

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Casi Clinici

- *Caso clinico n. 29: un dolore addominale da non sottovalutare*

Iconografia

- *Arterie bronchiali ectasiche: attesa o intervento ?*

Caleidoscopio

- *Home monitoring and repaglinide vs insulin*



sommario



EDITORIALE Pag. 2

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

Se sì, quali azioni potrebbero essere messe in atto fin da ora?

G. Zoccatelli, Coordinatore Gruppo Professionale SIFC degli Assistenti Sociali, Verona

E. Roselli, Coordinatrice Gruppo Professionale SIFC dei Dietisti, Firenze

P. Morelli, Coordinatrice Gruppo Professionale SIFC dei Microbiologi, Genova

S. Gambazza, Coordinatore Gruppo Professionale SIFC dei Fisioterapisti, Milano

OPINIONI..... Pag. 7

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

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

Se sì, quali azioni potrebbero essere messe in atto fin da ora?

CENTRI A CONFRONTO Pag. 8

Screening e monitoraggio del diabete

- B. Messori, C. Bena, C. Biglia, E. Clivati, S. Demichelis, A. Perboni e I. Esposito, M. Goia, E. Rizza, E. Bignamini,

rispettivamente del Settore Adulti e Settore Pediatrico, CRR della Regione Piemonte e Valle d'Aosta, Torino

- M. Collura, F. Ficiù, M.A. Orlando, A. Ferlisi, L. Termini, CRR della Regione Sicilia, Palermo

SAPER FARE.....Pag. 11

A cura di S. Volpi

Esecuzione dell'OGTT per lo screening del diabete correlato alla fibrosi cistica

C. Piona, E. Fornari, A. Morandi e G. Amenta, rispettivamente del Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica e

CRR della Regione Veneto, Verona

CASI CLINICIPag. 14

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 29: un dolore addominale da non sottovalutare

E. Nazzari, Sezione Pediatrica del CRR della Regione Lombardia, Milano

ICONOGRAFIA.....Pag. 16

A cura di R. Casciaro

Arterie bronchiali ectasiche: attesa o intervento?

S. Casalini, S. Caruggi, CRR della Regione Liguria, Genova

BIOETICAPag. 17

A cura di P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica: la legge 219/2017 "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento"

Un medico, un'infermiera, due psicologhe e due bioeticisti del Centro FC e dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù commentano la legge

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag. 26

A cura di C. Riso

Respira e... conta fino a 10

M. Furriolo, psicologa, CRR della Calabria, Lamezia Terme

CALEIDOSCOPIO.....Pag. 28

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Home monitoring to identify and treat pulmonary exacerbations – Repaglinide vs insulin for newly diagnosed diabetes

F. Alghisi, Centro FC, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

Alessandra Bragonzi, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Alberto Battezzati, ICANS, Università degli Studi, Milano

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag. 39

A cura di G. Vieni

Antibiotici inalatori anti-Pseudomonas per la terapia a lungo termine in fibrosi cistica: una revisione sistematica

NOVITÀ DALLA SIFCPag. 44

Il test del sudore: un test tanto vecchio quanto essenziale da meritare un gruppo di lavoro dedicato

N. Cirilli, Coordinatore Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore

WWW.FCPag. 46

A cura di D. Salvatore

www.fc

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

Gli strumenti di comunicazione digitale in FC (2° parte)

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

MEDICINA, CULTURA ED ARTE Pag.52

Nuove tendenze nella terapia genica: luci ed ombre

M. Conese, Università di Foggia

Il baobab, albero della vita e simbolo dell'Africa

E. Baldo e N. Melis, Rovereto

In copertina, "Ave Maria e trasbordo" (1886), In copertina, particolare (I pagani ed i profeti) del "Polittico dell'Agnello Mistico o di Gand" (1426-1432), olio su legno di quercia presso la cattedrale di San Bavone, Gand (Belgio), di Hubert e Jan van Eyck (1390-1441)

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Annamaria Macchiaroli

Enza Montemitro

Maria Chiara Russo

Giuseppe Vieni

Sonia Volpi

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Valeria Raia

Consiglio Direttivo:

Serenella Bertasi, Marco Cipolli,

Emanuele Delfino, Ida Milella,

Sergio Oteri, Rita Francesca Padoan,

Sara Tomezzolte

mail: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it

Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Impaginazione, Amministrazione:

Sardinia COCS s.r.l.

Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari

Tel. 0702082143 Fax 0702081558

sardiniaococs@tiscali.it

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c. ,

Via Varalli, 1

20089 Valleambrosia di Rozzano MI,

Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

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



EDITORIALE

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

Il quesito sottoposto a tutti è il seguente:

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

Sempre più oggi quello che ci viene chiesto nei reparti di fibrosi cistica è di curare la persona più che la malattia, di prenderci cura anche di chi non può essere guarito, di pensare di dare un orizzonte al paziente più che un piano terapeutico. La collaborazione con le realtà che si occupano di FC ha il significato di fare squadra, come si dice “fare sistema”, in maniera tale da semplificare quanto possibile la vita dei pazienti che spesso, oltre che contro la malattia, devono combattere contro uffici, istituzioni e burocrazia.

Anche il gruppo professionale degli assistenti sociali negli ultimi anni, nel silenzio del lavoro quotidiano, ha dato il proprio contributo in relazione alla qualità di vita di pazienti e familiari, per cui volentieri metto nero su bianco alcune riflessioni in merito all'argomento. A noi piace lavorare con, sulle e attraverso le parole, così come un chirurgo lavora con il bisturi. Le parole sono le nostre alleate, ci permettono di distinguere sfumature, atteggiamenti, ruoli e funzioni. Alcune parole sottendono anche dei principi: integrazione, condivisione, criolizzazione, unitarietà, ... sono insieme strumenti di lavoro, punti partenza e di arrivo; e la parola olistico, che include la tesi per cui il tutto è più della somma delle singole parti, un sistema integrato per cui ciascuna parte ha un ruolo finalizzato al tutto, anche quelle apparentemente meno importanti o appariscenti. Sono partito con questa introduzione per dire che quando parliamo di integrazione e coordinamento (parole importanti) dei tre organismi oggetto di attenzione, SIFC, LIFC e FFC, non ci dovrebbero essere particolarismi o campanilismi ma la consapevolezza che il dialogo è auspicabile e foriero di positivi frutti. La collaborazione tra alcune di queste realtà ha già portato a importanti e concreti risultati (ad esempio le Linee Guida nazionali che INPS adotta dal 2015 in sede di visita medico-legale per l'accertamento di invalidità, L104 e L68, o il Video-

Corso per la formazione di dirigenti, insegnanti e personale delle scuole in collaborazione con il MIUR, Ministero dell'istruzione, dell'Università e della Ricerca).

In fibrosi cistica c'è una complessità sanitaria sempre più evidente; la realtà è pure in mutamento perché, come ho sentito dire da più medici, più si cerca e più si trova, ma più si trova più c'è ancora da cercare e trovare. Tutto ciò si configura come sfida e stimolo allo stesso tempo, e la frammentazione delle forze in campo non solo non ha senso, ma non porta da nessuna parte. Se si legge la *mission* di SIFC, LIFC e FFC sui rispettivi siti si trova:

- La Società Italiana di Fibrosi Cistica, con esclusione di ogni scopo di lucro, si prefigge di realizzare i seguenti scopi: diffondere la cultura e le conoscenze sulla Fibrosi Cistica (FC) e le patologie associate (FCpa) attraverso attività di aggiornamento professionale e di formazione permanente ... ; promuovere studi e ricerche finalizzate sulla FC e Fcpa, con un forte impulso ai rapporti inter- ed intra-disciplinari e alla cooperazione multicentrica; favorire lo sviluppo e la standardizzazione di metodologie innovative di diagnosi, cura e di ricerca; favorire l'elaborazione ed applicazione di linee guida, condivise tra Centri di Riferimento Regionale (CRR) ed i Servizi di supporto per la FC e le figure professionali che svolgono la loro attività nel campo della FC ... ; diffondere nel Paese la conoscenza dell'importanza sociale della FC e delle patologie associate; collaborare con il Ministero della Salute, le Regioni, le Università, gli Ospedali e gli altri organismi ed istituzioni sanitarie pubbliche, allo scopo di sviluppare e potenziare la specialità in termini di assistenza, insegnamento, ricerca; ... ; promuovere forme di cooperazione scientifica con l'industria, enti, associazioni di volontariato, società di servizi per la realizzazione degli scopi istituzionali.

- LIFC, Associazione di pazienti e familiari, lavora da più



di 30 anni su tutto il territorio nazionale in collaborazione con i Centri di Cura regionali al fine di raggiungere ogni persona affetta da fibrosi cistica e garantire un miglioramento delle cure disponibili, delle opportunità sociali, dei diritti e della qualità della vita. Supporta a 360° il paziente e i suoi familiari nella gestione della malattia eliminando gli ostacoli medici, burocratici, culturali e sociali che la rendono più difficile. Sostiene programmi di ricerca orientata al paziente e percorsi di cura innovativi, volti alla diagnosi, alla cura della malattia e alla riabilitazione.

- La Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica – Onlus (FFC) promuove, seleziona e finanzia progetti avanzati di ricerca per migliorare la durata e la qualità di vita dei malati e sconfiggere definitivamente la fibrosi cistica. Riconosciuta dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) come ente promotore dell'attività di ricerca scientifica sulla malattia, si avvale di una rete di oltre 700 ricercatori e del lavoro di oltre 140 delegazioni e gruppi di sostegno distribuiti in tutte le Regioni italiane, ... Si prefigge tre obiettivi: promuovere e finanziare la ricerca scientifica sulla fibrosi cistica; formare giovani ricercatori e personale sanitario; diffondere la conoscenza della malattia tra la popolazione.

I punti in comune che si leggono sono davvero molti e solo apparentemente si possono individuare sovrapposizioni perché chi conosce queste realtà sa che non sono doppioni ma istituzioni diverse, ciascuna con la propria identità, organizzazione, autonomia e mandato. Il punto è questo, che proprio in virtù di obiettivi tutti finalizzati sostanzialmente alla lotta alla malattia e al benessere di pazienti e familiari, è necessario che dialoghino su problemi comuni perché pur viaggiando su treni e binari diversi, la destinazione è la medesima e, in alcuni tratti del viaggio, i binari si intersecano pure. L'auspicio a mio modo di vedere (personale e professionale) è l'integrazione, la valorizzazione dei punti di contatto più che il coltivare il proprio orticello, pur nelle giuste e legittime differenze. Non è una competizione, si vince o si perde tutti insieme. Lo chiedono i pazienti, perché a loro in fondo interessa la salute; lo chiedono i familiari, disposti a tutto pur di dare benessere e speranza ai loro cari; lo chiede la scienza votata per natura al progresso nell'interesse di tutti; lo dice tra le righe anche la Circolare attuativa della storica legge 548/93 in cui si definisce la fibrosi cistica malattia "di considerevole rilevanza sociale per la sua incidenza, per la sua gravità, per la complessità di manifestazioni cliniche e bisogni di cure, per gli elevati costi assistenziali e i bisogni complessi organizzativi ..." (Circolare attuativa del 15/4/94, Ministero della Salute). Quindi, tornando all'oggetto della riflessione, occorre lavorare su un *setting* decisionale strategico comune in un'ottica di *partnership*, di co-costruzione comune e condivisa; sarebbe interessante costituire gruppi di lavoro che comprendano i rappresentanti delle tre realtà, che condividano conoscenze e strumenti, che dialoghino in un coordinamento di risorse e obiettivi da raggiungere a partire da sollecitazioni concrete e realizzabili. Certo, il respiro nazionale di queste tre istituzioni e l'articolazione territoriale non semplifica la possibilità di incontri, ma le opportunità che la tecnologia oggi mette a disposizione in termini di videoconferenze, riunioni *on line*, *conference call*, ... sono da tenere in considerazione. Se fosse complicato un portale unico sulla fibrosi cistica penso comunque a richiami reciproci nei tre siti per condividere e far circolare informazioni

preziose, o risposte di professionisti da diversa angolatura a domande *on line* poste dai pazienti; in relazione a quest'ultimo punto capita talvolta che qualche paziente sui *social* avvii una discussione su un determinato aspetto della malattia che poi venga mal gestita da risposte non personalizzate e senza basi scientifiche, seminando distorsioni o false aspettative. Si sente il bisogno poi di un tavolo di confronto su temi comuni e condivisi per sviluppare idee e sondare soluzioni anche nuove. Gli argomenti non mancano, da quelli più meramente sanitari ad altri metodologici o operativi, senza trascurare l'esigenza sempre più sentita di un supporto agli operatori esposti più ore al giorno al contatto diretto con la sofferenza dei pazienti ricoverati, nonché l'approfondimento di tematiche di bioetica. Su questi temi l'integrazione e la condivisione di conoscenze, risorse e competenze sarebbero tanto necessarie quanto preziose.

Non è la saga del buonismo o delle belle intenzioni ma il radicato e profondo convincimento che catalizzare le risorse, le energie e le professionalità che sicuramente ci sono in una prospettiva non sommativa (SIFC + LIFC + FFC = 3) ma moltiplicativa se non esponenziale, diventerà un punto di non ritorno e un valore aggiunto per la comunità scientifica, ma soprattutto per pazienti e familiari.

Giorgio Zoccatelli, Coordinatore del Gruppo Professionale SIFC degli Assistenti Sociali, CRR di Verona
(giorgio.zoccatelli@aovr.veneto.it)

Ricordo ancora i primi passi mossi nel mondo della fibrosi cistica a partire dal 2010: l'interesse per la patologia è stato tale durante il tirocinio intra lauream da voler svolgere la tesi in questo ambito. All'interno del centro regionale toscano di fibrosi cistica tutti i membri dell'equipe mi hanno accolto come una seconda famiglia e questo ha contribuito a rafforzare l'amore per il mio lavoro di dietista dedicandomi ad una patologia complessa che richiede competenze che vanno oltre quelle del semplice tecnico. Fin da subito ho conosciuto da vicino la SIFC ed il suo ruolo nella diffusione della cultura e dell'importanza sociale della fibrosi cistica attraverso la collaborazione con ospedali, regioni, università, ministero della salute e la formazione delle diverse figure professionali coinvolte nella cura della patologia.

Partecipando ogni anno al meeting di primavera e al congresso nazionale, ho avuto modo di conoscere da vicino la realtà dei vari centri italiani relativamente alla figura professionale del dietista. Gli standard di cura europei indicano la presenza di un dietista ogni 150 pazienti: ciò garantisce, infatti, una migliore prestazione professionale legata al maggior tempo dedicato a ciascun paziente. Nei Centri italiani attualmente non viene rispettato tale rapporto ideale: nella quasi totalità dei casi, infatti, vi è un solo dietista che deve occuparsi di tutti i pazienti presi in carico dal centro (indipendentemente dal numero), arrivando anche fino al doppio del raccomandato dagli standard senza la possibilità di poter dedicare alla prestazione nutrizionale il giusto tempo e la dovuta attenzione.

Il ruolo della figura professionale del dietista esperto in fibrosi cistica all'interno del team di cura comprende, inoltre,



aspetti che non sono esclusivamente legati al rapporto diretto con i pazienti.

Il panorama relativo alla ricerca risulta, infatti, in continua e costante evoluzione in ogni ambito, compreso quello dell'alimentazione. L'allungamento della prospettiva di vita ha portato il dietista a doversi confrontare con numerose realtà emergenti quali complicanze metaboliche, gestione del post trapianto e gravidanza che impongono un approccio diverso nell'impostazione della dieta quotidiana fin dall'età pediatrica. Il tempo dedicato alla ricerca ed all'aggiornamento, dunque, rappresenta un altro aspetto fondamentale ed è necessario che venga considerato come parte integrante del lavoro del dietista.

Altro aspetto che andrebbe preso in considerazione è il percorso formativo del dietista esperto in fibrosi cistica. Non tutti i corsi di laurea in Italia, infatti, comprendono una formazione specifica, se non nelle città nelle quali esiste un centro di riferimento per la cura della patologia. Sarebbe dunque auspicabile la creazione di corsi di formazione in ogni università accompagnati da corsi di aggiornamento specifici per i dietisti che già lavorano o che verranno inseriti all'interno di centri per il trattamento della fibrosi cistica.

Un'altra realtà con la quale ho avuto subito modo di confrontarmi è quella della Lega Italiana Fibrosi Cistica grazie all'associazione presente all'interno del centro regionale. La Lega ha finanziato la mia attività di dietista per i primi mesi all'interno del centro fc e questo sta avvenendo anche per altri giovani dietisti in vari centri italiani. Il supporto della Lega per la figura professionale del dietista è dunque un aspetto concreto in tutta Italia e ciò consente la formazione di nuovi tecnici ed il loro inserimento all'interno dei vari centri con conseguenze positive per quanto riguarda la gestione globale dei pazienti.

Ho avuto modo, inoltre, di conoscere le varie iniziative della Lega alle quali ho partecipato in prima persona, che prevedevano il coinvolgimento diretto dei pazienti e dei genitori, alcuni dei quali lavorano attivamente per dare voce all'associazione, raccogliere fondi per la ricerca e sensibilizzare l'opinione pubblica su questa patologia. La mia partecipazione attiva ha permesso di poter chiarire con le famiglie numerosi aspetti legati alla gestione dell'alimentazione nella vita quotidiana ed il confronto con gli altri genitori è stato di notevole aiuto per la condivisione di timori, dubbi e paure legati alla terapia enzimatica e alla dieta.

In questi anni, per il momento, non ho ancora avuto contatti o esperienze dirette con la fondazione Ricerca Fibrosi Cistica Italiana pur conoscendone gli ambiti di attività.

L'impressione comune ai dietisti che operano in abito di fibrosi cistica è che sarebbe utile un coordinamento tra queste tre realtà FFC, SIFC e LEGA per poter garantire sinergia tra clinica e ricerca, diffondere capillarmente in varie realtà del nostro paese la conoscenza della fibrosi cistica e promuovere la formazione di nuove figure professionali.

Ciò favorirebbe il perseguimento di numerosi obiettivi importanti come quello di migliorare quotidianamente le cure e le prestazioni rivolte ai nostri pazienti favorendo fin dalla diagnosi il raggiungimento ed il mantenimento di un buono stato nutrizionale, un sano rapporto con il cibo ed un'ottimale comprensione ed attuazione della terapia enzimatica sostitutiva rendendo i nostri pazienti informati e consapevoli verso la strada dell'autogestione della patologia cronica.

Elena Roselli, Coordinatrice del Gruppo Professionale SIFC dei Dietisti, CRR di Firenze
(elena.roselli@meyer.it)

Alla domanda "di cosa ti occupi?" la mia risposta è Microbiologia, specificando sempre Microbiologia della Fibrosi Cistica (FC), perché nell'ambito di questa professionalità, noi che ci occupiamo di FC siamo come perle rare, sparse in tutto il paese, che hanno deciso di dedicare la loro vita lavorativa a studiare i microrganismi, con caratteristiche così peculiari, che sostengono l'infezione polmonare cronica dei pazienti FC.

In questi 14 anni in cui ho fatto parte della comunità italiana FC, ho avuto modo di fare esperienze dirette con tutte e tre le istituzioni: passando dalla ricerca di base, partecipando a progetti di ricerca sostenuti dalla FFC, ad una microbiologia più clinica, occupandomi in prima persona della diagnostica microbiologica di pazienti FC in uno dei nostri Centri di Cura Italiani così ben sostenuti dalla LIFC e infine, entrando a far parte del Gruppo professionale di Microbiologi Italiani della FC, ho conosciuto il mondo SIFC. Ognuna di queste organizzazioni sostiene, con specifici punti di forza, un importante tassello del quadro generale Ricerca-Supporto-Cura, condiviso da tutti coloro i quali si occupano di questa complessa patologia.

Traslazione è la prima parola che mi viene in mente pensando ad una possibile convergenza della tre istituzioni: in questi ultimi anni nel contesto dei progetti pervenuti e sostenuti dalla FFC si nota una lacuna di progetti di microbiologia clinica, e si incoraggia sempre più i microbiologi che si occupano di ricerca di base a correlare i loro studi con aspetti più clinici aspirando ad ottenere risultati che possano avere una reale e tempestiva ricaduta sulla cura e la salute del paziente FC. Inoltre l'assenza di nuovi antibiotici in grado di far fronte ai patogeni sempre più multi-resistenti, ha spinto molti gruppi di ricerca a gettarsi nella selezione di molecole dalle più svariate origini nella speranza di trovare una qualsiasi attività antimicrobica, allontanandosi dalle reali esigenze cliniche FC e dalla urgenza di studiare strategie e protocolli terapeutici condivisi ed efficaci che siano attuabili nell'immediato sui nostri pazienti. Lo sforzo comune tra SIFC, FFC e LIFC, dovrebbe essere mirato a sostenere i microbiologi che occupandosi di diagnostica hanno risorse, sia in termini economici che di personale, marginali, per spingerli a proporre progetti multicentrici che siano in grado di apportare delle migliorie pratiche e innovazioni scientifiche sia nella diagnostica stessa che nel trattamento antimicrobico dei pazienti FC. Infine la possibilità di accedere ai dati microbiologici che emergono dalla routine diagnostica a livello nazionale è ancora ridotta, limitando così la speculazione e la discussione di alcuni risultati frutto di studi di microbiologia clinica. Anche in tal senso SIFC e LIFC dovrebbero aiutarsi nell'incoraggiare e motivare tutti i Centri FC a condividere i propri e importantissimi dati microbiologici.

Un'altra parola che mi viene in mente è insegnare: in un paese in cui i giovani fanno fatica a trovare un loro percorso professionale, quello che è venuto a mancare è l'insegnamento alle giovani leve. Tutta la conoscenza e l'esperienza di molti



dei nostri più stimati professionisti, che hanno permesso di migliorare ed allungare la vita dei pazienti FC, si trasformerà in un'eredità persa, non condivisa con giovani entusiasti che domani potrebbero essere i professionisti che cureranno definitivamente questa patologia. In tal senso trovo che il progetto di apprendimento permanente sostenuto dalla SIFC, che consente di condividere tra Centri FC competenze ed esperienze diverse, sia un' iniziativa che andrebbe sostenuta ed incoraggiata anche dalle altre istituzioni, soprattutto incentivando veri e propri percorsi formativi dedicati alle diverse figure professionali coinvolte nella cura della FC.

Un'altra riflessione che mi preme inserire in queste righe è rivolta a tutti i "non più giovani" ricercatori e professionisti legati all'assistenza, che da anni e con profonda dedizione, hanno prodotto importanti risultati e hanno collaborato ad innalzare l'aspettativa e la qualità di vita dei nostri pazienti; "non più giovani" che tuttavia rimangono in bilico tra contratti atipici e borse di studio, contratti che per la loro precarietà impediscono e/o rendono difficile a molti di loro accedere a fondi di ricerca, o anche a proporsi in prima persona come Coordinatori e Responsabili di progetti di ricerca e studi multicentrici. Per ovviare a questi problemi bisognerebbe che FFC, SIFC e LIFC trovassero un modo per agevolare tali figure nell'accedere ai progetti di ricerca da loro sostenuti. Inoltre è importante ricordare che queste persone negli anni hanno acquisito esperienze peculiari e nella maggior parte dei casi instaurato una rete di collaborazioni con altri professionisti a livello nazionale e internazionale che verrebbero perse se non fosse più possibile sostenere i loro contratti. Sanare questa situazione è sicuramente compito del Ministro della Sanità, tuttavia è necessario un impegno globale della comunità FC, per fare pressione sugli Enti competenti, sulle Regioni e sulle Strutture Sanitarie e Universitarie, facendo capire loro quale sia l'importanza e il reale valore (mi permetto di dire "senza prezzo") che hanno queste persone nell'ambito della FC.

Infine vorrei concludere questo editoriale sottolineando quanto siano rilevanti per una comunità come la nostra, gli eventi di incontro nazionali, come il Congresso ed il Meeting di primavera SIFC e la Convention autunnale della FFC: tuttavia le scarsissime risorse economiche che riguardano un po' tutte le figure professionali coinvolte e la carenza di personale di diversi centri FC, impediscono a molti di noi, di partecipare a tutti questi eventi, rendendo così sempre più difficile aggiornarsi, confrontarsi e condividere le proprie esperienze con tutte le figure professionali coinvolte nella FC. In tal senso potrebbe essere opportuno concertare un evento nazionale comune, magari a più ampio respiro, che riesca ad unire maggiormente ricerca e clinica in cui ci si possa incontrare e confrontarsi.

Patrizia Morelli, Coordinatrice del Gruppo Professionale SIFC dei Microbiologi, CRR di Genova
(patriziamorelli80@libero.it)

Sebbene sia difficile ammettere di *non sapere* quando chiamati a scrivere un editoriale, inizio confessando di non avere una risposta. La domanda, come formulata, contiene però degli spunti interessanti per una breve riflessione su

Fondazione per la ricerca per la Fibrosi Cistica (FFC), Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC) e Società italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC).

E' già di per sé curioso scoprire solo ora che la relazione tra le tre *organizzazioni* – mi sembra un nome più neutrale – sia al centro di un dibattito nella comunità FC Italiana, di cui faccio parte ormai dal 2009. Tralasciando l'eventualità di un deliberato disinteresse, Ockham insegna che il *non percepire* la mancanza di un *setting* decisionale strategico potrebbe essere la risposta più semplice. A mio parere, ciò equivale a chiedersi come potremmo circumnavigare il mondo se la terra fosse piatta.

Lega, Società e Fondazione, nomen omen. Il verbo *ligāre* offre alla LIFC una connotazione romantica di unità, nell'accezione secondo la quale le persone si riuniscono intorno a un'idea, legandosi l'uno all'altra per conseguire finalità di comune interesse; *societas* richiama il senso di collaborazione e divisione dei compiti di un insieme di persone – SIFC - che assicurano la sopravvivenza e la riproduzione dell'insieme stesso, ossia la trasmissione aurale e digitale delle conoscenze tra le diverse generazioni di professionisti attivi nella cura della Fibrosi Cistica. Infine, per reclutare personale tecnico-scientifico e spingere l'Italia a sviluppare i propri programmi di ricerca, non poteva che essere scelta la parola *fundatio* per identificare, appunto, l'origine dell'operazione tecnico-scientifica che si avviò a fine degli anni '90 a Verona.

Come fisioterapista, sono spesso entrato in contatto sia con SIFC sia con LIFC per trovare risposte a quesiti clinici e pratici, rispettivamente, legati all'assistenza sanitaria nei Centri italiani. Per esempio, fu proprio la LIFC che attraverso il progetto Sport e Fibrosi Cistica riuscì a implementare il numero di fisioterapisti e l'offerta riabilitativa all'interno dei Centri Italiani, avvalendosi del gruppo professionale dei fisioterapisti in seno alla SIFC per stabilirne gli obiettivi. Ho invece creduto che FFC fosse appannaggio dei soli ricercatori o almeno di chi cercasse un cavaliere per affrontare gli enigmi biologici della Fibrosi Cistica. Forse perché la fisioterapia nei centri FC è sempre stata caratterizzata dal precariato – quindi dalla mancanza di tempo - e da una verve professionale spesso più applicativo-clinica che rivolta all'indagine scientifica, FFC si è così identificata come altro.

Date queste connotazioni, mi chiedo se sia corretto porre la domanda in termini di convergenza. *Volgere* da posizioni differenti implica una certa quota di perdita, con il rischio di offuscare l'identità con la quale FFC è nata nel 1997, SIFC nel 2004, come evoluzione naturale e multidisciplinare del Gruppo di Lavoro, e LIFC nel 1985, cambiando addirittura il nome nel 2014. Mi trovo d'accordo con Claudia (Orizzonti FC 2017; numero 2, p. 6) nel riconoscere a queste tre organizzazioni ruoli differenti, consegnando al setaccio della fiducia e dell'umiltà le infinite possibilità di collaborazione, scambio e crescita, che alimenterebbero quella preciosa dialettica che contraddistingue la multidisciplinarietà in Fibrosi Cistica. Con la nascita degli ordini delle professioni sanitarie e con l'incremento del livello formativo universitario dei colleghi italiani, mi aspetto allora che la Fondazione produca qualche bando, senza eccessivi caveat, che interessi l'area riabilitativa – che con prepotenza sottrae tempo alla quotidianità dei pazienti, inversamente proporzionale alla severità della malattia, e con evidenze ancora poco robuste. Mi auguro che SIFC possa riuscire a rendere tutti i Centri di cura omogenei, come se appartenessero a un unico *brand*, fruibile ugualmente



da tutti e ovunque. Infine vorrei che tutte le persone con Fibrosi Cistica diventassero protagoniste e artefici del proprio destino, partecipando numerose alle assemblee regionali – poco affollate - e affiancandosi ai decisori, siano essi nel Governo, nella SIFC o nella FFC. La rivoluzione richiede la partecipazione congiunta di pazienti e operatori sanitari nella progettazione e nell'attuazione di nuove politiche, sistemi e servizi, nonché nel processo decisionale clinico, ognuno con il suo ruolo e le sue responsabilità specifiche. Ed è questa l'unica azione da intraprendere, insieme.

Nei precedenti editoriali sono state nominate America,

Francia e aggiungo Inghilterra come esempi virtuosi di nazioni in cui la mano destra sembra sapere cosa faccia la mano sinistra. L'esterofilia è sicuramente un buon modo per tendere al cambiamento e quindi per mettersi in gioco, ma spesso le diverse culture di appartenenza sono irriducibili a termini empirici di riferimento e la storia Italiana, come ben converrete, è unica e unicamente ricca.

Simone Gambazza, Coordinatore del Gruppo Professionale SIFC dei Fisioterapisti, CRR di Milano
(simone.gambazza@policlinico.mi.it)



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

Il Comitato Editoriale della rivista ha ritenuto rilevante aprire un dibattito nella comunità FC italiana su come è possibile oggi rendere più integrati e coordinati i contributi rilevanti offerti negli ultimi anni da 3 organizzazioni italiane attive nella realtà della fibrosi cistica, come SIFC, LIFC e FFC.

La rubrica Opinioni proporrà il contributo di genitori e pazienti, gli Editoriali riporteranno il contributo di operatori sanitari e membri delle direzioni delle tre organizzazioni.

Il quesito sottoposto a tutti è il seguente:

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

Giovane adulto

Sicuramente sarebbe utile un maggior coordinamento tra le tre associazioni. Secondo me, il fatto che ci siano più associazioni che si occupano della stessa malattia, può generare un po' di confusione e sfiducia nelle persone perché dà l'idea che ognuna voglia fare “di testa sua” e vada per la propria strada.

In questi anni, infatti, mi sono trovato spesso in difficoltà nello spiegare a amici o conoscenti le differenze fra LIFC e FFC, soprattutto in occasione di campagne solidali o raccolte fondi, quando mi veniva chiesto a quale delle due fosse meglio fare una donazione (ad esempio alcuni gadget vengono venduti da entrambe le associazioni).

A mio parere, quindi, visto che l'obiettivo di fondo è comune sarebbe utile unificare e uniformare tutte le varie iniziative di pubblicità, informazione e raccolta fondi –quindi tutte le attività che si rivolgono a persone non strettamente collegate alla fibrosi cistica- e poi spetterebbe a LIFC, FFC e SIFC decidere come impiegare i soldi ricevuti.

Genitore

E' utopistico pensare in tempi brevi a una collaborazione completa, mentre è auspicabile e necessario un coordinamento tra le tre entità.

E' importante cominciare con una chiara identificazione delle finalità delle tre ONLUS, anche nel nome/simbolo (es. Fondazione Ricerca/Associazione Pazienti/Società Medico Scientifica). Occorre poi ricercare una modalità univoca di porsi di fronte al mondo esterno: a) con sinergie per la raccolta di fondi; b) con campagne uniche di comunicazione.

Mi chiedo e non so rispondere, se non fosse possibile che vi fosse un unico comitato scientifico.

CENTRI A CONFRONTO

SCREENING E MONITORAGGIO DEL DIABETE

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

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

b) numero di soggetti in insulino-terapia nelle fasce di età 10-17, 18-29, 30-39, ≥ 40 anni;

c) numero di soggetti in insulino-terapia per le fasce di età 10-17, 18-29, 30-39, ≥ 40 anni, con almeno due consulenze specialistiche diabetologiche.

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

I dati che seguono sono stati raccolti presso il CRR pediatrico e adulti del Piemonte-Val d'Aosta:

Fasce di età (anni)	OGTT*						N° soggetti in insulino-terapia			Soggetti in insulino-terapia con almeno 2 consulenze diabetologiche/anno N°(%)#		
	N° soggetti nei quali deve essere eseguito			Soggetti nei quali è stato effettivamente eseguito N° (%)§								
	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
10 – 17	77	90	100	73 (95)	85 (94)	95 (95)	2	2	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)
18 – 29*	44	44	51	36 (81)	31 (72)	42 (82)	9	9	8	9 (100)	9 (100)	8 (100)
30 – 39	26	26	26	6 (23)	5 (19)	6 (27)	10 [¶]	8 [¶]	8 [¶]	10 (100)	8 (100)	8 (100)
$\geq 40^{**}$	24	24	24	11 (45)	3 (12)	6 (25)	3 [°]	7 ^{°°}	10 ^{°°°}	3 (100)	7 (100)	10 (100)

*: la curva da carico del glucosio con glicemia a digiuno e 120' (OGTT), rappresenta il test di screening per identificare le anomalie del metabolismo del glucosio; deve essere eseguito in tutti i soggetti di età superiore ai 10 anni, che già non assumono insulina, sia con insufficienza che sufficienza pancreatica [Position Statement of the American Diabetes Association and a clinical practical guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care 2010; 33:2697-708 – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) clinical practice consensus. Guidelines 2014. Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl 20):65-76]; §: riportare sia il numero dei soggetti che, tra parentesi, la percentuale rispetto al numero dei soggetti nei quali l'OGTT dovrebbe essere stato eseguito (tre colonne precedenti); #: riportare sia il numero dei soggetti che, tra parentesi, la percentuale rispetto al numero di soggetti in insulino-terapia (tre colonne precedenti); +: 2 pazienti noti per diabete metastorico e iperglicemia in corso di riacutizzazione sono seguiti con controllo periodico ogni tre mesi di Hb glicata e profilo glicemico e non eseguono OGTT; ++: in questa fascia di età i 6 pazienti con età > 60 anni sono seguiti con Hb glicata ogni 4 mesi e non eseguono OGTT; inoltre non eseguono più OGTT due pazienti che sono trattati per neoplasia; ¶: tre pazienti, in ciascun gruppo, sono stati trapiantati; °: un paziente è stato trapiantato; °°: due pazienti sono stati trapiantati; °°°: 3 pazienti sono stati trapiantati.



