

# Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



## In questo numero

### Opinioni

- *Il punto di vista dello specialista nefrologo – Assistenza domiciliare e telemedicina – Esercizio fisico*

### Narrazione e Medicina

- *Medicina narrativa e letteratura: la morte di Ivan Il'ic di Lev Tolstoj*

### Caleidoscopio

- *Cluster analysis and risk of death – CT, FEV1 and risk of pulmonary exacerbation*

# sommario

## **EDITORIALE ..... Pag. 2**

**Appunti in epoca Covid-19**  
Cesare Braggion

## **OPINIONI..... Pag. 3**

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

### **Medicina per l'adulto con fibrosi cistica**

- C. Olcese, S. Santaniello. *La presa in carico del paziente adulto affetto da Fibrosi Cistica: il punto di vista dello specialista Nefrologo*

- A. Macchiaroli. *La gestione dell'adulto con Fibrosi Cistica durante l'emergenza Covid-19: il ruolo dell'assistenza domiciliare e della telemedicina*

- S. Buonario. *Esercizio fisico nei pazienti adulti con Fibrosi Cistica. Cosa si conosce e cosa si fa: l'esperienza del centro adulti di Napoli*

## **SAPER FARE..... Pag. 8**

A cura di N. Cirilli

### **Accessi venosi centrali – 2. I nuovi dispositivi nella gestione dei cvc in fibrosi cistica**

N. Dell'Orefice – CRR Fibrosi Cistica dell'Adulto, Milano

## **CASI CLINICI .....Pag. 14**

A cura di M. Ros

### **Caso clinico n. 35: Emottisi: embolizzazione delle arterie bronchiali? Quali fattori favorenti?**

M. Ros, SS per la Fibrosi Cistica, Treviso

## **ICONOGRAFIA.....Pag. 16**

A cura di R. Casciaro

### **Tracheo- e bronco-malacia in lattante con fibrosi cistica**

C. Orsi, V. Cordara, S. Garuti, CRR Fibrosi Cistica, Genova

## **NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag. 17**

A cura di S. Dioni

### **Medicina narrativa e letteratura: la morte di Ivan Il'ic di Lev Tolstoj**

S. Dioni, CRR di Parma

## **CALEIDOSCOPIO.....Pag. 19**

### **Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura**

### **Cluster and Cart analyses and risk of 10-year death – CT and FEV1 equally identify pulmonary exacerbation risk**

F. De Gregorio, CRR Fibrosi Cistica, Potenza

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

L. Tofani, statistico, Firenze

G. Morana, S. Bertolo, Radiologia Diagnostica, Treviso

## Volume 17, Numero 2 Maggio - Agosto 2020



In copertina, Veduta di Collioure (1905, Hermitage, San Pietroburgo, Russia) di Henri Matisse (1869-1954)

### **MEDICINA DELLE EVIDENZE .....Pag. 29**

A cura di G. Vieni

**Le caratteristiche ed i vantaggi degli studi di fase 4**

G. Vieni, *Pediatria, Ravenna*

### **LA CAPSULA DEL TEMPO .....Pag. 34**

A cura di M. Conese

**La riprogrammazione immune nei soggetti FC è modulata dalla flora microbica intestinale**

N. I. Lorè, *Ospedale San Raffaele, Milano*

### **NOVITÀ DALLA SIFC .....Pag. 36**

**Telemedicin in fibrosi cistica ai tempi del Covid-19**

A. Peruzzi, G. Scopelliti, L. Giovagnoli, N. Caporelli, B. Fabrizzi, *CRR Fibrosi Cistica, Ancona*

### **NOVITÀ DALLA LIFC .....Pag. 39**

**Telemedicina, una prassi per la cura della fibrosi cistica, diventa oggi la sfida della sanità digitale**

Gianna Puppo Fornaro, *Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica*

### **NOVITÀ DALLA FFC .....Pag. 40**

**La ricerca FC in Italia: il contributo della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica. Progetti di ricerca e Servizi per facilitarla**

G. Borgo, *Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica*

### **CINEFORUM .....Pag. 42**

A cura di A. Bigalli

**La guerra è dichiarata – Regia di Valerie Donzelli, Francia, 2011**

**120 battiti al minuto – Regia di Robin Campillo, Francia, 2017**

### **MEDICINA, CULTURA ED ARTE .....Pag. 44**

A cura di E. Baldo

**Arte e scienza, scalpelli e vaccini: Giulio Monteverde e il suo monumento per Edward Jenner**

M. F. Giubilei, *Genova*

**Ma quanto fa bene la cultura...Dialogo sulle Medical Humanities e la Medicina Narrativa**

E. Baldo, A. Failo, *Rovereto e Bolzano*

**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:** Marco Cipolli

**Consiglio Direttivo:**

Vicepresidente: Francesco Blasi,

Segretario: Claudia Giust

mail: [sifc@sifc.it](mailto:sifc@sifc.it); [segreteria@sifc.it](mailto:segreteria@sifc.it)

Tel. +39 0702082143

**Proprietario della Testata:**

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

**Direzione, Redazione,**

**Amministrazione:**

Sardinia COCS s.r.l.

Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari

Tel. 0702082143 Fax 0702081558

[sardiniaococs@tiscali.it](mailto:sardiniaococs@tiscali.it)

**Progetto grafico e impaginazione**

Alessandro Tosi

[at@alessandro.tosi.name](mailto:at@alessandro.tosi.name)

**Stampa:**

Tipografia Pesatori s.n.c.,

Via Varalli, 1

20089 Vallembrosia 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

## APPUNTI IN EPOCA COVID-19

Il Registro Italiano Fibrosi Cistica e l'European Cystic Fibrosis Society hanno confermato anche per il mese di luglio un modesto impatto dell'epidemia da Covid-19 sulle persone con fibrosi cistica (FC) (1,2). 21 persone risultano aver contratto l'infezione da Covid-19 in Italia, di cui 16 residenti nelle regioni del Nord. La sintomatologia era assente o lieve: nel 76.2% dei casi il provvedimento è stato l'isolamento domiciliare; nel 23.8% dei casi è stato organizzato il ricovero ospedaliero, mai nei reparti di cure intensive. Il numero complessivo in Europa rispecchia quello italiano: si hanno dati su 128 persone infette dal coronavirus (nel 73% dei casi si tratta di adulti), di cui 8 (10%) ricoverati in reparto di cure intensive e 3 persone decedute.

Non vi sono informazioni sulle eventuali ripercussioni dell'epidemia sull'assistenza, specie nei mesi di marzo, aprile e maggio quando soprattutto nelle regioni del Nord gli ospedali erano fortemente sbilanciati e impegnati nell'arginare l'epidemia, a scapito dell'assistenza alle malattie croniche. C'è però da segnalare una nota positiva: il programma di trapianto polmonare non si è arrestato, né si è fortemente ridotto. Il numero di trapianti polmonari risulta ridotto del 13% (i dati del primo semestre indicano una proiezione per il 2020 di 133 trapianti, a fronte del numero di 153 eseguiti nel 2019) (3). Il numero complessivo dei trapianti d'organo solido risulta ridotto del 5.4% nelle proiezioni basate sui dati del primo semestre del 2020 (3). Questi dati sottolineano che l'attività urgente e complessa, come quella del trapianto d'organo, non ha subito deflessioni significative.

Mi preme sottolineare due aspetti di questa tormentata vicenda. L'organizzazione dell'assistenza, anche nel caso della FC, in futuro deve poter contare sempre più su un supporto territoriale e domiciliare: oltre ad essere rassicurante per la persona con FC ed il suo contesto familiare, che trovano risposte anche vicino al domicilio, offre dei riferimenti al centro specialistico per una condivisione di alcuni aspetti assistenziali. Un'organizzazione a "rete" regionale consentirebbe di integrare ed ottimizzare le risorse: ciò diventa tanto più rilevante per gli adulti, che si sono inseriti in un contesto sociale ed hanno costituito un nucleo familiare autonomo. Dobbiamo anche attenderci ed augurarci che le risorse per la sanità, oggi già critiche, debbano essere sempre più indirizzate al territorio: lo specialista sarà chiamato a svolgere perciò funzioni di coordinamento dell'assistenza e a diffondere nel territorio know-how ed esperienza, arricchendone la capacità di farsi carico della cronicità.

Vi è consenso sul fatto che l'epidemia da Covid-19 non si è esaurita, nonostante l'attuale basso numero di persone che s'infettano in Italia; anche nei prossimi mesi dovrà proseguire un attento monitoraggio e la conseguente modulazione dei provvedimenti di contenimento-soppressione dell'epidemia. Vi è anche la consapevolezza sull'entità rilevante della crisi economica prodotta e si stanno muovendo le prime iniziative nazionali ed internazionali per porvi rimedio. Per entrambi gli aspetti non vi è dubbio che vi debba essere un riferimento ad un contesto europeo. Fino ad oggi abbiamo misurato la debolezza delle iniziative europee. Sarà possibile da domani che l'Europa orienti e coordini le scelte degli stati membri con una strategia di fondo comune? Ciò implicherebbe attivare una task force costituita da esperti in diversi campi per considerare sia gli aspetti tecnico-scientifici per il contenimento-soppressione della pandemia che quelli sociali ed economici. Un esempio di ciò può venire dalla *Lancet Covid-19 Commission*, creata per accelerare l'identificazione di soluzioni globali, eque e durature alla pandemia (4). Obiettivi di questa Commissione sono: i) l'adozione comune di strategie per sopprimere la trasmissione del coronavirus; ii) garantire che le terapie e le tecnologie diagnostiche siano accessibili a livello mondiale; iii) favorire una cooperazione globale, la giustizia sociale, uno sviluppo sostenibile ed buona governance (4).

La Commissione sostiene che attraverso la cooperazione internazionale si dovrebbero trovare risposte a quattro *challenges*: 1) sopprimere la pandemia nei tempi più rapidi possibili ed in modo definitivo; 2) dare una risposta alle necessità dei gruppi più vulnerabili, come le persone in povertà, le minoranze, gli stranieri e gli anziani; 3) prevenire che l'emergenza sanitaria diventi una crisi economica poco reversibile; 4) costruire un mondo migliore con sistemi sanitari "resilienti", istituzioni globali per la *governance* ed economie da trasformare sulla base di uno sviluppo sostenibile ed inclusivo (4). La Commissione è formata di leaders in sanità, politica, business e finanza, provenienti da diversi paesi, che mettono a disposizione le proprie capacità individuali indipendentemente dagli organismi di cui fanno parte. Un primo report della Commissione è previsto per gennaio 2021. Rassicura lo sguardo a 360° gradi, che comprende anche quello ad un futuro migliore: le intenzioni sono buone, ma perché le proposte trovino ascolto ed applicazione serve che i cittadini europei ed i professionisti, compresi quelli sanitari, siano vigili e facciano pressione sulla politica!

**Cesare Braggion**  
(cesarebraggion.133@gmail.com)

### Riferimenti bibliografici

1. [www.registroidalianofibrosicistica.it/pagine-12-](http://www.registroidalianofibrosicistica.it/pagine-12-)
2. [www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)
3. [https://trapianti.sanita.it/statistiche/report\\_attivita.aspx](https://trapianti.sanita.it/statistiche/report_attivita.aspx)
4. Sachs JD, Horton R, Bagenal J, Amor YB, Caman OK,

Lafortune G. The Lancet COVID-19 Commission. *The Lancet* 2020; July 9, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31494-X

# OPINIONI



## 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. Occorre peraltro osservare che c'è poco slancio nell'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.*

\*\*\*\*\*

### LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE ADULTO AFFETTO DA FIBROSI CISTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLO SPECIALISTA NEFROLOGO

I progressi terapeutici ottenuti nel campo della Fibrosi Cistica (FC) si sono tradotti in un significativo incremento dell'aspettativa di vita. Questo ha comportato la necessità di dover gestire non più solo una patologia polmonare, bensì una complessa malattia cronica multisistemica, in cui non bisogna dimenticare il possibile interessamento renale.

Una nefropatia clinicamente significativa non è da considerarsi comune nei pazienti con FC; questo può essere parzialmente spiegato con la mancanza di un chiaro fenotipo di interessamento renale direttamente causato dalla mutazione di CFTR, proteina espressa anche a livello renale. Un altro motivo può essere identificato nel parametro generalmente usato per studiare la funzione renale, ovvero la clearance della creatinina, che oltre a risultare non particolarmente sensibile già nella popolazione sana, modificandosi solo in presenza di un certo grado di danno renale, non è mai stato validato nella popolazione FC, poiché non tiene conto dello stato ipermetabolico di questi pazienti, della ridotta massa muscolare e della limitazione funzionale.

Per quantizzare l'impatto di nefropatia di rilievo nei pazienti con FC basti ricordare che in un'ampia coorte (510 adulti affetti) il 2.5% è andato incontro a verifica istologica per significativi segni di alterazione renale.

Il follow up dei pazienti FC ha permesso di evidenziare i molteplici quadri di interessamento renale; fra le più comuni abbiamo nefrolitiasi, insufficienza renale acuta

da aminoglicosidi e cronica da tossicità delle terapie immunosoppressive post-trapianto polmonare, ma anche IgA-nephropaty, glomerulopatia diabetica, amiloidosi, etc. Da qui ne deriva l'esigenza di sottolineare l'importanza di comprendere lo studio del rene nell'ambito del regolare follow up dei pazienti con FC.

Ne abbiamo parlato con il Dott. Piaggio, specialista in Nefrologia e Pediatria, dirigente medico c/o l'U.O. Nefrologia e dialisi dell'Istituto Gaslini di Genova.

### Quali sono i problemi più frequenti dei pazienti FC per cui viene richiesta una consulenza nefrologica?

Direi che più frequentemente si tratta di alterazioni all'esame delle urine, fondamentalmente ematuria e/o proteinuria. Queste alterazioni possono essere espressione di un interessamento patologico flogistico a carico del glomerulo, soprattutto, e/o del tubulo renale oppure semplicemente secondarie all'eliminazione di aggregati minerali (note ipercalcemia ed iperossaluria nei pazienti con FC) in condizioni di diluizione urinaria non ottimale (iperpiressia, idratazione non adeguata).

Saranno le valutazioni diagnostiche (morfologia delle emazie urinarie, quantizzazione/24 h e tipizzazione delle proteine, studio di altri indici di tubulopatia renale, ecografia dell'apparato urinario) ad indirizzare verso la presunzione diagnostica, con eventuale indicazione all'esecuzione di una biopsia renale in casi mirati.

Meno frequentemente si può trattare di sintomi dolorosi a tipo colica renale in caso di litiasi calcio-ossalica sintomatica correlata alla maggiore incidenza in tali pazienti.

### Quali sono le difficoltà che il nefrologo incontra nell'interfacciarsi con lo studio di un paziente complesso come quello con FC?

La difficoltà maggiore risiede secondo me nella frequente multifattorialità del danno renale nei pazienti affetti da FC. Spesso il danno renale deriva da una somma di fattori: depositi glomerulari nell'ambito di una nefropatia diabetica o da amiloidosi oppure flogosi glomerulare di vario grado, tossicità da farmaci (antibiotici, inibitori della calcineurina, ecc.), tubulopatia legata alla malattia di base o iatrogena. La concomitanza di tali fattori spesso non è chiaramente definibile; sicuramente la diagnosi istologica renale fornisce un contributo essenziale laddove valutazioni biochimiche e diagnostica per immagini non arrivino.

Può ostare a volte l'indicazione alla diagnostica istologica la coagulopatia associata all'epatopatia della FC, per cui potrebbe rendersi necessaria in alcuni casi una biopsia chirurgica.

Da rimarcare inoltre le difficoltà di modulazione della terapia immunosoppressiva in caso di trapianto polmonare, legate a vari aspetti (problemi di assorbimento intestinale e di interazioni farmacologiche), soprattutto in virtù degli elevati livelli ematici richiesti per gli inibitori della calcineurina, farmaci immunosoppressori gravati da tossicità renale, potendo questi determinare lesioni fibrotiche del tessuto renale.

### Come si potrebbe migliorare il follow up nefrologico dei pazienti FC?

I punti cardine del follow-up dell'interessamento renale in pazienti FC sono:

- 1) Banalmente l'esame delle urine può mettere in evidenza, oltre alla presenza di emazie o di proteine, un inadeguatamente basso PS, che spesso delinea la fase più precoce di danno renale, soprattutto interstiziale, in cui può essere presente una ipostenuria per difetto di concentrazione urinaria;
- 2) Valutazione degli indici di funzionalità renale (azoto, acido urico, creatinina) e calcolo della clearance della creatinina reale (quindi con valutazione consensuale di creatininemia e di creatinuria). Per quanto premesso tale valutazione è grossolana ma non disponiamo di valutazioni più fini e quindi dobbiamo accettarla, annotandone la validità per le valutazioni comparative di follow-up;
- 3) Studio su urine delle 24 h di: glucosio, proteine totali, microalbumina, beta2-microglobuline, creatinina, calcio, acido ossalico;
- 4) Ecografia renale, potenziata con color-Doppler. L'ecografia manifesta dei limiti nello studio delle parenchimopatie renali, dimostrando elevata sensibilità ma peccando di bassa specificità. Sono in corso valutazioni preliminari sull'adeguatezza dell'elastosonografia per meglio caratterizzare le alterazioni di struttura renali, così come potrebbe dare informazioni adeguate lo studio della perfusione renale con l'utilizzo di m.d.c. ecografico e.v.

Tali valutazioni sono importanti per monitorare lo stato di salute dei reni, soprattutto nell'ottica di vigilanza pre- e

post-trapianto di polmone, evento che rappresenta, per quanto detto prima, un fattore di rischio significativo per sviluppo di insufficienza renale, che può portare in alcuni casi, come risulta anche dalla nostra esperienza, all'avvio di un programma di terapia sostitutiva della funzione renale (dialisi e trapianto di rene).

**Camilla Olcese, Stefania Santaniello, Centro Fibrosi Cistica, IRCCS G. Gaslini, Genova**  
(camilla.olcese@gmail.com)(stefania.santaniello@yahoo.com)

\*\*\*\*\*

### LA GESTIONE DELL'ADULTO CON FIBROSI CISTICA DURANTE L'EMERGENZA COVID-19: IL RUOLO DELL'ASSISTENZA DOMICILIARE E DELLA TELEMEDICINA

La pandemia di Covid-19, oltre all'alto tasso di mortalità direttamente legata all'infezione, ha comportato un tributo di vittime non ancora completamente stimato in persone che, a causa del Covid, non hanno avuto accesso alla cura delle patologie croniche dalle quali sono affette.

La non prevedibilità e la rapidità di diffusione di questo evento senza precedenti hanno generato negli operatori sanitari impegnati nella cura delle malattie croniche e, di conseguenza, anche nella scrivente, incertezza e confusione, costringendoli a ripensare le modalità di cura nel rispetto del distanziamento sociale.

Il Centro Fibrosi Cistica della Regione Molise ha in cura circa una cinquantina di pazienti con i quali, per l'esiguità dei numeri, si sono create relazioni personali molto familiari. Ci si conosce tutti, operatori sanitari e pazienti. Come in una grande famiglia il paziente fibrocistico ha la possibilità di ascolto dei suoi bisogni ogni qualvolta ne abbia necessità: infatti i tempi di attesa per un visita sono brevissimi e raramente il consulto avviene a distanza tramite telefono.

Riportare la personale esperienza di gestione del paziente fibrocistico del Centro della Regione Molise durante l'emergenza Covid può offrire uno spunto di riflessione sulla impellente necessità di una riorganizzazione delle cure a distanza attraverso l'assistenza infermieristica domiciliare e la telemedicina e sull'urgenza di un più attivo coinvolgimento nelle cure medesime dei medici di famiglia affinché tutti i centri di cura Fibrosi Cistica possano nel futuro attuare modalità di cura idonee a gestire con prontezza e professionalità eventi così eccezionali.

Il Centro Fibrosi Cistica della Regione Molise durante l'Emergenza Covid ha incontrato tre ordini di problemi. Il primo è scaturito dal timore dei pazienti di accedere alle cure in un ospedale Covid. Il Centro è infatti allocato nel presidio ospedaliero di riferimento per la cura dei pazienti Covid e non è stato possibile un trasferimento del Centro Fibrosi Cistica, almeno temporaneo, in altra struttura sanitaria. A questo problema l'Azienda Sanitaria della Regione Molise ha risposto organizzando, a tutela del paziente fibrocistico, una via di accesso preferenziale ma questo non ha attutito i timori dei pazienti, che hanno praticamente disertato il Centro. Il



secondo problema è nato dalla difficoltà di gestione delle cure tramite web, non essendo attivo un servizio di telemedicina, quanto mai utile in una situazione di distanziamento sociale come questa.

A completare il quadro si aggiunga l'inadeguatezza dei pediatri di base e dei medici di medicina generale (causa la mancata formazione) a gestire sul territorio il malato fibrocistico.

L'adozione di tecnologie che consentono il contatto a distanza dei malati sia con i centri specialistici che con i medici di famiglia e dei medici tra loro, cioè la telemedicina e una adeguata formazione dei medici di famiglia in materia di fibrosi cistica, avrebbero certamente rappresentato la soluzione alle difficoltà incontrate. Tutto invece è stato lasciato all'iniziativa personale: la realizzazione di una corsia preferenziale di accesso in ospedale per i pazienti fibrocistici, corsia mal segnalata e individuata dai pazienti solo dopo una lunga serie di indicazioni telefoniche, l'attivazione, in tutta fretta, di un servizio di assistenza infermieristica domiciliare per l'esecuzione dei prelievi venosi, l'inserimento di cateteri venosi e la rilevazione della saturimetria, con l'invio a domicilio di personale infermieristico non familiare al paziente e spesso ignaro della malattia stessa, la mancanza di fisioterapisti che, a domicilio, potessero praticare una spirometria, la decisione terapeutica formulata dal sanitario a distanza, lo stesso rapporto con il paziente il più delle volte solo tramite telefono, senza poter incontrare il suo sguardo e la consapevolezza, sempre più pressante, che si poteva fare di meglio.

Il caso ha voluto che i problemi incontrati non avessero conseguenze negative sulla salute dei pazienti ma sicuramente hanno generato negli operatori sanitari coinvolti la sensazione che tutto quello che si sarebbe potuto fare non era stato fatto. Eppure sempre più spesso si sente parlare di telemedicina e telemonitoraggio e di tutte le potenzialità che tali strumenti possono generare a beneficio dei pazienti affetti da malattia cronica e degli operatori sanitari impegnati nella cura e nell'assistenza. A titolo di esempio si riporta il miglioramento della qualità della vita del paziente grazie alla limitazione degli spostamenti verso il centro di cura, la riduzione del numero di accessi in ospedale con ridotto rischio di infezioni ospedaliere, la possibilità di monitoraggio a distanza dell'aderenza alla terapia, e non meno importante, la possibilità di condivisione tramite web del caso clinico con gli altri specialisti. Ma in Italia ancora pochi sono i centri di cura dove questi sistemi sono effettivamente attivi e comunque presentano una grande variabilità in termini di personale impiegato e di prestazioni erogate.

E' necessario quindi che le possibilità offerte dall'assistenza domiciliare e dalla telemedicina non debbano tradursi, come finora fatto, in quei pochi progetti che alcuni centri di cura virtuosi hanno già sperimentato ma vadano implementate ed estese a tutti i centri di cura delle malattie croniche e quindi anche della Fibrosi Cistica, affinché al ripetersi di situazioni di emergenza ma, anche nelle cure ordinarie, tutti i malati cronici possano ricevere standard di cura che abbiano alla loro base il paziente e le sue reali necessità.

Non meno importante nel coinvolgimento in questa modalità di assistenza è il ruolo svolto dai medici di famiglia (MMG o PLS). La legge 548/93 per la cura della fibrosi cistica prevede il coinvolgimento dei medici di famiglia ma in realtà questo coinvolgimento – tranne rare eccezioni

rappresentate da medici e pediatri di famiglia che avevano lavorato presso Centri FC – è mancato, a causa di un modello basato sulla centralizzazione delle cure nel Centro Fibrosi Cistica, modello che, in questo momento, ha vissuto a mio parere, il suo periodo di maggiore crisi. Urge quindi una decentralizzazione delle cure con coinvolgimento attivo del territorio.

In un momento così critico come la pandemia da Covid una adeguata formazione professionale dei medici di famiglia avrebbe potuto consentire una sorveglianza attiva del paziente fibrocistico. E' necessario quindi che le tre organizzazioni FFC, SIFC e LIFC si adoperino perché la telemedicina con il coinvolgimento da parte dei centri fibrocistici dei medici di famiglia nella cura e nell'assistenza dei pazienti si traduca in un unico grande progetto che veda coinvolti tutti i centri di cura della Fibrosi Cistica per assicurare ai malati cronici uniformità di protocolli di cura e assistenza.

**Annamaria Macchiaroli, CRR Fibrosi Cistica della Regione Molise, Campobasso**  
([annamaria.macchiaroli@hotmail.com](mailto:annamaria.macchiaroli@hotmail.com))

#### Riferimenti bibliografici

- Telemedicina. Linee di indirizzo nazionali. In: [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)

\*\*\*\*\*

## ESERCIZIO FISICO NEI PAZIENTI ADULTI CON FIBROSI CISTICA. COSA SI CONOSCE E COSA SI FA: L'ESPERIENZA DEL CENTRO ADULTI DI NAPOLI

### Cosa si conosce

La riduzione della tolleranza allo sforzo è una manifestazione tipica della Fibrosi Cistica (FC) ed è strettamente correlata all'avanzamento della malattia polmonare. I pazienti FC tendono, inoltre, a condurre una vita più sedentaria rispetto ai coetanei sani, dedicandosi in misura inferiore ad attività d'intensità moderata o vigorosa. Si alimenta, così, un circolo vizioso che porta al decondizionamento fisico ed al peggioramento delle prestazioni fisiche in generale (1).

Gli effetti dell'esercizio fisico sono stati ampiamente documentati ed in particolare è stato dimostrato che l'esercizio fisico determina:

- Rallentamento del declino della funzionalità polmonare
- Aumento della sopravvivenza
- Miglioramento della qualità di vita
- Azione antinfiammatoria
- Miglioramento della densità minerale dell'osso
- Riduzione del volume residuo
- Aumento della resistenza dei muscoli respiratori
- Aumento dell'espettorazione di muco
- Riduzione del grado di dispnea

L'esercizio fisico è, quindi, parte integrante dei programmi di cura dei pazienti con FC (2-7).

Affinché siano ottenuti tali risultati, non basta avere uno stile di vita attivo, ma l'esercizio deve essere strutturato in base a precise caratteristiche di intensità, frequenza e durata e deve considerare lo stato di salute della persona. La cessazione dell'esercizio risulta in una rapida perdita di tutti i benefici ottenuti dal training fisico (8). Il programma di attività fisica va personalizzato in base al paziente, tenendo in considerazione i suoi gusti, l'età e la gravità della malattia respiratoria (9).

Si preferisce l'allenamento di tipo aerobico in quanto questa modalità di allenamento permette di ottenere, in particolare, un miglioramento della capacità aerobica, che si associa ad una significativa riduzione del rischio di morte, ad un miglioramento del grado di dispnea e ad un miglioramento della qualità di vita.

Un programma di allenamento aerobico prevede:

- frequenza di 3-5 volte la settimana;
- attività fisica di 20-45 minuti;
- intensità pari al 68-85% della frequenza cardiaca massimale (10).

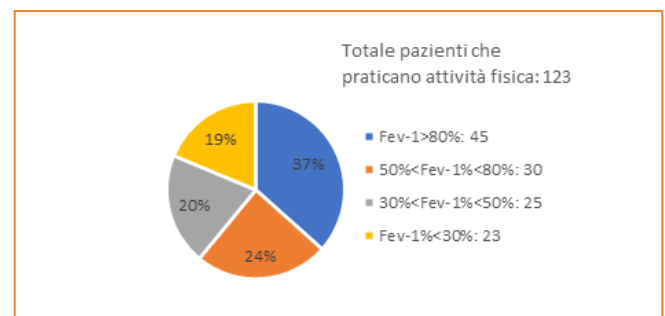
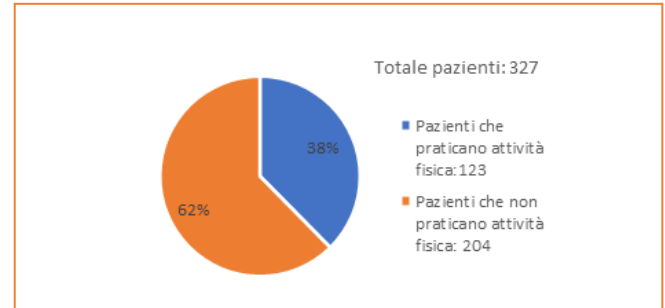
L'OMS prescrive, invece, per il paziente adulto con malattia respiratoria di grado severo e/o in lista di trapianto polmonare, un allenamento intervallato 5 volte alla settimana. Ciascuna seduta deve avere una durata di almeno 20-30 minuti ed è possibile somministrare O<sub>2</sub> terapia se Sat < 90% (9). L'*Interval Training* o esercizio intervallato è un esercizio fisico discontinuo caratterizzato da una successione di sessioni ad alta intensità intervallate a sessioni a bassa intensità (*active recovery*) o a brevi periodi di recupero. Esso stimola il lavoro muscolare con minimo sforzo cardiaco e polmonare e migliora il senso di benessere e la qualità di vita. È un esercizio ibrido tra l'aerobico e l'anaerobico. Nei pazienti FC con malattia severa risulta essere un'attività meno stressante rispetto all'esercizio a carico costante o variabile. Tale modalità di allenamento permette di raggiungere livelli inferiori di fatica e dispnea, consentendo di utilizzare intensità di training molto più elevate rispetto a quelle che il soggetto sarebbe in grado di mantenere con un allenamento a carico costante. Il programma di allenamento prevede una ratio lavoro/pausa di 1:2 ed una attività di 30 sec. di lavoro e 60 sec. di recupero oppure di 20 sec. di lavoro e 60 sec. di recupero (11).

