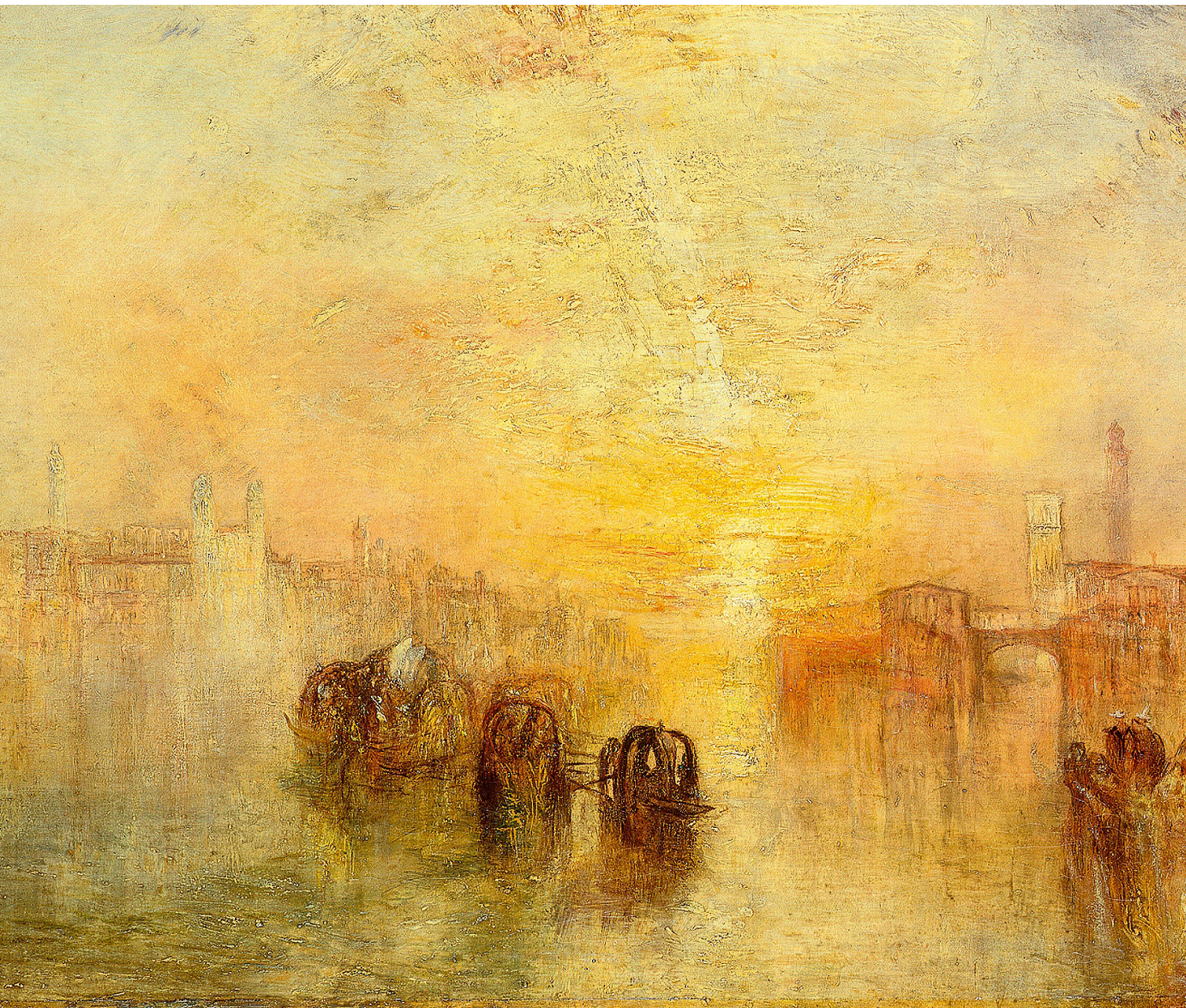


Orizzonti

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

FC



In questo numero

Opinioni

- Fisioterapia e territorio

Narrazione e Medicina

- La rappresentazione narrativa della malattia

Cineforum

- The whale / Primo amore

sommario

EDITORIALE Pag.2

Il contributo delle persone con fibrosi cistica e dei loro familiari nella stesura delle linee guida.

Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC

OPINIONI..... Pag.4

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

Il Centro FC ed il territorio

A. Brivio, F. Carta, A. Mariani. Fisioterapia e territorio

CENTRI A CONFRONTO Pag.6

A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC

La positiva esperienza del Registro Fibrosi Cistica in Turchia

CASI CLINICI Pag.9

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 43: Emottisi...non solo polmone della Fibrosi Cistica

M. Ros, SS Fibrosi Cistica, Treviso

ICONOGRAFIA.....Pag.11

A cura di R. Casciaro

Cisti pancreatiche: 2 casi in età pediatrica, quale sarà l'effetto dei modulatori di CFTR?

C. Puzanghera, S. Mariani, Clinica Pediatrica, Ospedale Gaslini, Genova

BIOETICAPag.13

A cura di P. Funghi

La grammatica della Bioetica: "scegliere/non scegliere"

Narrazioni di L. Morlacchi (medico), M.C. Russo (medico), Alfredo Scardini (paziente), Camilla (compagna di Alfredo), Rossana (volontaria LIFC)

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag.21

A cura di S. Dioni

La rappresentazione narrativa della malattia

S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma

CALEIDOSCOPIO.....Pag.24

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Interruzione dell'inalazione di mucolitici in terapia con modulatori di CFTR/ Azitromicina e struttura del polmone

F. Majo, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

R. Buzzetti, Bergamo

G. Mori, R. Percudani, Università di Parma

L. Minicucci, Genova

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag.31

A cura di R. Buzzetti, L. Minicucci, N. Cirilli, V. Raia, D. Salvatore, A. Daniele - CFDB

Dal Cystic Fibrosis DataBase (CFDB): È utile la terapia antinfiammatoria con Azitromicina?



LA CAPSULA DEL TEMPOPag.34

A cura di F. Ascenzioni

Statistical evaluation of metaproteomics and 16S rRNA Amplicon Sequencing Techniques for study of gut microbiota establishment in infant with cystic fibrosis

G. Fabrizio, E.G. Di Domenico, IFO e Università La Sapienza, Roma

NOVITÀ DALLA SIFCPag.38

Task Force SIFC sull'epatopatia in fibrosi cistica

C. Colombo, Coordinatore della Task Force SIFC su epatopatia FC

NOVITÀ DALLA LIFCPag.39

L'Accreditamento dei Centri FC: un percorso condiviso di attenzione al paziente promosso da LIFC e SIFC

Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA FFCPag.40

Una iniziativa di formazione a distanza rivolta a volontari e pazienti

M. Gangemi, Pediatra e formatore al counselling sistemico, Verona

CINEFORUMPag.41

A cura di A. Bigalli

The whale – Regia di Darren Aronofsky, USA 2022

Primo amore – Regia di Matteo Garrone, Italia 2004

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag.44

A cura di E. Baldo

“Voglio essere ponte” dalle poesie di Antonella Sbuelz

E. Baldo, Rovereto

In copertina, *Andando al ballo (San Martino)* (1846) di Joseph Mallord William Turner (1775-1851); Londra, Tate Gallery

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale
Fiorentina Ascenzioni

Rosaria Casciaro

Natalia Cirilli

Isabella Comello

Federico Cresta

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Maria Chiara Russo

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Francesco Blasi

Consiglio Direttivo:

Vicepresidente: Vincenzo Carnovale

Segretario: Claudia Giust

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

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Amministrazione:

SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Via San Gregorio, 12 – 20124 Milano

segreteria@sifc.it

Progetto grafico e impaginazione

Alessandro Tosi

at@alexandrotosi.name

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo



EDITORIALE

IL CONTRIBUTO DELLE PERSONE CON FIBROSI CISTICA E DEI LORO FAMILIARI NELLA STESURA DELLE LINEE GUIDA

Gli standards per le linee guida (LG) dell'Institute of Medicine (IOM) ed il Guidelines International Network hanno sottolineato la rilevanza del coinvolgimento di pazienti e del pubblico ("patient and public involvement" – PPI) nella stesura delle LG (1, 2). Ciò può essere ottenuto principalmente con tre modalità: i) la partecipazione diretta di pazienti e pubblico ai comitati responsabili della redazione delle LG; ii) la loro consultazione al termine del processo di stesura e prima della pubblicazione definitiva delle linee guida; iii) il loro contributo nella stesura di materiale per la divulgazione e l'implementazione delle linee guida (2). Esistono pareri discordanti sui compiti da affidare al PPI per la stesura di LG e sul metodo migliore per il loro coinvolgimento. A prova di ciò sta la scarsa partecipazione di pazienti, dei loro familiari o del pubblico alla stesura delle linee guida, variabile dall'8 al 39% delle linee guida esaminate (3).