Il settore adulti del CRR ha da anni sviluppato una particolare sensibilità relativa all'importanza dell'individuazione precoce del diabete nei pazienti FC, con la consapevolezza delle difficoltà logistiche (spazi-personale dedicato e tempo richiesto ai pazienti adulti pressati da impegni familiari e di lavoro), che possono influire sulla corretta esecuzione dell'OGGT. In particolare, una revisione interna dei processi ha evidenziato che eseguendo l'OGTT in concomitanza agli esami di "controllo annuale" non era spesso rispettato il riposo tra assunzione e prelievi, per cui dalla fine del 2013, l'OGTT è stato programmato in giornate differenti-dedicate, con l'inevitabile conseguenza, ben espressa dal dato del 2014, di una riduzione del numero di test effettivamente effettuati.

Nei pazienti adulti, anche in presenza di OGTT nei limiti di norma, in caso di instabilità clinica il paziente viene istruito e fornito di glucometro per la determinazione delle glicemie al domicilio. I pazienti candidati al trapianto polmonare sono informati dell'elevata probabilità di insorgenza di diabete nel post intervento e già istruiti all'auto-monitoraggio delle glicemie. Durante la gravidanza lo screening del diabete è demandato alla diabetologia.

Nei pazienti di età superiore ai 60 anni, non proponiamo più l'OGTT, ma determiniamo l'Hb glicata ogni 4 mesi in fase di stabilità clinica. Nei ricoveri per riacutizzazione e durante terapia sistemica con steroidi viene eseguito profilo glicemico pre e post prandiale e alle ore 23.

Nella tabella la casistica è analizzata senza considerare differenze tra la sufficienza e l'insufficienza pancreatica.

I pazienti diabetici sono in carico e quindi in regolare follow up, al servizio di diabetologia del Presidio San Luigi, che ha sviluppato competenze specifiche in questo campo, con un controllo ogni 4 mesi circa (o più ravvicinato secondo necessità). Solo i pazienti trapiantati scelgono a volte una gestione all'interno del centro trapianti.

I pazienti diabetici eseguono ogni tre-quattro mesi la Hb glicata, e la microalbuminuria ogni 6 mesi; annualmente vengono eseguiti l'assetto lipidico e la valutazione completa della funzione renale con clearance creatinica e proteinuria 24 ore, ECT renale. In occasione delle visite programmate è routinario il controllo pressorio nei pazienti con età > 35 anni (annuale per le altre età). Il controllo oculistico è programmato dalla diabetologia, così come lo screening per la polineuropatia diabetica.

Dal 2013 viene proposto ai pazienti il sensore per il monitoraggio continuo transcutaneo della glicemia, metodica che si è rivelata molto utile anche nelle fasi di apprendimento della gestione del diabete oltre che per la sicurezza dei pazienti, che affrontano l'esperienza del vivere fuori casa e che si sentono tutelati dal pericolo dell'ipoglicemia. In due casi è stato utilizzato il microinfusore d'insulina per una migliore gestione della compenso. Particolarmente difficile si è rilevata la gestione del diabete in caso di nutrizione enterale notturna per via gastro-stomica.

Per quanto riguarda il settore pediatrico si segnala una maggiore facilità all'esecuzione periodica dell'OGTT, in base al modello organizzativo logistico, legato anche alla fascia di età. I pazienti che non eseguono il test, in questa fascia di età, sono riconducibili a quelli che non accettano di bere il glucosio o che lo vomitano. Tutti i pazienti in insulinoterapia sono regolarmente seguiti dal servizio di diabetologia del Presidio pediatrico, che opera in modo coordinato e integrato con l'equipe del Centro FC e che ha individuato uno specialista diabetologo come riferimento fisso per i pazienti affetti da fibrosi cistica.

B. Messore, C. Bena, C. Biglia, E. Clivati, S. Demichelis, A. Perboni – Settore Adulti

I. Esposito, M. Goia, E. Rizza, E. Bignamini – Settore Pediatrico, CRR del Piemonte e Valle d'Aosta

(b.messore@sanluigi.piemonte.it)(ebignamini@cittadellasalute.to.it)

I dati raccolti presso il Centro di Palermo sono di seguito riportati:

Fasce di età (anni)	OGTT*						N° soggetti in insulino-terapia			Soggetti in insulino-terapia con almeno 2 consulenze diabetologiche/anno N°(%)#		
	N° soggetti nei quali deve essere eseguito			Soggetti nei quali è stato effettivamente eseguito N° (%)§								
	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
10 - 17	48	52	51	6 (13)	8 (17)	2 (4)	2	2	0	2 (100)	2 (100)	0
18 - 29	52	52	53	6 (12)	8 (15)	6 (11)	8	7	8	8 (100)	7 (100)	8 (100)
30 - 39	28	34	32	2 (7)	1 (3)	3 (9)	6	6	6	6 (100)	6 (100)	5 (83)
≥ 40	16	22	24	2 (13)	4 (18)	5 (21)	5	6	4	5 (100)	6 (100)	4 (100)

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

Presso il nostro centro tutti i pazienti affetti da CF vengono sottoposti, almeno una volta l'anno, a rilevazione della glicemia a digiuno, del profilo glicemico e della HbA1c ed alla luce dei risultati rilevati viene effettuato l'OGTT.

I nostri dati se confrontati con quelli del Registro USA del 2014 e 2015, che già evidenziano come il raccomandato utilizzo dell'OGTT, come test di screening del CFRD sia poco utilizzato mostrano come questo test non sia purtroppo ancora abbastanza eseguito. Nonostante le linee guida prevedano screening annuale con OGTT per tutti i pazienti affetti da fibrosi cistica di età superiore ai 10 anni, risulta più semplice, anche presso il nostro centro, dosare la glicemia a digiuno e l'HbA1c. In realtà, il ridotto ricorso all'OGTT come strumento di screening per il CFRD nell'arco di tempo considerato è secondario all'avvenuto cambiamento organizzativo del setting assistenziale per il follow-up dei pazienti, con il passaggio, richiesto dalla Regione Sicilia, dal DH al regime ambulatoriale. Effettuare l'OGTT durante il ricovero molto spesso è difficile perché quasi sempre il paziente è ricattizzato e/o in terapia steroidea. In regime ambulatoriale presso il nostro ospedale non è possibile praticare l'OGTT. Solo di recente, su nostra sollecitazione, è diventato possibile effettuare in regime di Day Service lo screening diabetologico per i pazienti FC. Per questa ragione, nei prossimi anni prevediamo un incremento del numero di pazienti che praticheranno l'OGTT.

A tutti i pazienti in regime di ricovero, in particolar modo ai pazienti in ricattizzazione respiratoria e/o in trattamento steroideo viene monitorato il profilo glicemico ed effettuato il dosaggio dell'HbA1c, in seguito al quale il paziente viene inviato ad eventuale consulenza diabetologica.

Tutti i pazienti con CFRD, sia adulti che pediatrici, sono seguiti con controlli semestrali presso il servizio di diabetologia del nostro ospedale da personale medico dedicato. I controlli prevedono oltre alla revisione del diario glicemico, la valutazione degli esami ematici inclusa HbA1c, elettroliti sierici ed urinari, microalbuminuria, ECG ed annuale valutazione del fondo oculare, screening della celiachia e dosaggio degli ormoni tiroidei. Per i pazienti con 10 anni di terapia insulinica e/o sintomatici è prevista anche la esecuzione della elettromiografia.

M. Collura, F. Ficili, M. A. Orlando, A. Ferlisi, L. Termini, CRR di Palermo
(mirella.collura@arnascivico.it)

SAPER FARE

SAPER FARE

a cura di: S. Volpi



ESECUZIONE DELL'OGTT PER LO SCREENING DEL DIABETE CORRELATO A FIBROSI CISTICA

DEFINIZIONE

Il test da carico orale di glucosio (*Oral Glucose Tolerance Test, OGTT*) è un test da stimolo che misura la concentrazione di glucosio nel sangue a digiuno e dopo la somministrazione per bocca di un carico di glucosio.

BASI E FINALIZZAZIONE DELLA PROCEDURA

Il Diabete correlato a Fibrosi Cistica (*Cystic Fibrosis Related Diabetes, CFRD*) è la comorbidità più frequente della Fibrosi Cistica. Poiché esso si sviluppa in modo insidioso e in molti casi è clinicamente silente, eseguire regolarmente lo screening di questa complicanza è di fondamentale importanza.

Secondo le attuali linee guida tale screening va eseguito con l'OGTT. Tale raccomandazione è supportata da numerose evidenze che hanno dimostrato la scarsa performance di altri possibili test di screening nei pazienti con Fibrosi Cistica, il valore prognostico a lungo termine dei risultati dell'OGTT sull'andamento di importanti outcomes clinici e la capacità di intercettare precocemente condizioni di alterata tolleranza glucidica predittive di futura diagnosi di CFRD.

INDICAZIONI

Secondo le attuali Linee Guida tale test va eseguito:

- una volta l'anno a partire dall'età di 10 anni;
- prima dei 10 anni se sospetto clinico di CFRD sulla base dei sintomi elencati nella Tabella I.

Tabella I: Sintomi del CFRD.

Poliuria e polidipsia
Perdita di peso o incapacità di mantenere un peso adeguato nonostante un'adeguata nutrizione
Scarsa velocità di crescita
Ritardo puberale
Declino della funzionalità respiratoria
Aumento frequenza e gravità delle riacacerbazioni respiratorie

CONTROINDICAZIONI

Il test non va eseguito, se possibile:

- durante fasi di esacerbazione polmonare;
- se è in corso o è stata eseguita nelle settimane precedenti terapia corticosteroidica.

L'esecuzione durante un periodo di benessere e/o stabilità clinica permette una migliore interpretazione diagnostica dei risultati ottenuti. Un attento follow-up di ciascun paziente da parte dell'equipe medico-infermieristica è fondamentale per individuare il momento più opportuno per l'esecuzione di tale test tenendo in considerazione l'andamento del quadro polmonare, delle riacacerbazioni infettive e la possibile necessità di terapia corticosteroidica cronica.

Una lista completa dei possibili farmaci che possono alterare i risultati dell'OGTT è disponibile in letteratura.

MATERIALI E STRUMENTI

- 5 Provette per glicemia con indicati in modo sequenziale i tempi in cui verranno effettuati i prelievi: 0', +30', +60', +90', +120' ;
- Siringhe da 2.5 cc e 5 cc;
- Butterfly o Agocannula;
- Vacuum;
- Laccio emostatico;
- Garze;
- Clorexidina;
- Deflussore;

- Soluzione fisiologica 0,9% 250 cc;
- Glucosio o soluzioni glucosate già pronte secondo disponibilità di ciascun Centro;
- Cronometro.

ABILITÀ DEL PERSONALE DEDICATO

Il personale infermieristico deve essere formato ed istruito alla corretta esecuzione della procedura secondo protocollo.

DURATA COMPLESSIVA DELLA PROCEDURA

L'OGTT standard dura 120 minuti, in alcuni Centri si eseguono curve della durata di 180 minuti aggiungendo due ulteriori prelievi per uno studio metabolico più approfondito.

MODALITÀ DI SVOLGIMENTO E MONITORAGGIO DURANTE LA PROCEDURA

a) *Accorgimenti e preparazione del paziente all'esecuzione dell'esame*

- Il test va eseguito la mattina dopo tre giorni di dieta non ristretta con assunzione di almeno 150 grammi di carboidrati al giorno e di abituale attività fisica;
- Il digiuno richiesto a partire dalla sera antecedente il test è di 10-16 ore, durante il quale è permessa l'assunzione di acqua;
- Prima dell'inizio del test invitare il paziente ad urinare;
- Per tutta la durata del test il paziente deve rimanere a digiuno, in posizione seduta o distesa.

b) *Preparazione del carico orale di glucosio*

- La mattina del test il paziente deve essere pesato per il calcolo della quantità di glucosio da somministrare durante il test secondo le seguenti indicazioni:

- se peso inferiore a 43 kg: $\text{Quantità di glucosio (gr)} = 1,75 \text{ gr di Glucosio} \times \text{Peso in kg}$;
- se peso maggiore di 43 kg: 75 grammi di glucosio.

- Si può utilizzare glucosio da sciogliere in 250-300 mL di acqua oppure le soluzioni glucosate aromatizzate disponibili presso ciascun Centro con calcolo dei millilitri di soluzione da somministrare in base alla concentrazione e composizione della soluzione disponibile.

- La presenza di fattori che possono influenzare i risultati del test e, conseguentemente, la loro interpretazione, deve essere registrata prima dell'inizio del test.

c) *Esecuzione del Test*

All'arrivo in ambulatorio infermieristico si fa accomodare il paziente in poltrona e si procede al posizionamento dell'accesso venoso periferico e all'esecuzione di prelievo per la misurazione della glicemia a digiuno (tempo 0'). Poi si comincia con infusione di soluzione fisiologica a goccia lenta.

La soluzione va somministrata subito dopo il tempo 0' e deve essere bevuta nel minor tempo possibile ed entro il tempo massimo di 5 minuti. Dopo la somministrazione avviare il cronometro e impostare allarme a 30'. Eseguire quindi i successivi prelievi secondo i tempi prestabiliti, continuando con l'infusione tra un tempo e l'altro. Al termine, dopo aver eseguito l'ultimo prelievo, procedere con rimozione dell'accesso venoso.

d) *Conservazione, preparazione e dosaggio dei campioni*

Dopo aver eseguito il prelievo, la provetta deve essere posizionata in un idoneo contenitore per refrigerazione del campione e centrifugata entro 30 min per bloccare il processo di glicolisi. Se tale procedura non fosse possibile si raccomanda l'utilizzo di provette con inibitori rapidi della glicolisi.

e) *Monitoraggio durante la procedura*

Durante tutta la procedura, il paziente deve essere monitorato dal personale infermieristico per garantire un pronto intervento in caso di malessere e altri possibili problemi, quali perdita dall'accesso venoso e/o stravasamento dell'infusione in corso.

L'esame va interrotto, in quanto non più considerato valido, se si manifesta vomito o nausea intensa.



ASPETTI INTERPRETATIVI

I risultati della curva da carico orale di glucosio vanno interpretati secondo quanto riportato nella seguente tabella.

	Glicemia a digiuno		Glicemia a 2 ore		Note
	mg/dL	mmol/l	mg/dL	mmol/l	
Normale (NGT)	< 126	< 7	< 140	< 7.8	Tutti i valori misurati ai tempi intermedi < a 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Glicemia Indeterminata (INDET)	< 126	< 7	< 140	< 7.8	Valori misurati nei punti intermedi > 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Alterata tolleranza glucidica (IGT)	< 126	< 7	140 - 199	7.8 - 11	
Diabete correlato a Fibrosi Cistica con iperglicemia a digiuno (CFRD-FH+)	□ 126	□ 7	□ 200	□ 11.1	La distinzione tra queste due condizioni non è considerata rilevante delle ultime Linee Guida.
Diabete correlato a Fibrosi Cistica senza iperglicemia a digiuno (CFRD-FH-)	< 126	< 7	□ 200	□ 11.1	

Riferimenti bibliografici

- Moran A. et al. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15:65–76.
- Moran A. et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis Related Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:2697-708.
- National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes*, Vol. 28, 1979.
- Ranke MB, Mullis EB. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 4th, revised and extended edition. Karger. 2011.
- Sacks DB et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry* 57:6, e1-e47 (2011).

Claudia Piona, Elena Fornari, Anita Morandi - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica - **Giovanna Amenta** – CRR Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
(claudia.anita.piona@gmail.com) (giovanna.amenta@aovr.veneto.it)

CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

Caso clinico n° 29: un dolore addominale da non sottovalutare

Giovane adulto di 28 anni affetto da fibrosi cistica (R347P/R1066C) con insufficienza pancreatica, colonizzazione respiratoria cronica da *Achromobacter xylosoxidans* e *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, compromissione della funzionalità respiratoria di grado moderato-severo (FEV1 48% pred.), epatopatia FC correlata in terapia con acido ursodessossilico.

Il paziente esegue una seconda curva da carico con glucosio per eventualmente confermare una precedente di tipo diabetico senza iperglicemia a digiuno. A distanza di qualche ora dal rientro a casa il paziente si reca presso il nostro pronto soccorso per comparsa d'importante dolore acuto a livello epigastrico non responsivo alla somministrazione di omeprazolo e antiacido per bocca. Vengono eseguiti esami ematici che mostrano indici infiammatori, emocromo, funzionalità epatica e renale e indici di colestasi negativi.

Alla radiografia dell'addome in bianco si evidenziano segni di coprostasi senza significativi livelli idroaerei, mentre l'ecografia addominale mostra una colecisti sovradistesa, a pareti ispessite, con aspetto a triplice strato, senza dilatazione delle vie biliari, compatibile con un quadro di colecistite.

Viene dunque avviata terapia antibiotica con piperacillina-tazobactam per via endovenosa, dieta liquida ipolipidica, reidratazione endovenosa con soluzione fisiologica, ranitidina ed antidolorifico ev. Vengono inoltre praticati dei clisteri evacuativi e terapia con macrogol per via orale per la distensione addominale associata a stipsi. A distanza di 48 ore, per persistenza della sintomatologia dolorosa, vengono ripetuti gli esami ematici, con riscontro di importante rialzo degli indici di flogosi (PCR 26 mg/dl - vn <0,5) e riscontro di leucocitosi neutrofil. La funzionalità epatica e gli indici di colestasi risultano ancora nella norma. L'ecografia addominale di controllo conferma il quadro di colecistite con iniziale raccolta pericolecistica, quadro confermato anche con la TC addominale (figura 1 e 2). Sulla base dei dati clinici, ematici e strumentali viene posta indicazione all'intervento di colecistectomia eseguita a 72 ore dall'esordio per via video-laparoscopica. Il decorso post-operatorio non presenta complicanze. La dieta ipolipidica è stata liberalizzata dopo 4 giorni senza recrudescenza del dolore.

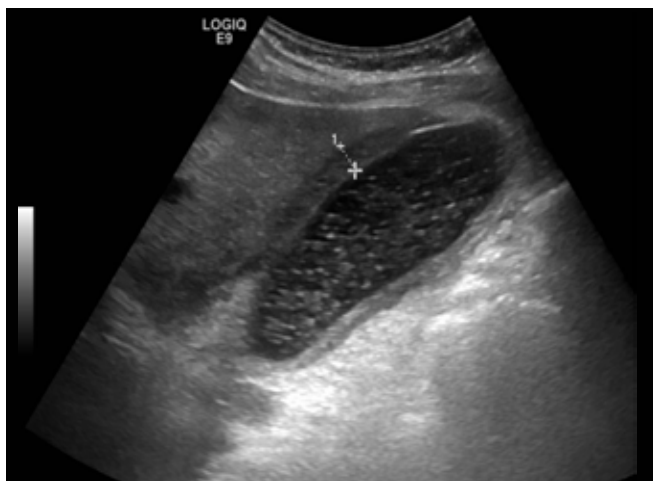


Figura 1 – All'ecografia si visualizza una colecisti a pareti ispessite, a contenuto corpuscolato e una raccolta pericolecistica (da 1 a +) di 86 mm.



Figura 2 – Alla TC la colecisti appare iperdistesa, contenente bile iperdensa, senza evidenza di calcoli, con pareti ispessite sino a 6.5 mm di spessore

Quesito clinico: Alla luce dei dati a disposizione quale tipo di approccio clinico avreste seguito?

Il quesito, che propone un confronto tra gli specialisti FC, può avere una o più risposte esatte. Il caso sarà riproposto sul sito web e ciò consentirà di visualizzare la percentuale di votanti per ogni risposta prescelta. Barrare perciò una o più risposte tra quelle di seguito indicate e considerate corrette.

- Il dolore addominale e la stipsi potevano indicare un quadro di subocclusione intestinale per cui prima di procedere ad intervento sarebbe stato utile aspettare la risoluzione della stipsi.

2. L'intervento chirurgico andava programmato ai primi sintomi e alla prima ecografia in quanto la diagnosi era chiara ed è noto che l'intervento procrastinato dopo le 72 ore ha maggior rischio di dover essere effettuato in laparotomia anziché laparoscopia.
3. Era indicato provare prima con una terapia conservativa per cercare di evitare un intervento chirurgico addominale che può dare esito ad aderenze che in un paziente con fibrosi cistica possono complicare il decorso clinico successivo.
4. Non era necessario effettuare la TC con mdc poiché la sola ecografia era sufficiente sia per fare diagnosi sia per guidare l'intervento.
5. La dieta ipolipidica nell'immediato post-operatorio è ormai considerata una condotta terapeutica che non dà vantaggi superiori rispetto ad una rapida rialimentazione con dieta libera.

Riferimenti Bibliografici:

- Wertz JR, Lopez JM, Olson D, Thompson WM. Comparing the Diagnostic Accuracy of Ultrasound and CT in Evaluating Acute Cholecystitis. *Am J Roentgenol.* 2018;Apr 27:W1-W6. doi: 10.2214/AJR.17.18884
- Kao LS, Ball CG, Chaudhury PK; for Members of the Evidence Based Reviews in Surgery Group. Evidence-based Reviews in Surgery: Early Cholecystectomy for Cholecystitis. *Ann Surg.* 2018 Jun 18. doi: 10.1097/SLA.0000000000002867
- De Menezes HLI, Fireman PA, Wanderley VE, de Menconça AM, Bispo RK, Reis MR. Randomized study for assessment of hypolipidic diet in digestive symptoms immediately following laparoscopic cholecystectomy. *Rev Col Bras Cir.* 2013 May-Jun;40(3):203-7

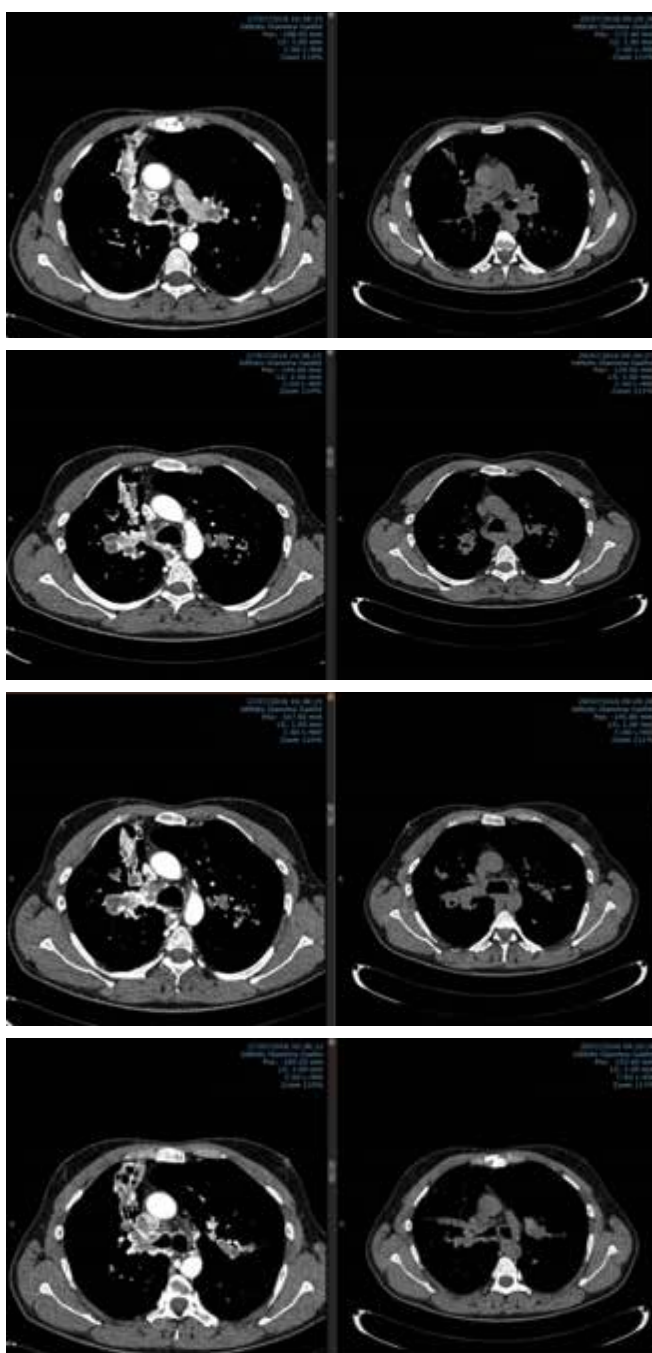
E. Nazzari, CRR Pediatrico, Milano
(erica.nazzari@policlinico.mi.it)

ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

Arterie bronchiali ectasiche: attesa o intervento?

Fibrosi cistica con insufficienza pancreatica (F508del/R553X) di 42 anni; infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* MDR; difetto ostruttivo moderato (FEV1 49% pred.); intolleranza glucidica. Ripete una TC del torace con mezzo di contrasto poiché due anni prima una TC aveva evidenziato un linfonodo che comprimeva lievemente, senza occluderlo il bronco per il lobo inferiore dx ed una stria distelettasica con impatto mucoide al segmento anteriore del lobo superiore dx (figura). Il controllo radiologico mostrava estensione dell'atelettasia al lobo superiore dx, con marcata riduzione di calibro all'origine del bronco del lobo superiore dx; inoltre, marcata ectasia e tortuosità delle arterie bronchiali, prevalentemente a dx.



È stato deciso di non intervenire per la stenosi bronchiale, poiché prodotta da una compressione ab-extrinseca, né con una embolizzazione delle arterie bronchiali in elezione, per assenza di episodi di emottisi massiva.

L'angiogenesi dei vasi arteriosi polmonari avviene secondariamente all'infiammazione cronica e all'ipossia tissutale. La rottura di questi vasi è responsabile delle emottisi; l'emottisi massiva si può verificare in un 4% dei pazienti in un periodo di 10 anni. Le linee guida suggeriscono di embolizzare le arterie bronchiali solo in caso di emottisi massiva; vi è disaccordo se utilizzarla anche nel caso di emottisi moderata ricorrente. Vi è anche disaccordo sulla definizione di emottisi massiva, che, secondo una recente review, comprende un sanguinamento maggiore di 100 ml/die o di 1000 ml/die.

S. Casalini e S. Caruggi, CRR di Genova
(casalini.sara@gmail.com)(s.caruggi@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

- Snell G, Reed A, Stern M, Hadjiiladis D. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: A 2017 update. *J Cyst Fibros.* 2017 Sep;16(5):553-564. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.008. Epub 2017 Jul 12
- Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128(2):729-738
- Charan NB, Baile EM, Paré PD. Bronchial vascular congestion and angiogenesis. *Eur Respir J* 1997;10(5):1173-1180
- Flume, Mogayzel, Jr., Robinson, et al. CF Pulmonary Guidelines: Complications. *Am J Respir Crit Care* 2010;182:298-306

Confronto tra TC del torace con mezzo di contrasto attuale (sx) ed un controllo, senza contrasto, di due anni prima (dx).



Bioetica clinica in fibrosi cistica: la Legge 219/2017 “Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento”

Introduzione

Nella rubrica di Bioetica della rivista Orizzonti FC, da ormai alcuni anni stiamo riflettendo sul tema del consenso/dissenso alle cure, quale fulcro della relazione terapeutica; i contributi offerti dai vari Centri hanno evidenziato più volte che il prendersi cura dei pazienti implica sempre la ricerca di un'armonia tra soggetti diversi, alla luce di principi e finalità quanto più possibile condivisi.

Nel presente numero abbiamo ritenuto opportuno continuare questa riflessione di bioetica clinica secondo una diversa modalità: vi invitiamo ad analizzare la legge n. 219/2017 in tema di “Consenso informato e disposizioni anticipate di trattamento”.

Abbiamo chiesto al Centro FC dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma di iniziare a condividere le proprie riflessioni sull'argomento, restando in attesa di ricevere ulteriori vostri contributi per i prossimi numeri.

Questa recente norma offre l'opportunità di ripensare al proprio vissuto professionale e come una bussola può orientare questo viaggio mentale; lo strumento è soggetto a molteplici e non uniformi valutazioni, per alcuni è già bisognoso di modifiche ed integrazioni, ma al momento è vincolante per tutti in 'acque italiane'.

Quesito: Quali opportunità e criticità possono scaturire in ambito FC dalla Legge n. 219/2017?

I. LE STORIE DEI PAZIENTI FC ALLA LUCE DELLA LEGGE N. 219/2017

Dalle narrazioni dei curanti ospitate nei precedenti numeri di Orizzonti è costantemente emersa la consapevolezza che al personale sanitario non viene richiesto di individuare ed attuare strategie terapeutiche solo sulla base delle più aggiornate evidenze scientifiche. L'aspetto più delicato risulta essere prevalentemente quello della **condivisione** tra sanitari/paziente/familiari: questo non stupisce, poiché, come la Legge 219 mette in luce, la condivisione è la premessa fondamentale di una corretta pianificazione delle cure e di una dignitosa gestione dell'intero percorso terapeutico.

Narrando le storie cliniche dei loro assistiti, i professionisti sanitari hanno condiviso sentimenti, emozioni e pensieri ed hanno esplicitato o lasciato comunque trasparire i ragionamenti alla base delle proprie decisioni. Spesso i medici, sulla scia del linguaggio deontologico e giuridico, motivano il proprio agire professionale ricorrendo alla formula “in scienza e coscienza”. Sappiamo bene, e la legge ce lo ricorda, che a tale sintetica espressione non possono corrispondere scenari operativi individuati “come se si agisse su se stessi”. La coscienza non è una prerogativa dei curanti, essa appartiene anche ai curati: da questa premessa discende il dovere di instaurare sempre un dialogo tra coscienze, al fine di individuare un percorso terapeutico-assistenziale che non risulti violento (anche penalmente).

Agire “in scienza e coscienza”, mettendosi in un'adeguata relazione con le coscienze altrui, equivale inevitabilmente ad un avventuroso viaggio per acque non sempre tranquille: in esse si riversano, a volte anche in modo conflittuale, la scienza, l'esperienza, l'etica personale, l'etica e la deontologia professionale e le norme giuridiche finalizzate alla tutela dei diritti di tutti.

Le storie dei pazienti FC hanno con chiarezza dimostrato che la relazione terapeutica non è mai una traversata in solitaria, in quanto si naviga sempre “con” (e non solo “per”) le persone di cui ci si prende cura.

La Legge 219/2017 si prefigge di normare il complesso processo di armonizzazione (di ruoli, competenze e coscienze) tra i soggetti che condividono la stessa barca e lo stesso mare. Affinché tutti possano giungere dignitosamente in porto, diviene fondamentale concordare la meta, individuare e condividere la rotta, ma ancor prima avere ben chiaro il regolamento di navigazione: poche regole, possibilmente chiare, valide per tutti.

E' forse così che possiamo pensare alla normativa sul “Consenso informato e le disposizioni anticipate di trattamento”: questa legge non riguarda solo i sanitari, ma tutti i protagonisti della relazione di cura.

La norma, strutturata in otto articoli dal linguaggio fortemente bioetico, presenta le seguenti caratteristiche:

- condensa principi giuridici ed etici di rango costituzionale e diritti/doveri già parte del patrimonio deontologico delle professioni sanitarie;
- richiama i contenuti di leggi precedentemente promulgate in materia di sanità (Legge 38/2010 “Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore” e Legge 24/2017 “Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie”);
- introduce alcune novità ‘eticamente sensibili’, oggetto di un vivace dibattito sia nel mondo sanitario che più in generale nella società civile.

La Legge 219/2017, la cui sintesi è illustrata nelle successive immagini (fig. 1 e fig. 2), mira a bilanciare i diritti e i doveri di tutti i soggetti della relazione di cura, a delineare, con minore ambiguità rispetto al passato, i confini/limiti dell'agire dei curanti e dei curati, a prevenire eventuali contenziosi e a ridurre i comportamenti inappropriati tipici della medicina difensiva.

La norma non prevede, diversamente dall'auspicio di alcuni, il diritto all'obiezione di coscienza per i professionisti della salute, i quali, a certe condizioni, potranno comunque appellarsi alla "clausola di coscienza" prevista dai loro codici deontologici.

