demonstrated that morphine administration is effective mainly on secondary pain mediated by unmyelinated C fibers (29) but higher doses (about thirty times more) are necessary to reduce nociceptive reflexes mediated by A δ fibers (30). These data explain the need for high doses of rapid onset opioids for incident breakthrough cancer pain.

In *muscle* pain, when excessive contraction is present, we can use a muscle relaxant in order to decrease mechanical stimulation, but also to reduce muscle metabolism and to increase muscle perfusion, thus modifying pH and reducing metabolites like ATP (31).

In *bone* pain, when osteoclast activity is involved (not only in bone metastasis, but also in some cases of osteoporosis with micro fractures, or bone remodeling in degenerative or chronic inflammatory diseases, such as complex regional pain syndrome - CRPS - type I), bisphosphonates (32) or antibodies that interfere with RANKL-RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand) binding, osteoprotegerin or denosumab, represents effective analgesic options (33) for their action on osteoclast activity and the consequent metabolic changes. The presence of a high percentage of bone nociceptors expressing TrkA receptors for NGF has induced the research to target this molecule with antibodies in models of bone pain due to fractures, but also osteoarthritis, with promising results (34,35).

In case of *joint* pain mainly due to degenerative disease, intra-articular injection of hyaluronic acid provides pain relief through different mechanisms including condroprotection, proteoglycan and glycosaminoglycan synthesis, mechanical absorption and lubrication of the joint capsule, preventing degeneration through decreased friction, protection of subchondral bone as well as anti-inflammatory effect (36).

Visceral pain can have many different causes, from reflux esophagitis to cardiac ischemic pain, at chest level; chronic / recurrent abdominal pain or discomfort associated with altered bowel habits such as irritable bowel syndrome, or urinary colic from upper urinary tract calculi, at abdominal level. Pharmacological treatment differs very much according to the organ and the mechanisms involved; it varies from nitrates and calcium channel blockers in angina, to proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease (GERD), bulking agents, antidiarrheals, antispasmodics for irritable bowel syndrome (IBS) (37).

Mechanisms

Peripheral sensitization. Nociceptors are characterized by high threshold to mechanical stimuli responding only to potentially noxious ones; even if some neurons respond to thermal stimuli below the noxious level, they increase their discharge frequency with more intense temperature variations; the majority of nociceptors respond also to chemicals and are therefore polymodal (38). In addition to polymodal nociceptors, most tissues present silent or mechano-insensitive nociceptors that begin to respond to

mechanical and thermal stimuli only when sensitized by inflammation (39).

An injury to a tissue induces protective and reparative responses; plasma extravasation and cell rupture bring different substances involved in inflammation to the site of injury. The activation of nociceptors evokes the propagation of impulses not only toward the dorsal horn but also antidromically to arborizations innervating other nearby areas (axon reflex), causing the release of peptides (e.g.: SP, CGRP, somatostatin) and other bioactive substances from the terminal (e.g.: cytokines) into the interstitial space. CGRP and SP cause vasodilation and increase vascular permeability with edema and further extravasation of blood cells and inflammatory mediators (neurogenic inflammation) (40).

Nociceptors present receptors for molecules involved in the inflammatory process (e.g.: prostaglandins, cytokines) and other mediators, such as growth factors (Figure 2). These receptors are coupled with ion channels or, more frequently, activate a second messenger modifying ion channels permeability. Sensitization due to inflammatory mediators begins in a few minutes reducing the threshold to mechanical (prevalent in deep tissues) and thermal stimuli (prevalent in the skin). If the inflammatory process persists, an up-regulation of ion channels and receptors is induced that contributes to the maintenance of pain (39). Sensitization is responsible for spontaneous pain (when body temperature is sufficient to evoke pain) or, more frequently, for pain induced by sub-threshold stimuli (allodynia) or increased pain due to noxious stimuli (hyperalgesia).

Ectopic discharge. At the site of nerve injury, the modified expression of Na⁺ and K⁺ channels alters membrane properties favoring spontaneous discharges at high frequency and without the coding typical of action potentials generated at nociceptor terminal (41). Altered membrane excitability at the site of lesion can also change the discharge rate of action potentials generated at the periphery (pulses multiplication), modifying the message code and causing allodynia (42). The ectopic discharge can originate at the site of lesion, in the sprouting terminals (neuroma) or in the dorsal root ganglion (43,44). Uninjured axons, mainly C fibers, in the vicinity of the damaged ones can discharge spontaneously (41).

Following a nerve transection, regenerative unmyelinated sprouts grow from each axon forming a neuroma; the neuroma sprouts present spontaneous activity, abnormal excitability and discharge characteristics. Regenerating sprouts develop increased mechanical, thermal and chemical hypersensitivity to bradykinin, histamine, serotonin, capsaicin and other substances able to excite nerve endings. Cytokines such as interleukin-1 and TNF α are able to evoke mechanical hyperalgesia in animal models of nerve lesion (46).

Studies of tissues from patients with trigeminal neuralgia suggest ephaptic neurotransmission (or cross talk) between adjacent denuded axons as the mechanism underlying brief lancinating pain paroxysms caused by touch or movement in the territory of the affected branch (47).