Un articolo ha riportato l'esperienza della Fondazione per la Fibrosi Cistica degli USA in questo ambito (3). Il Comitato, che per la Fondazione contribuisce alla stesura delle linee guida, ha da sempre valorizzato il contributo di persone con FC e dei loro familiari, poiché le priorità e le prospettive maturate grazie alla loro esperienza diretta di malattia possono contribuire a stabilire gli argomenti delle linee guida ma anche il "peso" delle raccomandazioni ivi contenute.

Dal 2004 la Fondazione USA ha garantito il coinvolgimento di persone con FC e loro familiari nei comitati deputati alla redazione di tutte e 28 le LG sviluppate a partire da quella data. Gli ambiti più rilevanti per la PPI sono stati la stesura dei quesiti clinici, a cui una linea guida è chiamata a rispondere, la revisione della letteratura scientifica su specifici argomenti, la stesura delle raccomandazioni e la partecipazione al voto per quelle definitive. L'articolo non entra nel merito di diversi aspetti problematici della PPI per la stesura delle linee guida. Come possono 1-2 persone che partecipano direttamente ai comitati essere rappresentative di una realtà molto eterogenea, come quella della FC? Quanto è il loro peso effettivo nelle scelte, se consideriamo tutte le altre figure che partecipano ai comitati per la stesura delle LG? Come possono contribuire ad alcuni aspetti tecnici delle LG come la formulazione dei quesiti clinici, la revisione della letteratura, la stesura delle raccomandazioni e l'attribuzione di un loro peso, senza una appropriata formazione? Questi quesiti dovrebbero trovare una risposta per poter meglio definire la centralità delle persone con FC anche in questo ambito ben specifico. Merita sottolineare che esiste un ambito più periferico ma ancor più rilevante per la PPI: quello dell'implementazione delle LG nel contesto di un singolo Centro, che spesso si accompagna alla stesura di un Piano Diagnostico-terapeutico Assistenziale (PDTA). A questo livello la PPI assume più valore perché vi è la conoscenza diretta, da parte delle persone con FC e dei loro familiari, dell'organizzazione delle strutture sanitarie, del personale sanitario coinvolto, dei possibili ostacoli ma anche dei fattori facilitanti un particolare PDTA. In questo ambito periferico la PPI può essere numericamente più ampia e facilitata dalla conoscenza reciproca di persone con FC, di genitori e dei diversi operatori sanitari. Questionari o gruppi di lavoro di sole persone con FC e di genitori di bambini con FC o misti, che includono anche operatori sanitari, possono contribuire alla stesura di un PDTA, se vi è una parallela formazione specifica.

La seconda modalità della PPI è la consultazione di persone con FC e loro familiari prima dell'approvazione definitiva e pubblicazione delle LG. Questo processo è stato facilitato da una rete di membri vicini alla Fondazione nordamericana, denominata "Community Voice", costituita da persone con FC e familiari, coinvolti nei programmi e nelle iniziative della Fondazione. A questa rete, che ha compreso dal 2019 più di 1000 membri, si sono rivolti i diversi comitati per la stesura delle LG per ottenere input per migliorare le LG. L'articolo riporta numeri piuttosto limitati di persone con FC e dei loro familiari che hanno risposto ai questionari proposti per il miglioramento delle LG: circa 10-15 persone fino al 2017 e 30-50 persone dopo il 2018 hanno dato un feedback per migliorare le LG. Nel 2017 la Fondazione ha attivato un'altra iniziativa di consultazione: la creazione di un "focus group", che includeva non solo persone con FC ma anche i loro partner. Questo gruppo riportava alla persona con FC, inclusa nel comitato per la stesura di una LG, le loro esperienze e prospettive sul tema specifico della LG, in modo da orientare adeguatamente i quesiti clinici, riportare i gap nelle conoscenze, le barriere psicosociali, che contribuivano a esiti subottimali. Anche per quest'ambito della consultazione, la comunità FC afferente ad un singolo Centro specialistico potrà essere meglio e più ampiamente ingaggiata per migliorare una LG o un PDTA. La "Community Voice" è stata utilizzata anche per ottenere feedback sul materiale divulgativo da utilizzare per far conoscere le LG e favorire la loro implementazione.

La Fondazione nordamericana raccomanda che almeno 1 persona con FC ed 1 familiare partecipino attivamente nei comitati



per la redazione di una LG. L'effetto del PPI a questo scopo non è noto. I questionari, rivolti ai membri di un comitato per la redazione di una LG, e quelli alle persone con FC che hanno partecipato attivamente a questo, hanno messo in rilievo che il coinvolgimento di persone con FC e dei loro familiari è stato positivo ed indispensabile.

Quanto illustrato nell'articolo riflette il ruolo della Fondazione nordamericana di promozione della qualità delle cure, che comprende anche la stesura di LG, ma anche quanto gli organismi promossi dalla Fondazione siano centrali e monopolizzanti nella comunità FC di quel paese. In altre realtà, come la nostra, dovrebbe essere la rete dei Centri specialistici protagonista dell'implementazione di una LG o di un PDTA. A livello di ogni Centro può essere coinvolgibile una quota di persone con FC e loro familiari, più rappresentativa di quella realtà e che, ben formata, può far pesare le proprie priorità, esigenze e necessità nei diversi aspetti dell'organizzazione assistenziale. Questa articolazione dovrebbe rappresentare un aspetto della qualità delle cure, da promuovere e monitorare. Il nuovo manuale di accreditamento "tra pari", nato dalla collaborazione tra la Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC) e la Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC), ha tra le sue priorità proprio quella di promuovere il coinvolgimento delle persone con FC e dei genitori di bambini con FC nelle scelte per l'organizzazione assistenziale e nella ricerca.

Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC
(cesarebraggion.133@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. Graham R, et al. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington DC; National Academies Press; 2011
2. G-I-N Public Toolkit: Patient and Public Involvement in Guidelines. URL: <https://g-i-n.net/toolkit> (accessed 2023-04-13)
3. Hempstead SE, et al. Patient and family participation in clinical guidelines development: the Cystic Fibrosis Foundation experience. *J Participat Med* 2020; 12(3):e17875 (doi: 10.2196/17875)



OPINIONI

a cura di: I. Comello, F. Cresta, P. Iacotucci, M.C. Russo

IL CENTRO FC ED IL TERRITORIO

In risposta alla fragilità del nostro sistema sanitario nell'attività territoriale di presa in carico, diagnosi e tracciamento dell'infezione virale, di prescrizione e monitoraggio della terapia domiciliare, nella presa in carico e supporto per le malattie croniche, riscontrate durante la pandemia di Covid-19, il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) propone la "Missione 6 – Salute", che ha l'obiettivo di riorganizzare le Cure Primarie. La riorganizzazione della medicina territoriale fa perno sulla Casa della Comunità, che "diventerà lo strumento attraverso cui coordinare tutti i servizi offerti, in particolare ai malati cronici. Nella Casa della Comunità sarà presente il punto unico di accesso alle prestazioni sanitarie. La Casa della Comunità sarà una struttura fisica in cui opererà un team multidisciplinare di medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici specialisti, infermieri di comunità, altri professionisti della salute e potrà ospitare anche assistenti sociali...". Molti dettagli di questa riorganizzazione devono essere ben definiti, specie per l'integrazione tra ospedale e territorio.

Anche i Centri specialistici di riferimento per la Fibrosi Cistica, istituiti dalla legge 548/1993, dovranno avviare una riflessione per organizzare la rete di supporto domiciliare, che dovrà rilanciare la terapia domiciliare, la telemedicina, un ruolo più attivo e coordinato dei medici di medicina generale, dei pediatri di libera scelta, degli infermieri di comunità. La Rubrica "Opinioni" intende ospitare perciò le riflessioni e le proposte che vengono dai membri del team multidisciplinare intorno a questo tema, in modo che si pianifichi e si realizzi una vera integrazione tra Centro e territorio.

