

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Editoriale

- *Il "contratto" terapeutico*

Centri a confronto

- *Malattia polmonare in età pediatrica*

Cineforum

- *Una storia vera – Dolor y gloria*



sommario



EDITORIALE Pag. 2

Il "contratto" terapeutico

S. Quattrucci - E. Baldo - C. Braggion

OPINIONI..... Pag. 7

A cura di F. Cresta, P. Iacotucci, A. Macchiaroli, M.C. Russo

Medicina per l'adulto con fibrosi cistica

- K. Komici. Esercizio fisico e qualità di vita.

- L. Manfredini, F. Favilli. Il dolore e la sua sottostima.

CENTRI A CONFRONTO Pag. 9

Malattia polmonare in età pediatrica

- A. Sepe, A. Tosco, G. Napoletano, A. Di Pasqua, P. Buonpensiero, V. Raia – CRR di Napoli

- I. Esposito, A. Folino, M. Marcia, V. Giannone, L. Cannata, E. Bignamini – CRR di Torino

SAPER FARE Pag. 14

A cura di N. Cirilli

Resistenze emergenti di Pseudomonas aeruginosa in fibrosi cistica

AL. Montemari, E. Fiscarelli – CRR Bambino Gesù, Roma

CASI CLINICI..... Pag. 18

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 32: Un insolito caso di atelettasia polmonare e infezione da Citomegalovirus

P. Poli, S. Timpano, F. Caldarale, L. Giannone, R. Badolato, R. Padoan, SS di Brescia

ICONOGRAFIA Pag. 20

A cura di R. Casciaro

Sintomi e colecistectomia

I. Bonato, S. Santaniello, CRR Genova

BIOETICA Pag. 21

A cura di P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica: Giovanni e il trapianto "preteso"

Il caso è stato presentato dal CRR dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e commentato

dalla psicologa S. Graziano, e dai bioeticisti A. Dalle Ore e L. Zucaro dello stesso ospedale.

NARRAZIONE E MEDICINA Pag. 25

A cura di S. Dioni

La relazione d'aiuto: il paziente alla ricerca di una base sicura

S. Dioni, CRR di Parma

CALEIDOSCOPIO Pag. 27

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Vitamin D₃ and microbiota – Ivacaftor and exercise

V. Galici, CRR di Firenze

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

G. Bacci, Università di Firenze

C. Braggion, Firenze

MEDICINA DELLE EVIDENZE Pag. 34

A cura di G. Vieni

Importanza dei risultati riportati dal paziente nei trials clinici e strategie per una futura ottimizzazione

NOVITÀ DALLA SIFC..... Pag. 37

Aggiornamento sul corso sulla ventilazione non invasiva

G. Scopelliti, CRR di Ancona

NOVITÀ DALLA LIFC Pag. 38

Fibrosi cistica e lavoro: l'impegno di LIFC per garantire nuove opportunità professionali a medici specializzati e persone con FC

Il consiglio Direttivo della LIFC

NOVITÀ DALLA FFC Pag. 40

Nuovi progetti della rete di ricerca FFC

G. Mastella, Direzione Scientifica, FFC

WWW.FC Pag. 41

A cura di D. Salvatore

CINEFORUM Pag. 43

A cura di A. Bigalli

Una storia vera – Regia di David Lynch, USA 1999

Dolor y gloria – Regia di Pedro Almodovar, Spagna 2019

MEDICINA, CULTURA ED ARTE Pag. 46

Capsula del tempo – 2

In utero gene editing for monogenic lung diseases

S. Di Gioia, Università di Foggia

Tocca l'acqua, tocca il vento – Amos Oz. Ed. Feltrinelli, 2017

E. Baldo, Rovereto

In copertina, Dama dal mazzolino (1475, Museo Nazionale del Bargello, Firenze) di Andrea del Verrocchio (1435-1488)

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Natalia Cirilli

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Federico Cresta

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Annamaria Macchiaroli

Maria Chiara Russo

Giuseppe Vieni

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Valeria Raia

Consiglio Direttivo:

Serenella Bertasi, Marco Cipolli,

Emanuele Delfino, Ida Milella,

Sergio Oteri, Rita Francesca Padoan,

Sara Tomezzolie

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

Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Impaginazione, Amministrazione:

Sardinia COCS s.r.l.

Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari

Tel. 0702082143 Fax 0702081558

sardiniaococs@tiscali.it

Progetto grafico e impaginazione:

Alessandro Tosi

at@alexandrososi.name

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c.,

Via Varalli, 1

20089 Valleambrosia di Rozzano MI,

Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

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



EDITORIALE

Il “contratto” terapeutico

In questo e nel prossimo numero della rivista presenteremo una sintesi delle lezioni, tenute durante il Corso di Perfezionamento “Assistenza all’adulto con fibrosi cistica”, per il ciclo “Il contratto terapeutico tra operatore sanitario ed adulto con fibrosi cistica”.

Il termine “contratto terapeutico” può essere considerato da qualcuno improprio nel contesto della complessa relazione tra operatore sanitario ed adulto con fibrosi cistica. Lo abbiamo preferito per sottolineare che le decisioni terapeutiche andrebbero prese da “pari”. Il processo di alleanza tra operatori ed individuo con fibrosi cistica inizia con la comunicazione di diagnosi, attraversa le tappe della crescita e prosegue nell’età adulta, quando il soggetto con fibrosi cistica si fa attore “alla pari” e senza intermediari (la famiglia). La condivisione delle scelte terapeutiche è il punto di arrivo di un confronto sulle conoscenze acquisite sulla malattia, i risultati della ricerca, le caratteristiche cliniche ed il grado di evolutività di questa in ogni singolo individuo, le attitudini e le scelte di vita dell’adulto. Questo processo di condivisione diventa maturo quando gli operatori superano il paternalismo, che li vedrebbe “suggeritori” del bene con l’attesa di essere ubbiditi, e quando l’adulto con fibrosi cistica vi contribuisce con la propria consapevolezza e responsabilità.

In questo numero della rivista riportiamo le esperienze di “contratto terapeutico” di tre medici con lunga esperienza assistenziale. Nel prossimo numero riporteremo il punto di vista dello psicologo, un “mediatore” del contratto, di un membro della direzione scientifica della Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica per delineare come la ricerca, i suoi risultati e le attese che essa induce, possano influenzare le decisioni terapeutiche; ed infine, l’opinione di due adulti. Crediamo che l’insieme di questi interventi possa rappresentare un nucleo di riflessione e di confronto, congeniale ad un percorso formativo per i giovani medici.

(Comitato di Redazione)

Nella fibrosi cistica si possono individuare 2 diversi tipi di pazienti: a) il paziente diagnosticato nei primi giorni di vita, per screening neonatale, abituato a crescere con la malattia, con le terapie che questa comporta e che solitamente è aderente alla terapia fino all’età adolescenziale (A); b) il paziente diagnosticato in età adulta, che subisce uno shock al momento della diagnosi e deve “ricostruire” la sua vita inserendovi le cure (B).

Nel paziente di tipo **A** l’obiettivo primario preliminare alla formulazione del contratto terapeutico consiste nel coinvolgimento diretto nella cura mediante un processo di **intervento di comunicazione/educazione diretto al paziente** e non più allo stakeholder. Ma per essere valido il processo educativo deve: i) essere graduale, realistico, adattato alle caratteristiche del destinatario, continuo, **ripetuto** nel tempo; ii) coinvolgere gli aspetti della malattia maggiormente rilevanti per quella persona (timori inespressi, aspettative, desideri); iii) consentire alla persona di sentirsi **protagonista della propria malattia** sia nella fase di pianificazione terapeutica sia in quella di attuazione delle prescrizioni; iv) tener conto che ogni individuo ha bisogno di stabilire un approccio personale in relazione alle sue abilità, alla sua disponibilità a prendersi responsabilità di se stesso.

Nel paziente di tipo **B** occorre riconoscere quale **diritto fondamentale del paziente** il suo coinvolgimento nella discussione per prendere decisioni informate sul suo processo assistenziale e terapeutico, ma, per prendere

decisioni, è necessario che il malato conosca tutte le possibili opzioni e sappia anche cosa accadrà nel caso non voglia effettuare alcun trattamento.

Dunque, il processo decisionale è condiviso quando operatori sanitari e pazienti lavorano insieme e il paziente è messo al centro delle decisioni riguardanti il suo trattamento e le sue cure. Ciò significa che durante la discussione devono essere affrontate le diverse scelte possibili per il paziente, le opzioni di cura devono essere esplorate per intero, insieme alla valutazione dei possibili rischi e benefici. Solo quando il paziente ha raggiunto la consapevolezza del proprio stato di salute può prendere una decisione condivisa con il suo curante. Ma per accettare un trattamento a lungo termine il paziente deve: i) essere cosciente che la malattia e le sue conseguenze possano essere gravi; ii) essere convinto che seguire il trattamento avrà degli effetti benefici; iii) essere convinto che i benefici controbilancino gli svantaggi della terapia; iv) arrivare ad assumersi e condividere la responsabilità della terapia e del suo stato di salute.

Nella cronicità il medico deve imparare a controllare la malattia attraverso il paziente arrivando a stabilire un’alleanza terapeutica. La relazione **medico - paziente**, quando correttamente gestita diventa un **atto terapeutico**, rappresenta l’**elemento di supporto** in una battaglia in cui si costruiscono strategie, sinergie, alleanze. **Ogni incontro medico/paziente** deve essere formulato con l’intenzione di fornire informazioni e conoscenze, addestrare abilità in



modo da permettere un cambiamento comportamentale o attitudinale. L'intenzionalità e la consapevolezza degli obiettivi di apprendimento fanno sì che una **relazione educativa diventi una relazione di cura**. Ciò è realizzato con una relazione **empatica**, basata **sull'accettazione dell'altro** con **l'assenza di giudizio, l'assenza della ricerca del colpevole**, accettando la specificità di ogni individuo e le sue diverse modalità di reazione alle indicazioni terapeutiche secondo le proprie priorità.

Si tenga presente che accettare una malattia significa riorganizzare la propria vita, ma questo processo è doloroso e richiede tempo. Infatti per una cura efficace è necessario organizzare le nuove esperienze nel quadro delle conoscenze precedenti, mutare il proprio rapporto con il mondo.

Possiamo riassumere nei punti seguenti cosa **il medico** deve mettere in atto per la costruzione di una alleanza terapeutica:

- impegnarsi a costruire una strategia di terapia, che preveda diverse tappe di intervento per garantire al paziente la possibilità di adattarsi ed al medico di personalizzare le sue richieste;

- considerare il bilanciamento tra i bisogni della malattia e quelli del paziente, tenendo conto di tutte le dimensioni coinvolte, biologiche, psicologiche, sociali;

- valorizzare l'esperienza del paziente, sottolineare e riconoscere in lui **il vero esperto** della situazione analizzata;

- imparare a proporre ad ogni paziente **un contratto terapeutico** nella forma di un patto di alleanza che implichi l'identificazione di obiettivi **realizzabili e negoziabili** e tali da garantirgli un benessere fisico e biologico ed **un'accettabile qualità di vita**.

Le relazioni tra le persone con FC e i loro team di cura sono fondamentali per gestire bene la malattia. La ricerca ha dimostrato che quando medici e pazienti sono partner a pieno titolo e riconoscono la loro umanità condivisa e le rispettive competenze, i risultati migliorano. Il rafforzamento della partnership tra persone con FC e team di cura migliora, in definitiva, i risultati terapeutici nei pazienti ... "Perché i risultati che contano davvero ... hanno a che fare con una vita non quantificabile piena e significativa, la vita con la fibrosi cistica".

Serena Quattrucci

Riferimenti bibliografici

- Ministero della Sanità (Regno Unito). Luglio 2013
- Arias Llorente RP, Bousono Garcia C, Diaz Martin JJ. Treatment compliance in children and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:359-367
- Briesacher BA, Quittner AL, Saiman L, et al. Adherence with tobramycin inhaled solution and health care utilization. *BMC Pulm Med* 2011; 11:5
- DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, et al. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40:794-811
- Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, et al. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10:258-264
- Nasr SZ, Chou W, Villa KF, et al. Adherence to dornase alfa treatment among commercially insured patients with cystic fibrosis. *J Med Econ* 2013; 16:801-808
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-497
- Knudsen KB, Pressler T, Mortensen LH, et al. Coach to cope: feasibility of

a life coaching program for young adults with cystic fibrosis. *Patient Preference Adherence* 2017; 11:1613-1623

- Latchford GJ, Duff AJA. *Comunicazione personale*. 2014.

- Withers AL. *management issues for adolescents with cystic fibrosis*. *Pulmon Med* 2012; 2012:134132

* * * * *

Cominciamo da qualche dato del Registro italiano Fibrosi Cistica (FC). Il numero di pazienti censiti nel 2016 era di 5.362 con un'età mediana di 21,0 anni. Negli anni 2015-2016 il 52% dei pazienti era di sesso maschile e il 48% di sesso femminile. La classe maggiormente rappresentata era quella dei pazienti di età compresa fra i 18 e 35 anni e il 56,5% dei pazienti aveva più di 18 anni, facendo registrare un aumento costante dei pazienti adulti per entrambi i sessi, dovuto sia ad un aumento della sopravvivenza, che ad un miglioramento della sensibilità diagnostica, con l'aumento delle diagnosi in età adulta.

Così la FC è diventata sotto i nostri occhi "una malattia cronica dell'età adulta", purtroppo ancora una malattia ad andamento progressivo, anche se le cure oggi disponibili promettono di aiutare tutti i Pazienti a vivere meglio. La FC in età adulta ha però alcune caratteristiche particolari, come l'infertilità e l'alta incidenza di complicanze, oltre al problema dell'insufficienza respiratoria, per le quali la medicina pediatrica è divenuta nel tempo sempre meno adeguata. Inoltre i bisogni di un Paziente adulto con FC non sono solo di natura medica, ma anche bisogni diversi: sociosanitari, di relazione, di sostegno psicologico, di rapporto con il mondo del lavoro. Così anche la relazione medico-paziente diventa inevitabilmente diversa, già a partire dall'adolescenza. Per questo si ritiene necessario prevedere e costruire una fase di transizione all'età adulta ed affrontare il tema della "transitional care" come momento delicato nel passaggio all'età adulta. La definizione di transizione è il trasferimento da una fase della vita, o condizione fisica o mentale o da un ruolo sociale a un altro. Interrompe temporaneamente la vita normale e richiede un periodo di adattamento. È un processo continuo, non un evento unico ed occasionale (*Healthcare issues and challenges in adolescents with cystic fibrosis – European Cystic Fibrosis Society*). I Centri di Cura dedicati ai Pazienti adulti dovrebbero quindi essere un traguardo che riguarda i Medici curanti e le competenze, ma soprattutto l'opportunità per il Paziente adulto con FC di potersi curare nel rispetto della sua indipendenza ed autonomia.

Poter decidere della propria vita con la fibrosi cistica... "vuol dire che sei diventato grande...", "una somma di desideri...", "un grido liberatorio...", "una sfida...", " il come è cambiata questa malattia negli ultimi anni...", una sfida in cui non si rispecchiano solo le vite dei malati, ma anche quelle di medici, infermieri, fisioterapisti, psicologi e di tutti quelli che con la FC hanno imparato a confrontarsi e a vivere ogni giorno. Il tema di questi cambiamenti è aspetto che meriterebbe di essere affrontato da molti punti di vista. Abbiamo provato a coinvolgere su questi aspetti dei malati adulti, per avere il loro punto di vista, perché questa riflessione diventasse qualcosa di molto simile ad un racconto a più mani, a più voci...una riflessione più che mai necessaria sugli aspetti del rapporto medico-paziente, che abbiamo chiamato "contratto" terapeutico con il paziente... questo nuovo paziente.

A loro abbiamo posto alcune domande:

- Cosa si potrebbe cambiare secondo te nella gestione del rapporto fra centro di cura e paziente e in particolare fra medico e paziente?

“Quello che vorrei è avere una risposta tempestiva se devo chiamare il Centro per un problema e se possibile un medico di riferimento...”

“Vorrei poter avere un punto di riferimento medico che possa garantire la continuità...”

“Discussione del piano terapeutico e dell'evoluzione della situazione di salute del paziente...”

“Chiederei se possibile di provare a cambiare la mentalità o la visione... perché in fondo ci vedono sempre “pediatrici” e non è una mancanza di rispetto, ma secondo me è la visione che dovrebbe cambiare perché l'aumento dei problemi e gli aspetti tipici dell'età adulta hanno sempre più bisogno di specialisti diversi da coinvolgere di volta in volta, anche se dovrebbe restare la presa in carico del Centro per gestire il rapporto con gli specialisti di riferimento per i diversi problemi...”

“Questa secondo me è la difficoltà... comunicare anche lo stato d'animo. Il medico dovrebbe rendersi conto di questa difficoltà... anche se questo richiede forse esperienza... ma questo fa la differenza...”

Le risposte a questo quesito sottolineano soprattutto il desiderio di avere un rapporto facilitato con il Centro di cura, con la possibilità di avere un medico di riferimento ed un canale di comunicazione personalizzato, ma anche un rapporto più consono per degli adulti con la capacità di comprendere e ridurre le difficoltà di comunicazione del Paziente anche per gli aspetti emozionali e un'organizzazione che sia in grado di prendere in carico i pazienti adulti anche per garantire la gestione e il rapporto con i diversi specialisti in base alle problematiche ed alle complicità tipiche dell'età adulta.

- Cosa ti dà più sicurezza o disagio nel rapporto con i medici del Centro?

“La continuità assistenziale con lo stesso medico sicuramente favorisce sicurezza al paziente, come anche la percezione di una conoscenza globale sulla patologia e sui suoi effetti.”

“Il mio medico sa ascoltare e si prende tutto il tempo necessario per la visita. Rapporto molto soddisfacente...”

“La sicurezza è data dall'ascolto e dalla discussione su cosa fare,Il disagio è il suo contrario soprattutto se manca un interlocutore capace. Comunque avere il Centro CF è la sicurezza più grande”

“La sicurezza è data dal fatto che al Centro mi conoscono da molto tempo...”

“Più sicurezza dal poter parlare direttamente, cosa che vivo come un rapporto schietto...”

“Sicurezza è avere il Centro CF... ma il disagio è anche sapere che sanno come sei...”

“La cosa che apprezzo è poter avere davanti un medico che mi ascolta e che si attiva per il mio problema...”

Il dato più evidente delle risposte a questa domanda è forse scontato ma l'esistenza dei centri CF è percepito come la sicurezza più importante per tutti i Pazienti, ma anche il rapporto e la comunicazione con i Medici del Centro CF è vissuto per lo più come importante, soddisfacente ed adeguato.

- Immagina di essere il medico del Centro di Cura: come ti comporteresti nella relazione con un paziente della tua età e con la tua malattia?

“Farei attenzione alla comunicazione sugli aspetti caratterizzanti l'età adulta e le sue problematiche, ad esempio la procreazione”

“Darei maggiore attenzione all'aspetto psicologico: prescriveri le terapie avendo capito se il piano terapeutico è compatibile con i tempi e vita del paziente”

“Garantirei un rapporto più continuativo con tutto lo staff perché conosca meglio il paziente e conosca la FC. Per questo forse non basta la riunione fra medici per un rapporto efficace con il paziente”

- Come e quanto vorresti che fossero coinvolti i tuoi familiari sulle informazioni che ti riguardano?

“...solo attraverso di me o su mia indicazione il medico potrebbe parlare con i miei familiari e comunque vorrei essere io a gestire la comunicazione con la mia famiglia...”

“I familiari devono essere coinvolti ma senza oscurare il paziente, il medico deve rivolgersi direttamente al malato”

“...non vorrei mai che fossero coinvolti i miei familiari...”

Le risposte sottolineano quasi tutte il desiderio di essere informati e coinvolti, prima che il medico possa parlare con i familiari. Il medico dovrebbe parlare sempre prima con il Paziente.

- Come vorresti che ti fossero comunicate le cose che ti riguardano? Ti viene in mente un esempio (il migliore o il peggiore)?

“Il modo migliore di comunicare è avere un rapporto più umano che tecnico. Comunque non ho mai avuto problemi di comunicazione”

“Con molta sincerità e non con mezze parole, meglio in camera in maniera rilassata che in mezzo al corridoio, come mi è successo una volta per la positività ad un battere antibiotico resistente...e soprattutto contestualmente alla soluzione del problema o ad un programma di cura o accertamenti. Comunque alla mia richiesta: e adesso? Non mi si può rispondere con vedremo...valuteremo... Apprezzeri che contestualmente mi si facesse una proposta sul che fare”

“Vorrei la sincerità ma delicatamente, con empatia perché chi ti dice la verità sia disponibile ad affrontarla con me...”

“Apprezzo che mi vengano comunicate le cose direttamente ma dal medico, in stanza o chiamandomi, perché ho avuto comunicazioni da personale non direttamente coinvolto nella FC e nei rapporti con me”

“Con tatto e con franchezza. I pazienti devono essere, incoraggiati dal medico a conoscere e approfondire in via preventiva le problematiche riscontrabili nel decorso abituale della malattia...(ben prima che le singole complicazioni si presentino)”

“Ho un ottimo rapporto col medico e le cose mi vengono comunicate in maniera ottimale, il peggiore esempio è stato quando le comunicazioni avvenivano, in passato, in modo terroristico, ora non più...”

Le risposte sono, come atteso, occasione per ricordare episodi di comunicazione percepita come non ottimale, ma una parte dei pazienti non ha o non ha mai avuto problemi e solo alcuni temono comunque le comunicazioni per il contenuto, più della forma.

Ecco, se tutto questo suggerisce la necessità di cambiamenti importanti nell'organizzazione delle cure in FC, immaginando una più ampia diffusione dei servizi per adulti, credo sia utile ripartire dall'idea e dalla definizione di “contratto” terapeutico per il singolo paziente, ma anche dalle necessità ed opportunità di costruire un nuovo rapporto con le Associazioni dei pazienti.

Ermanno Baldo



* * * * *

La buona organizzazione dell'assistenza alla fibrosi cistica è stata favorita dal contesto pediatrico, in cui si è sviluppata con una visione olistica e, in Italia, da un sistema sanitario di tipo solidaristico, che ha consentito di approvare e sostenere nel tempo la legge 548. Tutto ciò andrà ben difeso in una fase attuale a tendenza contrapposta, in cui il rapido sviluppo tecnologico della medicina si accompagna a costi sempre più elevati, mentre si pone al centro dell'attenzione la "malattia" più che la persona con problemi di salute.

Diventano attuali perciò le crescenti riflessioni e le esperienze formative sulla medicina "umanistica", che stentano ancora, a mio parere, a orientare le organizzazioni sanitarie a vario livello. Io condivido una visione della medicina "umanistica", che affianca ad una medicina orientata alla relazione medico-paziente, dove è centrale una modalità empatica di far emergere l'esperienza di malattia del singolo individuo, una medicina, che pone al centro la salute pubblica, i concetti di giustizia ed equità nell'accesso, ed una visione di "care" integrata, multidisciplinare (1). L'una non deve prevalere sull'altra, poiché entrambe queste visioni sono indispensabili e possono integrarsi.

Lo "storytelling" ma soprattutto la medicina narrativa vanno nella direzione di umanizzare la medicina, mettendo al centro l'individuo e la sua esperienza di malattia (2). E' di grande valore anche il tentativo di concretizzare la medicina "umanistica", identificando attitudini e comportamenti nella pratica clinica del medico e, più in generale, dell'operatore sanitario: i) riconoscere tutte le dimensioni di una persona, quella fisica, e quella cognitiva, psicologica, emozionale, sociale e spirituale; ii) rispettare ed apprezzare il valore intrinseco di una persona, in un contesto dove la marginalizzazione è crescente; iii) sospendere i giudizi ed ascoltare i punti di vista, le speranze e le paure di chi ha un problema di salute; iv) con senso di umiltà trovare ragioni comuni, che vadano oltre i ruoli professionali; v) avere la consapevolezza che medico e paziente si influenzano vicendevolmente e che è la relazione il vero focus dell'assistenza (3). Tutti questi aspetti sono ben riconoscibili anche nel concetto di "empatia clinica" e nelle sue dimensioni di "emotional engagement" da parte del medico (4).

La realtà assistenziale della fibrosi cistica si è ben organizzata intorno al team multidisciplinare. I compiti di ciascun membro del team, l'organizzazione del Centro pediatrico e di quello per gli adulti, le pratiche cliniche, le modalità per raggiungere un miglioramento della qualità nell'organizzazione delle strutture dedicate sono stati ben descritti negli standards di cura, prodotti dall'European Cystic Fibrosis Society (5-7). Molti di questi aspetti sono stati decisamente meglio articolati, sulla base delle evidenze e delle relative raccomandazioni, dalle Linee Guida NICE pubblicate nel 2017 (8). Un limite da rilevare in questi standards è la "delega" dei vari aspetti della relazione, della comunicazione, dell'educazione del paziente e della sua famiglia agli operatori del team, in particolare all'infermiere, senza esplicitare come questa delega funzioni e sia organizzata nel contesto del team. Il medico, che è il decisore clinico, come diventa parte attiva e centrale nel complesso delle relazioni tra tutti gli operatori e l'individuo con fibrosi cistica?

In questi ultimi anni si discute molto di aderenza alla terapia: le riflessioni sono, a mio parere, troppo sbilanciate, poiché mettono il focus esclusivamente sul paziente ed il suo adattamento alla malattia. Sposterei l'attenzione anche su come il "carico" terapeutico è andato aumentando negli anni e di come i risultati dei trial clinici di fase III non sono sempre ed automaticamente trasferibili al singolo individuo. Una migliore aderenza alla terapia sarà certamente favorita da una sua semplificazione sulla base delle priorità identificate nel singolo paziente, sulla base della sua storia clinica, del suo profilo prognostico, delle sue attitudini e scelte di vita. La personalizzazione del trattamento è la grande scommessa per il futuro: questa ha bisogno di un investimento nella ricerca per la "comparative effectiveness" dei nuovi e "vecchi" farmaci e per individuare il profilo prognostico dei singoli individui, spostando probabilmente l'attenzione dai metodi della regressione multipla a quella della identificazione di diversi fenotipi. Pertanto non solo medicina personalizzata per i farmaci modulatori della proteina CFTR ma anche per tutte le altre strategie terapeutiche che affiancano questi ultimi.

La mia esperienza professionale ha rinforzato l'idea che la continuità nel tempo nella relazione medico-paziente è favorente la personalizzazione delle cure. All'inizio la continuità non è stata una mia scelta ma una richiesta che è venuta da familiari e pazienti. La continuità nei controlli si è rivelata importante nella conoscenza reciproca: in particolare, ha consentito a me di meglio definire la risposta alle terapie e l'andamento della malattia. Sulla base di questi elementi di conoscenza si possono identificare e condividere le priorità terapeutiche e modulare conseguentemente il carico terapeutico. La continuità consente anche di guardare insieme alla complessità della realtà nei momenti delle decisioni "difficili" e di essere di supporto in queste fasi. Un altro elemento che ho trovato vincente è che attraverso la continuità nel dialogo medico-paziente possono crescere l'autostima, la consapevolezza della realtà di malattia ed il ruolo attivo dell'adulto nella gestione quotidiana della malattia e della terapia. Ciò fa decisamente maturare la relazione medico-paziente ed anche il medico può riuscire a superare un atteggiamento paternalistico, che può connotare la relazione.

La continuità può avere un inizio ed una fine, se la si considera un elemento facilitante le scelte delle priorità terapeutiche e la comunicazione medico-paziente in fasi difficili di malattia. Credo sia necessario identificare anche in questi percorsi di cura dei momenti di "supervisione": questi possono essere la discussione collegiale periodica o il ricovero, momenti importanti anche per la condivisione dei problemi e delle scelte con gli operatori del team e per raccogliere da loro elementi di conoscenza ed input utili.

A conclusione di queste considerazioni sulla mia esperienza professionale devo riconoscere che io mi sento molto "arricchito". Purtroppo non sono in grado di dimostrare che impatto ha avuto la continuità di cura sull'andamento della malattia di coloro che ho seguito nel tempo. La relazione di cura dovrebbe perciò diventare anche oggetto di ricerca clinica, come si evince da una recente revisione sistematica e meta-analisi di trial clinici (9). Questi erano stati disegnati per dimostrare se l'introduzione di un qualche elemento di miglioramento della relazione medico-paziente avesse consentito di ottenere un miglioramento anche negli esiti di

diverse malattie croniche. La meta-analisi ha dimostrato una relazione positiva tra migliore relazione medico-paziente e migliore esito nel caso di diverse malattie, come il diabete, l'osteoartrite, l'asma, l'ipertensione, l'obesità. Questa tensione al miglioramento della relazione di cura dovrebbe rappresentare un elemento qualificante dei processi di miglioramento dell'assistenza, essere perciò sostenuta da piani di formazione continuativa e accompagnarsi al monitoraggio dei diversi esiti della malattia.