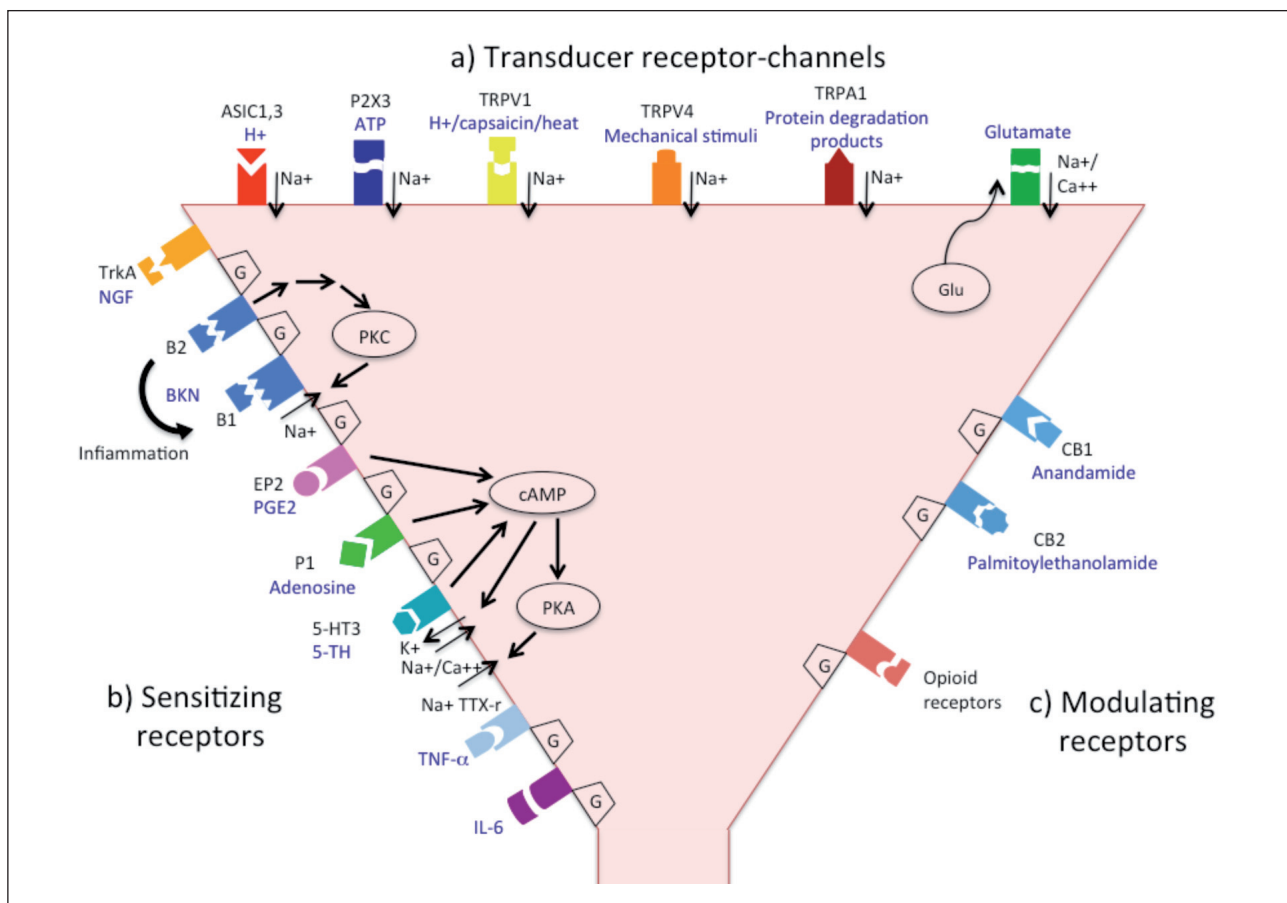


Figure 2. The nociceptive terminal expresses different transducer channel-receptors (a), according to the tissue and fiber type, able to transduce chemical or physical stimuli in receptor potentials. On the terminal membrane are also present receptors (b) for molecules involved in the inflammatory process (e.g.: prostaglandins, cytokines) and other mediators, like growth factors, which are coupled with ion channels or, more frequently, activate a second messenger modifying ion channels permeability and thus, sensitizing the nociceptor. There are also receptors (c) for endogenous opioids and cannabinoids with inhibitory function. NGF = nerve growth factor, BKN = bradykinin, PGE2 = prostaglandin-2, 5-HT = serotonin, TNF α = tumor necrosis factor α , IL-6 = interleukin 6, G = protein G, PKC = protein kinase C, PKA = protein kinase A. (Modified from Mense and Gerwin) (19)

Injured axons are sensitive to inflammatory mediators, such as bradykinin, cytokines and nitric oxide (NO) produced by white cells and Schwann cells at the site of lesion (39). It has been demonstrated that also sympathetic mediators can activate or sensitize injured axons at the site of lesion, at their terminals or at the dorsal root ganglion (DRG) (43).

Peripheral nerve injury induces up-regulation of the Ca⁺⁺ channel $\alpha_2\delta$ -1 subunits in dorsal root ganglia (DRG) and in the presynaptic element in dorsal spinal cord, contributing to central sensitization in neuropathic pain (48).

Dorsal horn sensitization. At spinal dorsal horn level, the nociceptive message from different tissues is transmitted with characteristic modalities: while a message from the skin is well localized and pain is perceived only in the area where the stimulus is applied, a message from viscera is poorly localized and often pain is referred to superficial areas distant from the origin, due to the overlap of fibers from different tissues on the same second order neurons. C fibers from the skin project mainly to superficial laminae while the fibers from vis-

cera, joints and muscles project also to deeper laminae. A δ fibers project to nociceptive specific (NS) neurons in lamina I and to wide dynamic range (WDR) neurons in lamina V. WDR neurons receive non nociceptive afferents from A β fibers. Both NS and WDR neurons encode the intensity of a noxious stimulus but WDR neurons respond in a graded fashion from innocuous to noxious while NS begin to discharge only at the noxious intensity (39).

While a brief painful stimulus is transmitted to the second order neuron through the release of glutamate at synaptic level, a long lasting nociceptive input causes also the release of substance P generating second order neuron sensitization due to activation of NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptors, able to generate allodynia and hyperalgesia in an area outside the peripheral lesion (secondary allodynia and hyperalgesia) (49).

A lesion of a peripheral nerve generates a series of functional changes at dorsal root ganglion level, at presynaptic level (e.g.: increased synthesis of neurotransmitters and expression of Ca⁺⁺ channels) (50,51) and at postsynaptic level (e.g.: A β fibers lose their inhibitory role and

become excitatory, there is a loss of GABAergic - Gamma-aminobutyric acid - and glycinergic inhibition, microglia releases excitatory neurotransmitters, like BDNF - Brain-derived neurotrophic factor) (41). These functional changes are the basis of signs such as allodynia and hypalgesia in the peripheral territory innervated by the involved nerve; secondary allodynia and hypalgesia are usually not present (except in causalgia where they can be found outside the territory of innervation) as well as referred pain.

Supraspinal sensitization and altered inhibitory control. Functional changes occur also at all synaptic levels of the pain pathways in the central nervous system, causing an unbalance between inhibitory and excitatory control. Mechanisms underlying central sensitization at brainstem level (52), mainly reticular formation and periaqueductal gray, thalamic level (53), anterior cingulate and prefrontal cortex are similar for both neuropathic and nociceptive chronic pain (41). A particular situation is represented by deafferentation pain where a spontaneous high frequency activity has been demonstrated in second and/or third order neurons in the pain pathways (54); in this condition, descending inhibitory control acting mainly on the first spinal synapsis loses its efficacy.