Fisioterapia e territorio

L'esercizio fisico e le tecniche di disostruzione sono stati una pietra miliare nel trattamento delle persone con Fibrosi Cistica (FC) per molti decenni. Dalla diagnosi neonatale fino alle cure di fine vita, la fisioterapia respiratoria rappresenta un impegno quotidiano, e un onere terapeutico considerevole nella vita delle persone affette da FC. Negli anni si sono sviluppate molte tecniche che si sono evolute nel tempo con l'obiettivo di migliorarne l'efficacia e incrementare l'aderenza alle cure.

Con la disponibilità di nuove terapie, i modulatori CFTR, il panorama della FC sta cambiando rapidamente e ci si sta iniziando a chiedere quali sono le nuove necessità di cura per questi pazienti. Le mutazioni genetiche, l'età e il danno polmonare preesistente prima dell'avvio della terapia con un modulatore CFTR determinano diversi livelli di intensità di cura e tipo di trattamento di mantenimento. Nonostante l'impatto altamente positivo dei modulatori sulla salute dei pazienti FC, permangono dubbi sui risultati a lungo termine della riduzione delle tecniche di disostruzione o delle terapie inalatorie. I modulatori hanno comportato un cambiamento nel trattamento per molti pazienti. È probabile che verrà posta attenzione in futuro alla necessità di una gestione personalizzata rispetto alle terapie di mantenimento come la clearance delle vie aeree.

Sebbene le tecniche di disostruzione delle vie aeree siano percepite come importanti, sono considerate l'impegno giornaliero più gravoso nella routine dei ragazzi con FC. Molti pazienti e caregiver trovano difficili le sedute di fisioterapia respiratoria, e sono riportate in letteratura percentuali fino

al 70% di trattamenti giornalieri regolarmente saltati. I centri FC rivalutano, correggono o modificano le tecniche durante le visite cliniche, ma poco si conosce in merito alla quantità e la qualità delle tecniche eseguite senza supervisione a casa o l'impatto che la supervisione potrebbe avere sull'aderenza e corretta esecuzione. Alcuni studi hanno indagato l'efficacia dei programmi di riabilitazione domiciliare nel trattamento di bambini con FC e hanno mostrato effetti positivi sulla forza muscolare, sulla capacità di esercizio, sulla qualità della vita e la funzione polmonare. Pochi però sono gli studi che valutano l'efficacia a lungo termine di un programma di fisioterapia domiciliare con il fisioterapista rispetto all'esecuzione in autonomia.

Il trattamento integrato, comprese le terapie non farmacologiche e farmacologiche, contribuisce a migliorare lo stato di salute e migliora la capacità di esercizio, la forza muscolare e la qualità della vita. Questi trattamenti risultano "ladri di tempo" e devono essere effettuati con regolarità e perseveranza. Per ridurre queste difficoltà, sono stati suggeriti programmi domiciliari.

Un recente studio australiano ha valutato un modello di fisioterapia in telemedicina ibrido (una seduta in telemedicina e una in presenza) contro lo standard 2 sedute in presenza per un gruppo di pazienti FC tra gli 8 e i 18 anni, durante una riacutizzazione. Il personale utilizzato per entrambe i gruppi è personale del centro. La modalità di telemedicina ibrida è risultata sicura ed efficace senza rischi aggiuntivi.

In una revisione sistematica condotta nel 2022 gli autori hanno riscontrato che il trattamento riabilitativo supervisionato o parzialmente supervisionato migliora la capacità fisica (aumentando la distanza percorsa nel 6MWT), migliora i valori di FEV₁ e FVC e risulta efficace nel migliorare i punteggi del questionario sulla qualità della vita rispetto ai



partecipanti che hanno ricevuto solo istruzione e cure mediche standard. Inoltre, se confrontato con i gruppi con terapia standard, l'intervento supervisionato risulta ugualmente efficace nel raggiungere miglioramenti nella capacità funzionale e nel miglioramento della funzione polmonare FEV₁ e FVC. Pertanto, la revisione ha concluso che nella pratica clinica, l'intervento riabilitativo supervisionato a domicilio può essere utilizzato da pazienti che hanno difficoltà a frequentare le strutture convenzionali, garantendo così un trattamento adeguato a bambini e adolescenti con FC. Tuttavia, questi dati si basano su prove di qualità da bassa a molto bassa.

L'AIFA, in una position Paper del 2013 individuava possibili soluzioni per rendere operative le disposizioni previste a favore dei pazienti con Fibrosi Cistica, tra cui come primo punto il "Ricorso preferenziale all'attivazione di percorsi di Assistenza Domiciliare Integrata per la presa in carico dei soggetti con FC che non presentano acuzie". Tale tipologia assistenziale si configurava come un insieme organizzato di trattamenti medici, riabilitativi, infermieristici e di aiuto infermieristico destinati a persone non autosufficienti e in condizioni di fragilità, con patologie in atto o esiti delle stesse, erogati a domicilio al fine di stabilizzare il quadro clinico, limitare il declino funzionale e migliorare la qualità della vita.

L'approccio dei diversi paesi europei, rispetto all'utilizzo della fisioterapia domiciliare, è eterogeneo, troviamo comportamenti differenti perché differenti sono i sistemi sanitari che li governano.

Al fine di indagare la situazione italiana, rispetto all'utilizzo della fisioterapia territoriale, per i pazienti FC, sono stati inviati attraverso email dei questionari ai coordinatori dei fisioterapisti dei centri italiani. I questionari sono stati strutturati con brevi domande: 6 domande a risposta multipla e 7 a risposta aperta. Indagano la realtà specifica di ogni centro (nr. pz seguiti) e l'attuale utilizzo e modalità di erogazione del servizio di fisioterapia territoriale.

Sono stati inviati, pertanto, un totale di 31 questionari di cui 24 a Centri di Riferimento Regionali e 7 a Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica. Il questionario è stato compilato e rinviato entro la deadline richiesta da 14 centri (14/31; 45%).

Il 43% (6/14) dei Centri rispondenti dichiara di non aver mai usufruito del servizio di fisioterapia domiciliare. Il 36% (5/14) raramente, il 14% (2/14) qualche volta e il 7% (1/14) spesso. Il 43% (6/14) dichiara di aver utilizzato il servizio ADI, in particolare un Centro dichiara di avere a disposizione un servizio ADI finanziato dalla LIFC. Un altro Centro dichiara di non aver mai usufruito del servizio di assistenza domiciliare ma che presso di loro è attivo un servizio a supporto dei pazienti supportato dalla LIFC regionale. Ne beneficiano generalmente le prime diagnosi ed i pazienti critici. L'accesso prevede la consulenza dei fisioterapisti insieme agli psicologi. Il 21% (3/14) dei centri dichiara di essersi appoggiato a strutture territoriali. Il numero di pazienti coinvolti è molto variabile, il servizio è proposto generalmente ad un numero limitato di pazienti e va da 1 a 50 pazienti, nel caso più numeroso, in un centro. Il numero di accessi va da un minimo di 1 a un massimo di 5 per settimana. Le principali ragioni per cui è stata richiesta la fisioterapia domiciliare sono state supporto alla disostruzione bronchiale 36% (5/14) e ai programmi di allenamento allo sforzo 29% (4/14). In un solo caso l'accesso è stato richiesto per eseguire rieducazione posturale.

Il 63% (5/8) dei centri che attivano l'assistenza domiciliare garantisce una formazione specifica del fisioterapista domiciliare tramite incontri presso il centro, in particolare per una sola realtà viene utilizzato un collega con pregressa esperienza lavorativa di 2 anni in Fibrosi Cistica.

Per quanto riguarda i principali vantaggi elencati, gli intervistati dichiarano di utilizzare tale servizio per:

- Sostegno all'allenamento nel paziente più grave anche con necessità di ossigeno, che ha difficoltà a recarsi presso palestre e/o simili;

- Possibilità di modificare il trattamento in base alla condizione clinica;
- Sostegno nei casi di svantaggio socio/economico;
- Maggior aderenza alle cure;
- Sostegno alla famiglia e counseling per le nuove diagnosi;
- Maggior controllo dei pazienti e possibile riduzione delle riacutizzazioni nelle regioni con grandi distanze dal centro di riferimento.