Fig. 1 Gli articoli della Legge 219/2017

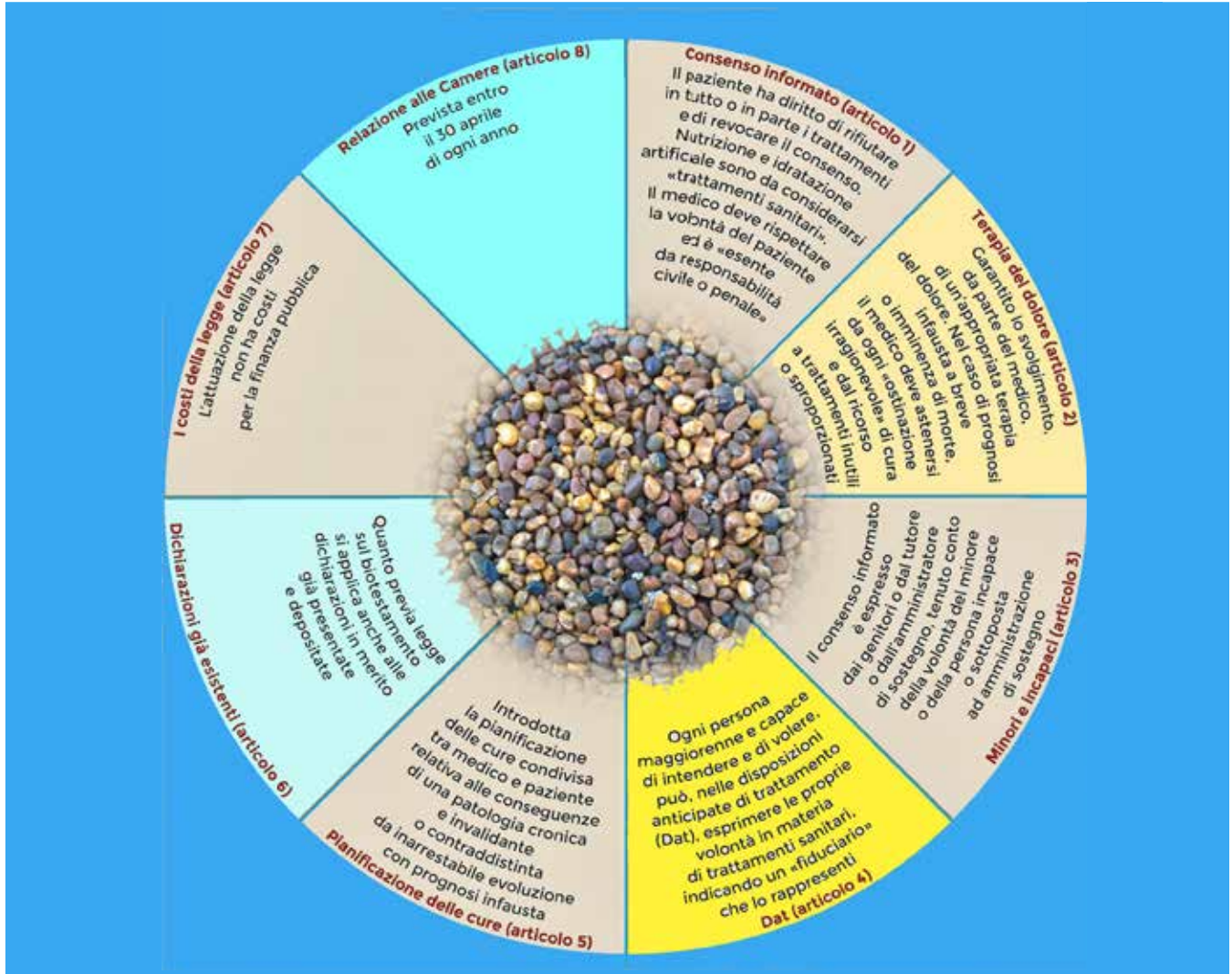
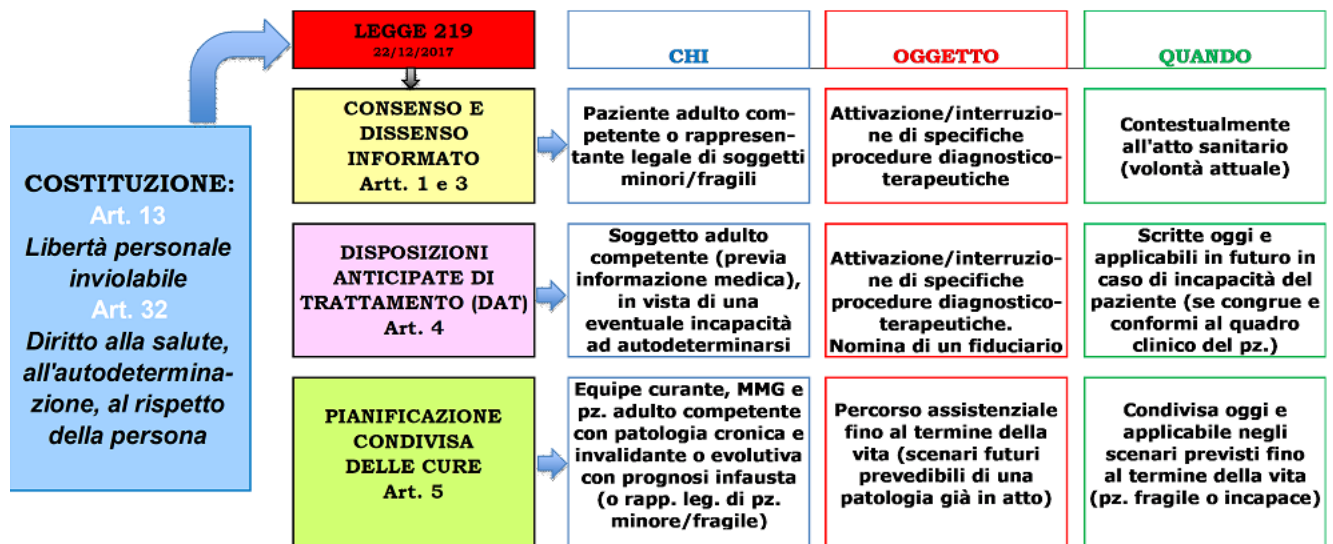


Fig. 2 Tre diversi strumenti di autodeterminazione





2. I CONTRIBUTI DEI PROFESSIONISTI DEL CENTRO FC DELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ DI ROMA

MEDICO (Vincenzina Lucidi)

La legge 219 del 22 dicembre 2017, entrata in vigore il 31 gennaio 2018, nell'articolo 4 regola le disposizioni anticipate di trattamento (DAT), definite anche "testamento biologico" o "biotestamento".

È importante sottolineare che questa legge fa riferimento ad un altro documento del 18 dicembre 2003 del Comitato Nazionale della Bioetica (CNB) che ha avuto il compito di sviluppare in questi anni un ampio dibattito anche istituzionale su vantaggi e i rischi delle DAT. Il documento del CNB, già nel 2003, auspicava lo sviluppo di un iter legislativo chiaro e preciso sul tema dell'autodeterminazione del paziente. Gli estensori della legge attuale hanno tenuto conto delle criticità e dei rischi allora sottolineati dal CNB ed hanno elaborato una legge che non corre alcun pericolo di facilitare "logiche di abbandono terapeutico", né "interventi eutanasi". A mio avviso, questa legge, in particolare, apre la società civile intera ad una maggiore consapevolezza sulla evidenza del rapporto fra medicina, i suoi limiti ed i diritti della persona.

Possono fare le DAT tutte le persone maggiorenti e capaci di intendere e volere. La stesura delle DAT è giustamente del tutto volontaria e revocabile. L'attuale legge appare esauriente nelle sue declinazioni: sostiene il ruolo medico con garanzie non equivocate in riferimento alla pratica professionale e soprattutto garantisce ai pazienti una ragionevole certezza di attuazione dei propri desideri. È un dovere legislativo che aspettavamo da tempo e per il quale alcune persone (es. il caso di Eluana Englaro) e soprattutto Associazioni (es. Fondazione Umberto Veronesi) si sono battute a lungo.

Questa legge comunque rappresenta una tappa importante di maturità sociale anche perché l'introduzione del consenso informato nella relazione medico-paziente porta al superamento del paternalismo medico, atteggiamento non sempre utile al paziente.

Per ultimo vorrei ricordare alcune affermazioni riportate nel documento del 2003 del CNB, quando sottolineava il bisogno di un iter legislativo attento e rispettoso del paziente stesso affinché una legge sul testamento biologico "possa diventare un momento importante di riflessione sui propri valori, la propria concezione della vita e sul significato della morte come segno dell'umana finitezza, contribuendo ad evitare quella rimozione della morte che molti stigmatizzano come uno dei tratti negativi della nostra epoca e della nostra cultura".

Perché interessa il paziente affetto da FC e coinvolge tutti noi clinici impegnati quotidianamente nella cura di una malattia a prognosi infausta?

La Fibrosi Cistica è una malattia "recente", scoperta solo nel 1938 da una donna, pioniera della medicina pediatrica (Andersen), attraverso lo studio di oltre 2000 autopsie di bambini morti per "celiachia". Un loro gruppo mostrava lesioni pancreatiche caratteristiche che lei stessa definì "fibrosi cistica del pancreas". Da allora, la storia della malattia FC è stata caratterizzata da un progressivo miglioramento della sopravvivenza attraverso la capacità dell'osservazione clinica, lo sviluppo tecnologico, l'analisi epidemiologica dei dati clinici (in particolare le complicità della malattia) e soprattutto la scoperta del gene CFTR. Tutto questo ha sviluppato strategie di cura e prevenzione delle complicità che hanno cambiato il volto della malattia. Senza la partecipazione consapevole di pazienti e famiglie informate sui modelli e le potenzialità di strategie di cura questo obiettivo sulla sopravvivenza non si sarebbe mai raggiunto.

Recentemente nuove molecole innovative capaci di interagire sui meccanismi patogenetici della malattia stanno modificando ulteriormente la prognosi. Il risultato oggi tangibile è una vittoria impensabile in cui i pazienti che hanno raggiunto l'età adulta sono più del 50% dei pazienti affetti. Però la mediana di morte riportata dai Registri di malattia di FC è ancora tra i 29-31 anni e questo apre a riflessioni e prospettive cliniche complesse per il paziente e lo stesso medico. In età adolescenziale o pediatrica in generale è il familiare che "rappresenta" il diritto-dovere come punto di riferimento del medico nelle sue scelte terapeutiche a carico del paziente. Con l'aumento della sopravvivenza i pediatri hanno dovuto imparare a confrontarsi con il paziente adulto per realizzare quel patto terapeutico che è alla base dei risultati raggiunti.

Oggi i pazienti, in età della consapevolezza, affrontano informati e coscienti, le criticità fisiche e psicologiche, conoscono l'evoluzione della malattia soprattutto a livello polmonare, le cause di morte e con coraggio esigono da tutti noi una risposta adeguata ai nuovi bisogni.

In base alla nuova legge e in previsione di una possibile incapacità di autodeterminarsi in un futuro, ogni persona FC adulta, dopo aver acquisito le necessarie informazioni mediche e scientifiche sulle conseguenze delle proprie scelte, può esprimere le proprie volontà in materia di trattamenti sanitari (accertamenti diagnostici, scelte terapeutiche come il trapianto d'organo o trattamenti in fase terminale come l'ECMO, non ultime la nutrizione artificiale e l'idratazione artificiale).

Con questa legge la **dignità del malato** non è più dipendente dalla capacità, qualità, sensibilità e psicologia del medico, necessarie per costruire un percorso di cura condiviso, ma è un **diritto** del malato FC. Invito tutte le figure professionali coinvolte nella cura della FC a leggere attentamente la legge 219 perché in essa c'è molto di più delle DAT. Infatti essa: a) valorizza la relazione di cura e di fiducia tra paziente e medico attraverso il consenso informato e stabilisce che nessun trattamento sanitario può essere iniziato e proseguito senza il consenso libero ed informato della persona interessata ed in questo coinvolge tutti i professionisti coinvolti nella cura; b) per la prima volta, il tempo della **comunicazione tra medico e paziente costituisce un "tempo di cura"**; c) sottolinea che il personale sanitario tutto, va formato anche in tema di relazione con il paziente; d) diventa obbligatorio per il personale sanitario la formazione sulla terapia del dolore e sulle cure palliative.

INFERMIERA (Maria Vittoria Di Toppa)

Anche se viviamo in una società super avanzata, il tema "morte" è ancora affrontato con sarcasmo a causa dell'angoscia e delle incertezze che esso suscita nell'essere umano.

L'infermiere, anche per motivi ed esperienze professionali si trova spesso a riflettere sull'etica del fine vita. Continuamente si trova in situazioni cliniche assistenziali, che appaiono in bilico tra l'accudire i bisogni e l'accanimento terapeutico. L'infermiere sostiene situazioni tra: salute e malattia, vita e morte, autonomia e dipendenza dei propri pazienti. Vive da vicino le angosce, le paure di questi e dei loro

famigliari. Il lavoro stesso lo porta a stare molto tempo vicino al malato, lo sostiene per tutto il percorso di cura, ed è consapevole del legame di fiducia che s'instaura attraverso la relazione che accompagna le procedure di nursing.

Un grosso passo verso il rispetto dei diritti umani è stato fatto con l'emanazione della Legge 219 del 22 dicembre 2017. Sono state chiarite quelle che fino allora erano le zone grigie del fine vita. Con questa legge si potranno garantire le scelte del paziente e si potrà tutelare il lavoro svolto ogni giorno dalle figure coinvolte nella presa in carico dei malati complessi e/o terminali, nel rispetto della dignità e dei desideri del paziente.

Nel codice deontologico delle Professioni Infermieristiche del 2009 si affrontava già il tema della morte e del comportamento dell'infermiere verso essa. **Articolo 20:** "L'infermiere ascolta, informa, coinvolge l'assistito e valuta con lui i bisogni assistenziali, anche al fine di esplicitare il livello di assistenza garantito e facilitarlo nell'esprimere le proprie scelte". **Articolo 34:** "L'infermiere si attiva per prevenire e contrastare il dolore e alleviare la sofferenza. Si adopera affinché l'assistito riceva tutti i trattamenti necessari". **Articolo 35:** sancisce il comportamento del professionista durante il fine vita: "L'infermiere presta assistenza qualunque sia la condizione clinica e fino al termine della vita all'assistito, riconoscendo l'importanza della palliazione e del conforto ambientale, fisico, psicologico, relazionale, spirituale". Già nel 2009 il nostro codice deontologico trattava l'argomento dell'accanimento terapeutico e **all'articolo 36** afferma: "L'infermiere tutela la volontà dell'assistito di porre dei limiti agli interventi che non siano proporzionati alla sua condizione clinica e coerenti con la concezione da lui espressa della qualità di vita".

Come in tutte le patologie croniche complesse, anche con la Fibrosi Cistica (FC) la figura professionale dell'infermiere riveste un ruolo di primo piano. L'infermiere è presente fin dai primi momenti della presa in carico del paziente con FC, sia esso diagnosticato per screening o per sintomi e continua ad essere al suo fianco per tutto il percorso di cura e durante i momenti più duri della malattia, come può essere l'aggravamento di malattia e il fine vita. Questo rende tutto più facile nella relazione, ma aggrava emotivamente il lavoro infermieristico. L'infermiere lavora con tutto il team per l'educazione del paziente alla gestione della malattia e spesso in questo processo è colui che ha il peso maggiore, a causa del rapporto di empatia che si crea con il malato fin dalla presa in carico.

Alla luce della recente normativa, credo sia fondamentale che ognuno di noi conosca nel dettaglio la Legge, per garantire la corretta informazione dei pazienti e dei famigliari, sulla possibilità di poter decidere del proprio fine vita. Tutti i pazienti con FC, come hanno il diritto di partecipare al proprio piano di cura, hanno lo stesso diritto di poter scegliere per tempo circa le proprie scelte in caso di aggravamento, nel caso in cui si trovino nelle condizioni di non poter più essere capaci di poterlo fare, e di trovarsi inermi e angosciati dall'evolversi della malattia.

Credo che l'emanazione di tale Legge rafforzerà ancora di più la relazione di cura e di empatia che si crea tra infermiere e malato. Nella mia esperienza penso che la nostra figura professionale sarà chiamata più delle altre a condividere con i malati FC le loro scelte di trattamento per il fine vita. Proprio perché nella storia della malattia gli infermieri hanno un ruolo assistenziale di primo piano, anche durante le scelte più necessarie deve emergere la nostra professionalità relazionale (sensibilità) e psicologica (counseling).

Dobbiamo essere pronti ad accompagnare il paziente con FC, ma anche la famiglia verso il momento del distacco, per dare dignità alla loro morte, la stessa dignità di cui hanno diritto durante tutto il percorso di cura.

PSICOLOGHE (Paola Tabarini e Sonia Graziano, U.O.S.D. Psicologia Clinica e Centro Fibrosi Cistica)

In questo articolo, riflettendo sulla legge 219 sul consenso informato, parliamo dei nostri pazienti con malattia genetica cronica quale condizione che li accompagna in tutte le fasi di sviluppo. Nella maggior parte dei casi, il rapporto con la malattia contempla una relazione con l'équipe curante che rappresenta "l'accompagnatore ufficiale" della loro vita, a volte non solo in ambito clinico.

Importante poter partire da ciò, per comprendere che la difficoltà che i nostri pazienti incontrano è proprio nel riuscire, nel tempo, ad adattarsi alla condizione di malattia ed alle cure che questa impone, dovendo trovare strategie (coping) per poter "sopravvivere" all'impatto spesso molto intenso che una patologia così importante impone (resilienza).

Il numero delle persone affette da malattie croniche è in aumento in tutto il mondo per la sempre maggiore capacità della scienza di far fronte alla sintomatologia ed al processo di cura; invecchiare con una malattia cronica è divenuta la norma con la quale anche il Sistema Sanitario deve fare i conti sostenendo spese che questo nuovo scenario impone.

La definizione data dall'OMS, più di 60 anni fa, è fondamentale in questo contesto: "la salute non è solo assenza di malattia ma uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale". Viene data così dignità agli aspetti psichico-emotivi e quindi relazionali collegandoli anche al sociale cioè ai concetti quali uguaglianza, equità, diritti umani, dignità e inclusione sociale. Con il termine dignità, ci si riferisce alla "condizione di nobiltà in cui l'uomo è posto dal suo grado, dalle sue intrinseche qualità, dalla sua stessa natura di uomo, e insieme il rispetto che per tale condizione gli è dovuto e ch'egli deve a se stesso" (Enciclopedia Treccani).

Detto questo, arriviamo a considerare come si inserisce nel nostro contesto di cura la nuova legge 219 del 22 dic. 2017 in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento.

Crediamo che questa legge, tanto attesa in special modo nei casi come quello di Eluana Englaro e simili, è una definizione, come recita nell'art. 1, "della tutela del diritto alla vita, alla salute, alla dignità ed all'autodeterminazione della persona e stabilisce che nessun trattamento sanitario può essere iniziato e proseguito se privo del consenso libero e informato della persona interessata, tranne che nei casi espressamente previsti dalla legge". Riveste in tal senso un ruolo importante per quanto riguarda i nostri pazienti, non tanto per questi aspetti, garanti dei diritti anche di ognuno di noi qualora diveniamo pazienti, quanto per ribadire concetti che già dovrebbero essere attivi ma che purtroppo non lo sono e che perciò hanno bisogno di leggi che li sanciscano.

Riferendoci sempre all'art. 1 p. 8 dove recita "il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura" non è raro sentire ancora dire dal personale sanitario: "ho perso tanto tempo con quel paziente... non è servito parlargli per tanto tempo... non ho tempo per parlare, mi occupa troppo tempo, etc.". Il tempo di cura riguarda anche il tempo della comunicazione, il tempo dell'ascolto dell'altro, tempo che non sempre, o meglio quasi mai, corrisponde al nostro parametro di tempo proprio, perché siamo, rispetto al paziente, su un altro piano. Quante volte abbiamo sentito dire a qualcuno di noi, che in alcuni periodi della vita è passato dalla parte del paziente, che il tempo si è dilatato, che il tempo a disposizione si è moltiplicato, che si è dato un senso diverso al tempo, etc. Pertanto la



percezione dell'importanza del tempo cambia in relazione al contesto in cui ci troviamo ed al nostro vissuto in quel determinato momento.

Nei pazienti con Fibrosi Cistica inoltre, nonostante le nuove innovative opzioni di cura, la mediana di vita è comunque intorno ai 40 anni e pertanto il tempo viene percepito come tiranno e la vita deve essere vissuta al meglio e “di corsa” per chi ne ha consapevolezza, viceversa per chi non riesce a portare alla coscienza questa verità per paura evidentemente della sofferenza che comporta, ugualmente viene ad essere presente il vissuto, attraverso comportamenti esagerati, rifiuto o allentamento delle cure, messa a rischio di sé attraverso comportamenti trasgressivi e/o palesemente nel verso opposto alle cure.

Queste considerazioni ci aiutano a capire che la comunicazione e il tempo di cura devono tenere conto della “formazione in materia di relazione e di comunicazione con il paziente [...]” (art. 1 p. 10). All'interno di questa relazione si determina la possibilità di aiutare lo stesso ad effettuare una scelta di vita e di cura libera da pregiudizi da parte del paziente ma anche nostri. Ciò comporta una presa di coscienza da parte dell'operatore sanitario seria e consapevole rispetto a come porsi con il paziente, che livello di relazione si è instaurata (dipendente, simmetrica, paternalistica solo per fare alcuni es.), che sentimenti il paziente attiva dentro di lui (livello interno a se stessi) e cosa il paziente ci comunica (livello esterno a sé).

L'insieme di questi fattori può determinare una relazione corretta all'interno della quale modulare le informazioni relative al percorso di cura, alle opzioni terapeutiche, ai rischi per la vita. In questo ambito il medico è tenuto, una volta informato il paziente, a rispettare la “volontà espressa di rifiutare il trattamento sanitario o di rinunciare al medesimo e le conseguenze di ciò [...]” (art. 1 p. 6).

A tale proposito è importante comprendere se il rifiuto al trattamento ha a che fare con un'effettiva volontà del paziente o con una difesa psichica derivata, ad esempio, dal non riuscire a “sopportare” psicologicamente il massiccio carico di angoscia che qualsiasi trattamento “al limite” impone.

La domanda da porsi allora è: come si fa a sbagliare il meno possibile in questo terreno così difficile che non contempla solo le cure mediche ma anche e soprattutto l'ambito della psiche, delle emozioni forti, delle relazioni, dell'intreccio tra vissuti personali e vissuti dell'altro non facili da gestire in un ambito dove è centrale la sofferenza e il rischio di vita? Prima di tutto avvalendosi di un'equipe multidisciplinare dove il fisico e lo psichico siano rappresentati e si interfaccino continuamente, lavorando a stretto contatto (medico, psicologo, infermiere, fisioterapista, etc.); secondo, affinando le capacità di comunicazione con il paziente, che significa una formazione non solo sulle tecniche, sulle leggi della comunicazione, ma anche e soprattutto sulla possibilità di mettersi in gioco in prima persona e conoscere le proprie debolezze, le proprie difficoltà nei confronti di “quel” paziente piuttosto che un altro, su cosa “quel” paziente comunica emotivamente, personalizzando l'intervento con l'aiuto delle figure preposte in questo ambito; infine, avendo la capacità di modificare la modalità di porsi con i pazienti nei suoi vari passaggi di età, stabilendo una relazione che contempli un rapporto di fiducia, fondamentale per poter navigare insieme e trovare sempre la giusta rotta per il paziente, che risponda veramente ai suoi desideri, aspettative e volontà.

Avere fiducia in se stessi come sanitari e dare fiducia all'altro che “esprime la sensazione che tra la nostra idea di questo essere e l'essere stesso esista fin dal principio una relazione, un'unità, una certa consistenza dell'immagine che si ha di esso, una sicurezza ed un'assenza di esitazione nell'affidare il proprio Io a questa concezione, che nasce certo da motivi riconoscibili, ma non consiste in essi [...]” così la complessità della relazione di fiducia costringe ad un <salto> nell'ignoto” (M. Marzano “Avere fiducia”, Mondadori 2012).

È il rapporto di fiducia quindi che riteniamo essere centrale nella relazione con il paziente, che si costruisce nel tempo; è alla base della possibilità di espressione delle proprie volontà, nei momenti più topici della cura, il più possibile libere da contenuti inconsci del paziente e dell'operatore sanitario. Questo permetterà nel tempo, una volta che il paziente è divenuto adulto, di poter avere già creato la “base sicura” per poter affrontare insieme una pianificazione condivisa delle cure così come recita l'art. 5 della legge.

Senza tutti i presupposti di cui sopra, sarà molto difficile arrivare a questo punto e garantire la “vera” volontà del paziente come invece tutti noi che lavoriamo in questo ambito, desideriamo che sia.

BIOETICISTI (Anna Dalle Ore e Luigi Zucaro - Servizio di Etica Clinica “G. Rastelli”, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù)

*Basta un giorno, basta un perché, e tutto comincia
in questa noia toccata dallo stupore.
L'importante è cominciare.
A. Camus*

Oggi facciamo esperienza, nella quotidianità dell'assistenza clinica, del sempre più diffuso principio sulla Qualità di Vita come il criterio che permetterebbe di regolare la proporzionalità delle cure¹; in questa prospettiva si possono avere delle condizioni in cui il ‘valore’ del semplice vivere, non implica l'obbligo di conservare la vita biologica. Da ciò segue che quando la qualità di vita non rispetta certi criteri, la felicità ed il piacere, non viene ritenuta più buona; questa impostazione risponde ai criteri dell'utilitarismo che cerca di massimizzare la felicità per il maggior numero di persone, la manifestazione più palese è legata al rifiuto, o come prescrive la nuova Legge sulla DAT², dell'obbligo morale nei riguardi del mantenimento dell'idratazione e dell'alimentazione³.

1. T. Beauchamp, J. Childress, Principles of Biomedical Ethics, Oxford University Press, 2001.

2. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento, Legge 22 dicembre 2017, n. 219.

3. G. Craig, “On Withholding Nutrition and Hydration in the Terminally Ill: Has Palliative Medicine gone too Far?”, in Journal of Medical Ethics, 20 (1994), pp. 139-143; P. Clarc, “Tube Feedings and Persistent Vegetative State Patients: Ordinary or Extraordinary Means?”, in Christian Bioethics, 12 (2006), pp. 43-64; G., Craig, “On Withholding artificial hydrating and nutrition from terminally ill sedated patients. The debate continues”, in Journal of Medical Ethics, 22 (1996), pp. 147-153; T. Shannon, “Nutrition and Hydration: an Analysis of the recent papal statement in the light of the Roman Catholic bioethical tradition”, in Christian Bioethics, 12 (2006), pp. 29-41; J. Torchia, “Artificial Hydration and Nutrition for the PVS Patient: Ordinary Care or Extraordinary Intervention?”, in National Catholic Bioethics, 3 (2003), pp. 719-730.

Questa osservazione può parere inadeguata per un paziente F.C. in cui la criticità maggiore, non attiene tanto ad alimentazione e idratazione, ma nell'inesorabile perdita della capacità-funzionalità polmonare comportando, inevitabilmente, un 'preciso momento' in cui si sperimenta la 'fame d'aria'; è, però, utile ed interessante, quando si cita la contemporaneità con un nuovo approccio nei confronti della cura o la ri-nascita di un modello relazionale medico-paziente fondato sull'autonomia, capire le ragioni fondanti. Questa è l'origine di un atteggiamento che pone la scelta del singolo, del paziente, come decisore non co-protagonista nel percorso di cura ma autonomo nella scelta in base ad un 'personale' sentire privo di competenza ed esperienza clinica.

Nell'area della Bioetica è molto complesso imparare una modalità relazionale, che, senza sovrapporsi ad altrui competenze, impari a condividere ipotesi e soluzioni che attengono alla ragione quanto ai valori; immaginiamo questo sforzo proiettato, non con il mondo della clinica con colleghi, ma con pazienti che danno, il più delle volte, una preponderante prevalenza all'ambito dell'emotività. È molto difficile, non impossibile ma complesso, ecco che viene ri-centrata l'attenzione proprio sul Consenso Informato, non tanto e non solo sotto l'aspetto medico legale, ma per ciò che rappresenta come sforzo educativo nei riguardi di un paziente che non deve essere persuaso ma educato; introdotto alla realtà della sua malattia.

Il paziente F.C. è, a tal proposito, privilegiato nella relazione perché vive la sua condizione di fragilità dalla nascita e deve imparare da subito a relazionarsi anche con la clinica. È commovente osservare quanta familiarità, nell'area pediatrica, connota la presenza di questi piccoli in Ospedale e con quale dimestichezza affrontano la quotidiana terapia a cui si debbono sottoporre; nel tempo cresce la consapevolezza e matura la responsabilità verso sé stessi e verso l'ambiente familiare-sociale che li accoglie, che li fa 'diventare grandi'. Il medico è la loro costante presenza-guida nelle scelte non solo terapeutiche ma socio-ambientali; tutto teso ad un mantenimento-potenziamento delle condizioni clinico-funzionali che, di anno in anno, aumentano la loro aspettativa in ordine alla sopravvivenza.

È vero che noi aderiamo, proponiamo ed auspichiamo una relazione medico-paziente fondata sulla alleanza terapeutica dove l'autonomia del paziente è il valore guida intorno a cui si orientano le scelte, ma è altrettanto vero, ed esperienzialmente verificato nel nostro quotidiano, che è necessario che il clinico sia un po' alleato e un po' padre specie nell'attraversare le fasi di sviluppo psico-affettivo che, analogamente a come accade in ambito strettamente familiare, connotano il faticoso passaggio dal mondo dell'infanzia alla comunità adulta.

L'occasione della legge sulle DAT rappresenta un eccellente spunto per coinvolgere il paziente, appena divenuto maggiorenne, in una proiezione futura dipendente dal percorso clinico di malattia. Non un modulo da riempire o una nota in cartella clinica ma un 'momento' in cui il clinico fiduciario introduce una ipotesi di aggravamento e domanda come insieme si può scegliere, proprio alla luce del percorso che insieme si è fatto dall'età infantile. Più che Disposizioni Anticipate di Trattamento è naturale introdurre un Piano di Cura Condiviso; di fatto si affrontano, analogamente a come previsto dalla Normativa DAT, le problematiche attinenti alla rianimazione-ventilazione ma nell'intento del medico e nella fiducia che il paziente gli ha sempre accordato muta la forma divenendo, un po' come accade nella Medicina Narrativa⁴, il racconto di una relazione che può prevedere che l'interlocutore-paziente non sia più in grado di comunicare.

Il Medico non è un mero esecutore del desiderio del Paziente, viceversa non ci sarebbero quesiti circa il 'retto agire' ma semplice obbedienza al desiderio! E la rettitudine sarebbe dettata dal rispetto del Principio di Autonomia.

La scelta del percorso di cura è insieme, medico e paziente divenuto adulto, percorsa alla luce di una Proporzionalità Terapeutica che racconta di un pregresso, quello dell'infanzia, proiettato verso un futuro che, con sempre nuovi percorsi, può ragionevolmente poggiare sulla speranza. Non come uno slogan ma come la dolorosa evidenza di un reale, la possibilità del trapianto polmonare, che non posso ideologicamente plasmare ma onestamente riconoscere come un'occasione di crescita umana e professionale; in cui la libertà-responsabilità in un percorso di Cura, è una testimonianza su cosa sia realmente un bene proporzionato nato in un rapporto di stima/fiducia per il Medico curante.

Il Medico per decidere ha la necessità di avere certezza sul Principio di Beneficialità e ciò può scaturire solo da un'onesta analisi dei dati clinici, delle opzioni di cura e da un rapporto con il Paziente fondato sulla reciproca fiducia.

Il Trapianto Polmonare è una reale prospettiva terapeutica nei pazienti con grave compromissione polmonare, il trapianto come cura non guarigione; il dato che questo trattamento può prolungare la vita di un paziente per un 'certo' tempo non è di per sé un motivo sufficiente per applicare questo trattamento. Un imperativo tecnologico non è un imperativo morale; da un lato il Principio Terapeutico, dall'altra la Proporzionalità Terapeutica che giustifica l'applicazione di un trattamento. I criteri che debbono dirimere la scelta del medico circa l'opportunità di questo investimento terapeutico (beneficio per il Paziente e costi per il Paziente e per il sociale) debbono fondarsi sul Principio di Beneficialità: primum non nocere. A tal fine potremmo utilizzare le conclusioni a cui perviene Pellegrino⁵ utilizzando il concetto di futilità per bilanciare i seguenti tre criteri:

- 1) Il criterio di efficacia: il trapianto polmonare modifica positivamente l'evoluzione naturale della FC o i sintomi; la risposta è se l'intervento produce o meno una differenza in termini di: morbilità, mortalità e funzione;
- 2) Il criterio del beneficio globale: il Paziente percepisce come bene per sé stesso l'inizio di un nuovo percorso di cura che va ad aggiungersi ad una immutata patologia di base FC;
- 3) Il criterio del gravame: il Paziente nella scelta di un nuovo percorso di cura dovrà sostenere dei costi: fisici, emotivi, finanziari e sociali derivanti non solo da lui ma anche dal medico e dal contesto sociale in cui è inserito.

"La scienza e la tecnica spostano ogni giorno più avanti le loro frontiere, ma «non possono da sole indicare il senso dell'esistenza e del progresso umano. Essendo ordinate all'uomo da cui traggono origine e incremento, attingono dalla persona e dai suoi valori morali l'indicazione delle loro finalità e la consapevolezza dei loro limiti. E' per questo che la scienza deve essere alleata della sapienza"⁶.

La drammaticità⁷, che è propria nell'agire medico dinnanzi all'opzione trapianto, diviene prepotentemente evidente coinvolgendo in

4. M. Lombardi Ricci, E. Langhero, Bioetica e medicina narrativa (Studi Bioetici), Ed. Camilliane, 2011.

5. E.D. Pellegrino, D.C. Thomasma, For the patient's good. New York: Oxford University Press, 1988.

6. Pontificio Consiglio per gli Operatori Sanitari, Nuova Carta degli Operatori Sanitari, 2017.

7. Il termine drammaticità non ha una eccezione negativa ma richiama la serietà e l'ineluttabilità di una scelta che 'deve essere fatta' in vista di un bene da fare ed un male da evitare, in circostanze che, non sempre, dipendono dalla propria volontà. John Henry Newman



un rapporto che mette a tema proprio i valori, le credenze, gli atteggiamenti e le aspettative non solo del paziente ma anche del clinico come co-protagonista della scelta di cura; sono proprio questi 'valori' che determineranno la scelta.