Mechanism based treatment

When peripheral sensitization due to inflammation is present, the drugs of choice are anti-inflammatory drugs or COX-2 inhibitors, limiting PG metabolism, but also steroids acting on immune-mediated inflammation, on cytokines expression and phospholipase inhibition preventing the formation of arachidonic acid (55). Anti-inflammatory drugs and, even more, corticosteroids are effective also in neuropathic pain when inflammatory mediators contribute to altered membrane sensitivity at the site of injury (56). Steroids seem to exert a membrane stabilizing effect (57).

Inflammation can be also addressed by biologics directed to TNF and interleukins used in rheumatologic diseases (58).

Altered excitability of neurons at the site of injury can be treated with Na⁺ channel blockers such as carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine (59), lacosamide, topiramate but also tricyclic antidepressants (60). Local anaesthetics can be injected systemically (61), at the DRG (62), at the site of injury or applied topically where the spared fibres express an increased number of Na⁺ channels (63). When overexpression of TRPV1 receptors on spared fibres is supposed, capsaicine can be applied (64).

Drugs acting on specific subunits of Ca⁺⁺ channels involved in pain transmission and upregulated in case of peripheral nerve lesion (e.g.: gabapentin, pregabalin and ziconotide) have been demonstrated effective in neuropathic pain (65,66). The intrathecal administration of ziconotide is recommended also for nociceptive pain resistant to systemic therapy (66) and gabapentinoids have been proven effective in models of nociceptive pain (65).

NMDA antagonists, such as ketamine, dextromethorphan and memantine, can reverse spinal sensitization due to NMDA receptors activation (58) even if their clinical use is limited by side effects (2).

Inhibitory control of synaptic transmission in the dorsal horn can be potentiated by opioids, acting at pre- and post-synaptic level but also at different supra-spinal sites enhancing descending inhibition, non-selective antidepressants, increasing the availability of inhibitory mediators (norepinephrine and 5-hydroxytryptamine), α 2-agonist clonidine, GABA agonists, such as baclofen and benzodiazepines (41).

At supra-spinal level, inhibitory mediators in the pain pathway are mainly endogenous opioids, GABA, dopamine, noradrenaline and serotonin. Monoamine reuptake inhibitors are not only effective for neuropathic pain but also on anxiety and depression, often present in chronic pain syndromes (67). Antipsychotics, acting with different modalities but mainly as D2 receptors antagonists, have been used for different types of chronic pain resistant to other treatments (68).

Stimuli

Nociceptors are physiologically activated by stimuli intense enough to be potentially harmful. When peripheral sensitization is present, low intensity mechanical and thermal stimuli, such as light touch, or stimuli normally not perceived, such as body weight on a joint or body temperature (69), may evoke pain (allodynia). While a patient is conscious of a mechanical stimulus, such as the load on an inflamed joint, and tries to avoid it, it is more difficult to identify a thermal stimulus; when vasodilation is evident and temperature is increased in the affected area, often patients find benefit from the application of cold. Patients with erythromelalgia, a genetic neuropathy affecting the Nav1.7 channels and characterized by burning pain, warmth and redness of the extremities, typically dip the feet or hands in ice or cold water to alleviate pain (70).

Visceral pain is usually considered spontaneous but we have to consider that physiological pressure changes (mechanical stimuli) can be perceived as painful in a condition of peripheral sensitization (23) (such as bladder filling in a patient with cystitis or bowel movement in a patient with inflammatory bowel disease) or of central sensitization (such as bowel movement in a patient with esophagitis) (71).

In case of peripheral nerve lesion, pain may be ongoing, spontaneous, or originate from an innocuous stimulus applied on the nerve endings or at the site of lesion. Nerve endings can be hyperexcitable for phenotypic changes (e.g.: Na⁺ channel expression, TRPV1 and other transducers expression) secondary to partial nerve lesion; a stimulus normally transduced and encoded as non painful in the periphery can be interpreted as a noxious one for the ectopic multiplication of impulses at the site of nerve lesion where the myelin sheath is altered (42); a mechanical stimulus originated in A β fibers can pass to an A δ fiber in a site of myelin loss for ephaptic transmission (or cross talk), as it is supposed in trigeminal neuralgia (47).

At the site of partial lesion, nerve fibers acquire transduction properties and become sensitive to mechanical (72), thermal (TRPV1 expression) and chemical stimuli (73); they reflect mainly the receptive properties of their endings (74). Nerve sprouts in neuromas present similar characteristics (46). Mechanical sensitivity accounts for “Tinel sign”, when a light stimulus, such as tapping the area of nerve injury, evokes paresthesias or dysesthesias (72).

In clinical practice, nerve entrapment syndromes are examples of mechanical sensitivity of nerve fibers partially injured by chronic compression; in carpal tunnel syndrome, for example, tendon movement during wrist flexion and extension elicits paresthesias and dysesthesias in the hand.

Stimuli targeted treatment

Usually patients with musculoskeletal pain try to find strategies to avoid painful stimuli but behavioral changes are not always functional in the long term and, when associated to psychological and social reinforcements, can contribute to the persistence of chronic pain and disability (75).

The control of stimuli that evoke pain in pathological conditions can be obtained with rehabilitation and physical interventions aimed at limiting the load or movement of affected structures (e.g.: muscle reinforcement, use of orthosis or bust). Education and ergonomic measures in the work place can improve and prevent pain (76).

Stimuli that evoke visceral pain are more difficult to treat because they are often related with physiological functions.

Clinical example

If we consider a patient with carpal tunnel syndrome, the information the patient gives us about the symptoms (pain and paresthesias), the site (palm of the hand and fingers), the time of the day (at night when the wrist is motionless or during the day at wrist flexion-extension movements) can suggest the diagnosis. Clinical evaluation can confirm the presence of sensory deficits in the territory of the median nerve in the hand (in the initial stages of the entrapment syndrome sensory deficits can be absent) and, in late stages, loss of grip strength and muscle atrophy at the base of the thumb (77); Tinel sign is a symptom of mechanical hyperexcitability of the nerve fibers such as pain and paresthesias evoked by repetitive flexion-extension of the wrist. At this point we can speculate a median nerve entrapment at the carpal tunnel due to swelling of soft tissues, aggravated by mechanical stimuli. The diagnosis can be confirmed by electrophysiological testing and ultrasonography can demonstrate enlargement of the median nerve at the distal wrist crease (78).

Even if carpal tunnel syndrome is a case of neuropathic pain, gabapentinoids have been proven equal to placebo in relieving symptoms (79) and literature on the use of Na⁺ channel blockers or antidepressants is poor.