Cesare Braggion

Riferimenti bibliografici

1. Ferry-Danini J. A new path for humanistic medicine. *Theor Med Bioeth* 2018; 39:57-77
2. Fioretti C, Mazzocco K, Riva S, et al. Research studies on patients' illness experience using the Narrative Medicina approach: a systematic review. *BMJ Open* 2016; 6(7):e011220
3. Roze des Ordon AL, de Groot JM, Rosenthal T, et al. How clinicians integrate humanism in their clinical workplace – “Just trying to put myself in their human being shoes”. *Perspect Med Educ* 2018; 7:318-24
4. Stepien KA, Baernstein A. Educating for empathy. A review. *J Gen Intern Med* 2006; 21:524-530
5. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *Cyst Fibros* 2014; 13:S3-S22
6. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17:153-178
7. Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014; 13:S43-S59
8. National Institute for Health and Care Excellence. Cystic Fibrosis. Diagnosis and management. NICE Guideline NG78. Methods, evidence and recommendations. 25 October 2017
9. Kelley JM, Kraft-Todd G, Schapira L, et al. The influence of the patient-clinician relationship on healthcare outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2014; 9:e94207

OPINIONI

a cura di: F. Cresta, P. Iacotucci, A. Nacchiaroli, M. C. Russo



MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

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

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

Esercizio fisico e qualità di vita

Mi capita spesso di dover decidere quale tipo di intervento fisico adottare per i pazienti affetti da fibrosi cistica inviati a consulenza dal centro di riferimento. La richiesta da parte del paziente non è quasi mai specifica, più spesso è una richiesta di un miglioramento nel suo complesso della qualità di vita.

Come è noto, la progressione di una malattia come la fibrosi cistica, comporta ridotta tolleranza all'esercizio, decondizionamento fisico e di conseguenza scarsa qualità di vita (1). Dall'altra parte, l'esercizio fisico migliora la capacità lavorativa dei muscoli respiratori, riduce l'infiammazione sistemica, l'insulinoresistenza, e ritarda la comparsa della osteoporosi (2, 3). Inoltre altri effetti benefici associati all'esercizio regolare sono la riduzione dei disturbi d'ansia, depressione, miglioramento nell'effettuare il lavoro quotidiano e motivazione a partecipare in attività ricreative (4). Tutti questi effetti benefici, in complesso migliorano la percezione di salute e hanno un effetto positivo sulla qualità di vita. Inizialmente Schneiderman-Walker et al. hanno riportato la fattibilità di un programma regolare di esercizio aerobico nei pazienti con fibrosi cistica e ha descritto effetti positivi importanti come: avere più energia, ridotto disconfort toracico, e sensazione di benessere (5). Dopo aver effettuato un intervento di training nei pazienti ospedalizzati, Selvadurai et al. riportano una differenza significativa nella qualità di vita tra il gruppo di intervento e quello di controllo [MD 0,10 (IC 95% da 0,03 a 0,17)] (6). Hebestreit et al. descrivono che, dopo un programma di training fisico, si assiste ad un miglioramento della percezione dello stato di salute nei primi 3-6 mesi dopo intervento [MD 9.91 (95% CI da 0.89 to 18.93)](4). Importante, questo effetto si notava anche a 12-18 mesi dal termine del training fisico [MD 9.89 (95% CI da 0.64 a 19.14)]. Invece in altri studi come quello di Klijn e

Beaudin, non sono stati evidenziati cambiamenti significativi per quanto riguarda la qualità della vita nei pazienti sottoposti ad un intervento di esercizio fisico (7, 8). Tuttavia questi studi sono diversi per quanto riguarda il programma dell'intervento fisico effettuato, la durata dell'intervento, l'età della popolazione inclusa nello studio, il follow-up ma anche le scale utilizzate per la valutazione della qualità di vita.

Dalle evidenze presenti in letteratura, risulta un miglioramento della qualità di vita dopo interventi di training fisico nei pazienti affetti da fibrosi cistica in generale. Tuttavia questi risultati interessanti necessitano ancora di essere confermati da studi più ampi ai quali noi specialisti del settore possiamo far riferimento quando programiamo un intervento fisico sul paziente per migliorare la qualità della vita. Quest'ultima dovrebbe essere considerata un esito rilevante degli interventi mirati a migliorare la prestazione fisica.

Klara Komici, Laboratorio di Fisiopatologia dell'Esercizio, Università del Molise
(klara.komici@unimol.it)

Riferimenti bibliografici

1. O'Neill PA, Dodds M, Phillips B, Poole J, Webb AK. Regular exercise and reduction of breathlessness in patients with cystic fibrosis. *British J Dis Chest* 1987; 81(1):62-9
2. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). *Comprehensive Physiology* 2013; 3(3):1309-36
3. Tejero García S, Giráldez Sánchez MA, Cejudo P, Quintana Gallego E, Dapena J, García Jiménez R, et al. Bone health, daily physical activity, and exercise tolerance in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2011; 140(2):475-81

4. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. *Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14:26
5. Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, Nguyen T, Wells GD, Alarie N, et al. *Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. Eur Respir J* 2014; 43(3):817-23
6. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, Mellis CM, Cooper PJ, Asperen PP. *Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonology* 2002; 33(3):194-200
7. Klijn PH, Oudshoorn A, Ent CK, van der Net J, Helder PJ. *Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: a randomised controlled study. Chest* 2004; 125(4):1299-305
8. Beaudoin N, Bouvet GF, Coriati A, Rabasa-Lhoret R, Berthiaume Y. *Combined exercise training improves glycemic control in adults with cystic fibrosis. Med Sci Sports Exerc* 2017; 49(2):231-7

Il dolore e la sua sottostima

Alla fine degli anni '90, al termine della mia Scuola di specialità in Pediatria, spesso mi sono confrontato con pazienti con Fibrosi Cistica con importante difficoltà respiratoria e dolore toracico, soprattutto nella loro fase terminale di malattia. L'opinione di allora era quella di non utilizzare farmaci oppiacei, in quanto potevano peggiorare la loro dinamica respiratoria e quindi anticiparne il decesso.

Negli ultimi 15 anni, la stretta collaborazione con i colleghi del Centro Regionale FC, ci ha permesso di evidenziare come un precoce utilizzo di un'adeguata terapia antalgica, anche e soprattutto durante le riacutizzazioni respiratorie, non solo permette di gestire in modo efficace il dolore e la qualità della vita del paziente, ma determina un miglioramento della dispnea, intesa come sensazione soggettiva di fatica respiratoria.

Con il miglioramento della prognosi e della sopravvivenza media dei pazienti FC, sempre di più incontriamo pazienti affetti da dolore cronico, sia di natura osteo-artro-muscolare (low back pain, artriti, artrosi...), sia di tipo cefalalgico. Un'attenta valutazione multidisciplinare permette di evidenziare sintomi invalidanti spesso sottostimati anche dal paziente, ma di fatto impattanti in modo negativo sulla sua qualità della vita ed anche sullo svolgimento delle attività connesse ai necessari trattamenti riabilitativi.

Attualmente stiamo valutando se le nostre osservazioni cliniche sono adeguatamente suffragate da dati scientifici e nell'ultimo periodo abbiamo somministrato a tutti i nostri pazienti con età superiore a 14 anni, un questionario di valutazione del dolore (tipologia, intensità, frequenza, durata - Havermans T et al., JCF 2013 - Lee AL et al., Chron Resp Dis 2016, 13) unitamente al questionario CFQR, al fine di valutare la correlazione tra un adeguato trattamento "palliativo" (attenta gestione dei sintomi disturbanti) ed una migliore qualità della vita. Dall'analisi statistica dei dati raccolti tramite il questionario di valutazione del dolore è emerso che la prevalenza del dolore nella nostra popolazione adulta è del 77,2%. Tale rilievo concorda pienamente con i

dati riportati in letteratura in cui la prevalenza del dolore è del 77% negli adulti FC (Abbot Jet al., AJRCCM 2009). Le sedi principalmente coinvolte nei pazienti in studio, comprendono testa/collo seguito da torace, addome e arti. Più della metà dei pazienti in studio presentava dolore cronico nei distretti esaminati, soprattutto a carico di testa/collo, con sintomatologia cefalalgica cronica.

Un dato interessante che abbiamo ricavato da questa raccolta dati è che solo 1 paziente su 25 ha comunicato al centro l'insorgenza della sintomatologia dolorosa! Il sintomo dolore risulta pertanto essere nettamente sottostimato e con una percentuale di comunicazione ancora più bassa rispetto ai dati presenti in letteratura dove sono riportati dati contrastanti al riguardo (Festini et al., JCF 2004 - Havermans T et al., JCF 2013).

Il dolore è quindi sicuramente un sintomo sottostimato in FC, in primo luogo dai pazienti stessi, che spesso lo autogestiscono o, di fatto, tendono a negarne l'importanza; esso invece inficia la qualità della vita e può compromettere l'esecuzione delle terapie quotidiane. Dopo questi anni di collaborazione con i colleghi del Centro FC, posso senza dubbio concludere che l'interazione tra l'esperto in FC ed il terapeuta del dolore permette non solo di aggiungere giorni alla vita dei pazienti, ma anche di incrementare in questi giorni "guadagnati" la qualità non solo in termini di quality of life, ma anche di compliance rispetto alle terapie proposte.

Luca Manfredini, Federica Favilli - Terapia del Dolore e Cure Palliative, Istituto G. Gaslini, Genova
(lucamanfredini@gaslini.org)(fefavilli@gmail.com)

CENTRI A CONFRONTO



MALATTIA POLMONARE IN ETÀ PEDIATRICA

“Suddividere la casistica pediatrica, in cura negli anni 2016 e 2017, in due fasce di età (6-11 e 12-17 anni) e sulla base del genotipo (A: presenza di mutazioni in eterozigosi composta o omozigosi di classe I, II e III; B: presenza di almeno 1 mutazione di classe IV, V o VI a funzione residua e con sufficienza digestiva) ed indicare: i) il numero e la percentuale di soggetti sul totale; ii) il numero e la percentuale di pazienti con FEVI “best” dell’anno maggiore dell’80% predetto; iii) il numero e la percentuale di pazienti con FEVI “best” dell’anno compreso tra il 40 e 80% predetto; iv) la mediana ed il range interquartile del FEVI “best” registrato nell’anno nelle diverse fasce di età e genotipi (vedi Tabelle); v) il numero e la percentuale di soggetti che hanno eseguito nell’anno una TC del torace; vi) il numero e la percentuale di soggetti che hanno avuto nell’anno l’infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*; vii) il numero e la percentuale di soggetti che ha assunto nell’anno (alimento per 6 mesi): inalazione di Rh-DNase, di ipertonica salina, di antibiotici, azitromicina o ibuprofene per os; viii) il numero e la percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici ev./anno; ix) il numero e la percentuale di soggetti che nell’anno sono stati trattati per almeno 6 mesi con un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore; x) il numero e la percentuale di soggetti che nell’anno hanno fatto meno di tre visite. Per facilitare la raccolta dei dati, che è piuttosto complessa, sono allegare due Tabelle, che andranno completate. Si chiede di commentare i dati riportati e le strategie applicate per evitare la progressione della malattia polmonare.”

	2016			
	6 - 11,9 anni		12 anni - 17,9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	26 (46,6%)	30 (53,6%)	38 (73,1%)	14 (26,9%)
Numero e percentuale di soggetti con FEVI “best” nell’anno > 80% predetto	24 (92,3%)	29 (96,6%)	32 (84,2%)	14 (100%)
Numero e percentuale di soggetti con FEVI “best” nell’anno compreso tra 40 e 80% predetto	2 (7,7%)	1 (3,3%)	6 (15,8%)	0 (0%)
Mediana e range interquartile del FEVI “best” registrato nell’anno	110 (101 - 130)	123 (105 - 128)	114 (91 - 129)	131 (124 - 144)
Media e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell’anno almeno una TC del torace	11 (42,3%)	4 (13,3%)	9 (32,6%)	4 (28,8%)
Numero e percentuale di soggetti che nell’anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>^{oo}	2 (7,7%)	0 (0%)	7 (18,4%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l’anno, almeno per 6 mesi:				
• Inalazione di Rh-DNase	7 (26,9%)	1 (3,3%)	10 (26,3%)	1 (7,1%)
• Inalazione di soluzione ipertonica	32 (80,7%)	12 (40,0%)	32 (82,0%)	6 (42,8%)
• Inalazione di antibiotici	7 (26,9%)	3 (10,0%)	27 (71,0%)	3 (21,4%)
• Azitromicina o ibuprofene per os	1 (3,8%)	1 (3,3%)	7 (18,4%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell’anno	20 (76,9%)	2 (6,6%)	20 (52,6%)	1 (7,1%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell’anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell’anno	1 (3,8%)	7 (23,3%)	1 (2,5%)	3 (21,4%)

A*: genotipo caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; B*: genotipo caratterizzato dalla presenza di almeno una mutazione di classe IV o V o VI (mutazione a funzione residua con sufficienza digestiva); oo: per infezione cronica si intende una positività maggiore del 80% delle colture di un anno, quando sono state eseguite almeno 3 colture/anno.

	2017			
	6 - 11,9 anni		12 anni - 17,9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	23 (41,8%)	32 (58,2%)	40 (74,1%)	14 (25,9%)
Numero e percentuale di soggetti con FEVI "best" nell'anno > 80% predetto	20 (86,9%)	21 (96,9%)	33 (82,5%)	14 (100%)
Numero e percentuale di soggetti con FEVI "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto	3 (13,0%)	1 (3,1%)	7 (17,5%)	0 (0%)
Mediana e range interquartile del FEVI "best" registrato nell'anno	19 (97 - 118)	117 (105 - 123)	106 (87 - 119)	122 (115 - 139)
Media e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace	13 (56,5%)	14 (43,7%)	26 (65,0%)	5 (35,7%)
Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>^{oo}	2 (8,7%)	0 (0%)	8 (20,0%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:				
• Inalazione di Rh-DNase	8 (34,8%)	2 (6,2%)	18 (45,0%)	2 (14,3%)
• Inalazione di soluzione ipertonica	20 (86,9%)	10 (31,2%)	35 (87,5%)	9 (64,2%)
• Inalazione di antibiotici	12 (52,2%)	2 (6,2%)	24 (60,0%)	3 (21,4%)
• Azitromicina o ibuprofene per os	1 (4,3%)	1 (3,1%)	3 (7,5%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno	12 (52,2%)	5 (15,6%)	27 (67,5%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	0 (0%)	2 (6,2%)	3 (7,5%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno	1 (4,3%)	11 (34,4%)	2 (5,0%)	7 (50,0%)

A*: genotipo caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; B*: genotipo caratterizzato dalla presenza di almeno una mutazione di classe IV o V (mutazione a funzione residua con sufficienza digestiva); °°: per infezione cronica si intende una positività maggiore del 80% delle colture di un anno, quando sono state eseguite almeno 3 colture/anno.

Nel periodo di Osservazione 2016-2017 presso il Centro Pediatrico Fibrosi Cistica di Napoli erano in follow-up 181 pazienti di età compresa tra 0-18 anni. Di seguito riportiamo la casistica dei pazienti tra 6-17,9 anni, in regolare follow-up presso la nostra struttura, suddivisi in gruppi in base al tipo di mutazione (gruppo A, caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; gruppo B, caratterizzato da almeno una mutazione a funzione residua e sufficienza digestiva).

Da tale analisi emerge una maggiore percentuale di pazienti del gruppo B nella fascia di età tra i 6-11,9 anni rispetto alla fascia di età successiva. Probabilmente tale risultato deriva dal tipo di programma di screening neonatale effettuato in Regione Campania che prevede l'esecuzione dell'analisi genetica mediante tecnica di sequenziamento nel caso dei neonati risultati positivi anche al secondo IRT in presenza di una mutazione.

Presso il nostro Centro il trattamento della malattia e delle sue complicanze viene effettuato in accordo con gli attuali standard di cura da un team multidisciplinare, composto da varie figure professionali con esperienza specifica nella patologia. L'intero team, inoltre, attraverso incontri in ambulatorio e in reparto quotidiani, promuove la formazione e l'educazione di pazienti e familiari alla gestione della malattia.

Dall'analisi dei nostri dati, riassunti in tabella, emerge che, relativamente allo stato polmonare nel gruppo A, in accordo con la storia naturale della malattia, la percentuale di pazienti con FEVI < 80% aumenta con l'aumentare dell'età. Nel gruppo B, nella fascia di età 6-11,9 anni una sola paziente dell'Europa dell'est, che ha ricevuto una diagnosi tardiva (all'età di circa 10 anni), presenta un FEVI% best < 80%. In tutti i gruppi esaminati e per ogni fascia di età la mediana del FEVI% best risulta essere superiore rispetto alle analoghe mediane riportate nel Registro Europeo relativo al 2016-2017. Nell'ambito del nostro team multidisciplinare il fisioterapista rappresenta una figura professionale rilevante che valuta, educa il paziente e il caregiver alla fisioterapia, imposta e gestisce il programma fisioterapico respiratorio, imposta e gestisce il programma di esercizio fisico e le eventuali complicanze, programmi condivisi con il medico. Durante ogni accesso, sia in regime ambulatoriale che a ricovero, il fisioterapista esegue valutazione del paziente e revisione del programma di FKT, al fine di adattare costantemente il programma all'età e al mutare dei bisogni del paziente e delle condizioni cliniche.

Considerata la ben nota correlazione tra stato nutrizionale e funzionalità polmonare, i pazienti in follow-up ricevono altresì uno stretto monitoraggio nutrizionale da parte della dietista dedicata che si propone come principale obiettivo il raggiungimento del goal nutrizionale. L'approccio nutrizionale del paziente in follow-up prevede una personalizzazione dello schema dietetico raccomandato per fasce di età e nelle varie fasi della malattia, comprensivo del fabbisogno dei micro e macro nutrienti. Accanto allo stretto monitoraggio dei parametri auxologici, al fine di identificare precocemente comorbidità che influenzano negativamente la funzione polmonare, i nostri pazienti vengono screenati mediante OGTT per disturbi glicometabolici sin dall'età di 6 anni. Presso il Centro la stretta collaborazione con il consulente diabetologo pediatrico consente una precoce identificazione e un precoce trattamento di eventuali disordini del metabolismo glicidico.

I pazienti sin dalla diagnosi vengono posti in regolare follow-up con controlli ambulatoriali che variano in relazione all'età ed



alle condizioni cliniche del paziente, in accordo con gli standard di cura. In particolare, i pazienti del gruppo A eseguono controlli almeno trimestrali, durante i quali si effettua uno stretto monitoraggio clinico, laboratoristico (in particolare monitoraggio della funzione epato-renale, di eventuali sindromi carenziali vitaminiche, del dismetabolismo osseo), microbiologico e strumentale. La TC torace ad alta risoluzione, salvo specifiche necessità cliniche, viene effettuata ogni due anni dall'età di 4 anni. I pazienti del gruppo B, data la maggiore stabilità clinica, effettuano un minor numero di valutazioni clinico/laboratoristiche per anno.

Presso il Centro vengono rispettate rigorosamente le misure igieniche necessarie alla prevenzione delle infezioni respiratorie, come raccomandato dalla Società Italiana di Fibrosi Cisticae secondo i dati ampiamente riportati in letteratura. Le visite vengono programmate secondo un criterio di segregazione per tipologia di germi. I pazienti diagnosticati mediante screening neonatale accedono al centro in giorni diversi.

Per quanto riguarda lo stato microbiologico la percentuale di pazienti con *Pseudomonas aeruginosa* cronico nel gruppo B risulta pari a 0 in entrambe le fasce d'età; nel gruppo A tale percentuale è del 7-8% nella fascia di età 6-11,9 anni fino al 18-20% nella fascia di età successiva. Complessivamente la percentuale di pazienti con *Pseudomonas aeruginosa* cronico in età pediatrica nel nostro Centro risulta essere inferiore rispetto a quella riportata in Italia (15%) nella fascia di età 0-18 anni. I dati mancanti relativi all'uso di terapia antibiotica endovenosa nel registro Europeo non ci consentono di commentare i risultati ottenuti nella nostra casistica; d'altra parte la non distinzione tra indicazione alla terapia antibiotica per via aerosolica nei casi di *Pseudomonas aeruginosa* cronico o intermittente, suddiviso per fasce d'età, non permette un confronto fra i nostri dati e quelli Europei. Riguardo all'uso di soluzioni fluidificanti i dati relativi all'utilizzo dell'Rh-DNase, nel gruppo A, in entrambe le fasce d'età, risultano sovrapponibili ai dati negli altri Centri di cura italiani; al contrario, nel nostro Centro i dati mostrano un più largo uso della soluzione ipertonica, in particolar modo nei pazienti del gruppo A.

Per quanto concerne l'uso delle nuove terapie presso il nostro Centro, nel 2017 3 pazienti tra i 6 e i 17,9 anni presentavano i criteri per accedere alla terapia con potenziatore VX-770. Di questi 1 paziente della fascia di età tra i 12-17,9 anni rifiutava il trattamento dato il benessere clinico. Nello stesso anno 3/12 pazienti eleggibili per l'associazione potenziatore/correttore iniziavano la terapia sulla base della storia clinica caratterizzata da frequenti riacutizzazioni respiratorie e declino della funzione polmonare rispetto all'anno precedente. Nell'anno successivo la terapia è stata prescritta a tutti gli altri pazienti eleggibili, indipendentemente dallo stato clinico.

Angela Sepe, Antonella Tosco, Giuseppina Napoletano, Antonio Di Pasqua, Paolo Buonpensiero e Valeria Raia – CRR, Sezione Pediatrica, Napoli (antonellatosco@gmail.com)

	2016			
	6 - 11,9 anni		12 anni - 17,9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	42 (51,8%)	39 (48,1%)	25 (37,8%)	41 (62,1%)
Numero e percentuale di soggetti con FEVI "best" nell'anno > 80% predetto	30 (71,4%)	34 (87,2%)	10 (40,0%)	28 (68,3%)
Numero e percentuale di soggetti con FEVI "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto	11 (26,4%)	5 (12,8%)	14 (56,0%)	9 (21,9%)
Mediana e range interquartile del FEVI "best" registrato nell'anno	86 (76 - 97)	99 (88 - 106)	76 (54 - 93)	88 (69 - 103)
Media e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace	6 (14,3%)	0 (0%)	10 (40,0%)	3 (7,3%)
Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>^{oo}	2 (4,7%)	0 (0%)	4 (16,0%)	4 (9,7%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:				
• Inalazione di Rh-DNase	24 (57,1%)	14 (35,9%)	15 (60,0%)	14 (34,1%)
• Inalazione di soluzione ipertonica	12 (28,6%)	12 (30,7%)	5 (20,0%)	11 (26,8%)
• Inalazione di antibiotici	2 (4,7%)	0 (0%)	4 (16,0%)	4 (9,7%)
• Azitromicina o ibuprofene [#] per os	1 (2,4%)	0 (0%)	1 (16,0%)	1 (2,4%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno	5 (11,9%)	4 (10,2%)	2 (8,0%)	7 (17,1%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	0 (0%)	0 (0%)	2 (8,0%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno	2 (4,7%)	13 (33,3%)	0 (0%)	8 (19,5%)

A*: genotipo caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; B*: genotipo caratterizzato dalla presenza di almeno una mutazione di classe IV o V o VI (mutazione a funzione residua con sufficienza digestiva); ^{oo}: per infezione cronica si intende una positività maggiore del 80% delle colture di un anno, quando sono state eseguite almeno 3 colture/anno; [#]: nel Centro di Torino l'ibuprofene non viene prescritto.

	2017			
	6 - 11,9 anni		12 anni - 17,9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	40 (50%)	36 (40%)	29 (36,2%)	51 (63,8%)
Numero e percentuale di soggetti con FEVI "best" nell'anno > 80% predetto	30 (75,0%)	32 (88,8%)	15 (51,7%)	35 (68,6%)
Numero e percentuale di soggetti con FEVI "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto	10 (25%)	4 (11,1%)	10 (34,5%)	15 (29,4%)
Mediana e range interquartile del FEVI "best" registrato nell'anno	91 (71 - 96)	96 (89 - 105)	80 (69 - 95)	93 (79 - 106)
Media e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace	5 (12,5%)	1 (2,7%)	3 (10,3%)	6 (11,7%)
Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>^{oo}	2 (5,0%)	0 (0%)	4 (13,8%)	3 (5,8%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:				
• Inalazione di Rh-DNase	20 (50%)	8 (22,2%)	19 (65,5%)	18 (35,3%)
• Inalazione di soluzione ipertonica	13 (32,5%)	8 (22,2%)	15 (51,7%)	13 (25,5%)
• Inalazione di antibiotici	2 (5,0%)	0 (0%)	4 (13,8%)	3 (5,8%)
• Azitromicina o ibuprofene [#] per os	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno	9 (22,5%)	2 (5,5%)	10 (34,5%)	6 (11,7%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	0 (0%)	0 (0%)	4 (13,8%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno	2 (5,0%)	12 (33,3%)	0 (0%)	15 (29,4%)

A*: genotipo caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; B*: genotipo caratterizzato dalla presenza di almeno una mutazione di classe IV oV oVI (mutazione a funzione residua con sufficienza digestiva); ^{oo}: per infezione cronica si intende una positività maggiore del 80% delle colture di un anno, quando sono state eseguite almeno 3 colture/anno #: nel Centro di Torino l'ibuprofene non viene prescritto.

Il Centro di Riferimento Regionale (CRR) in un'ottica di benchmarking ha valutato i dati ottenuti e riportati nelle tabelle, secondo i criteri indicati dalla redazione, con quelli del Registro europeo (ECFSPR European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual data report year 2017 version 1.3) cui afferiscono anche i dati del RIFC.

La modalità di classificazione delle mutazioni, (per cui A*: genotipo caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; B*: genotipo caratterizzato dalla presenza di almeno una mutazione di classe IV oV oVI (mutazioni a funzione residua con sufficienza digestiva), ha fatto sì che nel gruppo B confluissero anche pazienti con forme CFTR-related. Questo giustifica la differenza di numero di controlli tra le due classi. Inoltre, sono state effettuate diagnosi in pazienti residenti all'estero, con cui abbiamo concordato una modalità di follow up condivisa o durante l'anno in pazienti che, quindi, non sono stati presi in carico per tutto l'anno solare. Questo a spiegazione del numero complessivo di visite/anno inferiore a tre, in particolare nei pazienti del gruppo A. Infatti, il CRR, salvo nelle eccezioni riportate, segue gli standard of care europei che consigliano almeno una visita ogni 3 mesi, con controllo funzionale, batteriologico e nutrizionale, oltre alla valutazione di bilancio annuale.

Per quanto riguarda l'andamento del FEVI, è sovrapponibile ai dati del Registro europeo.

La percentuale di infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* nell'età pediatrica in Europa nel 2017 è del 15% mentre nella nostra realtà è complessivamente del 6%, calcolando i positivi sul totale dei pazienti in follow-up per la fascia di età considerata. Il CRR segue una procedura molto stretta sulla segregazione dei pazienti e sull'eradicazione della prima infezione da PA. In particolare, dall'introduzione della suddivisione dei pazienti secondo un predefinito codice colore (anno 2012), in base alle caratteristiche microbiologiche degli stessi, non si è più assistito ad un incremento percentuale del numero di pazienti portatori di infezione cronica.

Per quanto riguarda l'uso dell'ipertonica e del rh-DNase il Registro Europeo non fa distinzione tra popolazione pediatrica e non. La prescrizione degli agenti mucolitici/idratanti presso il nostro CRR segue, generalmente, le indicazioni provenienti dagli Standard of care europei (Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFs best practice guideline: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153-178). Una recente pubblicazione di Southern, evidenzia come vi sia un accordo nella Letteratura, ad indicare l'rhDNase come primo farmaco da prescrivere come agente mucolitico (Southern KW, Clancy JP, Ranganathan S. Aerosolized agents for airway clearance in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2019; 54:858-864). Questo lavoro è supportato anche da una Cochrane del 2018 (Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 27;9: CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506). Viene sottolineata comunemente la complementarità di azione tra



rh-DNase, ipertonica salina e mannitolo per la fascia di età adulta. Nel nostro CRR la prescrizione viene tarata anche sulla tollerabilità clinica del paziente, strettamente legata alla compliance, questo spiega i risultati riportati in tabella.

Il nostro centro non utilizza ibuprofene regolarmente.

Azitromicina ed inalazione di antibiotici vengono prescritti in base agli attuali standard of care citati.

Per i soggetti che presentano i criteri per l'utilizzo dei farmaci potenziatori o per la combinazione di un potenziatore e correttore viene effettuato un colloquio con il paziente e la sua famiglia in cui si presenta la possibilità terapeutica ed il farmaco viene prescritto in base alla scelta condivisa che ne consegue. Gli argomenti affrontati durante il colloquio sono: studi di efficacia e sicurezza, effetti avversi, costo, in particolare in relazione alla compliance, modalità prescrittive. Attualmente, la Regione Piemonte non pone limiti alla prescrizione. L'adesione a questa proposta terapeutica non è assoluta.

Le iniziative come questa di Orizzonti FC o quella portata avanti da SIFC con il Manuale di Valutazione tra Pari, attualmente in revisione, sono preziose per migliorare la consapevolezza delle proprie azioni, valutando gli esiti e la qualità delle cure offerte ai pazienti ed alle loro famiglie. L'attività dei registri di malattia, che garantiscono la qualità del dato, permette il loro utilizzo da parte dei professionisti in un'ottica di benchmarking, che deve essere rigoroso e scaturire in azioni precise di miglioramento della qualità delle cure.