I principali svantaggi riscontrati invece riguardano:

- La difficoltà di conciliare gli orari dei fisioterapisti domiciliari con le normali attività della vita quotidiana del paziente (lavoro/sport/scuola);
- La possibile sensazione di aumentata medicalizzazione del paziente;
- Scarsa formazione specifica dei colleghi territoriali vista la bassa numerosità;
- Possibili dinamiche di dipendenza.

In conclusione, considerando le caratteristiche attuali del sistema sanitario italiano, l'assistenza domiciliare per questi pazienti, non può integralmente sostituire l'impegno riabilitativo globale. L'intervento riabilitativo deve essere prevalentemente gestito dalla famiglia per soddisfare le esigenze della vita quotidiana (7 giorni su 7). La Fibrosi Cistica, nelle diverse fasi di evoluzione della malattia, potrebbe quindi giovare dell'ADI come strategia assistenziale alternativa in grado di garantire la continuità delle cure tra ospedale e territorio ed il consecutivo miglioramento della qualità di vita dei pazienti e delle famiglie, nel rispetto dei migliori standard di cura. Una strategia per avere maggior aderenza alle cure e migliori risultati clinici, potrebbe essere quella di intraprendere un percorso di formazione specifica dei professionisti del servizio ADI, individuare i soggetti e le condizioni cliniche suscettibili di tale trattamento.

Anna Brivio, Federica Carta, Alessandra Mariani, CRR Fibrosi Cistica, Milano

(anna.brivio@policlinico.mi.it)(alessandra.mariani@policlinico.mi.it)(federica.carta@policlinico.mi.it)

CENTRI A CONFRONTO

a cura del Comitato Scientifico e Tecnico del Registro Italiano Fibrosi Cistica

La positiva esperienza del Registro Fibrosi Cistica in Turchia

Per la rubrica di Orizzonti “Centri a confronto” abbiamo scelto di commentare un recente lavoro pubblicato su *Pediatric Pulmonology* [1], che, partendo dalla premessa che i registri di fibrosi cistica (CF) possano svolgere un ruolo essenziale nel migliorare la qualità della vita del paziente e gli *outcomes* della malattia, descrive l'utilizzo di un Registro Nazionale come strumento che ha portato ad un miglioramento delle cure per i soggetti CF seguiti dai centri partecipanti allo stesso.

Il paese è la Turchia e l'istituzione del registro FC turco (CFRT) è avvenuta di recente (2016) ad opera della Società FC Turca e dell'European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Patient Registry (ECFSPR), che oltre a partecipare alle attività del registro europeo, dal 2017, restituisce i dati elaborati a tutti i centri partecipanti alle attività.

Nello specifico, il progetto prevede che ogni anno i dati registrati ed elaborati vengano condivisi con tutti i centri sotto forma di report annuali e in occasione di meeting. I report annuali consentono a ciascun centro CF di visualizzare e valutare i dati propri e quelli degli altri centri.

Riassunto

L'obiettivo principale dello studio presentato è stato di valutare l'associazione tra la raccolta dei dati attraverso il CFRT e i dati di follow-up, le caratteristiche cliniche, la crescita, le terapie e le complicanze delle persone con CF, confrontando i risultati del primo anno (2017) di registrazione con quelli del terzo anno (2019).

Nei metodi vengono descritti le modalità di raccolta dati e la tipologia dei dati raccolti, seguendo le procedure del registro Europeo; il confronto è attuato fra dati demografici e indicatori di esito per i soggetti registrati nel primo e nel terzo anno di attività. Ogni paziente inserito nel registro firma un consenso informato e lo studio è condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki.

Un totale di 1170 e 1637 pazienti FC sono riportati rispettivamente nel 2017 e nel 2019: i risultati confrontati si riferiscono a 814 soggetti presenti nei due anni. La tabella seguente, presa dallo studio in esame, riassume sinteticamente le principali caratteristiche demografiche e cliniche delle popolazioni (2017 e 2019) analizzate:

n = 814	2017 Median (min-max)	2019 Median (min-max)	p
Age (years)	5 (0-42)	7 (2-44)	-
Weight z-score	-0.89 (-5.48-7.40)	-0.82 (-3.69-3.89)	0.401
Height z-score	-0.93 (-10.75-10.14)	-0.78 (-6.65-3.46)	0.002*
BMI (kg/m ²) ^a	15.69 (7.71-39.59)	15.80 (9.60-33.20)	0.109
BMI z-score ^a	-0.58 (-5.67-6.02)	-0.46 (-3.26-7.05)	0.039*

^aFor ≥2 years old (n: 666 patients).

*Statistically significant.

Tra i pazienti si sono osservate differenze significative negli z-score di altezza e BMI ($p = 0,002$, $p = 0,039$, rispettivamente). Non si è evidenziata alcuna differenza nelle frequenze di infezione cronica dei più frequenti germi isolati in pazienti CF. Nonostante si sia osservato un miglioramento nei valori medi di ppFEV₁ e ppFVC, questi non sono risultati significativamente differenti (88% e 89,5%, $p = 0,248$ e 84,5% e 87%, $p = 0,332$, rispettivamente).

Per quanto riguarda le terapie, si è osservato fra i due anni un incremento nell'impiego di Ac. ursodesossicolico ($p = 0,008$), Azitromicina ($p = 0,003$), soluzione ipertonica inalatoria (0.001), broncodilatatori ($p = 0,001$) e ossigeno ($p = 0,031$).

Per quanto riguarda invece le complicanze, nel 2019 è stata registrata una frequenza maggiore per CFLD e osteoporosi, e significativamente più bassa di sindrome pseudo-Bartter (PBS) ($p = 0,011$, $p = 0,001$, $p = 0,001$, rispettivamente).



Nel follow-up a 2 anni dei pazienti CF, attraverso le analisi dei dati nel registro, è stato possibile osservare un aumento degli z-score per altezza e BMI, un aumento dell'uso di farmaci che promuovono la clearance mucociliare e migliorano la funzione polmonare. Si è inoltre notata la ridotta frequenza della PBS, che risultava essere la complicanza più frequente nel 2017. Fra i motivi che hanno portato alla registrazione di esiti migliori gli autori includono una maggiore consapevolezza nei centri CF dell'importanza di un buon stato nutrizionale, un aumento dell'utilizzo dei farmaci grazie alla disponibilità gratuita degli stessi a partire dal 2017, un miglioramento nella qualità della raccolta dei dati. Una maggiore conoscenza della alta frequenza di PBS in Turchia ha probabilmente aumentato le prescrizioni di supplementazione salina e quindi condotto ad una riduzione della frequenza di questa complicanza.

I limiti principali dello studio, correttamente evidenziati dagli autori del lavoro, sono i seguenti: i) informazioni limitate alla sola popolazione CF inserita nel registro (con ovvia esclusione di altri pazienti CF non inseriti nello stesso); ii) tipo retrospettivo dello studio che, come detto riferisce dati del periodo 2017-19; iii) mancanza di un processo di auditing o di altre procedure di controllo della qualità del dato inserito nel registro a livello locale.

Gli autori concludono che il sistema registro può migliorare la cura di persone con CF nel loro follow-up. L'uso diffuso del sistema di registrazione in tutto il paese (Turchia) può essere utile per il follow-up dei soggetti CF, permettendo di mettere in luce, con i rapporti annuali, i cambiamenti clinici dei pazienti. Il CFRT non è ancora pienamente sviluppato, ma le prime indicazioni suggeriscono che una migliore copertura della popolazione, il completamento dei dati e i processi relativi al feedback dei dati ai centri CF sono associati al miglioramento dei risultati clinici e della gestione clinica della popolazione CF turca.

Commenti e spunti di riflessione

L'istituzione del registro CF in Turchia è recente, infatti partecipa come registro nazionale al registro europeo solo dal 2016. Nel 2020 vengono riportati nel Registro Europeo, per questo paese, poco più di 2000 soggetti con una copertura stimata superiore al 60%; per numerosità è il settimo registro partecipante all'ECFSPs'R.

La popolazione CF turca presente nel registro è molto giovane, infatti i soggetti adulti sono poco più del 12% (in Italia il 60.52%); l'età mediana nel 2020 è riportata essere di 8.3 anni (in Italia è di 22.4 anni) [2].