Sensitivity of nerve fibers is increased by inflammatory mediators (cytokines), therefore the injection of corticosteroids can improve the symptoms (80) acting also on edema that contributes to compression. The symptoms of carpal tunnel syndromes can be alleviated by splinting, that limits the range of movement and, therefore, mechanical stimulation (77). The purpose of surgery is to free the nerve from compression. Removing or reducing the stimuli, in this case, is more effective than acting on pathogenetic mechanisms such as Na⁺ and Ca⁺⁺ channel overexpression and hyperactivity. Drugs and interventional treatments are in this case selected according to the pain generating factors.

Conclusions

Pain therapies prescribed according to underlying disease or pain type (nociceptive versus neuropathic) often fail to reach satisfactory analgesia (2). The distinction between nociceptive and neuropathic pain does not consider the presence of overlapping mechanisms, such as peripheral sensitization due to inflammatory mediators or growth factors and central sensitization at different levels of the pain pathways; an example is the effect of corticosteroids for both joint inflammatory diseases and some conditions of radicular pain.

Only clinical and instrumental evaluations that take into account the pain generating factors allow in every patient the prescription of targeted treatments. The three different factors can influence each other and frequently a therapy addressed to one of them is sufficient to improve pain. Hypersensitivity of nociceptive tissue terminals or of ectopic sites does not necessarily cause pain but requires the presence of stimuli.

Every effort should be made to understand in each patient the pain generating factors and their mutual relationships responsible for pain. This could explain why some medications properly prescribed by pain type are not effective.

Unfortunately, in some pain syndromes we cannot demonstrate a defined site of pain origin (positive result of an anesthetic block) and we can formulate only hypotheses. This is, for example, the case of pain due to deafferentation where it is difficult to establish the neural dysfunction that causes pain and why awakening or alerting are stimuli sufficient to cause pain.

References

- 1) de Sola H, Salazar A, Dueñas M, Ojeda B, Failde I. Nationwide cross-sectional study of the impact of chronic pain on an individual's employment: relationship with the family and the social support. *BMJ Open* 2016;6:e012246. doi:10.1136/bmjopen-2016-012246.
- 2) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14:162-173.

- 3) Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpa M, Hansson P, Jensen TS and Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology*. 2010; 17:1113-1123.
- 4) NICE clinical guidelines 173. Neuropathic pain – pharmacological management. www.nice.org.uk/guidance/CG173. November 2013, update December 2014.
- 5) Dworkin RH, Panarites CJ, Armstrong EP, Malone DC, Pham SV. Is treatment of postherpetic neuralgia in the community consistent with evidence-based recommendations? *Pain*. 2012; 153: 869-875.
- 6) Campbell W. Current options in the drug management of nociceptive pain. *Prescriber*. 2007; 18(8): 61-77.
- 7) Chronic pain medical treatment guidelines. MTUS. 2009.
- 8) Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based Pain Diagnosis: Issues for Analgesic Drug Development. *Anesthesiology*. 2001; 95: 241-249.
- 9) Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *J Pain*. 2016; 17(9), Suppl 2: T50-T69.
- 10) Clauw DJ. Fibromyalgia and Related Conditions. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015; 90(5): 680-692.
- 11) Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015 Jun; 156(6): 1003-1007.
- 12) Watson CP, Mackinnon SE, Dostrovsky JO, Bennet GJ, Farran RP, Carlson T. Nerve resection, crush and re-location relieve complex regional pain syndrome type II: a case report. *Pain*. 2014; 155(6): 1168-1173.
- 13) Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, Jarzem P, Bushnell MC, Shir Y, Ouellet JA, Stone LS. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*. 2011; 31(20): 7540-7550.
- 14) Torrance N, Smith BH, Bennet MI, Lee AJ. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *J Pain*. 2006; 7(4): 281-289.
- 15) Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999; 79:105-111.
- 16) Fein A. Nociception and the perception of pain. Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 3.0 United States License.
- 17) Genes G, Koopmeiners A, Rigaud M, Lirk P, Sapunar D, Bangaru ML, Vilceanu D, Garrison SR, Ljubkovic M, Mueller SJ, Stucky CL, Hogan QH. Failure of action potential propagation in sensory neurons: mechanisms and loss of afferent filtering in C-type units after painful nerve injury. *J Physiol*. 2013 Feb 15; 591(4): 1111-1131.
- 18) Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009 Oct 16; 139(2): 267-284.
- 19) Mense S, Gerwin RD. *Muscle Pain: Understanding the Mechanisms*. Springer-Verlag. 2010.
- 20) McDougall JJ. Arthritis and pain: Neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(6): 220.
- 21) Felson D. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17: 624-628.
- 22) Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci*. 2014 Feb; 39(3): 508-519.
- 23) Robinson DR, Gebhart GF. Inside information - The unique features of visceral sensation. *Mol Interv*. 2008; Oct; 8(5): 242-253.
- 24) Bove GM. Epi-perineurial anatomy, innervation, and axonal nociceptive mechanisms. *J Bodyw Mov Ther*. 2008; 12(3):185-190.
- 25) Teixeira MJ, Almeida DB, Yeng LT. Concept of acute neuropathic pain. The role of nervi nervorum in the distinction between acute nociceptive and neuropathic pain. *Rev Dor. São Paulo*. 2016; 17 (Suppl 1): S5-S10.
- 26) Kim YS, Anderson M, Kyoungsook P, Zheng Q, Agarwal A, Gong C, Sajjilafu, Young L, He S, LaVinka PC, Zhou F, Bergles D, Hanani M, Guan Y, Spray DC, Dong Z. Coupled Activation of Primary Sensory Neurons Contributes to Chronic Pain. *Neuron*. 2016; 91: 1085-1096.
- 27) Black JA, Hains BC, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Voltage-gated sodium channels and pain associated with nerve injury and neuropathies. In *Sodium Channels, Pain, and Analgesia*, edited by Kevin Coward and Mark D. Baker, Birkhäuser Verlag Basel/ Switzerland. 2005: 1-21.
- 28) Pintelon I, Brouns I, De Proost I, Van Meir F, Timmermans JP, Adriaenssens D. Sensory receptors in the visceral pleura: neurochemical coding and live staining in whole mounts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 36(5): 541-551.
- 29) Cooper BY, Vierck CJ, Yeomans DC. Selective reduction of second pain sensations by systemic morphine in humans. *Pain*. 1986; 24: 93-116.
- 30) Vierck CJ. Opioids: Effects of systemic morphine on evoked pain. In: *Encyclopedic Reference of Pain*. RF Schmidt and WD Willis (Eds). Springer-Verlag, Heidelberg. 2007: 2983-2988.
- 31) Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004; 28(2): 140-175.
- 32) Varenna M. Bisphosphonates beyond their anti-osteoclastic properties. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53: 965-967.
- 33) Mantyh PW. Bone Cancer Pain: From Mechanism to Therapy. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 Jun; 8(2): 83-90.
- 34) Koewler NJ, Freeman KT, Buus RJ, Herrera MB, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Peters CM, Sullivan LJ, Kuskowski MA, Lewis JL, Mantyh PW. Effects of a monoclonal antibody raised against nerve growth factor on skeletal pain and bone healing after fracture of the C57BL/6J mouse femur. *JBM*. 2007; 22: 1732-1742.
- 35) Lane NE, Silverman SL. Anabolic therapies. *Current osteoporosis reports*. 2010; 8: 23-27.
- 36) Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 321.
- 37) Wesselmann U, Baranowski AP, Börjesson M, Curran NC, Czakanski PP, Giamberardino MA, Ness TJ, Robbins MT, Traub RJ. Emerging therapies and novel approaches to visceral pain. *Drug Discov Today Ther Strateg*. 2009; 6(3): 89-95.
- 38) Belmonte C, Cervero E. *Neurobiology of nociceptors*. Oxford University Press. Oxford. 1996.
- 39) Scheible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *HEP*. 2006; 177: 3-28.
- 40) Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010 Nov 1; 120(11): 3760-3772.
- 41) Demartini L, Bonezzi C. *All'origine del dolore*. Ed. Momento Medico. 2017.
- 42) Buonocore M, Demartini L, Aloisi AM, Bonezzi C. Dynamic Mechanical Allodynia—One Clinical Sign, Several Mechanisms: Five Illustrative Cases. *Pain Pract*. 2016 Mar;16(3): E48-E55.
- 43) Janig W, Levine JD, Michaelis M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. In: Kumazawa T, Kruger L, Mizumura K (eds) *The polymodal receptor: a gateway to pathological pain*. Progress in brain research, vol 113. Elsevier Science, Amsterdam. 1996; 161-184.
- 44) Devor M, De Koninck Y, Sommer C. *Underlying Mechanisms of Neuropathic Pain: Refresher Courses*, 15th World Congress on Pain Srinivasa N. Raja and Claudia L. Sommer, editors IASP Press, Washington, D.C. 2014.
- 45) Wu G, Ringkamp M, Hartke TV, Murinson BB, Campbell JN, Griffin W, Meyer RA. Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighbouring nerve fibers. *J Neurosci*. 2001; 21: 141-145.
- 46) Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *EJP*. 2001; 429: 23-37.
- 47) Oaklander AL. Mechanisms of pain and itch caused by herpes zoster (shingles). *J Pain*. 2008 Jan; 9(1 Suppl 1): S10-S18.
- 48) Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci*. 2004 Sep 29; 24(39): 8494-8499.
- 49) Woolf, CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983; 306: 686-688.
- 50) Obata K, Yamanaka H, Fukuoka T, Yi D, Tokunaga A, Hashimoto N, Yoshikawa H, Noguchi K. Contribution of injured and uninjured dorsal root ganglion neurons to pain behaviour and the changes in gene expression following chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Pain*. 2003; 101: 65-77.