In una relazione medico-paziente dettata da: "una relazione interpersonale, di natura particolare. Essa è un incontro tra una fiducia ed una coscienza. La fiducia di un uomo segnato dalla sofferenza e dalla malattia e perciò bisognoso, il quale si affida alla coscienza di un altro uomo che può farsi carico del suo bisogno e che gli va incontro per assisterlo, curarlo, guarirlo. Questi è l'operatore sanitario"⁸.

Il clinico ha, proprio in questo caso specifico, un ruolo determinante: la definizione di rapporto medico-paziente, che noi condividiamo, tratta dalla Carta degli Operatori Sanitari quando parla di 'coscienza' riferita al professionista medico, intende un insieme unitario di competenza scientifica ed attitudine umana che fa sì che io posso fidarmi, cioè affidarmi, ad un "altro uomo" che ha perfetta consapevolezza di ciò che mi propone e si assume la responsabilità di ciò che andrà a compiere.

Questa riflessione, se vuole essere onesta, non può esimersi dalla spinosa domanda circa la personalizzazione dell'etica; cioè: l'etica ha una sua valenza oggettiva o è espressione di una particolare sensibilità adattata al singolo caso? Pensiamo, ad oggi, che l'incontro con la particolarità di una storia, di una avventura di cura, sia occasione non per generalizzazione o massimizzazione del principio ma di autentica verifica fattuale; cioè se la mia enunciazione di principio ha reale applicazione nella prassi e se questa è rispettata nell'applicazione: "Quello che mi piace dell'esperienza è che si tratta di una cosa così onesta. Potete fare un mucchio di svolte; ma tenete gli occhi aperti e non vi sarà permesso di spingervi troppo lontano prima che appaia il cartello giusto. Potete aver ingannato voi stessi, ma l'esperienza non sta cercando di ingannarvi. L'universo risponde il vero quando lo interrogate onestamente"⁹.

La Persona Dottore e la Persona Paziente: i nostri protagonisti insieme alleati per il Diritto alla Cura; se è vero che ogni scelta medica è una scelta morale¹⁰, ciò implica una decisione tra 'bene' e 'male', quella legata all'inserimento in lista di trapianto lo è a maggior ragione perché voca la responsabilità di mantenere, almeno in linea di principio, e garantire le "migliori condizioni possibili per il mantenimento-preservazione di un organo donato". Esiste un oggettivo che supporta la scelta del clinico: delle scale validate che rendono un candidato idoneo alla scelta di questo determinato 'percorso clinico'¹¹. Questi indicatori poggiano, sostanzialmente, su una visione etica pragmatico-utilitarista¹²; in ciò non ravvisiamo obiezione alcuna in quanto: è l'oggetto a dettare il metodo della conoscenza, nel nostro caso debbo decidere per la corretta destinazione d'uso di un organo che compie una determinata funzione, a tal fine debbo valutare se questa andrebbe a svolgere, per il più lungo tempo possibile, la sua funzione e se il paziente con la famiglia sono in grado di mantenere questo prezioso dono.

Quanto è complessa la natura umana dinnanzi al Mistero della vita e quanto è drammatica quando il Mistero della vita incontra il Mistero della morte.

Pensare secondo fini: è l'uomo colui che originariamente fa esperienza di sé come di un essere permeato costitutivamente dalla tensione ad un fine che è norma ed allo stesso tempo compimento. La sua stessa vita è integralmente questa tensione... la coscienza di questo fatto è una condizione essenziale per l'esercizio di un agire responsabile, allo stesso tempo la piena realtà di questa condizione è accessibile solo nel riferimento costante a qualcuno di reale al quale è necessario rispondere.¹³

3. LA LEGGE N. 219/2017: DIRITTI/DOVERI E CONFLITTI ETICI IN CONTROLUCE

Paziente adulto in grado di autodeterminarsi/fragile: premesso che il consenso del paziente è il fondamento etico-giuridico-deontologico della liceità dell'atto medico, la legge chiarisce il fatto che qualunque trattamento sanitario, idratazione e nutrizione artificiali comprese (per alcuni invece non oggetto di consenso o dissenso, in quanto sempre doverose forme di sostegno vitale), necessita di una valida espressione di volontà sia per essere attuato, che proseguito. Pertanto, il paziente o rappresentante legale può non solo acconsentire/rifiutare un trattamento proposto dal medico, ma anche richiederne licitamente la sospensione in qualsiasi momento.

Al fine di avere la certezza di un pieno rispetto della propria volontà, anche in un'eventuale fase di fragilità o perdita di coscienza, il soggetto adulto, previa adeguata informazione medica (espressione un po' troppo generica per fornire sufficienti garanzie), può redigere delle disposizioni anticipate di trattamento (DAT); può inoltre nominare un fiduciario che si impegnerà, nel rispetto delle sue indicazioni scritte, a portare avanti in sua vece la relazione con i curanti.

Là dove sia già in atto una malattia cronica e invalidante o una patologia a prognosi infausta, il paziente e l'équipe curante potranno insieme pianificare un percorso sulla base di scenari prevedibili e non solo astrattamente ipotetici. La Pianificazione condivisa delle cure (PCC), valorizzando pienamente le caratteristiche della relazione terapeutica (art. 3 "Il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura"), pone le condizioni affinché l'intero percorso di malattia, fino alla fase finale, venga vissuto coerentemente con la propria visione della vita. Le scelte difficili degli ultimi giorni, quando prevedibili, necessitano di essere prese in modo ponderato e, auspicabilmente, in un clima di condivisione con i familiari. A questo proposito si consiglia la lettura del documento SIAARTI *Grandi insufficienze d'organo "end stage" del 2013* (<http://www.siaarti.it/News/grandi-insufficienze-organo-end-stage-cure-intensive-o-cure-paliative.aspx>) in cui si individuano strumenti operativi per la realizzazione della pianificazione condivisa nel contesto del fine vita di alcune specifiche patologie.

Il Consenso informato (contestuale all'atto sanitario), le DAT e la PCC, possono essere revocati e modificati in qualsiasi

8. Pontificio Consiglio per la Pastorale per gli Operatori Sanitari, *Carta degli Operatori Sanitari*, Introduzione ed. 1995.

9. C.S. Lewis, *Sorpreso dalla gioia*, JakaBook, 1955.

10. "La medicina è un'impresa morale e inevitabilmente perciò da contenuto al bene e al male" Ivan Illich, *Nemesi medica. L'esplorazione della salute*, Mondadori, 2004, p. 53.

11. Un percorso clinico perché avere in dono il polmone da donatore è l'inizio di un 'nuovo percorso di cura'.

12. Una visione dell'umano legata all'esercizio delle sue funzioni.

13. M. Amori, *L'irriducibilità del fine. Modernità, antropomorfismo ed etica nel pensiero di Robert Spaemann*, ed. Guida 2012.

momento, ma sempre opportunamente registrati in cartella clinica mediante forma scritta o con tecnologie adeguate.

La Legge riconosce al paziente anche il diritto di rifiutare, in tutto o in parte, di ricevere le informazioni ovvero indicare i familiari o una persona di fiducia incaricati di riceverle. Al già acquisito diritto a non essere informati (art. 6 della *Convenzione di Oviedo* del 1996 e art. 33 del *Codice di deontologia medica del 2014*), ora si aggiunge la possibilità di delegare ad altri anche il consenso.

Paziente minore: la tutela dei diritti del minore passa attraverso le figure dei suoi rappresentanti legali e attraverso la valorizzazione progressiva delle sue volontà, in base al grado di maturazione e all'età. L'autodeterminazione, anche in senso debole, come nel caso del cosiddetto minore maturo, merita un'attenta considerazione. Il minore resta sempre e comunque il soggetto di cura del personale sanitario, verso cui si devono orientare i doveri dei curanti (ascolto, adeguata informazione).

Le divergenze tra personale sanitario e rappresentanti legali non possono essere gestite passivamente, e se necessario, come recita l'art. 3, occorre coinvolgere il giudice tutelare: il dovere primario dei curanti è la tutela del minore e non il rispetto della libertà dei genitori. Questo scenario, da evitare quanto più possibile con gli strumenti di un'adeguata relazione terapeutica, può aprire un varco a dolorosi e laceranti conflitti, anche perché, come alcuni recenti fatti di cronaca hanno dimostrato (casi Alfie Evans e Charly Gard), non è detto che si pervenga facilmente all'individuazione di ciò che può essere definito "appropriato e necessario" per il paziente minore (art. 3 *Nel caso in cui il rappresentante legale della persona minore rifiuti le cure proposte e il medico ritenga invece che queste siano appropriate e necessarie, la decisione è rimessa al giudice tutelare*).

Personale sanitario: la legge, lungi dal ridurre il personale sanitario a mero esecutore delle volontà dei pazienti, richiama i curanti ad una profonda consapevolezza dei fondamenti e dei confini del proprio agire professionale, basato su criteri di adeguatezza e appropriatezza.

La norma giuridica non può limitare, né tantomeno violentare la coscienza di un professionista, tantoché generalmente nelle questioni eticamente sensibili si invoca il diritto all'obiezione di coscienza; la legge 219/2017 non prevede questo diritto in quanto, secondo il legislatore, non si prefigurano scenari conflittuali, dato che il paziente non può richiedere al medico cose contrarie alla legge, alla deontologia professionale e alle buone pratiche clinico-assistenziali.

Le azioni del professionista sanitario (sia il fare che il non fare), se adeguate e appropriate allo scenario clinico e ad un valido consenso/dissenso del paziente, risulteranno scevre da qualunque responsabilità civile e penale (legge n. 24/2017).

Resta la possibilità che il professionista, pur agendo in maniera giuridicamente corretta, avverta una sofferenza morale per le conseguenze delle sue pur corrette azioni od omissioni (ad esempio distacco di un ventilatore, interruzione di idratazione e nutrizione artificiali, mancato posizionamento di una PEG, ecc.). Tale sofferenza, per quanto possibile e comprensibile, secondo la legge non configura di per sé una premessa per esercitare il diritto giuridico all'obiezione di coscienza.

E' il caso di ricordare che i Codici deontologici delle professioni sanitarie contemplano la cosiddetta clausola di coscienza: se lo riterrà opportuno il sanitario potrà appellarsi ad essa, purché al paziente venga garantito il rispetto dei suoi diritti giuridicamente tutelati.

Tra questi diritti vi è anche quello di un'adeguata terapia del dolore. L'art. 2 della legge 219/2017 riprende quanto già normato dalla Legge 38/2010, ma ancora non pienamente attuato su tutto il territorio nazionale: al medico, nei casi di paziente con prognosi infausta a breve termine o di imminenza di morte, è fatto divieto di ostinazione irragionevole nelle cure e di ricorso a trattamenti inutili o sproporzionati. Inoltre, in presenza di sofferenze refrattarie ai trattamenti sanitari, il medico, con il consenso del paziente, può ricorrere alla sedazione palliativa profonda continua in associazione con la terapia del dolore (il ricorso ed il rifiuto della sedazione devono essere motivati e annotati nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico).

CONCLUSIONI

La legge 219/2017, come molte altre leggi eticamente sensibili, non ha ricevuto unanime consenso: secondo alcuni è da ritenersi superflua per aver semplicemente ribadito diritti e doveri costituzionalmente fondati e già regolamentati da precedenti norme; secondo altri è eticamente inaccettabile, in quanto legittima azioni dal significato eutanasi e non riconosce ai professionisti della salute il diritto all'obiezione di coscienza.

Senza entrare nel merito di queste divergenti letture, credo che si possa riconoscere a questa legge la capacità di rispecchiare il percorso culturale avvenuto negli ultimi decenni nel mondo della medicina e della società; essa mette in primo piano tutti i soggetti della relazione di cura, richiamandoli alla responsabilità di armonizzare i rispettivi diritti e doveri. Questa è la vera sfida, da raccogliere e affrontare sul terreno concreto e complesso della pratica clinica: qui la soggettività dei curanti avrà sempre un notevole peso e la pluralità dei pazienti (non solo dei quadri clinici) non permetterà mai soluzioni preconfezionate.

Ritengo che anche il mondo FC possa trarre da questa norma utili stimoli per consolidare e implementare i propri percorsi assistenziali, soprattutto negli ambiti delle cure palliative (art. 2) e della pianificazione condivisa delle cure (art. 5), in cui esistono sicuramente ancora margini di miglioramento: pur non mancando le conoscenze e le competenze nei singoli professionisti, ciò che può ulteriormente crescere è il livello d'integrazione tra le diverse specialità mediche, al fine di costruire percorsi sempre più rispondenti ai reali bisogni dei pazienti e delle loro famiglie.

Si tratta, forse, di dare maggiore concretezza alle riflessioni sugli scopi della medicina e a concetti quali l'appropriatezza delle cure: lo scopo è sempre quello di riuscire a percorrere insieme ai malati un percorso di vita dotato di senso fino alla fine, preservando la dignità e la vitalità dei loro spazi e dei loro tempi, confinando quanto più possibile la violenta prepotenza e invadenza della malattia.

Occorre imparare insieme a navigare nella stessa direzione, dopo aver capito che non sempre la meta può essere frutto



di un compromesso: se si è in disaccordo su dove approdare, il rischio è quello di rimanere in mare aperto oppure di “accompagnare” il paziente in un luogo significativo per noi ma insignificante per lui. La vita e il morire sono eventi personali: nessuno può prestare, vendere o imporre chiavi di lettura o piani di navigazione collaudati su se stesso o su altri.

E qualora il curante dovesse sentirsi anche un po' padre/madre del proprio assistito, non dimentichi mai che in sanità il ruolo genitoriale lo si esercita sempre “con figli maggiorenni”!

La legge 219/2017 ce lo ricorda.

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



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: C. Risso

RESPIRA E...CONTA FINO A DIECI

Tra le pagine del libro 'Respira e...conta fino a 10' c'è il disegno di un grande albero. Intorno ai suoi rami fioriti, c'è luce; ai suoi piedi, sulle radici, sono scritti i nomi delle persone che non ci sono più: rappresentano l'energia di questo albero, la forza che danno per continuare a lottare, l'amore per la vita, la voglia di ricordarli, perché loro continuano a esserci.



La pagina bianca a fianco rimanda allo spazio che ognuno può utilizzare per scrivere o soffermarsi su un pensiero, un ricordo, un'emozione guardando l'albero, i nomi delle persone, pensando a chi ha condiviso la lotta contro la fibrosi cistica.

Il volume comprende le storie di pazienti e famigliari calabresi e, in particolare, le loro esperienze con le istituzioni, il lavoro, la scuola: non ci sono solo emozioni, non c'è solo una dimensione di sofferenza, ma c'è anche l'opportunità di riaffermare la loro partecipazione attiva alla vita, gridando insieme la loro condizione.

Già nel 2015 è stato pubblicato un primo libro, realizzato dai pazienti, che non solo ha ispirato il nome dell'associazione di pazienti e familiari 'Respirando la vita', ma è stata anche la prima occasione per far conoscere la malattia attraverso le parole di chi la vive sulla propria pelle. Questa seconda raccolta mette a fuoco lo scontro tra il tempo dei malati di fibrosi cistica, dei familiari, degli operatori, che non hanno un minuto da perdere, e quello della burocrazia che, invece, rischia di essere troppo lungo e troppo lento; in questo senso, il testo restituisce il senso dell'associazione, ovvero lottare per il tempo presente dei pazienti cercando di trovare una mediazione tra i loro bisogni ed i ritmi della burocrazia.

Quelle dei pazienti, infatti, sono storie di denuncia e di dolore, che, però, non abbandonano la speranza e non cadono nell'autocommiserazione. Nei loro racconti, troviamo anche la rabbia nei confronti delle istituzioni e il loro bisogno di essere riconosciuti nel loro diritto al lavoro; nel diritto ad avere i farmaci nelle farmacie territoriali nei tempi adeguati; nel diritto a ricevere in breve tempo, quando non sono più funzionanti, la Pep Mask e l'aerosol; nel diritto a non avere revisioni per l'invalidità da parte della commissione medico-legale.

Così come nel primo libro, essi si sono raccontati attraverso diverse forme: il racconto, il disegno, le foto, facendo conoscere la fibrosi cistica e soprattutto i grandi problemi con la burocrazia che contraddistinguono la loro vita e quella delle loro famiglie. Quindi, attraverso l'esperienza narrativa, che continua a rappresentare un'occasione di elaborazione terapeutica, hanno avuto la possibilità di mettere per iscritto la loro rabbia e la loro frustrazione verso chi chiede loro di avere tempo, senza comprendere che è proprio il tempo che manca loro.

Con questi racconti, dunque, si tenta di fornire alle ASP, ai medici di medicina legale, indicazioni utili e strumenti per favorire un atteggiamento più umano e soprattutto far comprendere che, nella fibrosi cistica, la tempestività è un fattore primario. I pazienti, da

parte loro, dichiarano di voler trovare un punto d'incontro tra i loro bisogni e i ritmi della burocrazia.

Daniele, 31 anni, in lista trapianto dal 2015, afferma che "Il brutto di certe situazioni è che devi elemosinare quello che ti spetterebbe di diritto, ad esempio l'invalidità con accompagnamento". All'ennesima revisione, una dipendente ha cercato di parlare con i medici della commissione, provando a far leggere loro la normativa vigente. "Ammirevole l'intenzione della dipendente - commenta Daniele - ma ...situazioni del genere non possono essere gestite come atti di favore".

Grazia si paragona ad una utilitaria quando parla delle tante volte in cui si è presentata alla commissione medico legale per la revisione dell'invalidità; racconta che un anno fa si è recata presso la commissione pensando che sarebbe stata l'ultima volta visto il peggioramento del suo stato - lista trapianto da due anni e ossigenoterapia da 5 anni - è andata truccata e vestita bene (aveva scelto di non dar retta a chi le suggeriva di presentarsi sciatta). Ebbene, anche dopo questa visita, nonostante lo stato di salute deteriorato, le è stato comunicato che deve sottoporsi a revisione nei successivi due anni, proprio come una bella utilitaria. Con la differenza che la situazione in cui si trova è destinata a non retrocedere.

Per quanto riguarda il lavoro, Saverio, laureato in scienze economiche, riassume le problematiche lavorative con la fibrosi cistica. Sottolinea che le aziende riservano pochi posti alle categorie protette; inoltre molte di queste aziende non dispongono di strumenti che assicurino le condizioni ottimali per poter lavorare con il rispetto di tutti i diritti descritti dalla normativa, ad esempio orari part-time, luoghi salubri e tutte le giuste misure di prevenzione e manutenzione per ridurre al minimo la possibilità di infezioni respiratorie, ma è molto difficile per un datore di lavoro capire queste problematiche.

Marco, invece, ci parla della lunga trafila, vissuta da lui e da altri pazienti, per poter ottenere la sostituzione di una Pep Mask o un apparecchio aerosol.

Purtroppo neanche il mondo della scuola è stato clemente con alcuni pazienti. Ad esempio, gli insegnanti di Luciana non riuscivano a capire il motivo delle sue assenze; nonostante i genitori e il Centro FC avessero spiegato alla scuola cosa fosse la Fibrosi Cistica, le conteggiavano le assenze con il rischio che, ogni anno, venisse bocciata; inoltre, proponevano ai genitori una insegnante di sostegno, nonostante non avesse nessun problema a livello intellettuale.

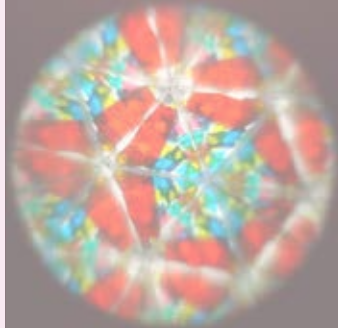
Anche Ivan avrebbe voluto dei professori un po' più comprensivi. Ci racconta che una professoressa volle puntualizzare alla madre che sarebbe stato promosso con un voto basso perché le assenze a causa dei ricoveri e delle infezioni erano state eccessive: atteggiamento incomprensibile.

La fibrosi cistica può condurre a scelte coraggiose: quando l'insufficienza respiratoria non risponde alla terapia medica, il trapianto polmonare rappresenta l'ultima chance per tornare a respirare e a vivere. Scrive Francesco, trapiantato nel 2015: "Ero in lista da tre anni circa ma nessuna chiamata, c'era solo la paura che ancora una volta a vincere fosse lei. E invece così non è stato". Francesco ha scritto la sua storia e ha lasciato una traccia di sé, ci ha regalato una bella emozione, ha descritto la sua disperazione in attesa del trapianto per poi farci sentire la gioia di vivere, la bellezza e l'amore di vivere dopo il trapianto. Certo, ha avuto una grande forza emotiva, ma sempre minacciata dall'angoscia di poter avere una recidiva. Dal maggio 2018, per una complicanza, Francesco ha smesso di lottare, ma la fibrosi cistica non vince il suo ricordo, la sua traccia rimane come le radici dell'albero che fiorisce.

Sono tante le storie FC, storie di vita (stra)ordinarie, che ti insegnano che vivere non è scontato, che la vita è tanto bella quanto traditrice e fragile. Storie che ti lasciano senza fiato: respirae conta fino a dieci.

Maria Furriolo, psicologa e psicoterapeuta, CRR di Lamezia Terme
(maria.furriolo@gmail.com)





CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

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

Il Comitato Redazionale

HOME MONITORING OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS TO IDENTIFY AND TREAT ACUTE PULMONARY EXACERBATIONS – EICE STUDY RESULTS

Lechtzin N, Mayer-Hamblett N, West NE, Allgood S, Wilhelm E, Khan U, Aitken ML, Ramsey BW, Boyle MP, Mogayzel PJ, Gibson RL, Orenstein D, Milla C, Clancy JP, Antony V, and Goss CH; for the eICE Study Team

Am J Respir Crit Care Med 2017; 196(9):1144-1151

RIASSUNTO

Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato-controllato, in aperto, mirato al riconoscimento ed al trattamento precoce delle riacutizzazioni infettive polmonari nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC), tramite l'utilizzo di un sistema di telemonitoraggio domiciliare, con l'obiettivo di ottenere un rallentamento del declino del FEV1.

I criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di soggetti FC di età >14 anni e FEV1 >25%, in stabilità clinica al baseline. Lo studio aveva una durata di 52 settimane durante le quali erano previste 5 visite presso il centro curante. Erano presenti 2 bracci di studio: un braccio (early intervention, EI) prevedeva, 2 volte a settimana, la trasmissione dal proprio domicilio dei parametri di funzionalità respiratoria con un apposito spirometro, e la compilazione di un diario standardizzato dei sintomi respiratori (Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary, CFRSD) per l'identificazione delle riacutizzazioni respiratorie; il secondo braccio (usual care, UC) era sottoposto al protocollo di cura abituale.

Visite non programmate (in acuto) presso il centro curante erano previste: 1) per il braccio EI in caso di un calo del FEV1 del 10% o di un peggioramento di almeno 2 sintomi del CFRSD rispetto al baseline, rilevati dal sistema di telemonitoraggio domiciliare che allerta i medici curanti; 2) nel braccio UC in caso di richiesta diretta telefonica da parte del paziente. L'outcome primario dello studio era rappresentato dalla variazione del FEV1 (in litri) a 52 settimane rispetto al baseline. Outcomes secondari riguardavano la valutazione della qualità della vita attraverso i questionari standardizzati CFQR e CFRSD; la valutazione di altri parametri spirometrici (FEV1% del predetto, FVC, FEF25-75%); il tempo (espresso in giorni) intercorso fino alla prima riacutizzazione e tra questa e la successiva; il numero e la durata delle ospedalizzazioni; un cambiamento di prevalenza dello *Pseudomonas aeruginosa* e dello *Stafilococco aureo*; la valutazione del peso complessivo delle procedure del protocollo.

Sono stati arruolati 267 pazienti tra ottobre 2011 e giugno 2014, quando l'arruolamento è stato interrotto in seguito ad un'analisi di futilità post hoc dell'endpoint primario (è stato comunque raggiunto l'83% della dimensione campionaria prevista). Le caratteristiche dei pazienti al baseline nei due bracci di arruolamento erano omogeneamente distribuite (vedi tabella 2). 54 pazienti non hanno completato lo studio (33 nel gruppo EI e 21 nel gruppo UC), nella maggior parte dei casi su decisione presa dal paziente stesso. Nel gruppo EI l'aderenza alle trasmissioni è stata bassa (il 50% dei pazienti ha effettuato 1 trasmissione settimanale per almeno l'80% delle settimane di follow-up previste, solo il 19% ne ha effettuate 2); tuttavia sono state effettuate 524 segnalazioni di allerta al centro curante, riguardanti 97 pazienti (72%), caratterizzate prevalentemente da cali spirometrici. Nonostante ciò lo studio non ha documentato differenze tra i due gruppi riguardo l'outcome primario



(il cambiamento assoluto del FEV1 alla settimana 52 è stato di -0.08 litri nel gruppo EI e di -0.07 litri nel gruppo UC). Le differenze principali tra i 2 gruppi si sono osservate riguardo le visite non programmate (vedi tabella 3): rispetto al gruppo UC, nel gruppo EI si evidenziano un maggior numero di visite in acuto, una maggiore percentuale di trattamenti con antibiotici orali, una ridotta percentuale di trattamenti endovenosi ed un maggior numero di pazienti con mancato recupero del FEV1 (entro il 5% del valore pre-terapia) al termine del trattamento antibiotico. Una tendenza al miglioramento per quanto riguarda il BMI e la qualità della vita (CFQR e CFRSD) è stata osservata nel gruppo EI, pur non raggiungendo un valore statisticamente significativo. Come prevedibile, il peso del protocollo è risultato maggiore nel gruppo EI e ciò potrebbe aver contribuito alla bassa aderenza. Non sono emerse differenze tra i 2 gruppi per gli altri outcomes considerati. Gli autori hanno concluso che, nonostante l'esito negativo dello studio imputato a diversi fattori (scarsa aderenza, ridotta numerosità del campione, difficoltà tecniche, criteri di allerta per il riconoscimento delle riacutizzazioni, uso differente e forse non ottimale degli antibiotici), il telemonitoraggio domiciliare è uno strumento efficace nel riconoscimento precoce delle riacutizzazioni infettive ma ulteriori studi sono necessari per identificare l'approccio terapeutico più adeguato.

Table 2. Demographics and Baseline Characteristics by Study Arm

Characteristic	EI Arm (n = 135)	UC Arm (n = 132)	Total (n = 267)
Female sex, n (%)	68 (50%)	68 (52%)	136 (51%)
Age, yr, mean (SD)	26.5 (11.5)	27.8 (12.5)	27.1 (12.0)
Age distribution, n (%)			
14 to <18 yr	38 (28%)	39 (30%)	77 (29%)
18 to <30 yr	55 (41%)	41 (31%)	96 (36%)
≥30 yr	42 (31%)	52 (39%)	94 (35%)
Race, n (%)			
White	126 (93%)	125 (95%)	251 (94%)
Hispanic	6 (4%)	4 (3%)	10 (4%)
African American	2 (1%)	2 (2%)	4 (1%)
Unknown/other*	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
CFTR genotype, n (%)			
F508del homozygous	55 (41%)	65 (49%)	120 (45%)
F508del heterozygous	64 (47%)	55 (42%)	119 (45%)
Other	14 (10%)	10 (8%)	24 (9%)
Not available	2 (1%)	2 (2%)	4 (1%)
FEV ₁ , % predicted [†] , mean (SD)	80.0% (22.9%)	79.0% (24.7%)	79.5% (23.8%)
FEV ₁ , % predicted distribution, n (%)			
25 to <50%	18 (13%)	19 (14%)	37 (14%)
50 to <75%	33 (24%)	31 (23%)	64 (24%)
75 to <100%	60 (44%)	52 (39%)	112 (42%)
≥100%	24 (18%)	30 (23%)	54 (20%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -positive sputum, n (%)	70 (52%)	69 (52%)	139 (52%)

Definition of abbreviations: CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene; EI = early intervention; UC = usual care.

*"Other" refers to participants with two known non-ΔF508 cystic fibrosis mutations.

[†]FEV₁, % predicted was calculated using Wang/Hankinson age-dependent equations.

Table 3. Summary of Acute Visits

	EI Arm (n = 135)	UC Arm (n = 132)	P Value*	Total (n = 267)
Participants with at least one acute visit, n (%)	77 (57%)	38 (29%)	<0.001	115 (43%)
Distribution of acute visits per subject, n (%)				
0	58 (43%)	94 (71%)	<0.001	152 (57%)
1	37 (27%)	20 (15%)		57 (21%)
2-3	30 (22%)	17 (13%)		47 (18%)
≥4	10 (7%)	1 (1%)		11 (4%)
Total number of acute visits	153	64	0.818	217
Acute visits missing PE evaluation [†] , n (%)	16 (10%)	8 (12%)	0.642	24 (11%)
Acute visits not meeting protocol-defined PE [‡] , n (%)	29 (19%)	12 (19%)	1.000	33 (19%)
Requiring oral antibiotics [‡]	12 (41%)	4 (33%)	0.734	16 (48%)
Requiring intravenous antibiotics	4 (14%)	4 (33%)	0.202	8 (24%)
Requiring inhaled antibiotics	4 (14%)	2 (17%)	1.000	6 (18%)
Requiring any antibiotics	14 (48%)	8 (67%)	0.325	22 (67%)
Requiring hospitalization	5 (17%)	4 (33%)	0.408	9 (27%)
Acute visits meeting protocol-defined PE [‡] , n (%)	108 (71%)	44 (69%)	0.871	152 (70%)
Requiring oral antibiotics [‡]	72 (67%)	19 (43%)	0.010	97 (64%)
Requiring intravenous antibiotics	35 (32%)	23 (52%)	0.027	58 (38%)
Requiring inhaled antibiotics	16 (15%)	10 (23%)	0.244	26 (17%)
Requiring any antibiotics	91 (84%)	39 (89%)	0.615	130 (86%)
Requiring hospitalization	31 (29%)	22 (50%)	0.015	53 (35%)

Definition of abbreviations: EI = early intervention; PE = pulmonary exacerbation; UC = usual care.

*All P values are based on Fisher's exact test.

[†]The denominator for percentages is based on the total number of acute visits in each study arm.

[‡]The denominator for percentages is based on the number of acute visits meeting/not meeting protocol-defined PE.

IL COMMENTO DEL CLINICO

Lo studio è ben progettato e condotto, con una buona validità esterna dei risultati (criteri d'inclusione poco restrittivi, mancanza di vincoli sull'intervento terapeutico per il trattamento delle riacutizzazioni infettive polmonari) e con una buona numerosità del campione nonostante l'interruzione anticipata dell'arruolamento.

Le ragioni del mancato raggiungimento dell'outcome prefissato sono state imputate dagli autori a diversi motivi, a mio parere sono principalmente 3:

1. La scarsa aderenza dei pazienti al programma di telemonitoraggio (il 50% dei pazienti ha trasmesso solo una volta alla settimana, solo il 19% ha trasmesso 2 volte). Il problema dell'aderenza è noto in FC, gli autori riportano un 20% di pazienti che ha interrotto anticipatamente lo studio (maggiore nel gruppo EI dove è stato evidenziato un maggior peso del protocollo rispetto al gruppo UC). Tuttavia gli autori sottolineano come non vi siano differenze tra pazienti aderenti e meno aderenti, ma questo confronto è stato fatto tra il gruppo di soggetti che ha trasmesso almeno una volta e i restanti pazienti che hanno trasmesso meno; a mio parere, di non esperto statistico, sarebbe stato utile confrontare il 19% (26 pazienti) di soggetti che ha trasmesso 2 volte con gli altri soggetti del gruppo EI per valutare se questo gruppo ristretto di "aderenti al protocollo" presentava dei benefici maggiori sugli outcomes considerati.
2. La durata dello studio: 52 settimane, soprattutto con i limiti di aderenza già sottolineati, non sono probabilmente sufficienti per evidenziare differenze tra i 2 gruppi. Studi precedenti, pur viziati dalla mancanza di randomizzazione e da bias di selezione, mostrano una tendenza a una maggiore stabilità clinica e ad un minore declino del FEV1 dei pazienti in telemonitoraggio domiciliare dopo diversi anni, che diventa statisticamente significativa dopo 10 anni di osservazione.
3. La mancata stratificazione del FEV1. I criteri d'inclusione prevedevano l'arruolamento di pazienti FC con un FEV1 >25% predetto; la popolazione studiata ha mostrato una buona funzionalità polmonare complessiva (solo il 38% dei pazienti presentava un FEV1 <75%); come riportato in letteratura, il telemonitoraggio ha un maggior impatto nei pazienti con FEV1 <50%, sarebbe stato opportuno pertanto stratificare i risultati in funzione della funzionalità respiratoria e includere nello studio un maggior numero di pazienti con malattia FC moderato-severa.

Non mancano tuttavia elementi positivi in questo studio: i soggetti inclusi nel gruppo EI hanno effettuato più controlli presso il centro curante, hanno riferito un miglioramento della qualità della vita e dei sintomi respiratori rispetto ai pazienti del gruppo UC. Ciò conferma che il telemonitoraggio è utile nel riconoscimento precoce delle riacutizzazioni infettive polmonari e rafforza il fatto che alla lunga questi dati possano favorire una maggiore stabilità clinica e spirometrica.