I. Esposito, A. Folino, M. Marcia, V. Giannone, L. Cannata, E Bignamini - CRR Piemonte e Valle d'Aosta, Sede Pediatrica, AOU Regina Margherita AOU, Torino
(elisabetta.bignamini@gmail.com)



SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli

Cari lettori questo numero della rubrica “Saper Fare”, come già anticipato, sarà curato dal Gruppo Professionale Microbiologi SIFC. L'argomento trattato è stato sempre ricavato dalle Raccomandazioni recentemente pubblicate (www.sifc.it), che costituiscono un vademecum per orientarsi nella microbiologia clinica FC, corredato da istruzioni molto tecniche per la gestione delle indagini microbiologiche, nonché per il corretto monitoraggio delle infezioni respiratorie nei pazienti FC. I contenuti di questa 2° edizione delle Raccomandazioni Microbiologiche SIFC sono rivolti a tutti i laboratori di microbiologia ma anche ai clinici FC ed agli operatori addetti al prelievo, conservazione e trasporto dei campioni biologici delle vie aeree di pazienti FC. Il Gruppo Professionale Microbiologi SIFC, coordinato dalla Dr.ssa Patrizia Morelli dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova, è composto da colleghi provenienti da gran parte dei laboratori di microbiologia che collaborano con i Centri FC. Il secondo articolo dedicato alle resistenze emergenti di *Pseudomonas aeruginosa* in Fibrosi Cistica è curato dalla Dr.ssa Ersilia Fiscarelli e dalla Dr.ssa Anna Lisa Montemari dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Il documento si basa su una revisione non sistematica della letteratura e su un confronto tra esperti, che sono confluiti nel Gruppo Professionale dei Microbiologi della SIFC. E' stato fatto riferimento anche a documenti internazionali. Il documento rappresenta uno strumento di lavoro, da proporre ai Laboratori che si occupano di microbiologia nella fibrosi cistica.

(Nota della Redazione)

RESISTENZE EMERGENTI DI *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* IN FIBROSI CISTICA

PSEUDOMONAS AERUGINOSA: PATOGENO CHIAVE IN FC

Pseudomonas aeruginosa (Pa) e' un bacillo gram-negativo non-fermentante, ossidante, mobile per la presenza di un flagello polare e spesso produttore di piocianina, pioverdina, piorubina o piomelanina. E' la specie più diffusa del suo genere ed e' ubiquitario nel suolo e nelle acque, sulle piante, frutta e verdura, sulle superfici e negli ambienti umidi (1). In ospedale, causa soprattutto polmoniti in pazienti intubati ed occupa il secondo posto nelle infezioni degli ustionati (2). Nei pazienti con fibrosi cistica, Pa è uno dei patogeni più importanti, sia per frequenza (oltre il 50% dei pazienti adulti in Italia sono colonizzati cronicamente) (3) che per impatto clinico, associato ad un significativo aumento della morbilità e mortalità. Nella storia naturale della fibrosi cistica, l'infezione cronica da Pa è una delle principali cause del declino della funzione respiratoria; al danno del parenchima polmonare contribuiscono, oltre alla lesione della superficie dell'epitelio, i neutrofili richiamati in gran numero nel distretto respiratorio, i quali rilasciano in loco una varietà di enzimi ed agenti ossidanti (4, 5).

Una delle caratteristiche clinicamente più importanti di Pa, espressione dei numerosi processi di adattamento all'ecosistema del polmone fibrotico-cistico, è la sua capacità di cambiare fenotipo. La comparsa nelle colture microbiologiche del fenotipo mucoide, dopo isolamenti ripetuti di fenotipi non mucoidi, segna la transizione dalla fase acuta alla fase cronica dell'infezione (6,7). Il fenotipo mucoide risulta dalla produzione di un esopolisaccaride detto alginato, che ha una funzione fondamentale nell'evasione dal sistema immune e nell'escape dall'azione degli antibiotici per la sua funzione di limitare la penetrazione degli stessi all'interno del biofilm e creare una resistenza diffusionale alla loro azione (8, 9). In Pa, questa resistenza fenotipica può essere associata ad altri meccanismi di resistenza, quali mutazioni cromosomiche, plasmidi, produzione di enzimi inattivanti, modificazioni della permeabilità di membrana ed iper-espressione di pompe di efflusso (10, 11, 12) [Tab. I]. Nelle fasi avanzate della malattia, per l'elevata pressione antibiotica a cui il microrganismo è sottoposto, è frequente l'osservazione di isolati di Pa multiresistenti (MDR) e/o panresistenti (PDR), con importanti implicazioni cliniche in termini di fallimenti terapeutici, sviluppo di complicanze, aumento della mortalità, allungamento dei tempi di degenza ed aumento dei costi sanitari (13, 14).



Meccanismi di antibiotico resistenza	Resistenza a
Mutazioni cromosomiali	
Iper-espressione della β -lattamasi (oxa- β -lattamasi, PSE)	Penicilline, cefalosporine e monobattami
Up-regolazione di pompe di efflusso (MexAB-OprM and MexXY-OprM)	Carbenicillina, quinoloni, aminoside e cicline
Diminuita espressione dei canali porinici della membrana (OprD)	Carbapenemi (imipenem, meropenem)
Modifiche del PBP	Penicilline
Modifiche del sito bersaglio	
DNA girasi, mutazioni di gyrA/gyrB	Quinoloni
Metilazione del 16S rRNA	Amonoglicosidi
Acquisizione per trasferimento orizzontale del gene	
B-lattamasi, come la carbapenemasi di classe B (o metallo β -lattamasi [MBL])	Tutti i β -battamici tranne i monobattami
β -lattamasi a spettro esteso (ESBL)	Penicilline, cefalosporine e monobattami

Tabella 1 - Principali meccanismi di antibiotico resistenza di *Pseudomonas aeruginosa*

FIBROSI CISTICA, PSEUDOMONAS AERUGINOSA E RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

In fibrosi cistica, l'utilizzo cronico di antibiotici per via orale, aerosolica ed endovenosa, rende il fenomeno dell'antibiotico-resistenza più frequente e molto critico (14, 15). La terapia degli eventi acuti e le altre strategie terapeutiche per la prevenzione delle esacerbazioni polmonari, in accordo con le linee-guida internazionali e con l'esperienza dei singoli centri FC, comprendono l'utilizzo di agenti appartenenti a diverse categorie di antimicrobici, in particolare penicilline con inibitori, cefalosporine, aminoglicosidi, carbapenemi, fluorochinoloni, acido fosfonico, monobattami e la polimixina colistina.

Pa presenta una resistenza intrinseca, per bassa permeabilità della membrana esterna, alla kanamicina, alla neomicina, al trimethoprim, incluso benzylpenicillina, cefoxitina, cefuroxime, acido fusidico, e altri agenti quali glicopeptidi, macrolidi e linezolid (16). Pa è anche un patogeno con una elevata predisposizione allo sviluppo di resistenze acquisite nei confronti di tutti i farmaci antibiotici usati nella pratica clinica. Recentemente l'OMS (<http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>) ha dichiarato Pa un microrganismo Multi Drug Resistant critico di primaria importanza per il quale sviluppare nuove molecole antimicrobiche. I meccanismi di resistenza acquisiti includono meccanismi noti, come impermeabilità della membrana esterna, promozione di sistemi di efflusso, produzione di enzimi inattivanti, modificazioni del sito bersaglio, ma la rilevazione di nuove resistenze nella routine quotidiana di un laboratorio è una evenienza frequente (17).

Recentemente è stato isolato da un ceppo clinico di Pa il plasmide pUM505 che conferisce resistenza alla ciprofloxacina quando trasferito al ceppo standard PAO1. Studi hanno evidenziato che la proteina codificata dal gene orf131 su questo plasmide mostra il 40% di identità con la *Mycobacterium smegmatis* aminoglicoside fosfotransferasi, che è un enzima che fosforila, inattivandoli, gli aminoglicosidi ed hanno mostrato che questa proteina denominata CrpP è un nuovo enzima che media un nuovo meccanismo di resistenza alla ciprofloxacina (18).

Maggiore importanza (e molta preoccupazione) rivestono due emergenti antibiotico-resistenze di Pa: la resistenza ai carbapenemici per la produzione di Metallo-carbapenemasi di classe B, in particolare la carbapenemasi VIM (Verona integron-borne metallo- β -lactamase) e la resistenza alla colistina. I carbapenemi (meropenem, imipenem e doripenem), β -lattamici molto usati in fibrosi cistica per trattare le infezioni polmonari acute e croniche da Pa, sono relativamente stabili all'idrolisi di molte β -lattamasi; le metallo-carbapenemasi, denominate anche metallo- β -lattamasi (MBL), tuttavia, hanno mostrato nei loro confronti una efficace attività idrolitica (19). Descritte per la prima volta in Italia nel 1997 in un isolato di Pa, la famiglia delle carbapenemasi VIM comprende circa 37 varianti diffuse in molti paesi in tutto il mondo. Analogamente alle varianti dei metallo-enzimi appartenenti alla famiglia IMP, i geni che codificano per le carbapenemasi VIM sono strutturati in cassette geniche e, pertanto possono essere catturati da integroni. La presenza di elementi mobili e di cloni epidemici ha contribuito al loro successo e alla diffusione globale di questa classe di enzimi, che rappresentano le carbapenemasi dominanti in Pa (20).

Nel marzo di quest'anno, il Ministero della Salute ha divulgato una nota riguardo il Rapid Risk Assessment dell'ECDC: epidemia da *Pseudomonas aeruginosa* VIM produttore e resistente ai carbapenemi (VIM-CRPA) — 11 marzo 2019. La nota avverte della presenza di un ceppo epidemico di Pa produttore di metallo- β -lattamasi VIM in Messico e della possibilità di introduzione dello stesso in Europa ed in Italia anche grazie al turismo medico. Data l'ubiquitarità di questo microrganismo sia nell'ambiente sia in ambito nosocomiale, il Ministero della Salute ha invitato tutti gli operatori sanitari ad adottare precauzioni quali l'igiene delle mani e degli ambienti e precauzioni da contatto per contenere la diffusione di questa metallo- β -lattamasi ed ha invitato i laboratoristi ad implementare gli sforzi per l'identificazione precoce di ceppi di Pa resistenti e produttori di VIM

al fine di isolare o coortizzare i soggetti colonizzati/infetti. Alla luce della epidemiologia di Pa nei soggetti con fibrosi cistica e del forte utilizzo di carbapenemi in questi pazienti, risulta particolarmente importante la precoce identificazione di isolati clinici VIM positivi.

Per quando riguarda la resistenza alla colistina, il discorso è ancora più complesso. La colistina rappresenta l'antibiotico di ultima scelta in contesti clinici particolarmente critici come le Terapie Intensive e nell'ambito di patologie croniche. In fibrosi cistica, in particolare, la colistina è utilizzata non solo per via intravenosa per trattare le esacerbazioni polmonari ma anche per via aerosolica per la terapia di mantenimento (21,22). I principali meccanismi di resistenza alla colistina in Pa sono legati all'alterazione del lipopolisaccaride, per modifiche del L-Ara4N e del PEtn del lipide A per mutazioni geniche (gene pmrAB), alla perdita del lipopolisaccaride per mutazioni dei geni lpxA, lpxC, lpxD, alla presenza di pompe di efflusso, alle mutazioni singole nella proteina PmrB o al coinvolgimento di OprH, una proteina di membrana che contribuisce alla stabilità della cellula (23). Ma la recente scoperta di plasmidi mcr (plasmid-mediated mechanism of colistin resistance) (24) e l'identificazione di un plasmide mcr anche in un ceppo di Pa (25) rende plausibile temere una resistenza alla colistina trasferita orizzontalmente anche nel contesto clinico della fibrosi cistica. Diventa quindi lecito interrogarsi sulla necessità di implementare indagini molecolari per l'individuazione precoce di questi determinanti genetici di resistenza alla colistina (26).

CONCLUSIONI

La presenza di molteplici meccanismi di resistenza agli antibiotici da parte di Pa, l'elevata prevalenza di infezione da Pa in FC e la mancanza di nuove molecole chemioterapiche attive nei confronti di ceppi MDR e PDR, suggeriscono ai laboratori di microbiologia clinica la necessità di implementare la ricerca di profili di resistenza tramite non solo tests laboratoristici routinari (Kirby-Bauer, E-tests, microdiluizioni in brodo, ESBL e MBL screening) ma anche tramite metodiche molecolari per la rilevazione di mutazioni, acquisizione di geni e determinanti genetici di resistenza. Anche nei laboratori più piccoli e meno specializzati, laddove non sia possibile l'utilizzo di tecniche molecolari più avanzate risulta l'obbligo dei tests di screening almeno al fine di individuare ceppi produttori di MBL e colistino-resistenti. Rimane aperta la questione riguardo le misure preventive per la limitazione della diffusione di questi ceppi batterici nei Centri FC, in particolare la misura della segregazione per coorte dei pazienti FC attuata non solo in base allo status microbiologico ma anche in relazione alla presenza di ceppi con profili di resistenza allarmanti.

Anna Lisa Montemari, Ersilia Fiscarelli - UOS Diagnostica della Fibrosi Cistica, Dipartimento dei Laboratori e Dipartimento delle Pediatrie Specialistiche - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma (evita.fiscarelli@opbg.net)

Riferimenti bibliografici

1. Cézard C, Farvacques N, Sonnet P. Chemistry and biology of pyoverdines, *Pseudomonas* primary siderophores. *Curr Med Chem*. 2015;22(2):165-86.
2. Chinmaya Dash, Satyajit Sahu, Sulekha Sinha, Pallavi Nayak. *Pseudomonas aeruginosa* in burn infections and its antimicrobial resistance. *J. Evid. Based Med. Healthc.* July, 2019. Vol.: 6; Issue 26: 1772-1776.
3. Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al. ECFSPR Annual Report 2017. July 2019
4. Ashley S, Lindsey, Lydia M. Sullivan, Nicole A. Housley, Anna Koloteva, Judy A. King, Jonathon P. Audia and Diego F. Alvarez. Analysis of pulmonary vascular injury and repair during *Pseudomonas aeruginosa* infection-induced pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Pulm Circ*. 2019 Jan-Mar; 9(1).
5. Malhotra S, Hayes D Jr, Wozniak DJ. Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* and regional inflammation in the cystic fibrosis lung. *J Cyst Fibros*. 2019 Apr 26.
6. Candido Caçador N, Paulino da Costa Capizzani C, Gomes Monteiro Marin Torres LA, Galetti R, Ciofu O, da Costa Darini AL, Høiby N. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the chronic phenotype by mutations in the algTmucABD operon in isolates from Brazilian cystic fibrosis patients. *PLoS One*. 2018 Nov 29;13(11).
7. Heltshe SL, Khan U, Beckett V, Baines A, Emerson J, Sanders DB, Gibson RL, Morgan W, Rosenfeld M. Longitudinal development of initial, chronic and mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* infection in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018 May;17(3):341-347.
8. Lotfy WA, Atalla RG, Sabra WA, El-Helou ER. Expression of extracellular polysaccharides and proteins by clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in response to environmental conditions. *Int Microbiol*. 2018 Sep;21(3):129-142.
9. Oana Ciofu and Tim Tolker-Nielsen. Tolerance and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Antimicrobial Agents—How *P. aeruginosa* Can Escape Antibiotics. *Front. Microbiol*. May, 2019: 10:913.
10. Jansen G, Mahrt N, Tueffers L, Barbosa C, Harjes M, Adolph G, Friedrichs A, Krenz-Weinreich A, Rosenstiel P, Schulenburg H. Association between clinical antibiotic resistance and susceptibility of *Pseudomonas* in the cystic fibrosis lung. *Evol Med Public Health*. 2016 Jun 14;2016(1).
11. Lois W. Martin, Cynthia L. Robson, Annabelle M. Watts, Andrew R. Gray, Claire E. Wainwright, Scott C. Bell, Kay A. Ramsay, Timothy J. Kidd, David W. Reid, Ben Brockway, Iain L. Lamonta. Expression of *Pseudomonas aeruginosa* Antibiotic Resistance Genes Varies Greatly during Infections in Cystic Fibrosis Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018, Vol. 62, issue 11.

12. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019 Jan - Feb;37(1):177-192.
13. Stefani S, Campana S, Cariani L, Carnovale V, Colombo C, Lleo MM, Iula VD, Minicucci L, Morelli P, Pizzamiglio G, Taccetti G. Relevance of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Int J Med Microbiol.* 2017 Sep;307(6):353-362.
14. AbdulWahab A, Zahraldin K, Sid Ahmed MA, Jarir SA, Muneer M, Mohamed SF, Hamid JM, Hassan AAI, Ibrahim EB. The emergence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients on inhaled antibiotics. *Lung India.* 2017 Nov-Dec;34(6):527-531.
15. López-Causapé C, Rojo-Molinero E, Macià MD, Oliver A. The problems of antibiotic resistance in cystic fibrosis and solutions. *Expert Rev Respir Med.* 2015 Feb;9(1):73-88.
16. Azam MW, Khan AU. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. *Drug Discov Today.* 2019 Jan;24(1):350-359.
17. Horieh Saderi and Parviz Owlia. Detection of Multidrug Resistant (MDR) and Extremely Drug Resistant (XDR) *P. aeruginosa* isolated from patients in Thehran, Iran. *Iran J Pathol,* 2015 fall; 10 (4): 265-271.
18. Víctor M. Chávez-Jacobo, Karen C. Hernández-Ramírez, Pamela Romo-Rodríguez, Rocío Viridiana Pérez-Gallardo, Jesús Campos-García, J. Félix Gutiérrez-Corona, Juan Pablo García-Merinos, Víctor Meza-Carmen, Jesús Silva-Sánchez, Martha I. Ramírez-Díaz. CrpP Is a Novel Ciprofloxacin-Modifying Enzyme Encoded by the *Pseudomonas aeruginosa* pUM505 Plasmid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2018, June. Vol. 62 Issue 6.
19. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm!
20. *Trends Mol Med.* 2012 May;18(5):263-72.
21. Khosravi Y, Tay ST, Vadivelu J. Analysis of integrons and associated gene cassettes of metallo- β -lactamase-positive *Pseudomonas aeruginosa* in Malaysia. *J Med Microbiol.* 2011 Jul;60(Pt 7):988-94.
22. Taccetti G, Campana S, Neri AS, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Chemother* 2008; 20:166-9.
23. Schuster A, Haliburn C, Döring G et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: A randomised study. *Thorax* 2013; 68:344.
24. Lee JY, Park YK, Chung ES, Na IY, Ko KS. Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep.* 2016 May 6; 6:25543.
25. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb;16(2):161-8.
26. Snesrud E, Maybank R, Kwak YI, Jones AR, Hinkle MK, McGann P. Chromosomally Encoded mcr-5 in Colistin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Jul 27;62(8).
27. Anna Lisa Montemari, Vanessa Tuccio Guarna Assanti, Giulia Linardos, Giovanni Di Bonaventura, Gabriella Ricciotti, Ersilia Vita Fiscarelli. Colistin-resistant microorganisms and cystic fibrosis: microbiological surveillance in an Italian Children's Hospital. *Microbiologia Medica,* 2019

CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

Caso Clinico n. 32 - Un insolito caso di atelettasia polmonare e infezione da Citomegalovirus

N.T. è un lattante di 6 mesi, nato a termine da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa con parametri auxometrici adeguati all'età gestazionale e perinatalità nella norma. A 15 giorni di vita è stato indirizzato presso il nostro Centro per screening neonatale positivo per Fibrosi Cistica (IRT 138 ng/mL) con riscontro della mutazione del gene CFTR F508del in omozigosi. Il test del sudore risultato positivo (Cloro 64 mEq/L) ha confermato la diagnosi e all'età di 17 giorni è stato preso in carico dal nostro Centro di Supporto Regionale per la Fibrosi Cistica presso la Clinica Pediatrica degli Spedali Civili di Brescia. Il dosaggio dell'elastasi pancreatica fecale ha documentato, inoltre, l'insufficienza pancreatica esocrina per cui ha prontamente iniziato opoterapia sostitutiva, insieme a supplementazione di sali e vitamine liposolubili.

All'età di quattro mesi, per comparsa di tosse catarrale persistente e polipnea, ha eseguito una radiografia del torace con riscontro di un'area di addensamento parenchimale atelettasico a carico del lobo superiore destro ed infiltrati interstiziali alveolari diffusi (Figura 1). N.T. è stato quindi ricoverato nel nostro Presidio dove ha iniziato terapia antibiotica endovenosa con Cefotaxime (alla luce del riscontro di *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile, presente nelle secrezioni respiratorie già dalle prime settimane di vita). Al secondo giorno di ricovero, per il peggioramento della dinamica respiratoria, abbiamo supportato la ventilazione con alti flussi; per il persistere del quadro radiologico atelettasico polmonare è stato deciso di eseguire una broncoscopia a scopo sia disostruttivo con lavaggio broncoalveolare (BAL) con Dornase alfa (Pulmozyme) che diagnostico eseguita al quarto giorno di ricovero. Durante la seduta endoscopica sono state aspirate, soprattutto dal bronco destro, tenaci secrezioni mucose dense. Il quadro radiologico a distanza di 72 ore dalla broncoscopia ha evidenziato un netto miglioramento della ventilazione del lobo superiore destro con una quasi completa risoluzione dell'atelettasia (Figura 2).

Gli accertamenti batteriologici e virologici eseguiti sul BAL sono risultati positivi per Citomegalovirus (CMV) ad alta carica (CMV DNA: 10.228.432 copie/ml) come da infezione polmonare in corso. Pertanto, in accordo con i colleghi infettivologi, è stata iniziata terapia endovenosa con Ganciclovir (5 mg/kg/die) eseguita per 15 giorni. Anche le copie di CMV su plasma e su aspirato naso-faringeo sono risultate elevate (rispettivamente 15.021 copie/ml e 243.703 copie/ml).

È stata esclusa una infezione congenita da CMV attraverso il dosaggio del DNA virale su test di Guthrie conservato presso il Laboratorio Regionale di screening neonatale (Ospedale Buzzi, Milano) e tramite la sierologia che ha confermato la presenza di IgM specifiche. Anche possibili quadri di immunodeficienza sono stati esclusi attraverso il dosaggio delle immunoglobuline

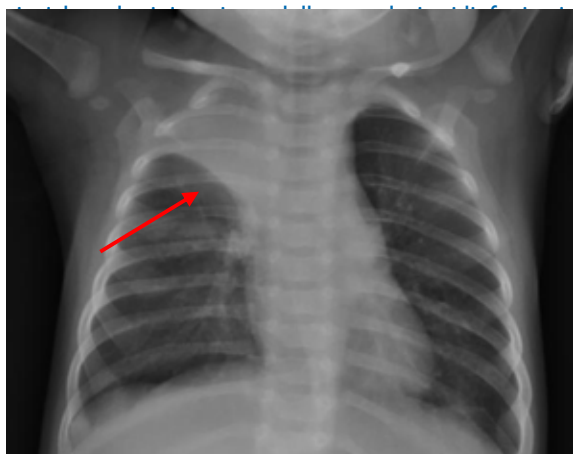


Figura 1 – Rx all'ingresso

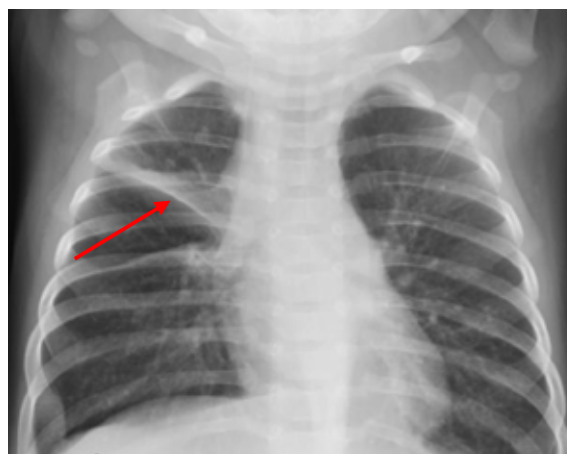


Figura 2 – Rx dopo broncoscopia

Il piccolo è stato dimesso dopo 25 giorni di degenza in buone condizioni generali, eupnoico, con peso in crescita e negativizzazione delle copie virali plasmatiche. I successivi esami colturali su aspirato naso-faringeo hanno confermato l'assenza di infezione virale da CMV.

Quesito clinico: Ha avuto un qualche ruolo l'infezione polmonare da Citomegalovirus (CMV) sulla complicanza atelettasica del lobo superiore destro?

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

1. La risoluzione parziale (nel secondo radiogramma residua un segmento atelettasico periscissurale) dell'atelettasia è certamente da attribuire alla broncoscopia, che poteva essere ritardata anche di una settimana, dopo aver verificato la risposta alla terapia medica. L'atelettasia si verifica per un problema meccanico. L'infezione da CMV probabilmente non è direttamente responsabile dell'atelettasia, che potrebbe essere stata anche precedente, ma lo è del distress respiratorio ed è stato corretto trattarla.
2. La complicanza atelettasica va trattata intensivamente, anche ricorrendo alla broncoscopia terapeutica. Dopo la risoluzione dell'atelettasia era preferibile seguire l'andamento delle copie virali e degli anticorpi, prima di intraprendere una terapia anti-CMV.
3. Condivido l'iter: broncoscopia subito, sia a scopo terapeutico, che diagnostico (eziologia). Conviene mantenere un trattamento a pressione positiva (CPAP), anche prolungato, perché non è stata ottenuta una completa riespansione del lobo superiore destro (vedi la posizione della scissura). Così pure conviene proseguire un trattamento inalatorio con Rh-DNase e fare un trattamento steroideo. L'infezione da CMV mi preoccupa molto meno del non riuscire a raggiungere una completa restitutio ad integrum del fatto atelettasico.
4. L'infezione da CMV è sicuramente responsabile del distress respiratorio (il radiogramma mostra una iniziale iperinflazione) e dell'atelettasia e perciò va trattata. Il radiogramma va rivalutato dopo 8-10 giorni di terapia per considerare eventualmente la broncoscopia (chi la fa? come si fa?).
5. Il ruolo dell'infezione da CMV è ben documentato in questo caso. Le infezioni virali sono responsabili di molte complicanze polmonari nei primi mesi di vita: conviene perciò considerare i virus, compreso il CMV, causa di complicanze come l'atelettasia e indirizzare ad essi la diagnostica, oltre che la terapia.

Piercarlo Poli¹; Silvana Timpano¹; Francesca Caldarale²; Luisa Giannone²; Rita Padoan¹; Raffaele Badolato³
¹SS FC, ASST-Spedali Civili di Brescia; ²Clinica Pediatrica, Università di Brescia; ³Clinica Pediatrica, ASST-Spedali Civili di Brescia
(piercarlo.poli@gmail.com)

Riferimenti Bibliografici:

- - Parkins MD, Ramos KJ, Goss CH, Somayaji R. Cytomegalovirus: an unrecognised potential contributor to cystic fibrosis disease progression? *Eur Respir J* 2019; 53(4):1801727 (doi: 10.1183/13993003.01727-201)
- - Sawant A, Spoletini G, Whitaker P, Etherington C, Clifton I, Peckham D. Cytomegalovirus-associated pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2018; 4(1):00111-2017 (doi:10.1183/23120541.00111-2017)

ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

Sintomi e colecistectomia

Femmina di 12 anni (F508del/F508del), diagnosi per ileo da meconio alla nascita, complicato da volvolo. *Pseudomonas aeruginosa* intermittente, FEVI medio 90% predetto; comorbidità: sovracrescita batterica intestinale ed eritema nodoso recidivante. Da qualche mese in terapia con lumacaftor/ivacaftor. E' in trattamento con acido ursodesossicolico (UDCA) per ipertransaminasemia. Adeguamento della dose di UDCA dopo riscontro di fango biliare all'ecografia annuale (Figura 1 e 2). Tre anni dopo primo episodio di colica addominale con punto colecistico dolente con quadro ecografico e colangio-RM invariati (Figura 3 e 4). Risoluzione spontanea della sintomatologia dolorosa ma persistenza di dolorabilità alla pressione del punto colecistico anche nell'anno successivo; aumento di UDCA a 20 mg/kg.

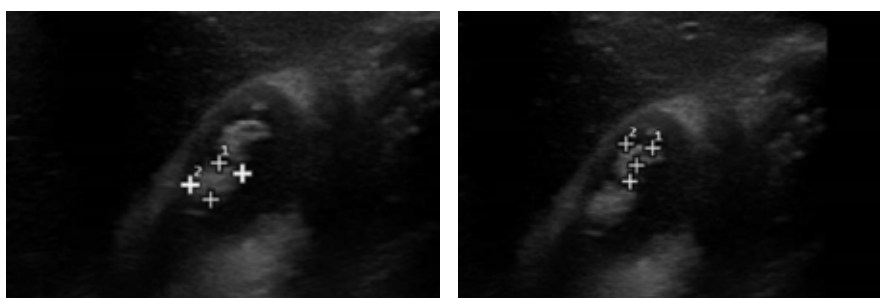


Figura 1 e 2 (2015): colecisti scarsamente distesa, contenente due zolle di fango biliare di 4x2 e 5x3 mm di diametro; non ectasia delle vie biliari.