- 51) Hendrich J, Van Minh AT, Heblich F, Nieto-Rostro M, Watschinger K, Striessnig J, Wratten J, Davies A, Dolphin AC. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the $\alpha 2\delta$ ligand gabapentin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105: 3628-3633.
- 52) Coutinho SV, Urban MO, Gebhart GF. Role of glutamate receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in visceral hyperalgesia. *Pain*. 1998; 78: 59-69.
- 53) Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, Bennett GJ. Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain*. 1995; 63(1): 55-64.
- 54) Andy, OJ. A brainstem "mini-discharge" syndrome (anesthesia dolorosa). *Pavlov J Biol Sci*. 1987; 22(4): 132-144.
- 55) Mensah-Nyagan AG, Meyer L, Schaeffer V, Kibaly C, Patte-Mensah C. Evidence for a key role of steroids in the modulation of pain. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34S: S169-S177.
- 56) Vo T, Rice AS, Dworkin RH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: how do we explain continued widespread use? *Pain*. 2009; 143: 169-71.
- 57) Gallin JL, Goldstein IM, Snyderman R. Overview. In Gallein JJ, Goldstein IM, Snyderman R (eds). *Inflammation: Basic Principles in Clinical Correlates*. New York, Raven. 1992: 1-4.
- 58) Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014; 346: f7656.
- 59) Backonja M. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology*. 2002; 59(Suppl 2): S14-S17.
- 60) Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain*. 2003; 103: 49-55.
- 61) Hutson P, Backonja M, Knurr H. Intravenous Lidocaine for Neuropathic Pain: A Retrospective Analysis of Tolerability and Efficacy. *Pain Medicine*. 2015; 16: 531-536.
- 62) Vaso A, Adahan HM, Gjika A, Zahaj S, Zhurda T, Vyshka G, Devor M. Peripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain*. 2014 Jul; 155(7): 1384-1391.
- 63) Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 7: CD010958.
- 64) Peppin JF, Pappagallo M. Capsaicinoids in the treatment of neuropathic pain: a review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014; 7(1): 22-32.
- 65) Yoon MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behaviour and hemodynamics on the formalin test in the rat. *Anesth Analg*. 1999; 89: 434-439.
- 66) Deer TR, Levy R, Prager J, Buchser E, Burton A, Caraway D, Cousins M, De Andrés J, Diwan S, Erdek M, Grigsby E, Huntoon M, Jacobs MS, Kim P, Kumar K, Leong M, Liem L, McDowell GC, Panchal S, Rauck R, Saulino M, Sitzman BT, Staats P, Stanton-Hicks M, Stearns L, Wallace M, Willis KD, Witt W, Yaksh TL, Mekhail N. Polyanalgesic Consensus Conference – 2012: Recommendations to Reduce Morbidity and Mortality in Intrathecal Drug delivery in the Treatment of Chronic Pain. *Neuromodulation*. 2012; 15(5): 467-482.
- 67) Mc Cleane G. Antidepressants as analgesics. *CNS Drugs*. 2008; 22: 139-156.
- 68) Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wildner B, Sycha T. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (8):CD004844. doi: 10.1002/14651858.CD004844.pub3.
- 69) Tominaga M, Wada M, Masu M. Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain. *PNAS*. 2001; 98(12): 6951-6956.
- 70) Tang Z, Chen Z, Tang B, Jiang H. Primary erythromelalgia: a review. *OJRD*. 2015; 10:127. Doi: 10.1186/s13023-015-0347-1.
- 71) Frøkjær JB, Andersen SD, Gale J, Arendt-Nielsen L, Gregersen H, Drewes AM. An experimental study of viscerovisceral hyperalgesia using an ultrasound-based multimodal sensory testing approach. *Pain*. 2005; 119(1-3): 191-200.
- 72) Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of Neuropathic Pain. *Neuron*. 2006; 52(1): 77-92.
- 73) Hoffmann T, Sauer SK, Horch RE, Reeh PW. Sensory transduction in peripheral nerve axons elicits ectopic action potentials. *J. Neurosci*. 2008; 28: 6281-6284.
- 74) Michaelis M, Blenk KH, Vogel C, Jänig W. Distribution of sensory properties among axotomized cutaneous C-fibres in adult rats. *Neuroscience*. 1999; 94(1): 7-10.
- 75) Volders S, Boddez Y, De Peuter S, Meulders A, Vlaeyen JWS. Avoidance behavior in chronic pain research: A cold case revisited. *Behaviour Research and Therapy*. 2015; 64: 31-37.
- 76) Fabrizio P. Ergonomic Intervention in the Treatment of a Patient With Upper Extremity and Neck Pain. *Phys Ther*. 2009; 89: 351-360.
- 77) Padua L, Coraci D, Erra C, Pazzaglia C, Paolasso I, Loreti C, Caliendo P, Hobson-Webb LD. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurology*. 2016 Nov; 15(12): 1273-1284.
- 78) Wiesler ER, Chloros GD, Cartwright MS, Smith BP, Rushing J, Walker FO. The use of diagnostic ultrasound in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2006; 31(5): 726-732.
- 79) Hui ACF, Wong SM, Leung HW, Man BL, Yu E, Wong LKS. Gabapentin for the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *European Journal of Neurology*. 2011; 18: 726-730.
- 80) Lyon C, Syfert J, Nashelsky J. Clinical inquiry: do corticosteroid injection improve carpal tunnel syndrome symptoms? *J Fam Pract*. 2016; 65(2): 125-128.