I test che permettono di valutare il livello di attività fisica sono fortemente raccomandati, in quanto strumenti più sensibili della progressione della malattia polmonare rispetto ai test di funzionalità respiratoria eseguiti a riposo. L'European CF Society (ECFS) ha pubblicato linee guida sui vari tipi di test, tenendo in considerazione le risorse disponibili. È fondamentale eseguire sempre lo stesso test, al fine di poter confrontare i dati ottenuti. I test di tolleranza allo sforzo permettono di discriminare le diverse cause di una limitazione della performance fisica e guidano un intervento mirato. I pazienti possono, durante un test, presentare eventi avversi, come ipossiemia, ipercapnia e disritmia cardiaca, che non possono essere predetti da misurazioni in stato di riposo. I test sono di due tipi: 1) Test cardiopolmonare (*Godfrey Cycle Ergometer Protocol, Bruce Treadmill Protocol*); 2) Test da campo (*6 Minutes Walking Test - 6MWT* -, *Shuttle Tests - ST* -, *Three Minutes Step Test - 3MST* -). Tutti i test hanno degli svantaggi. Il test cardiopolmonare è costoso e richiede un'esperta supervisione ed interpretazione. Il 6MWT non è un test standardizzato, il 3MST non è necessariamente massimale/sub-massimale e, infine, dello ST ne esistono diverse versioni. (12).

## Cosa si fa

Il passaggio dalla teoria alla pratica, non è sempre così realizzabile. I pazienti FC adulti, pur consapevoli dell'importanza dell'attività fisica ai fini della loro salute, non riescono, per i più svariati motivi, a praticarla.

Ecco la nostra esperienza:



Ci siamo chiesti quali fossero le cause di questa scarsa aderenza ad un programma di attività fisica ed abbiamo ipotizzato, sulla base dei colloqui con i pazienti, alcune possibili cause:

- impegni lavorativi o di studio;
- impegni familiari legati alla gestione di figli;
- percezione di un appesantimento del carico terapeutico;
- grado di malattia severo-molto severo.

Misurare l'aderenza ad una terapia, specie in una malattia cronica come la FC, è difficile e spesso si basa su strumenti indiretti, come il *self-reported*, sotto forma di diario o di questionario. Uno studio ha evidenziato come i pazienti FC aderiscono di più a terapie che determinano risultati immediati, o comunque precoci, in termini di modifica dei sintomi. La maggioranza dei pazienti usa la modifica dei propri sintomi nell'immediato, come strumento di misura per decidere se intraprendere e continuare un trattamento, considerando solo i benefici a breve termine rispetto a quelli a lungo termine. La supervisione del programma di allenamento sembra avere benefici sull'aderenza ad esso, così come la scelta dell'attività fisica. Gli studi, che hanno utilizzato programmi individualizzati che incorporavano attività che piacevano ai pazienti, hanno riportato livelli maggiori di aderenza ed accettazione del programma di allenamento. Questi studi rafforzano il concetto, che, se deve essere mantenuto nel tempo, l'esercizio fisico deve essere considerato come un'attività piacevole da condividere con altri e che contemporaneamente porti benefici in termini di benessere fisico. Un'altra strategia utilizzata per migliorare l'aderenza, include contatti regolari tra fisioterapisti e pazienti, non tanto per supervisionare il programma di





allenamento, quanto piuttosto per dimostrare interesse, come chiedere al paziente come si sente e rispondere a sue eventuali domande. Questo metodo è stato incluso come parte di una strategia per aumentare la *compliance* in uno studio randomizzato controllato di 72 pazienti FC sottoposti a 20 minuti di esercizio fisico individualizzato, tre volte a settimana per un periodo di tre anni. Lo studio dimostra un buon grado di aderenza e maggiore accettazione del regime di allenamento, e sottolinea l'importanza dell'impegno del *care team* nel determinare una buona aderenza al programma di allenamento. Offrire una scelta di attività, dare supporto ed adattare il regime di allenamento ai cambiamenti dello stato di salute potrebbe, quindi, incrementare il livello di aderenza. In presenza di assenza o scarsa aderenza, bisogna investigarne le ragioni ed incoraggiare, in tutte le parti coinvolte, un compromesso accettabile (13). In alcuni casi meglio poco che niente.

**Serena Buonauro, CRR Fibrosi Cistica dell'Adulto,  
Napoli  
(serenabuonauro@libero.it)**

### Riferimenti bibliografici

1. Troosters T, Langer D, Vrijssen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, Gosselink R, Decramer M, Dupont L. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with Cystic Fibrosis. *Eur Respir J* 2009; 33:99-106
2. Bradley J, Moran F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD002768
3. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, et al. Health-related fitness and trainability in children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:953-64
4. Troosters T, Langer D, Vrijssen B, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with Cystic Fibrosis. *Eur Respir J* 2009; 33:99-106
5. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, et al. Exercise and physical activity in children with Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10:105-109
6. Schneiderman-Walker J, Pollock SL, Corey M. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2000; 136:304-10
7. Klijn PHC, Oushoorn A, van der Ent CK. Effects of anaerobic training in children with Cystic Fibrosis: a



# SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli

Cari lettori,

questo numero della rubrica “Saper Fare”, come già anticipato, sarà curato dal Gruppo Professionale Infermieri SIFC, coordinato da Maria Grazia Toffolo del Centro FC di Treviso.

L'argomento trattato è stato sempre ricavato dalle nuove linee guida ed evidenze scientifiche, come: 1) INS 2016 Infusion Nurses Society: Infusion Nursing Standards of Practice della INS (Infusion Nurse Society) del 2016; 2) Consensus WoCoVA del 2012 e 2020; 3) Linee guida EPIC3 “National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England” del 2014; 4) Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections CDC Atlanta (2011); 5) Linee guida SHEA/IDSA 2014 e 2016; 6) Strategies to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals (2014); 7) Standards for infusion therapy RCN (Royal College of Nursing), 2017.

In questo secondo articolo verranno illustrati i nuovi dispositivi disponibili per la gestione (sistemi di fissaggio, sistemi per prevenire le infezioni, nuove medicazioni, ecc). Nel prossimo ed ultimo numero di Orizzonti FC Anno 2020 verrà descritta la corretta esecuzione della medicazione e del lavaggio del CVC.

Il Gruppo Professionale Infermieri SIFC è composto da colleghi provenienti da gran parte dei Centri FC.

Questo articolo è curato da Nicolina Dell'Orefice dell'U.O.S. e Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica dell'Adulto - Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico.

## ACCESSI VENOSI CENTRALI

### 2. I NUOVI DISPOSITIVI NELLA GESTIONE DEI CVC IN FIBROSI CISTICA

I dispositivi “nuovi” e ormai ben consolidati per la gestione degli accessi venosi centrali sono:

- Clorexidina 2% in alcool isopropilico al 70%;
- Dispositivi a rilascio continuo di clorexidina gluconato (CHG)
  - Feltrini CHG;
  - Tegaderm CHG;
  - Port Protectors (tappi protettori);
- Sutureless Devices (dispositivi senza suture);
- Colla tissutale in cianoacrilato;
- Membrane semipermeabili trasparenti;
- Needle-Free Connectors (connettori senza ago);
- Siringhe preriempite;
- Kit «all inclusive» per l'inserimento e per la medicazione.

#### CLOREXIDINA 2%


La clorexidina al 2% in alcool isopropilico al 70% viene raccomandata come antisettico di prima scelta non più soltanto per la inserzione e la gestione dei cateteri venosi centrali, ma anche per la inserzione e medicazione degli accessi venosi periferici e per la disinfezione degli ‘hub’ (accessi) delle linee infusionali.

Ricordiamo i vantaggi della clorexidina: battericida ad ampio spettro (gram positivi, gram negativi, anaerobi facoltativi, funghi, virus incluso HIV – ma non sporicida), ha un rapido inizio di attività, un effetto antimicrobico prolungato e sinergico con l'alcool, ed è attivo in presenza di sangue e siero.

#### Quale clorexidina scegliere?

La clorexidina gluconato al 2% in soluzione alcoolica 70% in versione colorata, con applicatore monouso e sterile al fine di ridurre il rischio di contaminazione microbica. Nota bene: Considerare che la clorexidina nei neonati prematuri e al di sotto dei 2 mesi di età può causare irritazione della cute ed ustioni chimiche. Utilizzare uno iodoforo (iodopovidone) se la clorexidina è controindicata.



	<p>Applicatore monouso di clorexidina gluconato al 2% in soluzione alcoolica al 70% in versione colorata.</p>
---	---

### Quando utilizzarla?

Protezione prolungata *exit-site* (punto di uscita) o di emergenza dal piano cutaneo di un catetere venoso)

<p><b>FELTRINI CHG</b></p>	<p>I feltrini CHG sono in poliuretano e rilasciano a livello locale in maniera continua clorexidina (24h su 24h) per una durata massima di una settimana intera.</p> <p>Questa medicazione a rilascio continuo di clorexidina (es. Biopatch) sul sito di emergenza del CVC, riduce clinicamente il rischio di contaminazione batterica per via extraluminale. Bisogna però verificare sempre prima dell'applicazione che non vi sia eritema o segni sospetti di dermatite nella sede della medicazione.</p> <p>Nota bene: c'è da considerare che non ci sono sufficienti evidenze sulla efficacia nell'uso prolungato. E valutare inoltre le controindicazioni all'uso come la pregressa intolleranza alla clorexidina, neonati prematuri e pazienti con cute fragile e/o patologie cutanee complicate.</p>	
<p><b>TEGADERM CHG</b></p>	<p>Sono le medicazioni trasparenti con un cuscinetto di gel che rilascia clorexidina. L'utilizzo di questi dispositivi non deve avvenire di <i>default</i>, ma la decisione si deve basare o sulla <i>policy</i> della unità operativa o in una popolazione selezionata di pazienti.</p>	
<p><b>PORT PROTECTORS</b> (tappi protettivi)</p>	<p>Il tappo protettivo è un cappuccio monouso contenente una spugna imbevuta di alcol isopropilico al 70%. Vengono applicati al needle free connector (NFC) al momento della decontaminazione e al momento di riapertura della linea infusione, vanno rimossi e la linea infusione può essere riattivata senza necessità di nuova disinfezione del needle free connector. Quindi questo dispositivo viene utilizzato per la disinfezione in maniera passiva e continua delle porte di accesso (hub o needlefree connectors) di un cvc. L'efficacia di tale dispositivo è dimostrato da molti studi che dimostrano che sia in grado di ridurre la crescita batterica a livello dell'hub e l'incidenza di infezioni catetere correlate (CLABSI), tanto è che il loro utilizzo è ufficialmente raccomandato dalle linee guida.</p> <p>Tempi di azione dei port protectors:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- disinfetta le porte d'accesso in 1 minuto</li> <li>- le protegge fino a 7 giorni se non rimosso.</li> </ul>	

### SUTURELESS DEVICES (DISPOSITIVI SENZA SUTURE)

I cateteri venosi vanno stabilizzati e fissati utilizzando specifici dispositivi di stabilizzazione disegnati per tale scopo (ESD). Una stabilizzazione inadeguata può provocare una *dislocazione accidentale del catetere* con complicanze tali da richiedere spesso la perdita precoce dell'accesso venoso.

Il dispositivo di fissaggio del CVC è un presidio importante in quanto riduce una delle complicanze più importanti: la dislocazione. Il dispositivo deve essere scelto in modo da soddisfare le seguenti caratteristiche: 1) prevenire i movimenti grossolani del catetere centrale ed evitare la dislocazione; 2) prevenire la rimozione accidentale; 3) prevenire i micromovimenti che generano danni alle pareti vascolari. Altre importanti funzioni dei dispositivi di fissaggio sono: proteggere il sito di inserzione da contaminazione microbica e mantenere l'integrità cutanea attorno al sito di inserzione. Il dispositivo scelto deve essere compatibile con i preparatori cutanei e altri devices, deve essere compatibile con più tipi di cateteri, deve garantire la visibilità del sito di inserzione e la somministrazione delle terapie, inoltre deve essere confortevole e non irritante per il paziente, facile da utilizzare e con un rapporto costo beneficio favorevole.

Non ci sono al momento evidenze che indichino la superiorità di un dispositivo di fissaggio rispetto ad un altro. L'applicazione di dispositivi di fissaggio del CVC richiede l'asepsi.

I specifici dispositivi di stabilizzazione (*engineered stabilization device, ESD*) disegnati per lo scopo di fissare e stabilizzare i cateteri vengono classificati:

- Dispositivi ad adesività cutanea
- Sistemi integrati nella medicazione
- Dispositivi ad ancoraggio sottocutaneo.

Una stabilizzazione inadeguata può provocare una dislocazione accidentale del catetere con complicanze tali da richiedere spesso la perdita precoce dell'accesso venoso INS 2016.


### Dispositivi ad adesività cutanea

Esempi di sistemi basati su un fissaggio adesivo sulla cute sono: es. StatLock o GripLok o WingGuard. È fondamentale rimuoverli al cambio della medicazione per assicurare appropriata antisepsi cutanea e applica un nuovo dispositivo di fissaggio. Attenzione: alcuni kit sono solitamente composti dal sistema di fissaggio e da una salvietta imbevuta con una soluzione per la preparazione della cute che favorisce la stabilità dell'adesivo (si ricorda che non serve per disinfettare). Per questi dispositivi ad adesività cutanea non è da sottovalutare il rischio di lesioni cutanee associate all'adesivo medico (*medical adhesive related skin injury - MARS*).


SISTEMI DI FISSAGGIO DEI CATETERI VENOSI CENTRALI	
Nome	Immagine
<b>Wing-Guard</b> ® Fissaggio esterno in silicone	
<b>Grip-Lock</b> ® Fissaggio esterno cerotto munito di velcro.	
<b>StatLock</b> ® Fissaggio esterno con alette di plastica	

### • Sistemi integrati nella medicazione

Sono sistemi di fissaggio *sutureless* integrati con la medicazione trasparente adesiva. Hanno il vantaggio economico e logistico di poter utilizzare due dispositivi in uno (medicazione trasparente + *sutureless device*).

	Sistemi integrati nella medicazione
---	-------------------------------------

### • Dispositivo di ancoraggio sottocutaneo Subcutaneously Anchored Securement (SAS)

	es. SecurAcath®
---	-----------------

Gli ESD ad ancoraggio sottocutaneo stabilizzano efficacemente i cateteri venosi centrali nei pazienti adulti. Sono sicuri, non


presentano nessuna interazione con colla istocrilica. Ha un costo efficace e migliora la sicurezza ed il confort del paziente. Necessitano di *skills (abilità)* nella inserzione e rimozione. Il dispositivo ad ancoraggio sottocutaneo deve essere adeguato al diametro del catetere venosi centrali. L'utilizzo di un dispositivo di ancoraggio è consigliato per accessi venosi con una durata superiore a 15 giorni, può rimanere in situ fino alla rimozione e deve essere rimosso qualora si presenti malfunzionamento del catetere o in caso di infezione del sito di inserzione. L'applicazione di garze tra la cute e il SAS può essere vantaggiosa per ridurre il rischio di lesioni da decubito.

### COLLA TISSUTALE IN CIANOACRILATO

La colla cianoacrilato è un adesivo tissutale utilizzato per proteggere il sito di emergenza dal sanguinamento al momento dell'inserzione.

Sono sconsigliate ripetute applicazioni poiché potrebbero depositare il materiale sul CVC e renderne difficile la rimozione. La colla consente una rapida e completa emostasi al sito di inserzione, riduce l'incidenza del cambio medicazione, i micro-macro movimenti del catetere e sembrerebbe ridurre l'incidenza di trombosi e prevenire le infezioni. Possiede una sicurezza della tenuta, infatti la resistenza tensile superficiale è molto elevata, equiparabile alle suture. L'applicazione è molto rapida poiché il tempo di polimerizzazione è molto ridotto (10 sec). E' molto flessibile nell'utilizzo, infatti l'ampolla di plastica è prodotta per essere utilizzata. L'ampolla è sterile sia all'interno che all'esterno, quindi ideale per manovre chirurgiche sterili.

L'utilizzo della colla tissutale da sola non sembra ridurre il rischio di dislocazione, ma utilizzata in associazione con altri dispositivi di fissaggio sembra migliorare la sopravvivenza del CVC libera da complicanze. Uno studio recente dimostra che l'utilizzo di colla per lunghi periodi nei cateteri in poliuretano non provoca alterazioni della struttura del device. Lo stesso studio sottolinea la possibilità di danno indotto dalla colla sui presidi in silicone, sconsigliandone pertanto l'uso su cateteri di questo materiale. Possiede una proprietà antimicrobica verso i Gram positivi, che persiste per 10 giorni. Ha un meccanismo di azione battericida. Inoltre crea barriera alla penetrazione batterica sia per Gram positivi che negativi.


	La colla cianoacrilato.
--	-------------------------

COLLA	
N-Butil-cianoacrilate	2-octil-cianoacrilate
• Polimerizza velocemente	• Maggior forza tensile
• Più rigido- protezione contro forze dirette	• Più flessibile – protezione contro forze laterali
• Meno costoso	• Ridotta reazione termica alla polimerizzazione
• Richiede 24 ore per essere impermeabile	• Immediatamente impermeabile

### Esiste un effetto sinergico tra colla e sistema di ancoraggio sottocute(SAS).

La sola colla *riduce rischio di sanguinamento exit site*. SAS insieme alla colla riducono il *rischio di contaminazione batterica* perché la colla sigilla exit esite, mentre la SAS evita i punti di sutura e permette un'accurata antisepsi exit site. Mentre riduce il *rischio di dislocazione* perché la colla funziona nei primi 7-10 gg mentre a SAS per tutta la vita del VAD.

### MEDICAZIONI CON MEMBRANA ADESIVA SEMIPERMEABILI TRASPARENTI

	Esempio di medicazioni trasparenti in poliuretano
---	---

Le medicazioni trasparenti sono in poliuretano ad alto indice di traspirabilità cutanea, permeabile all'ossigeno e vapore, mentre impermeabile a liquidi, batteri e virus. Permette allo stesso tempo di proteggere e visionare il sito d'inserzione. Ed infine, riduce i cambi di medicazione. Facile da rimuovere, senza causare traumi cutanei anche nei pazienti con pelle molto fragile. Vanno rinnovate ogni 5-7 gg se pulite. Se si presentano bagnate, sporche, staccate anche solo parzialmente vanno cambiate.

### NEEDLEFREE CONNECTOR (CONNETTORI SENZA AGO)

Sistemi di chiusura dei cateteri valvolati con modalità di connessione senza ago, dotati di innesto con *luer-lock* (sistema

di avvitamento) che blocca la punta della siringa o il deflussore per evitarne la rimozione accidentale. Riducono i rischi professionali legati alle punture accidentali da utilizzo di taglienti e non dà contaminazione del catetere. Quindi non utilizzare aghi all'interno del connettore e applica rigorosamente i metodi di disinfezione prima e dopo ogni accesso tramite scrubbing (*strofinando*) manuale con clorexidina a 2% in soluzione alcolica per almeno 15 secondi o in alternativa disinfezione tramite port-protectors. Le linee infusionali degli accessi (cosidetti hub) devono essere preferibilmente chiusi direttamente da Needle Free Connector (NFC), piuttosto che da tappini standard. Allo stesso tempo non bisogna applicare per nessuna ragione tappi sterili in corrispondenza del hub del connettore, renderebbero inefficace l'utilizzo.

Quelli con valvola meccanica vengono classificati come a *displacement* (pressione):

- neutra;
  - positiva;
  - negativa;
  - neutri con valvole antireflusso.
- **NFC a pressione neutra:** al momento della deconnessione della siringa, il back flow è minimo (quasi assente). Non è necessario clampare. Previene lo spostamento negativo del fluido ma senza creare pressione positiva, quindi il fluido si ferma esattamente alla fine del catetere evitando reflussi e riducendo trombi.
  - **NFC a pressione positiva:** crea uno spostamento positivo del fluido durante la disconnessione della siringa. Molti dei NFC a pressione positiva si sono associati ad aumentato rischio infettivo, quindi sono da adottare con prudenza.
  - **NFC a pressione negativa:** Premessa La pressione Negativa non è da intendersi come una qualità del dispositivo, si traduce come un effetto involontario di reflusso provocato dallo spazio morto del dispositivo. Quindi è inevitabile rischio di 'back-flow' al momento della deconnessione della siringa. Se utilizzati, l'unico sistema per prevenire il back flow è lasciare nel catetere una pressione positiva, ovvero occorre clampare mentre si infonde. Sono controindicati se il catetere è valvolato (agiscono contro la valvola – impossibile clampare). Quindi si ha maggior rischio di occlusione da reflusso.
  - **NFC a pressione neutra con valvola aggiunta antireflusso:** (es. Neutron (ICU MEDICAL) – Neutrox (CAIR – BD)) sono gli unici a garantire 'no reflux' al 100%. Si consiglia di utilizzare quelli a pressione neutra con doppia valvola.



NFC pressione neutra con doppia valvola.

## SIRINGHE PRERIEMPITE

Le siringhe sterile preriempite luer-lock da 10 ml con soluzione fisiologica possiedono uno stop a fine corsa, ciò permette che al termine del lavaggio del catetere di evitare il reflusso di sangue. Inoltre è uno strumento di prevenzione delle infezioni e di risparmio dei tempi tecnici di preparazione.



Siringhe preriempite

## KIT «ALL INCLUSIVE» PER L'INSERIMENTO E PER LA MEDICAZIONE DEGLI ACCESSI VENOSI

Kit «all inclusive» per la medicazione e per l'inserimento (possibilmente corredata da una mini-checklist che permetta di verificare tutti gli steps e dall'implementazione nei reparti di uno strumento che ricordi la tempistica della medicazione ed inserzione): migliorano l'aderenza ad una corretta e puntuale tecnica di medicazione o alle massime precauzioni barriera.



	<p>Esempio di Kit Medicazione</p>
	<p>Esempio di kit medicazione</p>
	<p>Esempio di Kit posizionamento catetere venoso centrale</p>

**RIASSUMENDO**

Il mercato ci offre diversi dispositivi e in continuo aggiornamento. Il loro utilizzo appropriato deve essere ragionato ed adattato ad ogni singolo caso di volta in volta tenendo in debito conto vantaggi e rischi.

**Nicolina Dell’Orefice, CRR Fibrosi Cistica dell’Adulto, Milano**  
 (nicolina.dellorefice@policlinico.mi.it)

**Bibliografia**

- Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections CDC Atlanta, 2011
- Epic3: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England, 2014
- SHEA/IDSA Strategies to Prevent Central Line –Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals, 2014
- Infusion Therapy Standards of Practice (Infusion Nursing Society), 2016
- Standards for infusion therapy RCN (Royal College of Nursing), 2017
- Consensus WoCoVA, 2012

# CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

## Caso clinico n. 35

### Emottisi: embolizzazione delle arterie bronchiali? Quali fattori favorenti?

Donna di 44 anni (genotipo 2183AA->G/E193K) con diagnosi tardiva a 23 anni per infezioni respiratorie ricorrenti (cloro sudorale 52 mEq/L, potenziali nasali positivi), sufficienza digestiva, buono stato nutrizionale (BMI 21 Kg/m<sup>2</sup>), quadro respiratorio stabile con 1- esacerbazioni polmonari, che rispondono alla terapia antibiotica orale (infezione cronica da *Stenotrophomonas maltophilia*; rari riscontri di *Pseudomonas aeruginosa*, ultimo nel maggio 2020). Frequenti emottisi minori. Quadro funzionale polmonare sintetizzato in Figura 1. Quadro TC torace riportato in Figura 2 e Figura 3 (bronchiectasie centrali e periferiche nel lobo superiore dx – Brody 1-3 -, bronchiectasie nel lobo medio – Brody 1 -, bronchiectasie del lobo superiore sx e lingua – Brody 2-3 -; ispessimento della parete bronchiale nelle bronchiectasie del lobo superiore dx; impatto mucoide endobronchiale ai lobi superiori e lobo medio; “tree in bud” periferico a livello di lingua; consolidazione nel segmento mediale del lobo medio). Battiti ectopici sopraventricolari (cardiopalmi) in terapia con beta-bloccanti. Polipectomia nel 1988; non atopia. Terapia con protettore gastrico, bisoprololo, vitamina D, azitromicina, salbutamolo per via aerosolica (non tollera soluzione ipertonica, colimicina e tobramicina sia in polvere che soluzione per aerosol). Fisio con PEP-mask. Pratica attività sportiva. Attività lavorativa come impiegata. Coniugata, ha una figlia di 10 anni.

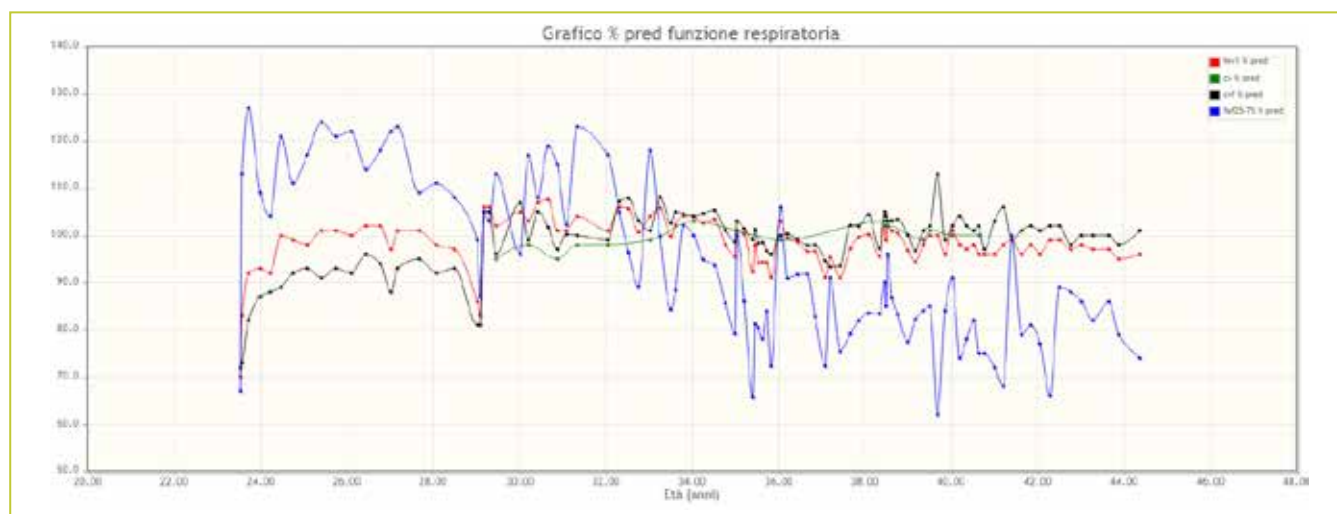


Figura 1 – Andamento nel tempo dei parametri della spirometria

Dal 2012 ha cominciato a presentare episodi costanti di emottisi minore: 10-20 cc anche 2-3 volte alla settimana, in alcuni casi scatenati dall'attività fisica. In qualche occasione 50 cc. Per tale motivo ha eseguito 3 interventi di embolizzazione con temporaneo e parziale beneficio (nel 2014, nel 2016 e nel 2017). Alla luce di questo sono stati fatti approfondimenti sul metabolismo coagulativo nonostante PT e PTT normali. Da segnalare all'anamnesi personale: abbondanti perdite durante ciclo mestruale, al parto naturale perdita abbondante ematica ma non necessità di trasfusioni. Emorragia in occasione di intervento ORL di polipectomia e settoplastica nel 1998. Sanguinamento abbondante in occasione di ferite banali. Non epistassi o ematomi, non particolare facilità ad ematomi. Gli esami ematici indicano un valore di PT di 1.05, un valore di PTT di 34.1 sec, del fattore di Von Willebrand 51% (vn 50-160), gruppo sanguigno 0+, altri fattori della coagulazione nella norma.