Anche la differenza nei trattamenti antibiotici tra i due gruppi (maggiore uso di antibiotici orali e minore necessità di trattamenti endovenosi nel gruppo EI) potrebbe essere considerata positivamente, come a dire che il riconoscimento precoce della riacutizzazione infettiva fa sì che il suo grado di gravità sia più lieve, tale da poter essere trattata con antibiotici orali nella maggior parte dei casi. Gli autori tuttavia interpretano negativamente questo dato, correlando l'uso maggiore degli antibiotici orali con una minore risposta al trattamento, che si traduce in una minore percentuale di recupero del FEV1 pre-riacutizzazione nel gruppo EI.

Pur concordando con le conclusioni degli autori sulla necessità di studi mirati ad ottimizzare il trattamento delle riacutizzazioni infettive, ritengo che questo studio evidenzi le potenzialità del telemonitoraggio e che gli studi futuri debbano considerare outcomes primari differenti dal declino del FEV1 e più vicini al benessere del paziente (qualità della vita, riduzione del numero dei trattamenti endovenosi e delle ospedalizzazioni, ecc.) e che occorra cercare di migliorare l'aderenza dei pazienti al protocollo.

Federico Alghisi, Ospedale Bambino Gesù, Roma
(federico.alghisi@opbg.net)



IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Disegno	Studio randomizzato, in aperto, multicentrico, a due bracci
Randomizzazione	I partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 dopo la conferma dell'eleggibilità, utilizzando un algoritmo di randomizzazione adattiva (vedi supplemento online)
Allocation concealment	Non descritto
Cecità	Non presente
Tipo di analisi dei dati	Tutte le analisi primarie e secondarie erano basate sulla popolazione intention-to-treat (ITT), definita come tutti i partecipanti randomizzati. Una popolazione "per protocollo" è stata definita come il sottogruppo della popolazione ITT senza violazioni importanti del protocollo. Ulteriori analisi di sensibilità dell'endpoint primario includevano la stima del cambiamento a 52 settimane tra coloro che avevano almeno l'80% di compliance nel braccio EI (early intervention).
Popolazione	Inclusione: almeno 14 anni di età, clinicamente stabili a inizio studio e con FEV1 % del predetto >25%.
Interventi studiati	<ul style="list-style-type: none"> • Braccio EI (early intervention): l'utilizzo di spirometri domiciliari e di sintomi respiratori riferiti dal paziente (diario sintomatologico FC [CFRSD]) (15), con compilazione bi-settimanale (Viasys AM2, CareFusion, Yorba Linda, CA), identificava le esacerbazioni polmonari e ne innescava il trattamento. Il sistema AM2 avvisava i siti di cura invitandoli a contattare i pazienti per una valutazione dell'esacerbazione in caso di (a) riduzione del FEV1 (lt) di oltre il 10% (b) CFRSD peggiorati in due o più degli otto sintomi respiratori. • Braccio UC (controllo, usual care) avevano visite trimestrali al centro FC e visite ulteriori in caso di richiesta dei pazienti alla linea telefonica del triage clinico (vedi pubblicazione precedente [16]).
Outcomes	<p>Outcome primario: la variazione del FEV1 (litri) in 52 settimane. Test di funzionalità polmonare eseguiti secondo gli standard della American Thoracic Society (18-20).</p> <p>Outcome secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> - variazione in 52-sett di CFQ-R (21), CFRSD (15), FEV1,% predetto, FVC, FEF25-75% - Tempo alla prima esacerbazione - Tempo tra la prima e la seconda esacerbazione - Numero di ospedalizzazioni e di giorni di ospedalizzazione - Prevalenza di Pseudomonas aeruginosa e Staphylococcus aureus <p>Valutazione globale del carico del protocollo, su scala 0-10 (10 = max)</p>
Conflitto di interesse	Le dichiarazioni degli autori sono disponibili con il testo di questo articolo su www.atsjournals.org
Registrazione	ClinicalTrials.gov, NCT01104402.
Metodi statistici	Nell'analisi primaria, è stato utilizzato un modello lineare a effetti misti per stimare la differenza tra i due gruppi nelle variazioni di FEV1 in 52 settimane. Utilizzati, come effetti random con covarianza non strutturata, la pendenza e l'intercetta del modello per stimare la differenza nella variazione media di 52 settimane nel FEV1 tra i due bracci, come risposta ai predittori: (FEV1% basale <50%, 50-75%, >0,75%), età (14-18 anni, >19 anni), trattamento, tempo in settimane e interazione tra trattamento e tempo. Per stimare il cambiamento dal basale a 52 settimane è stata utilizzata la pendenza dell'interazione trattamento x tempo.
Calcolo di n	Per ulteriori metodi di analisi, inclusi i modelli multivariati e la stima della dimensione del campione, vedi il supplemento online. Lo studio è stato originariamente progettato per arruolare 140 partecipanti, per rilevare un cambiamento di 110 ml (DS, 22 ml) nella funzione polmonare in 52 settimane, con l'80% di potenza e assumendo una percentuale di abbandoni del 7%. Nell'agosto 2012, dopo l'aggiunta di 12 nuovi centri, l'arruolamento è stato modificato a 320 partecipanti (160 per braccio) con conseguente capacità di rilevare una differenza minore (72 ml) con l'80% di potenza.
Altro	Gli esiti di sicurezza sono stati monitorati durante lo studio da un comitato indipendente di monitoraggio dei dati (DMC), approvato dai funzionari NHLBI. Dopo un'analisi di futilità post hoc dell'endpoint primario, il DMC ha raccomandato di interrompere l'arruolamento dal 24 giugno 2014; è stato comunque raggiunto l'83% (267 su 320) della dimensione campionaria prevista.

Si tratta di un trial ben costruito, uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico, a due bracci. E' incoraggiante leggere ogni tanto uno studio randomizzato su un intervento non farmacologico.

Non è descritta la modalità di occultamento della sequenza di randomizzazione; non è presente cecità (sarebbe stata augurabile la cecità dei valutatori degli outcomes).

Tutte le analisi primarie e secondarie erano basate sulla popolazione intention-to-treat (ITT, tutti i partecipanti randomizzati). Una popolazione "per protocollo" è stata definita come il sottogruppo della popolazione ITT senza violazioni importanti del protocollo. Ulteriori analisi di sensibilità dell'endpoint primario includevano la stima del cambiamento a 52 settimane tra coloro che avevano almeno l'80% di compliance nel braccio EI (early intervention).

L'analisi statistica è pertinente e ben descritta.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE

Le esacerbazioni polmonari acute sono eventi frequenti e critici in pazienti con fibrosi cistica (FC). Risultano in perdita permanente della funzione polmonare, peggioramento della qualità della vita e incremento della mortalità. Sebbene non esista una definizione ampiamente accettata di esacerbazione polmonare, generalmente si evidenziano un aumento dei sintomi respiratori (es. aumento della tosse, produzione di espettorato, mancanza di respiro) accompagnati da una diminuzione della funzionalità polmonare. Al momento non ci sono linee guida che indichino quali siano i migliori protocolli di trattamento con antibiotici (es. durata, dosaggio e modalità) o se sia meglio un trattamento domiciliare o ospedaliero. In aggiunta, quali siano i benefici di terapie coadiuvanti, come gli steroidi, non è completamente chiaro. Quindi, come e quando intervenire nel caso di una esacerbazione polmonare rimane un argomento molto dibattuto. Studi indirizzati a valutare sia quantitativamente -tramite monitoraggio della funzionalità polmonare- che qualitativamente -tramite sintomi riferiti dal paziente- le esacerbazioni polmonari sono parte integrante della ricerca clinica. Il monitoraggio della funzionalità polmonare ha il vantaggio di essere non invasivo, riproducibile, può essere eseguito frequentemente e quotidianamente dai pazienti a casa e, in alcuni casi, può essere automaticamente trasmesso per via telefonica o elettronica ad un ospedale. È risultata una procedura utile per la diagnosi precoce delle complicanze da trapianto polmonare (Robson KS, West AJ. Improving survival outcomes in lung transplant recipients through early detection of bronchiolitis obliterans: daily home spirometry versus standard pulmonary function testing. *Can J Respir Ther.* 2014 Spring;50(1):17-22) ed anche un recente studio italiano indica un miglioramento significativo della funzionalità respiratoria in pazienti con FC (Murgia F, Bianciardi F, Solvoll T, Tagliente I, Bella F, Carestia A, Bella S. Telemedicine home program in patients with cystic fibrosis: results after 10 Years. *Clin Ter.* 2015 Nov-Dec;166(6):e384-8).

Rispetto a studi precedenti, lo studio riportato da Lechtzin et al. è il primo studio clinico su larga scala, multicentrico e randomizzato, che utilizza sia un'analisi quantitativa - con spirometri domiciliari- che qualitativa -con sintomi respiratori riferiti dal paziente- per identificare le esacerbazioni polmonari e iniziare il trattamento precoce. Nonostante i risultati incoraggianti di studi precedenti in ambito FC, questo studio, così come disegnato, non dimostra efficacia clinica. Lo studio dimostra la possibilità di rilevare le riacutizzazioni in modo più frequente utilizzando strumenti dal proprio domicilio. Purtroppo però il semplice rilevamento delle riacutizzazioni in modo anche più frequente non è sufficiente e non ha un migliore impatto clinico sulla funzionalità respiratoria. Si potrebbe pensare che l'aderenza al protocollo possa spiegare i risultati negativi ma non è questo il caso, come dimostra l'analisi dei sottogruppi di pazienti.

I pazienti sottoposti a monitoraggio presso il domicilio hanno avuto visite più frequenti rispetto al gruppo controllo e di conseguenza un trattamento più frequente con l'uso di antibiotici orali e meno frequente per via endovenosa. Nonostante un diverso approccio di trattamento non si sono evidenziate differenze tra i due gruppi, indicando che anche un diverso approccio alla terapia (orale verso endovena) potrebbe non essere determinante.

La presenza di infezioni batteriche polmonari persistenti da *P. aeruginosa* e *S. aureus* possono diventare aggressive causando episodi di esacerbazioni polmonari. Nel caso di questo studio la prevalenza di entrambi i batteri non era differente tra i due gruppi di osservazione e non si evidenziavano nuove infezioni durante il periodo di osservazione.

Vengono riportate diverse limitazioni dello studio tra cui le principali: 1) legate alla difficoltà di utilizzo di sistemi tecnologici da parte del paziente FC; 2) il criterio utilizzato per comunicare un'episodio di riacutizzazione; 3) le caratteristiche dei pazienti FC arruolati che presentavano una buona funzionalità respiratoria (solo il 38% aveva meno del 75% di FEV1); 4) l'effetto confondente di altri farmaci.

Lo studio non è conclusivo ma apre ulteriori domande volte a comprendere meglio la fisiopatologia che porta i pazienti FC ad esacerbazioni acute polmonari per poi pensare allo sviluppo di approcci migliori. La ricerca si sta indirizzando a comprendere meglio quali caratteristiche presenta l'ambiente polmonare sia dal punto di vista microbiologico che infiammatorio nei pazienti con FC in presenza di esacerbazioni polmonari. Si stanno compiendo notevoli sforzi per identificare il microbioma e definire una mappa metabolica con la speranza che si possano identificare potenziali biomarcatori della progressione della malattia e si possa arrivare ad una diagnosi precoce di esacerbazioni polmonari. Queste informazioni dovrebbero permetterci di definire la connessione tra infiammazione, esacerbazioni polmonari e declino della funzionalità polmonare. E' auspicabile che l'integrazione di nuovi studi di ricerca di base potrà portare a migliorare anche il disegno di studi clinici e dimostrare efficacia terapeutica.

Alessandra Bragonzi, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano
(bragonzi.alessandra@hsr.it)



REPAGLINIDE VERSUS INSULIN FOR NEWLY DIAGNOSED DIABETES IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A MULTICENTRE, OPEN LABEL, RANDOMISED TRIAL

Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Staab D, Hebestreit A, Naehrlich L, Nickolay T, Prinz N, Holl RW, CFRD Study Group

Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6:114-21

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio multicentrico comparativo randomizzato-controllato, in aperto, che ha coinvolto 49 centri di 4 nazioni europee (Austria, Germania, Francia, Italia). La popolazione in studio è rappresentata da pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC), di età superiore ai 10 anni, con recente diagnosi di diabete secondario (CFRD), effettuata attraverso l'esecuzione della curva da carico orale di glucosio (OGTT) nei 6 mesi antecedenti all'arruolamento, ripetuta una seconda volta per conferma diagnostica. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con grave malattia respiratoria e/o epatica, diagnosi di diabete tipo 1 o chetoacidosi, storia di precedenti trattamenti per diabete, trapiantati, e pazienti sottoposti a nutrizione enterale o parenterale per più di 4 settimane.

L'obiettivo dello studio è stato quello di comparare l'efficacia e la sicurezza di un antidiabetico per uso orale (repaglinide) con il trattamento gold-standard del CFRD rappresentato dall'insulina per via sottocutanea. I 2 bracci di trattamento prevedevano la somministrazione prima dei pasti principali di: a) repaglinide 0.5 mg per 3 volte/die (range 0.75-12 mg/die in base ai valori glicemici durante lo studio) o b) insulina ACTRAPID HM somministrata alla dose iniziale di 0.05 UI/kg per 3 volte al giorno (eventuali successive modifiche in base ai valori glicemici). L'outcome principale era rappresentato dalla variazione della concentrazione dell'HbA_{1c} dopo 24 mesi di studio rispetto al baseline. Outcomes secondari erano rappresentati dalla variazione della concentrazione dell'HbA_{1c} dopo 12 mesi di studio rispetto al baseline, dalla variazione di BMI Z-score, FEV₁ e FVC a 12 e 24 mesi rispetto al baseline e dalla modifica dei profili glicemici durante l'intervento terapeutico.

I pazienti arruolati sono stati 75 di cui 4 esclusi prima dell'inizio del trattamento mentre 30 pazienti (16 nel gruppo insulina e 14 nel gruppo repaglinide) hanno interrotto anticipatamente lo studio a causa soprattutto di un controllo glicemico insoddisfacente o di una scarsa aderenza terapeutica. I risultati non hanno evidenziato differenze significative tra i due gruppi per gli outcomes considerati né per gli eventi avversi che sono stati rappresentati principalmente da sintomi respiratori legati alla patologia di base; le tabelle 1 e 2 mostrano rispettivamente le caratteristiche dei due gruppi al baseline ed il confronto durante lo studio. Gli autori concludono che la repaglinide è un trattamento efficace e sicuro quanto l'insulina.

	Repaglinide group (n=33)	Insulin group (n=38)
Age (years)	21.9 (8.5)	22.4 (9.2)
Girls	20 (61%)	22 (58%)
Boys	13 (39%)	16 (42%)
HbA _{1c} concentration (% mmol/mol)	6.4 (0.9), 46.0 (9.9)	6.6 (0.7), 48.6 (7.1)
BMI (kg/m ²)	20.7 (3.8)	19.9 (2.8)
BMI Z score	-0.6 (1.1)	-0.8 (1.1)
FEV ₁ (% predicted)	69.4 (22.4)	65.2 (23.9)
FVC (% predicted)	79.6 (18.7)	78.2 (18.7)
Blood glucose concentration		
Fasting (mmol/L)*	5.5 (1.1)	6.1 (1.3)
2 h postprandial after breakfast (mmol/L)*	6.8 (1.5)	7.1 (2.8)
Before lunch (mmol/L)*	5.6 (1.9)	6.2 (2.3)
2 h postprandial after lunch (mmol/L)*	7.0 (1.7)	7.1 (1.9)
Before supper (mmol/L)*	5.9 (2.3)	6.6 (1.4)
2 h postprandial after supper (mmol/L)*	7.4 (1.4)	8.0 (3.0)

Data are mean (SD) or number (%). FEV₁-forced expiratory volume in 1 s. FVC-forced vital capacity. *Derived from blood glucose profiles with six values at each stated time.

Table 1: Baseline characteristics of patients

	Repaglinide group	Insulin group	Mean group difference (95% CI)	p value*
HbA_{1c} concentration				
Baseline	6.4 (0.9), 46.0 (9.9)	6.6 (0.7), 48.6 (7.1)	-	-
At 12 months (% mmol/mol)	6.2 (0.8), 44.2 (8.3)	6.7 (1.4), 49.7 (8.1)	-0.3 (-0.8 to 0.2)	0.26
Change from baseline to 12 months (% mmol/mol)	0.2 (0.6), 2.2 (7.0)	-0.1 (1.2), -1.1 (3.5)	-1.2 (-2.0 to 0.8)	-
At 24 months (% mmol/mol)	6.7 (0.7), 43.9 (7.4)	6.8 (1.4), 51.0 (8.1)	-0.4 (-1.1 to 0.2)	0.15
Change from baseline to 24 months (% mmol/mol)	0.2 (0.7), 1.7 (8.1)	-0.2 (1.2), -2.7 (4.5)	-4.4 (-5.5 to 2.7)	-
BMI Z score				
Baseline	-0.6 (1.1)	-0.8 (1.1)	-	-
At 12 months	-0.7 (1.1)	-0.7 (1.1)	-	-
Change from baseline to 12 months	-0.1 (2.4)	0.1 (2.4)	0.3 (0.1 to 0.5)	0.01
At 24 months	-0.8 (1.2)	-0.8 (1.1)	-	-
Change from baseline to 24 months	-0.2 (2.6)	0.0 (2.4)	0.2 (-0.1 to 0.5)	0.25
FEV₁, percentage of predicted				
Baseline	67.7 (27.7)	65.4 (24.1)	-	-
At 12 months	67.5 (28.4)	63.4 (27.2)	-	-
Change from baseline to 12 months	-0.8 (8.7)	-1.7 (10.8)	1.1 (-1.1 to 3.2)	0.46
At 24 months	63.4 (22.4)	62.8 (24.2)	-	-
Change from baseline to 24 months	-3.3 (9.2)	-2.2 (10.4)	0.0 (-5.1 to 5.2)	0.99
FVC percentage of predicted				
Baseline	78.0 (18.6)	78.6 (18.5)	-	-
At 12 months	77.8 (19.2)	77.5 (19.1)	-	-
Change from baseline to 12 months	-0.5 (5.3)	-0.8 (10.4)	0.7 (-1.8 to 1.3)	0.72
At 24 months	77.0 (19.0)	77.1 (19.4)	-	-
Change from baseline to 24 months	-1.0 (7.4)	-0.6 (9.2)	1.4 (-1.6 to 0.4)	0.17
Blood glucose concentration (mmol/L)				
Baseline	6.4 (1.2)	6.8 (1.4)	-	-
Mean change†	-0.0 (0.1)	-0.0 (0.2)	-0.3 (-0.2 to 0.1)	0.44
Median change†	0.0 (0.1)	-0.1 (0.4)	-0.1 (-0.2 to 0.0)	0.17
Maximum change†	-0.0 (0.1)	0.1 (0.3)	0.1 (-0.2 to 0.4)	0.66
Minimum change†	-0.0 (0.1)	-0.0 (0.1)	-0.1 (-0.1 to 0.1)	0.16

Data are mean (SD) or mean (95% CI). Raw data were available for 30 patients in the repaglinide group and 37 in the insulin group at baseline, 20 patients and 34 patients, respectively, after 12 months, and 22 and 23 patients, respectively after 24 months. Changes are calculated from imputed data (missing values imputed with available measurements before and after the missing visit, based on linear interpolation; if information was missing at the end of the time series, only one value was imputed [last observation carried forward for one visit]). Usage for blood glucose profiles, which were used only to measure data due to inconsistent recording. FEV₁-forced expiratory volume in 1 s. FVC-forced vital capacity. *Derived from linear regression models with the difference between measurements at 12 and 24 months versus baseline as the dependent variable and treatment group as the categorical independent variable, adjusted for age and sex. †Calculated from blood glucose profiles documented on the first day of each month with six values taken from each of fasting, 2 h postprandial after breakfast, before lunch, 2 h postprandial after lunch, before supper, and 2 h postprandial after supper, measured by finger prick testing in 20 patients in the repaglinide and 36 in the insulin therapy group; changes from baseline to 12 and 24 months were not measured due to inconsistent within-patient recording of monthly blood glucose profiles.

Table 2: Absolute values and changes from baseline for primary and secondary efficacy parameters

COMMENTO DEL CLINICO

Il CFRD rappresenta la complicanza extra-polmonare più frequente della malattia FC. La sua incidenza aumenta con l'età ed il suo mancato riconoscimento e/o una gestione terapeutica non ottimale influenzano negativamente la funzionalità polmonare e lo stato nutrizionale dei pazienti FC, entrambi determinanti per la sopravvivenza. È pertanto essenziale un trattamento farmacologico appropriato che, secondo le linee guida attuali, è rappresentato dall'insulina per via sottocutanea.

Il presente studio evidenzia come la repaglinide offra lo stesso profilo di efficacia e sicurezza dell'insulina, sottolineandone i punti di forza che sono rappresentati dalla scarsa presenza di effetti collaterali e dalla somministrazione per os che costituisce il vero vantaggio rispetto all'insulina in termini di carico terapeutico. Tuttavia, pur essendo importante avere a disposizione un'alternativa terapeutica meno impegnativa e più pratica per il paziente, questo studio non mostra altri aspetti utili da un punto di vista clinico. Innanzi tutto la numerosità del campione analizzato non è adeguata per stabilire quale dei due trattamenti sia più efficace, complice la presenza di una significativa percentuale di drop-out durante lo studio per motivi sostanzialmente legati ad uno scarso controllo clinico e ad una aderenza terapeutica non ottimale, problematiche comuni anche al di fuori dei trials clinici. In secondo luogo, la scelta dell'outcome primario (variazione della concentrazione dell'HbA_{1c}) non appare la più appropriata. L'HbA_{1c} non costituisce, infatti, un criterio diagnostico affidabile per il CFRD ed è spesso normale nei pazienti FC: anche in questo studio i valori sono risultati normali già al baseline in una popolazione di pazienti asintomatica e diagnosticata recentemente attraverso l'OGTT, ed era pertanto difficile aspettarsi variazioni significative durante lo studio, vista anche la scarsa numerosità del campione. Altri outcomes, al contrario, avrebbero dovuto essere considerati e valutati in aggiunta ai parametri di funzionalità respiratoria (FEV1, FVC) e nutrizionali (BMI Z-score), in quanto rilevanti da un punto di vista clinico in FC: il numero di riacutizzazioni e di ospedalizzazioni, e la qualità di vita.

Un'altra considerazione va fatta riguardo i regimi terapeutici utilizzati nello studio che prevedevano la somministrazione di ipoglicemizzanti orali e insulina rapida prima dei pasti principali; non è stata studiata l'insulina a lento rilascio che, al contrario, viene spesso utilizzata nella pratica clinica. Attualmente non è noto quale sia il regime terapeutico più efficace per il trattamento del CFRD (insulina rapida e/o a lento rilascio, ipoglicemizzanti orali) ed è possibile che siano necessari schemi terapeutici differenti in base alle caratteristiche dei pazienti e dei profili glicemici. È auspicabile pertanto la realizzazione di studi clinici che utilizzino i test più sensibili per la diagnosi di CFRD (il monitoraggio glicemico continuo è considerato da alcuni autori il più sensibile in quanto in grado di rilevare escursioni glicemiche non identificabili con l'OGTT) e che considerino i differenti trattamenti utilizzati nella pratica clinica, correlandoli ad outcomes clinici rilevanti a livello prognostico (numero di riacutizzazioni infettive ed ospedalizzazioni, declino del FEV1, ecc.), calcolando attentamente la numerosità del campione necessaria per l'attendibilità dei risultati, che tenga conto dei possibili drop out dei pazienti.

Federico Alghisi, Ospedale Bambino Gesù, Roma
(federico.alghisi@opbg.net)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Disegno	Studio randomizzato, in aperto, multicentrico
Randomizzazione	L'Istituto di Epidemiologia e Biometria medica dell'Università di Ulm, Germania, ha generato (tabella di numeri casuali) e tenuto la sequenza di randomizzazione. Randomizzazione a blocchi di 10 e stratificata per sesso ed età (10-15 anni / più di 15 anni). Assegnazione 1:1 via fax.
Allocation concealment	Non descritto
Cecità	I pazienti, il personale, i valutatori degli outcomes e gli analisti dei dati erano a conoscenza del trattamento
Tipo di analisi dei dati	L'analisi primaria è stata effettuata per intention-to-treat (ITT) modificata, in pazienti che non avevano violazioni del protocollo tali da influenzare l'interpretazione dell'esito della terapia e che hanno completato il trattamento o lo hanno interrotto a causa della mancanza di efficacia (in questo caso sono stati utilizzati i valori dell'ultima visita disponibile). Esclusi dall'analisi ITT modificata i pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento dello studio, o che non hanno partecipato a una visita di follow-up dopo l'inizio del trattamento.
Popolazione	49 centri di fibrosi cistica in Austria, Francia, Germania e Italia Inclusione: almeno 10 anni di età, diagnosi di fibrosi cistica, e diagnosi di diabete sulla base di due risultati OGTT consecutivi nei 6 mesi precedenti. Esclusione: diabete di tipo 1, cheto-acidosi diabetica, diabete precedentemente trattato con farmaci antidiabetici orali o insulina, trapianto di organi solidi, insufficienza polmonare o epatica grave, gravidanza, alimentazione tramite gastrostomia percutanea endoscopica o sondino nasogastrico o nutrizione parenterale totale per più di 4 settimane.



Interventi studiati	<ul style="list-style-type: none"> Gruppo Repaglinide: la terapia iniziale era di 0,5 mg al giorno, in tre dosi, prima di ogni pasto principale. Possibili aumento a 1 mg/giorno o riduzione a 0,25 mg/giorno (in base alle glicemie rilevate con puntura delle dita, 2 ore dopo ogni pasto), per raggiungere un target glicemico di 3,9-8,9 mmol/L. Se la maggior parte dei valori misurati era superiore a 8,9 mmol/L, erano ammessi ulteriori aumenti della dose dalla fine della prima settimana dopo l'inizio del trattamento. La dose totale massima di Repaglinide era di 12 mg/giorno (3 dosi di 4 mg). In caso di ipoglicemia sintomatica o glicemia <2,8 mmol/L, 2 ore dopo la somministrazione postprandiale o prima del successivo pasto principale, la dose di Repaglinide poteva essere ridotta a partire dall'inizio del giorno successivo. I pazienti potevano cambiare le dosi da soli o, nell'incertezza, contattando i medici nei centri dove si svolgeva lo studio. Il gruppo insulina si auto-iniettava insulina umana (Actrapid HM, Novo Nordisk, Mainz, Germania) tre volte al giorno, 20-30 minuti prima di ogni pasto principale. I pazienti potevano richiedere una formulazione alternativa, la decisione veniva presa dai medici dei centri. I pazienti asintomatici iniziavano con 0,55 UI/kg di peso per iniezione (dose giornaliera totale 0,15 UI/kg di peso corporeo). Le dosi venivano modificate in base alla glicemia misurata con puntura del dito 2 ore dopo l'iniezione. Possibili aumenti o riduzioni settimanali della dose a partire dalla fine della prima settimana dopo l'inizio del trattamento, sulla stessa base del gruppo della Repaglinide.
Outcomes	<p>Dopo la randomizzazione e la partecipazione a un programma iniziale di educazione al diabete correlato alla fibrosi cistica, i pazienti venivano invitati a partecipare a visite trimestrali di follow-up presso i centri partecipanti allo studio. In ogni visita venivano rilevati: altezza, peso, BMI z-score, funzione polmonare (FEV1 e FVC, % predetto), profilo glicemico (valutato dai pazienti il primo giorno di ogni mese con misurazioni prima e 2 ore dopo ciascun pasto principale e registrate nei diari), HbA1c, frequenza di ipoglicemia sintomatica, terapia concomitante, assunzione di antibiotici (per via endovenosa, per via inalatoria e orale). Inoltre tempo di protrombina, transaminasi, γ-GT, fosfatasi alcalina, LDH, creatinina ed elettroliti 3, 6, 12 e 24 mesi dopo l'inizio del trattamento.</p> <p>L'outcome primario era il controllo glicemico, valutato mediante variazione media della concentrazione di HbA1c dal basale a 24 mesi dopo l'inizio del trattamento.</p> <p>Gli esiti secondari erano: variazioni medie nella concentrazione di HbA1c dal basale a 12 mesi di trattamento, variazioni medie nel BMI-z score, FEV1 e FVC dal basale a 12 mesi e 24 mesi e le variazioni dei profili di glucosio nel sangue durante l'intervento.</p> <p>In un'analisi post-hoc, sono state confrontate le proporzioni di pazienti nei due gruppi che avevano concentrazioni di HbA1c inferiori a 7,0% (53,0 mmol/l) al basale e dopo 12 e 24 mesi.</p> <p>Dati sulla qualità della vita non riportati.</p> <p>Eventi avversi definiti come nuovi eventi clinici o variazioni sfavorevoli nella situazione clinica di un paziente durante o dopo il trattamento di studio, indipendentemente dal fatto che il trattamento ne fosse giudicato la causa.</p> <p>6 categorie: gastrointestinale; polmonare; ipoglicemia; iperglicemia; infezione virale; altro.</p> <p>Definiti "gravi" gli eventi avversi che causavano morte, minaccia per la vita, gravi menomazioni o malformazioni congenite in nati da partecipanti allo studio, necessità di prolungato ricovero ospedaliero, o di intervento medico per evitare questi effetti.</p> <p>In caso di assenza di informazione sulla presenza di ipoglicemia sintomatica, ipotizzata ai fini dell'analisi la sua assenza.</p> <p>Ipoipoglicemia grave definita come qualsiasi sintomo clinico di ipoglicemia che necessita dell'aiuto di un'altra persona.</p>
Conflitto di interesse	<p>I finanziatori dello studio non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nella loro analisi e interpretazione, e nella stesura del rapporto.</p> <p>Il corresponding author aveva pieno accesso a tutti i dati dello studio e aveva la responsabilità finale della decisione di presentare la pubblicazione.</p>
Registrazione	ClinicalTrials.gov, NCT00662714.
Metodi statistici	<p>Utilizzati modelli lineari per valutare le differenze tra i gruppi nei risultati del trattamento.</p> <p>Risultati a 12 mesi: medie disponibili tra 9 e 15 mesi dal basale.</p> <p>Risultati a 24 mesi: medie disponibili tra 21 e 27 mesi dal basale.</p> <p>Tutte le analisi sono state aggiustate per età e sesso.</p> <p>Analisi di sensibilità sul cambiamento di HbA1c durante il trattamento.</p> <p>In un modello separato, la concentrazione basale di HbA1c è stata aggiunta all'età e al sesso come potenziale fattore confondente.</p> <p>Utilizzati ulteriori modelli che includevano l'età, il sesso e HbA1c basale, più il centro di trattamento come un effetto casuale e l'interazione età x sesso, nonché il tempo individuale di esposizione all'intervento.</p> <p>Valori di $p < 0,05$ per confutare l'ipotesi nulla (nessuna differenza tra i gruppi di trattamento).</p>

Calcolo di n	<p>La dimensione del campione è stata determinata come descritto in precedenza. In breve, sono stati utilizzati dati retrospettivi di HbA1c di un database del Christiane Herzog Cystic Fibrosis Center, Hannover Medical School, Hannover, Germania. 132 misurazioni entro i primi 2 anni dalla diagnosi di diabete, prelevate da 44 pazienti FC che avevano almeno 10 anni alla diagnosi di diabete, hanno fornito una concentrazione media di HbA1c di 5,6% (SD 1,5%; 37,7 mmol/mol [16,4 mmol/mol]). All'interno di un gruppo simile di pazienti dello stesso database, di età superiore a 10 anni ma senza diabete, 763 misurazioni hanno prodotto una concentrazione media di HbA1c di 4,6% (0,7%, 26,8 mmol/mol [7,4 mmol/mol]).</p> <p>Assunta come clinicamente rilevante una differenza tra i due gruppi di trattamento pari a 1,0% (10,9 mmol/mol, l'intervallo di variazione individuale, specialmente nei bambini e giovani adulti). Due anni di trattamento sono stati considerati sufficienti per mostrare anche piccole differenze tra i gruppi di trattamento.</p> <p>Utilizzato il programma nQuery (versione 7.0) per calcolare il numero di pazienti necessari da includere in ogni gruppo con questi parametri: n=37 con 80% di potenza e p <0,05; vedi appendice.21</p>
Altro	<p>Sono stati valutati i dati grezzi per l'esito primario e i dati imputati per le variazioni della concentrazione di HbA1c, BMI-z score, FEV1 e FVC.</p> <p>I valori mancanti sono stati compilati per interpolazione lineare tra le misure disponibili prima e dopo il dato mancante. In caso di dati mancanti alla fine delle serie temporali, stimato un solo valore (l'ultima osservazione riportata). Poiché erano disponibili più valori HbA1c dai laboratori locali rispetto al laboratorio centrale, sono stati utilizzati i valori locali.</p> <p>Alla fine dello studio, vista l'incoerenza entro pazienti dei dati sui profili glicemici, sono stati utilizzati per l'analisi solo valori misurati.</p>

Una lunga storia

Lo studio viene registrato su clinicaltrials.gov (numero NCT00662714) nel 2008 ("First Posted: April 21, 2008") e nel protocollo si dichiara "Study Start Date: September 2001"¹. L'arruolamento dei pazienti va da marzo 2002 a dicembre 2009 (quasi otto anni per reclutare una settantina di soggetti).

Nel 2014 Viene pubblicato su *BMC Pediatrics* l'annuncio del protocollo², e nel frattempo iniziano a circolare alcuni dati preliminari, tanto che una *Review Cochrane*³ del 2016 riporta i risultati sull'outcome primario e su alcuni outcomes secondari. Nel 2017 finalmente la pubblicazione del presente articolo con i risultati completi.