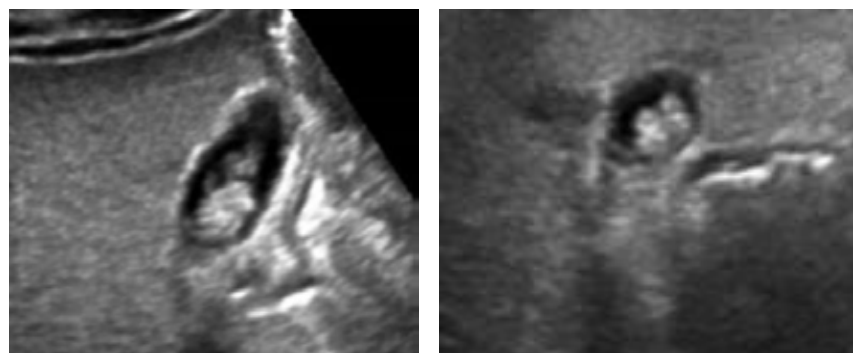


Figura 3 e 4 (2018): colecisti mediamente distesa e a pareti lievemente ispessite, ripiena dei noti accumuli di fango biliare; non ectasia delle vie biliari.

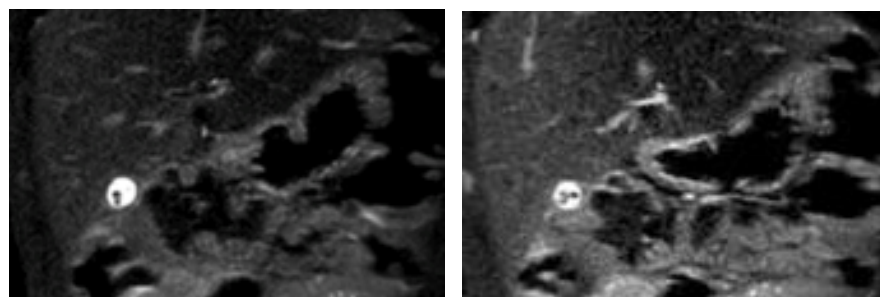


Figure 5 e 6 (2019): colecisti di piccole dimensioni con concrezione litiasica al suo interno. Non ectasia delle vie biliari.

La persistenza di dolorabilità al punto colecistico, la formazione di calcolo nonostante la terapia con UDCA ha convinto gli specialisti chirurgici ad indicare la colecistectomia laparoscopica. Il fallimento della terapia con UDCA per la calcolosi delle vie biliari è una evenienza comune.

Irene Bonato, Stefania Santaniello,
CRR Fibrosi Cistica, IRCCS Gaslini,
Genova
(ire.bonato92@gmail.com)
(stefania.santaniello@yahoo.com)

Riferimenti bibliografici

- Siano M, De Gregorio F, Boggia B, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Dig Liver Dis* 2010; 42:428-31
- Colombo C, Bertolini E, Assaisso ML, et al. Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1993; 82:562-5
- Cogliandolo A, Patania M, Currò G, et al. Postoperative outcomes and quality of life in patients with cystic fibrosis undergoing laparoscopic cholecystectomy: a retrospective study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21:179-83



Bioetica clinica in fibrosi cistica: Giovanni e il trapianto “preteso”

Introduzione

Il tema del trapianto d'organo sembra essere un argomento particolarmente stimolante e sentito per la discussione bioetica tra i Centri FC; questi, sollecitati nella condivisione di casi significativi per la rivista Orizzonti FC, hanno ripetutamente narrato storie di pazienti in cui il trapianto ha rappresentato sicuramente un'opportunità terapeutica, a volte la sola reale opportunità, ma al contempo ha acceso dubbi sull'appropriatezza. E il dubbio si sa, difficilmente conosce soluzioni limpide ed univoche, ma ha sicuramente il pregio di agitare le acque e fare emergere ciò che, pur presente, giace a volte silenziosamente sul fondo. Scopo di questa rubrica di Bioetica è forse unicamente questo: accettare la sfida, potenzialmente anche fastidiosa, di essere “letti” da occhi distanti dal proprio vissuto professionale, al fine di suscitare letture da punti di osservazione diversi e non giudizi.

La storia di Giovanni si presenta come quella di tanti altri pazienti FC, in cui il trapianto non viene offerto come un singolo atto terapeutico condizionato dalla generosità di un donatore prima e di un Centro trapianti dopo, ma come un percorso complesso in cui le responsabilità, l'impegno, le competenze sono declinate al plurale e dove la debolezza di un anello può rischiare di annullare la robustezza e l'efficienza dell'intera catena.

Ecco perché ha senso discuterne, ecco perché ha senso chiederci ogni volta se la scelta che ha coinvolto la vita di Giovanni, Beatrice, Sabrina è stata una 'buona' scelta.

Cosa vuol dire buona in questo particolare contesto? Per rispondere occorre iniziare dalla formulazione di un preciso quesito: l'analisi bioetica, tanto più se effettuata da un membro che non fa parte dell'équipe curante e che con essa non ha condiviso il processo decisionale, non può prescindere dalla conoscenza delle tappe più significative di tale percorso. E' sempre possibile però farsi un'idea di un caso attraverso l'analisi e l'interpretazione di alcuni dati salienti, ma si rischia una lettura parziale e forse non del tutto rispondente ai dubbi che hanno accompagnato i curanti nel processo di cura.

Nei precedenti numeri di Orizzonti la presentazione della storia clinica veniva accompagnata dai contributi dei vari membri dell'équipe curante, questa volta il “caso” viene analizzato mediante una presentazione di carattere psicologico e mediante una lettura bioetica ad opera del Servizio di Etica Clinica dell'Ospedale Pediatrico ‘Bambin Gesù’, cui afferisce il Centro FC di Giovanni. Per questo motivo il presente articolo non avrà la consueta struttura e io stessa interverrò solo nell'ultimo paragrafo, formulando una breve riflessione a partire da un quesito etico a mio parere ‘scomodo’ ma inevitabile.

1. LA STORIA DI GIOVANNI

Giovanni, del 1987, primogenito di 2 figli. Diagnosi di FC all'età di 9 anni per sintomi respiratori. Test del sudore 98 mmol/l; CFTR: F508del/Q685Pfsx4. Ha sempre avuto una normale funzione pancreatica. Non ha mai effettuato una terapia quotidiana di profilassi: irrequieto, disubbidiente alle indicazioni dei genitori; se ne è sempre vantato sottolineando il “vantaggio” sulla qualità di vita. Oggi: BMI 23.8 kg/m², grave insufficienza respiratoria, O₂ dipendente 24 ore/24; dipendenza dagli antibiotici che naturalmente vanno modificati almeno ogni 3-4 settimane. Scopriamo che al di là del dissidio cronico con i genitori, si sono aggiunti problemi sociali per la perdita di lavoro del padre, perdita della casa di famiglia, necessità di assistenza da parte del Comune di Roma. Non era così nel passato. A novembre si sposa ma la situazione economica/lavorativa e logistica è sempre più grave. Si prospetta il trapianto che Giovanni pretende. Con molte difficoltà si apre una discussione pacata e costruttiva con il centro trapianti sulla reale situazione psicologica e familiare; diamo disponibilità a farci carico di tutte le spese economiche del percorso. I colleghi del Centro Trapianti, dopo ripetuti confronti sulla reale situazione sociale iscrivono Giovanni alla lista di trapianto bipolmonare.

2. LE CRITICITÀ ESPRESSE DAL CENTRO FC

Prima di inoltrarci nella lettura etica della storia di Giovanni, è fondamentale acquisire ciò che i curanti del Centro FC rilevano come ‘criticità’:

“Noi medici “pediatrici” sicuramente abbiamo insistito con i colleghi del Centro Trapianti.

Siamo consapevoli però delle caratteristiche del paziente: assenza di una famiglia in grado di accompagnarlo in questo difficile percorso. Giovanni associa alla grande forza di carattere e al convincimento della sua capacità ‘un desiderio’ senza capirne il reale impegno personale che richiede. È comunque determinato nel farsi aiutare da tutti gli ‘altri’”.

CONTRIBUTO DELLA PSICOLOGA

(Sonia Graziano, UOSD Psicologia Clinica – Ospedale Pediatrico ‘Bambino Gesù’, Roma)

Vivere con una malattia cronica complessa come la Fibrosi Cistica rappresenta sempre una condizione di stress permeata dalla continuità delle cure e dell’impegno quotidiano che il paziente deve fronteggiare. Tale condizione è spesso caratterizzata dalla necessità di mettere in campo strategie adattive in cui fattori di rischio individuali, familiari e sociali possono configurarsi come ostacolo rispetto al processo di consapevolezza della patologia e rispetto al processo di aderenza alle terapie andando a costituire un terreno di vulnerabilità importante. Al contempo la presenza di fattori protettivi sia a livello individuale, familiare che socio-economico possono modulare l’impatto che la malattia ha sullo sviluppo psicologico e fisico del bambino, del futuro adolescente e dell’adulto in un’ottica di continuità. Tali riflessioni acquistano un peso maggiore quando la malattia irrompe nella vita individuale e familiare nel caso di una diagnosi travolgente in cui il bambino, fino a quel momento “sano”, si trova a dover improvvisamente cambiare la scenografia della sua esistenza: terapie da eseguire tutti i giorni, rinunce rispetto a precedenti libertà, bombardamento di informazioni cliniche faticose, angosce che si leggono nei volti dei genitori di difficile decodifica. Se questo è vero trasversalmente alle diverse età, lo diventa ancora di più a 9 anni; età in cui i bambini si sperimentano nelle prime esplorazioni che gradualmente li porteranno al crescente senso di autonomia, indipendenza, consapevolezza e consolidamento del Sé.

Giovanni scopre la sua malattia in questo scenario, solo attraverso la nostra capacità di allargare l’obiettivo al fine di cogliere la complessità dei comportamenti umani, sarà possibile dare significato ad atteggiamenti che appaiono arroganti, presuntuosi, irrequieti, disubbidienti. Le emozioni che sottendono ciò che è visibile agli occhi, attraverso i suoi comportamenti, sono nel caso di Giovanni paura, angoscia, rabbia, disperazione, frustrazione, impotenza.

Diverse sono le strategie difensive psichiche che un bambino e poi un ragazzo possono mettere in atto dinanzi ad emozioni così difficili da gestire. Nel caso di Giovanni hanno dominato l’evitamento, la negazione, l’onnipotenza, l’intellettualizzazione e la svalutazione della prescrizione del medico come attacco alla malattia, l’aggressività; un’aggressività che funge da scudo protettivo spesso disfunzionale ma che forse era ed è l’unica forma espressiva pensabile in uno scenario così complesso.

“Pretendere” il trapianto significa per Giovanni aggrapparsi alla vita, non farsi inondare da vissuti depressivi che nella sua condizione clinica rappresenterebbero normali reazioni ad una situazione abnorme e che ampiamente sono stati descritti nella letteratura come aspetti che influiscono sugli esiti clinici e sui processi infiammatori.

Noi operatori non possiamo sottovalutare o non sforzarci di decodificare le emozioni legate a chi sta al limite della vita; probabilmente anche noi, giudicando i comportamenti disfunzionali dei pazienti ci difendiamo dall’angoscia che questi ci trasmettono.

3. ANALISI BIOETICA DEL CASO

Giovanni: l’opportunità di un cambiamento

“Tutte le famiglie felici si assomigliano fra loro, ogni famiglia infelice è infelice a suo modo.”
Lev Tolstoj, Anna Karenina.

Possono essere esaustivi i criteri, affermati nelle nuove linee guida, a cui fare riferimento per decidere il diritto di accedere alla lista trapianto per un paziente affetto da FC? La risposta è assolutamente affermativa perché ci forniscono indicazioni oggettive circa un’opportunità plausibile per il beneficio del Paziente in termini di Qualità di Vita e prolungamento della vita.

Infatti il trapianto polmonare, per un paziente FC, rappresenta una reale possibilità di cura, poste le condizioni favorevoli dettate dalle condizioni cliniche del paziente, non di guarigione ma di cura e, implicando questo percorso un maggiore ‘gravame’ per il paziente stesso, andranno valutati scrupolosamente i candidati che liberamente possono accettare o rifiutare la proposta del medico in tal senso. Il percorso del trapianto non ‘guarisce’ il paziente FC, ma permette di superare quella che ad oggi rappresenta la maggiore fragilità rappresentata dalla condizione polmonare.

I risultati sono sempre più incoraggianti in tal senso, tanto da indurre il clinico ad investire su questa prospettiva nuove risorse ed invitare ad una maggiore sensibilizzazione proprio su questa opzione terapeutica. Dall’analisi di questa recente Consensus emerge, prepotentemente, quanto un mirato intervento in merito alla condizione del polmone abbia condotto ad una sempre maggiore implementazione di successo fino ad arrivare a 9.5 anni. È importante leggere questo dato nella sua oggettività e nel suo valore come un dato statistico come una media di riferimento, ma non come una verità certa sul paziente Giovanni.

È fondamentale, perché Giovanni possa esercitare la sua autonomia di scelta, fornire il dato statistico sul successo/insuccesso legato ad un percorso di cura; ma è altrettanto vero che ogni persona è, nella sua unicità e singolarità, un ‘caso particolare’, in tal senso resta assolutamente vero il dato statistico esattamente come è assolutamente vera la risposta, sia in termini clinici che in termini psicologici, del paziente Giovanni.

Il medico di Giovanni, registrato il suo peggioramento polmonare, “prospetta” il trapianto. Questa proposta nasce, non solo sotto il profilo clinico ma anche sotto il profilo etico, dalla considerazione del ‘dato clinico’ che detta: ogni scelta di cura è proposta in vista del maggiore beneficio del paziente e nel contenimento dei rischi. Questo è il motivo dell’“insistenza” con i colleghi del Centro Trapianti: perché Giovanni è nelle condizioni cliniche in cui potrebbe ‘maggiormente’ beneficiare di questo intervento, non solo in termini di sopravvivenza, ma anche come Qualità di Vita.

Il medico ha risposto, ed adeguatamente operato, in vista del ‘migliore interesse’ per il proprio assistito analizzando il ‘dato clinico’ e proponendo un percorso terapeutico che può positivamente incidere sulla malattia; ma si sofferma ad analizzare l’aspetto sociale, economico e relazionale che, con altrettanta evidenza, incide proprio sul successo del trapianto stesso.



Questo caso suscita particolare interesse sotto il profilo Etico perché incide prepotentemente, come ha correttamente evidenziato anche il clinico, sull'indicatore che usualmente viene profilato come ultimo aspetto: Aspetti Contestuali; che rispondono alla domanda "vi sono fattori familiari che possono influenzare le decisioni di trattamento?" .

Emerge, con grande evidenza, l'aspetto familiare che ha, nel tempo, inciso sulla modalità di relazione tra la famiglia stessa e tra il paziente ed il suo medico; da un lato l'evidenza clinica che detta l'opportunità terapeutica circa il percorso legato al trapianto polmonare, sostenuta da Giovanni stesso; dall'altro la preoccupazione del clinico responsabile della 'collocazione' dell'organo nella prospettiva del migliore 'mantenimento' possibile dell'organo stesso.

Certo: vi sono fattori sociali, economici e relazionali, che influenzano il trattamento ma emergono anche elementi che 'attenuano' o, quantomeno, giustificano la proposta d'inserire Giovanni in un nuovo percorso di cura.

Dobbiamo riflettere su quanto incida, sul Diritto alla Cura, la condizione socio economica del paziente/famiglia; pur godendo della eccellente copertura sanitaria garantita dal nostro Servizio Sanitario Nazionale, certamente viene domandato uno 'sforzo' aggiuntivo proprio per accedere alla cura stessa.

Culturalmente e socialmente, in Italia, siamo decisamente diseducati al Servizio Sanitario di cui beneficiamo: gli Autori di questa *Consensus* sono americani e nel loro Paese il Servizio Sanitario è di tipo Assicurativo cioè direttamente dipendente dalla condizione economica e sociale di appartenenza, non per alcuni aspetti ma per l'intero percorso di cura; noi operiamo in una realtà sociale ed assistenziale che provvede alla nostra cura a prescindere sia dal reddito di appartenenza che dalla nostra condizione sociale. Vi sono, come nel caso di Giovanni, delle situazioni di oggettiva difficoltà economica, a cui attraverso reti di 'solidarietà' si riesce a fare fronte, ma è importante educare il Paziente ed il Cittadino ad una sempre maggiore consapevolezza e responsabilità nei riguardi delle risorse investite per il sistema cura.

Il costo economico legato al percorso di cura della FC a cui si aggiunge il costo economico legato al trapianto ed alla gestione del post trapianto viene sostenuto dal contribuente italiano attraverso il sistema della tassazione; questo aspetto, sempre trascurato, è per noi italiani uno straordinario 'punto d'onore': "la mia panettiera non conosce Giovanni, ma con le sue tasse paga le cure a Giovanni!". Può parere una banale quanto trascurabile osservazione ma se riferita alla condizione particolare di Giovanni si può facilmente intuire che, pur permanendo in una condizione di difficoltà "economica/lavorativa e logistica", il medico ha avuto la libertà d'inserirlo nella lista di attesa per un trapianto polmonare perché sa che gli sarà garantito il gold standard legato alla procedura ed al mantenimento del suo trapianto bipolmonare.

Mentre sono molte le discussioni che vertono sulla distinzione dei servizi che offre la sanità tra il Nord ed in Sud dell'Italia, come le notizie in relazione a presunta malasanità; sono assai carenti, per non dire assenti, le informazioni al cittadino circa il dato reale che attiene al fatto che il suo oggettivo sacrificio nel pagare le tasse ha, percentualmente, lo scopo di pagare le cure anche a Giovanni; ed in tal senso, Giovanni stesso va correttamente educato, oserei dire, ad un senso di gratitudine che potrebbe generare anche un nuovo atteggiamento propositivo verso la sua percezione della realtà sociale e familiare con cui, ora, si trova in conflitto.

All'età di nove anni, quindi minore consapevole, ha scoperto di essere un paziente cronico complesso con 'tempi' e 'spazi' dettati dalla condizione clinica di un paziente affetto da FC; analogo percorso è stato compiuto dal suo contesto familiare, sociale e relazionale che improvvisamente deve affrontare un nuovo percorso di conoscenza verso un figlio che richiede nuovi 'tempi' e nuova 'dedizione' per sempre, per tutto il resto della sua vita.

Giovanni è, dal punto di vista umano, una 'novità' perché indubbiamente lui è nato come paziente FC ma per una serie di condizioni la diagnosi è stata tardiva, così si è concepito e relazionato con il mondo esterno come un bambino sano; a differenza dei bambini che usualmente afferiscono all'Unità di Fibrosi Cistica.

Noi siamo perfettamente consapevoli dell'importanza di educare i bambini, e la realtà familiare/sociale, ad accogliere, custodire e crescere un piccolo affetto da FC che, da subito, impara i 'tempi delle terapie' ed una modalità di relazione con gli altri che non lo sottoponga a rischi. Ora tutto ciò è mancato a Giovanni, ed alla sua famiglia, che 'improvvisamente' deve ri-organizzare un percorso esistenziale con nuovi parametri dettati da terapie e familiarità con l'Ospedale paragonabili ad un paziente cronico a causa di un evento traumatico occorso 'improvvisamente' che inciderà per tutto il tempo della vita.

Giovanni è affetto dalla FC, una condizione, ad oggi, inguaribile ma con buone prospettive di cura; tra queste, come nel suo caso, il trapianto polmonare. Questa soluzione terapeutica richiede un maggiore impegno dettato dal continuare le cure per la patologia di base, FC, a cui si aggiunge la gestione delle terapie necessarie al mantenimento dell'organo donato.

L'appropriatezza circa la proposta d'immissione in lista di trapianto è stata opportunamente determinata dai suoi medici secondo i seguenti criteri: la disponibilità di competenze tecniche e risorse necessarie alla realizzazione del percorso terapeutico con uno standard adeguato alla presa in carico di questo paziente; l'intervento proposto è stato accettato dal paziente; si forniranno adeguate informazioni sull'intervento rispetto al beneficio ottenibile per Giovanni.

Il medico riferisce: "grande forza di carattere", "convincimento nella sua capacità" ed il "desiderio"; queste sono le premesse di 'natura umana' su cui concordare l'opportunità, o meno, circa l'immissione in lista di trapianto.

Giovanni manifesta tutta la sua determinatezza nei riguardi del clinico che gli prospetta il trapianto; il Clinico riferisce: "si prospetta il trapianto che Giovanni pretende"; questa affermazione ci descrive un giovane che ha come obiettivo, o meglio ferma intenzione, di migliorare la sua Qualità di Vita.

Nel proporre un percorso terapeutico si persegue la finalità etica e morale di avere certezza che Giovanni sia consapevole della sua assunzione di responsabilità nel mantenimento di un organo donato; il Clinico proponente si rende garante, non solo della correttezza formale della proposta di cura, ma anche della continuità nel rapporto medico-paziente che esprime una profondità ed unicità che ben possiamo sintetizzare come Rapporto di Fiducia educando l'autonomia del proprio assistito come: "riconoscimento del diritto a sostenere delle opinioni, a fare delle scelte e a compiere delle azioni sulla base di valori e convinzioni personali ; il rispetto dell'autonomia obbliga i professionisti a comunicare le informazioni, ad accertare la

comprensione e la volontarietà e a favorire un'adeguata formazione delle decisioni .

Il medico che rispetta l'autonomia dei pazienti opera per dotarli dei mezzi necessari perché superino la loro sensazione di dipendenza e acquistino il controllo della situazione nella maggiore misura possibile o in quella che essi desiderano .

Proporre, insieme medico-paziente, di inserire Giovanni, paziente affetto da FC, in lista di trapianto bipolmonare è una scelta sicuramente orientata al beneficio globale di Giovanni stesso; perché non solo dettata dalla possibilità/opportunità della sua condizione clinica ma anche perché abbraccia la libertà e la forza di questo ragazzo che oggettivamente, e lo ha dimostrato attraverso la decisione di sposarsi malgrado la sua condizione di 'fragilità', investe sulla sua sempre migliore Qualità di Vita futura.

Insieme, e questa è la premessa essenziale: Giovanni, sua moglie, la sua famiglia, i medici del Centro FC ed i medici del Centro Trapianti hanno la possibilità di costruire una relazione che, a prescindere dalla durata temporale del successo del trapianto bipolmonare e nell'indeterminatezza del tempo di attesa che caratterizza l'immissione in lista trapianto, può affrontare un nuovo percorso volto al reale beneficio globale di Giovanni stesso che l'Organizzazione Mondiale della Sanità indica come condizione di salute .

4. I DUBBI NON FINISCONO MAI: UN ULTERIORE QUESITO ETICO

Come accennato nell'Introduzione, in qualità di curatrice della sezione di Bioetica, vorrei formulare un quesito che si affianca a quelli implicitamente contenuti nella presentazione del caso e su cui il Servizio di Etica Clinica del Bambino Gesù si è espresso.

Quesito: Per quanto il trapianto di Giovanni risulti un'opzione terapeutica clinicamente adeguata e autonomamente scelta da un paziente che non si limita a 'volarla' ma addirittura a 'pretenderla', la disponibilità del Centro trapianti ad accogliere in lista Giovanni rappresenta realmente una premessa per un'equa allocazione di una risorsa limitata?

Poiché i curanti affermano di aver "insistito" affinché l'inserimento in lista avvenisse, è evidente che il quesito etico coinvolge lo stesso Centro FC e non solo il Centro trapianti.

Se l'opzione del trapianto è ritenuta adeguata, la scelta non può certamente prescindere dalla volontà del paziente; in questo caso però siamo davanti ad una volontà esuberante che viene definita come una "pretesa". Questo termine stimola molte riflessioni, alcune sicuramente di carattere più generale: esiste il diritto all'organo? Esiste un dovere di garantirlo a chiunque lo desideri? Questo livello di riflessione prescinde da Giovanni e dalle valutazioni soggettive dei curanti e ci fa alzare lo sguardo verso riflessioni etiche che in più ambiti coinvolgono in modo problematico le richieste e le offerte. Mi viene da pensare all'ipotetico diritto ad un figlio in ambito di Procreazione Medicalmente Assistita oppure al diritto a morire quando il proseguimento della vita non è più soggettivamente ritenuto opportuno.

In etica richiesta ed offerta non dialogano secondo le leggi dell'economia ed oltre ai valori, che inevitabilmente spostano la discussione in scenari non sempre armonizzabili, alcuni particolari contesti, come quello delle risorse limitate (organi in questo caso), impongono ragionamenti che destabilizzano anche le più consolidate idee di bene.

Spetta all'etica anche offrire riflessioni sull'opportunità di dare risposte negative e scomode, non per insensibilità o disconoscimento dei grandi valori della vita, ma per illuminare quei percorsi in cui desiderio e diritti si confondono, dono e pretesa non si incontrano, fragilità e bisogni non riescono ad armonizzarsi.

Non c'è mai una risposta in astratto per i professionisti della salute: Giovanni è un individuo reale con bisogni e limiti concreti che chi ha la responsabilità di allocare un organo non può ignorare. Non è Giovanni in sé a creare incertezza sul da farsi, non sono passibili di giudizio le sue fragilità, sono sicuramente degne di solidarietà e supporto le sue necessità e di empatia la sua più che legittima fame di Vita. Il problema etico si pone nei confronti degli altri Giovanni in lista come lui, ma diversi per contesto e personalità, che potrebbero beneficiare con migliori garanzie dello stesso organo.

Si risponde 'sì' alla vita di Giovanni ma in realtà si dice 'no' alla vita di altri. E questi 'no' non possono rimanere silenziati da una generica e astratta idea di bene. Occorre avere il coraggio di far risuonare quei 'no', perché solo così la risposta che daremo a Giovanni, sia positiva che negativa, sarà vera: il peso/dolore della ferita del 'no' va portato con coraggio e consapevolezza e va condiviso tra curanti, pazienti e familiari. Il dono degli organi si realizza nel contesto di una comunità, dove nessuno dovrebbe pretendere qualcosa e dove nessuno dovrebbe rifiutarsi di collaborare a rendere possibili le risposte ai bisogni altrui.

L'appropriatezza non richiede cattiveria ma responsabilità e condivisione. Né l'una né l'altra si possono improvvisare, ma sicuramente ad esse si può tendere all'interno di relazioni terapeutiche degne di questo nome.

Patrizia Funghi, bioeticista, Siena
(patfunghi@gmail.com)

NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni



La relazione d'aiuto: il paziente alla ricerca di una base sicura

“Il comportamento di attaccamento è quella forma di comportamento che si manifesta in una persona che consegue o mantiene una prossimità nei confronti di un'altra persona, chiaramente identificata, ritenuta in grado di affrontare il mondo in modo adeguato. Questo comportamento diventa molto evidente ogni volta che la persona è spaventata, affaticata, o malata e si attenua quando si ricevono conforto e cure.”

John Bowlby

La relazione d'aiuto in ambito sanitario è un rapporto asimmetrico e non paritario tra un professionista che per salute, conoscenze e capacità è in condizioni di offrire un aiuto, mettendo le proprie competenze al servizio di un'altra persona, portatrice di bisogni.

Tra operatore e paziente si instaura un legame che non è condizionato soltanto dagli aspetti clinici e pratici della gestione della patologia ma che entra in risonanza con la dimensione emotiva ed affettiva di entrambi i soggetti che vi partecipano (esperienze passate, insegnamenti, fantasie, aspettative, ricordi).

Empatizzare, tollerare la sofferenza, infondere speranza, sono le capacità di base che un operatore sanitario dovrebbe possedere per instaurare una relazione d'aiuto che sia autentica, e quindi costruttiva per il malato; anche se nei rapporti di cura un forte coinvolgimento emotivo è spesso inevitabile esso può diventare, se adeguatamente modulato, una risorsa preziosa affinché la relazione sia efficace e quindi, già di per sé, terapeutica.

Per poter essere operatori emotivamente adeguati occorre infatti sapersi porre ad una giusta distanza relazionale di sicurezza, ad un livello intermedio tra eccessivo coinvolgimento e tecnico distacco; questo avviene quando l'operatore conosce e controlla le proprie reazioni emotive di fronte alla persona malata (senso di impotenza, rabbia, frustrazione, tristezza), e riesce pertanto sia a migliorare la relazione con il paziente che a salvaguardare se stesso da possibili vissuti emotivi disfunzionali.

Un'infermiera del Centro Regionale Fibrosi Cistica di Parma ci ha raccontato della sua esperienza professionale, affettiva ed emotiva con Viola, una bambina di 11 anni affetta da Fibrosi Cistica (positività allo screening neonatale); la piccola è portatrice delle mutazioni del gene 2183 AA > G/3892 del TT, è affetta dal 2014 da aspergillosi polmonare e dal 2016 da numerose bronchiectasie polmonari, presenta intolleranza al glucosio, allergie cutanee che penalizzano il quadro respiratorio, osteopenia vertebrale e un deficit ponderale di grado moderato-severo.

Le chiederò di raccontarmi la sua esperienza come infermiera di Viola; da dove le piacerebbe iniziare?

Viola è una bambina che ha una patologia davvero importante, a cui si accompagnano da tempo gravi difficoltà alimentari; mi sono sempre chiesta come comportarmi con lei perché, data la sua situazione clinica, è costretta ad effettuare dei controlli frequenti e ravvicinati.

La mia principale preoccupazione è quindi sempre stata quella di farle vivere questi momenti con tranquillità, non volevo che per lei il nostro fosse solo un ambulatorio medico, dove non si parla d'altro che di ciò che non funziona ed è patologico.

Ho sempre cercato di farla parlare anche della scuola e dei suoi amici, volevo che in quelle ore con noi ci fosse spazio anche per il suo essere una bambina come le altre.