Dati in generale sulla situazione delle cure per la FC in Turchia possono essere reperiti in *Bell SC, et al* [3] (si veda box seguente ripreso dal lavoro di Bell) e ulteriori informazioni possono essere trovate nel report annuale 2020 del Registro Europeo [2], nel quale risultano evidenti grandi differenze con la popolazione italiana.

Panel 8: Health care in Turkey

Approximately 3000 people live with cystic fibrosis. Cystic fibrosis centres are supported by the Turkish Ministry of Health. Two major cystic fibrosis centres are established, one at Hacettepe University in Ankara, which follows around 600 patients, and one at Marmara University in Istanbul, which follows around 300 patients (Nasr SZ, unpublished). Both centres have reasonable infrastructure support, including multidisciplinary teams and laboratory support (sweat chloride testing, microbiology, and genetic testing). 25 smaller cystic fibrosis centres have been set up across the country. The smaller centres consult periodically with the centres in Ankara and Istanbul. Most patients in Istanbul who are followed in smaller centres are evaluated once a year by the multidisciplinary team at the Marmara centre.

A newborn screening programme for cystic fibrosis with immunoreactive trypsinogen (IRT) combined with repeat IRT, sweat testing, or DNA sequencing is available. Sweat testing laboratories are certified by the government. The Marmara cystic fibrosis centre is part of the European Cystic Fibrosis Registry, whereas the Hacettepe centre has developed its own registry. Most cystic fibrosis medications are available in Turkey, covered by the government and free for patients. Two patient organisations exist: Kifder (a patient and family organisation specifically for individuals in Turkey), and the Middle East Cystic Fibrosis Association (MECFA), which works closely with the European patient organisations. MECFA also works closely with the government and is very active in lobbying, advocacy, and education in collaboration with the cystic fibrosis centres.

In definitiva, lo studio dei colleghi Turchi solleva i seguenti interessanti spunti di riflessione:

- è possibile ottenere un miglioramento delle cure prestate ai pazienti FC (ed in generale ai pazienti censiti in un registro di patologia);
- la qualità degli outcomes migliora con l'aumentare della qualità del dato riferito ad un paziente e della continuità temporale con la quale il paziente è monitorato attraverso lo stesso registro (follow-up);
- l'impiego di un dataset semplice e condiviso con altri registri (nel caso in discussione con il registro europeo FC) migliora e facilita il confronto fra più parti nonché la condivisione e la standardizzazione delle informazioni;
- la consapevolezza dei limiti di uno studio epidemiologico è fondamentale nell'analisi dei risultati;
- la diffusione e la condivisione dei dati dei diversi centri CF, nonché il loro confronto, può stimolare un processo di miglioramento della qualità dell'assistenza, sia diagnostica che terapeutica, all'interno di ogni centro;
- un corretto audit delle attività a livello periferico migliora la qualità dei dati e la solidità scientifica delle elaborazioni.

Il registro turco descritto nello studio di Asfuroglu et al. ha molte similitudini con il registro italiano FC. In primis la partecipazione di clinici esperti in FC afferenti a centri specializzati nella cura del paziente. In secondo luogo, la partecipazione nelle attività del registro da parte della Società Turca CF che, come descritto nell'articolo, ha partecipato alla creazione dello strumento epidemiologico e partecipa alle attività scientifiche ad esso afferenti. Fondamentale punto in comune è la partecipazione di entrambi i registri (Turco e Italiano) alle attività del registro Europeo FC e, soprattutto, la condivisione del data set per la raccolta delle informazioni (variabili) impiegate.

Certamente il registro Italiano vanta una storia più lunga e una maggiore solidità, frutto di anni in più di attività, ma

certamente il lavoro dei colleghi turchi, seppur avviato più di recente, è sulla buona strada per confermare e consolidare il successo che questo tipo di attività meritano.

Inoltre, è doveroso sottolineare come i registri per la CF siano ormai visti dalla comunità scientifica come un modello da seguire per lo sviluppo e l'impiego di registri di pazienti per altre patologie.

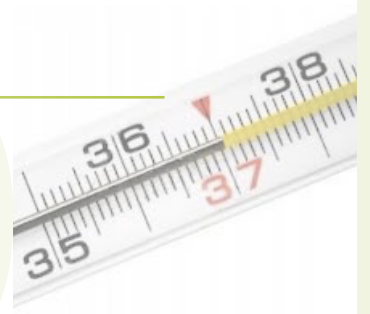
Rita Padoan, Marco Salvatore, Comitato Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica
(info@registroitalianofibrosicistica)(ritaf54@gmail.com)(marco.salvatore@iss.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Asfuroglu P, Sismanlar Eyuboglu T, Aslan AT, et al. The success of the Cystic Fibrosis Registry of Turkey for Pediatric Pulmonology. 2022; 57:1245-1252. doi:10.1002/ppul.25852
2. Bell SC, et al The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med. 2020 Jan; 8(1):65-124
3. https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf

CASO CLINICO

A cura di: M. Ros



CASO CLINICO N. 43: EMOTTISI... NON SOLO POLMONE DELLA FIBROSI CISTICA

Maddalena è una paziente di 47 anni. Diagnosi tardiva basata su sintomi (frequenti esacerbazioni respiratorie) all'età di 23 anni (2183AA>G/E193K; cloro sudorale: 41-44 mEq/L). La malattia polmonare è caratterizzata da broncoostruzione lieve (FEV1 84% predetto)(Figura 1), saltuari riscontri di *Pseudomonas aeruginosa*, più costante lo *Stenotrophomonas maltophilia*; bronchiectasie ai lobi superiori e medi (Brody 1-3) con impatto mucoide in queste sedi, atelettasia del segmento mediale del lobo medio alla TC toracica (Figura 2 e 3); 2 esacerbazioni respiratorie/anno trattate per os. La terapia prevede broncodilatatori, azitromicina, lansoprazolo (non tollera antibiotici o mucolitici per via inalatoria). Discreto stato nutrizionale (BMI ultimo anno 19,63), osteopenia femorale e alla colonna, intolleranza glucidica (maggio 2022); in terapia con Bisoprololo per alcuni episodi di tachicardia ventricolare da dicembre 2019 (eco e RM cardiaca nella norma). Ipotiroidismo in terapia sostitutiva. Ha una figlia di 10 anni.

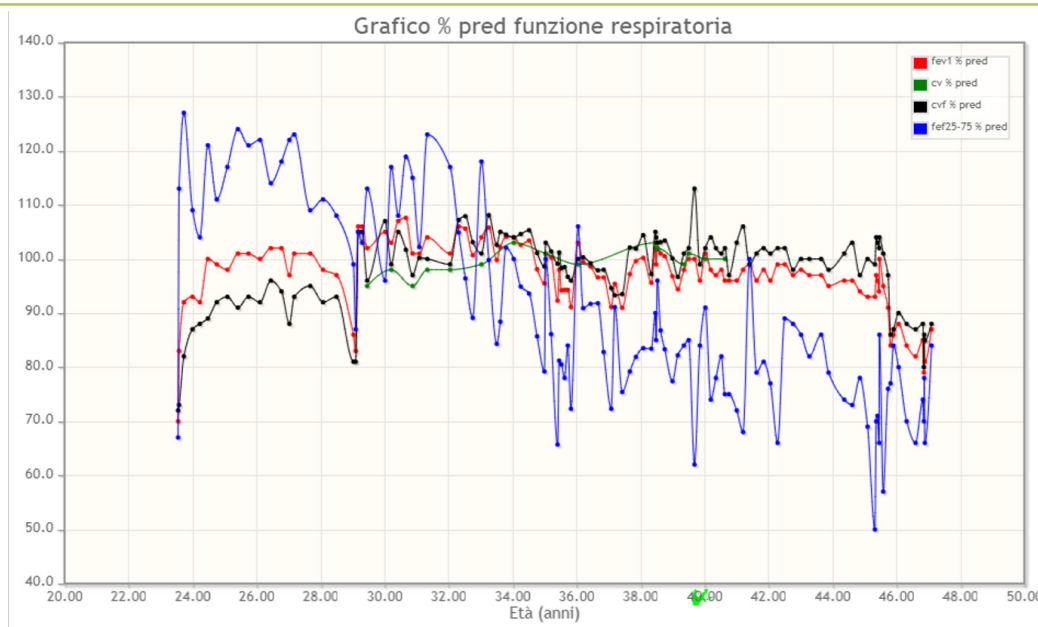


Figura 1 – Andamento dei principali parametri della spirometria



Figura 2 – TAC del torace

La storia clinica di questa paziente è caratterizzata principalmente da emottisi minori croniche: 10-15 cc con frequenza variabile da settimanale o mensile, non correlata necessariamente ad attività fisica. Per tale motivo ha eseguito 3 embolizzazioni arteriose: luglio 2014, in settembre 2016 e maggio 2017.