Corrispondenza: Laura Demartini, laura.demartini@icsmaugeri.it

Alfredo Raglio¹, Eliana Giambelluca², Giulia Balia², Chiara Imbriani¹, Monica Panigazzi²

Music as support to Occupational Therapy

¹ Music Therapy Research Laboratory, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia, Italy

² Occupational Therapy and Ergonomics Unit, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia, Italy

ABSTRACT. *Habilitation, rehabilitation and promotion of well-being is the ultimate goal of the occupational therapy process. Occupational therapy interventions take advantages from interdisciplinary approach, implying that classic rehabilitative models are constantly enhanced by updated evidences in rehabilitation literature and enriched with competences from different fields. Recent literature has showed how music interventions can improve clinical and rehabilitative outcomes at different levels. Physical or occupational therapists, caregivers and care staffs are frequently involved in providing music interventions with or without the support of a music therapist. In particular, occupational therapists can use music as support to the rehabilitation of daily living activities and, in general, as a complementary tool of their work. This paper wants to stress the implementation of music and music therapy techniques and related specific training programs in the field of occupational therapy, pointing and summarizing main workable evidence-based approaches with music in occupational therapy settings.*

Keys words: Music, Music therapy, Occupational Therapy, Rehabilitation, Evidence-based approaches.

RIASSUNTO. La stimolazione, la riabilitazione e la promozione del benessere costituiscono gli obiettivi finali della terapia occupazionale. Gli interventi nell'ambito della terapia occupazionale traggono vantaggio da approcci interdisciplinari che integrano i modelli classici di riabilitazione e forniscono evidenze e riscontri nella letteratura scientifica. Recentemente gli interventi con la musica hanno mostrato efficacia nel miglioramento degli outcome clinici e riabilitativi. Frequentemente anche operatori dell'ambito riabilitativo (in particolare fisioterapisti e terapisti occupazionali) oltre che caregivers formali e informali, vengono coinvolti negli interventi con la musica, spesso senza il supporto del musicoterapeuta. In particolare, la letteratura mostra come la musica possa supportare la terapia occupazionale nella riabilitazione delle attività quotidiane assumendo un ruolo complementare ma significativo. Il presente articolo sottolinea e documenta come l'implementazione della musica e di tecniche musicoterapeutiche, unitamente a uno specifico training, possa integrare e arricchire la riabilitazione nei setting di terapia occupazionale attraverso interventi basati su evidenze.

Parole chiave: Musica, Musicoterapia, Terapia occupazionale, Riabilitazione, approcci evidence-based.

Habilitation, rehabilitation and promotion of well-being is the ultimate goal of the occupational therapy process, which means providing functioning and participation by enabling occupation in a broad spectrum of practice settings including inpatients and outpatients hospital services, long term care facilities, early interventions, mental health communities, schools and other (American Occupational Therapy Association, 2015).

Occupational therapists' rehabilitative activities aim at the recovery and strengthening of functional gestures, adapted to the motor capacity of patients and customized on the functional demands of the individual. Depending on the limitations of the clients, occupational therapy can be used also in overcoming cognitive impairments or psychological/psychiatric problems. The occupational rehabilitation intervention is generally based on four macro-areas: a) personal care, b) vocational occupation and education, c) instrumental activities of daily living, and d) play, leisure, recreational activities (Désiron et al., 2015). The main aims of occupational therapy are connected with support and autonomy, favoring participation and social reintegration of individuals and improving their quality of life. Where the body structure is invariably compromised, occupational treatments seek physical, psychological and social adaptation to disability, also modifying tasks and the environment to facilitate clients' life: in this process, loaded with the emotional burden deriving from constant confrontation with his own limits, the patient must be actively involved and constantly motivated, by basing rehabilitation sessions on relevant and rewarding occupations.

Even if it is well established that applications of occupational therapy models in rehabilitation have a significant effect on outcomes in several conditions, this wide diversity of applications brings a lack of knowledge about the best activities or approaches to treatment that should be included in occupational rehabilitation programs for each specific context. Occupational therapy interventions take advantages from interdisciplinary approach, implying that classic rehabilitative models are constantly enhanced by updated evidences in rehabilitation literature and enriched with techniques/methods from different fields. In addition to this premise, the diffusion of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) framework (Stucki, 2016) has significantly changed the paradigm of disease, introducing the concepts of func-

tioning, participation and limitation to participation, integrated with social and environmental aspects. This point of view is perfectly compatible with occupational therapy which is evolving within biopsychosocial models and influences from developing innovations and technologies. In this perspective, the rehabilitation field needs to take advantages by constant and profitable exchange of expertise from the entire and heterogeneous rehabilitation team.