Io interpreto in questo modo il ruolo dell'infermiere, come qualcuno che può porsi con un atteggiamento anche confidenziale e non rimproverante; naturalmente nelle occasioni in cui è stato necessario le ho raccomandato di ascoltare di più il medico, di eseguire correttamente le terapie, di mangiare di più e meglio, ma tutto questo sempre cercando per quanto possibile di mantenere un tono comprensivo, anche in quelle occasioni in cui Viola aveva un comportamento capriccioso e oppositivo.

Ricordo che ad un corso di formazione ci avevano spiegato che nell'approccio con i bambini è utile ricorrere alla metafora del gioco, e allora con Viola le pastiglie diventavano delle caramelle, l'aerosol la maschera di Zorro. Io stessa sono convinta che parlare solo di farmaci ad un bambino di undici anni possa essere controproducente e credo che in particolare rispetto a Viola l'idea della gravità della sua patologia abbia alimentato il mio desiderio di incoraggiarla e gratificarla.

Ho cercato di stabilire con lei un rapporto di fiducia, pur con il timore a volte di esagerare un po', di coccolarla troppo o di trattarla in un modo speciale, ma penso che i nostri bambini abbiano bisogno anche di questo.

Cerco di avere con tutti un approccio accogliente, spiritoso, che aiuti i più piccoli a ridurre l'ansia della visita.

Perché la relazione proprio con questa bambina è così significativa per lei?

A lei mi lega un affetto particolare, me ne rendo conto, ed è capitato che mi chiedessi se il mio coinvolgimento non rischiasse di essere troppo intenso ed esclusivo. Credo che la precarietà del suo stato di salute e la malattia che progrediva

velocemente abbiano influito su questo.

Forse cercavo di compensare con il mio affetto quello che mi sembrava di non riuscire a darle come infermiera.

I suoi malesseri, la stanchezza, il doverle fare le punture sulle gambe magrissime, per me spesso tutto questo era straziante e tolleravo a fatica di sentirla piangere. È ovvio che tutti i pazienti hanno bisogno del nostro supporto, ma lei mi sembrava che vivesse una situazione particolarmente difficile.

E poi ci sono i genitori: quando prendiamo in carico un bambino non dobbiamo dimenticare che ci viene affidato da due genitori che spesso sono a loro volta angosciati e smarriti e che hanno bisogno di potersi fidare di noi, di non sentirsi soli ad affrontare la malattia del proprio figlio.

Quali sono stati i momenti di maggiore difficoltà e che soluzioni, risorse ha trovato per superarli?

La mia più grande difficoltà con Viola è stata rispetto al suo rapporto col cibo. Non è mai riuscita ad alimentarsi in maniera adeguata e sufficiente, e il suo peso è sempre rimasto significativamente al di sotto del minimo previsto per la sua età.

Per un periodo ho provato prima con qualche piccola minaccia, poi ho iniziato a scambiare dei messaggi con lei in cui le chiedevo di aggiornarmi periodicamente su quello che mangiava e sull'andamento del suo peso, ma ho capito in fretta che non stava funzionando, e soprattutto che da sola non sarei riuscita ad aiutare Viola in modo adeguato.

In questo il mio gruppo di lavoro e le riunioni di equipe sono stati una risorsa fondamentale, perché insieme abbiamo cercato di trovare una linea comune per affrontare il problema; questo è molto importante anche nel rapporto con le famiglie, il fatto che percepiscano un gruppo coeso e coerente è per loro un motivo in più per fidarsi e affidarsi.

Insieme ai colleghi abbiamo stabilito di spostare un po' l'attenzione dalle oscillazioni di peso e di non parlarne più così spesso con Viola, tanto che durante le visite non commentavo più in alcun modo il fatto che fosse cresciuta o dimagrita.

Confrontandomi con la psicologa e la dietista ho infatti capito che il mio tentativo di "sorvegliare" Viola non era proficuo, per certi versi placava la mia ansia ma allo stesso tempo stava alimentando una sua ossessione sul peso, e quindi ho smesso di preoccuparmi tanto insieme a lei di questo aspetto e ho lasciato più spazio alle altre cose, a quello che di lei, al di là della malattia, funzionava normalmente.

In che modo pensa che questa esperienza possa averla cambiata come professionista, anche rispetto alle relazioni con gli altri pazienti?

L'esperienza con Viola mi ha fatto vivere il mio ruolo in un modo molto completo, non mi sono mai sentita solo un'infermiera nei suoi confronti, così come lei per me non è mai stata soltanto una paziente. Sono ovviamente consapevole che serve a mantenere anche una certa dose di distacco e di neutralità, ma in un reparto come il nostro è inevitabile che si creino rapporti speciali, li accogli che sono bambini e inizi un cammino insieme a loro, li vedi crescere, diventare grandi; all'inizio raccogli le loro lacrime e poi col tempo le loro confidenze e (si spera) la loro fiducia.

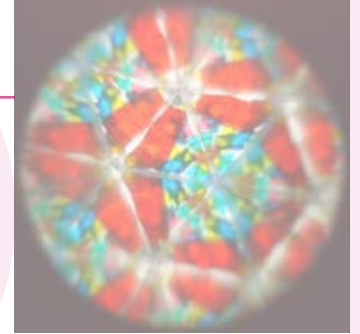
In un reparto ospedaliero dove le persone vanno e vengono è più difficile vivere questa esperienza, ma la presa in carico di persone con una patologia cronica ti obbliga a porti nei loro confronti non solo come professionista ma anche come essere umano.

Questa è una delle più grandi soddisfazioni del mio lavoro, al di là di tutte le difficoltà che quotidianamente ci troviamo ad affrontare; quando sento di essere stata in qualche modo di aiuto e che i pazienti sono grati per questo ho la sensazione di tornare a casa e di aver ricevuto più di quello che ho dato.

Dioni Silvia, CRR di Parma
(sdioni@ao-pr.it)

Riferimenti bibliografici

- Crittenden P.M. (1999) *Attaccamento in età adulta*. Milano, Raffaello Cortina
- Dozier M., Cue K.L., Bennett L. (1994) *Clinicians as caregivers: role of attachment organization in treatment*. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62(4): 793-800
- Johnson W.D.K. (1991) *Predisposition to emotional distress and psychiatric illness amongst doctors: the role of unconscious and experimental factors*. *British Journal of Medical Psychology*, 64: 317-329



Anche in questo numero della rivista, come nei precedenti, 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 o uno specialista per un problema clinico ben specifico. Il ricercatore-specialista può aiutarci a ragionare sullo specifico aspetto clinico, 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 nella direzione della ricerca traslazionale.

Il Comitato Redazionale

BOLUS WEEKLY VITAMIN D3 SUPPLEMENTATION IMPACTS GUT AND AIRWAY MICROBIOTA IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL

Kanhere M, He J, Chassaing B, Ziegler TR, Alvarez JA, Ivie EA, Hao L, Hanfelt J, Gewirtz AT, Tangpricha V.

J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(2):564-574

RIASSUNTO

Lo studio pubblicato da Kanhere e colleghi si pone l'obiettivo di valutare le conseguenze del deficit di vitamina D sulla composizione del microbiota intestinale e delle vie aeree nei pazienti adulti affetti da fibrosi cistica (FC) e con un trial di intervento di verificare i cambiamenti cui va incontro la flora batterica intestinale dei pazienti FC con ipovitaminosi D in seguito alla supplementazione della stessa ad alte dosi.

Si tratta di un trial clinico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo: 41 pazienti adulti affetti da fibrosi cistica afferenti al centro FC di Emory – Atlanta - sono stati arruolati da novembre 2015 a Febbraio 2017 e suddivisi in due gruppi; il primo gruppo di pazienti caratterizzato da valori di vitamina D sufficienti (> 30 ng/ml) e il secondo gruppo da valori di vitamina D insufficienti (< 30 ng/ml). I 18 pazienti appartenenti al primo gruppo hanno costituito il gruppo di controllo e sono stati seguiti per 12 settimane; i 23 pazienti con valori insufficienti di vitamina D sono stati randomizzati a ricevere placebo (11 pz) o 50.000 UI di Vitamina D (12 pz) settimanalmente ed entrambi i gruppi seguiti per 12 settimane. Per determinare la composizione batterica intestinale e delle vie aeree campioni di feci e di escreato dei partecipanti allo studio sono stati raccolti al momento dell'arruolamento e a 12 settimane di follow-up e analizzati con metodi di diagnosi molecolare (amplificazione e sequenziamento della regione 16S di RNA).

Come outcome primario dello studio è stato scelto il cambiamento della composizione del microbiota intestinale e delle vie aeree dopo la supplementazione di alte dosi di vitamina D. È stata inoltre analizzata la funzione respiratoria in termini di FEV1 dei pazienti nei 3 mesi antecedenti e seguenti la supplementazione vitaminica.

Dall'analisi dei dati è emersa una composizione differente del microbiota intestinale nei due gruppi con maggior presenza nei pazienti con ipovitaminosi D di microorganismi appartenenti al gruppo dei gammaproteobatteri di cui fa parte lo *Pseudomonas aeruginosa* e a cui è associato in circolo un aumento di interleuchina proinfiammatoria B (Figura 3). Anche l'escreato di questi pazienti presentava una maggiore concentrazione di *Bacteroides*. Invece l'analisi dei campioni a seguito della supplementazione di Vitamina D e all'aumento in circolo della stessa rilevava l'incremento di Lattococchi a discapito di altri microorganismi (Figura 5).

Gli autori non hanno però rilevato alcuna variazione di funzionalità respiratoria in seguito alla variazione del microbiota intestinale.

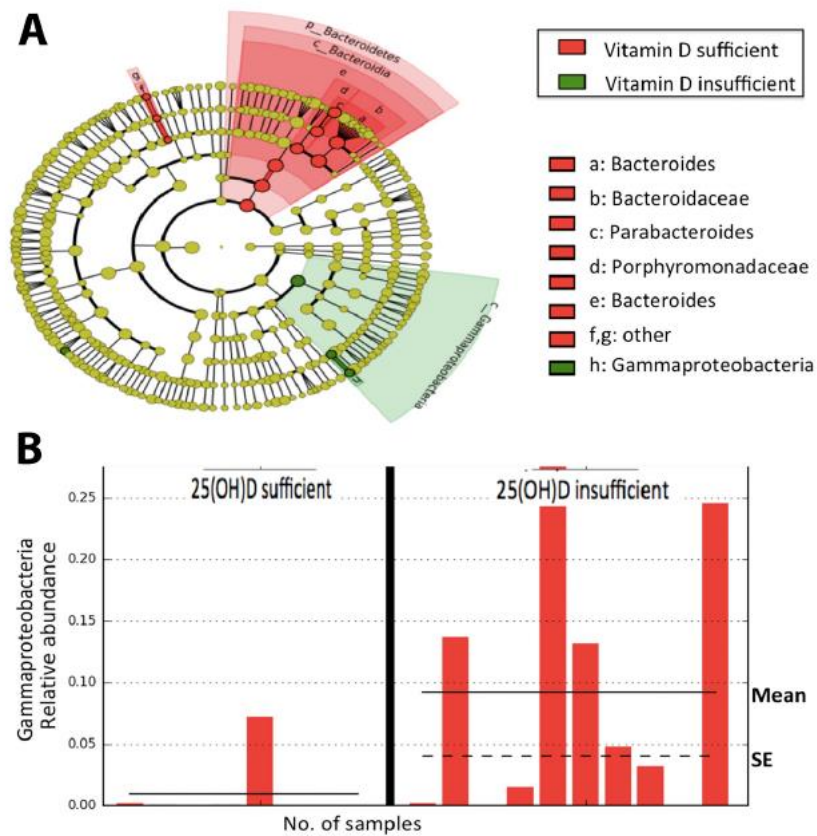


Figure 3. Differentially abundant taxa, according to vitamin D status of the subject at baseline. (A) LEfSE showing genera and species that were significantly altered in the stool samples of vitamin D-sufficient subjects (red) compared with vitamin D-insufficient subjects (green) at baseline. (B) Potentially pathogenic taxa belonging to the class *Gammaproteobacteria* were significantly more abundant in the stool samples of vitamin D-insufficient subjects compared with vitamin D-sufficient subjects at baseline (LDA score = 4.96).

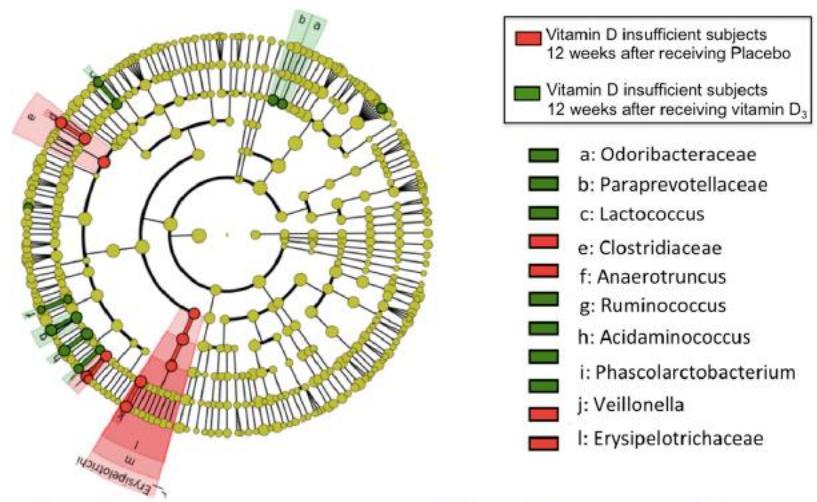


Figure 5. Differentially abundant taxa in vitamin D-insufficient, randomized subjects based on treatment assignment. LEfSE showing genera and species substantially, differentially abundant in the stool samples from adults with CF and vitamin D insufficiency [25(OH)D < 30 ng/mL] after receiving placebo (red) or after receiving 50,000 IU of vitamin D₃ (green).

IL COMMENTO DEL CLINICO

Gli autori concludono sostenendo l'effetto dell'incremento di vitamina D nei pazienti FC nel mitigare la disbiosi intestinale portando ad una riduzione dell'infiammazione mucosale e ad una riduzione della crescita di batteri potenzialmente dannosi per questi pazienti.

Negli ultimi anni la letteratura scientifica ha sempre più sottolineato l'importanza della vitamina D non solo nel metabolismo del calcio per il ruolo di prevenzione di rachitismo e osteoporosi, ma come un vero e proprio ormone con azione modulante nei confronti dell'infiammazione e del sistema immunitario e di come una sua carenza sia associabile allo sviluppo di vari disordini immunitari (tra cui, ad esempio, le malattie infiammatorie intestinali). Anche in ambito FC da una decina di anni gli studi sulla vitamina D si sono concentrati sul tema della modulazione dell'infiammazione, evento cruciale per l'evoluzione della malattia.



Fin dalla diagnosi di FC i medici raccomandano la supplementazione con vitamina D consapevoli dell'abituale carenza (Hall WB, et al. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol.* 2010), legata a vari fattori come l'insufficienza pancreatica, lo scarso assorbimento intestinale, lo scarso contenuto di grasso dell'organismo dei pazienti, la carenza di idrossilazione e l'inadeguata esposizione alla luce solare. Il deficit di vitamina D risulta associato alla colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* e ad un aumento delle riacutizzazioni polmonari (Ongarato R, et al. Association between hypovitaminosis D and frequency of pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis. *Einstein* 2018; 16:143).

Tra le tante terapie assunte dai pazienti FC, è importante da parte del clinico continuare a sottolineare l'importanza anche delle vitamine, probabilmente soprattutto in età adolescenziale, in cui la compliance è più scarsa e più rapido il declino della malattia e la colonizzazione polmonare da batteri con impatto sulla prognosi. Studi clinici randomizzati dovrebbero concentrarsi quindi anche e soprattutto in queste fasce di età.

Valeria Galici, CRR Fibrosi Cistica, AOU A. Meyer, Firenze
(valeria.galici@meyer.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Si tratta di un piccolo studio che adotta un outcome primario ("the change in phylotype richness of the airway and gut microbiota before and after supplementation with high-dose vitamin D3) a me francamente non familiare.

La numerosità non è stata pre-pianificata, e il numero di soggetti eleggibili è veramente molto basso: 23, di cui 20 analizzati (10 per braccio). E pensare che la definizione di insufficienza di vitamina D è stata piuttosto generosa: meno di 30 ng/mL, mentre sappiamo che parecchi studi tendono a utilizzare una soglia di 20. Al di sotto di questa soglia probabilmente i numeri sarebbero meno che dimezzati.

I risultati vanno dunque presi con molta prudenza, e si auspica la strutturazione di un trial clinico più robusto, con un numero di soggetti più corposo e con uno sguardo più deciso sugli esiti clinici

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE

Il lavoro di Kanhere e colleghi analizza gli effetti della somministrazione di Vitamina D3, tramite la dieta, su pazienti fibrocistici che mostrano un deficit di vitamina D. Un totale di 41 pazienti sono risultati idonei per lo studio a fronte dei 211 candidati arruolati inizialmente. I principali criteri di esclusione includevano: assunzione di antibiotici nelle ultime 4 settimane, mancata diagnosi di FC, essere candidati al trapianto polmonare, età < 18 anni, uso di probiotici ed il rifiuto da parte del paziente stesso.

I soggetti arruolati sono stati divisi in 3 gruppi principali: 1) pazienti FC con deficit di vitamina D trattati con vitamina D3; 2) pazienti FC con deficit di vitamina D trattati con placebo; 3) pazienti FC senza deficit di vitamina D. I pazienti trattati sono stati seguiti per 12 settimane prelevando campioni di espettorato e feci sia prima che dopo il trattamento.

Gli effetti dell'assunzione di vitamina D3 sul microbioma intestinale e polmonare sono stati valutati confrontando i gruppi di pazienti in tre modi: 1) pazienti deficitari trattati contro pazienti deficitari assegnati al gruppo placebo (non trattati); 2) pazienti deficitari contro pazienti non deficitari reclutati come controlli; 3) pazienti deficitari pre- contro post-somministrazione. Il disegno sperimentale utilizzato può perciò essere considerato un disegno misto in quanto i confrontati comprendevano sia gruppi di pazienti diversi nel tempo (confronti trasversali uno e due) sia uno stesso gruppo di pazienti in tempi diversi (confronto longitudinale tre). I livelli serici di vitamina D3 sono stati valutati e confrontati tra pazienti trattati e non per valutarne l'effettivo aumento durante il follow-up.

L'obiettivo principale dello studio era capire se il trattamento con Vitamina D3 mostrasse un effetto sul microbioma polmonare e/o intestinale attraverso il confronto con con pazienti non deficitari e con pazienti deficitari non trattati. I campioni raccolti prima del trattamento sono stati utilizzati come controllo ulteriore dello stato del microbioma all'interno dello stesso gruppo (controllo interno). La composizione delle comunità batteriche polmonari ed intestinali è stata ricostruita attraverso l'amplificazione ed il sequenziamento della regione variabile V4 del gene per il 16S rRNA batterico.

I principali risultati dello studio vedono un ristretto numero di taxa batterici aumentare/diminuire nei vari confronti suggerendo che, sia il trattamento utilizzato, sia il deficit di vitamina D, possano influenzare la composizione microbica del microbioma intestinale. In particolare: 1) il microbioma intestinale di pazienti con deficit di vitamina D mostra un arricchimento di organismi appartenenti alla classe dei Gammaproteobatteri prima di iniziare la terapia; 2) campioni intestinali e di espettorato prelevati da pazienti trattati sembrano raggrupparsi in modo più pronunciato dopo il trattamento se confrontati con gli stessi campioni prelevati da pazienti trattati con placebo; 3) il microbioma intestinale e polmonare di pazienti con deficit di vitamina D risulta essere influenzato dal trattamento rispetto al placebo trascorse le 12 settimane di terapia.

Dati i risultati, gli autori sostengono che la vitamina D svolga un ruolo di regolatore a livello microbico ripristinando una situazione di disbiosi tipica di pazienti affetti da FC.

Lo studio, sebbene non sia rivolto alla caratterizzazione delle relazioni causali tra l'assunzione di vitamina D ed il ripristino della struttura microbica intestinale e polmonare, suggerisce una domanda chiara e molto dibattuta nel mondo della ricerca (soprattutto

microbica) in campo FC, ovvero: è possibile intervenire razionalmente sul microbioma umano in modo da modulare lo stato di salute del paziente?

Per poter capire le ragioni di questa domanda dobbiamo considerare il panorama scientifico attuale, di cui questo lavoro è un degno rappresentante. La maggioranza degli studi volti a caratterizzare il microbioma umano in condizioni diverse (status clinico diverso, controllo vs trattamento, effetto dell'età, etc.) ha una valenza puramente descrittiva. Raggiungere una conoscenza meccanicistica che ci consenta di capire i nessi causa-effetto alla base del rapporto tra microorganismi ed ospite è molto difficile. Il "profiling" di comunità batteriche attraverso sequenziamento massivo (come riportato anche in questo studio) racchiude un insieme di metodiche volte a superare le barriere imposte dalle correnti tecniche di coltivazione dei microorganismi. Tuttavia questi metodi, pur consentendo una fine caratterizzazione della struttura delle comunità batteriche che abitano il nostro corpo, non riescono a trasferire queste conoscenze ad un piano sperimentale/clinico. Se un organismo è "visibile" ma non è possibile saggiare i suoi effetti direttamente possiamo solo fare speculazioni ascrivibili ad un piano puramente teorico. Uno dei principali risultati dello studio, l'aumento di Gammaproteobacteria nel microbioma intestinale di pazienti con deficit di vitamina D, non possiede una valenza clinica diretta in quanto all'interno della classe dei Gammaproteobatteri sono presenti moltissimi organismi con caratteristiche fenotipiche completamente diverse. Il tentativo di traslare direttamente i risultati proposti in studi come questo alla clinica rimane un tentativo vano e spesso non supportato da prove concrete.

Lo studio del microbioma in FC rimane tuttavia necessario e può essere aiutato attraverso l'introduzione di metodiche "in silico" volte alla ricerca di un razionale più solido. L'imminente sfida che ci si pone davanti, sia come ricercatori che come clinici, sarà quella di trovare un modo per far dialogare queste due anime della ricerca FC, sviluppando metodi per poter saggiare gli effetti di modifiche del microbioma di pazienti fibrocistici e selezionare possibili terapie mirate.

Giovanni Bacci, Dipartimento di Biologia – Università di Firenze
(giovanni.bacci@unifi.it)

IMPROVEMENT IN EXERCISE DURATION, LUNG FUNCTION AND WELL-BEING IN G551D-CYSTIC FIBROSIS PATIENTS: A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED CROSS-OVER STUDY WITH IVACAFTOR TREATMENT

Edgeworth D, Keating D, Ellis M, Button B, Williams E, Clark D, Tierney A, Heritier S, Kotsimbos T, Wilson L

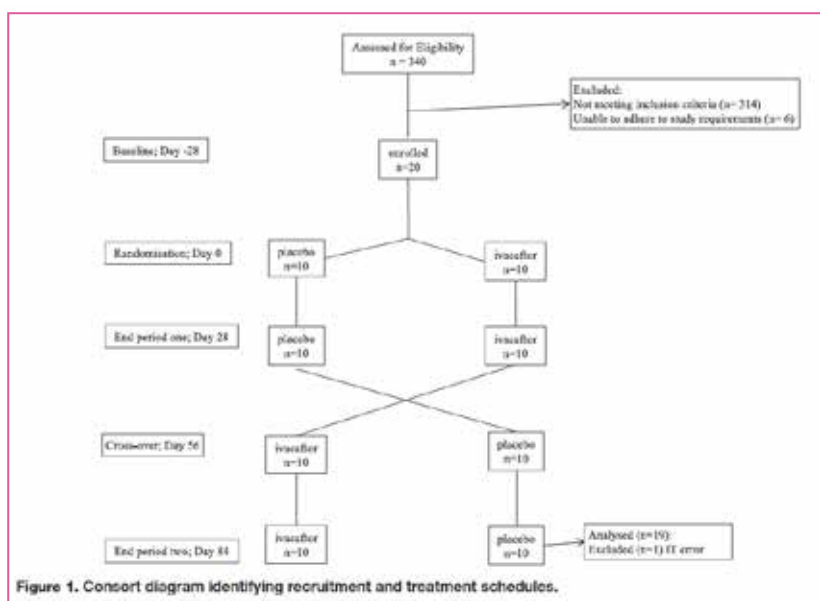
Clin Sci 2017; 131:2037-2045

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Lo studio pubblicato sulla rivista *Clinical Science* da Edgeworth e colleghi ha l'intento di valutare l'efficacia della terapia

con il correttore ivacaftor nel migliorare la prestazione fisica, in pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) portatori della mutazione G551D.

Si tratta di uno studio monocentrico randomizzato, crossover, in doppio cieco, controllato con placebo: tra gennaio e giugno del 2014 sono stati arruolati 20 pazienti affetti da FC di età compresa tra 16 e 75 anni portatori di almeno una mutazione G551D e con una percentuale di FEV1 > al 25% predetto, afferenti al centro di riferimento per la patologia di Melbourne. 10 pazienti sono stati randomizzati a placebo e 10 al braccio di trattamento con Ivacaftor (150 mg due volte al giorno). Dopo 28 giorni i pazienti sono stati sottoposti ad un periodo di washout per altri 28 giorni, poi dal giorno 56 al giorno 84 i pazienti del gruppo placebo hanno assunto ivacaftor e i pazienti del gruppo di trattamento hanno assunto il placebo (Figura 1).





Al momento dell'arruolamento e in occasione di ciascun controllo al centro (28, 56 e 84 giorni) i pazienti sono stati visitati, sono stati registrati i segni vitali, le misure antropometriche, effettuati esami ematici (conta dei globuli bianchi ed esami di funzionalità renale ed epatica). La prestazione fisica è stata valutata ai medesimi tempi con il test da sforzo cardiopolmonare (CPET), usando un cicloergometro con un protocollo di sforzo incrementale in accordo con le linee guida ATS/ACCP. Durante il test è stata monitorata la saturazione di ossigeno, il metabolismo, i parametri ventilatori; sono stati inoltre riportati durante l'esercizio massimale la dispnea e la fatica muscolare, valutati con la scala di Borg.

Come outcome primario dello studio è stata scelta la percentuale di variazione della VO₂ max (consumo massimo di ossigeno); sono stati scelti come outcomes secondari il rapporto VO₂/frequenza cardiaca, la scala di Borg, i parametri spirometrici, il BMI e la massa magra; è stata inoltre registrata la variazione di cloro sudorale e raccolti i questionari sulla qualità di vita (CFQ-R e Alfred Wellness score).

Dall'analisi dei dati emerge che, dopo 28 giorni dall'assunzione di ivacaftor si assiste ad un miglioramento sensibile e significativo della funzionalità respiratoria (FEV₁) e dello stato nutrizionale (BMI), una riduzione del cloro sudorale, come dimostrato già in altri studi. Non è stata invece documentata alcuna differenza significativa nell'outcome primario tra soggetti in trattamento e soggetti in placebo a fronte di un miglioramento della durata del test da sforzo e dei parametri di qualità di vita correlati all'esercizio fisico; anche i punteggi di Borg non hanno registrato variazioni tra il risultato basale e il risultato ottenuto dopo l'assunzione del farmaco (Tabella 1).

Table 2 Treatment effect, change from baseline (mean, 95% CI)

Endpoint	Placebo % (95% CI)	Ivacaftor % (95% CI)	Treatment effect % (95% CI)	P-value
% Δ exercise time	1.0 (-3.7-5.7)	8.3 (3.4-13.2)	7.3 (0.5-14.1)	0.0222*
Δmean (s, range)	5 (-20-40)	43 (-20-320)		
% Δ VO ₂ time †	1.5 (-2.3-5.4)	6.0 (2.0-10.1)	4.5 (-1.1-10.1)	0.1102
% Δ work †	1.7 (-2.3-5.8)	4.3 (0.1-8.6)	2.6 (-3.3-8.5)	0.3648
Oxygen consumption				
% Δ VO ₂ †	5.6 (1.1-10.0)	5.1 (0.5-9.8)	-0.4 (-6.8-6.0)	0.8940
% Δ VO ₂ max †	5.0 (0.8-9.1)	4.2 (-0.2-8.6)	-0.8 (-6.8-5.3)	0.7910
ΔMean (range) mL.Kg ⁻¹ .min ⁻¹	1.98 (-1.7-10.6)	1.97 (-2.1-8.0)		
% Δ Oxygen saturation	-0.1 (-0.9-0.6)	0.9 (0.0-1.7)	1.0 (-0.1-2.1)	0.0750
Ventilation				
% Δ RR	4.4 (-1.1-9.9)	1.8 (-4.0-7.5)	-2.6 (-10.6-5.3)	0.4949
% Δ VE	6.1 (0.5-11.8)	10.3 (4.4-16.3)	4.2 (-4.0-12.4)	0.2940
Cardiac Response				
% Δ HR †	1.2 (-1.6-3.9)	3.5 (0.7-6.2)	2.3 (-1.6-6.2)	0.2380
% Δ VO ₂ /HR †	5.0 (-0.6-10.5)	3.1 (-2.8-8.9)	-1.9 (-10.0-6.2)	0.6256
Ventilation/Perfusion				
% Δ VE/VCO ₂	1.3 (-1.5-4.0)	2.0 (-0.9-4.9)	0.7 (-3.3-4.7)	0.7034
% Δ Borg score legs	9.6 (-4.9-24.1)	14.3 (-0.3-28.8)	4.7 (-15.9-25.2)	0.6389
% Δ Borg score dyspnoea	0.9 (-7.9-9.7)	7.0 (-1.8-15.7)	6.1 (-6.3-18.5)	0.3169
Recovery				
% ΔVO ₂ 1/2	7.0 (-8.0-22.1)	4.0 (-12.7-20.6)	-3.0 (-25.5-19.4)	0.7784
Lung Function				
% Δ FEV ₁ % Pd†	0.4 (-4.3-5.1)	14.1 (9.4-18.8)	13.7 (7.0-20.3)	0.0004
% Δ FVC % Pd†	2.4 (-3.0-7.7)	6.0 (0.7-11.4)	3.7 (-3.9-11.3)	0.3242
Sweat and Weight				
Δ Sweat chloride (mmol/l)†	0.5 (-8.0-9.0)	-42.9 (-51.4-34.4)	-43.4 (-55.5-31.3)	<.0001
% Δ BMI†	0.7 (-0.2-1.5)	1.9 (1.1-2.7)	1.2 (0.1-2.3)	0.0393
% Δ FFM†	0.7 (-0.2-1.6)	1.9 (1.0-2.8)	1.2 (-0.1-2.4)	0.0725

*P-value calculated via ANOVA based on ranks (per period).