Ci sono voluti 49 centri per reclutare 78 soggetti, di cui 68 inclusi nell'analisi! Tra l'altro, dei 78 soggetti reclutati (34 assegnati alla Repaglinide e 41 all'Insulina), 4 (1 e 3 rispettivamente) sono stati esclusi prima dell'inizio del trattamento e 30 (14 e 16) non hanno portato a termine il trattamento stesso. Il trial è stato dunque "salvato" dalla Intention to treat Analysis (ITT), eseguita su 67 soggetti (30 e 37). La "ITT modificata" è stata infatti eseguita in pazienti che non avevano violazioni del protocollo tali da influenzare l'interpretazione dell'esito della terapia e che hanno completato il trattamento o lo hanno interrotto a causa della mancanza di efficacia (in questo caso sono stati utilizzati i valori dell'ultima visita disponibile). Sono stati esclusi dall'ITT i pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento dello studio, o che non hanno partecipato a una visita di follow-up dopo l'inizio del trattamento.

Alcune note critiche

Nell'abstract dell'articolo si legge "we assessed the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs". Ma in realtà si parla solo di Repaglinide. Sembra questa una grave lacuna dei referees di *Lancet*.

Lo studio è randomizzato, in aperto, multicentrico. Finanziamento misto (tra i finanziatori anche Novo Nordisk, produttrice di entrambi i farmaci).

La sequenza di randomizzazione è stata generata centralmente. Randomizzazione 1:1 a blocchi di 10 e stratificata per sesso ed età (10-15 anni / più di 15 anni). Non è descritto l'occultamento della sequenza di randomizzazione (allocation concealment).

Lo studio è in aperto. I pazienti, il personale, i valutatori degli outcomes e gli analisti dei dati erano a conoscenza del trattamento. Queste ultime due categorie avrebbero potuto (dovuto) essere mantenute in cieco.

L'analisi statistica è robusta; ma è discutibile l'impianto dello studio. E' stato progettato uno studio di superiorità (ipotesi nulla: nessuna differenza tra i trattamenti) e poichè non si trovano differenze significative né clinicamente rilevanti, si conclude per la parità dei trattamenti ("Repaglinide for glycaemic control in patients with cystic-fibrosis-related diabetes is as efficacious and safe as insulin"). E' noto tra l'altro che l'ITT analysis tende ad attutire le differenze rispetto a una per protocol. Molto più opportuno sarebbe stato uno studio di non inferiorità (con ipotesi nulla R inferiore a 1) che avrebbe richiesto un numero di pazienti decisamente più elevato.

In conclusione, impressiona la generosa "promozione" della Repaglinide, considerata pari all'insulina sulla base di questo piccolo studio. Secondo i dati di Moran et al (2009)⁴, l'incidenza del diabete nei soggetti FC sarebbe pari a 3-4 nuovi casi /anno ogni 100 soggetti, con netto incremento dopo i 20 anni. Questo permette un rapido calcolo dei pazienti FC necessari per chi volesse condurre un trial di dimensioni auspicabilmente maggiori e di durata inferiore.



Riferimenti bibliografici

1. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT00662714&cntry=&state=&city=&dist=>
2. Ballmann MI, Hubert D, Assael BM, Kronfeld K, Honer M, Holl RW; CFRD Study group. Open randomised prospective comparative multi-centre intervention study of patients with cystic fibrosis and early diagnosed diabetes mellitus. *BMC Pediatr.* 2014 Mar 11;14:70. doi: 10.1186/1471-2431-14-70.
3. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD004730. DOI: 10.1002/14651858.CD004730.pub4.
4. Moran A et al. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Current Trends in Prevalence, Incidence, and Mortality. *Diabetes Care* 2009. 32:1626-31.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE

La prospettiva del ricercatore è completare i punti di vista di clinico e metodologo per comprendere il contributo di una ricerca all'evoluzione delle conoscenze in un certo ambito. Deve in particolare identificare le ipotesi esplicite e quelle implicite, e valutare se l'impianto sperimentale abbia messo alla prova le une e le altre permettendo di distinguere fatti e credenze.

Quale ipotesi i ricercatori hanno messo esplicitamente alla prova con quest'esperimento? Comparare l'efficacia di Insulina e di Repaglinide per trattare il diabete in Fibrosi Cistica di primo riscontro. Coerentemente, gli autori pervengono alla conclusione che insulina e Repaglinide hanno simile efficacia e sicurezza. Da questo deducono che la Repaglinide è un'alternativa valida e meno invasiva rispetto all'insulina.

Ma all'ipotesi esplicita corrisponde un'ipotesi che resta implicita: che i trattamenti siano efficaci. Infatti questo studio non avrebbe senso se nessuno dei due trattamenti lo fosse, perché i risultati sarebbero irrilevanti.

Abbastanza sorprendentemente, nessuna evidenza è stata presentata a sostegno di questa ipotesi implicita. In altri termini, questo studio non ha fornito ragioni per cui il diabete in Fibrosi Cistica dovrebbe essere trattato in fase iniziale. Su cosa si basa tuttavia l'idea, rimasta implicita, dell'efficacia dell'Insulina, il trattamento di riferimento, e della Repaglinide, il suo competitore? Per rispondere bisogna valutare quali effetti si attendevano i ricercatori, quali effetti hanno riscontrato e quali sono riportati in ricerche simili.

I ricercatori non hanno descritto quali effetti positivi si sarebbero attesi. Hanno però stabilito che l'endpoint primario dello studio fosse una differenza nell'effetto sull'HbA_{1c}, considerando clinicamente significativo un punto percentuale (protocollo, in appendice). Hanno inoltre riconosciuto (discussione) che la durata dello studio sarebbe stata insufficiente a determinare variazioni riscontrabili di stato di nutrizione, funzionalità respiratoria e mortalità.

I risultati non hanno mostrato in alcun momento qualche effetto significativo dei due trattamenti sull'HbA_{1c} rispetto al valore iniziale.

Dalla letteratura scientifica non ci si poteva però attendere altro: l'HbA_{1c} non è un marker sensibile di diabete in Fibrosi Cistica (1), tanto che spesso valori sono inizialmente normali o, come in questo studio, intorno al limite diagnostico per diabete (6,5%). Ma soprattutto, un trial analogo condotto da Moran et al (2) nel 2009 aveva reclutato pazienti diabetici senza iperglicemia a digiuno che avevano inizialmente un'HbA_{1c} intorno a 6,2%, che dopo un anno non era variata né con l'Insulina né con la Repaglinide né con placebo. Se ne poteva dedurre che Insulina, Repaglinide o placebo non influenzano il valore di HbA_{1c}.

Pertanto il risultato nullo riportato nove anni dopo su Lancet poteva essere ampiamente atteso. Di conseguenza i risultati di questo studio non hanno valore alcuno per confrontare l'efficacia dei trattamenti perché l'endpoint scelto non è adatto a dimostrarne l'efficacia. Come rilevato nel commento clinico, altre misure sarebbero state più opportune per documentare l'effetto dei trattamenti sulla glicemia, ammettendo però che l'effetto glicemico sia un importante marcatore di efficacia del trattamento.

In realtà non è per nulla scontato che l'efficacia del trattamento insulinico precoce in CF debba essere valutata con un endpoint glicemico. Studi fondamentali hanno mostrato che il trattamento insulinico è efficace non tanto per il controllo glicemico quanto per il mantenimento ed il recupero del calo ponderale, il rallentamento del declino della funzionalità respiratoria e la riduzione di mortalità generale (3).

Lo studio di Moran (2) ha mostrato un migliore effetto di insulina vs repaglinide sul BMI. Benché lo studio fosse molto accurato in quanto aveva documentato la tendenza naturale di questi parametri nel precedente anno in assenza di trattamento, la fase di intervento durava un solo anno e gli autori stessi avevano suggerito che dati più a lungo termine fossero necessari. Ancora sorprendentemente, lo studio pubblicato di Lancet dimentica di commentare l'efficacia del trattamento insulinico sul BMI, benché dopo un anno di trattamento insulinico venga riportata una significativa differenza tra l'effetto dell'insulina (BMI migliorato) rispetto alla Repaglinide (peggiolato). Eppure, questo supporta fortemente il riscontro precedente in quanto Moran et al. avevano testato formalmente l'efficacia di ogni trattamento rispetto alle condizioni basali ma non avevano potuto compararne gli effetti, comparazione realizzata con successo nello studio di Lancet. I due studi quindi forniscono l'evidenza complementare che permette di affermare che l'insulina e non la Repaglinide è efficace nel migliorare il BMI nel diabete

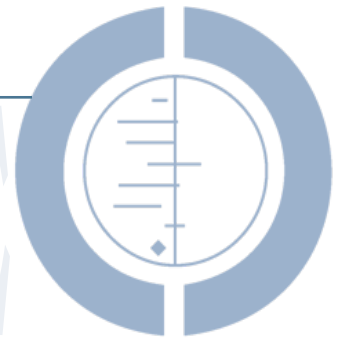
di primo riscontro in Fibrosi Cistica. Purtroppo nello studio di Lancet l'elevato numero di abbandoni limita fortemente la possibilità di trarre indicazioni relative al secondo anno di trattamento.

La conclusione dell'analisi critica di questo lavoro è quindi piuttosto inattesa: vero che Insulina e Repaglinide non hanno avuto effetti differenti su HbA_{1c} di pazienti con diabete in fibrosi cistica di primo riscontro, ma in realtà nessuno dei due trattamenti ha avuto effetto. È la spiegazione più probabile è che è stato scelto un parametro inadatto a documentare cambiamenti del metabolismo glicidico in questi pazienti. In considerazione però del fatto che l'efficacia del trattamento insulinico probabilmente non sta tanto nell'effetto ipoglicemizzante quanto in quello anabolizzante, questo studio diventa utile perché, in modo del tutto sottovalutato dagli autori, documenta l'efficacia e la superiorità del trattamento insulinico rispetto alla Repaglinide nel migliorare lo stato di nutrizione ad un anno, coerentemente con lo studio di Moran et al nel 2009.

Riferimenti bibliografici

1. Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2016;15:258–260
2. Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care* 2009;32: 1783–88
3. CF-related diabetes: Containing the metabolic miscreant of cystic fibrosis. Moheet A, Moran A. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Nov;52(S48):S37-S43

Alberto Battezzati, ICANS – Università degli Studi, Milano
(alberto.battezzati@unimi.it)



Antibiotici inalatori anti-pseudomonas per la terapia a lungo termine in fibrosi cistica: una revisione sistematica

Di recente pubblicazione è un aggiornamento di precedenti revisioni sistematiche sull'uso a lungo termine di antibiotici inalatori anti-pseudomonas nei pazienti affetti da fibrosi cistica. Gli autori hanno voluto rivalutare il loro impatto su outcome clinici (funzionalità polmonare, frequenza di riacutizzazioni respiratorie, stato nutrizionale, mortalità), qualità di vita ed eventi avversi.

RICERCA E METODI

Sono stati revisionati studi pubblicati fino a febbraio 2018, randomizzati o quasi-randomizzati, nei quali l'antibiotico inalatorio veniva usato per un periodo di almeno 3 mesi e in cui c'era confronto con un gruppo di controllo. Due autori separatamente hanno selezionato i trials, valutato i rischi di bias, estratto i dati e valutato la qualità delle evidenze usando il sistema GRADE.

In totale 18 trial con 3042 partecipanti di età compresa tra i 5 e i 56 anni, colonizzati cronicamente da *Pseudomonas aeruginosa*, hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Alcuni erano in doppio cieco, altri in singolo cieco, altri non in cieco. Alcuni dei trials erano di tipo crossover. Undici trials (1130 partecipanti) hanno comparato l'antibiotico inalatorio con placebo, 5 trials (1255 partecipanti) hanno comparato un antibiotico con altro antibiotico, 2 trials (585 partecipanti) un antibiotico (tobramicina) con altro schema di trattamento dello stesso, un trial (90 partecipanti) la tobramicina somministrata in maniera intermittente con tobramicina alternata con aztreonam somministrati in maniera continua. Un trial (18 partecipanti) è stato incluso nell'analisi in entrambi i suddetti gruppi poiché ha comparato l'antibiotico inalatorio sia con placebo che con altro antibiotico. La durata dei trials era variabile tra i 3 e i 36 mesi. I pazienti inclusi avevano FEV₁ variabile dal 100% a valori inferiori al 30%: non c'è la possibilità di conoscere esattamente quanti pazienti rientravano nei vari gradi di severità del deterioramento della funzionalità polmonare (nessuno, lieve, moderata, severa).

RISULTATI

1) Antibiotici inalatori vs placebo

Cinque trial hanno valutato la tobramicina in differenti dosaggi, 2 trial la colistina, 5 trial crossover datati hanno valutato rispettivamente la gentamicina, il ceftazidime, l'associazione gentamicina+carbenicillina. Nessun trial ha valutato l'efficacia dell'aztreonam lisina inalatorio vs placebo.

Funzionalità respiratoria

Valutata in periodi di 3-36 mesi, con risultati variabili. Quattro trials mostrano un aumento significativo del FEV₁ nei trattati rispetto al placebo. Nel più grande viene riportato un incremento medio del FEV₁ del 10% nei trattati con tobramicina rispetto al decremento medio del 2% nel gruppo placebo in un periodo di 20 settimane ($p < 0.001$). Un altro mostra un aumento medio del FEV₁ nei trattati con tobramicina rispetto a placebo del 6% in un periodo di 3-12 mesi. In un trial viene riportato un declino del FEV₁ in entrambi i gruppi ma significativamente inferiore nei trattati, mentre nei rimanenti 6 trials l'antibiotico inalatorio non comportava nessun beneficio sulla funzionalità respiratoria rispetto al placebo. Il livello di evidenza è stato definito basso. Il FEV₁ e le sue variazioni vengono misurati in diversi modi e in differenti periodi di tempo, e mancano molte informazioni, pertanto gli autori non hanno potuto eseguire una metanalisi riassuntiva dei risultati.

Riacutizzazioni infettive respiratorie

La frequenza di ospedalizzazioni è stata valutata in 3 trials, in un periodo di 3-12 mesi. Complessivamente nei trattati c'era una riduzione significativa del rischio (RR 0.66 [0.47-0.93]), ma la qualità dell'evidenza è stata giudicata bassa.

Quattro trials hanno valutato la frequenza di cicli antibiotici ev durante lo studio. Combinando i dati di due di questi in un periodo di 3-12 mesi si trova un rischio significativamente ridotto nei trattati (RR 0.77 [0.67-0.88]; RR = risk ratio). In contrasto a tale dato un altro trial a 12 mesi mostrava rischio sovrapponibile tra i due gruppi, mentre un quarto trial mostrava un numero maggiore di cicli antibiotici nei trattati ma tale differenza non era stata valutata in termini di significatività statistica. La qualità dell'evidenza è stata giudicata molto bassa.

Un trial ha riportato come parametro la frequenza delle riacutizzazioni respiratorie, senza fornire quale criterio è stato utilizzato per la loro definizione. Dopo 24 settimane la differenza tra i due gruppi non è risultata significativa pur mostrando un trend a favore dei trattati (RR 0.78 [0.59-1.03]).

Stato nutrizionale

Quattro trial hanno riportato un aumento di peso nei trattati, ma gli autori della Cochrane non sono riusciti ad estrapolare dati per una metanalisi. Un altro trial non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi. La qualità dell'evidenza è stata giudicata molto bassa.

Qualità di vita

Valutata in un solo trial in un periodo di 3-12 mesi, in termini di numero medio di giorni di scuola o di lavoro persi, che risultano inferiori nei trattati (5 giorni vs 10 giorni), differenza non significativa. Anche in questo caso la qualità dell'evidenza è stata giudicata bassa.

Mortalità

Il numero di decessi in un periodo di 3-12 mesi è stato valutato in 2 trial. Esso è risultato più basso nei trattati (0.3% vs 1.7%), ma il rischio di morte tra i due gruppi non è risultato significativamente differente (RR 0.17 [0.03-1.09]). La qualità dell'evidenza è stata valutata come bassa.

Antibiotico-resistenza

E' stata valutata la resistenza alla tobramicina in 2 trials alla fine dei 12 mesi di trattamento: nessuna differenza significativa è emersa tra trattati e gruppo placebo. La qualità di evidenza è stata valutata come moderata.

Eventi avversi

Gli eventi avversi sono stati valutati alla fine del periodo di follow-up (3-33 mesi) in 6 trials. Nessuna differenza significativa era emersa tra trattati e gruppo placebo relativamente a vari effetti avversi, tra cui compromissione uditiva, compromissione renale, broncospasmo, pneumotorace, emottisi. Tinnito e alterazione della voce sono stati gli effetti avversi più comunemente riscontrati nei trattati con antibiotico inalatorio. La qualità dell'evidenza è stata valutata come molto bassa.

2) Antibiotici inalatori a confronto (antibiotico vs altro antibiotico o diverso schema di trattamento)

Due trials hanno comparato diverse preparazioni di tobramicina (polvere secca vs soluzione inalatoria; inalazione della soluzione per uso endovenoso vs inalazione della soluzione inalatoria). Quattro trials hanno comparato la tobramicina soluzione inalatoria (TIS) secondo schema on-off (28 giorni si e 28 giorni no) con altri antibiotici inalatori (colistimetato in polvere secca, aztreonam lisina, amikacina liposomiale, levofloxacina). Un trial datato (1987) ha confrontato ceftazidime e gentamicina+carbenicillina.

i) Tobramicina inalatoria in polvere secca (TIP) vs Tobramicina soluzione per uso inalatorio (TIS)

E' stata valutata in un trial su adulti e bambini, sottoposti in un periodo di 24 settimane a 3 cicli (28 giorni si e 28 giorni no) con TIP 4 cps (112 mg) 2 volte/die o TIS (300 mg 2 volte/die).

Funzionalità respiratoria

E' stata valutata la differenza nella variazione media del FEV₁ rispetto al valore basale: non vi era nessuna differenza significativa tra i due gruppi TIS vs TIP (+1.10% [95% CI -2.33-4.53%]). La qualità dell'evidenza era giudicata moderata.

Riacutizzazioni infettive respiratorie

Il numero di riacutizzazioni respiratorie nel periodo di follow-up di 24 settimane è risultato sovrapponibile nei due gruppi TIS e TIP (RR 1.12 [0.86-1.45]). La qualità dell'evidenza è stata valutata come moderata.

Sopravvivenza

Nelle 24 settimane non ci sono state morti nel gruppo TIS, 4 invece nel gruppo TIP. La differenza non era significativa. La qualità dell'evidenza è stata valutata come bassa.

Antibiotico-resistenza

Nelle 24 settimane nessuna differenza significativa era presente fra i due gruppi. La qualità dell'evidenza è stata valutata come moderata.

Eventi avversi

Nelle 24 settimane si sono verificati con bassa frequenza diversi effetti avversi nei due gruppi, quasi sempre lievi o moderati. Gli unici per i quali è stata rilevata una differenza significativa fra i due gruppi, a favore del gruppo TIS, erano raucedine e tosse. Il broncospasmo si è manifestato nel 5% dei casi in entrambi i gruppi; come rara (1%) è stata valutata la compromissione della funzionalità renale; simile nei due gruppi è stata la perdita di udito, registrata con l'audiometria. La qualità dell'evidenza è stata valutata come bassa.



ii) Tobramicina inalatoria (preparazione per uso endovenoso) vs Tobramicina soluzione per uso inalatorio (TOBI®)

Trial crossover (32 partecipanti adulti) della durata di 3 mesi. E' stata valutata soltanto la *funzionalità respiratoria*. Dopo le 12 settimane la variazione media del FEV₁ è stata dell'1% più bassa nei trattati con TIS, con ampio intervallo di confidenza (95%CI -11.20-9.06%).

iii) Tobramicina soluzione inalatoria (TIS) vs Colistimetato sodico in polvere secca (Colobreathe®)

Valutata in un trial della durata di 24 settimane.

Funzionalità respiratoria

La variazione media di FEV₁ dopo 24 settimane è risultata sovrapponibile nei due gruppi. La qualità dell'evidenza è stata valutata come bassa.

Riacutizzazioni infettive respiratorie

Il numero di riacutizzazioni respiratorie nel periodo di follow-up di 24 settimane è risultato sovrapponibile nei due gruppi. La qualità dell'evidenza è stata giudicata come moderata.

Qualità di vita

E' stata valutata col CFQ-R score. Nel periodo di 24 settimane le differenze medie rispetto al valore basale sono risultate favorevoli al gruppo colistimetato relativamente al carico terapeutico; alla quarta settimana la differenza è risultata significativa (p<0.001), mentre la significatività veniva persa a 24 settimane (p=0.091). La qualità dell'evidenza era bassa.

Sopravvivenza

E' stato valutato il numero di decessi in un periodo di 3-12 mesi, che è risultato un po' più alto nel gruppo tobramicina (1% vs 0.2%), ma la differenza di rischio non è stata significativa (RR 0.21 [0.01-4.32]). La qualità dell'evidenza era bassa.

Antibiotico-resistenza

Nelle 24 settimane dello studio nessuna differenza significativa è stata registrata fra i due gruppi. La qualità dell'evidenza era bassa.

Eventi avversi

Nelle 24 settimane dello studio nessuna differenza significativa è stata osservata fra i due gruppi in termini di frequenza, tipo o severità di effetto avverso. La qualità dell'evidenza è stata giudicata come bassa.

iv) Tobramicina inalatoria (TIS) vs Aztreonam lisina (AZLI)

E' stata valutata in un trial. Sono stati inclusi 273 pazienti, trattati con 3 cicli on-off di 28 giorni ciascuno in un periodo di 24 settimane con tobramicina inalatoria 300 mg 2 volte/die o aztreonam lisina 75 mg 3 volte/die.

Funzionalità respiratoria

Dopo 24 settimane la differenza tra gruppo TIS e AZLI nella variazione media di FEV₁ rispetto al valore basale è risultata -3.40%, quindi a favore del gruppo AZLI. Essa non è risultata comunque statisticamente significativa (95%CI -6.63-0.17). La qualità dell'evidenza è stata valutata come moderata.

Riacutizzazioni infettive respiratorie

E' stata valutata la necessità di terapia antibiotica addizionale: il rischio è risultato significativamente più basso nel gruppo AZLI (RR 0.66 [0.51-0.86]), in cui ci sono state meno ospedalizzazioni (p<0.04). La qualità dell'evidenza è stata valutata come moderata.

Qualità di vita

E' stata valutata col CFQ-R score. Nel periodo di follow-up di 24 settimane le differenze medie rispetto al valore basale sono risultate maggiori nel gruppo AZLI (4.1 punti di aumento vs 2.2 punti), ma non erano statisticamente significative. La qualità dell'evidenza è stata valutata come moderata.

Sopravvivenza

Solo 2 partecipanti sono deceduti in corso di studio, senza che fosse specificato il gruppo di appartenenza. Quindi il parametro non era valutabile.

Antibiotico-resistenza

Nessuna differenza significativa è emersa fra i due gruppi. La qualità dell'evidenza è stata valutata come moderata.

Eventi avversi

Nelle 24 settimane dello studio gli eventi avversi correlati al trattamento sono risultati più frequenti nel gruppo AZLI (RR 1.77 [1.03-3.04], $p < 0.04$). Anche gli eventi avversi più seri si sono manifestati con maggiore frequenza nel gruppo AZLI, anche se la differenza non ha raggiunto la significatività. La qualità dell'evidenza è stata valutata come moderata.

v) Amikacina liposomiale inalatoria (LAI) vs Tobramicina soluzione per uso inalatorio (TIS)

Questo trial è stato fino ad ora presentato solo sotto forma di abstract e quindi con dati disponibili limitati (Bilton 2014). Sono stati inclusi 302 pazienti trattati con LAI 590 mg una volta/die o con tobramicina inalatoria 300 mg 2 volte/die. Il follow-up aveva una durata di 6 mesi.

Nessuna differenza fra i due gruppi è emersa relativamente alla variazione media relativa rispetto al valore basale dei valori di FEV_1 , alla qualità di vita valutata con CFQ-R score (anche se c'è un trend a favore del gruppo LAI), alla *antibiotico-resistenza*. Per quanto riguarda gli *eventi avversi*, l'84% del gruppo LAI ha avuto almeno un evento avverso durante lo studio vs il 78% del gruppo TIS; eventi seri si sono verificati nel 17% dei trattati con LAI vs il 19% dei trattati con TIS. Tali differenze non sono risultate significative. La qualità dell'evidenza è stata valutata come bassa.

vi) Levofloxacin soluzione inalatoria (LIS) vs Tobramicina soluzione per uso inalatorio (TIS)

Il confronto è stato valutato in un trial. Sono stati inclusi 273 pazienti di età > 12 anni, trattati con LIS 240 mg 2 volte/die o con tobramicina inalatoria 300 mg 2 volte/die, per un periodo di 6 mesi.

Funzionalità respiratoria

La differenza nella variazione media relativa del FEV_1 rispetto al valore basale dopo 6 mesi, è risultata non differente nei due gruppi (+0.30% nel LIS, -1.5% nel TIS, ma con ampia variabilità, come dimostrato dall'ampio intervallo di confidenza). La qualità dell'evidenza è stata giudicata come alta.

Riacutizzazioni infettive respiratorie

È stato valutato il rischio di ospedalizzazione per riacutizzazione respiratoria nel periodo di 6 mesi, che era significativamente più basso nel gruppo LIS (RR 0.62 [0.40-0.86]). La qualità dell'evidenza è stata valutata come alta.

Qualità di vita

È stata valutata col CFQ-R score. Nel periodo di follow-up di 6 mesi le differenze medie rispetto al valore basale sono risultate simili nei due gruppi. La qualità dell'evidenza era bassa.

Nessuna differenza è stata registrata fra i due gruppi relativamente alla *deflessione ponderale*.

Antibiotico-resistenza

Nessuna differenza significativa è stata registrata fra i due gruppi. La qualità dell'evidenza è stata giudicata come alta.

Eventi avversi

Nei 6 mesi un numero significativamente inferiore di partecipanti del gruppo LIS ha riportato epistassi, malessere generale, aumento della glicemia, mentre più partecipanti del gruppo LIS hanno riportato disgeusia. Nessun'altra differenza è stata registrata per quanto riguarda altri eventi avversi registrati nei due gruppi. La qualità dell'evidenza è stata giudicata come alta.

vii) Terapia antibiotica inalatoria anti-pseudomonas intermittente vs continua

Un trial (Flume 2016) ha comparato l'uso di tobramicina (TIS) somministrata in maniera intermittente a cicli di 28 giorni (on-off) per un periodo di 24 settimane (nel mese off veniva somministrato placebo) vs tobramicina alternata con aztreonam lisina (AZLI/TIS) somministrati a cicli alternati di 28 giorni ciascuna).

Funzionalità respiratoria

La differenza nella variazione media di FEV_1 rispetto al valore basale dopo 24 settimane è risultata del +1.33% più alta nel gruppo AZLI/TIS rispetto a quello TIS/placebo (range da -0.51% a +3.17%). La differenza non è risultata comunque statisticamente significativa. La qualità dell'evidenza è stata giudicata come bassa.

Riacutizzazioni infettive respiratorie

È stato considerato il tasso di ospedalizzazione, risultato più alto nel gruppo TIS/placebo, ma la differenza tra i due gruppi non è risultata significativa (RR 0.64 [0.36-1.16], $p = 0.14$). Il gruppo TIS/placebo ha ricevuto più cicli antibiotici aggiuntivi (RR 0.88 [0.59-1.32]) e ha avuto più riacutizzazioni (RR 0.74 [0.45-1.24]), ma anche in tal caso le differenze non sono risultate significative. La qualità dell'evidenza è stata valutata come bassa.



Qualità di vita

Nel periodo di follow-up di 24 settimane gli score del CFQ-R erano migliorati in media di 1.00 punto nel gruppo AZLI/TIS, mentre erano peggiorati in media di 2.06 punti nel gruppo TIS/placebo. Tali differenze non sono risultate statisticamente significative. La qualità dell'evidenza è stata valutata come bassa.

Antibiotico-resistenza

Nessuna differenza significativa è emersa per quest'aspetto fra i due gruppi. La qualità dell'evidenza stata giudicata come bassa.

Eventi avversi

Si sono verificati con bassa frequenza diversi effetti avversi nei due gruppi, quasi sempre lievi o moderati. Gli unici per i quali è stata rilevata una differenza significativa fra i due gruppi erano: dispnea, riduzione della tolleranza allo sforzo fisico e riduzione dell'appetito più frequenti nel gruppo AZLI/TIS, e congestione nasale più frequente nel gruppo TIS/placebo. La qualità dell'evidenza è stata valutata come bassa.

COMMENTI E CONCLUSIONI

Gli studi pubblicati sono numericamente limitati (spesso troviamo un solo trial che ha effettuato una specifica comparazione); inoltre questi presentano dati limitati e molto eterogenei, che non rendono possibile l'esecuzione di una metanalisi che combini i loro risultati e ci dia delle evidenze più solide sugli antibiotici inalatori anti-pseudomonas. Tali evidenze pertanto rimangono molto limitate. A contribuire a ciò c'è anche la qualità complessiva bassa dei trials relativamente a molti outcome, a causa soprattutto dell'alto rischio di bias e all'imprecisione legata al basso tasso di eventi registrati nel periodo (breve) di follow-up.

Con tutte le limitazioni suddette i risultati dei trial analizzati mostrano che rispetto al placebo gli antibiotici inalatori sembrano migliorare la funzionalità polmonare e ridurre il rischio di esacerbazioni respiratorie, mentre non ci sono sufficienti evidenze per valutare il loro impatto sulla qualità di vita, sullo stato nutrizionale e sulla sopravvivenza. Le maggiori evidenze sono quelle sulla tobramicina. Non sembrano esserci rilevanti conseguenze sull'insorgenza di antibiotico-resistenza, ma la durata dei trials è molto breve per poter trarre conclusioni.

Quando vengono comparati diversi antibiotici inalatori l'aztreonam è l'unico che sembra mostrare una migliore efficacia sulla funzionalità polmonare rispetto alla tobramicina, mentre negli altri trials non vengono registrate significative differenze su tale outcome.

Gli effetti avversi registrati nei trials e correlati alla terapia non sono molto comuni, e risultano ancor meno frequenti con l'uso della tobramicina rispetto ad altri antibiotici inalatori. Pertanto, come concludono gli stessi autori, maggiori evidenze da più trials che misurino alla stessa maniera outcome simili sono necessari per meglio determinare il beneficio degli antibiotici inalatori in fibrosi cistica. Inoltre i trials dovrebbero avere più lunga durata per poter definire il loro reale impatto sulla qualità di vita, sullo stato nutrizionale e sulla sopravvivenza.

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

Riferimenti bibliografici

- I. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonas antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3



NOVITÀ DALLA SIFC

IL TEST DEL SUDORE: UN TEST TANTO VECCHIO QUANTO ESSENZIALE DA MERITARE UN GRUPPO DI LAVORO DEDICATO

Mi prego di coordinare il Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore che è nato nel 2006 ed è tutt'oggi ancora molto attivo.

Perché un gruppo di lavoro che si occupa di test del sudore? Il test del sudore resta un test irrinunciabile nella diagnosi di fibrosi cistica anche alla luce delle più recenti linee guida (Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. *Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1*). Questo test viene impiegato sia in ambito di screening neonatale che puramente in ambito diagnostico. Questo test proprio per il suo ambito d'impiego e per i risvolti sul piano clinico deve essere eseguito rispettando criteri precisi e condivisi sia per la selezione dei soggetti che si sottopongono al test, sia per l'esecuzione e la refertazione del test.

Alcuni traguardi importanti

Il primo impegno del gruppo è consistito nella traduzione in lingua italiana delle uniche linee guida evidence-based pubblicate nel 2003 ed aggiornate nel 2014 (www.sifc.it).

Ci siamo subito resi conto che occorreva anche un documento italiano che, partendo dal documento inglese, desse però indicazioni pratiche in ambito nazionale rispetto alle reali esigenze dei centri/laboratori FC. Pertanto il gruppo ha avviato dapprima una survey nazionale nel 2006 (Cirilli N, Padoan R, Raia V; ICFS Sweat Test Working Group. *Audit of sweat testing: a first report from Italian Cystic Fibrosis Centres. J Cyst Fibros. 2008 Sep;7(5):415-22*) e poi ha pubblicato le Raccomandazioni SIFC nel 2007, poi riaggornate nel 2017 (www.sifc.it). Un grosso lavoro è stato fatto in termini metodologici per la pubblicazione di questi ultimi due documenti, coinvolgendo non solo numerose società scientifiche, ma anche la Lega Italiana Fibrosi Cistica, avvalendosi di due revisori esterni e di un metodologo della ricerca.

Questo modo di procedere, basato sulla "pratica sul campo" si è rivelato a mio modo di vedere non solo vincente in Italia e ne è una prova tangibile la seconda survey nazionale condotta nel 2009 (Cirilli N, Padoan R, Raia V. *Audit of sweat test quality in Italian Cystic Fibrosis centres. The Online Journal of Clinical Audits 2012;Vol 4(2)*), in cui emerge chiaramente che c'è margine di miglioramento, ma è stato poi accettato anche in ambito europeo e questo ci ha consentito di proporre e realizzare una survey europea nel 2015 (Cirilli N, Southern KW, Buzzetti R, Barben J, Nährlich L, Munck A, Wilschanski M, De Boeck K, Derichs N; of the ECFS Diagnostic Network Working Group. *Real life practice of sweat testing in Europe. J Cyst Fibros. 2017 Sep 27. pii:S1569-1993(17)30881-0. doi: 10.1016/j.jcf.2017.09.002. [Epub ahead of print]*). Da questo lavoro emerge un quadro piuttosto disomogeneo rispetto alle metodologie di stimolazione, raccolta, analisi ed all'interpretazione dei risultati del test; molti centri non utilizzano gli intervalli di riferimento raccomandati; infine i costi rappresentano la principale barriera all'aggiornamento della strumentazione.