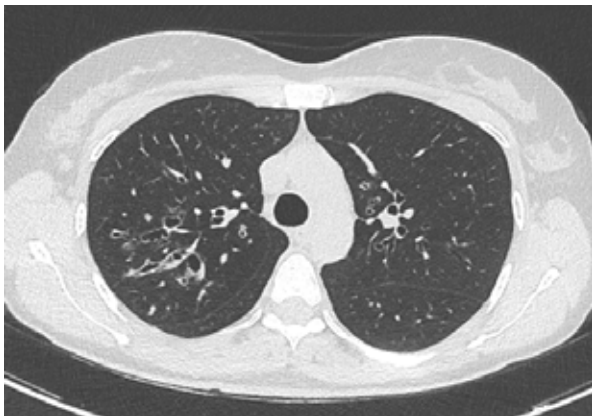


Figura 2 – TC del torace

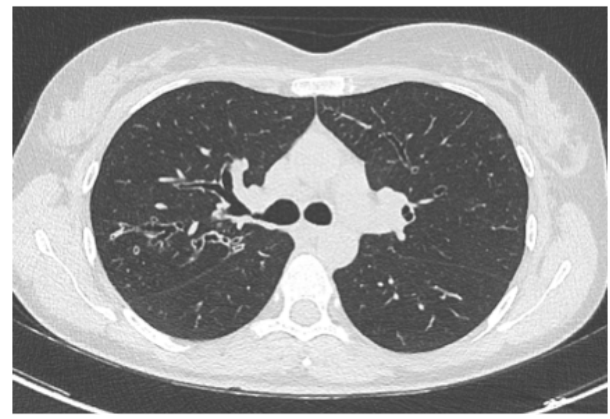


Figura 3 – TC del torace

**Quesito clinico: Nel caso descritto come impostaresti il piano diagnostico e terapeutico?**

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. È noto che l'embolizzazione bronchiale non ha l'indicazione di procedura per ridurre la frequenza o l'entità delle emottisi, ma va considerata per il trattamento di una emottisi massiva (Flume PA, 2010). La ricorrenza delle emottisi di grado moderato, nonostante le ripetute embolizzazioni bronchiali, conferma che questo intervento, non esente da rischi, poteva essere evitato specie dopo il primo tentativo. Questo poteva dare delle indicazioni sulle condizioni delle arterie bronchiali, di cui non sono riportate informazioni.
2. Si concorda con la non necessità di embolizzazioni bronchiali (vedi sopra). Conviene considerare che l'evento scatenante è l'attività fisica. Lo sforzo fisico aumenta la pressione nel circolo polmonare ed il flusso sanguigno nel circolo polmonare. Bisognerebbe evitare bruschi aumenti di pressione nel circolo polmonare: non è il caso di abolire o ridurre l'attività fisica ma bisognerebbe provare a valutare se il privilegiare le attività di endurance sia incisivo su frequenza ed entità delle emottisi.
3. Le emottisi hanno un impatto negativo sulla fiducia in sé e potrebbero contribuire a limitare l'attività fisico-sportiva, che giova a questa paziente. Mi limiterei ad uno-due interventi di embolizzazione bronchiale, ma eseguite selettivamente sui vasi, da cui con maggior probabilità origina l'emorragia. Considerando la TC del torace ed il danno bronchiectasico, il sanguinamento ripetuto potrebbe avere origine dai segmenti posteriori ed apicale del lobo superiore dx. Per eseguire una embolizzazione selettiva è utile eseguire in fase acuta una broncoscopia per determinare quale è il lobo e polmone sede dell'emorragia. Più interventi di embolizzazione bronchiale possono contribuire ad alterare il circolo con complessi circoli collaterali, che rendono più problematiche e a rischio le successive embolizzazioni.
4. In questo caso l'anamnesi suggerisce di approfondire l'assetto emocoagulativo per la ricerca di eventuali rare cause di malattie favorevoli le emorragie.
5. La prevalenza delle emottisi nel sesso femminile ha condotto a considerare i fattori ormonali come concausa delle emorragie. Si potrebbe considerare l'uso di estroprogestinici e valutare se questa terapia impatta positivamente su frequenza ed entità delle emottisi.
6. Non è riferito se è stata fatta la ricerca di micobatteri atipici. All'infezione da micobatteri atipici può associarsi la recidivanza di emottisi (Lee SH, BMC Pulmonary Medicine 2019; 19:117). Gli esami colturali si presume non abbiano evidenziato crescita di miceti; né la TC del torace mostra aspetti compatibili con micetoma.
7. Consiglierei di fare una profilassi continuativa con la vitamina K, che nei miei casi si è dimostrata efficace.

**M. Ros, SS per la Fibrosi Cistica, Treviso**  
([mirco.ros@aulss2.veneto.it](mailto:mirco.ros@aulss2.veneto.it))

**Riferimenti bibliografici**

- Vanitha A Jagannath, Vidhu Thaker, Anne B Chang, Amy I Price, Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug; 2017(8): CD008482
- David R. Sopko, M.D. and Tony P. Smith, M.D. Bronchial Artery Embolization for Hemoptysis. *Semin Intervent Radiol.* 2011 Mar; 28(1): 48–62
- João Almeida, Cecília Leal, and Luísa Figueiredo. Evaluation of the bronchial arteries: normal findings, hypertrophy and embolization in patients with hemoptysis. *Semin Intervent Radiol.* 2004 Mar; 21(1): 43–48

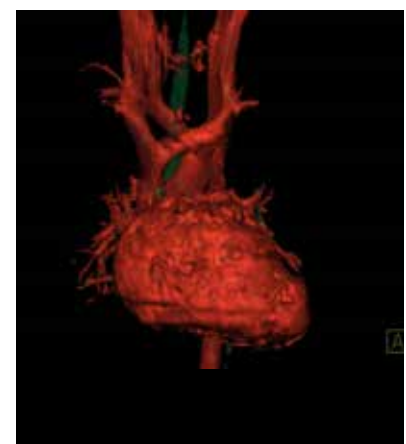
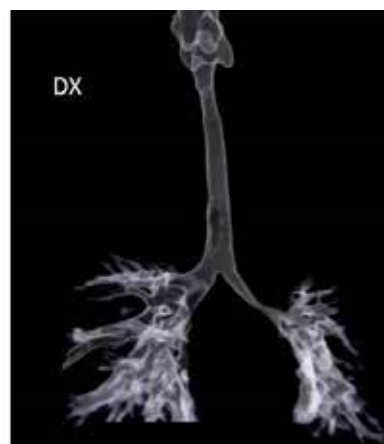
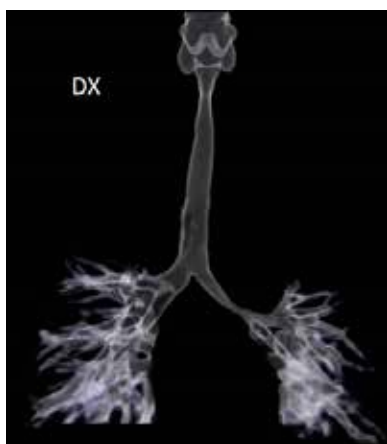
# ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

## Tracheo- e bronco-malacia in lattante con fibrosi cistica



**Foto 1:** Parete tracheale con segni di malacia diffusa e facile collassabilità, che diventa molto spiccata distalmente al passaggio tra terzo medio e terzo distale, ove compare anche compressione estrinseca poco pulsante ed in tale sede il lume tende a collassare completamente durante il ciclo del respiro (**Foto 2**). **Foto 3:** Il bronco principale sinistro nel suo decorso appare appena pervio con lume che tende a collassare.



**Figure 4-5-6.** Ricostruzione TC 3D: compressione tracheale con diametri APxLL di circa 3.5mmx7mm, da parte del tronco arterioso anonimo, per un tratto di circa 10 mm. I tratti immediatamente a monte e a valle hanno calibro di 4.5x7mm (APxLL). Riduzione di calibro del bronco principale sinistro (1.5-2mm vs 4mm del destro).

Neonata, femmina, nata a termine da parto eutocico; operata per ileo da meconio alla nascita con conferma di diagnosi di fibrosi cistica (genotipo F508del/F508del; cloro sudorale 105 mEq/L). A tre mesi di vita comparsa di rumore espiratorio a tipo corngage presente in particolare durante il pianto e l'attività (programmata bronco-fibroscopia). Quest'ultima eseguita a 6 mesi (Foto 1-3), contemporaneamente ad intervento di ricanalizzazione intestinale, ha evidenziato tracheo-malacia e compressione esterna da tronco anonimo, confermate da TC con mezzo di contrasto e ricostruzione 3D (Figura 4-6).

La discussione collegiale ha concluso di eseguire l'intervento chirurgico di aortopessi precocemente, anche tenendo conto della patologia di base della lattante e la probabilità di infezioni respiratorie ricorrenti. In letteratura non sono descritte casistiche di aortopessi e Fibrosi Cistica.

**C. Orsi, V. Cordara, S. Garuti, CRR Fibrosi Cistica, Genova**  
(claudiadorsi5@gmail.com)(vittoriocordara@yahoo.com)(silvia\_garuti@libero.it)

### Riferimenti bibliografici

- Ghezzi M, Silvestri M, Sacco O, et al. Mild tracheal compression by aberrant innominate artery and chronic dry cough in children. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(3):286-294 (doi:10.1002/ppul.23231)
- Torre M, Carlucci M, Spaggiarin S, Elliott MJ. Aortopexy for the treatment of tracheomalacia in children: review of the literature. *Ital J Pediatr* 2012; 38:62 Published 2012 (doi:10.1186/1824-7288-38-62)
- Shieh HF, Smithers CJ, Hamilton TE, et al. Posterior tracheopexy for severe tracheomalacia. *J Pediatr Surg* 2017; 52(6):951-955 (doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.03.018)
- Shieh HF, Smithers CJ, Hamilton TE, et al. Descending aortopexy and posterior tracheopexy for severe tracheomalacia and left mainstem bronchomalacia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 31(3):479-485 (doi:10.1053/j.semtcvs.2018.02.031)
- Walker W, Head C, Legg J, Connert G. Primary tracheomalacia and persistent wheezing in cystic fibrosis during infancy. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2011; 18(2):161-163 (doi:10.1097/LBR.0b013e31821713e8)
- 6) Lassaletta L, Eire PF, Carrero C, López Santamaría M, Borches D, Alvarez F. Traqueomalacia neonatal. Estudio de tres casos tratados con aortopexia [Neonatal tracheomalacia. Study of 3 cases treated with aortopexy+]. *Cir Pediatr* 1993; 6(2):79-83



## MEDICINA NARRATIVA E LETTERATURA: LA MORTE DI IVAN IL'IC DI LEV TOLSTOJ

*Attraverso le parole di George Eliot, Tolstoj, Chekhov, Camus o Thomas Mann, l'esperienza di essere malati, di essere un medico o di morire può essere intensamente evocata o vissuta in modo indiretto. La letteratura ci mostra le sfumature del linguaggio, il modo in cui la sua struttura e le sue forme possono comunicare l'esperienza intima di un'altra persona.*

*Edmund D. Pellegrino*

Il valore della narrazione nell'ambito delle scienze mediche è, secondo l'approccio della NBM (Narrative Based Medicine), pari a quello dei segni e dei sintomi clinici della malattia. Ciò non significa che tale approccio si contrapponga alla medicina basata sulle evidenze scientifiche, bensì mira ad un'integrazione tra l'aspetto strettamente medico e biologico e l'esperienza vissuta di malattia, alla creazione di un ponte tra il concetto di *disease*, con cui si indica la malattia intesa in senso biomedico e organico, e di *illness*, che indica invece l'esperienza soggettiva dello *star male* vissuta dalla persona malata; un ponte indispensabile per una reale e autentica alleanza terapeutica.

In quest'ottica l'analisi di specifici testi letterari può diventare una valida opportunità di crescita umana e professionale per i curanti, perché consente di riflettere sulla difficile condizione di chi è malato ma anche sul non facile compito di chi deve prendersene cura.

Il racconto "La morte di Ivan Il'ic" di Lev Tolstòj costituisce una tra le più potenti analisi di come l'essere umano si trovi a dover fare i conti con l'esperienza di malattia e con la propria mortalità, ma non solo: dimostra quanto la malattia sia allo stesso tempo il più individuale e il più sociale degli eventi, poiché il modo in cui si sviluppa ed esprime è strettamente legato al contesto relazionale (amici, familiari, colleghi di lavoro, curanti) in cui vive la persona malata.

La trama in sé è in apparenza del tutto banale, ordinaria; un giovane uomo fa carriera come giudice istruttore e si impegna a destreggiarsi nei salotti borghesi delle persone "che contano": sposa senza slancio una donna bella e mondana, soffocando le frustrazioni di un matrimonio arido e convenzionale pur di mantenere l'apparenza di una vita decorosa e *comme il faut*. Compra e rinnova secondo il gusto del tempo un appartamento e si trasferisce in città, ha dei figli intelligenti ma di cui non si cura. Trascorre il tempo libero giocando e discutendo con gli amici, si gode il potere che deriva dalla sua posizione di giudice, senza tuttavia abusarne. Improvvisamente, un banale incidente rivela i primi sintomi di una malattia che lo porterà ad un rapido aggravamento e a dipendere dall'aiuto dei familiari e dei medici, che non lo capiscono minimamente. Muore tra grandi sofferenze e realizzando di aver vissuto una vita all'insegna dell'egoismo, della falsità, degli automatismi. I rapporti significativi della sua vita si rivelano in tutta la loro ipocrisia, ad eccezione di quello con Gerasim, giovane contadino che si occupa di lui negli ultimi giorni della sua vita, ed è l'unico a farlo in modo empatico, reale e autentico.

Che cosa potrebbe, dovrebbe imparare un operatore sanitario dalla lettura di questo racconto?

Ad esempio il primo incontro tra Ivan Il'ic e il suo medico è un chiaro modello di relazione terapeutica asimmetrica e non empatica: il medico è indifferente alle reali preoccupazioni di Ivan Il'ic, poiché è più interessato ad una conferma della propria brillante diagnosi che non all'angoscia del suo paziente. Emergono l'atteggiamento paternalistico, l'unilateralità comunicativa, il parlare un'altra lingua, senza che ciò che il medico dice risulti minimamente comprensibile o di sollievo per il malato. Un simile modello può costituire un monito a prestare sempre grande attenzione agli aspetti di comunicazione, ascolto ed empatia:

*"Il dottore diceva: questa e quest'altra cosa dimostrano che voi avete dentro questa e quest'altra cosa; ma se ciò non verrà confermato dall'esame di questa e quest'altra cosa, allora bisognerebbe sopporre questa e quest'altra cosa. E se lo si dovesse sopporre, allora... e via dicendo. Per Ivan Il'ic una sola domanda aveva importanza: c'era pericolo, o no? Ma il dottore ignorava questa domanda inopportuna. Dal punto di vista del dottore si trattava di una questione superflua, e non veniva nemmeno presa in esame; esisteva unicamente la valutazione delle probabilità: rene mobile, catarro cronico e affezione dell'intestino cieco. Non era una faccenda che riguardasse la vita di Ivan Il'ic, era una questione tra il rene mobile e l'intestino cieco."*

La vicenda narrata dimostra quanto la malattia non abbia un significato in sé, ma che questo vada ricercato e compreso solo nel modo in cui agisce nei rapporti interpersonali dei pazienti, aspetto a cui ogni operatore sanitario dovrebbe prestare

un'attenzione costante.

L'autore non specifica mai quale sia di preciso la malattia che affligge il protagonista, nonostante lui stesso cerchi di continuo di darle un nome; le caratteristiche mediche e biologiche della patologia sono ininfluenti e descritte in un modo volutamente vago a favore della descrizione della traiettoria della malattia nei rapporti di Ivan Il'ic.

Anziché descriverla come una realtà ben precisa, Tolstoj ci racconta come i personaggi, collettivamente, sviluppano, in presenza di malattia, nuovi modi di relazionarsi tra di loro. La malattia è costruita dai rapporti interpersonali nei vari contesti relazionali tra cui, uno dei più importanti, è la famiglia: marito e moglie iniziano a discutere, con sempre maggiore frequenza, la malattia diventa reale e visibile nella loro insofferenza, nel cattivo umore, nelle reciproche e meschine cattiverie.

*“Era ben vero che adesso le litigate partivano da lui. Si metteva a cavillare prima di pranzo e spesso proprio quando cominciava a mangiare, davanti alla minestra. A quel punto notava che qualche stoviglia era danneggiata, e che il cibo non era all'altezza, e che il figlio aveva appoggiato il gomito sul tavolo, oppure l'acconciatura della figlia. E, di tutto, dava la colpa a Praskov'ja Fedorovna. Praskov'ja Fedorovna dapprima insorgeva e gli diceva delle spiacevolezze, ma lui un paio di volte, proprio all'inizio del pasto, era arrivato a un tale livello di furia che lei aveva capito che si trattava di uno stato morboso causatogli dall'ingerimento del cibo, e si era calmata: ormai non gli si rivoltava più contro, ma si limitava ad affrettare la conclusione del pasto. Di questa sua capacità di sopportazione Praskov'ja Fedorovna si fece un gran vanto. Giunta alla conclusione che il marito avesse un carattere terribile e che avesse fatto l'infelicità della vita di lei, ella cominciò a provare compassione per sé. E quanto più provava compassione per sé, tanto più detestava il marito”.*

Dei tanti che si prendono cura di Ivan Il'ic durante la sua malattia soltanto l'incolto e rude contadino Gerasim è in grado di aiutarlo a trovare pace e conforto prima di morire.

Il professionista della cura potrebbe trarre vantaggio dal chiedersi “Perché? Che cosa nella cura di Gerasim è efficace? Come potrei trarne un insegnamento o incoraggiare gli studenti a farlo?” Gerasim non ricorre alla menzogna difensiva e consolatoria, da contadino quale è accetta la morte come un fatto naturale e non come qualcosa di cui vergognarsi o di cui chiedere scusa. Inoltre, a differenza di tutti gli altri, ha del tempo da passare con il malato; non ha appuntamenti mondani o impegni sociali, il suo status gli garantisce il tempo sufficiente da dedicare alla cura e questo risponde alla profonda esigenza di Ivan Il'ic, sepolta sotto le convenzioni sociali, di essere autenticamente accudito e consolato. Questo dovrebbe ribadire l'importanza del recupero di un concetto di cura fatta non solo per il paziente, ma con il paziente, poiché l'autentica compassione può avere un potente effetto terapeutico.

*“Da allora Ivan Il'ic prese a chiamare ogni tanto Gerasim, perché questi gli tenesse le gambe, poggiandosele sulle spalle, e amava conversare con lui. Gerasim lo faceva con facilità, buona voglia, semplicità e con una bontà che commuoveva Ivan Il'ic. La salute, il vigore, la prestanza vitale di tutti gli altri offendeva Ivan Il'ic; solo la forza e la prestanza di Gerasim non lo amareggiava, e anzi gli dava quiete.*

*Il principale tormento di Ivan Il'ic era la menzogna, quella menzogna, chissà perché data per vera da tutti, secondo la quale lui era soltanto malato, e non stava morendo, e che dovesse soltanto stare tranquillo e curarsi, e allora tutto sarebbe andato per il meglio. Egli invece sapeva che, qualsiasi cosa fosse stata fatta, non ne sarebbe venuto fuori nulla, se non sofferenze ancora più tormentose, e poi la morte.*

*[...] Il solo Gerasim non mentiva, da tutto si vedeva che lui solo capiva quale fosse la questione, e non riteneva opportuno nascondere, ma semplicemente provava compassione per il barin debole, insecchito.*

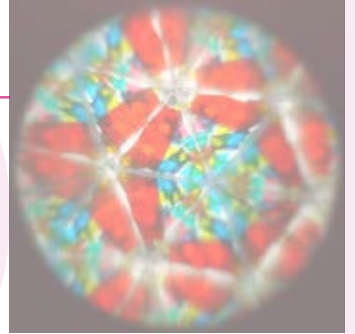
*Glielo aveva persino detto apertamente, una volta che Ivan Il'ic voleva mandarlo via:*

*- Tutti moriremo. Perché non darsi un po' da fare? - aveva detto, significando in tal modo che egli non si stancava di quella sua fatica proprio perché la sopportava per un uomo morente, e sperava che anche per lui qualcuno, a suo tempo, avrebbe sopportato la stessa fatica.”*

**Dioni Silvia, CRR Fibrosi Cistica di Parma**  
([sdioni@ao-pr.it](mailto:sdioni@ao-pr.it))

### Riferimenti bibliografici

- Hunter KM. (1996) Narrative, literature, and the clinical exercise of practical reason. *J Med Philos*; 21:30-20
- Pellegrino ED. (1984) The humanities in medical education: entering the postevangelical era. *Theor Med*; 5: 253-66
- Shadi S.N., Marwan M.O., Kamal E.B., (2016) Reading illness in Leo Tolstoj's “The death of Ivan Il'ic: perspectives on Literature and Medicine”. *English language and Literature Studies*; Vol VI, No 1
- Tolstoj, L. (1991) *Tutti i racconti*. Milano, I Meridiani Mondadori Vol II



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 di Redazione

## CLUSTER AND CART ANALYSES IDENTIFY LARGE SUBGROUPS OF ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS AT LOW RISK OF 10-YEAR DEATH

Burgel P-R, Lemonnier L, Dehillotte C, Sykes J, Stanojevic S, Stephenson AL, Paillasseur J-L

*Eur Respir J* 2019; 53:180194 (<https://doi.org/10.1183/13993003.01943-2018>)

### RIASSUNTO

Nel corso delle ultime decadi i progressi diagnostico-terapeutici hanno modificato la storia della Fibrosi cistica risultando in un rilevante aumento della sopravvivenza. Tuttavia, la popolazione FC è ancora ad alto rischio di morte o di trapianto polmonare. Molti studi hanno individuato i diversi fattori di rischio associati ad un progressione più rapida e severa della patologia. Poco è noto sulle caratteristiche dei pazienti a basso rischio di morte.

La Cluster analisi è una metodologia statistica che permette di raggruppare pazienti che condividono multiple caratteristiche. CART (Classification and Regression Trees) è un algoritmo utile a determinare un modello predittivo di classificazione e regressione.

Burgel et al. utilizzano nello studio proposto tale tipologia di analisi per identificare sottogruppi (*clusters*) di pazienti adulti FC a basso rischio di morte a 10 anni (circa 5%). La popolazione studiata è data da pazienti adulti francesi, viventi, senza storia di trapianto polmonare al 2005 (1942 pazienti). Sono stati esclusi dall'analisi pazienti posti in lista trapianto nel 2005, pazienti con storia di cancro o con dati mancanti su fattori prognostici significativi (spirometria e/o BMI critici) e non in lista di attesa per trapianto polmonare nel 2005 (totali esclusi 370 pazienti). I dati dei pazienti sono stati estrapolati dal Registro francese per la FC (dati di >90% popolazione FC). Sono quindi stati valutati i dati relativi ai decessi e al trapianto polmonare nei successivi 10 anni.

Attraverso la cluster analisi, considerando 25 variabili, sono stati così individuati 7 clusters di pazienti (Tabella 2). I clusters 1 e 2 (613 pazienti, 39%) sono risultati i sottogruppi a basso rischio di morte (circa 1% a 5 anni e 5% a 10 anni; trapianto polmonare nel 10-15% pazienti) (Figura 3). *Cluster 1*: giovani adulti, età mediana 21.8 anni, con FC con sufficienza pancreaticata, diagnosi precoce, malattia polmonare di grado lieve-moderato, basso tasso di infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, assenza di diabete. *Cluster 2*: adulti di maggiore età (età mediana 30.2 anni), FC non classica, diagnosi tardiva, mutazioni del gene CFTR di classe IV o V, alto tasso di sufficienza pancreaticata, malattia polmonare di grado lieve-moderato, moderato tasso di infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*.

Identificati questi 2 clusters, gli autori, utilizzando la CART analisi, hanno sviluppato un algoritmo per individuare tali sottogruppi a basso rischio di morte a partire dai dati del registro francese del 2005 e tale da poter essere utilizzato anche in altre popolazioni a partire dalle stesse variabili. L'algoritmo sviluppato nella popolazione francese è risultato in grado di individuare l'84% dei pazienti a basso rischio di morte. Tale algoritmo è stato quindi testato sulla popolazione di pazienti FC adulti canadesi a partire dai dati estrapolati dal Registro canadese FC (dati di >95% pazienti) dal 2005. L'utilizzo dell'algoritmo

ha permesso di individuare in questa popolazione un sottogruppo di 287/1376 pazienti (21%) a basso rischio di morte a 10 anni (7.7%).

TABLE 2 Characteristics of 1572 adults with cystic fibrosis [CF] according to the seven subgroups identified by cluster analysis

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5	Cluster 6	Cluster 7
<b>Subjects</b>	262	351	674	72	125	37	51
<b>Male</b>	65 (170)	50 (176)	49 (328)	57 (41)	62 (78)	62 (23)	55 (28)
<b>Age years</b>	21.8 (19.9-26.4)	30.2 (23.7-40.4)	24.4 (20.7-29.9)	24.5 (20.3-33.1)	25.2 (22.3-29.9)	23.5 (21.7-27.8)	25.5 (21.0-33.3)
<b>Age at diagnosis years<sup>a</sup></b>	1.1 (0.1-7.5)	17.4 (4.3-31.4)	0.7 (0.1-3.8)	1.9 (0.1-11.7)	0.7 (0.2-2.7)	0.9 (0.2-5.6)	0.9 (0.2-5.6)
<b>CFTR genotype</b>							
Class I-III/class I-III	78.2 (205)	4.6 (16)	79.4 (535)	69.4 (50)	75.2 (94)	75.7 (28)	64.7 (33)
At least one class IV or V mutation	0.4 (1)	44.7 (157)	1.5 (10)	12.5 (9)	3.2 (4)	2.7 (1)	9.8 (5)
Other mutation combinations <sup>b</sup>	12.2 (32)	17.3 (61)	10.5 (71)	9.7 (7)	12.0 (15)	18.7 (7)	15.7 (8)
Incomplete genotype	9.2 (24)	33.3 (117)	8.6 (58)	8.3 (6)	9.4 (12)	2.7 (1)	9.8 (5)
<b>FEV<sub>1</sub> L</b>	2.63 (1.85-3.30)	2.35 (1.57-3.24)	1.87 (1.32-2.56)	1.55 (1.14-2.44)	0.94 (0.73-1.21)	1.61 (1.24-2.44)	1.65 (1.19-2.38)
<b>FEV<sub>1</sub> % pred</b>	71.8 (50.5-88.1)	70.8 (48.2-92.7)	54.4 (38.9-73.8)	41.9 (33.6-66.2)	25.8 (20.8-32.2)	46.1 (33.3-67.4)	48.9 (33.3-67.8)
<b>Pancreatic insufficiency</b>	93.1 (244)	37.6 (132)	97.0 (654)	86.1 (62)	96.0 (120)	94.6 (35)	86.3 (44)
<b>BMI kg m<sup>-2</sup></b>	20.3 (19.0-21.8)	21.5 (19.7-23.7)	19.5 (18.0-21.0)	18.8 (17.2-20.9)	18.0 (16.7-19.6)	19.0 (17.7-21.2)	20.0 (17.9-22.8)
<b>Airway infection</b>							
Pseudomonas aeruginosa	28.6 (75)	39.9 (140)	82.0 (553)	65.3 (47)	86.4 (108)	32.4 (12)	68.6 (35)
Burkholderia cepacia	0	0	0	0	5.6 (7)	100 (37)	0
MSSA	89.7 (235)	38.5 (135)	34.7 (234)	51.4 (37)	28.0 (35)	45.9 (17)	45.1 (23)
MRSA	2.3 (6)	8.0 (28)	23.4 (158)	15.3 (11)	19.2 (24)	18.9 (7)	25.5 (13)
Nontuberculous mycobacteria	0	0	0	47.2 (34)	0.8 (1)	0	2.0 (1)
<b>Comorbidities</b>							
Liver cirrhosis	11.8 (31)	2.6 (9)	13.6 (92)	11.1 (8)	17.6 (22)	14.2 (4)	9.8 (5)
Diabetes mellitus	0.4 (1)	0.3 (1)	36.1 (243)	12.4 (9)	40.8 (51)	35.1 (13)	41.2 (21)
Haemoptysis in 2005	0.4 (1)	3.1 (11)	15.3 (103)	13.9 (10)	22.4 (28)	10.8 (4)	15.7 (8)
Pneumothorax in 2005	0	0.3 (1)	0	54.2 (39)	10.4 (13)	2.7 (1)	2.0 (1)
Treated aspergillosis	17.9 (47)	15.7 (55)	27.3 (184)	22.2 (47)	35.2 (44)	27.0 (10)	66.7 (34)
<b>Treatment</b>							
Pancreatic enzyme	92.0 (241)	39.3 (138)	95.8 (646)	86.1 (62)	97.6 (122)	94.6 (35)	86.3 (44)
Azithromycin	20.6 (54)	33.0 (116)	67.5 (455)	38.9 (28)	78.4 (98)	51.4 (19)	58.8 (30)
Oral steroids	0	0	0	2.4 (3)	0	2.4 (1)	100 (51)
Long-term oxygen therapy	0	1.4 (5)	1.6 (11)	8.3 (6)	81.6 (102)	8.1 (3)	23.5 (12)
Noninvasive ventilation	0	0.3 (1)	0	0	52.8 (66)	0	7.8 (4)
Patients with i.v. antibiotics in 2005	26.7 (70)	31.1 (109)	69.6 (469)	63.9 (46)	93.6 (117)	73.0 (27)	72.5 (37)
Courses of i.v. antibiotics per patient in 2005	0 (0-1)	0 (0-1)	2 (0-3)	1 (0-3)	4 (3-5)	1 (0.5-3)	2 (0-4)
Patients hospitalised in 2005	14.9 (39)	18.8 (66)	32.8 (221)	43.1 (31)	76.8 (99)	37.8 (14)	51.0 (26)
Hospitalisations per patient in 2005	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	2 (1-4)	0 (0-1)	1 (0-2)
Thoracic surgery in 2005	1.1 (3)	0.6 (2)	1.3 (9)	19.4 (14)	1.6 (2)	2.7 (1)	0

Data are presented as n, % [n] or median [interquartile range]. CFTR: CF transmembrane conductance regulator; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; BMI: body mass index; MSSA: methicillin-susceptible Staphylococcus aureus; MRSA: methicillin-resistant S. aureus. <sup>a</sup>: missing n=70 (cluster 1 missing n=12; cluster 2 missing n=18; cluster 3 missing n=26; cluster 4 missing n=5; cluster 5 missing n=7; cluster 6 missing n=1; cluster 7 missing n=1); <sup>b</sup>: see supplementary table S2 for details on classification of CFTR mutations.