†Included in SAP.

COMMENTO DEL CLINICO

Studi precedenti avevano concluso che la prestazione fisica dei pazienti FC era influenzata negativamente soprattutto dall'attività ventilatoria, che essendo ridotta, si accompagnava a sottrazione di ossigeno ai muscoli e che con la progressione del danno polmonare aumentava la capacità anaerobica a discapito di quella aerobica. Questa premessa avrebbe portato a credere che un miglioramento della funzione respiratoria si traducesse direttamente in un miglioramento della VO₂max. Invece in questo studio, come sottolineano gli autori, l'aumento sensibile e significativo del FEV₁ (+ 13.7%) non si traduceva in un aumento della VO₂max al test ergospirometrico: questo fa ipotizzare che, indipendentemente dal miglioramento della durata dell'esercizio fisico, la VO₂max sia influenzata da altri fattori intrinseci quali quello cardiovascolare e la forza/metabolismo muscolare (dispendio energetico e regolazione mitocondriale).

E' da ipotizzare inoltre che sia necessario un tempo di trattamento più prolungato per incidere su VO₂max, come i programmi di training hanno dimostrato.

Valeria Galici, CRR Fibrosi Cistica, AOU A. Meyer, Firenze
(valeria.galici@meyer.it)

IL PARERE DEL METODOLOGO

Lo studio, monocentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con disegno crossover, sponsorizzato dalla ditta produttrice del farmaco, appare ben disegnato.

Sembra strano che un comitato etico abbia approvato un trial in cui ogni paziente viene lasciato per due mesi su tre (28 gg con placebo, 28 wash out) senza la terapia di dimostrata efficacia. A parte questa nota critica, lo studio presenta dal punto di vista tecnico parecchi punti favorevoli:

- il disegno crossover permette che ogni soggetto sia controllo di sè stesso e molto spesso consente un notevole risparmio di pazienti (solitamente un dimezzamento circa);
- la numerosità richiesta è stata pre-determinata (con 20 pazienti si è in grado con una potenza dell'80% di rilevare una differenza media pari al 10% nell'outcome primario (%delta VO2max) tra trattamento e non trattamento);
- l'utilizzo previsto della statistica parametrica o non parametrica a seconda della distribuzione gaussiana o no delle diverse variabili;
- l'aggiustamento per l'effetto periodo, cioè la possibilità che un trattamento somministrato prima (o dopo) funzioni meglio (o peggio) indipendentemente da che trattamento sia;
- l'utilizzo dell'analisi intention-to-treat.

Punti critici invece appaiono i seguenti:

- lo studio è stato condotto in un solo centro;
- non si è tenuto conto dei confronti multipli, ma questo viene dichiarato esplicitamente nei metodi, che specificano trattarsi di studio esplorativo.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DELLO SPECIALISTA

Lo studio australiano potrebbe sorprendere, poiché la somministrazione di ivacaftor per 4 settimane, pur associandosi ad un miglioramento sensibile della funzione respiratoria (FEV1 + 14% del valore predetto) e di altri parametri come lo stato nutrizionale e ad una riduzione del cloro sudorale, non incide sulla prestazione fisica, misurata con il test cardiopolmonare (CPET) in pazienti con la mutazione G551D. Anche l'incremento significativo riportato della durata del test al cicloergometro è di scarso significato (+7.3% rispetto ad una durata media del CPET di 10 minuti), poiché non equivale nemmeno ad un gradino in Watt di 1 minuto durante il test, né si accompagna ad un miglioramento "isotime" dei parametri registrati (dati non riportati). Quindi il potenziatore non ha avuto un impatto positivo sulla prestazione fisica massimale, misurata con il CPET.

Lo studio conferma che ivacaftor, già dopo 1 mese di trattamento, incide significativamente e con incrementi della stessa entità sugli endpoints valutati nei trials di fase III, che hanno portato alla commercializzazione del farmaco nei soggetti con la mutazione G551D (1). Occorre peraltro tener conto che la prestazione fisica è influenzata non solo dalla funzione polmonare e dagli scambi gassosi, ma anche dalla funzione cardio-circolatoria e dalla funzione dei muscoli scheletrici. Mentre sul ruolo della funzione cardiaca vi sono dati contrastanti ma nessuna convincente dimostrazione di un qualche problema cardiaco durante l'esercizio in pazienti FC con una compromissione polmonare moderata, come quelli arruolati nello studio, molte sono le evidenze di una debolezza dei muscoli scheletrici e di un metabolismo aerobico deficitario (2-7). La debolezza muscolare può avere molte concause, come la malnutrizione, il detraining ed una anomalia metabolica intrinseca, che è stata attribuita alla presenza nel muscolo scheletrico di una proteina CFTR malfunzionante (8). Questo studio non misura la funzione dei muscoli scheletrici e perciò non sappiamo se vi è un qualche effetto di ivacaftor sui muscoli scheletrici. L'azione dei modulatori di CFTR sulla fibrocellula muscolare resta da essere studiata e definita. Questo studio peraltro solleva il problema che l'incremento, anche relativamente rapido, della funzione polmonare non si traduce entro un mese in un effetto sulla prestazione fisica misurata con il CPET. Ciò può essere spiegato con due ipotesi: c'è bisogno di una durata maggiore della terapia per avere un effetto sul muscolo scheletrico e sulla prestazione fisica; il CPET non è il test più sensibile per misurare gli effetti della terapia sulla prestazione fisica.

Vi sono molte evidenze ed è acquisito che un programma di allenamento necessita di essere eseguito per almeno 8-12 settimane per produrre effetti fisiologici sulla prestazione fisica (9-11). Lo studio di Maltais et al. ha dimostrato un aumento degli enzimi del metabolismo aerobio nei muscoli scheletrici dopo 12 settimane di un programma di allenamento aerobio nei pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) (9). Sulla base di queste evidenze possiamo dedurre che il trattamento con ivacaftor è stato troppo breve per incidere sul metabolismo muscolare e perciò sulla prestazione fisica.

Lo studio offre uno spunto interessante da valutare: benchè la prestazione fisica, valutata con il CPET, non migliora per effetto della terapia con ivacaftor, gli items come la prestazione fisica quotidiana, il senso di benessere e di vitalità, valutati con i questionari CFQR e Alfred Wellnes Score migliorano significativamente. Se consideriamo il CFQR, l'incremento medio della prestazione fisica e della vitalità è rispettivamente di 12 e 13 punti nei soggetti trattati con il potenziatore. Non sappiamo quale è la differenza in questi scores per essere valutata come clinicamente significativa, ma anche il punteggio dei sintomi respiratori aumenta mediamente di ben 16 punti nei soggetti trattati, che è ben oltre la soglia di 4 punti, considerata come clinicamente rilevante (12). Questa discrepanza tra miglioramento soggettivo e non variazione dei parametri fisiologici, valutati con il CPET, solleva il problema di come è preferibile misurare l'effetto di terapie sulla prestazione fisica. Nei pazienti con COPD è stato ben dimostrato che il test più sensibile di un effetto di una terapia, come ad esempio l'inalazione di un broncodilatatore, è il test submassimale di elevata intensità (sopra soglia anerobica) a carico costante (test di endurance), durante il quale si misura la durata del test (endurance time) (13-14).



Crediamo che sia rilevante comprendere l'effetto dei modulatori della proteina CFTR sul metabolismo muscolare e sulla prestazione fisica. Dobbiamo infatti ben considerare che il valore del picco nell'assunzione di ossigeno ($V'O_2$ peak), misurato durante il CPET, è associato alla prognosi (15-17). Uno studio clinico dovrebbe considerare oltre al CPET anche il test di endurance; inoltre, è opportuna una valutazione della forza e possibilmente del metabolismo dei muscoli scheletrici.

Cesare Braggion
(cesarebraggion.133@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

1. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365:1663-72
2. Selvadurai HC, Allen J, Sachinwalla T, et al. Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1476-1480
3. De Meer K, Gulmans VAM, van der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:748-754
4. Moser C, Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, et al. Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1823-1827
5. Wells GD, Wilkes DL, Schneiderman JE, et al. Skeletal muscle metabolism in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Res* 2011; 69:40-45
6. Gruet M, Troosters T, Verges S. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *J Cyst Fibros* 2017; 16:538-552
7. Orenstein DM, Higgins LW. Update on the role of exercise in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:519-523
8. Larnhonwah AM, Bear CE, Huan LJ, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: dysfunction causes abnormal metabolism recovery in exercise. *Ann Neurol* 2010; 67:802-808
9. Maltais E, LeBlanc P, Sumard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:442-447
10. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:e13-64
11. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131(5 Suppl):4S-42S
12. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, et al. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest* 2009; 135:1610-1618
13. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1897-901
14. Palange P, Ward SA, Carlsen K-H, et al. ERS Task Force. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29:185-209
15. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, et al. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1785-1788
16. Pianosi P, LeBlanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60:50-54
17. Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46:2047-52



MEDICINA DELLE EVIDENZE

a cura di: G. Vieni

IMPORTANZA DEI RISULTATI RIPORTATI DAL PAZIENTE NEI TRIALS CLINICI E STRATEGIE PER UNA FUTURA OTTIMIZZAZIONE

Gli outcomes riportati dai pazienti (**Patients Reported Outcomes – PRO**) sono definiti dalla FDA come “qualsiasi rapporto sullo stato di salute di un paziente che proviene direttamente dal paziente, senza interpretazione della sua risposta da parte di un medico o di chiunque altro”. Il termine può far riferimento a sintomi di malattia, effetti avversi di trattamenti, outcomes funzionali e qualità di vita correlata alla salute. I PROs possono essere determinati nei trials clinici tramite questionari validati, che assicurano una standardizzazione dei dati raccolti tra tutti i partecipanti, e devono includere solo esiti che siano clinicamente rilevanti per i pazienti.

I PROs forniscono informazioni uniche e preziose sull’impatto di una patologia o di un suo trattamento, poiché visti dalla prospettiva del paziente, pertanto possono essere inclusi come endpoints nei trials clinici per assicurare una più completa e globale valutazione di efficacia di un intervento. In alcuni trials i PROs possono rappresentare anche l’outcome primario, come nel caso degli studi sulle cure palliative o sui trattamenti riabilitativi. In altri trials possono essere inclusi come outcomes secondari, che servono per supportare e meglio interpretare l’esito di quelli primari. In altri trials, infine, i PROs possono essere inclusi come endpoints “esploratori” o terziari, che servono per generare ipotesi da testare in studi futuri.

L’importanza sempre crescente attribuita dai ricercatori ai PROs è confermata dal loro crescente utilizzo nei trials. Varie società scientifiche ne hanno supportato e implementato l’utilizzo in diversi settori della medicina, in particolare nelle malattie croniche quali quelle oncologiche. Anche le associazioni di pazienti promuovono l’utilizzo dei PROs, in quanto permettono ai pazienti di comunicare la loro esperienza, di stabilire se l’esperienza dei pazienti è allineata alle loro aspettative sui trattamenti, di evidenziare fabbisogni e aree di cura in cui c’è necessità di miglioramenti.

I PROs hanno la grande potenzialità di aggiungere tanto ad un trial clinico. Come riportato in uno studio oncologico di fase III condotto dal National Cancer Institute del Canada i benefici che possono derivare dalla loro inclusione come endpoints in un trial possono essere diversi:

- possono assistere i clinici e i futuri pazienti a selezionare i migliori trattamenti fornendo un quadro più chiaro e realistico dei costi/benefici degli stessi
- possono arricchire le nostre conoscenze sull’esperienza diretta dei pazienti, fornendo informazioni uniche che non si possono ricavare solo dagli outcomes biomedici, in quanto alcuni parametri sono difficili da valutare (es. dolore e fatica), altri sono soggettivi e pertanto meglio determinabili se raccolti direttamente dai pazienti stessi
- possono aiutare a migliorare la metodologia dei futuri trials clinici: ad esempio in contesti in cui i PROs hanno confermato di avere significato prognostico possono aiutare nella stratificazione dei pazienti inclusi. Un’attenta valutazione della compliance dei pazienti alla determinazione dei PROs può indicare in quali aree è necessario un miglioramento della metodologia di studio
- i PROs possono fornire informazioni utili per decisioni normative, analisi di costo/efficacia, linee guida e politiche sanitarie.

Esempi di come i PROs hanno contribuito in maniera determinante all’interpretazione dei risultati di trials clinici su rischi e benefici di trattamenti sono diversi. Un RCT ha comparato l’uso del prednisone con o senza mitoxantrone in uomini con cancro prostatico metastatico, mostrando che, sebbene non ci fossero fra i due gruppi differenze in termini di sopravvivenza complessiva, i pazienti trattati anche con mitoxantrone avevano un significativo miglioramento di PROs (outcome primari dello studio): miglior controllo del dolore, riduzione della fatica, miglioramento dell’umore e delle funzioni in generale, qualità di vita globale. I risultati sui PROs del presente studio hanno portato all’approvazione del farmaco per tali indicazioni e ne hanno implementato l’uso nella pratica clinica.

Mercieca-Bebber et al. nel loro articolo sintetizzano l’uso attuale dei PROs nei trials e presentano possibili soluzioni e una guida per un loro migliore utilizzo in futuro. Diverse ricerche condotte hanno mostrato come nei trials i protocolli di studio sono spesso incompleti relativamente ai PROs: in alcuni mancano del tutto tra gli endpoints valutati, quando invece vengono valutati come endpoints spesso ci sono carenze sulle istruzioni e sulla raccolta dei dati, o problemi relativi alla qualità metodologica dei PROs valutati. Nel 2013 è stato pubblicato lo SPIRIT statement, che ha fornito una lista di raccomandazioni basate sull’evidenza relative ai contenuti che devono avere i protocolli di sperimentazione clinica. Nel 2018 è stato prodotto la guida SPIRIT-PRO. È stato elaborato con una consensus internazionale di esperti e identifica i contenuti essenziali da includere



nelle sezioni PROs dei protocolli di sperimentazione clinica. Essa dovrebbe essere utilizzata insieme allo SPIRIT statement come linea guida e checklist per l'elaborazione di protocolli di ricerca in cui i PROs vanno inclusi come endpoint primari e/o rilevanti endpoint secondari.

E' molto importante identificare accuratamente i PROs appropriati da includere nella ricerca, poiché eventuali PROs non adeguati agli obiettivi dello studio risulterebbero in una notevole perdita di tempo e risorse nella raccolta di dati. E' importante definire in maniera precisa e a priori come verrà effettuata la misurazione dei PROs, preferibilmente utilizzando misure o strumenti validati di alta qualità, e ponendo attenzione a eventuali modifiche di questi, che potrebbero compromettere l'elaborazione dei risultati finali. Nell'identificazione di PROs appropriati, rilevanti e validi per una ricerca dovrebbero essere coinvolti clinici, ricercatori, pazienti e tutti gli stakeholders interessati. Gli indirizzi da seguire, indicati da un o studio di Lockett e King, dovrebbero essere:

- considerare la misurazione dei PROs in fasi precoci dello studio
- come endpoints primari selezionare PROs che siano "prossimali" alla malattia o al trattamento (es. sintomi, effetti avversi del trattamento) preferenzialmente rispetto a misurazioni più "distali" come la qualità di vita
- assicurarsi a priori che i contenuti dei PROs siano appropriati allo studio
- valutare le evidenze relative all'affidabilità e validità delle misure dei PROs
- considerare aspetti pratici come il carico di lavoro necessario (è consigliato evitare carichi eccessivi per lo staff del trial e per i pazienti), le modalità di amministrazione dello studio, la necessità di traduzioni di linguaggio validate.

Relativamente alla *somministrazione dei PROs* degli studi hanno mostrato come un primo problema può esser rappresentato dall'inesperienza in tale settore dello staff del trial e dei coordinatori dello studio, il che può condurre ad errori e bias. Pertanto sarebbero indicati dei corsi per il training del personale coinvolto.

Le *modalità di somministrazione dei PROs* sono diverse. I due più comuni sono la modalità cartacea e elettronica (computer, tablet, smartphone etc.). Ognuna di queste ha pro e contro, una recente meta-analisi non ha mostrato differenze significative tra di esse relativamente alle risposte a questionari fornite direttamente dai pazienti, quindi si può adottare la modalità più comoda. Delle differenze invece sono state osservate quando i questionari venivano somministrati direttamente dai ricercatori tra la modalità diretta (face-to-face in ospedale) o telefonica (paziente a casa). Meta-analisi saranno necessarie per valutare se le modalità di somministrazione hanno un significativo impatto sul ritorno dei dati dai pazienti.

E' necessario che lo staff coinvolto nel trial riceva delle istruzioni chiare sulle modalità di somministrazione dei PROs prima ancora dell'inizio del trial. Mancano ancora delle linee guida sulla modalità di somministrazione dei PROs, ma esistono in letteratura dei buoni esempi e delle checklist da poter seguire.

Nella raccolta dei dati è importante minimizzare la percentuale di dati mancanti, che possono esser causa di ridotta potenza dello studio, di errori statistici, di bias e quindi di ridotta qualità dello studio. E' importante che negli studi questa percentuale venga indicata e si possa dedurre, così come è importante riuscire a dedurre i meccanismi che hanno condotto alla mancata raccolta di dati, perché questo consente ai ricercatori di maneggiare in maniera più appropriata tale mancanza, di selezionare più appropriati metodi di analisi e di interpretare con più cautela i risultati, che possono essere falsati dai dati mancanti.

Diverse sono le strategie che si possono adottare per limitare la perdita nella raccolta dati, riportate nella tabella I.

Per quanto riguarda l'*analisi dei dati degli studi con PROs* diversi sono i metodi disponibili, cosa che a volte ha causato confusione tra ricercatori, clinici, statistici circa il più appropriato metodo da utilizzare e l'interpretazione dei risultati. La metodologia da applicare dovrebbe essere determinata a priori e inclusa nel protocollo di studio, e descritta dettagliatamente nei metodi. La nascente "Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data" (SISAQOL) sta sviluppando raccomandazioni per analisi e interpretazione standardizzate dei PROs negli studi clinici sul cancro, basate su studi internazionali e consensi multidisciplinari, che dovrebbero diventare disponibili entro i prossimi anni.

I lettori dovrebbero essere in grado di valutare il disegno, l'analisi e interpretazione dei risultati di uno studio con PROs dalla sua semplice lettura; perciò una scrittura trasparente è essenziale. Ma le carenze nel riportare gli endpoints relativi ai PROs sono ancora un problema rilevante, che richiede attenzione, poiché non è etico che vengano consumati fondi, risorse e gli sforzi dei pazienti (per la raccolta dati) senza poi avere i risultati di tutto ciò. L'estensione CONSORT-PRO del CONSORT statement fornisce una linea guida con tutti gli item da seguire per un corretto reporting dei risultati degli studi con PROs. Degli studi hanno dimostrato il beneficio della loro pubblicazione sulla frequenza e sulla qualità dei risultati riportati, anche se ancora molti sforzi sono richiesti, visto che resta alta la percentuale di studi con risultati riportati che sono incompleti. Ma in tal senso è incoraggiante vedere che un certo numero di riviste ad alto impact factor per la pubblicazione richiedono l'aderenza dello studio alla checklist del CONSORT-PRO.

Strategie possibili per limitare la perdita nella raccolta dati

Stilare un documento informativo e una scheda di raccolta dei PROs che sia fattibile e con accettabili finestre temporali
Raccogliere contemporaneamente dati ausiliari che siano correlati ai PROs e che possano favorirne l'interpretazione senza bias in presenza di dati mancanti
Specificare chiari criteri di eleggibilità allo studio
Assicurarsi che lo studio sia fattibile e adeguatamente finanziato

Assicurarsi che la modalità di somministrazione del questionario sia fattibile e accettabile dai pazienti
Minimizzare i carichi per ricercatori e pazienti
Selezionare PROs rilevanti e misurazioni validate
Coinvolgere lo staff del trial e i pazienti nel disegno dello studio
Sviluppare procedure che garantiscano la qualità, assicurarsi che il sample size sia sufficiente per l'analisi pianificata
Sviluppare procedure standardizzate di somministrazione dei PROs
Educazione e coinvolgimento dei pazienti
Corretto training di tutto lo staff coinvolto nello studio

Tabella 1 - strategie possibili per limitare la perdita nella raccolta dati nei trials con PROs.

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

Riferimenti bibliografici

I. Mercieca-Bebber R, King MT, Calvert MJ, et al. The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization. Patient Relat Outcome Meas 2018; 9:353-367



AGGIORNAMENTO SUL CORSO SULLA VENTILAZIONE NON INVASIVA (NIV)

Il corso NIV è nato per una necessità manifestatasi nel corso di vari incontri tra i soci SIFC, che riguardava ormai la sempre più frequente presenza dei ventilatori come strumento di gestione del paziente con Fibrosi Cistica.

Il corso si è svolto a Rimini nelle date del 2-3 Maggio 2019 presso l'Hotel Savoy, ed era rivolto al personale sanitario dei Centri Fibrosi Cistica che si occupa nello specifico di Ventilazione Non Invasiva ed anche a coloro che volevano meglio conoscere le modalità di utilizzo di tale apparecchiatura (NIV). Il corso è stato diretto dal Dott. P. Tarsia e dai suoi collaboratori, Dott. M. Montero, Dott. A. Lissoni, della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; hanno collaborato anche il Prof. N. Bottino dell'Università degli Studi di Milano, e la Dott.ssa S. Tomezzoli, dell'Ospedale Borgo Trento di Verona.

Al corso erano presenti 25 professionisti di varie figure: Pneumologi, Rianimatori, Pediatri, Fisioterapisti, Infermieri: tali sono le figure coinvolte nell'addestramento e gestione della Ventilazione Non Invasiva, che ormai viene usata in molteplici situazioni e con molteplici scopi. Vista la varietà degli operatori iscritti e delle loro competenze in materia il corso era composto da:

- Una prima parte teorica, sulla fisiopatologia dell'insufficienza respiratoria, sulle specifiche dei ventilatori e sulle loro modalità di utilizzo, seguita poi dalla spiegazione degli aspetti di interazione paziente-ventilatore, fino ad arrivare a valutare nello specifico le modalità di Ventilazione Non Invasiva nel paziente Fibrosi Cistica.
- Una seconda parte pratica, sul concreto utilizzo dei ventilatori, sulle sue interfacce e sull'utilizzo pratico, in sala, dei ventilatori presenti per il corso.
- Una terza parte, di nuovo pratica, con esposizione simulata di casi clinici, sui quali i partecipanti, divisi per gruppi, hanno interagito, insieme ai docenti, alla ricerca del miglior assetto dei ventilatori, per ogni caso specifico.

Il corso ha permesso ai partecipanti di avere un ampliamento globale delle proprie conoscenze professionali riguardanti l'uso e la gestione di una Ventilazione Non Invasiva, in particolare nei pazienti Fibrosi Cistica. È stato inoltre utile in confronto sulla tematica della NIV tra i singoli Centri Fibrosi Cistica.

La prima edizione del corso NIV, così strutturato, con una parte frontale, teorica associata ad una parte pratica, sia manuale che simulata, gestita da docenti esperti rende sicuramente più facile la comprensione di ogni aspetto, anche per coloro che non hanno già una conoscenza profonda dell'argomento. Per il successo di tale iniziativa e su sollecitazione di altri soci che non hanno potuto partecipare si è riproposto il corso per i soci al prossimo Convegno Nazionale SIFC in data 9 Ottobre 2019.

Giuseppe Scopelliti, CRR Fibrosi Cistica, Ancona
(fibrosicistica@ospedaliriuniti.marche.it)



NOVITÀ DALLA LIFC

FIBROSI CISTICA E LAVORO: L'IMPEGNO DI LIFC PER GARANTIRE NUOVE OPPORTUNITÀ PROFESSIONALI A MEDICI SPECIALIZZATI E PERSONE CON FC

Il tema del lavoro rientra tra le progettualità di maggiore impegno per LIFC, che nel 2019 ha realizzato due iniziative distinte ma accomunate dalla stessa finalità: garantire nuovi sbocchi professionali sia ai giovani pazienti che agli operatori sanitari specializzati nella cura della FC dell'adulto.

Negli ultimi 20 anni la FC è profondamente cambiata: **i pazienti adulti costituiscono oggi la maggioranza** ed hanno esigenze cliniche e di vita diverse rispetto al passato. Il paziente adulto curato adeguatamente da **équipe multidisciplinari** che prendano in carico non solo il suo stato di salute ma anche la qualità di vita ed i suoi bisogni, potrà dedicarsi con maggiore consapevolezza alla propria **realizzazione personale e lavorativa**, raggiungendo obiettivi e traguardi insperabili fino a pochi anni fa.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE
DIPARTIMENTO DI
MEDICINA SPERIMENTALE
E CLINICA

Corso di Perfezionamento – AA 2018-19

Assistenza all'adulto con fibrosi cistica



Paul Klee, 1922

S. Guggenheim Museum, New York

In partnership con:



La limitazione delle risorse per la sanità e il ricambio generazionale che interessa i Centri di Cura per la FC, hanno portato LIFC ad intervenire sulla formazione di personale dedicato al paziente adulto grazie all'avvio del Corso di Perfezionamento **'Assistenza all'Adulto con Fibrosi Cistica'**, organizzato in partnership con SIFC e con la collaborazione del Dott. Cesare Braggion e del Gruppo di Lavoro sulla Formazione della SIFC. Il Corso, rivolto a 15 medici specialisti già inseriti o da inserire in programmi o Centri di Assistenza per l'adulto con Fibrosi Cistica è in fase di svolgimento presso l'Università di Firenze e prevede sia lezioni frontali che interattive, coprendo un totale di 160 ore di cui 35 dedicate alla frequenza di un Centro Trapianti. Il programma formativo spazia dalla genetica agli indicatori di esito, dalla malattia polmonare all'inserimento sociale con l'obiettivo di fornire ai discenti una profonda conoscenza della malattia e della sua variabilità fenotipica, della sua evoluzione e degli strumenti per modulare le strategie terapeutiche.

'Un progetto necessario – afferma Gianna Puppo Fornaro, Presidente LIFC – a sottolineare la priorità della formazione del personale dei Centri FC, il cui compito è la presa in carico totale del paziente, dei suoi bisogni e delle sue esigenze e che deve necessariamente rispondere ad elevati standard di qualità e competenza, così come prescritto dalla Legge 548/93'.

Il Corso di Perfezionamento risponde quindi ad una reale esigenza dei Centri di Cura e si pone come 'esperimento pilota' di un processo di più ampio respiro rivolto anche alle altre figure professionali coinvolte nella cura del paziente adulto, garantendo continuità nella fase di transizione tra età pediatrica ed età adulta ed il miglioramento della qualità dell'assistenza. Tra le peculiarità del Corso di Perfezionamento, evidenziate dal Metodologo Dott. Domenico Tangolo, *'la definizione di un contenitore formativo che non si limita a comprendere un insieme di competenze tecniche, organizzative e comportamentali che dovranno avere i professionisti del futuro, ma consenta di gestire una complessità crescente: un modello positivo in cui il fruitore del servizio individua una necessità e si fa carico di dare una risposta'.*

Anche il secondo progetto dedicato al tema del lavoro nasce dall'esigenza di rispondere ad uno specifico bisogno: il collocamento

lavorativo dei giovani affetti da FC. Il portale www.trovoilmiolavoro.it nasce infatti nel 2016 come progetto pilota per **favorire l'incontro di domanda ed offerta lavorativa** per le persone con FC: una banca dati di potenziali lavoratori di differenti fasce d'età, estrazioni sociali e percorsi di studio, uniti dall'unico fine di inserirsi nel mondo del lavoro.