Visto il persistere della sintomatologia nonostante gli interventi, il quadro anatomico polmonare poco compromesso, si decide di approfondire l'aspetto della coagulazione. Fino ad allora emocromo e PT e PT sempre risultati nella norma. Eseguo prelievi ematici per un primo livello di studio della coagulazione: PT 0.95 INR, PTT 35.3 sec, fibrinogeno 307 ng/dL, proteine totali normali, elettroforesi proteica nella norma, fattore di Von Willebrand 51% (vn 50-160), fattore X 93% (vn 60-140), fattore XI 82% (vn 65-150). Visti i valori border line si invia in consulenza ematologica, dove ripete esami (vWF:Ag 23%, vWF:RCO 27%) e viene posta diagnosi di Malattia di Von Willebrand di tipo I.

Quesito clinico: In presenza di questa diagnosi associata alla fibrosi cistica quali suggerimenti/prescrizioni si dovranno dare?

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. Il difetto di fattore di von Willebrand è in questo caso parziale e gli episodi emorragici sono di minore entità, in genere ematomi, epistassi, menorragia. La storia in questo caso è infatti di emottisi di grado lieve o, al massimo, moderato. Il trattamento degli episodi di emottisi, indipendentemente dalla loro entità, deve sempre prevedere l'uso dell'acido tranexamico.
2. Il rischio di emottisi maggiori esiste, tanto più che esiste una malattia polmonare con bronchiectasie ed una atelettasia parziale del lobo medio. Ciò spinge ad un trattamento cronico con desmopressina e nel caso di interventi chirurgici ad una profilassi con concentrati ematici di fattore di von Willebrand.
3. Probabilmente l'origine dei sanguinamenti è il lobo maggiormente danneggiato, il lobo medio. Occorre perciò considerare la lobectomia di questo lobo, tanto più se le precedenti arteriografie eseguite in corso di embolizzazione delle arterie bronchiali hanno dato qualche evidenza di varici e/o dilatazioni delle arterie bronchiali in questa sede. Inoltre va mantenuto cronicamente un trattamento con desmopressina.
4. Occorre verificare se il trattamento con desmopressina annulla gli episodi di emottisi durante sforzo fisico. Ciò consentirebbe di mantenere una attività fisica regolare, che può giovare al controllo della pneumopatia, rallentandone la progressione.
5. La terapia di fondo non prevede una terapia soppressiva antibiotica per via inalatoria. Occorre saggiare anche altri farmaci, oltre a quelli di uso abituale nella fibrosi cistica, e soprattutto è importante far precedere l'inalazione dell'antibiotico dall'inalazione di un broncodilatatore. Un maggior controllo della componente infettiva dovrebbe contribuire a ridurre la frequenza degli episodi di emottisi.
6. L'associazione della Malattia di von Willebrand alla fibrosi cistica è un elemento da sottoporre alle autorità regolatorie nazionali per poter avviare la somministrazione di un modulatore della proteina CFTR, come l'ivacaftor. Infatti il genotipo della paziente è caratterizzato dalla mutazione E193K, di classe IV o V, associata ad un test del sudore borderline. Un test ex-vivo potrebbe essere considerato anche per valutare quale modulatore è più indicato a correggere il difetto di funzione della proteina CFTR. L'uso di un modulatore della proteina CFTR ha in questo caso la funzione di impedire la progressione della malattia polmonare, che aumenta il rischio di emottisi, comprese quelle maggiori.

**Mirco Ros, CRR Fibrosi Cistica di Treviso
(mirco.ros@auls2.veneto.it)**

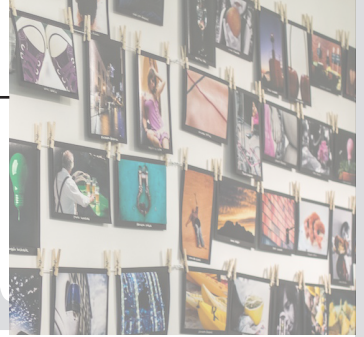
Riferimenti bibliografici:

1. Lynne N Martin, Luke Higgins, Paul Mohabir, Daniel Y Sze, Lawrence V Hofmann. Bronchial Artery Embolization for Hemoptysis in Cystic Fibrosis Patients: A 17-Year Review. *J Vasc Interv Radiol*. 2020 Feb;31(2):331-335. doi: 10.1016/j.jvir.2019.08.028. Epub 2019 Dec 30
2. Hurley M, Bhatt J, Smyth A. Treatment massive haemoptysis in cystic fibrosis with tranexamic acid. *J R Soc Med*. 2011 Jul; 104 Suppl 1 (Suppl 1):S49-52. doi: 10.1258/jrsm.2011.s1.1109
3. John Moua, Eliezer Nussbaum, Eileen Liao, Inderpal S Randhawa. Beta-blocker management of refractory hemoptysis in cystic fibrosis: a novel treatment approach. *Ther Adv Respir Dis*. 2013 Aug;7(4):217-23. doi: 10.1177/1753465813482744. Epub 2013 Mar 28
4. Kalot MA, Husainat N, Tayiem S, El Alayli A, Dimassi AB, Diab O, Abughanimeh O, Madoukh B, Qureini A, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom JCJ, Jacobs-Pratt V, McLintock C, Montgomery R, O'Donnell JS, Sidonio R, Brignardello-Petersen R, Flood V, Connell NT, James PD, Mustafa RA. Bleeding assessment tools in the diagnosis of VWD in adults and children: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv*. 2021 Dec 14; 5(23):5023-5031. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004368
5. Derek J Roebuck, Alex M Barnacle. Haemoptysis and bronchial artery embolization in children. *Paediatr Respir Rev*. 2008 Jun;9(2):95-104. doi: 10.1016/j.prrv.2007.12.003. Epub 2008 May 12

ICONOGRAFIA

ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro



Cisti pancreatiche: 2 casi in età pediatrica, quale sarà l'effetto dei modulatori di CFTR?

- T.D. 13 anni, maschio, diagnosi per screening neonatale (F508del/F508del), in terapia con modulatori di CFTR dal 2021 con benefici clinici e sulla funzione respiratoria. Vedi Figura 1 e 2.
- G.D. 10 anni, maschio, diagnosi con screening neonatale (F508del/del17a-18). In terapia con modulatori di CFTR dal febbraio 2023 con benefici sia clinici sia sulla funzione respiratoria. Vedi Figura 3 e 4.

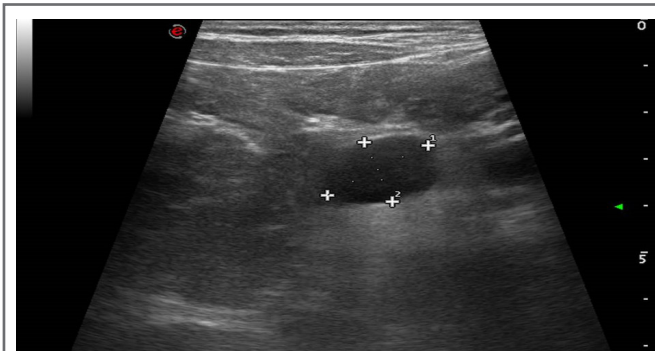


Figura 1 – Al controllo ecografico nell'ottobre 2022 si rileva netto incremento della cisti della testa del pancreas, già rilevata casualmente nell'ottobre 2020 (da 13x11 mm a 20x14 mm), in assenza di sintomi in entrambi i casi.