...l'appetito vien mangiando

Via via che iniziavamo a studiare la realtà nei centri e nei laboratori dedicati al test del sudore abbiamo preso coscienza delle iniziative che andavano avviate. Una tra queste ha riguardato la pratica del controllo di qualità (CQ), procedura obbligatoria per tutti i test di medicina di laboratorio. Dalla nostra prima indagine a livello nazionale emergeva un quadro abbastanza sconsolante: appena il 40% circa dei laboratori effettuava il CQ. Allora ci siamo adoperati per comprendere le reali barriere a questa pratica e ci siamo resi conto che il costo di questi materiali era un limite a cui bisognava porre rimedio. Allora ci siamo attivati per validare per il mercato Italiano un materiale di controllo a costi accessibili a tutti i laboratori.

La barriera economica purtroppo è tanto reale quanto però difficile da abbattere: un primo tentativo di adeguamento dei costi di rimborso di questo test è stato compiuto con il Ministero della Salute nel 2007, in collaborazione con la Società Italiana di Malattie Metaboliche e Screening Neonatale (SIMMESN) ma il tutto poi però si è risolto in un nulla di fatto ed ancora oggi questo test ha un rimborso assolutamente inadeguato ai costi reali anche con la metodologia più economica sul mercato e di fatto questo impedisce l'aggiornamento della strumentazione, come chiaramente messo in luce dalla survey europea (vd. Tabella 1, Cirilli N, Southern KW, Buzzetti R, Barben J, Nährlich L, Munck A, Wilschanski M, De Boeck K, Derichs N; of the ECFS Diagnostic Network Working Group. *Real life practice of sweat testing in Europe. J Cyst Fibros. 2017 Sep 27. pii:S1569-1993(17)30881-0. doi: 10.1016/j.jcf.2017.09.002. [Epub ahead of print]*). Questo aspetto ci penalizza rispetto ad altri paesi europei e ci impedisce l'aderenza agli standard.

Un altro aspetto su cui insistiamo da anni è la partecipazione al Controllo Esterno di Qualità del test del sudore: fortemente



raccomandato dalle linee guida, è un elemento irrinunciabile, così come il Controllo Interno di Qualità per verificare la robustezza del metodo di analisi e la conformità del modello organizzativo e dei requisiti del referto agli standard. Consci di questo gap da colmare abbiamo coinvolto e poi affidato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il programma nazionale di Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore (CEQ TS) che, avviato nel 2014 in collaborazione con la Società di Biochimica e Chimica Clinica (SIBioC) e SIMMESN, ha prodotto diverse pubblicazioni (Salvatore M, Floridia G, Amato A, et al. *The Italian pilot external quality assessment program for cystic fibrosis sweat test. Clin Biochem. 2016;49(7-8):601-5* - Salvatore M, Floridia G, Amato A, et al. *The Italian External Quality Assessment Program for CF Sweat Chloride Test: Results of the 2015 Round. Journal of Chemistry and Biochemistry. 2016;4 (2):33-43* - Salvatore M, Floridia G, Amato A, et al. *Italian external quality assessment program for cystic fibrosis sweat chloride test: a 2015 and 2016 results comparison. Ann Ist Super Sanità 2017;53(4):305-13*), da cui si evince un miglioramento progressivo della performance dei laboratori partecipanti. L'adesione è ancora piuttosto scarsa, nonostante i costi contenuti: ribadisco l'importanza di partecipare a queste iniziative.

Non mi stancherò mai di ripetere che partecipare a queste iniziative porta dei frutti innegabili in termini di performance del test, presa di coscienza di ciò che si fa e come si può migliorare (imparando dai migliori) e, non ultimo, di motivazione del personale coinvolto. Noi siamo parte attiva del test; in modo particolare abbiamo imparato quanto questo test sia dipendente dalla manualità dell'operatore che quindi è protagonista. Non a caso il gruppo ha inaugurato lo scorso anno un'altra iniziativa: la discussione dei casi clinici. Proprio traendo forza dalla multiprofessionalità e multidisciplinarietà del gruppo abbiamo sentito l'esigenza di confrontarci, così alcuni di noi hanno accettato di condividere con il resto del gruppo alcuni casi problematici.

Ci sono tuttavia altri fronti ancora aperti: uno fra questi è la determinazione della variabilità biologica del cloro nel sudore. Ci siamo quindi cimentati in uno studio clinico pilota che ha visti coinvolti 2 centri clinici italiani, 1 laboratorio di genetica e 1 centro di statistica ed i cui risultati hanno particolare rilievo sia dal punto di vista diagnostico che dal punto di vista della ricerca per la corretta interpretazione dell'efficacia di farmaci correttori, potenziatori, amplificatori o combinazioni degli stessi sulla funzione della proteina CFTR mutata (Cirilli N, Raia V, Rocco I, De Gregorio F, Tosco A, Salvadori L, Sepe AO, Buzzetti R, Minicuci N, Castaldo G. *Intra-individual biological variation in sweat chloride concentrations in CF, CFTR dysfunction and healthy pediatric subjects. Pediatr Pulmonol 2018;1-7*).

Ma non ci siamo accontentati. La lettura attenta e critica degli articoli scientifici, unita alla consapevolezza dello scenario reale nei nostri centri/laboratori ci ha condotto ad aprirci ad iniziative condivise con altri gruppi SIFC. È il caso del progetto congiunto con il Gruppo Professionale dei Genetisti SIFC con cui intendiamo approfondire un aspetto non di poco conto relativo agli intervalli di riferimento della determinazione del cloro nel sudore: abbiamo già pubblicato i dati di un'analisi retrospettiva multicentrica italiana (Cirilli N, Braggion C, Mergni G, Polizzi AM, Padoan R, Sirianni S, Seia M, Raia V, Tosco A, Pisi G, Spaggiari C, Quattromano E, Bignamini E, Brandino D, Bella S, Argentini R; ICFS Sweat Test Working Group. *May the new suggested lower borderline limit of sweat chloride impact the diagnostic process for cystic fibrosis? J Pediatr. 2018 Mar;194:261-262*).

Non ultimo curiamo costantemente l'aspetto formativo: organizziamo 2 incontri all'anno in occasione del Meeting SIFC in primavera e del Congresso Nazionale SIFC in autunno; ho partecipato in qualità di tutor al 1° workshop sul test del sudore organizzato dal Gruppo Diagnostico della Società Europea FC (ECFS DNWG) lo scorso Giugno alla Conference di Belgrado (ECFS Newsletter, May 2018 - Issue 57).

Cosa bolle in pentola?

Il gruppo attualmente è impegnato su più fronti:

- Ha sottomesso al bando della Fondazione Italiana per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica 2 progetti di ricerca clinica: uno riguarda la definizione degli intervalli di riferimento del cloro nel sudore; un altro riguarda invece la valutazione della variabilità biologica del cloro nel sudore nelle donne fertili con FC
- Continua a collaborare con l'ISS per la gestione del programma di CEQ del Test del Sudore
- Ha completato un corso FAD in Italiano da lanciare sulla piattaforma e-learning della SIFC
- Sta collaborando con l'ECFS DNWG alla realizzazione di un corso e-learning e alla stesura di un position paper basato sulle evidenze della survey condotta in Europa nel 2015
- Continua a coltivare la rubrica "casi clinici"
- Collabora con la Commissione Accreditamento a migliorare il Manuale di Accreditamento SIFC-LIFC
- Sta cercando di organizzare un corso teorico-pratico sul test del sudore per i centri/laboratori italiani
- Tenterà di nuovo di esplorare la possibilità di aggiornare le tariffe di rimborso del test

La vera forza di questo gruppo, che rappresenta quasi tutti i centri FC Italiani, risiede a mio avviso nella passione in ciò che facciamo, nella voglia di migliorare e nella certezza che nel gruppo si trovano le risposte ai nostri bisogni. Tutto quello che il gruppo ha potuto realizzare in questi anni è stato possibile grazie al sostegno della SIFC, delle varie presidenze e direttivi che si sono succeduti dal 2006 ad oggi, che hanno condiviso con noi le progettualità e ci hanno fatto sentire utili al progresso del sapere scientifico in ambito FC. Il nostro gruppo di lavoro è aperto a quanti sono desiderosi di approfondire e discutere con noi gli aspetti più tecnici del test del sudore, ma più in generale anche le problematiche diagnostiche in FC.

Un grazie di cuore a quanti sono transitati in questi anni in questo gruppo, vitale e tenace: spero conservino un buon ricordo del corto o lungo tratto di strada percorso insieme.

Ancora molto resta da fare, ma siamo sulla giusta strada.

Natalia Cirilli, Coordinatore Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore
(natalia.cirilli@ospedaliriuniti.marche.it)

http://www

WWW.FC

a cura di: D. Salvatore

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

<https://www.cfrise.com/>

CFR.I.S.E. Responsibility.Independence.Self-care.Education. For CFR.I.S.E. Portal **LOGIN**

Home About CF R.I.S.E. Why Transition? CF Milestones Tools & Resources Our Team

THE CFR.I.S.E. PROGRAM MEETS THE GUIDELINES AND STANDARDS OF THE CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION'S EDUCATION COMMITTEE.

Welcome to
CFR.I.S.E.

A bright future for people with CF
Advances in CF care mean people with cystic fibrosis (CF) are living healthier and more active lives than ever before—juggling busy schedules, careers and family.

A toolset to prepare for the future
CF R.I.S.E. helps people with CF gain the knowledge and skills they need as they grow up to more independently manage their CF. Our flexible toolset is designed for people with CF to use with their caregivers and care teams to support the transition from pediatric to adult care.

Hear Will's Story **WATCH THE VIDEO**

Ready to explore?
Learn more about a transition toolset designed specifically for people with CF, their parents and their care teams.

Tools & Resources
Once registration is completed, gain access to the Knowledge Assessments, Responsibilities Checklists and other tools which provide information on the disease and care needed.
LEARN MORE

CF Milestones
Review a timeline of recommended CF milestones a person with CF and a parent or support person can use to work toward as the child grows up.
LEARN MORE

CF R.I.S.E. offre un set di strumenti per la transizione CF, flessibile ma completo, creato da un team di esperti di FC tra cui medici, operatori sanitari alleati e genitori.

Sono presenti informazioni utili per le persone che vivono con CF (gli strumenti per capire meglio la malattia e per diventare più responsabile delle proprie cure mentre ci si prepara per il passaggio da un team di assistenza pediatrica a un adulto), per i genitori (CF R.I.S.E. fornisce una road map di pietre miliari focalizzate su CF, insieme a un set di strumenti educativi), per

<https://www.cfsourcehcp.com/>

Site content is for US Healthcare Professionals only

Sign Up for Updates | CF Source for Patients

CF Source
Provided by
Vertex Pharmaceuticals

RESOURCES FOR CF CARE TEAM | RESOURCES FOR PATIENTS WITH CF

Resources for you and your patients with cystic fibrosis (CF)

KNOWLEDGE EMPOWERS YOU AND YOUR PATIENTS

Materials for you, your patients, and their caregivers to help in discussions about CF progression

NEW EARLY SYSTEMIC PROGRESSION OF CF SLIDE SET FOR THE CF CARE TEAM

NEW CF COMPLICATIONS BEYOND THE LUNGS SLIDE SET FOR THE CF CARE TEAM

CFTR MUTATIONS SLIDE SET FOR THE CF CARE TEAM

CF & PROGRESSION BROCHURE FOR THE PATIENT

Un sito ricco di risorse, come dice il suo nome, disponibili sia per il team di cure sia le persone con CF, rappresentate da una serie di presentazioni in formato pdf su argomenti vari. Molto utile come spunto di approfondimento in sede di centri CF e di discussione con i pazienti ed i loro familiari. Il sito è sponsorizzato da Vertex.

http://www

WWW.FC

a cura di: D. Salvatore

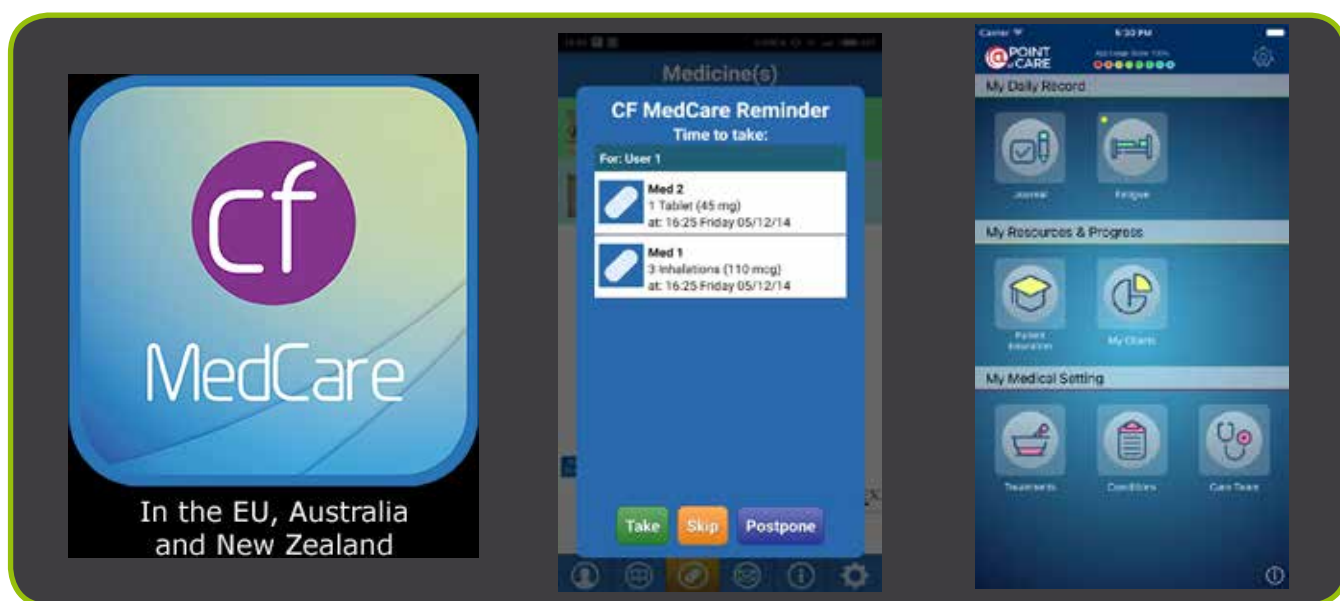
GLI STRUMENTI DI COMUNICAZIONE DIGITALE IN FC (2° PARTE)

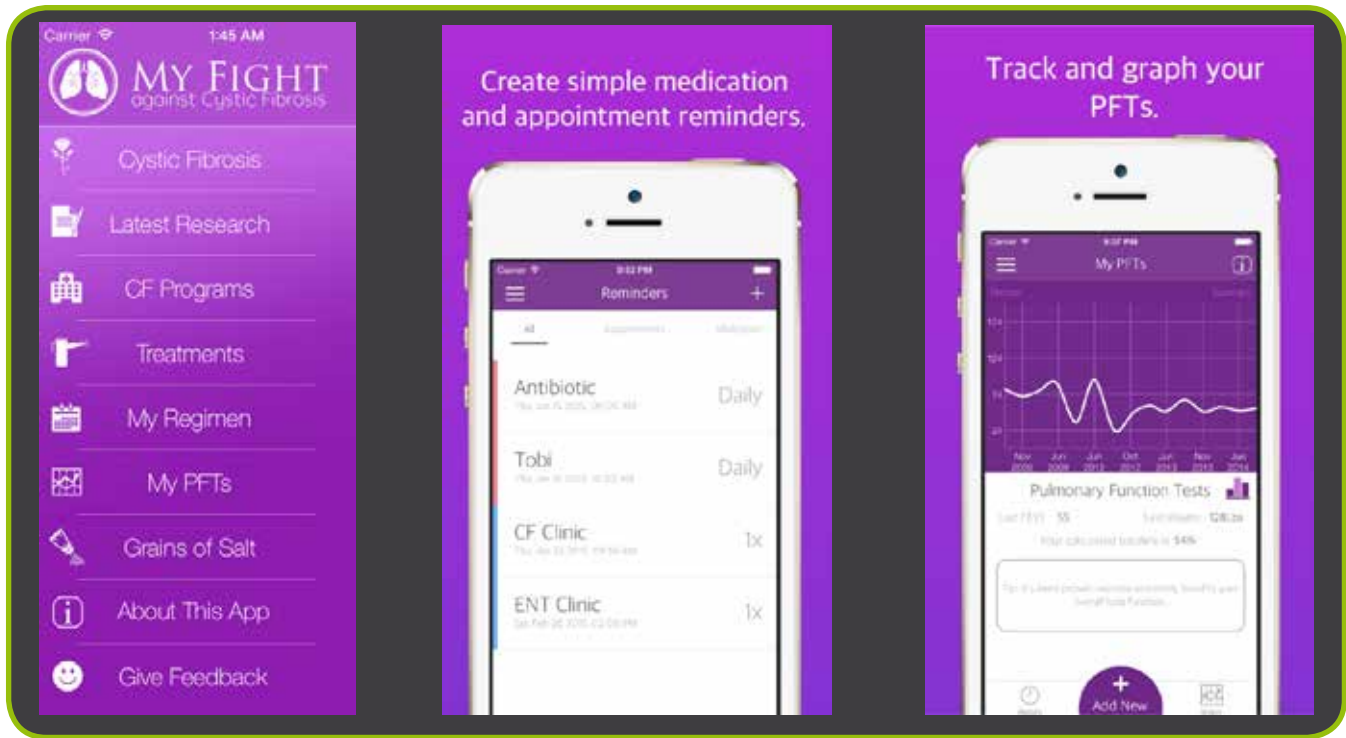
RIPORTIAMO IN QUESTO E NEI PROSSIMI DUE NUMERI UN CONTRIBUTO DEL DR. CRESTA DI GENOVA, CHE È STATO PRESENTATO AL XIII CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA FIBROSI CISTICA, CHE SI È TENUTO A NAPOLI (HOTEL ROYAL CONTINENTAL) DAL 22 AL 25/11/2017. IL TESTO PRESENTA UNA RASSEGNA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

2. ADERENZA ALLE TERAPIE

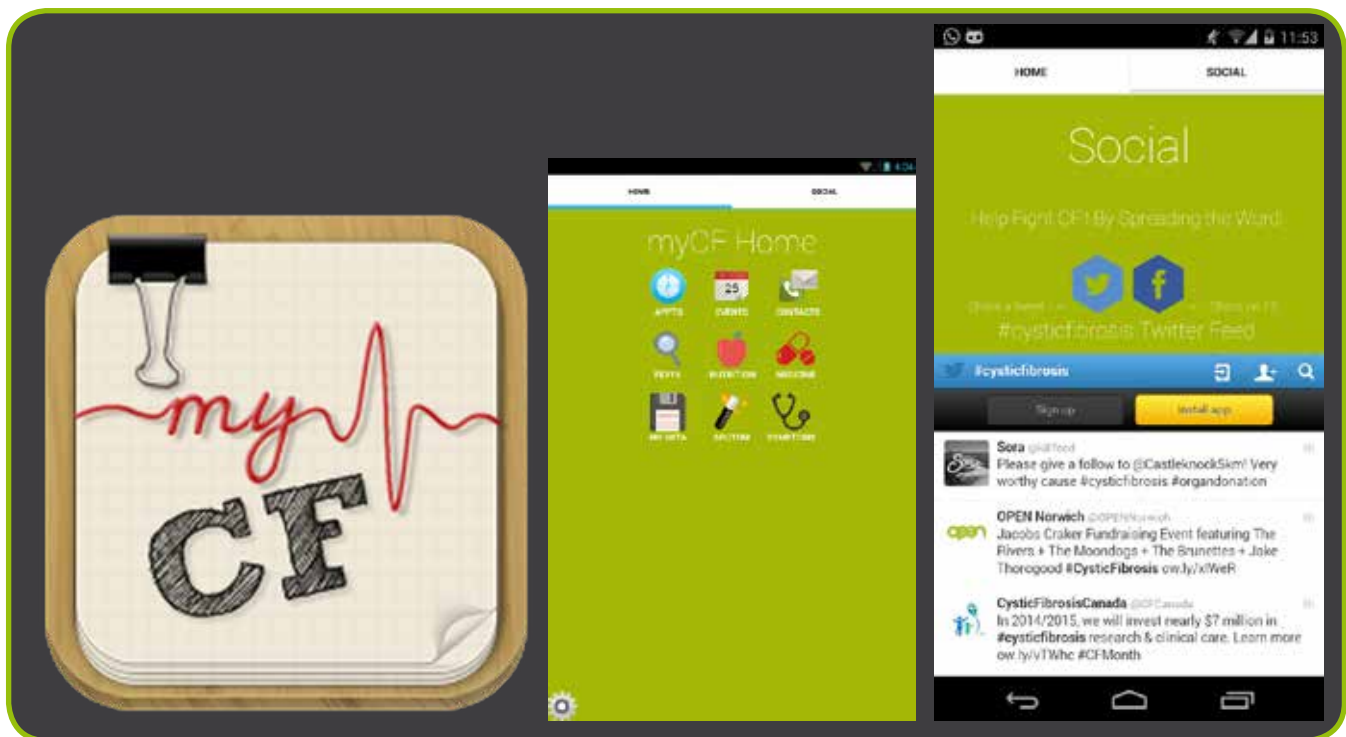
L'utilizzo di apps è una delle strategie più innovative impiegabili al fine di incrementare la compliance ai trattamenti, una delle problematiche più rilevanti nel paziente FC in età adolescenziale. Questa popolazione è tra l'altro quella che più spesso utilizza di abitudine smartphone ed altri device tecnologici, per cui l'impiego di apps è particolarmente indicato.

Un esempio in tal senso è rappresentato dalle varie apps dedicate alla farmacoterapia, come **CFMedCare** o **CFPointOfCare** o **MyFightAgainstCF**, veri e propri reminder delle terapie giornaliere, dotati di sveglie apposite, diario della sintomatologia e grafici di peso/PFR.

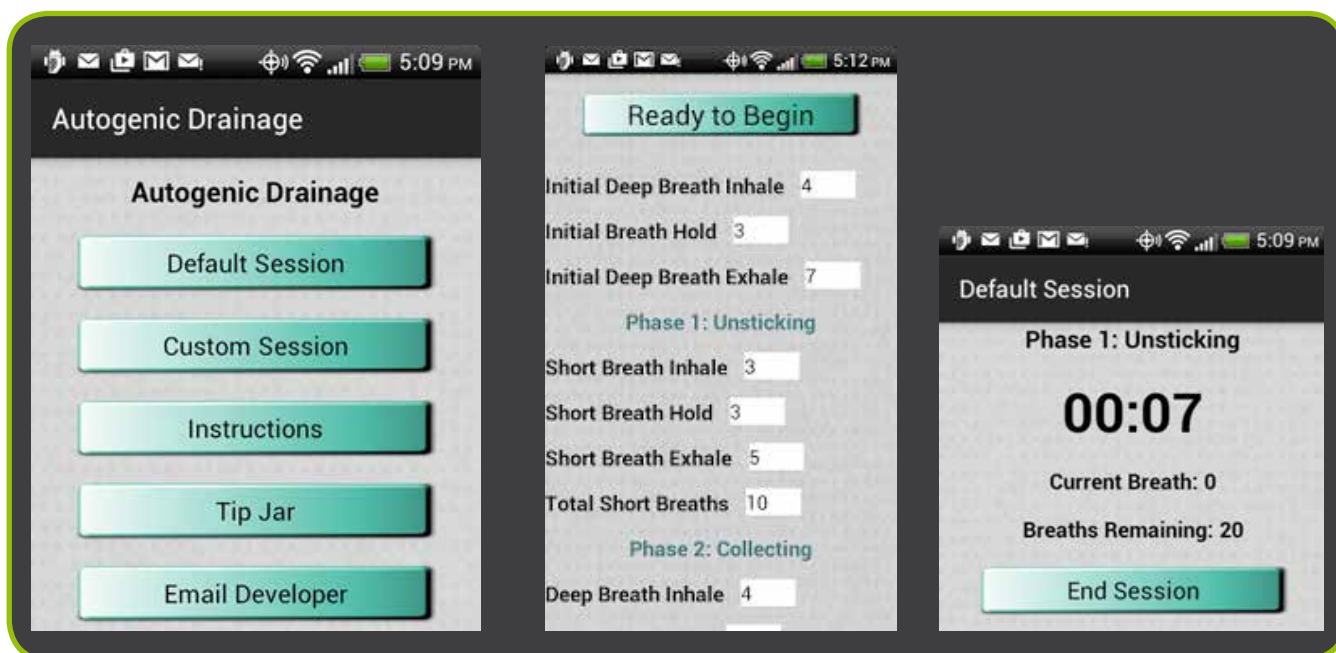
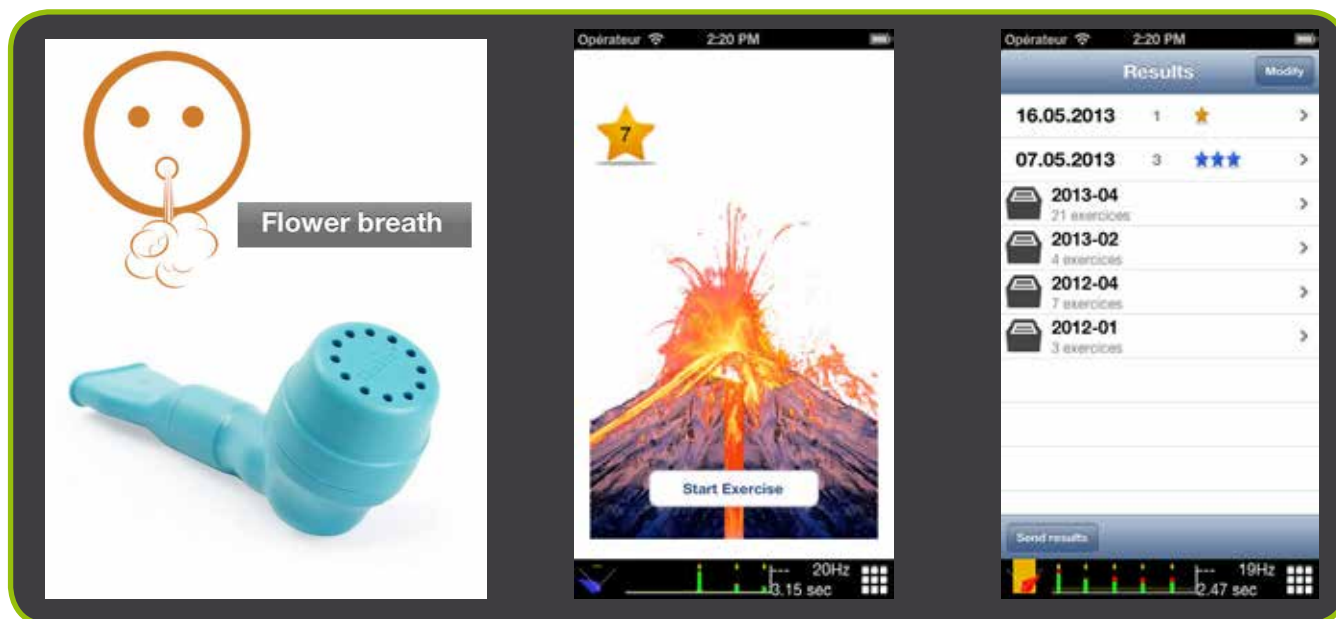




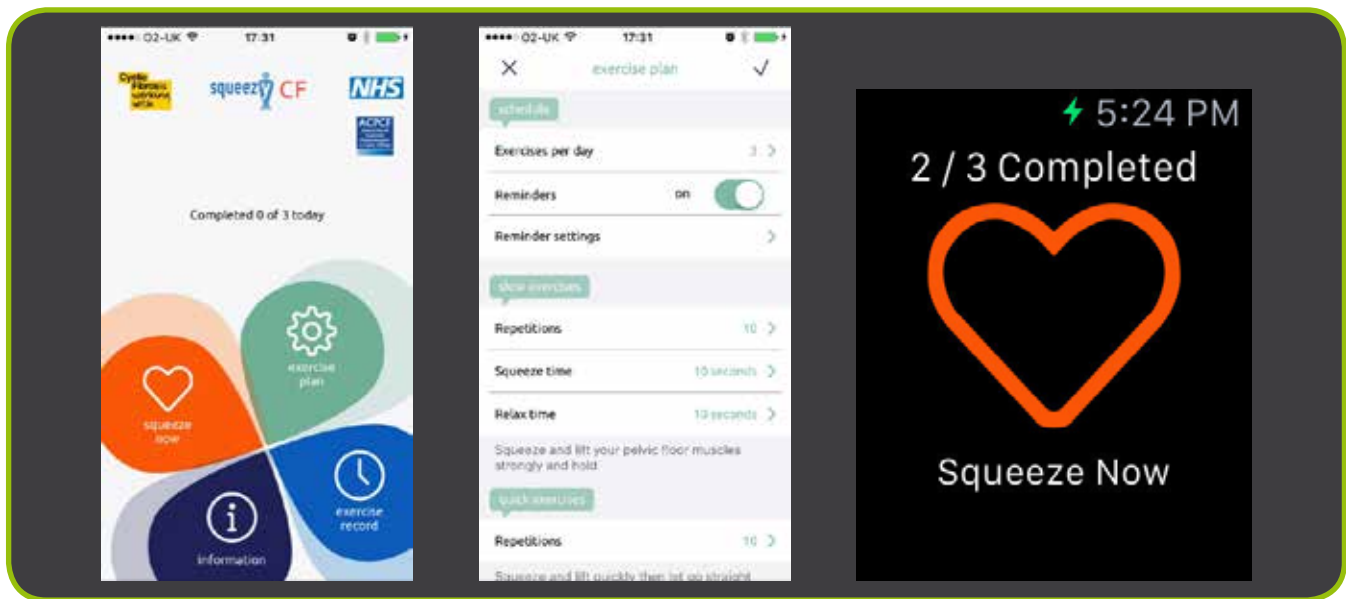
MyCF è un app del tutto simile, ma prevede anche una parte di link con i più popolari social media, al fine di consentire al paziente di rimanere sempre informato riguardo ad eventi relativi alla FC.



Per quanto riguarda la fisioterapia respiratoria sono state realizzate diverse apps finalizzate al miglioramento dell'aderenza e soprattutto della qualità delle singole sedute di drenaggio, mediante l'utilizzo di incentivatori specifici, come **FlowerBreath**, pensato per il Flutter, e **AutogenicDrainage**, pensato per il drenaggio autogeno.



Aspetto peculiare ha invece **SqueezyCF**, app pensata per la gestione dell'incontinenza urinaria secondaria alla tosse cronica ed alla disfunzione del pavimento pelvico, piuttosto frequente nel paziente FC adulto. L'applicazione prevede sistemi di incentivo agli esercizi di squeezing ed un pratico diario dei sintomi.

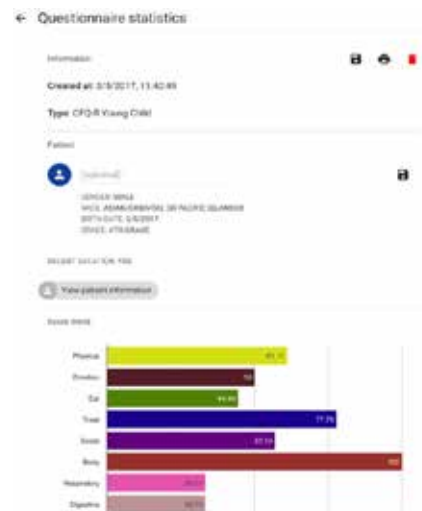
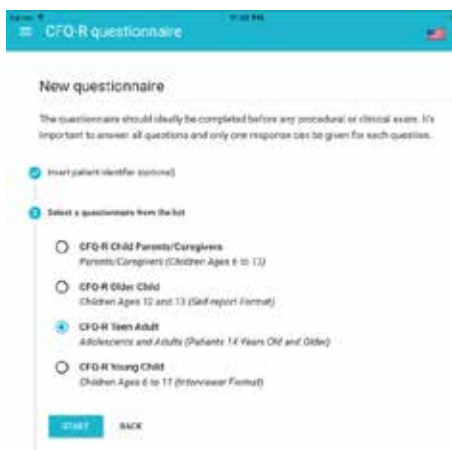


3. ASPETTI PSICOLOGICI

È noto come i pazienti FC presentino una maggiore incidenza di ansia e depressione rispetto alla popolazione generale e come ansia e depressione possano avere un impatto negativo su aderenza e gestione delle terapie, portando ad outcome negativi in termini di sintomi respiratori, capacità funzionale e qualità della vita.

L'utilizzo di app e soprattutto di strumenti di telemedicina potrebbe consentire un miglior controllo degli aspetti psicologici connessi alla patologia, agevolando in particolar modo un contatto costante e di semplice realizzazione con gli psicologi dei centri FC che seguono i pazienti spesso a distanza.

L'app dedicata al **questionario CFQR** permette al paziente di aggiornare periodicamente i dati relativi alla propria qualità della vita, fornendo allo psicologo una misura oggettivabile dell'andamento del paziente. L'app consente inoltre di scindere il punteggio nelle varie sfere della vita del paziente (salute, stato emotivo, alimentazione, relazioni sociali...).



Esistono inoltre numerosi progetti di **telecoaching** (intervento di tipo comportamentale realizzato mediante tecniche di comunicazione digitale) o di **telemedicina**, spesso finanziati dalla CF Foundation e realizzati con l'intento di facilitare l'accesso al supporto psicologico ai pazienti FC.