Il portale si distingue dagli altri strumenti per la ricerca di lavoro poiché affianca i giovani candidati in tutte le fasi della ricerca del lavoro, fornendo una vera e propria 'consulenza' sulle aspettative personali e lavorative. Attraverso un approfondito percorso di autovalutazione il giovane è aiutato nella **costruzione del proprio profilo professionale e personale**: per questo trovoilmiolavoro.it non è soltanto uno strumento per il collocamento lavorativo, ma un supporto completo per valorizzare il proprio bagaglio di esperienze, mettendo in luce anche interessi, formazione e peculiarità personali.



trovo lavoro

Il portale, che oggi conta oltre 500 iscritti, è stato aperto anche alle altre malattie rare e nel 2018 la sua operatività è stata rafforzata dalla **collaborazione con Randstad**, leader mondiale del collocamento lavorativo che pubblicherà annunci dedicati e collegherà la propria banca dati a quella del portale, facilitando la candidatura degli utenti alle posizioni disponibili. Intuitivo, facilmente

fruibile e approfondito nelle diverse sezioni, il portale offre un supporto specifico anche per le aziende alla ricerca di lavoratori qualificati, che possono facilmente individuare e contattare le figure rispondenti alle professionalità ricercate, e si configura come un supporto concreto per il presente ed il futuro dei nostri giovani, per aspirare alla migliore qualità della vita che passa anche attraverso la piena realizzazione personale e professionale.

‘Migliorare la qualità della vita e delle cure delle persone con fibrosi cistica è la nostra priorità – conclude Gianna Puppo Fornaro - sappiamo che il lavoro da fare per rispondere alle esigenze dei pazienti è ancora molto, ma collaborando con la Società Scientifica ed i Centri di Cura riusciremo nella nostra missione di raggiungere e supportare ogni persona con fibrosi cistica, ascoltando e partendo proprio dai bisogni e dalle problematiche che quotidianamente ci vengono riportate.’

(Lega Italiana Fibrosi Cistica Onlus)



NOVITÀ DALLA FFC

NUOVI PROGETTI DELLA RETE DI RICERCA FFC

Si è concluso, con la seduta del Comitato Scientifico FFC del 28-29 giugno scorso, il lungo percorso di valutazione e selezione dei progetti di ricerca pervenuti a seguito del bando 15 dicembre 2018. Si tratta di 67 proposte: di queste, dopo un primo vaglio del Comitato, 47 sono state inoltrate, per una valutazione di merito, a circa 80 revisori indipendenti, esperti nello specifico dei singoli progetti (almeno due revisori per progetto). 27 progetti sono stati selezionati per un finanziamento, con un investimento complessivo di euro 2.100.000. Di questi progetti tracciamo un profilo generale per grandi aree di ricerca, nel quadro di studi sulla fibrosi cistica che sta impegnando con crescente intensità la Comunità scientifica internazionale.

Area del difetto di base FC e delle sue possibili terapie

In quest'area, FFC è prioritariamente impegnata da alcuni anni. Sono 11 i nuovi progetti, alcuni dei quali si presentano come continuazione e sviluppo di progetti che hanno già proposto risultati significativi nella prospettiva di competizione per approcci alternativi o migliorativi rispetto a strategie terapeutiche già entrate o in procinto di inserirsi nei protocolli di cura di una parte dei malati FC. Sono progetti che partono dalla considerazione di alcuni limiti di queste strategie e del fatto che vi è ancora una larga parte di pazienti, con genotipi CFTR non suscettibili al trattamento, per i quali mancano ancora prospettive specifiche di intervento curativo. Alcuni progetti propongono lo studio di nuovi bersagli cui orientare l'azione di nuovi modulatori della proteina CFTR mutata F508del: prevalentemente bersagli riguardanti l'ambiente cellulare in cui la proteina mutata subisce il processo di controllo e degradazione (il sistema di proteostasi). E vi sono interessanti proposte di molecole mirate ad aggredire e correggere alcuni passaggi di tale processo, con l'intento di supportare e rinforzare l'azione dei correttori CFTR. Un progetto intende sviluppare un nuovo approccio di gene editing per correggere a livello genetico il difetto F508del. Nel mentre sta proseguendo con successo lo studio preclinico di un correttore CFTR di elevata potenza (ARN23765), derivato dal progetto FFC Task Force for CF, con l'intento di giungere presto alla sperimentazione clinica, eventualmente componendolo in adeguata combinazione di modulatori.

Modelli di malattia

Vi sono 4 progetti mirati a sviluppare o ottimizzare modelli cellulari adeguati a valutare in vitro l'efficacia di nuove strategie terapeutiche, anche per predirne l'effetto nel singolo malato: alludiamo agli organoidi intestinali, alle cellule primarie di epitelio nasale, ma anche ad un modello ingegnerizzato che ricostruisce il tessuto broncopolmonare in 3D, connesso con un chip elettronico, imitando l'ambiente patologico FC con l'intento di valutare gli effetti della farmacoterapia CFTR. Di rilievo anche la prosecuzione di un progetto teso a realizzare un modello murino, per gli studi in vivo, che riproduce le caratteristiche della patologia FC più simili a quelle umane rispetto ai modelli correnti di topi FC.

Aree della microbiologia e dell'infezione/inflammatione broncopolmonare FC

Mentre si attende lo sviluppo e la conclusione dei numerosi progetti in corso su possibili nuove strategie antibatteriche e antinfiammatorie, i 9 progetti di queste aree propongono iniziative di ricerca per superare la resistenza batterica agli antibiotici, per combattere l'infezione da Micobatteri atipici, emergenti in FC e di difficile trattamento: una via innovativa basata su lipidi attivi sulle difese immunitarie ma anche sui batteriofagi (speciali virus che attaccano i batteri). Vi sono avanzamenti nella terapia antibatterica con il gallo, mentre a contrastare l'inflammatione polmonare stanno maturando promettenti composti, come beta-sitosterolo, miglustat e analoghi della trimetilangelicina, da anni in elaborazione nella ricerca FFC.

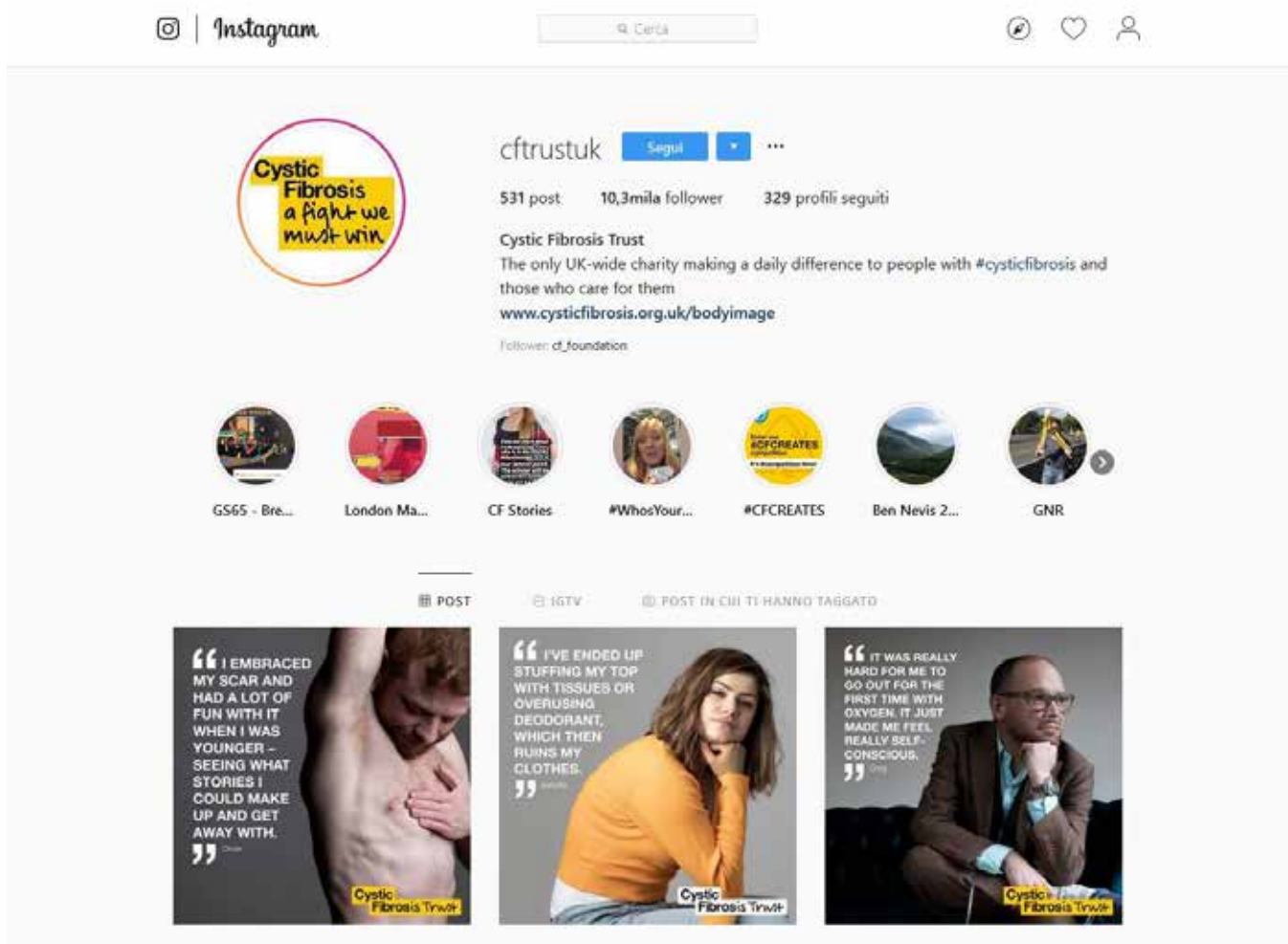
Area clinica

Tra i 4 progetti di quest'area merita segnalare lo studio di una nuova tecnica di risonanza magnetica per migliorare la valutazione della ventilazione e della perfusione polmonare in FC; uno studio che valuta le disfunzioni del cuore destro nei candidati al trapianto polmonare, proponendo uno specifico trattamento farmacologico per prevenirne le conseguenze in corso di trapianto ed evitare il ricorso alla circolazione extracorporea; uno studio multicentrico per valutare gli effetti del trattamento con modulatori di CFTR sulla prevenzione dell'intolleranza al glucosio in FC.

Gianni Mastella, Direttore Scientifico

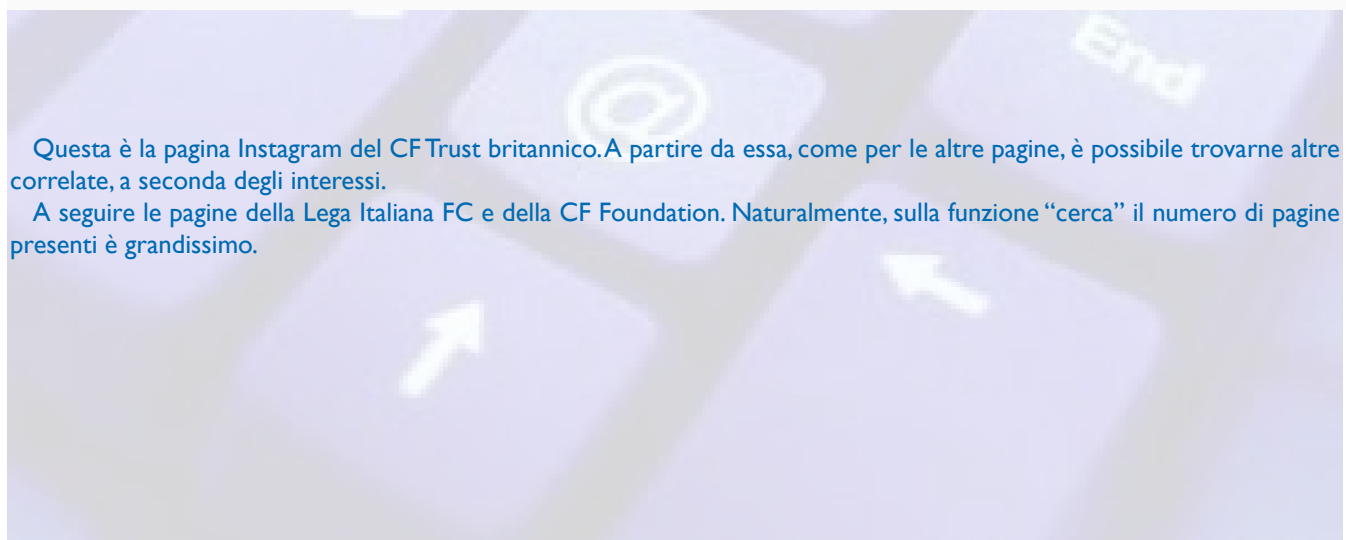


In questa occasione esploriamo alcune risorse disponibili su Instagram, un social network che permette agli utenti di utilizzare foto e video, e condividerle in Rete, con annessa messaggistica.



Questa è la pagina Instagram del CF Trust britannico. A partire da essa, come per le altre pagine, è possibile trovarne altre correlate, a seconda degli interessi.

A seguire le pagine della Lega Italiana FC e della CF Foundation. Naturalmente, sulla funzione “cerca” il numero di pagine presenti è grandissimo.



Instagram

Cerca

_lega_italiana_fibrosi_cistica Segui

307 post 1.960 follower 403 profili seguiti

ONLUS - LIFC
La Lega Italiana Fibrosi Cistica è L'Associazione nazionale Italiana che si occupa della vita dei pazienti e delle loro famiglie.
www.fibrosicistica.it

TheColorFu... A Un Metro... Pasqua 2019 #weeedu... #vneeedu... #a18annipuol Pasqua 2018

POST POST IN CUI TI HANNO TAGGATO

Instagram

Cerca

cf_foundation Segui già

947 post 43,8mila follower 333 profili seguiti

Cystic Fibrosis Foundation
We are adding tomorrows for people with cystic fibrosis. Share your real life with CF with #CFirl for a chance to be featured.
cff.org

Great Strides Encourage... CF Templates VLC 2019 A Mother's ...

POST POST IN CUI TI HANNO TAGGATO



Inizia con questo numero di Orizzonti FC una nuova Rubrica, che abbiamo chiamato “Cineforum”. Il cinema ha contribuito a formare molti di noi e tutt’ora ci offre narrazioni e immagini, con i quali ci confrontiamo per conoscere noi stessi ed il mondo intorno a noi. Abbiamo proposto ad Andrea Bigalli, giornalista e critico cinematografico fiorentino, di tracciare per noi un percorso nel mondo del cinema per offrirvi spunti di riflessione sulla realtà della malattia, della disabilità, della cronicità e del dolore ma anche sulla speranza, l’amicizia, l’amore, la solidarietà, il nostro desiderio di un mondo migliore.

(Il Comitato di Redazione)

SUL CINEMA E LA MALATTIA

Con un determinato e deliberato angolo di visuale, il cinema può essere realmente uno sguardo sulla condizione umana in grado di esserne specchio attendibile. Se è vero che il ruolo prevalente che gli si attribuisce è quello di intrattenimento, inteso come fuga dalla realtà, all’estremo di alienazione, molta cinematografia, nell’intento di rimanere fedele a quell’umano da cui scaturisce, non può non essere registro di tutto ciò che, appunto, è umano, anche nelle dimensioni meno facili da accettare: malattia, declino fisico, fatiche dell’età avanzata, dolore fisico e sue conseguenze.

Ammesso che sia facile tracciare un confine tra cinema commerciale e cinema d’autore, è scontato che la grandezza degli autori e le autrici sta nella capacità di narrare l’esistenziale nei termini della veridicità, proiettando ciò che si riflette su un proscenio più ampio possibile. Certo, come avremo modo di vedere, lo stereotipo è in agguato, e da qui all’insignificanza di come si affrontano le dimensioni drammatiche della vita il passo è assai breve. Molto della difficoltà nell’essere incisivo di tanto cinema passa per la fragilità della scrittura, la limitatezza di tante sceneggiature, che paiono essere realizzate con programmi informatici, per schematicità di intreccio e standardizzazione dei personaggi: software che per altro esistono davvero e si stanno assai diffondendo.

Setacciare le filmografie andando per tematiche è uno dei compiti dei critici, che devono saper trovare opere di fronte a cui il mercato è disattento o leggere nelle programmazioni ordinarie ciò che serve per le proprie riflessioni, le necessità di chi adopra il cinema per le proprie attività formative o culturali di base. Da questo punto la settima arte resta strumento assai duttile, massivo senza essere necessariamente banale, alla portata di tutti senza imporsi, pur nella dimensione attuale del sistema mediatico in cui si subiscono le visioni, malgrado quanto si desidera. Questa ultima notazione, vi avverto, puzza un po’ di vecchio: fa riferimento al film visto presso la sala cinematografica, dove ci si incontra, si decide liberamente di andare uscendo dalla propria abitazione, si può magari discutere di quanto si è visto. Questo è l’uso del film che continuo a privilegiare, da buon conduttore di cineforum. Poi ognuno farà di queste proposte quel che vorrà, visione privata o lettura condotta e/o finalizzata ad una tematica specifica. Quel che conta è che si guardi pensando e pensando si scelga quel che si vuol vedere.

Andrea Bigalli



UNA STORIA VERA

Regia di David Lynch, USA 1999

Soggetto e sceneggiatura di John Roach e Mary Sweeney

Con Richard Farnsworth, Sissy Spacek, Harry Dean Stanton

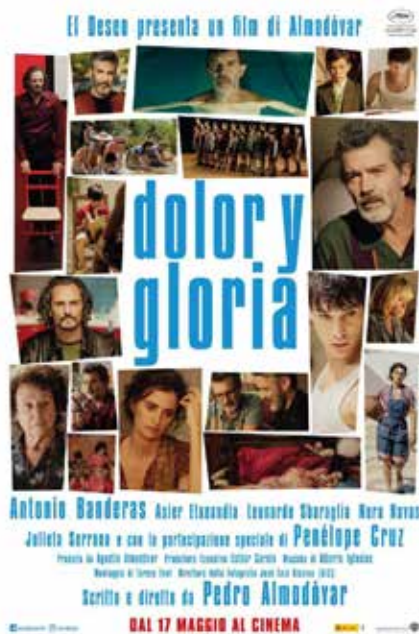
Della serie: quando gli autori sorprendono il loro pubblico. Tutto ci si sarebbe aspettato dal talentuoso, ma assai complesso, regista statunitense David Lynch fuorché un film (apparentemente) lineare, ricolmo di tenerezza e di sentimenti positivi, tratto da una storia vera, anche se il gioco di parole del titolo originale (The Straight Story, dal nome del protagonista, Alvin Straight) presenta una vicenda diretta, franca, sincera, come l’uomo che ne è al centro. Alvin è anziano, mal messo anche se ha poco più di 70 anni: si sposta a fatica, appare segnato dalla vita, eppure sereno, confortato dalla presenza accanto a sé della figlia Rose, anch’essa con le sue fragilità. All’inizio del film, in una sequenza magistrale nello stile del regista, lo trova un amico, che ne ha notato l’assenza al solito ritrovo, in casa, impossibilitato a muoversi dopo una caduta. Alvin si ristabilisce, ma gli appare evidente, una volta di più, che la sua esistenza è giunta in una fase di diversa autonomia dagli altri. Eppure, arriva un motivo per muoversi, si prospetta la necessità di un viaggio: il fratello di Alvin, Lyle, ha avuto un infarto. I due non comunicano da tempo, per un vecchio diverbio. Proprio per questo Straight vuol andare a trovarlo. E decide di

farlo adoperando l'unico mezzo di cui può servirsi in autonomia, cioè il suo trattorino tagliaerba. Vi viaggerà e dormirà nel rimorchio, salvo accoglienze di altro genere. Dall'Iowa al Wisconsin ci sono più di 600 chilometri e il suo mezzo li percorrerà in 6 settimane, ad una velocità di 8 km all'ora. Lungo il percorso, una serie di incontri che ci consentiranno di conoscere quest'uomo, la sua profonda umanità e la sua capacità di comunicare con le persone, lasciando in loro un segno di sé, della sua personalità.

Un viaggio esistenziale, di un uomo al tramonto della vita, che deve fare i conti con le proprie disabilità, un passato segnato dalle sue sofferenze, le memorie opprimenti di una guerra, i consuntivi che iniziano ad essere urgenti. La velocità del mezzo, che tutti sorpassano pur senza cattiveria, diventa il segno della lentezza della vita nella sua fase finale. Ma il dolore si distilla nella volontà di intraprendere un cammino, di abitare pur da nomade un percorso, cercare riconciliazione. Una giovane in fuga dalla famiglia, due fratelli che a loro volta litigano, scorci di umanità in vite ordinarie ma attente e solidali, un uomo pure ferito al cuore dalla guerra, un pastore protestante che pronuncia parole di assoluzione. Per i demoni di Alvin, il rimorso per un fatto di guerra e l'alcool, che per un periodo ne ha minato l'integrità morale. Fino all'incontro con Lyle, con uno scarno dialogo finale: "Hai fatto tanta strada con quel coso per venire da me?": "Sì, Lyle". Sopra di loro il cielo stellato.

Uno dei finali più belli visti negli ultimi anni. Per dire una volta di più come è necessario che al cielo stellato sopra di noi debba corrispondere la legge morale in noi, come indicava Kant. Il film ci presenta un autore in assoluto stato di grazia. Lynch è un grande regista, solitamente più attento al cuore oscuro dei suoi personaggi che al loro lato luminoso. Cantore della contraddittorietà, adopera un suo originale surrealismo per raccontare il dramma dell'esistere, mai disgiunto dai suoi elementi folli. Stavolta cambia registro, in una vera e propria epica della tenerezza, anche se non mancano un paio di sequenze "lynchiane": i personaggi dei due fratelli gemelli, che compiono una riparazione al mezzo di Straight, e l'episodio della donna che in viaggio travolge con la sua auto cervi sbucati dal nulla lungo la strada. Un film che assomma molti elementi positivi, a partire dal cast. Richard Farnsworth, l'interprete principale, era malato di cancro alle ossa mentre girava il film. Le sue sofferenze sullo schermo sono reali: si suicidò pochi mesi dopo la distribuzione della pellicola. Dopo una onesta carriera da caratterista, trova nel suo ultimo film il ruolo della vita e ci regala una interpretazione meravigliosa. Una menzione particolare la merita Sissy Spacek, che interpreta Rose: il personaggio di una persona che soffre di ritardo mentale, e per questo ha vissuto una privazione atroce. Dal racconto in flashback della sua vicenda scaturisce una sequenza bellissima. Uno dei musicisti storici di Lynch, Angelo Badalamenti, ci mette il suo contributo, una colonna sonora molto efficace.

Semplicemente un capolavoro, quindi. Un film che resta dentro e ti costringe ad una velocità di visione altra, che è stata o sarà anche la tua in determinati momenti dell'esistenza. Lungo la linea diritta (altro possibile modo di tradurre straight) della linea di mezzogiorno della strada ci siamo noi e il nostro andare. Possiamo decidere se sia soltanto un cammino verso la morte o un procedere di consapevolezza, riconciliazione e dono di sé. Nel senso più laico in cui la si può intendere, di redenzione.



DOLORY GLORIA

Regia di Pedro Almodóvar, Spagna 2019

Soggetto e sceneggiatura di Pedro Almodóvar

Con Antonio Banderas, Leonardo Sbaraglia, Penelope Cruz, Cecilia Roth, Asier Etxeandia

Se un regista è anche autore di soggetto e sceneggiatura di un film, ne è il demiurgo. Il potere rappresentativo lo controlla quasi totalmente e gli esempi di grandissimi film scaturiti da questa dinamica sono molteplici. Di particolare interesse sono le opere in cui il regista parla di sé, diviene il soggetto principale del suo narrare. E sovente per esprimere la propria condizione di difficoltà, di stallo, di fallimento. Sulla difficoltà di realizzare il suo nono (per la precisione 6 suoi più tre mezzi film, realizzati con altri autori) film, il maestro Federico Fellini realizzò uno dei suoi capolavori, per me il capolavoro, cioè "8 e 1/2".

Il regista spagnolo Pedro Almodóvar mette in scena una parte consistente della sua vicenda personale in un film già emblematico nel titolo; il dolore (della sofferenza fisica, ma pure quella esistenziale dei bilanci sull'orlo della condizione di chi sa che ciò che si ha avanti appare sovente poca cosa rispetto a quanto resta indietro) e la gloria (della creazione artistica, di quanto si lascia: la coscienza, pur relativa, dell'arte espressa, consegnata al giudizio storico) coesistono in una fase della vita in cui i percorsi biografici ti fanno conoscere il declino, non solo

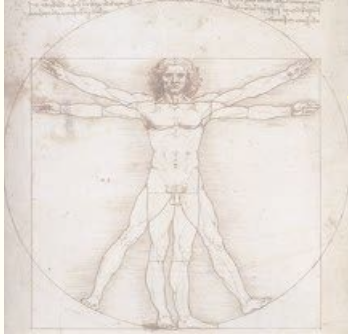
anagrafico, ma pure delle tue potenzialità creative, mentre, al contempo, puoi renderti conto in pienezza del tuo percorso generativo, cosa ne hai fatto del tuo lavoro, cosa resterà di te, senza necessariamente scomodare su ciò il concetto di eternità...

Elemento fondamentale della presa di coscienza del proprio momento esistenziale da parte del protagonista del film, Salvador Mallo, dichiaratamente alter ego di Almodóvar (sia pur precisando distanza su alcuni passaggi di sceneggiatura: "il tasso di autobiografia [che] c'è in Dolor y gloria [...] sul fronte dei fatti è il 40 per cento, ma per quello che riguarda un livello più profondo, si tratta del 100 per cento") è l'intreccio delle memorie, che si concretizzano in incontri inattesi e difficili riconciliazioni, con il presente della malattia. Luoghi, vicende, case, i trascorsi amori, i film già realizzati adesso che non si riesce più a girare... Tornano i ricordi aspri, ma al fondo dolci, dell'infanzia e la madre, da poco scomparsa, è occasione di tanti di essi, con i più recenti. La difficoltà del congedo da lei si innerva nel rammentare i conflitti sulle sue scelte riguardo la vita del protagonista, da lui rifiutate (farlo studiare in seminario; ma Salvador non vuol saperne di preti) e la sua mai del tutto accettata omosessualità. In particolare il ricordo si focalizza su Eduardo, un giovane che aiutava con lavori manuali la famiglia Mallo – che ha conosciuto



la povertà - in cambio delle lezioni per imparare a leggere e scrivere tenute dal piccolo Salvador. Proprio Eduardo fa comprendere al bambino il suo orientamento di genere, facendosi vedere da lui nudo, pur senza malizia: e la madre, intuito ciò, impedirà il rapporto di amicizia tra i due. Ma dal passato riemerge in ogni caso quanto già portiamo dentro, sul piano del desiderio: Salvador ritrova un oggetto di molti anni prima, un segno che fa comprendere, accompagnato da una lettera. Affrontati – finalmente - con determinazione i problemi della malattia (e l'osteofitosi diagnosticata, che gli provocava disfagia, non è il tumore temuto), Mallo può tornare dietro la macchina da presa: la scena iniziale del film, con il piccolo Salvador e la madre che dormono in stazione (e lui che chiede se ci sarà un cinema, dove stanno andando...) non è niente altro che la scena che conclude il film, la sequenza della nuova opera del regista, che riprende il suo percorso artistico. Non a caso il film si intitola *El primer deseò*, il primo desiderio. Come a dire: il desiderio originale, quello di cui si deve essere consapevoli se si vuol essere sé stessi, nella verità. E a cui bisogna saper tornare, per tutelare la propria coerenza, la dignità di quanto siamo.

Il racconto su di sé non è sterile, almeno stavolta. Il regista spagnolo lavora sulla narrazione possibile a partire dalla carne dolente, quando la dimensione della sofferenza fisica si apre alla prospettiva della percezione di un sé che non è solo organico: dalla dimensione concreta, sensibile per terminali nervosi, si trasla alla propria vicenda storica e a come la si restituisce al proprio sentire con il gorgo dei ricordi. Questi ultimi – siano consapevoli e ricercati o scaturiscano liberi dall'interiorità – tessono una dimensione particolare della propria identità. La ricerca della fuga dal dolore è secondo i parametri di questa nostra contemporaneità, fino all'uso di eroina: su questo particolare (e su alcuni elementi nel rapporto con la madre), Almodòvar ha voluto precisare la presa di distanza dalla vicenda del protagonista rispetto alla propria reale esistenza. A suo modo, infatti, Pedro ha dato una risposta diversa. Del proprio dolore ha fatto una storia per un film. Registi o altro, anche a noi è dato di scegliere come elaborare la materia dei sogni di cui siamo costituiti. Solo il dolore o un tentativo di gloria: la goccia di splendore di umanità di verità da consegnare alla morte di cui parlano Fabrizio de Andrè e Ivano Fossati in *Smisurata preghiera*. Sotto molti aspetti, si può scegliere cosa essere, cosa dare di noi.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

CAPSULA DEL TEMPO - 2

Questa nuova serie intende portare all'attenzione della comunità scientifica e laica nuovi sviluppi nelle scienze mediche e biologiche, non necessariamente e direttamente collegate alla fibrosi cistica. Alcune scoperte presentate da studi comunque rigorosi devono passare il vaglio, è vero, di conferme a breve e a largo raggio, in altri laboratori di ricerca e in studi clinici applicativi, ma possono presentare dei risvolti e delle conseguenze che, talvolta, non sono al momento prevedibili. Pertanto questa rubrica vuole essere davvero una "capsula" del tempo, in cui chiunque è benvenuto a includere e conservare nuove scoperte o nuovi sviluppi di vecchi studi, in modo da prospettare un futuro avanzamento nella medicina, quando verrà aperta al momento giusto.