Tabella 2 – Caratteristiche dei pazienti appartenenti ai 7 clusters

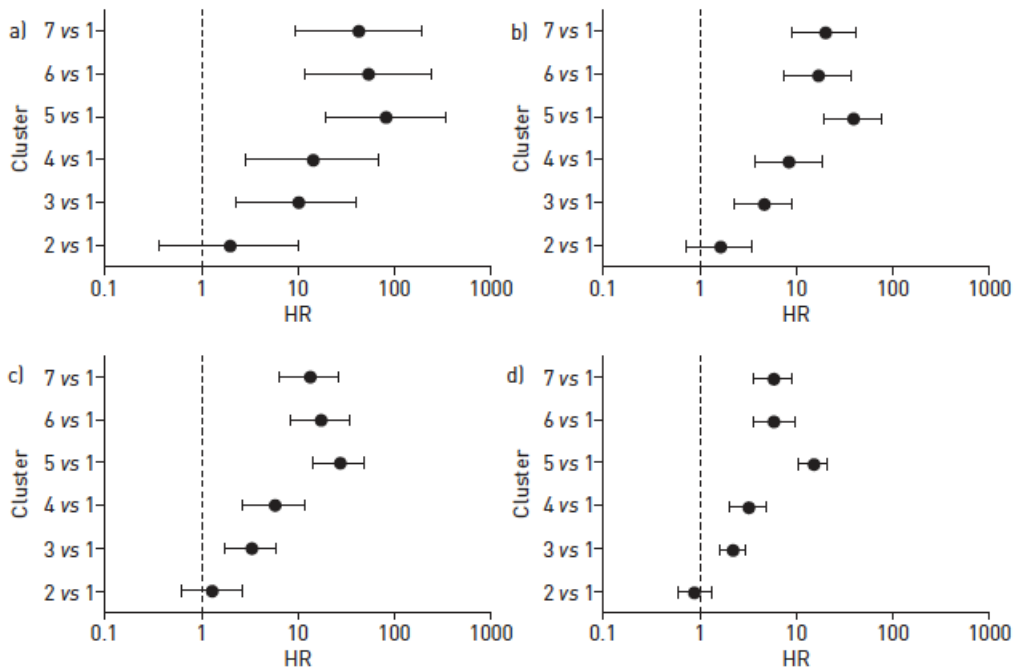


FIGURE 3 Relative risks of a, c) any death and b, d) death without transplantation/occurrence of lung transplantation at a, b) 5 and c, d) 10 years among clusters of adult cystic fibrosis patients. Horizontal bars show hazard ratios and 95% confidence intervals of risks between classes (e.g. subjects in cluster 3 have a 9.8-fold [95% CI 2.4-40.4-fold] increased risk of any death at 5 years when compared with subjects in cluster 1).

Figura 3 - Rischio relativo di morte (a, c), di morte senza trapianto (b, d) a 5 (a, b) e a 10 (c, d) anni nei diversi clusters di pazienti



## IL COMMENTO DEL CLINICO

Lo studio proposto nasce dall'esigenza del governo e delle compagnie assicurative francesi di individuare pazienti FC a basso rischio di morte a 10 anni al fine di individuare i pazienti a cui permettere di accedere ai servizi di assicurazione/prestato a 10 anni, servizi dai quali i pazienti FC sono spesso esclusi per la prognosi infausta della patologia di base.

Ben il 39% della popolazione studiata è risultata a basso rischio di morte. Tale risultato certamente soddisfacente ai fini dello studio conferma anche quanto la storia di questa patologia sia cambiata nel corso delle ultime decadi.

L'assenza di dati relativi a 3 variabili (NIV, uso di steroidi sistemici >3 mesi, infezione da micobatteri non tubercolari - NTM) nel registro canadese può aver influenzato l'esito osservato nella popolazione canadese, ma i risultati ottenuti dai due centri risultano pressoché sovrapponibili e appaiono estensibili ad altri centri specializzati con simili standard di cura.

Le caratteristiche dei 2 clusters confermano come sia fattori genetici (presenza o meno di mutazioni di classe IV eV) che non (sufficienza pancreatica, malattia polmonare, tipologia di infezioni, complicanze) siano rilevanti ai fini prognostici. La presenza di pazienti con FC con insufficienza pancreatica nel cluster I dimostra quanto i grandi progressi ottenuti negli standard di cura della popolazione FC (screening neonatale, diagnosi, monitoraggio e trattamento della malattia polmonare, dello stato nutrizionale e delle complicanze) siano stati fondamentali nel miglioramento della prognosi FC in epoche precedenti l'uso dei modulatori della CFTR.

A seguito di tali considerazioni, si potrebbe speculare che la metodologia utilizzata nello studio proposto, possa essere utilizzata nella comparazione della qualità degli standard di cura tra centri soprattutto in popolazioni geneticamente simili. Sarebbe inoltre interessante effettuare la stessa tipologia di analisi in popolazioni di età pediatrica, così da poter ulteriormente modulare la tipologia delle cure sui singoli e fornire ulteriori incentivi positivi alle famiglie.

Con l'introduzione dei modulatori della proteina CFTR, verosimilmente, la percentuale dei pazienti a basso rischio di morte sarà sempre più prossima a quella della popolazione generale. Sarebbe interessante effettuare le valutazioni proposte in tali popolazioni FC e monitorarne nel tempo gli esiti. Questo fornirebbe spunti di riflessione su come evolveranno nel tempo l'efficacia dei modulatori, l'efficacia delle terapie sintomatiche e l'aderenza alle terapie.

**Fabiola De Gregorio, CRR Fibrosi Cistica, Potenza**  
(fabioladegregorio@yahoo.it)

## IL COMMENTO DEL METODOLOGO

In passato parecchi autori hanno tentato di studiare l'influenza di una serie di variabili sull'outcome mortalità, adottando modelli multivariati, spesso la regressione logistica.

Vengono qui utilizzate due tecniche statistiche abbastanza raffinate per classificare i pazienti con FC. La *cluster analysis* (preceduta qui da un'analisi fattoriale su 25 variabili prognosticamente rilevanti) si basa sul principio di individuare dei raggruppamenti (*clusters*) basati sulla somiglianza tra unità statistiche, nel senso che la distanza tra unità dello stesso cluster (e dunque la variabilità ENTRO cluster) è significativamente inferiore alla distanza tra cluster differenti (variabilità TRA-).

Va osservato che il concetto di distanza, molto semplice da comprendere per una, due, tre dimensioni (distanza tra due punti su una retta, in un piano e nello spazio rispettivamente) diventa un concetto esprimibile soltanto matematicamente quando le dimensioni sono parecchie (es: età, genere, genetica, *Pseudomonas*, diabete, FEV1, BMI, ecc) e si ha dunque a che fare con un "iper-spazio".

Gli autori individuano sette cluster differenti in cui classificare i pazienti FC, con caratteristiche alquanto diverse, ma soprattutto caratterizzati da esiti differenti in termini di mortalità, ben rappresentati dalle curve di sopravvivenza in Figura 2. L'analisi attraverso alberi di regressione (CART analysis - classification and regression tree) permette poi di assegnare ognuno dei soggetti a uno dei sette cluster, attraverso un algoritmo (flow chart), e ciò che più conta ai fini pratici, di formulare una prognosi.

Il metodo proposto è affascinante ed ha il vantaggio di essere applicabile a dati provenienti da registro. Il risultato non pare molto originale, in quanto conferma quanto i clinici sanno da tempo: la Figura 4 è un elenco dei ben noti fattori di rischio. Fa inoltre un po' sorridere una frase come "*patients with a least one factor negatively affecting the prognosis were not considered at low risk*".

Questo lavoro, nato per identificare le caratteristiche dei pazienti a basso rischio di morte, va nella direzione di andare oltre la diagnosi di FC, ed è come se ci proponesse sette sottotipi della malattia, due dei quali con prognosi abbastanza benigna: rischio di morte a 10 anni intorno al 5%; ricordiamo che (secondo le tavole di mortalità italiane del 2014) una persona di 30 anni senza FC ha un rischio di morire entro 10 anni pari a circa 0,4% se maschio e 0,7% se femmina.

**Roberto Buzzetti, Bergamo**  
(robuzze@gmail.com)

## IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Lo scopo dello studio prevede la suddivisione di un campione di pazienti in cluster al loro interno quanto più omogenei possibili e tra di loro quanto più disomogenei possibile per valutare se questi possano essere associati ad una differente mortalità.

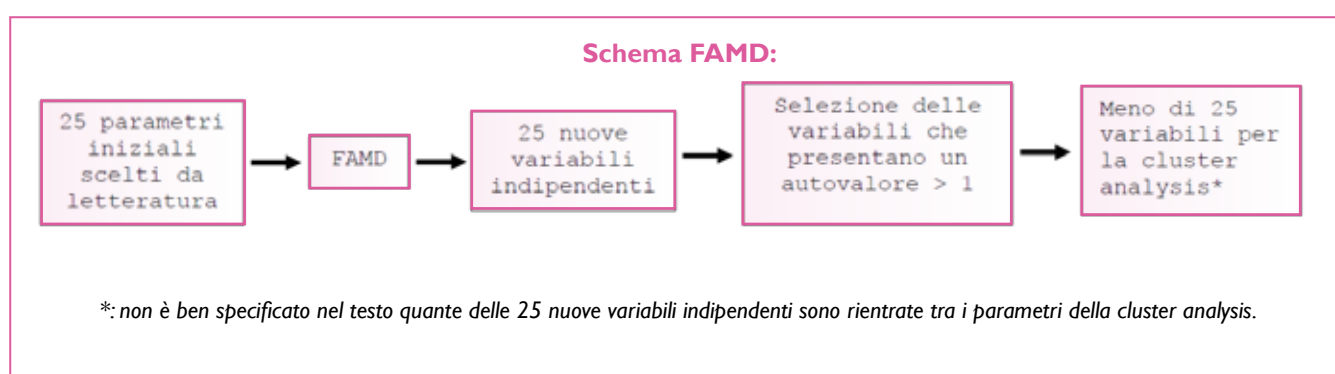
Gli autori svolgono una *factor analysis for mixed data* (FAMD) preliminare allo scopo di ottenere un numero inferiore di variabili tra di loro indipendenti per costruzione (FATTORI) da inserire nell'analisi dei cluster. Scelgono la FAMD a causa della presenza di variabili di tipo continuo (es. FEVI) e categorico (es. genere) nei parametri scelti in base alla letteratura.

Quando si utilizza questo genere di metodica, che rientra nel gruppo delle metodiche per la riduzione delle variabili come la PCA (analisi in componenti principali), si ha il vantaggio di dover lavorare con un numero inferiore di variabili tra di loro indipendenti ma, di contro, si è costretti a lavorare con un insieme di variabili nuove che sono associate a quelle iniziali ma non direttamente interpretabili.

La selezione dei fattori avviene tramite l'autovalore associato ad ognuno. L'autovalore rappresenta la variabilità (quindi l'informazione) di ogni fattore e di conseguenza la sua importanza. Una regola generale è che se un fattore ha un autovalore  $> 1$  allora dovrebbe rientrare tra quelli selezionati per le analisi successive.

La caratteristica principale dell'insieme dei fattori selezionati è che racchiudono al loro interno una proporzione importante ( $>70\%$  solitamente) della variabilità (e quindi dell'informazione) delle variabili iniziali.

Usando quindi i nuovi fattori al posto delle variabili iniziali si lavora con meno variabili ma quasi ugualmente informative.



Una volta identificato l'insieme di fattori da utilizzare per la *cluster analysis* devono essere svolte 3 operazioni per identificare i *clusters*:

1. Calcolo delle distanze tra pazienti in base ai fattori selezionati
2. Scelta del metodo di raggruppamento in cluster e costruzione del dendrogramma
3. Scelta e definizione del numero dei cluster

Gli autori non menzionano la distanza utilizzata per valutare la similarità tra i pazienti del campione. Probabilmente hanno utilizzato la distanza euclidea classica visto che i fattori sono tutte variabili continue per definizione.

Per quanto riguarda invece il metodo di raggruppamento è stato utilizzato il metodo di Ward. Il metodo di Ward fa parte dei metodi agglomerativi. I metodi agglomerativi uniscono in gruppi i pazienti partendo dai due più simili creando il primo gruppo e, una volta ricalcolate le distanze tra tutti i pazienti ed il nuovo gruppo appena creato, si procede ad unire i successivi due pazienti più simili o ad unire un paziente al gruppo che gli è più simile fino a quando tutti i pazienti sono stati attribuiti ad un gruppo.

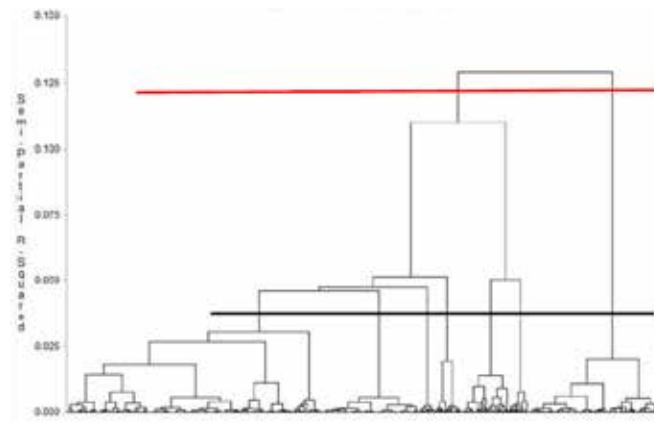
I metodi di gerarchici agglomerativi più usati sono:

- Metodo del legame singolo
- Metodo del legame completo
- Metodo del legame medio
- Metodo di Ward

In particolare in questo articolo gli autori hanno scelto il metodo di Ward. Questo metodo ha la tendenza a generare gruppi di dimensione simile. Solitamente una buona norma è quella di valutare più metodi agglomerativi per valutare quanto i gruppi generati da ognuno di questi sia simile agli altri. Nel caso i gruppi identificati dai vari metodi siano simili per numero e composizione di pazienti tra di loro allora la classificazione in gruppi scelta è più robusta mentre nel caso contrario i gruppi identificati sono di fatto poco omogenei al loro interno.

Ognuno di questi procedimenti dà luogo ad un diverso dendrogramma. Il dendrogramma riporta nell'asse delle ascisse tutti i pazienti in analisi e nell'asse delle ordinate il livello di uguaglianza alla quale questi pazienti si uniscono a formare un gruppo.





\*: Dendrogramma generato dal metodo di Wald sui dati del manoscritto

Il dendrogramma è molto utile per capire quanti gruppi creare perché “l’altezza” alla quale due pazienti/gruppi si uniscono è inversamente proporzionale alla loro similarità. Di fatto due pazienti/gruppi che si uniscono più in alto saranno al loro interno più diversi rispetto ad altri due pazienti/gruppi che si uniscono più in basso.

Gli autori non sono chiari su quale sia stato il criterio utilizzato per definire il numero di gruppi, riferiscono di avere considerato lo pseudo-F, lo pseudo-T2 e di aver proceduto anche in maniera “occhiometrica” guardando il dendrogramma. La loro scelta in fine è stata quella di dividere il campione in 7 gruppi (vedi linea nera orizzontale sul dendrogramma). Questa scelta sembra logica se si considera un approccio “occhiometrico” al dendrogramma poiché se decidessimo di tagliare poco sopra (vedi linea rossa) avremmo generato 3 gruppi probabilmente troppo disomogenei al loro interno.

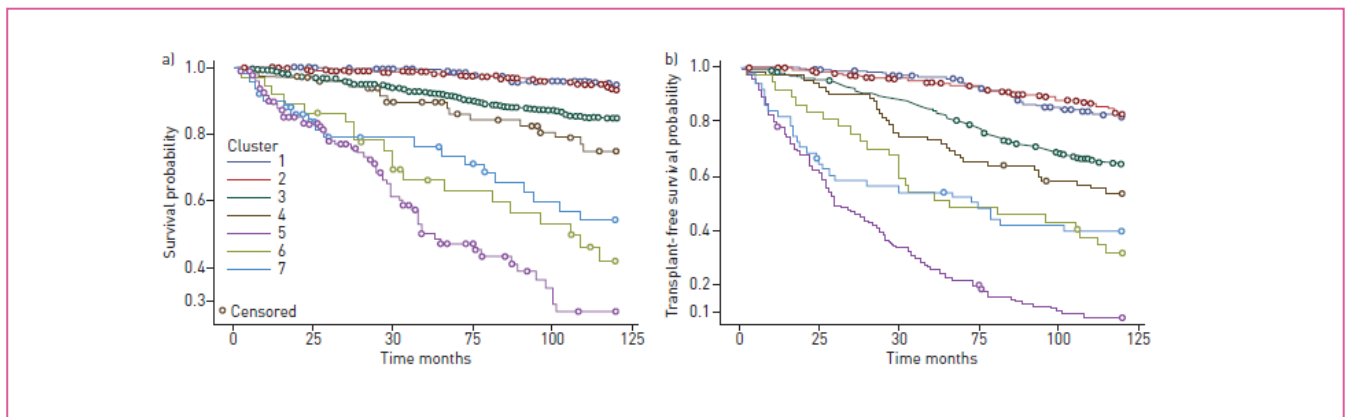
Una volta definiti i gruppi il passo successivo degli autori è stato quello di andare a verificare quali fossero le caratteristiche, basandosi sulle variabili iniziali e non sui fattori, che maggiormente rappresentano ogni gruppo semplicemente facendo un’analisi descrittiva stratificata per gruppo.

TABLE 2 Characteristics of 1572 adults with cystic fibrosis (CF) according to the seven subgroups identified by cluster analysis

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5	Cluster 6	Cluster 7
<b>Subjects</b>	262	351	674	72	125	37	51
<b>Male</b>	65 (170)	50 (176)	49 (328)	57 (41)	62 (78)	62 (23)	55 (28)
<b>Age years</b>	21.8 (19.9–26.4)	30.2 (23.7–40.4)	24.4 (20.7–29.9)	24.5 (20.3–33.1)	25.2 (22.3–29.9)	23.5 (21.7–27.8)	25.5 (21.0–33.3)
<b>Age at diagnosis years<sup>#</sup></b>	1.1 (0.1–7.5)	17.4 (4.3–31.4)	0.7 (0.1–3.8)	1.9 (0.1–11.7)	0.7 (0.2–2.7)	0.9 (0.2–5.6)	0.9 (0.2–5.6)
<b>CFTR genotype</b>							
Class I–II/class I–III	78.2 (205)	4.6 (16)	79.4 (535)	69.4 (50)	75.2 (94)	75.7 (28)	64.7 (33)
At least one class IV or V mutation	0.4 (1)	44.7 (157)	1.5 (10)	12.5 (9)	3.2 (4)	2.7 (1)	9.8 (5)
Other mutation combinations <sup>‡</sup>	12.2 (32)	17.3 (61)	10.5 (71)	9.7 (7)	12.0 (15)	18.7 (7)	15.7 (8)
Incomplete genotype	9.2 (24)	33.3 (117)	8.6 (58)	8.3 (6)	9.6 (12)	2.7 (1)	9.8 (5)
<b>FEV<sub>1</sub> L</b>	2.63 (1.85–3.30)	2.35 (1.57–3.24)	1.87 (1.32–2.56)	1.55 (1.14–2.44)	0.94 (0.73–1.21)	1.61 (1.24–2.44)	1.65 (1.19–2.38)
<b>FEV<sub>1</sub> % pred</b>	71.8 (50.5–88.1)	70.8 (48.2–92.7)	54.4 (38.9–73.8)	41.9 (33.6–66.2)	25.8 (20.8–32.2)	46.1 (33.3–67.4)	48.9 (33.3–67.8)
<b>Pancreatic insufficiency</b>	93.1 (244)	37.6 (132)	97.0 (654)	86.1 (62)	96.0 (120)	94.6 (35)	86.3 (44)
<b>BMI kg m<sup>-2</sup></b>	20.3 (19.0–21.8)	21.5 (19.7–23.7)	19.5 (18.0–21.0)	18.8 (17.2–20.9)	18.0 (16.7–19.6)	19.0 (17.7–21.2)	20.0 (17.9–22.8)
<b>Airway infection</b>							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28.6 (75)	39.9 (140)	82.0 (553)	65.3 (47)	86.4 (108)	32.4 (12)	68.6 (35)
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	0	0	5.6 (7)	100 (37)	0
MSSA	89.7 (235)	38.5 (135)	34.7 (234)	51.4 (37)	28.0 (35)	45.9 (17)	45.1 (23)
MRSA	2.3 (6)	8.0 (28)	23.4 (158)	15.3 (11)	19.2 (24)	18.9 (7)	25.5 (13)
Nontuberculous mycobacteria	0	0	0	47.2 (34)	0.8 (1)	0	2.0 (1)
<b>Comorbidities</b>							
Liver cirrhosis	11.8 (31)	2.6 (9)	13.6 (92)	11.1 (8)	17.6 (22)	16.2 (6)	9.8 (5)
Diabetes mellitus	0.4 (1)	0.3 (1)	36.1 (243)	12.4 (9)	40.8 (51)	35.1 (13)	41.2 (21)
Haemoptysis in 2005	0.4 (1)	3.1 (11)	15.3 (103)	13.9 (10)	22.4 (28)	10.8 (4)	15.7 (8)
Pneumothorax in 2005	0	0.3 (1)	0	54.2 (39)	10.4 (13)	2.7 (1)	2.0 (1)
Treated aspergillosis	17.9 (47)	15.7 (55)	27.3 (184)	22.2 (47)	35.2 (44)	27.0 (10)	66.7 (34)
<b>Treatment</b>							
Pancreatic enzyme	92.0 (241)	39.3 (138)	95.8 (646)	86.1 (62)	97.6 (122)	94.6 (35)	86.3 (44)
Azithromycin	20.6 (54)	33.0 (116)	67.5 (455)	38.9 (28)	78.4 (98)	51.4 (19)	58.8 (30)
Oral steroids	0	0	0	0	2.4 (3)	2.4 (1)	100 (51)
Long-term oxygen therapy	0	1.4 (5)	1.6 (11)	8.3 (6)	81.6 (102)	8.1 (3)	23.5 (12)
Noninvasive ventilation	0	0.3 (1)	0	0	52.8 (66)	0	7.8 (4)
Patients with i.v. antibiotics in 2005	26.7 (70)	31.1 (109)	69.6 (469)	63.9 (46)	93.6 (117)	73.0 (27)	72.5 (37)
Courses of i.v. antibiotics per patient in 2005	0 [0–1]	0 [0–1]	2 [0–3]	1 [0–3]	4 [3–5]	1 [0.5–3]	2 [0–4]
Patients hospitalised in 2005	14.9 (39)	18.8 (66)	32.8 (221)	43.1 (31)	76.8 (99)	37.8 (14)	51.0 (26)
Hospitalisations per patient in 2005	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–1]	0 [0–1]	2 [1–4]	0 [0–1]	1 [0–2]
Thoracic surgery in 2005	1.1 (3)	0.6 (2)	1.3 (9)	19.4 (14)	1.6 (2)	2.7 (1)	0

Data are presented as n, % [n] or median [interquartile range]. CFTR: CF transmembrane conductance regulator; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; BMI: body mass index; MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*. <sup>#</sup>: missing n=70 (cluster 1 missing n=12; cluster 2 missing n=18; cluster 3 missing n=26; cluster 4 missing n=5; cluster 5 missing n=7; cluster 6 missing n=1; cluster 7 missing n=1); <sup>‡</sup>: see supplementary table S2 for details on classification of CFTR mutations.

Una volta definiti i gruppi non rimane che effettuare l’analisi di sopravvivenza per valutare se l’appartenenza a questi gruppi sia associata alla mortalità. Gli autori scelgono un approccio classico con curve di Kaplan-Meier e modello di Cox per la stima degli HR.



Dalle curve di Kaplan-Meier è possibile vedere che le curve di sopravvivenza dei 7 gruppi sembrano separate tra di loro a dimostrare una differente mortalità. Dato che poi verrà confermato dagli HR stimati dal modello di Cox (Figura 3 del manoscritto).

Una domanda che può sorgere spontanea in questi casi è come mai è stata usata la *cluster analysis* e poi il modello di Cox per valutare la sopravvivenza e non direttamente un modello di Cox multivariato.

La risposta risiede nella domanda che lo sperimentatore si pone come obiettivo dello studio. Nel caso in cui lo sperimentatore ipotizzi che esistano dei gruppi (ignoti) di pazienti caratterizzati da particolari combinazioni di parametri noti da letteratura associati ad una diversa mortalità allora è necessario utilizzare una *cluster analysis*. Questo tipo di analisi infatti verifica se esistono gruppi di pazienti simili per particolari combinazioni di caratteristiche cliniche o anagrafiche per poi valutarne l'associazione con la mortalità. Quindi non è la presenza di un particolare parametro in un paziente ad essere associato alla mortalità ma la presenza di una combinazione simultanea di particolari condizioni proprie di un gruppo di pazienti.

Nel caso invece si sia interessati a valutare se un determinato parametro sia associato alla mortalità indipendentemente e al netto di tutti gli altri la scelta più corretta è l'utilizzo del modello di Cox multivariato. La differenza quindi è data proprio dalla tipologia di quesito che lo sperimentatore si pone a ribadire come alla base di un buon studio clinico ci sia l'ottima definizione dello scopo e degli obiettivi dello stesso.

**Lorenzo Tofani, statistico, Firenze**  
(lorenzol20787@gmail.com)



# QUANTITATIVE CHEST COMPUTERIZED TOMOGRAPHY AND FEV<sub>1</sub> EQUALLY IDENTIFY PULMONARY EXACERBATION RISK IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Sanders DB, Li Z, Parker-McGill K, Farrell P, Brody AS

*Pediatr Pulmonol* 2018; 53:1369-1377 (<https://doi.org/10.1002/ppul.24144>)

## RIASSUNTO DELLO STUDIO

Il numero delle riacerbazioni polmonari annue in Fibrosi cistica (FC) è un fattore positivamente correlato alla progressione della malattia polmonare, condizionando negativamente la prognosi.

Sanders et al. (Università del Wisconsin) propongono uno studio volto a valutare la capacità dell'esame TC del torace (attraverso la determinazione di specifici cut-off del Brody score) di distinguere tra pazienti FC in fasi precoci di malattia polmonare quelli ad alto rischio di future riacutizzazioni polmonari. Tale capacità viene poi confrontata con quella dell'esame spirometrico (attraverso specifici cut-off di FEV<sub>1</sub>).

A tal fine gli autori, attraverso uno studio longitudinale, confrontano il tasso di riacerbazioni polmonari (trattate con antibiotico ev), in un periodo di tempo di 10 anni dall'esecuzione dell'esame TC, di due distinte coorti di pazienti pediatriche, con successiva valutazione del rapporto fra la frequenza delle riacutizzazioni polmonari sia con lo score di Brody sia con il FEV<sub>1</sub>.

**COORTE I:** 60 pazienti partecipanti all'RCT *Pulmozyme Early Intervention Trial, PEIT* (*J Pediatr* 2001; 139:813-820), età 6-10 anni (media e DS: 10.6 e 1.7 anni), FVC  $\geq$  85% predetto all'arruolamento; TC torace e spirometria sono stati effettuati nello stesso giorno (anno 1999-2000) al termine dei 2 anni dello studio; i dati di follow-up sono stati raccolti per i 10 anni successivi, estrapolati dal Registro della Cystic Fibrosis Foundation, con un periodo medio (DS) di osservazione di 9.8 (0.7) anni.

**COORTE II:** 81 pazienti partecipanti all'RCT *Wisconsin Randomized Clinical Trial of CF Newborn Screening, WI RCT* (*Adv Pediatr* 2000; 47:79-115), ovvero diagnosticati attraverso lo screening neonatale tra il 1985 e il 1994 e sottoposti a TC torace nel 2000 con esame spirometrico nel corso dell'anno precedente l'esame radiologico, ad una età media (DS) alla TC di 11.5 (3) anni; il follow-up medio successivo alla TC è stato di 7.5 anni.

Il valore medio (DS) lobare (valore medio di 6 lobi) dello score di Brody risultava 3.8 (1.9) e 3.1 (2.9) rispetto ad un massimo di 40.5, mentre quello del subscore riferito alle bronchiectasie di 0.6 (0.8) e di 1 (1.2) rispetto ad un massimo di 12, rispettivamente nella coorte I e nella coorte II. Nel periodo di follow-up, nella coorte I, si riscontravano un declino annuo del FEV<sub>1</sub> ed una frequenza di infezione da *Pseudomonas aeruginosa* significativamente maggiori, oltrechè una più elevata frequenza annua di esacerbazioni (valore medio 0.35 vs 0.30) rispetto alla corte II.

In entrambe le coorti il valore medio dello score di Brody, quello del subscore relativo alle bronchiectasie ed il FEV<sub>1</sub> risultavano significativamente diversi nei pazienti con un numero di esacerbazioni annue  $\leq$  oppure  $>$  a 0.3 (Tabella 2) sia per le singole coorti sia per i dati combinati.

Per ogni parametro, i cut-off individuati per distinguere i due gruppi di pazienti risultavano simili per entrambi le coorti (Tabella 3). Non si osservavano differenze significative tra le curve ROC degli score TC e del FEV<sub>1</sub> sia per le singole coorti sia per i dati combinati. La combinazione degli score radiologici e del FEV<sub>1</sub> non modificava la loro capacità predittiva.