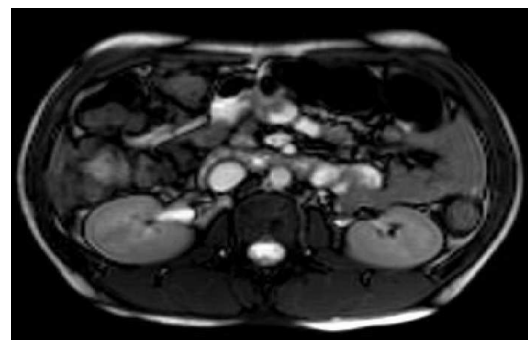


Figura 2 – Approfondimento con RM addome, che rileva plurime formazioni ovalari di aspetto cistico a carico del pancreas, alcune a crescita esofitica e prive di evidenti comunicazioni con il Wirsung, una di queste sita a livello della coda ed improntante sulla superficie splenica.

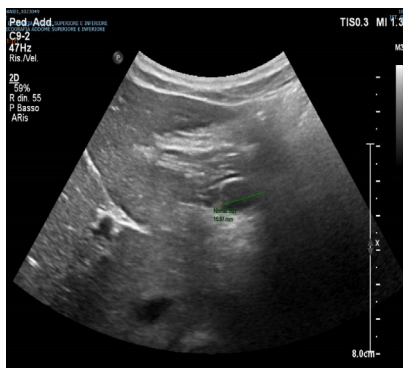


Figura 3 – Dopo riscontro alla TC toracica di routine di alcune calcificazioni pancreatiche e di una formazione tondeggiante ed ipodensa (HU 2-11, densità di fluido non corpuscolato), di diametro 40x30x30 mm, ascrivibile a cisti pancreatiche in adiacenza al tratto distale del corpo/coda del pancreas, l'ecografia confermava la lieve iperecogenicità della struttura pancreatiche e la formazione anecogena di aspetto cistico di 16 mm in corrispondenza del corpo (non visualizzabile quella in corrispondenza della coda).

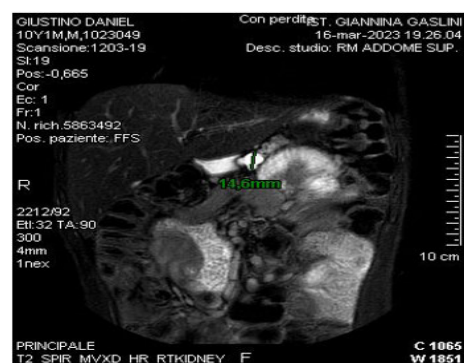
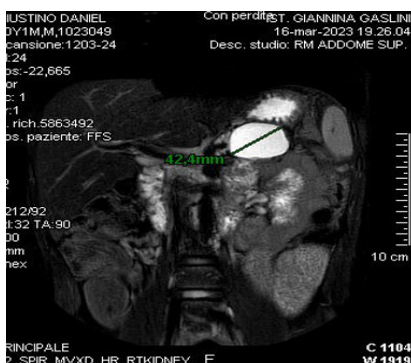


Figura 4 – Il controllo con RM e mezzo di contrasto faceva rilevare multiple formazioni microcistiche pancreatiche ed almeno 2 formazioni macrocistiche: una di 15 mm di diametro al passaggio testa-corpo ed una di 42 mm al passaggio corpo-coda

Le cisti pancreatiche di piccole dimensioni sono relativamente comuni nei pazienti affetti da FC. Le cisti di diametro maggiore di 1 cm sono meno frequenti, nell'8% circa dei pazienti, e in questi casi si parla di cistosi pancreatiche [1]. I pazienti sono in genere asintomatici, ma quando le cisti sono di grandi dimensioni possono comparire dolore addominale, sazietà precoce o nausea, a causa dell'effetto massa e della compressione vascolare o sugli organi adiacenti o di complicanze emorragiche. Nel paziente con FC e dolore addominale acuto, è comunque mandatorio escludere un quadro di pancreatite acuta, la cui incidenza risulta essere del 20% nei soggetti con insufficienza pancreatiche [1].

La gestione della cisti pancreatiche nel paziente con FC dipende dalla presenza o meno di sintomi. Le dimensioni della cisti non costituiscono di per sé indicazione a trattamento. Il primo riscontro ecografico risulta essere nella grande maggioranza dei casi incidentale e in pieno benessere clinico. Sebbene l'ecografia sia tipicamente la modalità di imaging iniziale, la RM rimane il metodo più accurato per valutare la cisti ed il potenziale impatto sull'anatomia delle strutture adiacenti [1]. Nel paziente asintomatico è necessario il monitoraggio clinico-strumentale, nel caso in cui però insorgano sintomi suggestivi di complicanze riconducibili alla cisti pancreatiche, risulta necessario prendere in considerazione l'approccio chirurgico, che può prevedere la chirurgia open o endoscopica [1].

Sebbene siano già stati riportati in letteratura casi di riduzione dimensionale delle cisti pancreatiche dopo avvio di terapia con potenziatori e/o correttori di CFTR, è necessario attendere ulteriori studi di conferma [1, 2].

**Puzzanghera Calogero, Mariani Stefano, Clinica Pediatrica, Ospedale Gaslini di Genova
(geropuzzanghera@gmail.com)(ste.mariani1993@gmail.com)**

Riferimenti bibliografici:

1. eman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16 Suppl 2:S79-S86.
2. de Vries JM, Green D, Kucera JN, et al. Cystic Fibrosis-Related Pancreatic Cysts Decrease in Size and Number Upon Treatment With Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators. *Pancreas.* 2020;49(6):e50-e51.



La grammatica della Bioetica: “scegliere/non scegliere”.

Introduzione

Il verbo **SCEGLIERE**, oggetto della riflessione di questo numero di *Orizzonti FC*, ci consente di continuare a riflettere e dialogare con le narrazioni dei precedenti numeri di questa rivista, in particolare con quelle elaborate sul tema del **RISCHIARE/NON RISCHIARE** (*Orizzonti FC* n. 2 e 3 del 2022), nella cui conclusione avevamo citato una frase di Nelson Mandela: *Possano le tue scelte riflettere le tue speranze e non le tue paure*.

La parola **SCELTE**, presente in quell'augurio, è il testimone che ora raccogliamo per metterci di nuovo in ascolto della vita professionale e familiare di coloro che ogni giorno accettano la sfida di **SCEGLIERE** “con” la Fibrosi Cistica, “contrattando” con essa, immersi in fiumi di consapevolezza, di timori e di speranze, sospinti, frenati e a volte perfino sbattuti da correnti mutevoli e non sempre prevedibili.

I temi della **SCELTA** e del **RISCHIO** sono certamente collegati, ma nella presente riflessione vogliamo concentrarci maggiormente sulla dimensione esistenziale e tipicamente umana dello **SCEGLIERE**, base di ogni comportamento e quindi verbo etico per eccellenza (ricordiamo che l'etica valuta i comportamenti, presupponendo la responsabilità degli attori morali che agiscono come soggetti liberi).

Lasciamo aperta inoltre la riflessione all'accezione negativa del verbo indagato, anche se **NON SCEGLIERE** alla fine risulta essere comunque una **SCELTA**.

Come di consueto ci soffermiamo brevemente sull'etimologia del termine. **SCEGLIERE** deriva dal latino *ex* (“da” in senso di separazione) - *eligere*: selezionare, separare una parte dal resto, preferire quella migliore, più adatta allo scopo prefissosi, più conveniente alle circostanze, separandola da altre ritenute peggiori.

Le **SCELTE** per essere veramente tali presuppongono libertà e consapevolezza; nel contesto esistenziale in cui esse si realizzano, non mancano però molteplici condizionamenti interiori ed esteriori di cui essere quanto più possibile consapevoli.

1.1 Le storie del personale sanitario FC

MEDICO FC (Morlacchi Letizia Corinna, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano)

*Sono una pneumologa e lavoro da più di dieci anni all'interno di un Centro **trapianti** di un ospedale italiano; ho lavorato anche all'estero (Germania) in un contesto simile quando ero specializzanda.*

*La mia narrazione riguarda principalmente i colloqui rivolti ai candidati all'iscrizione in lista d'attesa di **trapianto** polmonare.*

Si tratta di visite ambulatoriali, dove accedono pazienti che si trovano in fasi più o meno avanzate di malattia respiratoria, spesso dopo aver riscontrato un fallimento oppure un'efficacia non sufficiente della terapia medica massimale.