Questa rubrica continua con un contributo di Sante Di Gioia, ricercatore confermato in Patologia Generale presso il Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università degli Studi di Foggia. L'introduzione della tecnica di editing genomico basata su CRISPR/Cas9 sta avendo un notevole sviluppo, perché precisa e scevra da effetti collaterali (forse). Molto c'è ancora da indagare su di essa ma, intanto, una recente pubblicazione mostra il suo potenziale impatto sulle malattie respiratorie quando utilizzata in utero, nei topi naturalmente.

Massimo Conese

NUOVI E VECCHI BISTURI, PER RESPIRARE...

Alapati D, Zacharias WJ, Hartman HA, Rossidis AC, Stratigis JD, Ahn NJ, Coons B, Zhou S, Li H, Singh K, Katzen J, Tomer Y, Chadwick AC, Musunuru K, Beers MF, Morrissey EE, Peranteau WH.

In utero gene editing for monogenic lung disease.

Science Translational Medicine 2019 Apr 17;11(488). pii: eaav8375. doi: 10.1126/scitranslmed.aav8375

Aveva un gran da fare Robert Liston (1794 – 1847) nella sua sala operatoria presso l'Università di Edimburgo. Era considerato "il coltello più veloce del West End": per lui una litotomia non doveva durare più di due - tre minuti. Quando si trattava di amputazioni, poi, non esitava a stringere un lungo coltello, tra i suoi denti, per avere le mani libere e risparmiare tempo (Figura 1). La Chirurgia del tempo non si abbandonava a tanti arzigogoli concettuali ed un bravo chirurgo doveva la sua fama ad una buona dote di fortuna. E fortuna significava non morire per sepsi... Quando nacque Joseph Lister, il padre della disinfezione chirurgica, Liston aveva 33 anni, sarebbe morto 20 anni dopo. Il giovane Lister era molto più cauto col suo bisturi ed aveva un'idea che tormentava i suoi sonni notturni: i batteri. Quei batteri che secondo lui causavano quelle morti atroci nelle corsie dell'ospedale di Edimburgo. «Dove sono queste piccole bestie?», chiedeva sarcasticamente il suo collega John Hughes Bennett. «Mostraceli e noi crederemo in loro. Qualcuno li ha visti?», continuava, non sapendo che quel suo sarcasmo non avrebbe minimamente intaccato la tenacia e la testardaggine del giovane Lister¹.

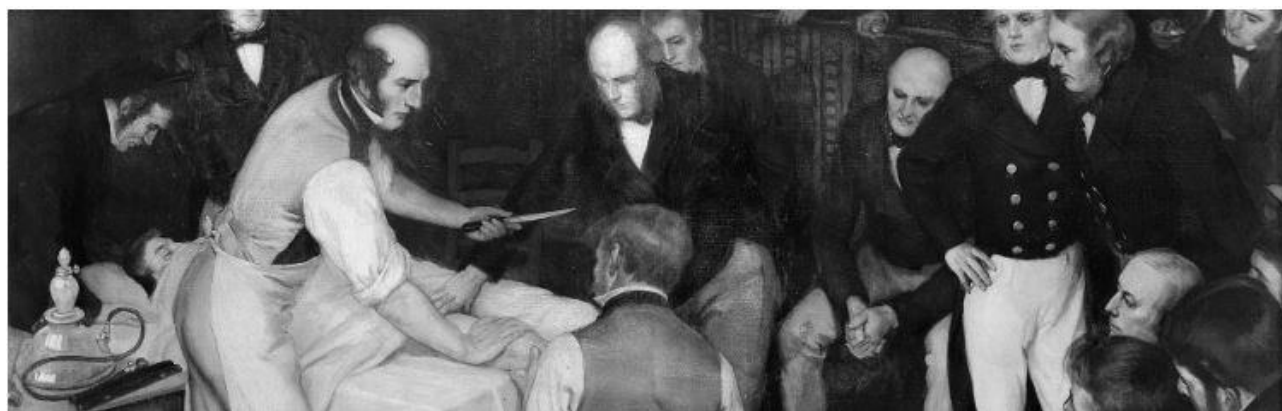


Figura 1. Ernest Board, *Robert Liston Operating*, circa 1912.

Sappiamo tutti com'è finita la storia. I batteri esistono e possono essere buoni o cattivi, come tutte le cose in natura. Di sicuro, né Lister né i suoi successori avrebbero mai pensato che, grazie ai batteri, un secolo dopo, si sarebbe scoperto un bisturi così preciso da poter incidere il DNA al fine di rimuoverne le sequenze geniche alterate. Questo bisturi "molecolare" si chiama CRISPR/Cas9 e la sua scoperta è stata sicuramente una delle più affascinanti che ci abbia offerto la scienza.

Erano gli anni '90 quando un ricercatore dell'Università di Valencia, scoprì che alcune regioni del genoma dei batteri



appartenenti alla specie *Haloferax mediterranei* avevano la caratteristica di ripetersi con una certa regolarità. Come spesso succede nel mondo scientifico, gran parte dei suoi colleghi ritenne questa scoperta ben poca cosa, e qualsiasi tentativo di continuare a studiarne il significato biologico, un'inutile perdita di tempo. Ma Francisco Juan Martinez Mojica, essendo uno spagnolo testardo e curioso, decise di perseverare nei suoi studi e scoprì che quelle apparentemente "inutili" sequenze ripetute facevano parte di un più ampio sistema di difesa che i batteri montavano contro i virus. Rispetto ai batteri, i virus sono milioni di volte più piccoli e, dopo aver aderito alla loro superficie, sono capaci di iniettare il loro materiale genetico direttamente nel citoplasma batterico, utilizzandoli come "fabbriche di proteine". Gli studi del ricercatore spagnolo hanno evidenziato come la capacità dei batteri di sopravvivere all'attacco da parte dei virus è spesso dovuta ad alcune regioni ripetute del loro genoma denominate CRISPR (dall'inglese Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, "brevi ripetizioni palindromiche raggruppate e separate a intervalli regolari"), capaci di immagazzinare parte dell'informazione genetica virale. I batteri sono in grado di memorizzare l'incontro coi virus, inserendo il loro materiale genetico nel proprio DNA. Quando, in un secondo momento, il virus reinfetterà il batterio, quest'ultimo potrà reagire in modo molto più efficiente, poiché il DNA virale immagazzinato genererà RNA guida (gRNA), che potranno unirsi al genoma virale e combatterlo. Questo processo è in grado di attivare un'endonucleasi, in grado di tagliare (letteralmente) il DNA virale, chiamata Cas9. Ben presto si è compreso come il sistema CRISPR/Cas9 possa essere ingegnerizzato per produrre dei tagli "guidati" del DNA.

In un lavoro pionieristico pubblicato sulla rivista *Science* nel 2012, la biologa francese Emmanuelle Charpentier e la chimica statunitense Jennifer Doudna, dimostrarono come fosse possibile generare un RNA che, successivamente unito a Cas9, era in grado di dirigere quest'ultima verso una sequenza complementare di DNA, per tagliarla. Pertanto questo sistema di editing genomico è costituito fondamentalmente di due componenti: un RNA guida che contiene informazioni per la specificità della sequenza bersaglio e un enzima con attività nucleasica, generalmente Cas9, che consente di indurre un taglio a doppio filamento (double-strand break) nella regione genomica bersaglio formando un complesso con la molecola di RNA guida. Tali rotture del DNA, generalmente, sono in grado di attivare una delle due vie endogene di riparo del DNA: il non-homologous end joining (NHEJ) pathway oppure homology-directed repair (HDR) pathway. Il NHEJ è un meccanismo di riparo in grado di aggiungere o rimuovere casualmente nucleotidi nella regione interrotta, generando delezioni e inserzioni di poche paia di basi. L'HDR, invece, ripara il DNA sulla base di omologie di sequenza ed in tal caso il processo di editing potrà servire per aggiungere un frammento di DNA di interesse in una specifica regione. Per farlo, è necessario introdurre nella cellula il frammento che si desidera inserire, includendo nell'RNA che si lega a Cas9 la sequenza contenente le basi complementari affinché nel DNA della cellula sia possibile produrre la proteina desiderata.

Nel corso di questi ultimi anni gli studi sperimentali riguardanti le potenzialità terapeutiche della tecnologia CRISPR-Cas9 hanno subito un notevole incremento. Va detto che la tecnologia CRISPR/Cas9 rappresenta un avanzamento degli approcci "tradizionali" di terapia genica, in quanto permette di "curare" direttamente la sequenza "malata" di DNA, contenuta nel genoma cellulare ma senza inserire altre alterazioni o sequenze estranee. Quest'ultimo aspetto, non è sicuramente di poco conto e rappresenta una delle grosse limitazioni degli approcci di terapia genica attualmente utilizzati. Questi, infatti, si basano sull'introduzione di DNA estraneo in regioni casuali del genoma, creando condizioni di rischio, seppur minimo, di comprometterne la funzionalità. La tecnologia CRISPR/Cas9, essendo capace di modificare in modo selettivo e preciso il DNA, realizza quella che potremmo definire una sorta di vera e propria "chirurgia molecolare"². (Figura 2)



Figura 2. Illustrazione di Michael S. Helfenbein. Da Bill Hathaway, *Yale team's advance allows gene editing with surgical precision*. *YaleNews*, November 16, 2017.

Le applicazioni di questo bisturi molecolare sono innumerevoli. Nel corso del 2016 sono stati pubblicati studi che hanno evidenziato le potenzialità di CRISPR-Cas9 nel trattamento della distrofia muscolare di Duchenne. Sempre nel 2016, l'utilizzo nell'uomo della tecnologia CRISPR-Cas9 per il trattamento di pazienti affetti da cancro del polmone, ha destato un notevole scalpore. Alcuni ricercatori cinesi hanno estratto cellule immunitarie dai pazienti e ne hanno potenziato le capacità antitumorali, operando ex-vivo un taglio selettivo nel loro genoma in modo da eliminare l'espressione di una proteina "immunosoppressiva",

denominata PD-1. Con questo trattamento, si è osservato un marcato decremento della crescita del tumore, nei pazienti trattati. L'elenco delle malattie per le quali la tecnologia CRISPR-Cas9 potrebbe rappresentare una speranza è lunghissimo: emofilia, malattia di Huntington, Fibrosi Cistica, diabete mellito di tipo I, malattie cardiovascolari, etc...

Uno degli organi che potrebbe costituire un ottimo "target" per il trattamento con l'editing via CRISPR-Cas9, è rappresentato dal polmone. A tal proposito va detto che esistono patologie ereditarie polmonari la cui gravità, sul piano sintomatologico, può estrinsecarsi già alla nascita, con tassi di mortalità perinatale elevatissimi. Si tratta di patologie la cui severità esigerebbe un trattamento terapeutico sin dallo sviluppo intrauterino. Nel 2018, un gruppo di ricercatori dell'Università della Pennsylvania, ha pubblicato uno studio sulla rivista *Science Translational Medicine*, che ha avuto una vasta eco nella comunità scientifica. Il gruppo di ricerca ha focalizzato la sua attenzione su una patologia polmonare monogenica: il deficit della proteina C del surfattante. Si tratta di una patologia trasmessa con modalità autosomica dominante, vale a dire con un solo allele mutato, ed è caratterizzata da un andamento capriccioso perché può manifestarsi con quadri clinici del tutto differenti. Vi possono quadri clinici lievi oppure situazioni di ingravescenza in età pediatrica così come in età avanzata e questi possono essere tanto gravi da portare alla morte. Purtroppo, per un certo numero di bambini affetti da questa patologia, l'esito è infausto subito dopo la nascita a causa di una grave forma di insufficienza respiratoria. Gli autori dello studio hanno utilizzato modelli animali murini per dimostrare la potenzialità della tecnologia CRISPR-Cas9 ai fini di un trattamento prenatale della suddetta patologia. Utilizzando un Adenovirus, il sistema CRISPR-Cas9 è stato introdotto nella cavità amniotica, quattro giorni prima della nascita (un arco temporale che, traslato nell'uomo, corrisponde all'incirca al terzo trimestre di gravidanza). È stato innanzitutto dimostrato come il sistema Adenovirus/CRISPR/Cas9 sia in grado di garantire l'espressione del materiale genetico di popolazioni cellulari polmonari, quali gli pneumociti di I e II tipo e le cellule secretorie. Questi risultati sperimentali risultano essere particolarmente incoraggianti in quanto, per la prima volta, dimostrano come sia possibile ottenere un "targeting" specifico a livello dell'organo affetto, nella fattispecie il polmone. Sebbene questo studio evidenzi la potenziale applicabilità della somministrazione in utero, molti dubbi sorgono in merito alla sua traslazione nell'uomo. Inoltre, nel caso dell'uomo, non è stato ancora acclarato se questi metodi di somministrazione siano realmente efficaci, considerate le diversità anatomico-funzionali tra roditori e specie umana. Non sappiamo quante iniezioni intraamniotiche e quali dosi di CRISPR-Cas9 siano necessarie per avere un effetto terapeutico clinicamente rilevante. Un altro aspetto importante è rappresentato dagli effetti che il vettore virale, utilizzato per veicolare CRISPR-Cas9, può avere sulla madre del nascituro. Difatti, se è vero che nel feto, fondamentalmente "naive" sul piano immunitario, può originarsi una immunotolleranza verso l'Adenovirus utilizzato, nel caso della madre, che possiamo considerare "matura" sul piano immunitario, potrebbero aversi fenomeni avversi conseguenti all'insorgenza di una risposta di difesa verso il vettore stesso. Ad ogni modo, i ricercatori, confortati dai risultati di questi esperimenti preliminari, che hanno comunque evidenziato una efficace e buona persistenza del sistema di gene-editing nel comparto polmonare fetale, hanno utilizzato un modello murino di deficit della proteina C del surfattante (recante la mutazione SFTPCI73T) per valutare la potenziale efficacia terapeutica del sistema CRISPR-Cas9 da loro ingegnerizzato. La mutazione SFTPCI73T è caratterizzata dalla sostituzione di una treonina con una isoleucina, nel codone 73 e, risulta essere la mutazione più frequente, riscontrandosi in più del 25% dei pazienti affetti da deficit della proteina C del surfattante. Nel topo, l'espressione di questo gene mutato è associata alla comparsa di un danno diffuso del parenchima polmonare e, gli animali soccombono subito dopo la nascita a causa di una severa insufficienza respiratoria. La somministrazione nella cavità amniotica del sistema CRISPR-Cas9 ha determinato un'inattivazione del gene mutato associata sia ad un netto miglioramento della morfologia polmonare (fetale e post-natale) sia ad un incremento del tasso di sopravvivenza. Sebbene questa ricerca ponga le basi per una futura applicazione dei sistemi di gene-editing in utero, il gruppo di ricerca si è mostrato particolarmente prudente, soprattutto alla luce della "sensazionalità" che molti media hanno attribuito a questo studio. Difatti, l'approccio sperimentale utilizzato dai ricercatori ha portato alla escissione del "gene malato" e ciò è stato possibile in quanto, nel topo, l'espressione del suddetto gene non risulta essere fondamentale. Nell'uomo però, la situazione risulterebbe completamente differente, essendo l'espressione del gene necessaria sul piano fisiologico per una corretta maturazione polmonare. Pertanto, piuttosto che mirare all'escissione del gene mutato si dovrebbe mirare alla correzione dello stesso. Un altro aspetto importante è rappresentato dalla finestra temporale troppo "ristretta" utilizzata per valutare gli effetti del gene editing. I ricercatori si sono limitati a valutare gli effetti del trattamento ad una settimana dalla nascita e, quindi, non si hanno indicazioni in merito agli effetti a lungo termine. Quest'ultima considerazione non è di poco conto, soprattutto se si considera il fisiologico turnover cellulare che caratterizza l'omeostasi di un organo. Questa problematica potrebbe, ad esempio, imporre la necessità di iniezioni ripetute oppure il "targeting" di popolazioni cellulari che persistono nei comparti tissutali, come le cellule staminali e progenitrici.

Indubbiamente, questo studio avrà delle implicazioni in merito allo sviluppo di ricerche ulteriori riguardanti anche altre patologie genetiche soprattutto in quadri patologici dove la correzione della mutazione prima dello sviluppo fetale potrebbe risultare particolarmente vantaggiosa. Inoltre, lo studio in questione, rappresenta un'importante "proof of concept" della possibilità di utilizzare la somministrazione in utero al fine di fare raggiungere in modo specifico il tessuto polmonare, senza avere "targeting" aspecifici in altri organi. In futuro, sarà necessario condurre ulteriori esperimenti con modelli animali di dimensioni maggiori e che possano meglio ricapitolare meccanismi patogenetici che caratterizzano la malattia nell'uomo.

Sante Di Gioia, Università di Foggia
(sante.digioia@unifg.it)

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



Tocca l'acqua, tocca il vento

Di Amos Oz
Ed. Feltrinelli - 2017
pagine: 197
Traduzione di Elena Loewenthal

Le recensioni segnalano questo romanzo per molti aspetti diversi. Perché è un racconto insolito, anche rispetto agli altri romanzi di Amos Oz, per l'uso dei simboli, delle digressioni filosofiche, in un racconto che a tratti si fa misterioso, ma anche per le pagine di grande dolcezza e la capacità di narrare e ricordare, in un modo del tutto diverso e unico anche la tragedia dello sterminio degli ebrei in Europa e della guerra, il "realismo magico", che riesce ad attenuare la percezione del dolore e della sofferenza. Un testo stupefacente e poetico in cui consapevolezza e consolazione si fondono e si intrecciano come in un percorso terapeutico della memoria e della vita.

Il racconto non ha bisogno di farsi impersonale e distaccato per poter affrontare e superare passaggi terribili e crudeli, la poesia e il narrare si fondono e confondono negli elementi della natura, nella percezione del vento, dell'acqua, dei boschi e degli odori e dei colori, anche quando la sofferenza, la solitudine e la nostalgia diventano i tratti di fondo di un grande affresco, in cui trovano spazio

anche descrizioni e digressioni che mettono a fuoco figure umane e fantastiche, sequenze del racconto in cui realtà e fantasia si intrecciano in un percorso non sempre facile da seguire. La trama spesso si perde e si confonde in immagini surreali e riflessioni inattese con pagine dedicate all'introspezione psicologica, e poi altre di grande respiro. Lo stile di Amos Oz è stato riassunto come "unico, raffinato e leggero, fiabesco" e il filo della narrazione si ritrova talvolta come il riemergere di un fiume carsico.

Polonia, inizio dell'inverno, 1939

"Un insegnante ebreo di nome Pomerantz fuggì dai tedeschi e si nascose nei boschi. Era un uomo tozzo con due occhi minuscoli e le mascelle spesse, quasi sardoniche... All'inizio Pomerantz rimase nascosto in fondo al bosco in una catapecchia abbandonata, che era appartenuta ad un taglialegna... se ne stava solo nella catapecchia abbandonata a contemplare il lento sbriciolarsi delle assi del tetto, ad auscultare il fremito notturno del bosco, il vento che nell'oscurità scompigliava le scarne fronde, la malinconia del fogliame che stormiva. Era tutto per sé stesso, giorno e notte... Stefa Pomerantz non era scappata insieme al marito per nascondersi nei boschi, era rimasta a casa, nella città di M. faceva l'insegnante di filosofia... Lei non aveva paura dei tedeschi: in primo luogo detestava la guerra ecc. E non ci credeva. E poi, dal punto di vista della razza, Stefa era ebrea solo in una certa misura; quanto all'identità, era tutta e soltanto europea. Ed era pure iscritta a un'associazione intitolata a Goethe... Fuori succedevano cose terribili: Pomerantz era scappato via, la Polonia era caduta, gli aerei tedeschi bombardavano le fabbriche del Sud, gli hangar della ferrovia, le caserme, bassi mezzi corazzati erano passati per tutta la notte su viale Iaroslav, all'alba avevano sostituito le bandiere, ma Stefa aveva chiuso indignata le persiane in tutta la casa, e anche le finestre... Circolavano notizie tristi e pure assurde: al mercato alcune donne raccontarono che diversi ebrei poveri, che forse erano dei sacerdoti o forse soltanto dei tubercolotici, erano stati portati via dalle autorità... All'inizio del 1940, con i primi sentori di una primavera fuori luogo, Pomerantz fece capolino dalla catapecchia in cui era rimasto nascosto tutto l'inverno e cominciò a vagabondare... Al calar della tenebra abbandonava il suo nascondiglio, restava nell'ombra esile e impettito, sino a che il buio non lo avvolgeva, e allora si metteva a suonare sommessamente la sua armonica a bocca. L'aria polacca si riempiva subito di musica... Si appoggiava con i gomiti sulla musica che spargeva tutt'intorno, palpitava, lottava, arrancava, prendeva il vento giusto di spalle, finalmente liberava un gemito basso e si affrancava dalla gravità terrestre. Fluttuava e saliva, spiccava il volo nell'aria nera... Fu così che arrivò a percorrere grandi distanze... La solitudine e l'erranza avevano allenato quell'ebreo civilizzato a mangiare serenamente patate crude, a vincere la sete con un pugno di neve, a eludere il fiuto dei lupi, a lasciare nella neve impronte a rovescio per confondere gli inseguitori..."

Il peregrinare di Pomerantz assume sempre più i connotati di un viaggio, che lo porta lontano dalla Polonia, da sua moglie e dalla sua vita precedente. Dopo aver vissuto per un certo periodo in Grecia, Elisha Pomerantz riesce ad arrivare in Israele, si stabilisce sulle rive del lago di Tiberiade, dove riprende a riparare orologi, e poi in un piccolo kibbutz dell'alta Galilea, si trasforma in pastore.

“Nel quarantanove, dopo che alcune dolorose esperienze ebbero convinto Pomerantz che per gli ebrei non esisteva nella giustizia dei popoli altro rifugio che un proprio stato nella terra degli avi, l'ebreo errante approdò in terra d'Israele... Non aveva, peraltro, grandi aspirazioni. Aspirava solo a vivere in campagna, a lavorare con le mani, in pace... Piano piano, con estrema prudenza si riconciliava con la luce ardente e quei panorami stranieri, sorprendenti... E così qualcosa si rimarginò perché l'Europa era lontana e il rifugio sembrava protetto e sicuro, per quel che ci si può aspettare da un rifugio. La fine del viaggio, si diceva Pomerantz... Lunga e incandescente è l'estate a Tiberiade, nove o dieci mesi in cui tutto è afflitto da una calura bianca, opaca, l'aria è satura di pulviscolo... per tutta l'estate uomini scuri scorrono le strade, mandano un odore marrone e caldo e pacato, come fossero pane. Per Pomerantz erano una presenza stupefacente, non ebraica, per nulla familiare, degna di un'attenta osservazione e di un nuovo cimento dei sensi. Adagio. Senza rischiare. Capitava che tutt'a un tratto gli tornasse in mente la neve...”

Le sue giornate sono scandite dai ritmi della piccola comunità, mentre la sera impartisce ripetizioni ai giovani studenti e riprende gli studi di matematica. L'affascinante moglie Stefa nel frattempo è stata deportata in Unione Sovietica e costretta a diventare una spia di Stalin. Elisha Pomerantz, nel piccolo kibbutz, si immerge nei suoi studi, sempre più solitario e taciturno. I due coniugi, apparentemente così diversi trovano però la strada per rivedersi anche se la vita sembrava averli separati per sempre. Questa storia di ricongiungimento nella Terra Promessa, lo stato ebraico nato dalle ceneri della Shoah europea, sembra, per Amos Oz, il pretesto simbolico per raccontare, dalla Polonia invasa alla Palestina, le storie parallele di Elisha Pomerantz e di sua moglie Stefa, separati violentemente dalla storia, gli anni della costruzione dello stato di Israele fino alla Guerra dei Sei Giorni.

“Stefa arrivò a casa, sulle colline della Galilea, la mattina della morte di Ernest, il segretario del kibbutz. Quella mattina, e quasi alla stessa ora arrivò anche Yotam, precipitatosi dall'Argentina per un ultimo saluto al padre. I padri morenti, pensò Yotam, esercitano su di noi un potere che non hanno mai avuto. Quando ti muore il padre tu lo prendi e lo porti con te per il resto della vita, come un embrione o un tumore maligno, e ti accompagnerà in tutte le tue ribellioni senza più arrabbiarsi o punire ma ridendo sommessamente da dentro di te. Per il resto della tua vita... Ernest morì in una bella e calda giornata. Inizio d'estate, luce inesorabile, gialli campi di stoppie sotto un caldo brutale, la stagione della messe quasi alla fine, tre corvi neri che parevano conficcati con dei chiodi sul tetto della sartoria. E alla radio notizie cariche di minacce sulla concentrazione delle forze militari nemiche intorno ai confini del paese...”



Amos Oz, nato Amos Klausner a Gerusalemme il 4 maggio 1939 e morto a Tel Aviv il 28 dicembre 2018, è stato uno dei più importanti scrittori israeliani. Autore di romanzi e saggi, Oz è stato giornalista e docente di letteratura alla Università Ben Gurion del Negev, a Be'er Sheva. I suoi genitori, Yehuda Arie Klausner e Fania Mussman erano immigrati sionisti dell'Europa orientale. Il padre di Amos aveva studiato storia e letteratura a Vilnius, Lituania, e a Gerusalemme era stato bibliotecario e scrittore. Il nonno materno di Amos era proprietario di un mulino

A Rivne, città che a quell'epoca apparteneva alla Polonia, oggi all'Ucraina. Il nonno Klausner si era trasferito con la famiglia ad Haifa. Molti dei suoi scritti sono ambientati a Gerusalemme e nelle zone circostanti e sono citati come “la coscienza critica di Israele”. Amos Oz fin dagli anni sessanta era stato tra i primi a sostenere la “soluzione dei due Stati” per porre fine al conflitto israelo-palestinese, auspicando un compromesso per il quale ha continuato a spendersi fino all'ultimo, a dispetto del mutare degli equilibri politici. «Per me il compromesso è sinonimo di vita – dichiarava nelle interviste – e il suo nemico non era l'idealismo, ma il fanatismo»

I suoi libri sono storie di Israele e sono, per questo, storie di famiglia (Alessandro Zaccuri venerdì 28 dicembre 2018 – Avvenire).

Ha avuto numerosi riconoscimenti internazionali (dal Principe delle Asturie al Grinzane Bottari Lattes, dal Premio per la pace dei Librai tedeschi alla Legion d'Onore, senza dimenticare il Premio nazionale di Israele). Umberto De Giovannangeli - Huffpost - lo ha ricordato così: “Sempre appassionato, lucido, capace di emozionare e far riflettere. In lui c'era una forza interiore straordinaria: forza, cioè “Oz”, in ebraico, il cognome che aveva scelto abbandonando quello originario, “Klausner”. Se c'è uno scrittore che ha saputo intrecciare il vissuto personale con la non meno sofferta storia d'Israele, questo narratore è Amos Oz... Israele era la sua casa, lì ha continuato a vivere con la serenità di chi vive nella propria terra, ma anche con il tormento di chi ha occhi per guardare e testa per giudicare”.

Lorenzo Cremonesi, inviato del Corriere a Tel Aviv ha ripreso da una sua intervista: «Mio padre venne picchiato a sangue, quasi ucciso, mentre studiava all'università di Vilnius da un branco di lituani antisemiti. Era la metà degli anni Trenta, ben prima dell'arrivo delle truppe naziste. Per lui fu evidente che doveva lasciare l'Europa. Divenne sionista, partì per Gerusalemme. Più tardi mi raccontava che in realtà quell'aggressione gli salvò la vita. Se fosse rimasto, sarebbe stato ucciso con milioni di altri ebrei e la maggioranza dei suoi famigliari. La sua lezione personale è anche quella collettiva dello Stato di Israele: “gli ebrei non devono più essere minoranza a casa propria. In Israele dobbiamo restare la maggioranza della popolazione”.

Francesco Battistini riprende da «la Lettura» del 29 aprile 2012: “Giovane Amos, gli disse un giorno il segretario del kibbutz: tu potrai anche essere Tolstoj, non dico di no, ma se qui tutti si sentono artisti, chi le munge le mucche?... Avevo già pubblicato un libro. E chiedo un giorno la settimana per scrivere. Ci fu una grande discussione. Mi fu concesso il giorno, purché lavorassi di più negli altri. Allora pubblicai un secondo libro. E chiesi un secondo giorno settimanale. Nuovo problema, grande discussione: chi munge al suo posto? Quando i libri cominciarono a vendere, e arrivarono i primi soldi, mi diedero tre giorni. Poi, quattro. Finché non venne il segretario e mi disse: se ti serve, ti diamo anche l'aiuto d'un pensionato. È per incrementare la tua produzione letteraria...».

Ermanno Baldo, Rovereto
(ermanno@baldo.tn.it)

CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus on the left and contact information (+39 045 812.34.38 and info@cfdb.eu) on the right. A menu with links for Home, Database, Topics, About, Help, and Contact is also present. The main heading is "CFDB - Cystic Fibrosis DataBase". Below this, 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 "Search" button. To the right of the search section, a welcome message reads: "Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)!" followed by a description of the tool and its purpose. Below the search section is a "QUICK MENU" with links for Database, Topics, About, Help, and Contact. Further down, there is a section titled "Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)" which 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?". This is followed by a paragraph explaining the tool's utility for clinicians, researchers, and students. At the bottom, 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.