In conclusione, lo studio individua cut-off dello score di Brody dell'esame TC utili ad individuare pazienti con buona funzionalità polmonare ad alto rischio di esacerbazioni polmonari fino a 10 anni dall'esame TC. Tali cut-off non risultano più efficaci nel carattere predittivo rispetto a quelli del FEV<sub>1</sub> ottenuto da un esame spirometrico prossimo all'esame TC. La combinazione dei due parametri non modifica tale risultato.

**TABLE 2** The difference in FEV<sub>1</sub> % predicted, chest CT score, and bronchiectasis score that differentiates between the frequencies of future pulmonary exacerbations

Lung disease measure	PEIT Study cohort				WI RCT Study cohort				Combined			
	Annual frequency of pulmonary exacerbations		Difference, Mean (SD)	P-value	Annual frequency of pulmonary exacerbations		Difference, Mean (SD)	P-value	Annual frequency of pulmonary exacerbations		Difference, Mean (SD)	P-value
$\leq 0.3$ , N = 30 (50%)	$> 0.3$ , N = 30 (50%)	$\leq 0.3$ , N = 34 (42%)			$> 0.3$ , N = 47 (58%)	$\leq 0.3$ , N = 64 (45%)			$> 0.3$ , N = 77 (55%)			
Mean (SD) FEV <sub>1</sub> % predicted	106.3 (11.1)	92.2 (13.6)	14.1 (12.4)	<0.001	97.2 (11.4)	86.7 (18.8)	10.5 (16.2)	0.003	101.7 (12.0)	88.9 (17.0)	12.8 (15.0)	<0.001
Mean (SD) Brody CT score	2.9 (1.1)	4.7 (2.2)	-1.8 (1.7)	<0.001	1.9 (1.9)	4.0 (3.2)	-2.1 (2.7)	<0.001	2.4 (1.6)	4.3 (2.9)	-1.9 (2.4)	<0.001
Mean (SD) Bronchiectasis score	0.3 (0.4)	0.9 (1.0)	-0.6 (0.8)	0.008	0.5 (0.7)	1.3 (1.4)	-0.8 (1.1)	<0.001	0.4 (0.6)	1.2 (1.2)	-0.7 (1.0)	<0.001

**Tabella 2** - FEV<sub>1</sub>, score TC torace, score relativo a bronchiectasie nei due gruppi di pazienti a differente frequenza di future esacerbazioni polmonari

**TABLE 3** Optimum cut-off values and area under the curve (AUC) for FEV<sub>1</sub> % predicted, chest CT score, and bronchiectasis score that differentiate between patients with  $\leq 0.3$  or  $>0.3$  annual pulmonary exacerbations

Lung disease measure	PEIT Study cohort		WI RCT Study cohort		Combined	
	Optimal cut-off	Mean (95% CI) AUC	Optimal cut-off	Mean (95% CI) AUC	Optimal cut-off	Mean (95% CI) AUC
FEV <sub>1</sub> % predicted	101.6	0.79 (0.68, 0.90)	94.1	0.67 (0.55, 0.79)	95.9	0.72 (0.64, 0.80)
Brody CT score	3.6	0.75 (0.62, 0.88)	1.9	0.74 (0.62, 0.85)	3.4	0.71 (0.62, 0.79)
Bronchiectasis score	0.4	0.69 (0.56, 0.83)	0.3	0.73 (0.62, 0.85)	0.4	0.72 (0.63, 0.80)

**Tabella 3** - Valori di cut-off e AUC relativi a FEV<sub>1</sub>, score TC torace, score relativo a bronchiectasie che differenziano tra pazienti con frequenza di esacerbazioni polmonari annue  $\leq 0.3$  o  $>0.3$

## COMMENTO DEL CLINICO

Il numero e la severità delle riasacerbazioni polmonari e la colonizzazione di alcune specie batteriche (es. *Pseudomonas aeruginosa*) sono tra i principali fattori determinanti la progressione della malattia polmonare in FC. La TC torace e l'esame spirometrico risultano ancora oggi gli strumenti „gold standard“ per lo studio e il monitoraggio della sua evoluzione da un punto di vista, rispettivamente strutturale e funzionale. È ormai noto che i danni strutturali, evidenziabili alla TC, sono presenti già in epoche precoci di vita, in pazienti anche asintomatici e con buona funzionalità polmonare.

Diversi studi, precedenti a quello proposto, avevano già indagato il ruolo della TC torace eseguita in epoche precoci, attraverso l'utilizzo di specifici score (Brody e surrogati), nell'individuare quei pazienti a maggiore rischio di esacerbazioni polmonari nelle età successive. Loeve et al., in uno studio retrospettivo di due anni su 150 pazienti (età media di esecuzione della TC di 12 anni, 5-20) mostrano che lo score TC-bronchiectasie ed il FEV<sub>1</sub> correlano indipendentemente e significativamente con il tasso annuo di successive riacutizzazioni polmonari necessitanti terapia ev (*Chest* 2011;140:178-185). Non viene però comparata la capacità predittiva dello score TC rispetto a quella del FEV<sub>1</sub>. Bortoluzzi et al. in uno studio retrospettivo di 6 anni su 83 pazienti pediatrici (età mediana di 7.8 anni) senza infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, confermano la correlazione significativa tra lo score TC (Brody II) ed il FEV<sub>1</sub> con il numero delle riacutizzazioni respiratorie negli anni successivi, evidenziando che solo lo score TC (subscore bronchiectasie) appare significativamente predittivo delle riacutizzazioni a 6 anni (*J Cyst Fibros* 2014;13:564-571).

Sanders et al. nello studio proposto, individuano specifici cut-off del Brody score in grado di individuare popolazioni di pazienti FC pediatrici, con normale funzionalità polmonare, ad alto rischio di future riacutizzazioni polmonari fino a 10 anni successivi all'esame radiologico. Né il Brody score né il subscore relativo alle bronchiectasie presentano una maggiore capacità predittiva di riasacerbazioni polmonari future rispetto al FEV<sub>1</sub>, diversamente da quanto visto negli studi precedenti. I cut-off individuati per il Brody score e del subscore relativo alle bronchiectasie sono risultati rispettivamente 3.4 e 0.4 nella differenziazione tra i pazienti con  $\leq 0.3$  o  $>0.3$  esacerbazioni polmonari annue. Tali valori appaiono molto inferiori rispetto a quelli proposti da Bortoluzzi et al. (subscore bronchiectasie pari a 17.5 per identificare pazienti a rischio di più di 3 riacutizzazioni nei successivi 6 anni). Tali discordanze riflettono probabilmente le differenze tra questo studio ed i precedenti: studio multicentrico su base RCT vs studio monocentrico retrospettivo, l'uso di score diversi, la diversa definizione di riasacerbazioni polmonari.

I risultati ottenuti da Sanders, su popolazioni omogenee e partecipanti a RCT, appaiono di maggiore forza e più corrispondenti alle popolazioni FC nelle età studiate. Nello studio sono però considerati solo le riacutizzazioni più severe trattate con terapia parenterale e non quelle trattate con terapia orale, più frequenti nella popolazione pediatrica. Non vengono inoltre menzionate le terapie di base effettuate dai pazienti (con particolare riferimento ad antinfiammatori, dornase alfa ed antibiotici per aerosol) che possono influenzare l'evoluzione clinica dei pazienti. Nessun paziente risulta invece in terapia con modulatori della proteina CFTR.

Lo studio sottolinea nelle sue conclusioni ancora una volta l'importanza in FC dell'esame spirometrico (semplice, economico, sicuro e facilmente accessibile nella routine di ogni centro rispetto all'esame TC) anche nelle sue capacità predittive e ci spinge a porre maggiore attenzione ai singoli valori di FEV<sub>1</sub> anche se "normali". Individuare specifici cut-off TC predittivi di riacutizzazioni in fasi precoci di malattia appare però importante per definire al meglio i sottogruppi di pazienti da trattare più intensivamente.

Sarebbe utile effettuare simili valutazioni anche in età prescolare e confrontarle con altre metodiche, quali ad esempio il Lung Clearance Index. L'uso dello score TC deficiata ancora, però, di un'adeguata standardizzazione, necessaria perché se ne possa ben definire il ruolo sia nella pratica clinica sia come outcome negli studi clinici.

**Fabiola De Gregorio, CRR Fibrosi Cistica, Potenza**  
(fabioladegregorio@yahoo.it)



## IL PARERE DEL METODOLOGO

Lo studio tende a ricercare quale dei test proposti (punteggio di Brody alla TAC toracica e suo sotto-score legato alle bronchiectasie vs FEV<sub>1</sub>) presenti una migliore performance di tipo diagnostico/prognostico, nel senso di individuare con maggiore accuratezza i casi di maggior rischio di esacerbazioni (soglia definita con 0,3 episodi/anno).

A questo scopo ricorre alla ROC analysis, che (si veda commento in Orizzonti FC 2 del 2016 e 3 del 2018) permette di:

- calcolare sensibilità e specificità per tutti i possibili cut-off della variabile predittiva
- identificare il migliore di questi cut-off, inteso come quello in corrispondenza del quale è massima la somma di sensibilità + specificità (e dunque minima la somma degli errori: falsi positivi + falsi negativi)
- calcolare l'area sotto la curva, che è un indice della bontà diagnostica di un test in toto, indipendentemente dalla soglia definita
- confrontare le aree sotto la curva ROC dei test utilizzati, con opportuno test statistico.

Il risultato sembra abbastanza deludente, in quanto non si evidenzia alcuna differenza significativa tra i test messi a confronto, nella predizione delle esacerbazioni polmonari; sia confrontando, per la variabile dipendente, valori superiori alla mediana vs valori ad essa inferiori, sia utilizzando come soglia il primo e il terzo quartile. Questo risultato tende a sottolineare il fatto che il FEV<sub>1</sub>, nella sua semplicità ed economicità, e con tutti i suoi limiti, resta un test ancora assai valido per la prognosi relativa alle esacerbazioni.

**Roberto Buzzetti, Bergamo**  
(robuzze@gmail.com)

## IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

La FC è una malattia progressiva, con una storia naturale di un inesorabile declino delle strutture e della funzione polmonare. La corretta gestione dei Pazienti FC rende necessaria una accurata valutazione del grado di coinvolgimento delle strutture polmonari mediante *Imaging*.

Nel campo dell'*Imaging* polmonare in FC, la TC ha assunto un ruolo predominante, in grado di fornire utili *outcome* per gli studi clinici sulla progressione della malattia polmonare. Numerosi studi hanno dimostrato come l'*Imaging* TC sia più sensibile ad identificare la progressione delle alterazioni strutturali polmonari in FC rispetto ai test di funzionalità polmonare (1).

Le immagini TC forniscono informazioni sulla severità della malattia quantificando parametri correlati con il danno polmonare strutturale. I marker più importanti da quantificare nel TC polmonare sono le bronchiectasie, l'ispessimento delle pareti bronchiali, gli impatti di muco e l'intrappolamento aereo (2).

La necessità di quantificare il grado di danno polmonare ha portato allo sviluppo di numerosi scores che hanno dimostrato una buona riproducibilità, in grado di riflettere la severità clinica del coinvolgimento polmonare, con una buona correlazione con i test di funzionalità polmonare e con i marker d'infiammazione locale, estrapolati dal lavaggio bronchiolo-alveolare. Inoltre una buona correlazione è stata dimostrata con i veri *outcomes* della malattia, quale la sopravvivenza, la qualità di vita e le esacerbazioni polmonari (3).

La ricerca si è anche concentrata sull'individuazione di *biomarker* in grado di identificare i pazienti più a rischio di sviluppare delle esacerbazioni, che rappresentano condizioni peggiorative della funzione respiratoria.

Proprio su quest'ultimo *outcome*, l'articolo di Don B. Sanders, pubblicato sulla rivista *Pediatric Pulmonology* (2018;53:1369–1377), effettuato su due coorti di pazienti FC relativamente sani (età media 11,1 anni), individua dei cut-off relativi al FEV1% ed al Brody score che permettono di distinguere un diverso rischio per future esacerbazioni polmonari (> di 0.3 o < di 0.3 all'anno), in un periodo di follow-up di circa 10 anni.

Lo studio ha confermato che anche in una coorte di pazienti FC relativamente sani, l'insorgenza di esacerbazioni che richiedono trattamento antibiotico non è infrequente, potenzialmente capace di comportare una progressiva perdita del FEV1%. Per tale motivo la individuazione di soggetti a rischio di sviluppare esacerbazioni, che possano giovare di trattamenti profilattici che riducano tale rischio, diventa importante.

Inoltre tale studio ha dimostrato che lo score Brody e il FEV1% hanno la stessa capacità di individuare questi pazienti e che i cut-off individuati per lo score Brody, in grado di differenziare i pazienti a maggior o minor rischio di esacerbazioni future, sono simili in due diverse coorti di pazienti con FEV1 normale (*PEIT*: Pulmozyme Early Intervention Trial and *WI RCT*: Wisconsin Randomized Clinical Trial of CF Newborn Screening).

Un dato poco notato in tale studio è che lo score è stato effettuato da 3 Radiologi in maniera indipendente, ma viene riportato un valore unico, media tra i valori di ciascun lettore. Non vengono riportate le differenze di score tra i vari lettori. Tuttavia i valori elevati di deviazione standard rispetto alle medie suggeriscono differenze significative tra le varie letture. Ciò introduce uno dei limiti principali di tali metodi semi-quantitativi, che oltre a richiedere un discreto tempo di lettura, sono operatori-dipendenti.

Tale limite ha portato alla ricerca di metodi automatizzati per la quantificazione delle lesioni in FC, il più noto un approccio morfometrico creato utilizzando una griglia proiettata sulle immagini TC, noto come il Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for CF (PRAGMA-CF) scoring system. Tale metodo valuta le alterazioni strutturali principali (anomalie delle vie aeree ed aree di bassa densità) come frazione percentuale rispetto al volume polmonare totale (4). Tale metodo

valutativo ha il vantaggio di esprimere in maniera percentuale rispetto al totale il grado di alterazione polmonare, quindi riesce ad essere più facilmente apprezzabile dai clinici rispetto ai punteggi degli altri score, non legati al volume polmonare. Inoltre vi sono degli studi in fase avanzata che permetteranno l'applicazione del PRAGMA-CF in maniera automatica, utilizzando gli sviluppi dell'Intelligenza Artificiale nel campo della medicina, mediante gli algoritmi di *machine learning* e *deep learning*.

Recentemente è stato sviluppato un altro sistema di scoring per la valutazione automatizzata delle vie aeree e delle arterie polmonari (AAR: Artery-Arway Ratio), che permette un'analisi automatica delle bronchiectasie e dello spessore delle pareti bronchiali (5).

In attesa di un'applicazione generale di tali sistemi automatici, l'utilizzo di referti strutturati appare essere la soluzione più costo-efficace, in grado di ridurre il numero di informazioni perse rispetto ad un referto libero, con una forte correlazione con il CF-CT score (derivato dal Brody score), in grado di fornire delle informazioni semi-quantitative (6).

Sebbene i nuovi protocolli TC a bassa dose abbiano ridotto in maniera significativa la dose radiante cui viene esposto il Paziente, cionondimeno il rischio cumulativo non è trascurabile, soprattutto per il progressivo aumento della sopravvivenza dei Pazienti FC. Ciò pone dei limiti nell'utilizzo della TC per controlli a breve termine, in caso di valutazione della risposta alla terapia nelle esacerbazioni polmonari, o per la valutazione di trials in caso di terapie specifiche dedicate alla FC. Per tale motivo negli ultimi anni alcuni Autori hanno esplorato le potenzialità della Risonanza Magnetica (RM) nella valutazione delle alterazioni polmonari nel Paziente FC.

Sebbene la struttura polmonare, ricca di aria e povera di protoni, sia poco adatta allo studio RM, i miglioramenti tecnologici hanno consentito di sviluppare dei protocolli di studio in grado di offrire delle informazioni morfologiche quasi equivalenti a quelle offerte dalla TC. Inoltre, la RM grazie a delle sequenze dedicate, è in grado di offrire non solo informazioni morfologiche ma anche funzionali polmonari, queste ultime con potenzialità informative elevate ancora da esplorare, soprattutto difficilmente ottenibili con la TC.

L'acronimo VIPS (Ventilazione, Infiammazione, Perfusione e Struttura) indica le potenzialità informative della RM, in grado quindi di fornire informazioni non solo sulla struttura polmonare, ma anche sul livello d'infiammazione, sulla ventilazione e perfusione polmonare. Proprio su questo progetto, il gruppo di studio Treviso-Amsterdam (Morana G, Bertolo S., Ros M, Colzani G e Ciet M) hanno presentato una proposta di studio alla Fondazione FC, ottenendo un grant di ricerca (FFC#26/2019: "Standardized Ventilation Inflammation Perfusion and Structure (VIPS) MRI platform for monitoring Cystic Fibrosis Lung Disease") che utilizzando un protocollo di studio basato su sequenza sia morfologiche che funzionali (DWI, Fourier-Decomposition) mira a sviluppare un protocollo di studio RM del polmone nei Pazienti FC in grado di fornire informazioni dettagliate sulle alterazioni morfologiche e funzionali in corso di malattia FC, permettendo di valutare non solo la progressione di malattia ma anche e soprattutto consentendo di effettuare controlli a breve distanza, grazie alla assenza di radiazioni ionizzanti, così da valutare l'effetto della terapia antibiotica in caso di esacerbazione o l'efficacia delle nuove terapie specifiche.

**Giovanni Morana, Silvia Bertolo, Radiologia Diagnostica, Ospedale Ca' Foncello, Treviso  
(giovanni.morana@aulss2.veneto.it)**

## Riferimenti bibliografici:

1. De Jong P, Nakano Y, Lequin M, Mayo J, Woods R, Pare P, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2004; 23(1):93-97
2. Szczesniak R, Turkovic L, Andrinopoulou ER, Tiddens HAWM. Chest imaging in cystic fibrosis studies: What counts, and can be counted?. *J Cyst Fibros*. 2017;16(2):175-185. doi:10.1016/j.jcf.2016.12.008
3. Calder AD, Bush A, Brody AS, Owens CM. Scoring of chest CT in children with cystic fibrosis: state of the art. *Pediatr Radiol*. 2014;44(12):1496-1506. doi:10.1007/s00247-013-2867-y
4. Rosenow T, Oudraad MC, Murray CP, et al. PRAGMA-CF. A Quantitative Structural Lung Disease Computed Tomography Outcome in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1158-1165. doi:10.1164/rccm.201501-0061OC
5. Kuo W, de Bruijne M, Petersen J, et al. Diagnosis of bronchiectasis and airway wall thickening in children with cystic fibrosis: Objective airway-artery quantification. *Eur Radiol*. 2017;27(11):4680-4689. doi:10.1007/s00330-017-4819-7
6. G. Barattin, S. Bertolo, H. Tiddens, G. Morana, E. Andrinopoulou, P. Ciet. CF-SCRIBE study: cystic fibrosis structured radiology report, standardisation of CT reporting in patients with pulmonary cystic fibrosis (CF). *ECR 2018 / C-1496*



## LE CARATTERISTICHE ED I VANTAGGI DEGLI STUDI DI FASE 4

Gli studi di fase III, condotti in un campione ridotto di pazienti, hanno la limitazione di avere meno probabilità di osservare gli eventi avversi più rari dei farmaci (ad esempio con frequenza  $< 1$  su 1.000) e possono non esplorare in maniera completa i loro potenziali benefici.

Gli studi di fase IV (*post-marketing*) sono quelli condotti dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco da parte delle autorità competenti quali la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e la European Medicine Agency (EMA) in Europa. L'obiettivo è quello di studiare su larga scala e senza le limitazioni di setting dei trials clinici la sicurezza dei farmaci (PASS = Post-Authorization Safety Studies) e la loro efficacia (PAES = Post-Authorization Efficacy Studies).

La Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano (o ICH, dall'inglese "*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*") è un progetto che riunisce le autorità preposte alla regolamentazione dei farmaci in Europa, Giappone e USA ed esperti dell'industria farmaceutica per discutere gli aspetti tecnici e scientifici della registrazione dei prodotti farmaceutici. Lo scopo della ICH è quello di ridurre o evitare la necessità di duplicare le prove effettuate durante la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci, raccomandando modi per raggiungere una maggiore armonizzazione nell'interpretazione ed applicazione delle linee guida tecniche e dei requisiti per la registrazione del prodotto. L'armonizzazione dovrebbe portare a:

- un utilizzo più economico delle risorse umane, animali e materiali
- favorire l'eliminazione di ritardi non necessari nella disponibilità di nuove medicine
- mantenere la salvaguardia su qualità, sicurezza ed efficacia
- creare vincoli per proteggere la salute pubblica.

Il principale esito della ICH sono state le linee guida di buona pratica clinica (Good clinical Practice). Le linee guida ICH sono state adottate come legge in numerosi paesi, mentre dalla FDA vengono usate solo come guide. La linea guida E1 della ICH ha presentato un set esaustivo di regole per il monitoraggio della sicurezza dei farmaci utilizzati nei "trattamenti a lungo termine" di malattie *non-life-threatening*, intendendo per "lungo termine" un uso del farmaco continuativo o intermittente per un periodo superiore a 6 mesi. Essa sottolinea come nei trials placebo-controllati sia importante che la frequenza degli eventi avversi registrati nei gruppi trattati venga messa a confronto con quella degli stessi eventi nella popolazione generale, unico modo per ottenere un dato attendibile di rischio di evento avverso correlato al farmaco.

I PASS e PAES devono essere programmati con un campione di popolazione in studio appropriatamente calcolato, in modo da ottenere stime abbastanza precise di incidenza e prevalenza degli eventi avversi o, meglio, per dimostrare differenze significative nell'incidenza/prevalenza di eventi avversi tra pazienti trattati col farmaco e popolazione generale, nella quale determinati sintomi possono insorgere anche per altre condizioni.

Con uno studio di fase IV ben condotto possono essere definite stime molto più precise di incidenza e prevalenza di eventi avversi in una determinata popolazione rispetto a quanto si possa fare con un sistema di vigilanza basato sulla segnalazione spontanea di eventi avversi, anche perché in quest'ultimo caso è anche meno controllabile il numero di persone che assumono il farmaco e la durata del trattamento.

Per avere una potenza di studio adeguata occorre in genere includere nello studio migliaia di pazienti che devono utilizzare il farmaco per un adeguato periodo. Questo significa che è impossibile definire in maniera attendibile il profilo di sicurezza di farmaci usati solo per patologie rare, quindi su un numero limitato di malati, nei quali, tra l'altro, la comparsa di sintomi confondibili con eventi avversi può anche avere una base genetica.

La linea guida E8 della ICH definisce la fase più avanzata degli studi di fase IV come "fase dell'uso terapeutico". In questa fase il focus principale viene spostato dalla sola valutazione della sicurezza al più ampio rapporto rischio/beneficio. I suoi scopi sono:

- perfezionare le conoscenze sul rapporto rischio/beneficio dell'uso del farmaco nella popolazione generale o in specifiche popolazioni o ambienti
- identificare reazioni avverse meno comuni;
- perfezionare le raccomandazioni sui dosaggi attraverso studi comparativi di *effectiveness*;
- esecuzione di studi, che abbiamo come esito la mortalità e la morbilità, e di studi con altri *endpoint* secondari e di studi di farmacoeconomia.

In aggiunta alla valutazione del rischio premarketing fatta dagli studi di fase III, per gli studi post-marketing la "*Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*" della FDA fornisce linee guida sull'identificazione di segnali di sicurezza, sulla valutazione farmaco-epidemiologica, sull'interpretazione dei segnali di sicurezza e sviluppo di un piano di

farmacovigilanza, tramite studi osservazionali non randomizzati relativi all'uso di un prodotto farmacologico nella *real life*, per i quali vengono fornite linee di indirizzo per il disegno, la struttura e la conduzione.

L'EMA in una *position paper* ha sottolineato l'importante ruolo che i PASS hanno nella protezione della salute pubblica, con la rapida segnalazione di rilevanti effetti avversi da farmaco e con l'invio alle autorità competenti dei report finali. Per il format e il contenuto di questi l'EMA ha fornito delle linee guida. Queste, in particolare:

- stressano molto il concetto di adeguato calcolo del *sample size*, che possa garantire precisione statistica nel calcolo del rischio di eventi avversi; tutte le valutazioni utilizzate per il suo calcolo negli studi dovrebbero essere descritte e giustificate;
- si focalizzano sulla scrittura del report finale in modo che questo supporti la consistenza delle informazioni fornite e faciliti la loro valutazione.

Le linee guida della *Good Pharmacovigilance Practices (GVP)* dell'EMA dichiarano come le leggi europee supportino gli obiettivi della farmacovigilanza di prevenire danni da eventi avversi derivanti dall'uso autorizzato di prodotti medicinali e di promuovere un loro uso sicuro ed efficace.

L'importanza della farmacovigilanza per la protezione dei pazienti è anche supportata dallo *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP)*, creato dall'EMA come parte integrante della *European Risk Management Strategy*. Le linee guida della GVC mostrano in dettaglio i metodi per i PASS, che devono essere integrati con la guida ENCePP, nel rispetto degli standard metodologici in farmacoepidemiologia. Viene sottolineato come gli studi di farmacoepidemiologia siano necessari per ottenere da pazienti e familiari dati su esposizione, endpoints, potenziali *confounders*, etc. necessari per valutare il rischio associato all'assunzione di farmaci e i fattori a questo correlati (dose, durata esposizione, caratteristiche dei pazienti). Questi studi devono essere appropriatamente pianificati seguendo i protocolli definiti dall'EMA e devono essere preferibilmente controllati.

Per lo studio della sicurezza dei farmaci possono essere utili anche metanalisi di trials rilevanti e di studi osservazionali, appropriatamente disegnati e selezionati. Un'altra fonte importante può essere rappresentata dai database sanitari automatizzati, che hanno il vantaggio di poter includere nella ricerca un gran numero di pazienti e come limitazione principale la scarsa durata del follow-up e la mancanza di dati clinici o di laboratorio rilevanti e necessari.

Infine si deve dare importanza all'uso di metodi statistici adeguati (cosa di cui spesso gli studi di fase IV sono carenti), che facciano analisi tenendo conto di fattori influenti sui potenziali eventi avversi quali durata dei trattamenti e presenza di altri fattori di rischio.

La direttiva 2010/84/EU (articolo 22a) riporta che le autorità competenti possono imporre al titolare dell'autorizzazione al marketing di condurre PASS o PAES in caso, rispettivamente, di dubbi circa la sicurezza di un farmaco autorizzato, o se nuove conoscenze sulla malattia necessitano di una revisione della sua efficacia. Questa direttiva prende in considerazione la presentazione di report periodici di aggiornamento sulla sicurezza, la rilevazione di segnali di aumentato o nuovo rischio di eventi avversi che possa alterare il rapporto costo/beneficio di un trattamento, e, infine, la procedura urgente per un'eventuale sospensione o revoca dell'autorizzazione al marketing.

L'articolo 107 del capitolo 4 sottolinea come non ci debbano essere conflitti di interesse nella conduzione dei PASS, che non andrebbero condotti da coloro che promuovono l'uso del medicinale né da professionisti che ricevono compensi per la partecipazione allo studio che vadano oltre il semplice rimborso spese o il compenso per il tempo-lavoro dedicato allo studio.

I PAES vengono definiti dalle linee guida EMA come studi condotti su farmaci usati per indicazioni terapeutiche autorizzate per integrare i dati disponibili di efficacia alla luce di incertezze scientifiche o aspetti di evidenza di benefici che possono insorgere dopo l'autorizzazione al marketing. Dovrebbero essere realizzati preferenzialmente sotto forma di studi randomizzati, in modo da evitare potenziali bias legati a fattori confondenti. Tuttavia in alcune situazioni è giustificabile l'uso di studi non randomizzati (es. randomizzazione non fattibile o non etica, outcomes rari o prevedibili, etc.), in questi casi nel disegno e conduzione dello studio bisogna adottare delle misure per minimizzare limiti e bias. Sono possibili PAES osservazionali per lo studio di caratteristiche di pazienti e patologie associate che possono influenzare la risposta a farmaci e la loro interazione, qualora questo non sia fattibile prima della fase di commercializzazione. Sono fortemente raccomandati studi "controllati", che favoriscono l'interpretazione e attendibilità dei risultati. Da ribadire nuovamente l'adeguato calcolo del *sample size* per garantire una adeguata potenza dello studio.