The present paper aimed at stressing the implementation of music and music therapy techniques and related tailored training programs in the field of occupational therapy summarizing main workable evidence-based approaches with music in that setting.

Music is generally considered a pleasant and significant experience for most people as well as one of the most frequent human activities. Due to its strong impact on the brain and, consequently, on motor, cognitive, emotional and sensory systems, the role in of music in the therapeutic-rehabilitative field is being increasingly validated (Raglio, 2018; Moumdjian et al., 2017; Sihvonen et al., 2017). Recent literature has showed how music can improve clinical outcomes at different levels (van der Steen et al., 2018; Magee et al., 2017; Sihvonen et al., 2017; Geretsegger et al., 2017; Geretsegger et al., 2014), also depending on different approaches and tailored interventions including: a) music therapy, b) music listening, and c) music-based interventions (Raglio & Oasi, 2015). Music therapy refers to relational or rehabilitative approaches. In the first case the relationship is the core of intervention while rehabilitative approaches focus on motor, cognitive and sensory rehabilitation. Music listening interventions include individualized or experimenter-selected music listening. In the individualized music listening approach playlists are mainly self-selected (created on the basis of patient's musical tastes); in the experimenter-selected music listening the music therapist creates playlists on the basis of specific music parameters taking into account patient's therapeutic needs. Music-based interventions (c) consist in making or listening to music to improve the general conditions of the patient but without any specific therapeutic aim and method/rationale. Music listening and making in these cases are not tailored to meet the patient's needs but rather to promote well-being, socialization as well as to improve mood and motivation. In other cases, music can be considered as "complementary" to other rehabilitation techniques, requiring the integration of different professional's expertises. Some of these mixed approaches can be found in the literature, for example music-based neuro-rehabilitative approaches, conducted by physical or occupational therapists (Chong et al., 2014; Pohl et al., 2013; Villeneuve et al., 2011), "caregiver singing" approach, through which formal or informal caregivers try to reduce behavioral disturbances in persons with dementia, in particular during annoying medical procedures or daily living activities (e.g., to take a bath, to eat, etc.) (Hammar et al., 2011), but also some music listening experiences, in which music is used by different professionals to improve psychological or behavioral aspects, to induce relaxation or reducing pain (Yeager, 2019; Yangöz & Özer, 2019). In all these practices, physical or

occupational therapists, caregivers and care staffs are frequently involved in musical choices and in providing music interventions with or without the support of a music therapist. In particular, occupational therapists can use music as support to the rehabilitation of daily living activities and, in general, as a complementary tool of their work.

In a recent paper, Craig (Craig, 2008) has described how music can be applied to occupational rehabilitation techniques, through three mainly methods: "music-assisted occupation" (when music – singing or music listening - accompanies activities creating a positive relational climate and inducing relaxation, e.g. during bathing, in some clinical conditions such as in dementia, when patients could show behavioral disturbances); "music as occupation" (when music is used as activity, e.g. playing a music instruments as a tool for upper extremity functions rehabilitation) and "music in preparation of occupation" (e.g., when a patient is encouraged to listen to music before an occupational activity in order to promote relaxation). Despite music being used in clinical practice, there is actually a general lack of research protocols and systematic analysis of the results about the application of music in occupational therapy. As there is evidence for the effectiveness of music therapy, the scarcity of or small effect of these music-enhanced occupational therapy interventions could be due to insufficient use of music. In few studies (Chong et al., 2014; Villeneuve et al., 2014; Pohl et al., 2013; Lim et al., 2011) the occupational therapist is involved in interventions with music, alone or together with the support of a music therapist. On the other hand, this collaboration is not always possible, in particular in contexts where, for different reasons, music therapy practice is not implemented in clinical settings: as a consequence, a specific training in some music therapy techniques/activities, focused on the knowledge of both theoretical aspects and musical competences, it's critical important to allow a beneficial use of music in the therapeutic-rehabilitative field. In this innovative scenario, the Occupational Therapy could benefit from the implementation of specific music therapy training programs, based on a continuing education given by music therapists, to allow occupational therapist to use music more appropriately as an adjuvant therapy. According to our knowledge and clinical experiences, a specific training focused on introducing music in occupational therapies should be oriented toward the following four areas of intervention:

- a) *the use of music (rhythmical and melodic patterns) in neuromotor rehabilitation.* The intervention aims at supporting movements and, in the case of use of music instruments, to improve fine and gross motor rehabilitation;
- b) *sonification techniques.* Through the association between movements mapped by a sensor and corresponding sounds, it is possible to provide an audio-feedback to the rehabilitative exercises. This technique aims at easing the integration of auditory and sensory-motor systems and improving patients' motivation;
- c) *free and structured use of musical instruments.* Improvisational techniques and/or guided exercises could

promote expression and communication, reduce behavioral disturbances as well as stimulate and improve cognitive functions;

- d) *individualized music listening*. The customized selection of music playlist music to be played during dif-

ferent times of taking care of the patient could improve psychological symptoms and/or improve motivation.

Detailed description of music techniques, settings and populations are reported in Table I.

Table I. Possible interventions with music in Occupational Therapy

Music/Music Therapy Techniques	Settings	Activities Description and Aims	Use of music (Craig's definitions)	Clinical Fields/Population
Active music approaches (Neurologic Music Therapy Techniques or similar approaches)	Neuromotor Rehabilitation (especially upper limb, fine and gross motor rehabilitation)	Music-supported movements (Occupational Therapist support motor rehabilitation with rhythmical and melodic - sometimes harmonic- patterns describing temporal, spatial and strength parameters related to the movements) Rehabilitation can also include the use of musical instruments to improve motor functions and the range of motion	Music-Assisted Occupation (when Occupational Therapists support motor rehabilitation with music) Music as Occupation (when patients use music instruments during rehabilitative exercises)	Neurological diseases (stroke, Parkinson's disease, multiple sclerosis, traumatic brain injury, spinal cord injury, cerebral palsy, etc.)/ adults and children
Sonification Techniques	Neuromotor Rehabilitation (in particular upper limb and hands)	Synthesized sounds are associated to movements mapping. Sounds represent movements and the modulation of sonorous-music parameters makes possible to change the perception of movements. Occupational Therapist leads the patient during exercises and manages the "sonification" system (sensor+music software). Sonification aimed at improving motor functions, facilitating the integration of auditory and sensory-motor systems and improving patients' motivation	Music-Assisted Occupation	Neurological diseases (stroke, multiple sclerosis, traumatic brain injury, cerebral palsy, etc.)/ adults and children
Improvisational music therapy techniques	Relational setting	Occupational Therapist can stimulate music interaction and non-verbal communication using simple free or structured music patterns (mainly rhythms and melodies) to improve relational and communicative skills and to promote emotional expression	Music as Occupation	Psychiatric, Neurologic and Oncological diseases/ adults and children
Structured music exercises	Rehabilitative setting	Occupational Therapist can stimulate patients through specific music exercises to stimulate and improve cognitive functions (memory, executive functions, attention, etc.)	Music as Occupation	Neurological diseases (stroke, multiple sclerosis, traumatic brain injury, etc.)/ adults and children
Music listening	Relational and rehabilitative settings	Occupational Therapist can use Individualized music listening and or therapist-selected music playlist: a) to reduce anxiety, pain or stress conditions; b) to facilitate relaxation; to increase motivation. Music listening approaches can be used as a treatment or before/after occupational activities	Music in preparation of Occupation (when music listening is proposed before occupational activity) or Music as occupation (when music listening is proposed as a treatment to improve patients' general conditions)	Psychiatric, Neurologic, Oncological diseases/ adults and children; Pain Medicine