Ad esempio, il progetto **UPLIFT** è un programma di intervento psicologico a distanza (**web-based**), originariamente concepito per il trattamento e la prevenzione della depressione nei pazienti epilettici, in cui è stato utilizzato con successo. È stato programmato uno studio pilota per la gestione di ansia/depressione in FC per adulti e adolescenti, che ha come **ENDPOINT PRIMARIO** la riduzione di ansia e depressione in adolescenti e adulti con FC e come **ENDPOINT SECONDARIO** l'incremento della qualità della vita.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

NUOVE TENDENZE NELLA TERAPIA GENICA: LUCI E OMBRE

Fin da quando un intervento di terapia genica è diventato un farmaco a tutti gli effetti, questa modalità di trattamento sta vivendo una nuova fase di interesse e di rinascita. Glybera® (alipogene tiparvovec) è stato il primo prodotto di terapia genica ad essere stato approvato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nel 2012 in Europa ed è praticamente un adenovirus associato (AAVI), che serve ad aumentare i livelli di lipoproteina lipasi in individui deficienti di tale enzima, nei quali un non corretto metabolismo dei grassi porta ad attacchi ripetuti di pancreatiti acute¹. Anche se la malattia è estremamente rara (affligge un individuo su circa un milione), comunque la somministrazione intramuscolare si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli di trigliceridi nel sangue e gli episodi di pancreatite. Eppure, il farmaco è stato ritirato dal commercio a causa del costo elevatissimo (un milione di Euro a confezione) e per ora è stato trattato un solo paziente oltre ai 27 in cui è stato impiegato in un trial clinico in aperto², ma questa esperienza apre nuove possibilità al trattamento di malattie meno rare.

Feti, topi e macachi

La terapia genica non solo si può effettuare sugli adulti: sarebbe una vera rivoluzione se potessimo correggere il difetto genico che porta ad una malattia *prima della nascita*, ovvero in utero. È ciò che hanno fatto i ricercatori del KK Women's and Children's Hospital, Singapore in un recente studio finalizzato alla cura della malattia di Gaucher. Questa malattia è un errore congenito del metabolismo che riguarda il gene glucocerebrosidasi (GBA), che porta ad un accumulo patologico di lipidi, i glucocerebrosidi, in vari organi, tra cui la milza, il fegato, il midollo osseo e il sistema nervoso, causando organomegalia (milza, fegato), patologia scheletrica (dolore, infarti ossei, osteonecrosi) e citopenia (trombocitopenia, anemia e, raramente, neutropenia) e disfunzioni neurologiche. Esistono tre forme della malattia di Gaucher³ e l'unica maniera per controllarle sintomatologicamente è per mezzo della somministrazione dell'enzima mancante. Questo trattamento, per via endovenosa, permette di tenere sotto controllo le forme adulte che si presentano con epatosplenomegalia, e occasionalmente con interessamento polmonare ed osseo. In contrasto, la forma acuta dell'infanzia procura una neurodegenerazione irreversibile non controllabile dalla supplementazione enzimatica, in quanto l'enzima non riesce a superare la barriera emato-encefalica.



Nello studio appena pubblicato su "Nature Medicine"⁴, è stato possibile somministrare con successo un vettore di terapia genica (un virus adeno-associato) direttamente nell'encefalo di feti murini affetti dalla malattia di Gaucher. L'AAV trasportava al suo interno il gene GBA, la cui produzione ha innescato la produzione dell'enzima durante la vita fetale, impedendo il meccanismo che porta alla neurodegenerazione. Inoltre, la terapia genica in utero ha permesso a questi topi di sopravvivere dopo la nascita, di essere mobili ed anche di riprodursi. La buona scienza si occupa anche di controllare che la terapia sia specifica e pertanto utilizza anche dei topi a cui non viene somministrato il trattamento in sperimentazione (sotto l'egida ed il permesso di organismi istituzionali tra cui in Italia il Ministero della Salute). Perciò, feti non trattati sviluppavano la malattia e morivano nel giro di 15 giorni, mentre i topi trattati sopravvivevano per almeno 18 settimane. Tutto ciò è importantissimo per il cervello, un

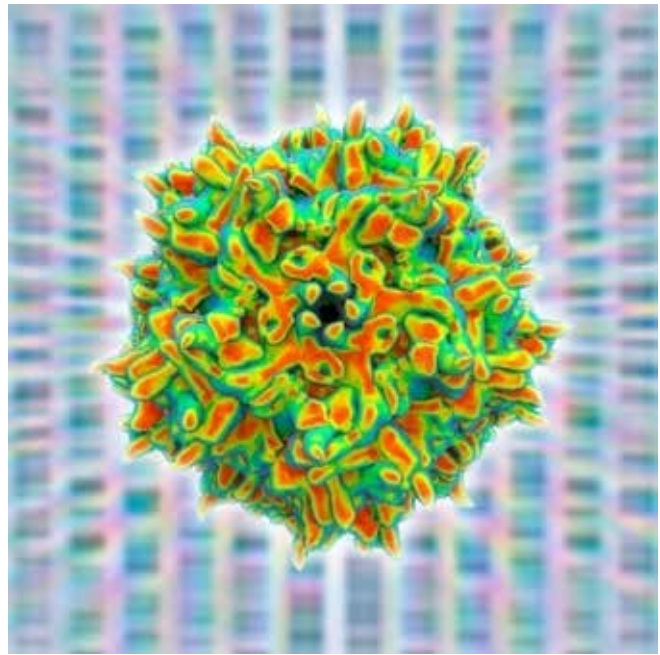
1. Cfr. M. Conese, *Breve storia della terapia genica*, in "I moderni orizzonti della scienza e della tecnica", a cura di M. Murzi & I. Pozzoni, Limina Mentis, Villasanta (MB) 2016, vol. III, pp. 85-98.
2. RIFday, <http://www.rifday.it/2017/04/26/malattie-rare-esce-dal-mercato-glybera-farmaco-super-costoso-la-lpdll/>, del 21 Luglio 2018.
3. Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=355&lng=IT
4. G. Massaro et al., *Fetal gene therapy for neurodegenerative disease of infants*, "Nature Medicine", 2018 Jul 16. doi: 10.1038/s41591-018-0106-7. [Epub ahead of print].



organo con limitate capacità di rigenerare. Questo studio ha delle implicazioni per altri errori del metabolismo al momento *sine cura*. È interessante ricordare che ulteriori test mediante iniezione endovenosa dello stesso vettore di terapia genica in animali neonati portava ad alcuni benefici nella milza, fegato e polmoni, ma non causava una riduzione della malattia cerebrale come nel caso della terapia fetale. E, in maniera complementare, la somministrazione intracerebrale della terapia genica non impediva lo sviluppo della malattia viscerale. Quindi, mentre la terapia genica intracerebroventricolare è efficace nel trattare la forma letale di neuropatologia della Gaucher, non migliora le manifestazioni viscerali che vengono invece limitate dalla somministrazione endovenosa. Siamo di fronte ad una prospettiva di terapia genica la cui via di somministrazione dipenderà dall'organo interessato, anche se nella stessa malattia: è un argomento che terrà svegli i ricercatori per vari aspetti, di sicurezza prima di tutto: quanto la via sistemica potrebbe influenzare la capacità di produrre una prole?

E poi, come sappiamo, il topo non è un uomo, per cui lo stesso studio propone l'utilizzo di un modello più vicino all'uomo, ovvero il macaco, un primate molto simile a noi dal punto di vista dello sviluppo fetale a livello neurologico, immunologico e fisiologico in generale. Il team ha somministrato il vettore reso fluorescente nei ventricoli cerebrali di feti di macaco mediante ecografia transaddominale dimostrando la presenza nell'encefalo di neuroni positivi al vettore subito dopo la nascita (peraltro avvenuta normalmente). La terapia genica fetale potrebbe essere la risposta per la cura di malattie neurodegenerative ereditarie ad esordio precoce nell'infanzia, anche se l'avvio a dei clinical trial deve essere ancora preceduto da ulteriori studi di efficacia e sicurezza.

Intanto, dal punto di vista dei virologi, non è detto che tutti i pazienti trattati con vettori virali di terapia genica mostrino una qualche efficacia. Questo è dovuto al sistema immune. Tra i vettori di terapia genica, i virus modificati sono sicuramente quelli più usati in tali trattamenti: abbiamo retrovirus, adenovirus, virus adeno-associati ed herpes virus. Ma fra questi sicuramente gli adeno-associati sono quelli più usati anche perché non sono patogenetici per l'uomo. A Novembre 2017, erano 204 i clinical trial nel mondo che hanno fatto uso di vettori AAV, secondo i dati ottenuti da "Gene Therapy Clinical Trials Worldwide". La prima terapia genica nell'uomo in vivo approvata dalla FDA è basata proprio su AAV (chiamata Luxturna [voretigene neparvovec]) ed è per una patologia oculare che porta alla cecità (la distrofia retinica ereditaria da mutazione del gene RPE65). Ma proprio qui sta il punto: infettandoci con un virus "selvaggio" non ce ne accorgiamo ma sviluppiamo lo stesso una risposta immune che inficerà la successiva somministrazione del virus adeno-associato a causa degli anticorpi preformati⁵. Si calcola che almeno il 50% della popolazione mondiale alberghi questi anticorpi nel suo sistema circolatorio.



Fonte: Alfred Pasiaka/Science Photo Library/Getty Images

La conseguenza di ciò è che i trial clinici sono oggi disegnati per escludere pazienti con anticorpi pre-esistenti diretti contro quel particolare AAV (ce ne sono diversi sierotipi). Ad esempio, nel caso dell'atrofia muscolare spinale da trattare in Fase I con AAV9, alcuni pazienti con anticorpi oltre una certa soglia sono stati scartati. In maniera molto simile, lo stesso è accaduto per i trial clinici di Fase I/II per l'emofilia A⁶. E la questione si complica se pensiamo che una risposta verso un particolare sierotipo molto probabilmente sarà rivolta anche verso altri sierotipi, per un fenomeno di cross-reattività, ulteriormente restringendo la possibilità che quel particolare paziente possa ricevere una terapia con un AAV alternativo.

Una soluzione a tale problema potrebbe venire dall'uso di vettori non virali. Fin dalla fine degli anni '90 del XX secolo, Charles Venditti, al National Human Genome Research Institute dell'NIH, ha studiato un gruppo di malattie genetiche pediatriche rare ma devastanti dal punto di vista clinico, chiamate acidemie metilmaloniche (MMA), causate da mutazioni nella metilmalonil-CoA mutasi. I piccoli pazienti hanno una elevata instabilità metabolica, così che anche una infezione di poco conto può essere loro letale, inoltre richiedono spesso un trapianto renale per sopravvivere. Ora Venditti sta esplorando nuove promettenti terapie geniche basate su vettori non virali, in modo da evitare la risposta immune⁷.

5. C. Bennett, *Gene Therapy May Not Be a Viable Option for Many Patients. A Large Portion of Patients Have Pre-Existing Antibodies Against AAV*, "Genetic Engineering & Biotechnology News (GEN)", January 30, 2018, <https://www.genengnews.com/gen-exclusives/gene-therapy-may-not-be-a-viable-option-for-many-patients/77901045?q=AAV>.
6. I risultati per l'emofilia A e l'atrofia muscolare spinale sono stati pubblicati alla fine del 2017. Si vedano S. Rangarajan et al., *AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A*, "New England Journal of Medicine", vol. 377, pp. 2519-2530, 2017; J.R. Mendell et al., *Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy*, "New England Journal of Medicine", vol. 377, pp. 1713-1722, 2017.
7. B. Boughton, *Novel Viral Vectors for Gene Therapy. Synthetic Viral Vectors Show Promise for Mitigating Immune Response to Gene Therapy*, "GEN", December 7, 2017, <https://www.genengnews.com/gen-exclusives/novel-viral-vectors-for-gene-therapy/77901016?q=Novel%20Viral%20Vectors%20for%20Gene%20Therapy>.



Fonte: bubaone/Getty Images

Venditti ed il suo team hanno presentato nel 2017 una ricerca al meeting annuale della European Society of Gene and Cell Therapy, su due nuovi vettori per la terapia genica che possono sfuggire alla pre-esistente risposta immune al capsido degli AAV tradizionali permettendo quindi la ri-somministrazione del trattamento, se necessario, ai bambini con MMA che crescono e maturano. Lo studio ha usato un capsido sintetico di AAV, ANc80L65, costruito da un antico parente dei sierotipi odierni di AAV. Oggi, ognuno di noi ha bassi livelli di immunità verso l'ANc80L65. Quest'ultimo è stato messo a confronto con il capsido di AAV8, un ben noto sierotipo epatotropico, ed i risultati hanno mostrato che il trattamento con entrambi i vettori era ugualmente efficace nei confronti di un modello murino di MMA. Inoltre, il trattamento sarà basato sulla co-somministrazione con una particella virale sintetica (SVP), molto simile ad un vettore non virale, contenente l'immunomodulatore rapamicina che può bloccare le risposte immuni umorali. Lo studio ha dimostrato che la particella SVP-rapamicina può inibire le risposte immuni mediate da IgG e cellule T dirette contro l'ANc80L65. La combinazione risultante dall'AAV e dalla particella potrà teoricamente correggere la deficienza dell'enzima, impedire la neutralizzazione dell'AAV da parte degli anticorpi e mitigare la risposta immune nei pazienti. Inoltre, si spera che tali proprietà permettano anche la ri-somministrazione che si renderà necessaria al crescere dei bambini, in quanto si può predire che il maggior numero di cellule nell'organo target della terapia diluirà il virus al punto da renderne necessarie una o più dosi successivamente. Il segreto risiede nella nuova particella sintetica che dovrebbe bloccare la produzione di nuovi anticorpi contro il sierotipo ancestrale.

Sartoria molecolare

Forse non se lo aspettava la biochimica Jennifer Douda quando pubblicò un lavoro su CRISPR/Cas9, insieme alla

microbiologa francese Emmanuelle Charpentier, che il taglia-e-cuci genetico messo da loro punto a partire dalla risposta dei batteri ai virus che li infettano (i fagi), avrebbe portato ad una rivoluzione nel campo dell'ingegneria genetica. E forse non se lo aspettavano neanche i due post-doc che ai due capi dell'Atlantico, uno a Berkeley e l'altro a Umeå (in Svezia) si misero a dialogare tra loro. Krzysztof Chylinski, ricercatore del gruppo della Charpentier, e Marin Jinek, che all'epoca lavorava con Doudna, erano cresciuti in due città della Polonia vicine tra loro e quindi parlavano lo stesso dialetto. È lì che il progetto, nato in embrione in seguito ad un incontro tra Doudna e Charpentier ad un convegno a Puerto Rico, è decollato, in quanto i due post-doc hanno cominciato a parlarsi via Skype e si sono scambiati dati⁸.

Oggi anche il termine "ingegneria genetica" appare obsoleto e si preferisce parlare di "editing genomico", ed anche il taglia-e-cuci appare riduttivo nei confronti di CRISPR/Cas9: si può parlare meglio di un coltellino svizzero molecolare che cancella e riscrive geni, nonché evidenzia con targhette fluorescenti le porzioni desiderate del genoma. Il sistema CRISPR/Cas9 è capace di tagliare il DNA delle cellule in punti precisi, in modo da eliminare geni difettosi oppure tagliarli e sostituirli con geni sani. CRISPR è un complesso proteico che viene indirizzato verso il gene bersaglio da un RNA guida, costruito per essere complementare alla sequenza di DNA che si desidera modificare. A questo punto interviene Cas9, un enzima di origine batterica che taglia il DNA in maniera precisa, dove è la mutazione che inattiva il gene target, ma è possibile anche introdurre nuove sequenze senza alterare le sequenze circostanti. Come si può intuire, le possibilità di applicazione di CRISPR/Cas9 sono vastissime, che spaziano dalla cura delle malattie genetiche allo sviluppo di strategie per combattere ceppi batterici multiresistenti agli antibiotici fino alla realizzazione di xenotrapianti dal maiale compatibili con l'uomo.



Fonte: Natali_Mis/Getty Images

Però, come nel caso degli AAV, anche la nuova e già popolare tecnologia CRISPR/Cas9 potrebbe essere affetta da una restrizione sui pazienti da trattare a causa di anticorpi pre-esistenti⁹, mettendo ancora di più pressione sui ricercatori e compagnie biotech per trovare soluzioni. In effetti, come spiegato da David Porteus, alla Stanford University, è stato deciso di pubblicare il preprint del loro lavoro sul server bioRxiv, prima del risultato del processo di peer-review che potrebbe metterci molti mesi a concludersi, in modo tale che la comunità scientifica possa cominciare a valutare i dati e a discutere della loro rilevanza per la terapia genica con CRISPR/Cas9 nell'uomo¹⁰. In linea con altre evidenze

8. M. Knox, *Il genio dei geni*, "Le Scienze", n. 557, pp. 30-34, gennaio 2015.

9. C.T. Charlesworth et al., *Identification of Pre-Existing Adaptive Immunity to Cas9 Proteins in Humans*, bioRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/243345>, preprint first posted online Jan. 5, 2018, <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/01/05/243345>.

10. C. Bennett, op. cit.



preliminari di una possibile risposta immune ai componenti del sistema di gene editing, i ricercatori hanno riscontrato la presenza di anticorpi contro la proteina Cas9 di *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, che sono i due ceppi batterici più usati come omologhi per tale proteina. In un gruppo di dodici individui adulti sani, il 79% presentava anticorpi contro Cas9 di *S. aureus* e 65% contro la proteina di *S. pyogenes*. Una soluzione potrebbe essere utilizzare la proteina Cas9 di un batterio che non infetta l'uomo in modo tale da non avere un'immunità pre-esistente. Un'altra possibilità per circumire il sistema immune potrebbe essere di isolare le cellule staminali di un organo, ingegnerizzarle ex-vivo e poi di ri-iniettarle nello stesso paziente: questo dovrebbe evitare l'incontro con anticorpi circolanti. Oppure, come già delineato più sopra, si dovrebbe pensare a qualche terapia genica combinata con una immunomodulazione come nel caso delle particelle sintetiche SPV-rapamicina.

Ma le grane per CRISPR/Cas9 non finiscono qui: recenti studi dimostrano che i test genetici standard non rilevano alcuni danni genomici indotti dal gene editing¹¹. Gli scienziati del Wellcome Sanger Institute (Regno Unito) hanno condotto uno studio sistematico in cellule sia murine sia umane scoprendo che CRISPR/Cas9 causa riarrangiamenti genici estensivi (delezioni e inserzioni) al sito target. Studiando due geni in due differenti tipi cellulari (cellule staminali embrionali murine e cellule umane immortalizzate), i danni genomici erano un risultato comune a tutti i loci studiati e nei due tipi cellulari. Questi risultati porterebbero a pensare che molti geni possano essere "accesi" o "spenti" durante l'applicazione di CRISPR/Cas9. Inoltre, molte di queste alterazioni si trovavano distanti dal sito target, rendendole difficili da identificare. Mentre prima ci si era concentrate sull'effetto "on" sul target e sulla mancanza di effetti "off" altrove nel genoma, qui si parla di effetti "on" sul altri geni che non fanno parte del sito target. In un contesto clinico, in cui si arriverebbe all'editing di milioni di cellule contemporaneamente, tali modificazioni porterebbero a modificazioni patologiche in alcune cellule e conseguenze disastrose. Come non ricordare, a questo punto, l'effetto collaterale dannoso, dimostrato circa 15 anni fa, dell'insorgenza di leucemie in soggetti che avevano ricevuto una terapia genica a base di retrovirus a causa dell'attivazione accidentale di un proto-oncogene (LMO2)¹²?

Quindi, ulteriori ricerche andrebbero compiute per verificare se tali effetti avvengono anche in altre linee cellulari e in vivo implicando che dei test genetici specifici siano da richiedere prima di applicare in clinica questa piattaforma tecnologica. Infine, un paio di recenti report su "Nature Medicine" suggeriscono che selezionando cellule editate con CRISPR si selezionano anche cellule con mutazione per p53, uno dei principali geni oncosoppressori (chiamato il "guardiano del genoma"), che potrebbe risultare in un cancro¹³. Tutto ciò sta creando un grande dibattito tra gli scienziati nonché nelle company biotech le quali stanno studiando come portare sul mercato la tecnologia di gene editing¹⁴. Per ora, comunque, un gruppo cinese ha utilizzato il primo essere umano come "cavia" per testare l'efficacia di CRISPR/Cas9 contro un tumore polmonare con metastasi¹⁵. Insomma, la ricerca di base ha portato ancora una volta a scoprire una piattaforma biotecnologica che avrà vasta risonanza in futuro, visto che alcuni ricercatori cinesi (sempre loro!) hanno utilizzato CRISPR/Cas9 per modificare embrioni umani affetti da beta-talassemia. È proprio ciò che Doudna, molto impegnata anche sul fronte etico, paventa: la nascita del primo "bambino -CRISPR"¹⁶.

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

11. M. Kosicki et al., *Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements*, "Nature Biotechnology" 2018. <https://doi.org/10.1038/nbt.4192>.

12. Cfr. M. Conese, *op. cit.*

13. R.J. Ihry et al., *p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells*, *Nature Medicine*, vol. 24, pp. 939-946, 2018; E. Haapaniemi et al., *CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response*, "Nature Medicine", vol. 24, pp. 927-930, 2018. Cfr. K. Houser, *CRISPR Could Help Us Cure Diseases. It Could Also Cause Cancer*, *Futurism*, June 11, 2018, <https://futurism.com/crispr-cancer-p53/>.

14. Cfr. J. Lemieux, *Another Hurdle for CRISPR-Cas9?*, "Clinical Omics", July 17, 2018, <https://www.clinicalomics.com/articles/another-hurdle-for-crispr-cas9/1790>.

15. D. Cyranoski, *CRISPR gene-editing tested in a person for the first time*, "Nature News", Novembre 15, 2016, <https://www.nature.com/news/crispr-gene-editing-tested-in-a-person-for-the-first-time-1.20988>.

16. B. Mautino, *La signora dell'editing*, "Le Scienze", n. 572, pp. 4447, aprile 2016.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

IL BAOBAB ALBERO DELLA VITA E SIMBOLO DELL'AFRICA

L'Africa è troppe cose e troppe sensazioni da riassumere in poche immagini o in definizioni razionali. L'Africa è stupefacenti tramonti, frotte di bambini che corrono scalzi nella polvere di strade improbabili, lungo spiagge infinite, che sorridono, salutano mescolando le voci e si affacciano fra le capanne, lontana parvenza di quello che noi chiamiamo casa.

L'Africa è il perenne odore di fumo nei villaggi, mescolato ad altri mille odori nelle città disordinate e piene di colori. Penetrante ed aspro, irrita la gola e le vie aeree e avvolge ogni cosa, come la spazzatura ai lati delle strade e la plastica onnipresente, che sta soffocando gli oceani e anche le zone più remote di questo pianeta.

Ma l'Africa è anche i profumi della foresta, dei fiori, dei cespugli e del mare. È la natura prorompente, di piante, di pesci e di animali, la presenza degli zebù onnipresenti attorno alle capanne, la lentezza delle cose, e dell'andare di un'umanità che scorre a piedi nudi ai bordi di strade, apparentemente senza meta.

È in un angolo di Africa lontana, in Madagascar, che ho incontrato una ragazza coraggiosa e una studiosa, che ha percorso la "sua Africa", occupandosi di bambini, di donne e di ambiente da salvare e da studiare. In grado di guidarci alla scoperta dei legami profondi che legano l'uomo alla natura in un equilibrio affascinante e fragile. Nicoletta Melis è una giovane studiosa, laureata in Scienze forestali e ambientali, e ora di nuovo studentessa all'Università di Bologna, per il Corso di Biodiversità ed Evoluzione, che le ha permesso, dopo altre esperienze vissute come volontaria in vari paesi dell'Africa continentale, di occuparsi di un progetto universitario denominato "Glocal Education", finalizzato a sensibilizzare, chi in Africa arriva come turista, ad un turismo ecosostenibile, rispettoso dell'ambiente. Grazie a lei è stato possibile dedicare alcuni giorni all'osservazione di alberi, animali e insetti della foresta e anche a vedere da vicino alcuni monumentali Baobab attorno a cui sono cresciuti villaggi, dove questi alberi centenari sono considerati "sacri", simbolo del rapporto fra gli uomini e la natura e luoghi di preghiera e di rapporto con la divinità, per le popolazioni di "religione animista". Ed imparare qualcosa di piante come le Mangrovie, che crescono lungo i fiumi e le coste, e sono in grado di concentrare il sale assorbito solo in foglie a questo dedicate per potersene poi liberare, restituendolo all'acqua. Alla dott.ssa Melis ho chiesto di farci conoscere meglio il Baobab, un albero di grandi dimensioni e per la gran parte dell'anno senza foglie, in grado di dare ombra grazie all'imponenza del suo fusto.

“Questa pianta imponente è l'emblema millenario dell'Africa. Cresce spontaneamente in Africa, Australia, ed in Madagascar si riconoscono ben sei specie diverse di Baobab. Il suo nome scientifico è *Adansonia digitata*, dal nome dello studioso francese, Adanson, che per primo fornì una descrizione dettagliata del Baobab.

Secondo un'antica leggenda africana, il Baobab è stato uno dei primi alberi a comparire sulla terra, seguito dalla palma, snella e graziosa. Un giorno il baobab vide la palma e chiese a Dio di essere più alto. Poi conobbe l'albero della fiamma, e fu invidioso del suo meraviglioso fiore rosso. Quando poi scorse l'albero del fico, colmo di frutta, chiese di avere anch'esso dei frutti dolci. Dio, offeso dalle richieste del Baobab, che non sapeva apprezzare i doni ricevuti e stanco delle sue continue richieste, lo afferrò per la chioma, lo sradicò dalla terra e lo ripiantò a testa in giù. Ma, nonostante resti spoglio per gran parte dell'anno, il Baobab è l'albero simbolo delle aree desertiche, un vero gigante che vive oltre 700 anni, uno degli alberi più longevi del mondo, simbolo di fertilità e lunga vita.

L'*Adansonia* è una pianta che appartiene alla famiglia delle Bombacaceae, specie dotata di tronchi rigonfi, caratterizzati da tessuti specializzati per l'immagazzinamento dell'acqua. Ma per le sue molte proprietà terapeutiche e nutrizionali è anche chiamato l'albero farmacista.

Le radici vengono cotte e poi mangiate, soprattutto nei periodi di carestia (in Africa occidentale). In Sierra Leone si crede che bevendo un decotto di radice, si diventi più forti e si riesca a potenziare l'attività sessuale. La polvere di radice secca, preparata come crema, è usata per i pazienti affetti da malaria. In Africa orientale, dalle radici si ottiene una tinta rossa. In Zambia l'infuso di radici è utilizzato nei bagni dei bambini, per rendere la pelle morbida.

Il tronco di alberi cavi e vivi sono impiegati come serbatoi d'acqua. Un grande albero può contenere sino a 12.000 litri d'acqua. Ma il tronco cavo può essere utilizzato come tomba, prigione, stalla. In Zimbabwe la cavità di un albero è stata usata come sala d'attesa per i bus ed è stata in grado di ospitare 30-40 persone.

Le fibre della sua corteccia vengono strappate dagli strati più bassi del tronco, ma nonostante questa tecnica sia fatale per molti alberi, il baobab è in grado di rigenerare la corteccia, che è utilizzata anche nel trattamento della febbre. Si utilizzano decotti di scorza, che viene bollita per un giorno. La scorza delle radici è inoltre molto ricca di mucillagini e per questo motivo viene impiegata come lenitivo per combattere le infiammazioni del tubo digerente. Se viene tagliata, dalla corteccia fuoriesce una gomma bianca, semifluida, acida, utilizzata per pulire piaghe ed ulcere.



Le fotografie degli esemplari di baobab e delle donne e dei bambini sono state ottenute con il permesso degli abitanti di un villaggio della costa occidentale nel nord del Madagascar, espresso dalle donne che stavano sedute con i bambini, all'ombra degli alberi sulla spiaggia attorno all'anziana sorella del re di queste popolazioni, che all'età di 80 anni vive, in una capanna del villaggio e rappresenta l'autorità delle donne in una delle poche civiltà in cui viene riconosciuto e praticato il matriarcato, simbolo della vita che non finisce, del futuro e della libertà dalla schiavitù .

Le foglie, specialmente quelle giovani, sono popolari come gli spinaci e sono consumate crude o bollite. A volte vengono anche essiccate, polverizzate e poi aggiunte a zuppe e/o salse. Le foglie sono utilizzate nella medicina tradizionale come diaforetiche, per favorire l'eliminazione delle tossine microbiche, diminuire la temperatura e disintossicare l'organismo e come espettorante per liberare le vie respiratorie dal muco e per l'attività anti-asmatica. Le foglie seccate e polverizzate costituiscono poi un'eccellente fonte di Ca, K, P, Mg e Ferro.

I semi invece sono ricchi di proteine e di vitamina B1 e possono essere consumati freschi o secchi, bolliti, macinati come sostituti del caffè e raccomandati anche in sostituzione dei semi delle leguminose, durante la stagione secca, quando il raccolto è povero. I semi arrostiti e frantumati sono anche applicati come pasta, per combattere le affezioni dentali e gengivali.

Dal decotto delle fibre rosse che rivestono interamente il guscio del frutto vengono estratti principi attivi ed

aromi ed il preparato, viene somministrato per trattare l'amenorrea, poiché si ritiene che le fibre del guscio possano regolarizzare il ciclo mestruale.

Anche alla polpa dei frutti vengono attribuite proprietà utili per il metabolismo, per l'intestino e la pelle. E' fonte di vitamine C e B, di aminoacidi essenziali e ferro con proprietà antibatteriche, antinvecchiamento, antisettiche, antiossidanti e poiché è ricca di fibre sarebbe benefica anche per l'intestino, favorendone funzionalità e regolarità. Le fibre che si ottengono dalla polpa dei frutti sono ritenute importanti anche per l'eliminazione di tossine, la capacità di ridurre il colesterolo e regolarizzare i livelli di zucchero nel sangue. La polvere dei frutti Baobab viene poi utilizzata per migliorare le difese immunitarie, proteggere e depurare il fegato, combattere lo stress e contrastare l'anemia. La polpa del frutto del baobab si disidrata naturalmente dopo la maturazione e ridotta in polvere viene utilizzata anche come rimedio naturale per eritemi e scottature solari e come integratore durante la gravidanza. In dermatologia è impiegato per contrastare la secchezza cutanea, anche quella senile e come lenitivo per favorire la rigenerazione dei tessuti nella psoriasi. Quello del baobab è però anche un frutto energetico e 100 gr di polvere forniscono circa 200 Kcal ed è usato da chi svolge attività sportive anche per combattere il senso di affaticamento da perdita di sali."

Scheda botanica del Baobab

Può raggiungere un'altezza di 25 – 30 metri con un tronco a forma di "botte" con un diametro anche di 8 – 10 metri.

- Corteccia liscia e spessa 2 cm.
- Il fiore bianco e vistoso, viene impollinato da insetti (sphingidae), pipistrelli o piccoli mammiferi come i Lemuri attratti dall'odore dei fiori, ma probabilmente anche dal vento. I fiori compaiono dopo le prime piogge. I boccioli iniziano a schiudersi nel primo pomeriggio per raggiungere la massima apertura notturna ed appassire poi nel pomeriggio successivo. Il loro ciclo di vita non supera le 24 ore.
- Il frutto ha polpa di colore bianco-rosato con molti grossi semi neri a forma di fagiolo. Il frutto presenta una parte legnosa esterna (epicarpo), coperta da peluria, e da una parte interna (endocarpo) che costituisce la polpa.
- Le foglie hanno forma digitata ma il baobab durante la stagione secca rimane per mesi senza foglie, che quando presenti sono alternate alla fine dei rami o su piccoli speroni del tronco.
- Il ciclo biologico può variare nelle diverse zone dell'Africa. La fioritura e la fruttificazione sono infatti diverse: 22-23 anni in Zimbabwe, 8-10 anni nell'Africa orientale, poiché dipende dal sub-strato e dalla temperatura.
- La distribuzione geografica: cresce prevalentemente in regioni aride con terreni calcarei, leggeri e sabbiosi, con una pluviometria annuale di circa 200 – 800 mm, estendendosi sino ad un'altitudine fra 300 – 500 s.l.m. L'Africa tropicale è quindi la zona ideale. Si trova in molti paesi a sud del Sahara, mentre la sua presenza vicino alle coste sembra legata all'occupazione dei territori da parte dell'uomo ed in particolare ai mercanti e viaggiatori che ne esportavano i frutti e che lo hanno propagato disperdendone i semi dopo aver consumato il frutto. Fuori dall'Africa il Baobab è presente in Arabia, nello Yemen, in India, nell'America centrale e in Australia.

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

CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus and contact information: +39 045 812.34.38 and info@cfdb.eu. The main header features the title "CFDB - Cystic Fibrosis DataBase" in a large, bold, green font. Below the header, there is a search section titled "SEARCH ARTICLES (7)" with a search input field, radio buttons for "at least one term" (selected) and "all terms", and a green "Search" button. To the right of the search section, there is a welcome message: "Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)!" followed by a description of the database as a free access tool for health care professionals, researchers, and students. Below this, it states that there are more than 2,000 studies divided into 8 sections, including Cochrane reviews, Cochrane protocols, DARE, HTA, and Economic reviews. A section titled "Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)" lists two bullet points: "which interventions are effective, in which groups of CF patients and for which outcomes?" and "to what extent do the results of the literature allow to make decisions for specific clinical issues? What issues need to be studied further?". Below the objectives, there is a paragraph stating that the tool may help clinicians, researchers, and students to have a faster updated view of clinical research in CF by using queries on the main topics in CF care. At the bottom left, there is a "QUICK MENU" with links to Database, Topics, About, Help, and Contact. At the bottom right, there is a section titled "Latest articles".

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

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