## OSSERVAZIONI E CRITICITÀ SU PASS E PAES

- PASS e PAES sono spesso manovre commerciali, come recentemente sottolineato da articoli pubblicati sul BMJ, pertanto le Commissioni Etiche devono porre particolare attenzione a quest'aspetto in relazione alle loro approvazioni.
- Gli studi di tipo osservazionale da registro possono avere rilevanti limitazioni, pertanto è stato stressato il concetto che questi studi devono essere pianificati accuratamente con obiettivi predefiniti e un piano dettagliato per l'analisi statistica. In accordo con le linee guida EMA gli organi regolatori possono richiedere ai titolari dell'autorizzazione al marketing l'istituzione di registri post-autorizzazione per raccogliere dati di sicurezza ed efficacia su larga scala (*effectiveness*). Il registro necessita di un'accurata definizione degli *outcomes*, di come ottenere completezza dei dati di sicurezza ed efficacia, dei sistemi informatici utilizzati, delle competenze statistiche, etc.
- Relativamente ai protocolli di PASS e PAES sottoposti alle Commissioni Etiche è stato stabilito che questi studi, generalmente, non dovrebbero presentare grosse problematiche etiche poiché i pazienti vengono trattati con terapie standard e, anche in caso di studi randomizzati, la comparazione viene fatta tra due terapie standard o tra due





dosaggi della stessa terapia per una migliore definizione del profilo rischio/beneficio; questo fa sì che essi si prestino all'arruolamento di un gran numero di pazienti

- L'arruolamento in questo tipo di studi presuppone l'assenza di valide alternative terapeutiche e l'assenza nello stesso centro di trials già effettuati su nuove potenziali valide alternative terapeutiche. I requisiti etici prevedono che ai pazienti arruolati in un PASS o PAES ed eleggibili per l'arruolamento in uno studio controllato su un nuovo farmaco per la loro patologia deve essere offerta la possibilità di partecipare allo studio controllato.
- PASS e PAES non devono promuovere l'uso di un determinato prodotto farmaceutico e lo sponsor deve fornire il farmaco, tenendo in considerazione che quando lo studio finisce il costo del farmaco dovrà essere a carico del sistema sanitario nazionale se il paziente dovesse continuare lo stesso trattamento.
- I ricercatori devono arruolare in questi studi solo pazienti già trattati col farmaco studiato in accordo con la pratica clinica usuale.

Se il PASS o PAES proposto è coerente ai requisiti scientifici standard ed etici e viene realizzato in presenza di adeguato consenso informato dei pazienti eleggibili, l'approvazione della Commissione Etica viene concessa, anche in presenza di concomitanti ed evidenti scopi commerciali. La Commissione Etica invece non ha la necessaria competenza per fare valutazioni farmaco-economiche.

In conclusione, è necessario che le autorità competenti nazionali e internazionali intervengano nella promozione dei PASS e PAES in caso di reali necessità, bloccando al contempo le mere manovre commerciali. Un'attività sinergica delle autorità competenti e delle Commissioni Etiche dovrebbe essere intrapresa, in accordo con la nuova regolamentazione del parlamento europeo sui trials clinici sui prodotti medicinali per uso umano.

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

#### Riferimenti bibliografici

- Cesana BM, Biganzoli EM. Phase IV studies: some insights, clarifications, and issues. *Current Clinical Pharmacology* 2018; 13:14-20



# CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: **M. Conese**

*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 lungo 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.*

*L'intervento di questa Capsula del tempo è a firma di Nicola Ivan Lorè, attualmente Project Leader presso l'Ospedale San Raffaele di Milano. Il Dott. Lorè ha una vasta esperienza in biotecnologie, genetica dei modelli murini e immunologia. Durante e dopo il suo dottorato, in periodi svolti anche presso istituzioni estere (Institut Pasteur de Lille in Francia, Università di Tel Aviv in Israele, Wellcome Trust Centre for Human Genetics a Oxford, Regno Unito), ha messo a punto e studiato vari modelli di infezione cronica con diverse specie batteriche (inclusa *P. aeruginosa*) rilevanti per la FC, identificando un asse immunologico (basato sull'IL-17) coinvolto nella patogenesi della malattia polmonare FC. In questo intervento, Lorè commenta un articolo che mette a confronto la flora batterica del cosiddetto "microbiota" intestinale in neonati FC con quella di neonati non FC durante il primo anno di vita, andando a identificare una sorta di "firma" batterica che parrebbe associata con le manifestazioni di esacerbazione polmonare grazie ad una possibile modulazione del sistema immunitario. Inoltre, questa ricerca potrebbe avere delle ricadute future nel trattamento di questi soggetti con probiotici in una fase molto precoce della malattia respiratoria ed intestinale.*

## LA RIPROGRAMMAZIONE IMMUNE NEI SOGGETTI FC È MODULATA DALLA FLORA MICROBICA INTESTINALE

### ALTERED STOOL MICROBIOTA OF INFANTS WITH CYSTIC FIBROSIS SHOWS A REDUCTION IN GENERA ASSOCIATED WITH IMMUNE PROGRAMMING FROM BIRTH

**Antosca KM, Chernikova DA, Price CE, Ruoff KL, Li K, Guill MF, Sontag NR, Morrison HG, Hao S, Drumm ML, MacKenzie TA, Dorman DB, Feenan LM, Williams MA, Dessaint J, Yuan IH, Aldrich BJ, Moulton LA, Ting L, Martinez-Del Campo A, Stewart EJ, Karagas MR, O'Toole GA, Madan JC**  
*J Bacteriol* 2019 201(16):e00274-19

Il genere umano è colonizzato da trilioni di batteri, archea, funghi e virus che sono indicati collettivamente con il termine "microbiota". Questi microbi sono storicamente chiamati anche commensali e sono in continuo contatto con la maggior parte degli strati epiteliali del corpo umano, come la cute, la cavità orale, il tratto gastro-intestinale e le vie respiratorie. In particolare nel tratto gastro-intestinale risiede il più ampio numero di comunità batteriche che compongono il "microbiota" umano, il quale è stato stimato in più di 100 trilioni di cellule batteriche. I recenti avanzamenti tecnologici nel campo delle "omiche" e biologia sistemica, hanno permesso una migliore comprensione della diversità e complessità del microbiota umano. Per esempio il "microbioma", il quale termine indica il numero complessivo di geni presenti in ogni membro del microbiota, contiene un numero di geni cento volte superiore a quello presente nel genoma umano<sup>1,2</sup>. Recenti studi hanno dimostrato che il microbiota possa giocare un ruolo chiave sia nell'omeostasi tissutale (per es. a livello dell'intestino) che nelle condizioni patologiche sistemiche. L'interazione tra "ospite" umano ed il suo "microbiota" è reciprocamente vantaggiosa (per es. simbiotica) grazie al fatto di essere il risultato co-evolutivo di milioni di anni<sup>3</sup>. Esperimenti su animali denominati "germ-free", a causa della completa deplezione del microbiota, hanno mostrato come la presenza della comunità microbica sia protettiva

nei confronti delle infezioni respiratorie<sup>4</sup>. Inoltre un malsano squilibrio delle varie specie microbiche del “microbiota”, spesso definito come “disbiosi”, risulta essere associato a varie malattie con differenti eziologie, come ad esempio nelle malattie infiammatorie intestinali, autoimmunità, malattie metaboliche e cancro. Anche nella Fibrosi Cistica (FC), la composizione del microbiota sembra variare tra soggetti con una peggiore progressione della malattia (per es. a livello polmonare) e soggetti che esprimono una malattia più lieve. Inoltre, pazienti FC in età adolescenziale mostrano una “disbiosi” fecale, caratterizzata da un’elevata presenza di *Proteobacteria* rispetto a soggetti sani (*Matamouros S*)<sup>5,6</sup>. In generale, tutte queste evidenze suggeriscono che l’alterazione del microbiota possa influenzare il decorso di una malattia, come ad esempio in FC, attraverso la sua interazione ed il suo effetto sul sistema immunitario dell’ospite.

In Fibrosi Cistica la letteratura emergente ci suggerisce un’inaspettata connessione tra il microbiota del tratto gastrointestinale e la funzione respiratoria. A supporto di questa tesi, gli autori dello studio che presentiamo hanno precedentemente osservato, in una piccola sotto-popolazione di soggetti FC, che una comunità microbica alterata nell’intestino, ma non nel microbiota respiratorio, mostra una significativa associazione all’aumento delle future esacerbazioni polmonari in età precoce<sup>6</sup>. In questo contesto, risulta essere di interesse per la comunità FC comprendere se le alterazioni del microbiota in pazienti ai primi mesi di vita possa essere associata ad un decorso peggiore della malattia polmonare.

Gli autori dell’articolo qui proposto<sup>7</sup>, cercano di dare risposta a questa domanda attraverso: i) l’analisi del microbiota presente in una ben descritta coorte di pazienti con FC nel primo anno di vita (Dartmouth Cystic Fibrosis Infant and Children Cohort) ed una coorte di soggetti controllo con età comparabile (New Hampshire Birth Cohort Study) e ii) lo sviluppo di un modello cellulare *in vitro* per valutare l’attività pro- o anti-infiammatoria di particolari comunità microbiche osservate nella popolazione FC.

Per esaminare l’impatto della malattia FC sulla diversità microbica intestinale gli autori hanno valutato e seguito l’indice denominato “Shannon Diversity Index”, in soggetti a 6 settimane, 4, 6, 9 e 12 mesi dalla nascita. I dati mostrano una significativa differenza nella composizione del microbiota presente nelle feci di bambini neonati con FC rispetto al gruppo controllo sin dai 4 mesi di età. Successivamente gli autori hanno valutato se potenziali co-varianti cliniche (es. presenza dell’allattamento al seno, insufficienza pancreatica o esacerbazioni polmonari) potessero essere associate alla variazione della comunità microbica tra i campioni, valutata attraverso l’indice denominato “Beta Diversity”. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata nella composizione della comunità microbica fecale nei pazienti FC allattati al seno rispetto a quelli nutriti con latte artificiale, nonostante queste diversità erano state osservate all’interno della popolazione non affetta da FC e di controllo. L’insufficienza pancreatica non è stata identificata come fattore rilevante per l’alterazione del microbiota negli infanti con FC, anche in questo caso rispetto ai soggetti della popolazione controllo. Al contrario e come suggerito precedentemente dagli autori stessi, è emersa una significativa associazione tra la composizione microbica fecale e le esacerbazioni polmonari nella coorte di pazienti con FC.

Basandosi su queste osservazioni, gli autori hanno valutato la composizione tassonomica tra pazienti FC e pazienti controllo per i 20 maggiori “Taxa” che descrivevano almeno lo 85-88% della diversità batterica in entrambi i gruppi. Non sono stati osservati macroscopici cambiamenti delle comunità microbiche tra le due coorti di soggetti, nonostante una lieve diversificazione sia stata osservata a 12 mesi. Allo stesso tempo, gli autori hanno mostrato chiaramente che solo la relativa abbondanza di specie di *Bacteroides* risultava variare a tutti i tempi osservati (Fig. 1).

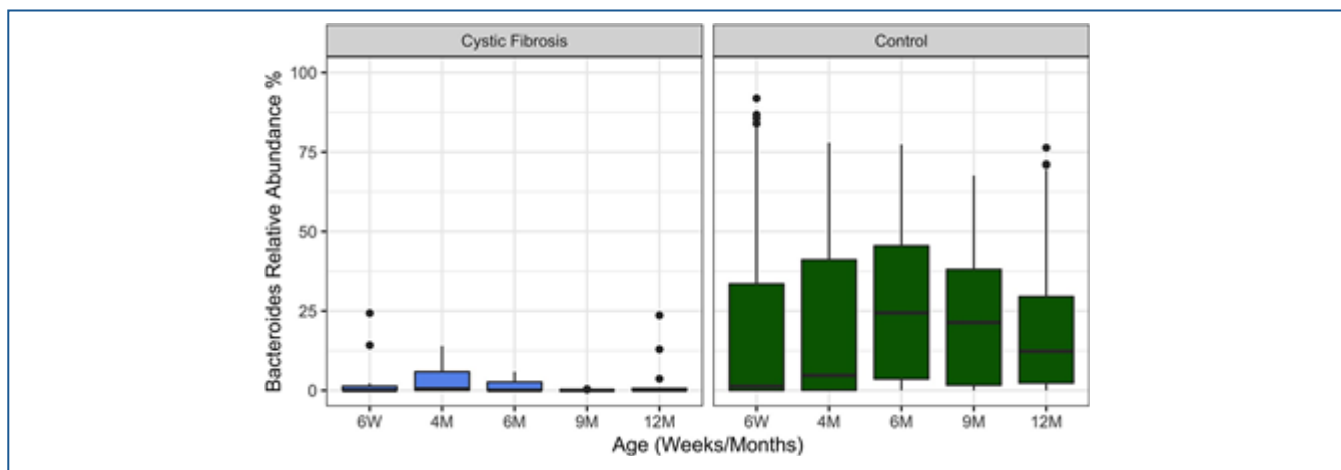


Fig. 1. Abbondanza relativa di *Bacteroides* in soggetti FC e controllo durante il primo anno di vita. I neonati con FC hanno significativamente livelli più bassi di *Bacteroides* nelle loro feci rispetto ai neonati controllo ( $P < 0.001$ ) (Figura 6 della ref. 7)

I *Bacteroides* risultano dalla letteratura avere un ruolo chiave nel ridurre l’infiammazione sistemica come ad esempio a livello delle vie aeree. Dunque, la relativa riduzione delle diverse specie di *Bacteroides* riscontrata nei neonati FC ha spinto gli autori ad ipotizzare che la riduzione di questi microbi immuno-modulatori potesse essere legata ad una maggiore infiammazione a livello respiratorio o più in generale a livello sistemico. Per valutare questo, una linea cellulare derivata da epitelio intestinale umano (Caco-2) deficiente per il canale CFTR e la corrispettiva linea isogena “wild type” sono state messe a contatto con quantità fisse del ceppo *Bacteroides thetaiotaomicron* (VPI) sia a livello basolaterale che a livello apicale in diverse condizioni sperimentali. L’obiettivo finale è stato quello di comprendere se la presenza di VPI potesse ridurre la secrezione di marcatori pro-infiammatori come ad esempio la citochina chiamata Interleuchina-8 (IL-8). Gli autori hanno osservato che il contatto dal

lato cellulare apicale con VPI e con il surnatante sterile del terreno di cultura batterico risultava ridurre la secrezione di IL-8 sia a livello apicale che a livello basolaterale (Fig. 2). Da notare come questi risultati siano stati confermati anche utilizzando un isolato clinico FC di *Bacteroides* (ceppo 7764). In generale questi dati indicano che i *Bacteroides* possono ridurre la secrezione di IL-8 in condizioni pro-infiammatorie e modulare in modo differente la secrezione di IL-8 a livello apicale o basolaterale.

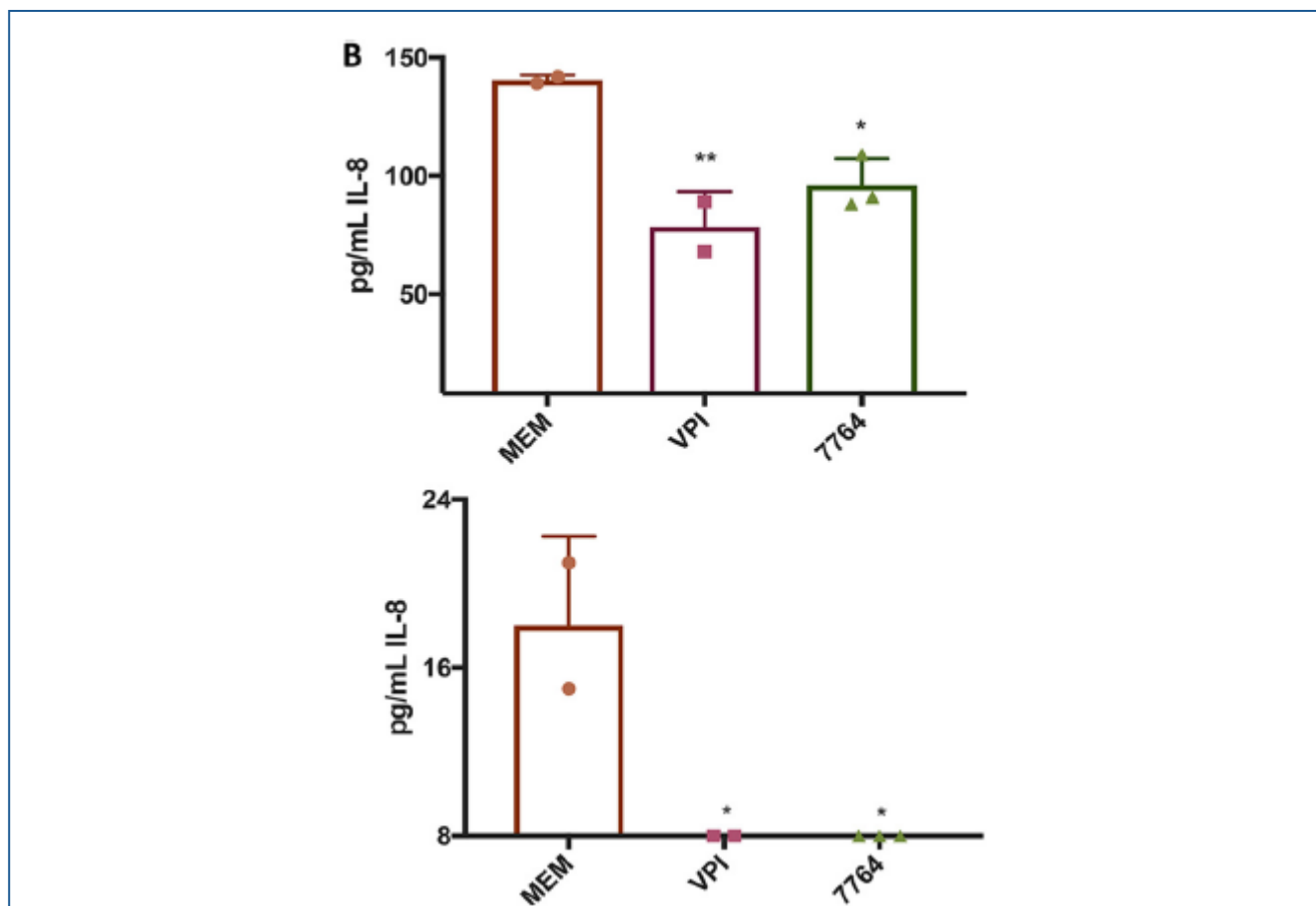


Fig. 2. Modulazione della produzione di IL-8 da parte delle cellule intestinali Caco-2 in seguito al trattamento con VPI o con il ceppo 7764. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  verso il controllo (medium di coltura MEM) (Fig. 7B della ref. 7)

Nel complesso questo studio suggerisce che il microbiota intestinale dei neonati con FC risulta essere differente rispetto a quello del gruppo controllo dalle 6 settimane di vita fino all'anno di età. Questa differenza è caratterizzata da una significativa riduzione di varie specie *Bacteroides*, ma non di altre, suggerendo che la malattia FC potrebbe alterare il microbioma intestinale in modo relativamente specifico fin dai primi giorni di vita. In aggiunta, la riduzione delle varie specie di *Bacteroides* potrebbe avere un forte potere immuno-modulante non solo nell'intestino ma anche a livello sistemico (visto che l'IL-8 viene ridotta anche a livello basolaterale). Bisogna anche osservare che quest'ultima ipotesi andrebbe confermata con ulteriori esperimenti in modelli animali FC per valutare in dettaglio il meccanismo biologico dietro a questa immuno-modulazione.

Più in generale, questo studio, assieme a lavori precedenti, conferma che interventi terapeutici, che mirino a ristabilire una composizione del microbiota intestinale FC simile ai soggetti non affetti da malattia, possano avere un potenziale impatto sulle esacerbazioni polmonari. In questo contesto, è stato dimostrato che il trattamento con "probiotici" in FC possa ridurre la frequenza delle esacerbazioni polmonari e migliorare l'infiammazione gastrointestinale<sup>8</sup>. Come suggerito dagli autori, solo un futuro studio longitudinale clinico, che congiunga "probiotici" con trattamenti supplementari con organismi *Bacteroides* in pazienti con microbiota alterato nei primi anni di vita, potrebbe chiarire il reale impatto terapeutico di questa scoperta.

**Nicola Ivan Lorè, Ospedale San Raffaele, Milano**  
([lore.nicolaivan@hsr.it](mailto:lore.nicolaivan@hsr.it))

#### Riferimenti bibliografici

1. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234
2. Palm NW, et al. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol*. 2015 Aug;159(2):122-127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014
3. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*.



- 2009 May;9(5):313-23. doi: 10.1038/nri2515
4. Brown RL, Sequeira RP, Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat Commun.* 2017 Nov 15;8(1):1512. doi: 10.1038/s41467-017-01803-x
  5. Rogers GB, Narkewicz MR, Hoffman LR. The CF gastrointestinal microbiome: Structure and clinical impact. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Oct;51(S44):S35-S44. doi: 10.1002/ppul.23544
  6. Hoen AG, et al. Associations between Gut Microbial Colonization in Early Life and Respiratory Outcomes in Cystic Fibrosis. *J Pediatr.* 2015 Jul;167(1):138-47.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.049
  7. Antosca KM, et al. Altered Stool Microbiota of Infants with Cystic Fibrosis Shows a Reduction in Genera Associated with Immune Programming from Birth. *J Bacteriol.* 2019 Jul 24;201(16):e00274-19. doi: 10.1128/JB.00274-19
  8. Neri LCL, Taminato M, Silva Filho LVRF. Systematic Review of Probiotics for Cystic Fibrosis Patients: Moving Forward Systematic Review of Probiotics for Cystic Fibrosis Patients: Moving Forward. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Mar;68(3):394-399

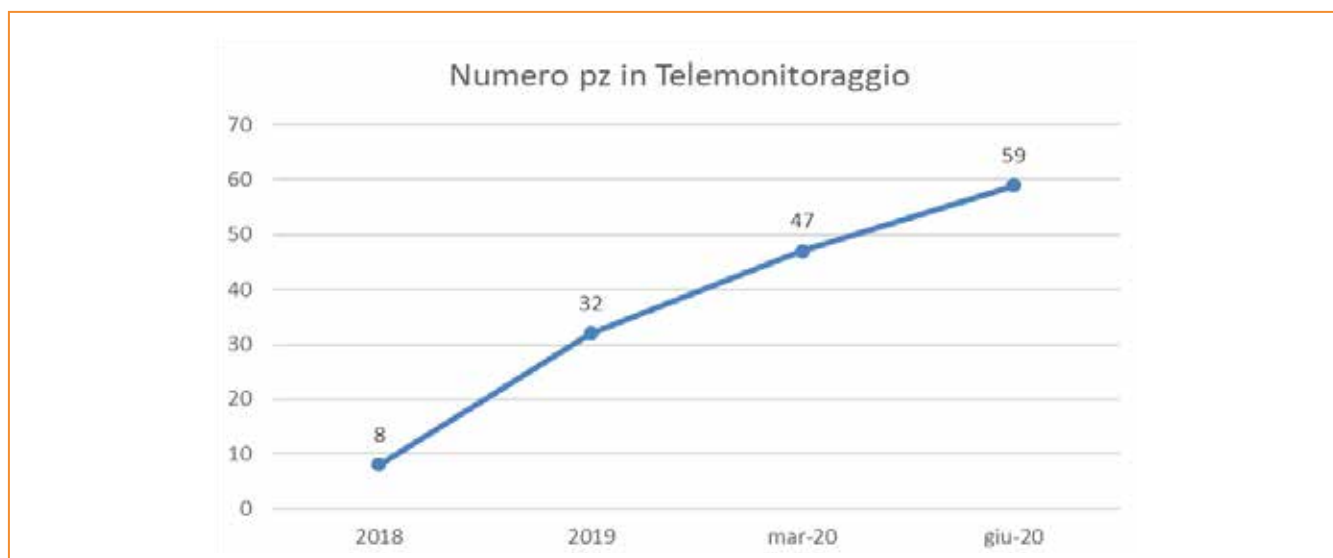


# NOVITÀ DALLA SIFC

## TELEMEDICINA IN FIBROSI CISTICA AI TEMPI DEL COVID-19

L'attuale pandemia da COVID-19 ha costretto molti Centri Italiani Fibrosi Cistica, tra cui il Centro di Fibrosi Cistica dell'AOU Ospedali Riuniti di Ancona, a riorganizzare la gestione dei malati, introducendo nuove strategie diagnostiche o implementando attività già consolidate. In particolare, come professionisti del Centro, abbiamo voluto implementare il servizio di telemedicina per garantire ai pazienti la continuità assistenziale nel rispetto delle normative vigenti durante il periodo di lockdown [1].

Presso il Centro FC della Regione Marche il sistema di telemonitoraggio era già stato avviato a fine 2018 a favore di un gruppo di pazienti con patologia polmonare avanzata quali ad esempio i pazienti in ventilazione non invasiva o i pazienti in lista di trapianto bipolmonare. Nel corso del 2019, il miglioramento delle competenze degli operatori del Centro e la maggior conoscenza della strumentazione ci ha portato ad incrementare progressivamente il numero di assistiti telemonitorati a domicilio. Per questo, conoscendo i vantaggi del sistema, si è deciso, all'inizio dell'emergenza sanitaria, di estendere il servizio ad un numero maggiore di pazienti e da marzo ad oggi c'è stato l'incremento maggiore (Figura 1).



**Figura 1.** Numero di pazienti assistiti in telemonitoraggio

Il sistema di telemonitoraggio, che abbiamo in uso presso la nostra Regione, consiste nella fornitura al paziente di un tablet, uno spirometro ed un saturimetro, che non si limita alla sola rivelazione ma consente la registrazione del tracciato ossimetrico e quindi ci ha permesso di monitorare i pazienti durante lo svolgimento di specifiche attività quali il sonno notturno, l'attività fisica o la fisioterapia respiratoria. Il saturimetro e lo spirometro trasferiscono i dati via *bluetooth*, ad una piattaforma informatica, a cui gli operatori del Centro hanno accesso. E' possibile inoltre inviare dati clinici aggiuntivi del paziente (peso, glicemie etc.) o compilare un questionario che indaga i vari aspetti della quotidianità del paziente come la qualità dell'espettorato, un eventuale calo dell'appetito, la presenza o meno di febbre, la frequenza della tosse o la comparsa di dolori addominali [2].

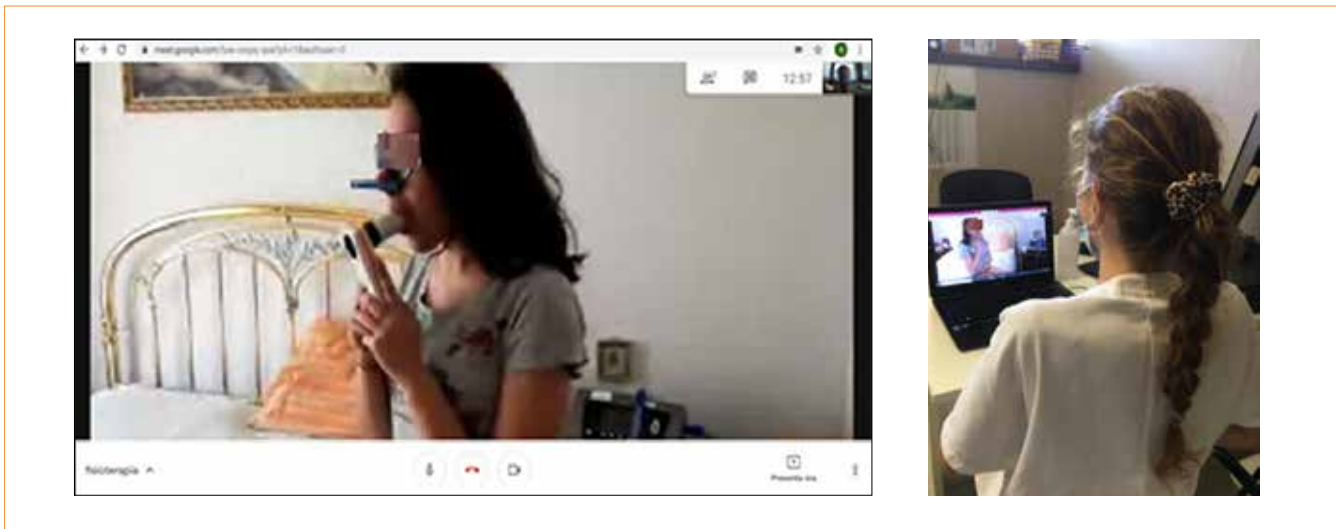
I dati pervenuti nella piattaforma vengono analizzati e discussi in *équipe* durante brevi meeting giornalieri per introdurre eventuali modifiche terapeutiche sia dal punto di vista medico che riabilitativo, fornendo sempre al paziente un *feedback* riguardo l'esame da lui eseguito. Alla luce della notevole implementazione dell'uso delle *mail*, molto spesso il *feed-back* al paziente viene inviato proprio attraverso questa modalità comunicativa che ci permette altresì di annotare l'azione terapeutica intrapresa.

La frequenza di invio degli esami viene concordata con il Centro durante le visite in situ ma in acuto, i pazienti hanno la possibilità di sfruttare questa modalità per oggettivare lo stato clinico come ad esempio durante una riacutizzazione respiratoria; una volta avviato un trattamento, il telemonitoraggio ci permette di valutare l'efficacia del trattamento stesso. Ad oggi non sono stati ancora riconosciuti dei criteri universalmente accettati per l'inclusione dei pazienti con FC in un programma di telemonitoraggio [3]. Il nostro Centro, dopo l'emergenza da COVID-19, ha deciso di estendere tale servizio a quasi tutti i pazienti seguiti al Centro, compresa buona parte della popolazione pediatrica.

Durante il lockdown attraverso il telemonitoraggio e grazie alla piattaforma *Google Meet*, disponibile presso la nostra Azienda



Ospedaliera, sono state inoltre attivate delle sedute di fisioterapia on-line. Tali sedute, nate dalla necessità di accogliere i bisogni dei malati isolati a domicilio, ci hanno permesso di effettuare non solo sedute standard di fisioterapia ma anche revisioni del programma fisioterapico respiratorio e sedute di riabilitazione dell'apparato muscolo-scheletrico (Figura 2).