In light of these preliminary remarks, it is reasonable to understand how occupational therapists can use music as a possible “auxiliary level” making the rehabilitative process more effective and strong in several clinical areas such as neurology and neurorehabilitation, psychiatry, oncology and pain medicine. The implementation of therapeutic music-based techniques during occupational training, in terms of tailored musical stimuli, can improve the overall functionality of patients, reduce pain threshold and increase emotional and cognitive involvement as well as resistance to fatigue. Music can be considered an important mean of self-expression and interpersonal communication, within individual and group occupational activities. Also, music can promote interaction and socialization, helping to ensure patients’ engagement.

Specific trainings and evidence-based protocols of intervention are needed to strengthen the implementation of music and music therapy techniques in the field of occupational therapy.

References

- American Occupational Therapy Association. (2015). 2015 Salary and workforce survey. Bethesda, MD: AOTA Press.
- Chong, H.J., Han, S.J., Kim, Y.J., Park, H.Y., & Kim, S.J. (2014). Relationship between output from MIDI-keyboard playing and hand function assessments on affected hand after stroke. *NeuroRehabilitation*, 35, 673-80. doi: 10.3233/NRE-141166.
- Craig, D.G. (2008). An overview of evidence-based support for the therapeutic use of music in occupational therapy. *Occupational Therapy in Health Care*, 22, 73-95. doi: 10.1080/J003v22n01_06.
- Désiron, H.A., de Rijk, A., Van Hoof, E., & Donceel, P. (2011). Occupational therapy and return to work: a systematic literature review. *BMC Public Health*, 11, 615. doi:10.1186/1471-2458-11-615.
- Geretsegger, M., Elefant, C., Mössler, K.A., & Gold, C. (2014). Music therapy for people with autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD004381. doi: 10.1002/14651858.CD004381.pub3.
- Geretsegger, M., Mössler, K.A., Bieleninik, L., Chen, X.J., Heldal, T.O., & Gold, C. (2017). Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD004025. doi: 10.1002/14651858.CD004025.pub4.
- Hammar, L.M., Emami, A., Engström, G., & Götell, E. (2011). Finding the key to communion - Caregivers’ experience of ‘music therapeutic caregiving’ in dementia care: A qualitative analysis. *Dementia*, 10, 98-111. doi.org/10.1177/1471301210392994.
- Lim, H.A., Miller, K., & Fabian, C. (2011). The effects of therapeutic instrumental music performance on endurance level, self-perceived fatigue level, and self-perceived exertion of inpatients in physical rehabilitation. *Journal of Music Therapy*, 48, 124-148.
- Magee, W.L., Clark, I., Tamplin, J., & Bradt, J. (2017) Music interventions for acquired brain injury. *Cochrane Database Systematic Review*, 1, CD006787. doi:10.1002/14651858.CD006787.pub3.
- Moumdjian, L., Sarkamo, T., Leone, C., Leman, M., & Feys, P. (2017). Effectiveness of music-based interventions on motoricity or cognitive functioning in neurological populations: a systematic review. *European Journal of Physical Rehabilitation Medicine*, 53, 466-482. doi:10.23736/S1973-9087.16.04429-4
- Pohl, P., Dizdar, N., & Hallert, E. (2013). The Ronnie Gardiner Rhythm and Music Method – a feasibility study in Parkinson’s disease. *Disability and Rehabilitation*, 35, 2197-2204. doi: 10.3109/09638288.2013.774060.
- Raglio, A. (2018). Music and neurorehabilitation: Yes, we can! *Functional Neurology*, 33, 173-174.
- Raglio, A., & Oasi, O. (2015). Music and health: what interventions for what results? *Frontiers in Psychology*, 6, 230. doi:10.3389/fpsyg.2015.00230.
- Sihvonen, A.J., Sarkamo, T., Leo, V. Tervaniemi, M., Altenmüller, E., & Soinila, S. (2017). Music-based interventions in neurological rehabilitation. *Lancet Neurology*, 16, 648-660.
- Stucki, G. (2016). Olle Höök Lectureship 2015: The World Health Organization’s paradigm shift and implementation of the International Classification of Functioning, Disability and Health in rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 48, 486-93. doi:10.2340/16501977-2109.
- van der Steen JT, Smaling HJ, van der Wouden JC, Bruinsma MS, Scholten RJ, & Vink AC. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD003477 doi: 10.1002/14651858.CD003477.pub4.
- Yangöz, Ş.T., & Özer, Z. (2019). The effect of music intervention on patients with cancer-related pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Advanced Nursing*. doi: 10.1111/jan.14184.
- Yeager, J. (2019). Relaxation Interventions for Antepartum Mothers on Hospitalized Bedrest. *American Journal of Occupational Therapy*, 73, 7301205110p1-7301205110p7. doi:10.5014/ajot.2019.025692.
- Villeneuve, M., Penhune, V., & Lamontagne, A. (2014). A piano training program to improve manual dexterity and upper extremity function in chronic stroke survivors. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 662. doi: 10.3389/fnhum.2014.00662.

Correspondence: Raglio Alfredo, Ph.D., Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Music Therapy Research Laboratory, Scientific Institute of Pavia, Via Maugeri 10, Pavia 27100, Italy, Phone/Fax +390382593797, alfredo.raglio@icsmaugeri.it