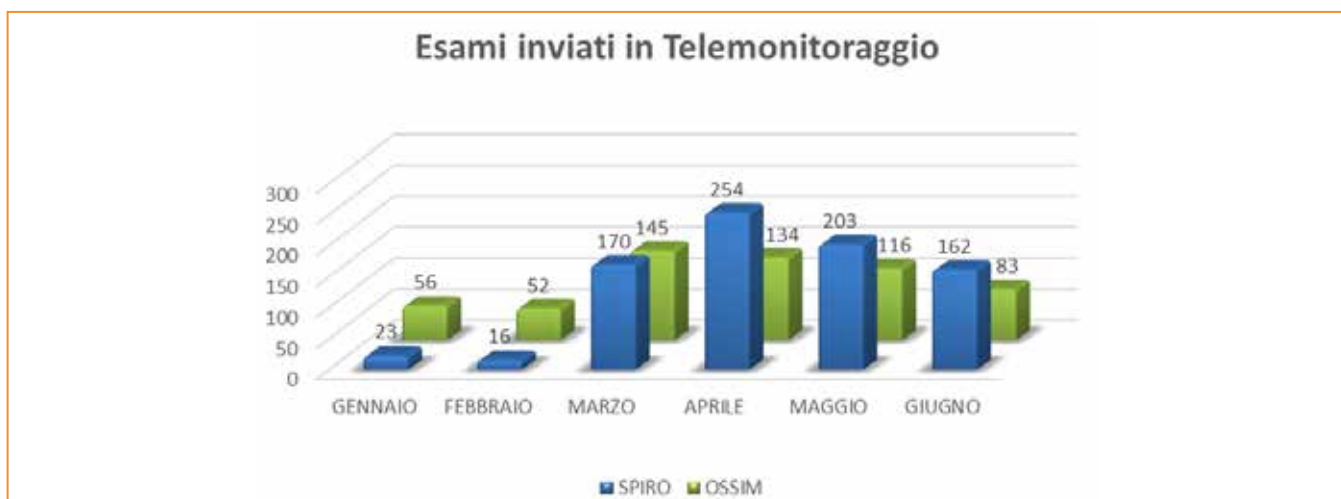
**Figura 2.** Esecuzione della spirometria sotto supervisione del fisioterapista in telemonitoraggio e seduta di fisioterapia in telemonitoraggio

Il lockdown ci ha obbligati a riformulare i nostri programmi nel breve e medio termine e di conseguenza, per i pazienti precedentemente abituati ad una attività fisica strutturata all'aperto o in palestra, non avendo a domicilio strumenti quali treadmill o cyclette, il Centro ha formulato e fornito allenamenti aerobici tali da poter essere eseguiti correttamente a domicilio. Tali interventi sono stati personalizzati sulla base della gravità del quadro clinico dei pazienti. Sicuramente la possibilità di telemonitorare alcuni di questi soggetti ha reso più agevole e sicura la gestione di programmi di allenamento.

Altro aspetto fondamentale è stato quello di poter entrare, tramite le sedute in teleriabilitazione, nelle case dei nostri pazienti e conoscere gli ambienti e gli spazi domestici a disposizione del malato; abbiamo tratto informazioni importanti ed utili, con ripercussioni non solo nel periodo del lockdown. I pazienti hanno mostrato grande soddisfazione relativa al servizio fornito in telemedicina e tutt'ora è possibile, su appuntamento e se richiesto dal paziente, un confronto telematico.

Dal punto di vista psicologico, come emerso anche da studi fatti sul telemonitoraggio in Fibrosi Cistica, ci è sembrato che i pazienti seguiti con telemonitoraggio abbiano provato una sensazione di vicinanza con i curanti del Centro e che di conseguenza abbiano percepito una migliore qualità nel servizio sanitario fornito [1]. Abbiamo assistito in alcuni casi ad un miglioramento del rapporto medico/fisioterapista e paziente e quindi di conseguenza abbiamo rilevato una maggiore aderenza alle terapie prescritte e alle indicazioni medico-fisioterapiche fornite. Dal punto di vista medico e riabilitativo un monitoraggio costante nei pazienti più instabili ha permesso di intervenire attraverso una presa in carico precoce ed efficace di quadri acuti.

Come si evince dalla Figura 3 i dati di telemonitoraggio nei mesi di marzo ed aprile, coincidenti con il lockdown sono stati più numerosi rispetto ai mesi precedenti o successivi e ciò ha coinciso con la limitazione dell'attività ambulatoriale del Centro. Grazie al telemonitoraggio, durante la fase cruciale della pandemia, abbiamo quindi avuto la possibilità di monitorizzare i malati e di riservare l'accesso diretto al Centro solo alle situazioni più gravi e non gestibili al domicilio del paziente.



**Figura 3.** Dati inviati in telemonitoraggio da gennaio 2020 ad oggi

In conclusione, tutto questo ci ha permesso, nonostante le difficoltà del periodo, non solo di razionalizzare le cure



garantendo sempre un elevato standard di qualità, ma anche di dimostrare concretamente che seppur distanti, la tecnologia del telemonitoraggio, ha permesso al Centro Fibrosi Cistica e ai suoi assistiti di essere sempre vicini.

**A. Peruzzi, G. Scopelliti, L. Giovagnoli, N. Caporelli, B. Fabrizzi, CRR Fibrosi Cistica, Ancona**  
([arianna.peruzzi@ospedaliriuniti.marche.it](mailto:arianna.peruzzi@ospedaliriuniti.marche.it))

### Riferimenti Bibliografici

1. *Bella S, Murcia F. Programma di Telemonitoraggio Domiciliare in Pazienti con Fibrosi Cistica: Esperienza di 15 anni.*
2. *Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why should patients be screened?. J Pediatr 2003; 142(2):97-99*
3. *Paré G, Jaana M, Sicotte C. Systematic review of home telemonitoring for chronic diseases: the evidence base. J Am Med Inform Assoc 2007; 14:269-77*





## TELEMEDICINA, UNA PRASSI PER LA CURA DELLA FIBROSI CISTICA, DIVENTA OGGI LA SFIDA DELLA SANITÀ DIGITALE

In questo periodo di convivenza con il virus, lo strumento della telemedicina si è imposto come strada preferenziale per assicurare ai pazienti la continuità assistenziale in totale sicurezza. Grazie alla possibilità di far muovere le informazioni diagnostiche anziché il paziente, da tempo la telemedicina si è rivelata essere un alleato molto importante anche nel trattamento della fibrosi cistica, semplificando l'accesso alle cure e riducendo il numero di ospedalizzazioni, con un significativo miglioramento della qualità di vita del paziente e del suo *care-giver* e una riduzione del costo sociale della malattia.

L'epidemia ha dimostrato sia la validità che la necessità di soluzioni di telemedicina mediante le quali assicurare a distanza cure ed assistenza ai pazienti, specialmente se fragili, cronici ed affetti da patologie di lunga durata, evitando il rischio di affollamenti e di contagi sia per i sanitari che per i pazienti stessi.

Questa esigenza non solo permarrà, ma sarà addirittura amplificata nei prossimi mesi. A confermarlo, la mole di proposte, anche normative, per uniformare la frammentarietà con la quale le Regioni applicavano la telemedicina nel nostro Paese prima del 20 febbraio 2020, data in cui si ipotizza sia iniziata l'epidemia in Italia. Un passo avanti in questa direzione è stato compiuto con il documento sull'*Erogazione delle Prestazioni di Specialistica Ambulatoriale a Distanza*, approvato dalla Commissione Salute della conferenza Stato Regioni, valido per tutte le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, con l'obiettivo di fare entrare la telemedicina nei Livelli Essenziali di Assistenza (art. 8 bis del D.Lgs. 502/1992) come forma di assistenza sanitaria con rendicontazione e tariffazione e con una formazione specifica per il medico che la esercita. Un documento che riconosce l'importanza di questa forma di assistenza sanitaria e che delinea in modo omogeneo tutto quello che si può fare con la telemedicina a livello di visite specialistiche, uniformando così il comportamento delle Regioni e delle Province Autonome. Ad annunciarlo con un *post* su Facebook, è stata proprio l'On. Fabiola Bologna che, nel giugno scorso, con un'interrogazione parlamentare, chiedeva al Ministro della Salute di facilitare il ricorso, per i malati di fibrosi cistica, a prestazioni a distanza attraverso le tecnologie digitali e la telemedicina, in conformità con quanto previsto dalla legge 548/93.

Il progetto di "*Telemedicina per pazienti adulti con FC*" nasceva infatti nel 2016, grazie al sostegno della LIFC, sia per migliorare la qualità di vita dei pazienti, sia per far fronte alle carenze assistenziali derivanti dalla mancata applicazione di una legge che si rivela sempre più attuale e lungimirante. Successivamente la telemedicina è stata estesa ai pazienti trapiantati per le attività di follow-up. Quello che inizialmente era un progetto che coinvolgeva 4 Centri di cura in 4 Regioni, nel post pandemia si è esteso ad ulteriori 9 Centri per un totale di 102 pazienti.

Oggi che la telemedicina quindi rappresenta una sfida e un impegno del Sistema Sanitario Nazionale, è legittimo auspicare che, poiché in fibrosi cistica è una prassi consolidata, disciplinata dalla legge, dove il paziente è già "*empowered*" e le *équipe* mediche sono in parte formate, per Stato e Regioni sarà più semplice, sia in termini di gestione che in termini di costi, applicarla in tempi brevi e in modo uniforme su tutto il territorio nazionale.

**Gianna Puppo Fornaro, Presidente Lega Italiana Fibrosi Cistica**  
([segreteria@fibrosicistica.it](mailto:segreteria@fibrosicistica.it))

### Riferimenti bibliografici

- [www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4648608.pdf](http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4648608.pdf)
- [www.salute.gov.it/imgs/c\\_17\\_publicazioni\\_2019\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_publicazioni_2019_allegato.pdf)



## NOVITÀ DALLA FFC

### LA RICERCA FC IN ITALIA: IL CONTRIBUTO DELLA FONDAZIONE RICERCA FIBROSI CISTICA

#### PROGETTI DI RICERCA E SERVIZI PER FACILITARLA

Il Comitato Scientifico FFC nella seduta telematica del 3 e 4 luglio ha selezionato per il finanziamento 24 progetti, rispetto ai 60 proposti dai ricercatori attraverso il bando 2019. La selezione si è basata sul parere di 70 scienziati internazionali, almeno due per progetto, invitati da FFC in base alle specifiche competenze. Per quanto riguarda le aree di ricerca, l'area della Fisiopatologia CFTR e terapie del difetto di base si conferma la più ricca di proposte (9 progetti), seguita dall'Infezione broncopulmonare e Microbiologia (8 progetti), dall'Infiammazione polmonare (3 progetti) e dall'area di Applicazioni Cliniche (4 progetti). Oltre alla validità scientifica del progetto, il Comitato Scientifico ha valutato anche l'entità del finanziamento proposto dai richiedenti. Purtroppo, per l'inevitabile decurtazione delle risorse complessive disponibili quest'anno, causa la pandemia Covid-19, il Consiglio di Amministrazione FFC ha dovuto limitare il budget complessivo per i nuovi progetti di Rete del 2020 a euro 1.535.000, che rappresenta il 60% della richiesta complessiva dei ricercatori proponenti. L'investimento complessivo per i progetti di rete nel 2019 era stato di euro 2.100.000. FFC ha chiamato "progetti di rete" quelli realizzati da ricercatori in laboratori presenti in tutta Italia, con particolare localizzazione presso i dipartimenti universitari di città grandi e piccole, seguiti da istituti IRCSS, centri CNR, reparti ospedalieri. Nel 2019 i ricercatori coinvolti che avevano una posizione permanente nella struttura di appartenenza sono stati 224, inoltre 58 erano ricercatori con borse di studio del loro istituto. Ben 64 sono stati invece i giovani ricercatori cui è stata assegnata una borsa di studio da parte di FFC per il loro ruolo nell'ambito di un nuovo progetto di ricerca (1).

Mentre scriviamo queste note è ancora in corso l'interazione con i ricercatori responsabili dei progetti selezionati quest'anno e l'assegnazione definitiva del finanziamento. Ci sembra allora opportuno, in alternativa, descrivere un contributo, forse poco noto, che FFC ritiene di attuare in favore della ricerca FC in Italia. Si tratta del finanziamento, invece che di progetti, di servizi ("Facilities") centralizzati alla ricerca. L'investimento di FFC nei servizi alla ricerca è stato nel periodo 2008-2019 di circa 2.700.000 euro, pari a circa il 10% del totale di quanto dedicato complessivamente alla ricerca. Attualmente i servizi sono tre e offrono ai ricercatori una fonte diretta di materiale biologico (modelli animali e modelli cellulari), oppure informazioni scientifiche sui trial clinici (organizzate in un database ad accesso gratuito). Li illustriamo brevemente:

- Il **Servizio CFaCore** – Cystic Fibrosis animal Core Facility – ha sede presso l'istituto S. Raffaele a Milano ed è coordinato da A. Bragonzi. Offre un insieme di competenze, servizi e infrastrutture per consentire ai ricercatori di utilizzare modelli murini preclinici di FC, per studi nel campo della patogenesi e delle applicazioni terapeutiche FC (2). Avviato nel 2009, in oltre dieci anni di attività ha permesso a molti ricercatori di passare dagli studi *in vitro* a quelli *in vivo*. Il servizio sta studiando un nuovo modello murino chiamato *Collaborative Cross (CC) CFTR-F508del*, in cui gli animali hanno tutti la mutazione CFTR-F508del, ma hanno restante profilo genetico molto eterogeneo fra di loro e in questo modo sono più rappresentativi della diversità genetica dell'individuo umano. Questo modello mostra anche importanti alterazioni muco-ostruttive nei polmoni e potrebbe prestarsi più efficacemente, rispetto ai modelli murini più usati, per studi *in vivo* di trattamenti farmacologici.

- C'è poi il **Servizio Culture Primarie**, avviato nel 2012 e implementato efficacemente da L. Galietta, attualmente coordinato da E. Caci. Ha sede presso l'UOC di Genetica Medica dell'Istituto Gaslini, a Genova. Mette a disposizione dei ricercatori una raccolta di colture cellulari primarie ottenute da epitelio bronchiale di polmoni espantati da pazienti con FC e con patologie diverse da FC (3). I polmoni espantati sono forniti dalla preziosa collaborazione dei Centri di Trapianto di Milano e Padova. Ad oggi le colture da soggetti FC sono rappresentative di un ampio ventaglio di mutazioni e consentono di rendere più efficienti gli studi mirati a cure innovative. Mentre le novità provenienti dalle colture di cellule epiteliali nasali e intestinali si stanno consolidando, c'è motivo di pensare che le cellule bronchiali primarie rappresentino ancora il "gold standard" del modello cellulare per la ricerca FC.

- Infine il servizio **Cystic Fibrosis DataBase (CFDB)**, attivo e finanziato da FFC a partire dal 2012. Si tratta di una banca dati che classifica in un sistema ordinato e facilmente fruibile le pubblicazioni sull'efficacia degli interventi clinici in FC: Revisioni Sistematiche (RS) della letteratura scientifica, studi clinici condotti a termine e in corso, in totale oltre 2.000 pubblicazioni. Il database si trova nel sito web [cfdb.eu](http://www.cfdb.eu) (4), a disposizione gratuita di tutta la Comunità Scientifica. Coordinato da R. Buzzetti e con la collaborazione di D. Salvatore, L. Minicucci, V. Raia, N. Cirilli e D. Alessio, è destinato in particolare ai professionisti che si occupano di problemi clinici e assistenziali FC. Nel precedente numero di questa rivista è stato pubblicato un interessante commento (5) sui gap che ancora esistono nelle evidenze scientifiche a supporto delle decisioni terapeutiche in FC: CFDB è proprio finalizzato a fornire rapidamente al clinico informazioni sempre aggiornate, raccolte e vagliate da esperti dedicati.

**Graziella Borgo, Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica**  
([graziella.borgo@fibrosicisticaricerca.it](mailto:graziella.borgo@fibrosicisticaricerca.it))

#### Riferimenti bibliografici

1. <https://www.fibrosicisticaricerca.it/wp-content/uploads/2020/06/BilancioSociale2019.pdf>
2. <https://fibrosicisticaricerca.it/wp-content/uploads/2012/02/Presentazione-CFaCore.pdf>
3. <https://www.fibrosicisticaricerca.it/wp-content/uploads/2015/05/Colture-Primarie-presentazione.pdf>
4. <http://www.cfdb.eu/>
5. *Orizzonti FC 2020: 17 (1)*, pag 27



# CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

# CINEFORUM

## LA GUERRA E' DICHIARATA

Regia di Valerie Donzelli, Francia, 2011

Soggetto e sceneggiatura di Valérie Donzelli, Jérémie Elkaim

Con Valérie Donzelli, Jérémie Elkaim, Brigitte Sy, Elina Lowensohn



Il corto circuito narrativo di alcune opere mette addosso il senso dell'abisso: per quanto si racconta, nel come lo si fa, soprattutto quando si decide che la vicenda che metti per immagini o parole è così importante che non puoi che assumerla totalmente, narrandola con tutta te stessa. In questo film di alcuni anni fa, la regista francese Valérie Donzelli narra dinamiche, fatti e sentimenti correlati alla malattia di suo figlio, malato di un tumore al cervello; sceneggia e interpreta con il padre del bambino, Jérémie Elkaim. La loro storia d'amore, la nascita di Adam, i sintomi inquietanti ancora molto piccolo, la diagnosi, la lunga trafila delle terapie, senza nessuna certezza di guarigione, nel susseguirsi di stati d'animo diversi: è il ricalarsi totalmente in quanto vissuto, concedendo il solo scarto, rispetto alla vicenda reale, dei nomi cambiati, come a sottolineare che questo è comunque un film, in cui tanto si dice di sé allo spettatore, ma lasciando comunque qualcosa di proprio da parte, un non detto che è la libertà degli autori, pur così determinati a regalarci questa storia.

Malattia e sofferenza di un bambino sono i tratti di uno sguardo sull'esistenza umana che sembra decretarne l'assoluta incomprendibilità, nel capriccio crudele delle circostanze; il suo soffrire apre a domande su quanto significato resti all'esistenza in "una creazione in cui i bambini vengono torturati" dagli elementi stessi della natura, antropologica e non. La domanda di Albert Camus (e di Fedor Dostoevskij) continua a proporsi, dai contesti di guerra in cui i piccoli soffrono tanto più e in di più, a quelli biologici della malattia come dimensione in cui la scienza medica ha tanto da dire ma non in forma definitiva, dal

momento che la guarigione non è sempre e comunque certa. Se nel primo caso la responsabilità antropologica lascia poco da dire alla metafisica, per spostare la domanda in altri ambiti, psicologici e storici, nel secondo ci si rifà a una delle questioni fondamentali del pensiero umano, quello su di un bene che non sembra mai poter prevalere sul male. Quando la base prevalente delle filosofie non escludeva quasi mai l'esistenza di Dio la quæstio riguardava la teodicea; la laicizzazione del pensiero riporta la domanda in ambito esistenziale, ma la risposta resta sospesa, se non – per alcuni – nel dichiarare l'inesistenza del Divino. Resta altro: tutto quel che vive l'umano, come si colloca di fronte alla morte, a partire dal non senso dell'annientamento dell'innocente? Qui non si pretende certo di definire la cosa, ognuno viva secondo le proprie riflessioni e le idealità a cui fa riferimento. Il ruolo di chi esercita la medicina si dispone in ogni caso su questo scenario. Non si può chiedere a una donna o a un uomo di scienza di prendersi carico delle istanze metafisiche, ma continuo a pensare che questo approccio gioverebbe all'etica professionale. Una domanda; quello del medico (vale per tutte le professioni di cura e custodia, senza nulla togliere al valore delle altre) è solo un mestiere?

La guerra è dichiarata sembra non porsi più di tanto questioni esistenziali, apparentemente più concentrato sul fare inevitabilmente frenetico (anche nel linguaggio delle immagini) dei protagonisti, in lotta serrata con la malattia. Si racconta con efficacia il senso dello spodestamento da sé stessi e il contenuto della propria esistenza che sembra svuotarsi di fronte al tutto totalizzante della malattia. L'intervento chirurgico conduce alla chemioterapia e alla radioterapia, ma queste sembrano non avere efficacia. Intanto i soldi svaniscono e la guerra sembra persa... prima che i toni salgano nella chiave dell'emotività, e quindi rischiando retorica, si sfumano i narrativi successivi introducendo il finale. Che è la conclusione felice del decorso clinico: Adam guarisce, perdonatemi lo spoiler, ha 8 anni e il medico lo dice pronto al crescere ulteriore, come gli altri bambini.

Il film sembra quindi esaurirsi nel racconto di come una famiglia (mostrata nei tratti di quella che i benpensanti definirebbero irregolarità, che esprimono piuttosto concordia e affettuosa tenacia), proprio in virtù della propria capacità di resistere agli eventi avversi, riesce ad avere la meglio sul lutto e la peggior morte immaginabile. Qualche anelito di sfondamento, rispetto al mero ricostruirsi degli eventi reali, lo suggerisce il finale. In cui una nota di malinconia scaturisce dall'apprendere che Juliette\ Romeo (Valérie\ Jérémie) si sono separati, nel frattempo. La narrazione filmica inizia col raccontare l'inizio di questo amore e quanto amore ha condotto a generare Adam: la lotta per preservare il senso dell'amore ha messo quest'ultimo in discussione fino al suo esaurirsi. Un amore ideale (Giuletta e Romeo) tesse l'umano\Adam: poi però dal mondo puoi aspettarti di tutto. Nell'ultima sequenza genitori e figlio si rincorrono sulla riva del mare, e ridono insieme. Forse la malinconia è relativa: non si salva la realtà dell'amore ma ciò che ne scaturisce non si può cancellare, ivi incluso la forza e il coraggio con cui si è resistito all'assurdo che irrompe nell'esistenza. Reagendo ad esso, si definisce la propria dignità di donna e uomo.



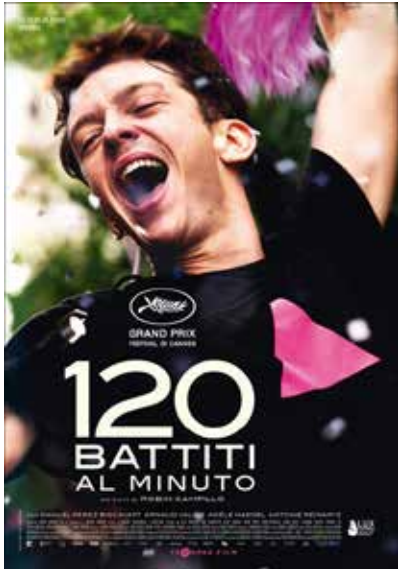
## 120 BATTITI AL MINUTO

Regia di Robin Campillo, Francia 2017

Sceneggiatura di Robin Campillo, Philippe Mangeot

Montaggio di Robin Campillo

Con Nahuel Pérez Biscayart, Arnaud Valois, Adèle Haenel, Felix Marituad



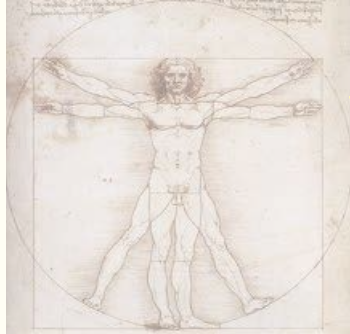
Al cinema, tra le altre, si può sicuramente fare una cosa importante; nella ricognizione dell'immediato passato storico attraverso le storie che si sceneggiano, si può avere l'occasione per intrecciare i propri ricordi personali a quanto vediamo sullo schermo. Scrivo per lettrici e lettori che sono medici e operatori sociosanitari di un ambito specifico e lo faccio non solo da giornalista, ma anche da persona che ha vissuto l'esperienza del sociale in diverse associazioni, tra cui una che aveva una struttura che ha a vedere con il film di cui vi sto per parlare. Un luogo che è stato circostanza di molti ricordi, che si sono risvegliati mentre assistevo a questo film. Chi legge, per mestiere e sensibilità, ne avrà di propri. Questa recensione rimanda a un cinema umanista, che si propone di raccontare l'esistenza umana nei suoi aspetti non necessariamente riconciliati, mai renitente ad uno sguardo sincero sulla realtà. Un cinema da promuovere e tutelare.

Parigi, inizio anni 90. I militanti di Act Up-Paris, un'associazione di base nata sul modello di enti analoghi costituiti negli Stati Uniti per contrastare l'AIDS sul piano della sensibilizzazione culturale e sul monitoraggio dell'operato delle case farmaceutiche multinazionali, vengono raccontati nelle loro vite, i loro amori, il loro impegno. La macchina da presa a mano, secondo lo stile ormai usuale dal cinema dei fratelli Dardenne in poi, li segue, pulsante essa stessa, mentre cercano di vivere e far vivere: nella convulsione della giovinezza, ma soprattutto di chi sente minacciata la

propria esistenza, a partire dal suo nucleo più intimo e privato, l'affettività, l'amore, la sessualità. Li seguiremo lungo l'arco del film mentre vivono al ritmo di *120 battiti al minuto*, che sono quelli della musica pop di quel momento storico, ma evocano anche l'accelerarsi del cuore per la passione. Passione per la lotta che si è deciso di condurre, ma anche quella tra le persone, in dettaglio ciò che vediamo nascere tra Nathan e Sean, due dei protagonisti della vicenda. La narrazione si articola tra questi due ambiti, che si richiamano a vicenda perché l'amore è comunque "al tempo del colera", è passione per la vita minacciata dal morbo ed è l'appassionarsi a ciò che si ama, a chi si ama. La passione/sofferenza della propria fisicità distrutta dalla malattia. Tra Nathan e Sean, uno dei due dovrà preparare il funerale dell'altro... In quel momento storico ci fu chi morì per le conseguenze dell'amore. Altri per errori di un momento o un vizio protratto, per il risultato delle strategie di chi porta morte con le sostanze stupefacenti. Ancora, altri si ammalarono per mera fatalità. Erano persone. Stiamo perdendo la percezione che esse sono al di là delle malattie che li uccide, non devono mai essere materia di statistica, meno che mai l'espressione di un castigo divino.

E l'AIDS, nella memoria storica di chi c'era, è da riflettere e da consegnare, con senso di responsabilità, alle generazioni che stanno giungendo sul proscenio della storia: soprattutto perché queste rischiano di essere del tutto ignare a quanto avvenne in quegli anni, quanto dolore e lutto, ma soprattutto quanto coraggio e dignità, insieme all'amore (di chi convisse con la malattia e fu separato dalla morte dai propri affetti; e di chi curò e assistette), vedemmo in quegli anni, in quei frangenti. Rischiando così di sottovalutare un pericolo che resta tale, per questo ancor più pericoloso. In quegli anni lavoravo come responsabile della formazione alla Caritas di Firenze e questo ente fu uno dei primi ad aprire, in Italia, un centro di accoglienza per i malati terminali di AIDS, Casa Vittoria. Una esperienza molto forte, che mi mise in contatto con molte storie e mi costrinse ad assistere al decesso di tante persone che le avevano vissute e che ci raccontarono. Esperienza vissuta in una dinamica particolare, perché in dettaglio il mio compito era seguire gli obiettori di coscienza in servizio presso Caritas, e taluni di loro dovevano essere assegnati proprio a Casa Vittoria. Sapevamo che avrebbero vissuto una delle esperienze più tragiche a cui un giovane può assistere, la morte; e una morte reiterata, dopo sofferenze indicibili, in un progressivo deteriorarsi del corpo. Questi ragazzi fecero la propria parte con grande tenerezza e forza, assistendo nel senso letterale e duplice del senso; portarono cura ma per certi aspetti non poterono far altro che guardare, in quella impotenza che per diverso tempo fu della medicina in quanto tale. Raccontarono molta pena e vivemmo insieme una analisi del dolore, quale forse non ho più affrontato.

Adesso che un'altra pandemia, di diverso segno e proporzione, l'abbiamo vissuta tutti quanti, pur con pensieri, sofferenze e conseguenze diverse, è il momento di ricordare che quella narrata da questo film non fu solo per alcuni, parte di categorie al centro del sospetto o del disprezzo di molti. Fu di tutti e tutti dovremmo ricordare. Il film è vibrante di autenticità: il regista Robin Campillo racconta le sue esperienze personali, lutti inclusi. Perché lottare contro la morte significa mettere in conto "una serie interminabile di sconfitte" come scrive Albert Camus (ancora lui) ne *La peste*: ma al di fuori della consapevolezza, la cura, la passione non c'è umanità, né identità.



# MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

**P**er questo numero ho invitato la Dott.ssa Flora Giubilei, storica dell'arte, a commentare un'opera di Giulio Monteverde, dedicata a Edward Jenner, un medico e naturalista britannico, noto per l'introduzione del vaccino contro il vaiolo e considerato padre dell'immunizzazione. Ci sembra che ciò rappresenti un esempio di come l'arte si intreccia con la scienza: i confini di queste discipline sfumano e ciò richiama il forte bisogno in questo attuale momento di una collaborazione transdisciplinare che si focalizzi sulla risoluzione dei problemi del nostro pianeta.

Ermanno Baldo  
(ermanno@baldo.tn.it)

## ARTE E SCIENZA, SCALPELLI E VACCINI: GIULIO MONTEVERDE E IL SUO MONUMENTO PER EDWARD JENNER

Maria Flora Giubilei \*

In questo drammatico tempo di pandemia alcune parole sono state ripetute un numero infinito di volte. In tutti i media. In tutte le famiglie. In qualsiasi ambito lavorativo. Contagio, morte, vaccino: un mantra ossessivo che abbiamo ascoltato per mesi e che ancora continuerà per certo fino alla disponibilità di un antidoto sicuro e ben sperimentato, agognato obiettivo di un futuro prossimo.

Dunque, quale opera d'arte più coerente da presentare al pubblico in questo momento, se non il ritratto che un artista dedicò, nella seconda metà dell'Ottocento, alla figura del medico inglese "padre" del vaccino?

Opera che scaturì dall'incontro proficuo, seppure a sensibile distanza temporale, della storia dell'arte con la storia della scienza, tra uno degli scultori italiani più importanti dell'Ottocento, Giulio Monteverde (Bistagno 1837 – Roma 1917), senatore del Regno dal 1889, ed Edward Jenner (Berkeley 1749 – 1823), poliedrica figura di ricercatore scientifico della Royal Society e medico che, da autentico pioniere, tra il 1788 e il 1798, aveva individuato empiricamente il percorso verso l'immunizzazione della pericolosa malattia virale del vaiolo mettendo a punto quello che, alcuni anni più tardi, Luigi Pasteur, avrebbe proposto di definire sempre e comunque "vaccino".

Una delle scoperte più importanti per la salvezza dell'umanità, un concreto simbolo del progresso scientifico, che Giulio Monteverde, uomo intriso di saldi e concreti valori risorgimentali, aveva colto e messo in valore brillantemente, con fiducioso sguardo positivista nelle capacità umane. L'artista aveva già concesso spazio al tema delle scoperte geografiche e tecnologiche, plasmando la romantica figura di un carducciano e patriottico *Colombo giovinetto*, premiato con medaglia d'oro all'Esposizione Nazionale di Parma nel 1870, e dedicando a *Il genio di Franklin* il suo eccentrico omaggio per l'invenzione del parafulmine (1871, gesso, Galleria d'Arte Moderna, Genova; bronzo, Museo Gulbenkian, Lisbona).

Anche lui, Monteverde, originale inventore e rinnovatore di iconografie nel settore artistico, con particolare attenzione, come altri suoi colleghi, per l'infanzia delle personalità famose (musicisti, letterati, artisti, scienziati ecc.), depositaria, in una logica positivista cara agli intellettuali borghesi, di quegli embrioni di genio che si sarebbe poi manifestato in età adulta.

Ma si vada con ordine. Un giovane Monteverde, che sin da bambino plasmava figurine nell'argilla, aveva irrobustito la notevole pratica artigianale presso botteghe di falegnami, intagliatori ed ebanisti con la formazione didattica serale in Accademia Ligustica di Belle Arti di Genova, città in cui si era trasferito dal Piemonte nel 1857 e dove, mentre frequentava gli ambienti culturalmente più aggiornati nella ricerca del vero, aveva vinto il pensionato artistico del concorso Durazzo nel 1865. Pur in severe ristrettezze economiche che lo costringevano a usare come modelli solo i famigliari, aveva dunque potuto frequentare per quattro anni l'Accademia di San Luca a Roma, dove aveva messo casa con moglie e figli.

Le sue capacità, tuttavia, emersero presto e la fama di Monteverde, uomo di grande

Giulio Monteverde, Jenner, 1878, marmo, Genova, Musei di Nervi - Galleria d'Arte Moderna





fascino e cultura, crebbe velocemente rafforzata da alcune vendite importanti che gli ottennero commissioni di sculture per sepolture altoborghesi in molti cimiteri italiani e stranieri, e per monumenti in piazze pubbliche, da Genova a Buenos Aires, da Bologna a Catania. Karl I, re del Württemberg, nel 1869, alla *Internationalen Kunstausstellung* di Monaco di Baviera, aveva infatti comprato il bellissimo marmo *Bambini che scherzano col gatto*, realizzato, in una seconda versione nel 1874, per i genovesi duchi di Galliera, Raffaele de Ferrari e Maria Brignole Sale; il *Colombo giovinetto* era stato acquistato subito dal senatore, mecenate e principe veneziano Giuseppe Giovanelli; il Chedivè d'Egitto aveva scelto, per la sua residenza al Cairo, *Il genio di Franklin* nel 1872.

La stessa Margherita di Savoia, nel 1877, un anno prima di diventare regina, gli concesse, ospitandolo nella Villa Reale di Monza, sette pose per il ritratto realizzato in marmo e oggi al Quirinale (il gesso esposto in Galleria d'Arte Moderna, Genova).

L'arte di Monteverde, tra il caldo e rigoroso accademismo del genovese Santo Varni e il morbido naturalismo tratto dall'arte di importanti scultori e pittori come Lorenzo Bartolini, Vincenzo Vela, Adriano Cecioni e Nicolò Barabino - coi quali condivise soggetti di verace realtà rivisitati per individuare nuove iconografie legate all'esaltazione del progresso umano e scientifico - aveva dunque trovato la sua piena espressione e l'artista, in pochi anni, riuscì ad aprire a Roma un grande studio, con abitazione, nella palazzina di piazza Indipendenza, ancora oggi esistente e coronata, sul tetto, da una scultura del *Genio di Franklin*.

Alla figura di Edward Jenner - cui Monteverde riservò forse un particolare riguardo perché, come lui, affiliato alla massoneria; stesso interesse anche per l'altro massone Benjamin Franklin - lo scultore dovette probabilmente approdare sollecitato dall'epidemia di vaiolo che colpì, per la guerra franco-prussiana, pure l'Italia, tra il 1871 e il 1872, falcidiando la popolazione infantile a dispetto delle vaccinazioni che già si praticavano in alcune zone e che, per esempio, in ambito piemontese, una pionieristica legge aveva reso obbligatorie, sin dal 1859, quasi trent'anni prima della più severa legge Crispi Pagliani, per accedere all'istruzione scolastica e agli uffici pubblici.

Thomas Lawrence, famoso pittore inglese e presidente della Royal Academy, nel 1809 aveva dedicato a Jenner un bel ritratto dallo sguardo intenso (Royal College of Physicians, London) e, solo nel 1858, cinque anni dopo la legge che rendeva obbligatoria in Inghilterra la vaccinazione contro il vaiolo, lo scultore William Calder Marshall, per volere di Albert, principe consorte della regina Vittoria, ritrasse il medico in un monumento in bronzo approdato nel 1862, dopo la rimozione da Trafalgar Square per varie proteste, nei giardini di Kensington dove ancora si trova.

Monteverde si discosta da soluzioni tradizionali, non riproduce i tratti fisionomici del medico documentati nei ritratti coevi, e propone la figura di Jenner attraverso una riflessione drammatica sul conflitto tra gli affetti paterni e i doveri dello scienziato, consapevole del rischio cui sottopone il figlio. Ne scaturisce una sorta di "fermo immagine", un *frame* in cui Monteverde coglie, con speciale attenzione per la veridicità dei dettagli in due figure a grandezza naturale, il momento saliente dell'evocazione storica: in eleganti panni settecenteschi, seduto su uno sgabello d'epoca, in un presunto spazio domestico, la fronte aggrottata per la tensione e le resistenze interiori, lo scienziato trattiene a stento l'irrequieto bimbo per sottoporlo all'esperimento.

Dopo aver effettuato dal 1775, su incarico ufficiale, l'antichissima e problematica pratica della *variolazione* a numerosi pazienti - da braccio di malato infetto a braccio di persona sana - e aver osservato, nel 1788, la mano di una contadina che aveva contratto, in forma solo locale, durante la mungitura di una vacca infetta, il *cow-pox*, ovvero il vaiolo vaccino, Jenner aveva infatti inoculato al primo figlio Edward, nel 1789, anno della sua nascita, e nel 1791, il virus del vaiolo suino, il *swine-pox*, senza che nulla al bimbo succedesse, se non un leggero malessere. Era la prima difficile tappa di una lunga sperimentazione documentata nel saggio *Inquiry into the causes and effects of the Variolae-Vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of cowpox* pubblicato da Jenner nel 1798 a proprie spese. La sua scoperta fu assai più apprezzata all'estero, a cominciare proprio dall'Italia dove, nel 1800, il celebre medico e inventore Luigi Sacco (Varese 1769- Milano 1836) ebbe modo di leggere, fresca di stampa, la traduzione in italiano del saggio di Jenner e, in quello stesso anno, dopo aver individuato, nei dintorni della sua città, alcune mucche ammalate di vaiolo vaccino, andò a prelevare campioni di liquido infetto inoculati su se stesso e su alcuni bambini. Proseguendo la sperimentazione su circa 400 persone individuate in Lombardia, raccontò il lavoro nello studio *Osservazioni pratiche sull'uso del vaiuolo vaccino, come preservativo del vaiuolo umano*, pubblicato nel 1801, e sollecitò il governo della Repubblica Cisalpina a diffondere nella popolazione la pratica della "vaccina", con esiti positivi e due decreti, nel 1802 e 1804, che stabilivano la gratuità del trattamento per tutti.

Il gesso della scultura dedicata a Jenner, presentato da Monteverde all'Esposizione Universale di Vienna nel 1873, ebbe un notevole successo di pubblico e di critica e si aggiudicò la medaglia d'oro; nel 1878, poi, lo scultore, artisticamente assai gradito alla duchessa di Galliera, ne trasse per lei la raffinata versione marmo. Vedova dal 1876, Maria Brignole Sale fu assai sensibile, con azioni di mecenatismo e mirati finanziamenti a strutture ospedaliere e asili, alla protezione dell'infanzia, avendo perso un figlio in tenera età.

Premiato in quello stesso anno con medaglia d'onore a Parigi, dove l'aristocratica genovese risiedeva, il marmo di *Jenner*, lasciato in testamento, nel 1888, alla città natale con l'edificio di Palazzo Bianco, è oggi esposto nella Galleria d'Arte Moderna di Genova, nei cui depositi si conserva anche il gesso del 1873 e la gipsoteca dello scultore ospitata nell'atelier romano.

Integralmente donata nel 1919 dalle figlie di Monteverde al capoluogo ligure (oggi in parte concessa in comodato alla Gipsoteca Monteverde di Bistagno), la raccolta di gessi suggellava - insieme all'autoritratto in bronzo che l'artista, appena prima di morire nel 1917, aveva offerto al sindaco Emilio Massone - quel legame di speciale riconoscenza che Monteverde aveva intrattenuto con Genova sin dai tempi della giovinezza.

#### \* CV breve di Maria Flora Giubilei

Storica dell'arte, è stata funzionario direttivo della Galleria d'Arte Moderna di Genova dal 1988 al 2001, e poi direttrice dei Musei di Nervi - Galleria d'Arte Moderna, Raccolte Frugone e Museo Luxoro - di pertinenza del Comune di Genova dal 2001 al 2019, anno del suo pensionamento: dei primi due ha curato gli ordinamenti, gli aspetti museologici e, nel 2004, ha pubblicato i cataloghi generali delle relative raccolte. Co-curatrice di due collane di libri d'arte per bambini, autrice di saggi sulla storia delle arti italiane e del collezionismo dalla prima metà del XIX alla contemporaneità, ideatrice di intrattenimenti e programmi culturali, ha partecipato a convegni, seminari ed eventi culturali, firmando numerose mostre nei musei a lei affidati, e curando da sola, o con altri studiosi, esposizioni in varie istituzioni culturali italiane.

## MA QUANTO FA BENE LA CULTURA...

### dialogo sulle Medical Humanities e la Medicina Narrativa

Proporre in una rubrica dedicata a Medicina Cultura e Arte, il tema del rapporto fra salute, gestione della salute e cultura umanistica è un po' come organizzare una sessione sulle motivazioni che hanno portato alla nascita di questa rubrica. Eppure questo è un tema che dobbiamo affrontare in un periodo in cui molti quesiti medici ed etici intrecciati sono stati posti a tutti noi. Abbiamo quindi scelto di utilizzare, la forma del dialogo. Una conversazione sulle *Medical Humanities* ha però bisogno di apertura, di una definizione e di una messa a fuoco del significato dell'espressione *Medical Humanities*.

Sandro Spinsanti (2007) sostiene che la ragione determinante per preferire questa espressione inglese "è presto detta: non esiste in italiano un'espressione che ricopra lo stesso ambito semantico. Ogni tentativo di cercare un equivalente in italiano è destinato a creare equivoci, come l'infelice "umanizzazione" della medicina, oppure riflette solo un aspetto parziale di quella complessa realtà denotata come *medical humanities*". Così anche definire quale sia la "mission" di questa disciplina è compito non semplice, perché, se pure interrogando Pub Med si ottengono 15.821 items, una sintesi chiara e utile per un colloquio ragionevolmente breve, non è affatto scontata. Possiamo fare riferimento all'home page della rivista di *Medical Humanities* – L'Arco di Giano: "La disciplina delle *medical humanities* nasce in America sul finire degli anni '60 del secolo scorso dall'esigenza di arricchire gli studi nelle scienze mediche con le discipline umanistiche. - Si sviluppa negli anni '80 in relazione alla bioetica, focalizzandosi sia sulle questioni che sorgono dall'incontro tra sanitari e pazienti, sia sulla complessità delle decisioni connesse con la gestione politica e amministrativa della sanità". - La mission enunciata è quella di "cambiare l'immagine della medicina mediante la mobilitazione di tanti e diversi saperi, abbracciando l'intero panorama dei problemi antropologici inerenti la cura e la salute, ragionando non solo sulle finalità della scienza, sulla formazione e l'esercizio della professione nell'ambito della ricerca e dell'assistenza sanitaria, ma altresì sul ruolo e i compiti di chi organizza il sistema e gli strumenti utili alla tutela della salute".

Certo un orizzonte così ampio può essere solo lo sfondo di questa nostra conversazione, nella quale vorremmo affrontare anche alcuni aspetti riferibili alla medicina narrativa, come parte delle *medical humanities* e come strumento per ripensare il rapporto Medico-Paziente. "Il medico ascolta una narrazione, la interpreta, la sostituisce con un nuovo racconto, che, di fatto, teso com'esso è a creare e a consolidare la fiducia del paziente, deve essere un'autentica narrazione, la quale, pertanto, si avvale di specifiche competenze e sensibilità che il medico, nella sua formazione, dovrebbe acquisire" (Alma Mater Studiorum - Università di Bologna). Un problema anzitutto formativo quindi, che dal punto di vista delle *medical humanities* "viene espresso anche con il concetto che la conoscenza di opere letterarie educa a una specifica relazione con l'altro (che è parte integrante della propria identità) e ad una restaurazione della "prossimità". Da questo punto di vista la Medicina Narrativa parrebbe quindi uno strumento e un metodo da acquisire e da sviluppare nell'ambito delle *Medical Humanities*.

Peraltro, "le *medical humanities* non vogliono né umanizzare la sanità né rendere i professionisti delle sanità più "umani", ma si propongono di ricondurre la pratica delle sanità alle sue finalità originarie: essere medicina per l'uomo" (Home page della Rivista l'Arco di Giano). Questo forse è lo snodo centrale per intenderne il significato e la sua importanza nell'ambito della formazione e del curriculum universitario: "È necessario, dunque, intendere la competenza clinica del medico non soltanto come bagaglio tecnico-scientifico e quindi come un sapere, ma anche come un saper essere (concezione del mondo e della vita, capacità di relazione) e come un saper fare (comunicazione e gesto terapeutico). Per una formazione completa, al paradigma biomedico va allora affiancato quello umanistico (metafisica, antropologia, etica, psicologia)" (M.T. Russo, 2001). Jane Macnaughton, Professor of *Medical Humanities*, sottolinea però che "le scienze umanistiche mediche, originariamente emerse come una sfida ad una visione ristretta della medicina basata su una visione della natura umana altamente positivista e "atomistica", raramente sono però riuscite ad uscire da ruoli marginali nella formazione medica". Jane Macnaughton è comunque convinta che questo stia cominciando a cambiare e che ci sia qualche segno, che la ricerca nelle scienze umanistiche mediche abbia il potenziale per lanciare una sfida convincente ai modi di insegnare, lavorare e ricercare in medicina. Per ora, questo resta a mio parere ancora un auspicio e per questo mi chiedo se non sia più opportuno iniziare cercando di individuare e sviluppare singoli elementi utili alla crescita di questa nuova visione "olistica" della medicina.

In ogni contesto, da quello scientifico a quello più informale, la narrazione è un incontro tra persone. Ciò che varia – e molto – è la condivisione di significati. Il medico quando visita, diagnostica, cura, è centrato sulla condivisione del suo sapere per il bene del paziente, anche se spesso veicolato da aspetti nozionistici, standardizzati per quel tipo di problema. Ma il paziente è portatore anche di preoccupazioni, di domande alle quali non si può rispondere con l'approccio nomotetico. È proprio quando c'è un tentativo di "calarsi nei panni di", di dare spazio all'intimità umana, insita in ciascuno - fatta di incertezze, di imprecisioni, di sospesi - che la condivisione diventa autentica, mirata a cogliere (e accogliere) i significati che il paziente è in grado di comprendere in quel momento. Chi si trova in difficoltà, allora, è il medico che, per sua ovvia formazione, nel suo agire professionale, deve rimanere lontano da quello spazio insito, poc'anzi esplicitato. La scienza è basata su fatti verificabili. La storia individuale molto meno. Uno spazio d'intersecazione è la relazione di cura, quella modalità di approccio rappresentata dalla medicina narrativa dove i concetti di attenzione, riflessione, rappresentazione e affiliazione assumono centralità nel rapporto operatore-sanitario e paziente (Charon, 2006). Le *Medical Humanities* contemplano la prospettiva della medicina narrativa, con una particolare attenzione su come l'integrazione delle scienze umane (filosofia, antropologia, psicologia, sociologia, arte, teatro, film ecc...) possa influenzare, migliorando, la pratica medica. Crea quindi "le condizioni perché le "cose umane" e le "cose mediche" si incontrino in una storia di cui sono co-autori tanto chi cura e chi è curato, e che pertanto può essere la migliore storia possibile di malattia".

(Anselmi e Fughelli, 2017, p.81).





Va bene, ma vorrei riproporre e focalizzare il rapporto fra la Medicina narrativa e la metodologia clinica. Il suo uso nell'approccio al paziente e la sua concettualizzazione utilizzata nella formazione dei professionisti della salute, dovrebbero essere distinti?

*Credo di sì, ma non completamente. Preferisco il concetto di medicine narrative piuttosto che la divisione “narrative based medicine” e “medical humanities”. Entrambe racchiudono una condivisione di significati derivanti dalle esperienze individuali, dalle proprie convinzioni e dai propri valori. Sono mediate da emozioni e dalla non prevedibilità. Intendo dire che quando si favorisce il processo del raccontarsi, alcuni elementi rimangono comuni, come l'opacità referenziale di Bruner (1988), ovvero quella “rappresentazione” di fatti più che fatti incontrovertibili. Se poi si parla di tecniche è vero che molte sono nate per favorire un processo di elaborazione nei pazienti e poi sono state applicate in programmi di formazione per i sanitari. Quindi, in sintesi, i principi accomunanti rimangono gli stessi, i metodi per favorire processi peculiari vanno invece declinati più specificatamente.*

Possiamo quindi accettare che da tempo nell'ambito della medicina sia in atto una profonda trasformazione. Da una parte l'Evidence-Based Medicine ha cercato di promuovere una medicina basata sulle prove di evidenza, d'altra parte, è in atto un processo per cui l'azione terapeutica è sempre più concepita come “atto integrato”, a cui concorrono figure professionali diverse, in una convergenza di culture e di sensibilità diverse. Non solo mediche, ma anche di formazione psicologica, filosofica, etica. Questi aspetti certamente dovrebbero favorire lo svilupparsi di una formazione fortemente caratterizzata in senso umanistico ma credo che anche questi aspetti possano e debbano svilupparsi attraverso una metodologia condivisa. Proviamo a fare qualche esempio concreto delle tecniche di Therapeutic writing (Expressive and Creative writing) chiedendoci anche in questo caso se sono valide solo per i pazienti.

*Effettivamente il termine “Therapeutic writing” o – scrittura terapeutica – è un termine coniato per quando ci riferiamo ai pazienti, più che agli operatori sanitari. Il fatto è che nell'accezione originaria di Pennebaker (1986), che lui chiamava “espressive writing”, essa richiedeva un'esperienza traumatica per essere attivata, mentre negli ultimi dieci anni l'attenzione si è più spostata verso l'ottica trasformativa di qualunque elemento sottostante la propria storia e include anche il “creative writing” proposto da Singledon e Luckhurst (1996). A dispetto del termine, il creative writing, include degli elementi sì di scrittura poetica, letteraria, veicolante emozioni e riflessioni aperte, ma integra anche gli aspetti iconici come immagini, disegni, abbozzi di mappe concettuali. Sto cercando di semplificare, diversificando delle tecniche che in realtà sottendono altre sfumature come è possibile approfondire nel libro di Zannini (2008), ma lo scopo della nostra conversazione è quello di esemplificare giusto?*

*Mi vengono in mente dei progetti sviluppati alcuni anni fa. Uno riguardava proprio la Fibrosi Cistica, sviluppato nel reparto di Rovereto, da lei diretto, che è stato proposto ai pazienti, per comprendere come loro si raccontavano in termini di comportamenti, difficoltà, ma anche di risorse personali e di rete percepita. Avevamo utilizzato un libro come mappa, come traccia di elicitazione favorita anche da alcune domande aperte. Era poi seguito un secondo colloquio che, puntando sulle parole chiave emerse dai loro racconti, aveva dato come esito un secondo elaborato. Quindi non è tanto una scrittura quella che è stata applicata, quanto una narrazione a voce, registrata e poi trascritta. A distanza di anni credo ancora che quell'esperienza, svolta in quel modo, sia stata utile sia per i pazienti, che per i medici i quali hanno capito meglio alcuni fattori sottostanti alla mancata “compliance” di alcuni pazienti. Un altro progetto, anzi due, li abbiamo fatti invece con gli operatori sanitari che lavorano in oncologia: il primo focalizzato sulla necessità di concedersi un tempo per prendersi cura di sé stessi – svolto assieme ad una scrittrice-illustratrice – e l'altro sulla recidiva in adolescenza – svolto con un medico oncologo – volto a comprendere come ognuno sta e sosta nell'incertezza. In questi due progetti abbiamo integrato sia esercitazioni di espressive che di creative writing.*

La Medicina narrativa è o dovrebbe essere “un atteggiamento attivo da parte del Medico, sia nell'ascoltare che nel capire... quando il medico comprende in qualche modo ciò che sta passando la/il paziente...una narrazione sia del medico che del malato”, diventa narrazione condivisa dei loro vissuti e della relazione terapeutica, parallela alla cartella clinica. Questa condivisione è realmente auspicabile e fattibile?

*Sì, ha proprio ragione nel sottolineare l'esigenza di una cartella clinica più completa. Rita Chraon (2006; 2013) sostenne la necessità di una “cartella parallela”, dove si riportano le proprie impressioni, riflessioni, sensazioni, reazioni di fronte al paziente. È uno spazio in cui il medico o l'infermiere, tramite una serie di annotazioni scritte, porta le sue dinamiche di comunicazione e di interazione con il paziente stesso. Andrebbe quindi associata (messa nello stesso folder) alla cartella clinica, fondamentale per sottolineare le informazioni biomediche dello stato di salute del paziente. Ma attenzione, la cartella parallela non è uno scritto intimo sulle frustrazioni o sulle difficoltà del medico, quanto uno spazio di scrittura funzionale alla presa in carico del paziente. Per esempio, utilizzando un linguaggio non tecnico, si richiamano metafore, flash, annotazioni sull'impatto che il paziente ci suscita, su come reagiamo di fronte a certe sue richieste o come noi stessi a seconda dei frangenti eroghiamo una prestazione (sempre in termini di rapporti umani). Ci sono diversi progetti, svolti anche in Italia in diversi tipi di reparto, che hanno rivelato l'utilità di queste due cartelle complementari, traccianti un'unica storia ma connotata da elementi differenti.*

Nel libro del 2007 Medicina Narrativa – Storie e parole nella relazione di cura, Giorgio Bert in alcune pagine dedicate alle narrazioni del Medico ha così introdotto: “Capita talvolta che la passione per la medicina narrativa porti a svalutare eccessivamente l'anamnesi tradizionale. Si tratta di un errore metodologico: questa narrazione è ovviamente indispensabile, purché non diventi la sola narrazione possibile o venga scambiata per una fedele ed esaustiva descrizione dei fatti”.

*In tutto quel che abbiamo discusso finora, è mancata forse la voce del curante. Spesso, quando mi viene chiesto di fare una formazione sulle medicine narrative, il focus è il paziente: come aiutarlo a trovare una rilettura, come il medico può meglio comprenderlo, come integrare la medicina basata sulle evidenze con la medicina basata sulla narrativa...e così via. Va bene, è giusto. Sarebbe auspicabile riflettere su una formazione di questo tipo già durante il percorso universitario, come molti hanno già scritto e ribadito. Non dimentichiamoci che prima di favorire un processo nell'altro, dobbiamo capire come questo stesso processo sia dotato di significati e di significanti, vivendolo in prima persona, sperimentandolo, co-costruendolo assieme ai nostri modi di interpretare e quindi di funzionare. Con questo vorrei sottolineare, proprio come nel capitolo del libro di Bert che sta citando, che il medico (ma aggiungerei anche l'infermiere, il fisioterapista, lo psicologo) dovrebbe lavorare sulla metanarrazione, sia in termini cronologici di tutto l'iter clinico, che identitari, intesi come anamnesi biografica del paziente, quindi di cosa riconosce e cosa disriconosce di sé. Se il sanitario riesce a fare un processo simile partendo da sé stesso, quindi sperimentandosi in prima persona, allora forse diverrà sempre più capace di farlo con le persone che si trova a curare. Proponiamo percorsi di questo tipo ai convegni, ai corsi ecm, facciamo un passo oltre all'interno della complessità delle medicine narrative. Credo molto nel valore aggiunto di tutto questo.*

**Ermanno Baldo, Alessandro Failo\***  
(ermanno@baldo.tn.it)(alefailo@yahoo.it)

### Riferimenti bibliografici

- Anselmi GM e Fughelli P (a cura di). *Narrare la medicina*. Bologna: Alma Mater Studiorum, 2017
- Spinsanti S. *Medical Humanities*. Torino: Edizioni Change, 2007
- Sito - L'Arco di Giano – Rivista di Medical Humanities – home page – Le Medical Humanities
- Sito - Centro studi – Medical Humanities - Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
- Bruner J., *Actual minds, possible words*, Harvard University Press, Cambridge 1986, trad. it. *La mente a più dimensioni*, Laterza, Roma-Bari 1988
- Charon R. *Narrative medicine in the international education of physicians*. *Presse Med.* 2013;42(1):3-5
- Charon, R. *Narrative medicine – honoring the stories of illness*. New York: Oxford University Press, 2006
- Pennebaker JW, Beall SK. *Confronting a traumatic event: toward an understanding of inhibition and disease*. *J Abnorm Psychol.* 1986; 95(3):274-81
- Singleton J, Luckhurst M. *The creative writing handbook*. Basingstoke: Macmillan Press Ltd, 1996
- Zannini, L. *Medical humanities e medicina narrativa, Nuove prospettive nella formazione dei professionisti della cura*. Milano: Raffaello Cortina, 2008
- Russo MT. *Filosofia e medicina: il ruolo delle Medical Humanities*, *Acta Philosophica.* 2001;10(1):111-120
- Macnaughton J. *Medical humanities' challenge to medicine*, *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2011;17(5):927-932
- Bert G. *Medicina narrativa – Storie e parole nella relazione di cura*. Il Pensiero Scientifico Editore, 2007

\* Psicologo-Psicoterapeuta, PhD, Educatore Sanitario, si occupa principalmente di terapia e di formazione per l'età evolutiva in ambito clinico, riabilitativo ed educativo. È docente per l'Università di Ferrara, per l'Università di Verona, per la Libera Università di Bolzano. È stato assegnista di ricerca dell'Università di Trento, attualmente svolge attività clinica presso l'Ospedale di Bolzano e in ambito privato. È autore di diverse pubblicazioni scientifiche nazionali e internazionali. Tra le ultime, il libro "Mi fa ancora male: riconoscere e gestire i dolori cronici e ricorrenti dei nostri figli", Edizioni Erickson, 2020

# 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 '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' with a search box, radio buttons for 'at least one term' (selected) and 'all terms', and a 'Search' button. To the right of the search section is a 'WELCOME' message: 'Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)! This is a web-based, free access tool for health care professionals, researchers and students to evaluate in real time what are the current evidences about clinical efficacy of interventions in CF. You'll find more than 2,000 studies divided in 8 sections, including Cochrane reviews, Cochrane protocols, DARE, HTA and Economic reviews, published RCT, published non-RCT, congress abstracts and ongoing trials.' Below the welcome message is the 'Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' section, which states: 'CFDB is a database and was ideated to classify clinical studies to get answers to specific questions: which interventions are effective, in which groups of CF patients and for which outcomes? 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 tool may help clinicians, researchers, students to have a faster updated view of clinical research in CF by using queries on the main topics in CF care. It could also be helpful to anyone going to design new studies, as it provides a concise description of what is currently known and what issues, on the contrast, need additional research.' At the bottom of the visible content is a 'LATEST ARTICLES' section. On the left side of the page, there is a 'QUICK MENU' with links to 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'.

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.