*I pazienti portano con loro esperienze di sofferenza fisica ed emotiva; spesso la malattia limita la quotidianità e la socialità, rendendo ancora più difficile il rapporto con gli altri (già gravato dalle criticità della società contemporanea). Molti pazienti sono costretti a limitare le proprie scelte professionali e familiari, le proprie ambizioni e persino i propri hobby; alcune persone mi hanno raccontato di vivere con maggiore difficoltà la perdita dell'**autonomia** nella gestione della propria vita (e probabilmente credo che questo sia il sentimento che meglio riesco a immaginare).*

*All'arrivo in ambulatorio per una prima visita pre-trapianto, mi è capitato di vedere atteggiamenti molto diversi tra loro: c'è chi ha **paura** del trapianto inteso come operazione chirurgica (“dottoressa mi dica tutto tranne i dettagli chirurgici”), chi ha diffidenza nei confronti di un'équipe di medici, infermieri e fisioterapisti completamente nuova e sconosciuta (“beh, vediamo, ma ne avete parlato con i MIEI medici?”), chi si affida entusiasticamente. La maggioranza dei pazienti, però, è pronta e consapevole; i pazienti affetti da fibrosi cistica conoscono molto bene la propria malattia e l'evoluzione della stessa, manifestano timori ben riposti, pongono domande precise e difficili.*

Il primo colloquio in un ambulatorio dedicato al percorso trapiantologico del polmone ha un grande impatto, sia sul paziente sia sul medico.

*Le mie **paure** sono molteplici, ma riguardano prevalentemente l'impatto che il mio racconto avrà sul paziente:*

- *sarò sufficientemente **chiara**? Saprà **SCEGLIERE** le parole, il tono di voce e le tematiche adeguate? Sarò in grado di spiegare al mio paziente cosa lo aspetta ma senza incutergli troppo timore?*

- sarò in grado di accogliere le sue domande?
- sarò in grado di accettare le sue decisioni, anche quando queste (ad esempio un rifiuto a procedere con l'iter trapiantologico) non sono quelle che avrei desiderato/sperato?

Questo timore si accompagna alla consapevolezza che affrontare insieme al paziente (e al caregiver che solitamente lo accompagna) i punti salienti del percorso trapiantologico genera emozioni contrastanti.

La **speranza** di una vita migliore è probabilmente l'emozione positiva prevalente.

Sono anche consapevole che questa speranza ha delle solide basi scientifiche.

Mi permetto a questo proposito una piccola digressione.

Pur essendo in una condizione di obbligata parzialità, sono fermamente convinta dell'utilità del trapianto del polmone per i pazienti affetti da forme respiratorie gravi di fibrosi cistica. Oggi la nostra prospettiva è forse finalmente cambiata: sono molto grata ai farmaci modulatori del CFTR che ci hanno consentito di rimandare questa scelta terapeutica in molti pazienti; ma d'altro canto, sono pronta a "giocare questa carta" qualora la terapia medica massimale non sia sufficiente a garantire ai pazienti una qualità e un'aspettativa di vita sufficiente e sicura.

I pazienti trapiantati di polmone oggi hanno prospettive di vita molto aumentate rispetto anche solo a 10-15 anni fa; la grande maggioranza ha una vita attiva, lavora o studia, costruisce (e ricostruisce) la propria famiglia, si diverte! Alcuni pazienti mi hanno mandato foto dal Giappone, qualcuno mi ha consigliato un ristorante in Norvegia ("dottorressa, assolutamente devi andare in questo posto, non esiste che ancora tu non l'abbia visto, e non ci abbia mangiato!") e un'altra paziente mi ha portato un burro cacao di una nota marca statunitense.

Cerco di usare queste emozioni positive e questi momenti di gioia condivisi con altri pazienti anche per i miei colloqui pre-trapianto: se da un lato so di far trasparire spesso la mia "severità" ("le medicine vanno prese agli orari pre-stabiliti e con grande attenzione!; la mascherina e il disinfettante sono i tuoi migliori amici, portali sempre con te!; se ti dico che devi venire a fare gli esami del sangue, non puoi dirmi che devi uscire con un tuo amico!; se ti viene la tosse devi chiamarci subito! ... e così via), dall'altro cerco di focalizzare i nostri discorsi sulla possibilità di riprendere possesso della propria vita, pur con tutte le limitazioni e le accortezze che i nostri pazienti dovranno sempre esercitare.

A proposito della **SCELTA** delle parole, uno degli aggettivi che ho sempre cercato di evitare è "normale" in contrapposizione con il concetto di "malato", "malattia" e/o "trapiantato". Non mi piace pensare che la "normalità" passi dall'assenza di malattia; e non credo che le persone "immunocompetenti" oppure semplicemente "in salute" siano più normali di chi ha una malattia.

Come detto prima, non ci sono soltanto emozioni positive.

Spesso negli occhi di chi arriva in ambulatorio, leggo **rassegnazione**; il trapianto è percepito come una condanna legata all'avanzare inesorabile della malattia. Il mio desiderio sarebbe far capire al paziente che si tratta invece di un'opportunità per continuare a costruire il proprio **futuro**.

E poi naturalmente ci sono tutte le **paure**, più che giustificate, del paziente. Paure legate al tempo dell'attesa, quando la malattia probabilmente diventerà sempre più cattiva; paure legate alla totale **incertezza** legata a un'operazione chirurgica trasformante; paure legate alla sofferenza fisica e ai possibili effetti collaterali delle medicine, nonché alle possibili complicanze.

Molti colloqui si concludono con momenti di commozione, sia da parte del paziente sia da parte di chi lo accompagna. Ho imparato che le lacrime non sono sempre cattive, anzi consentono un momento di intimità tra il medico e il paziente; sono lo sfogo del magone del momento, ma aprono uno spiraglio di dialogo perché sono spesso la manifestazione della consapevolezza di ciò che si sta affrontando.

MEDICO FC (Russo Maria Chiara, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano)

Si avvicina il 7 aprile, giorno in cui il mondo intero celebra la Giornata Mondiale della Salute, istituita con l'intento di sensibilizzare la comunità internazionale sull'importanza di un accesso alle cure sanitarie che sia libero ed equo per tutti.

Stiamo vivendo una nuova era per la Fibrosi Cistica, ma non è così per tutti nel mondo, grande è infatti la disuguaglianza nell'accesso alle cure e nell'accesso alle nuove terapie in particolare.

In questa settimana ho visitato J, un ragazzo con fibrosi cistica arrivato in Italia come minore non accompagnato. Nel suo paese, che dista dall'Italia solo alcune miglia di mare, veniva seguito con regolarità e si è sempre curato. Non aveva però la possibilità, come gli altri pazienti con fibrosi cistica nel suo paese, di accedere alle nuove terapie e quindi **HA SCELTO**.

Ha scelto di lasciare tutti, i familiari più stretti, gli amici, la scuola, le abitudini per arrivare in un paese dove non conosce la lingua, dove dovrà ricominciare tutto daccapo, con la scuola, con gli amici, con la vita per poter essere curato in Italia.

Assieme a lui, anche i suoi genitori **HANNO SCELTO** di lasciarlo partire senza di loro, dato che non possono spostarsi per non restare senza lavoro e senza futuro.

Ormai tanti anni fa, anche la mamma e la nonna di D. **HANNO SCELTO** di lasciare il loro paese, ora in guerra, per garantire alla loro bambina di essere curata.

Hanno lasciato una fattoria con gli animali e la vita in campagna; in Italia la nonna curava la bambina e la madre faceva la badante. Quando D. è arrivata aveva un quadro di compromissione polmonare gravissimo già a 4 anni, ora D. sta bene, è una bellissima ragazza, frequenta la scuola, è felice e ha un futuro.

Il mio pensiero va ad E. che purtroppo non è più tra noi; i suoi genitori **HANNO SCELTO di NON SCEGLIERE** di cambiare vita, di cambiare lavoro, di cambiare paese. La sua assenza ricorda a tutti noi, a gran voce, che di Fibrosi Cistica si può ancora morire da bambini, se non si viene curati.



1.2 Le storie dei pazienti FC

PAZIENTE FC (Scardini Alfredo, Milano)

“Vivere tota vita descendum est”. La frase citata appartiene a due capitoli del “De Brevitae vitae”, trattato filosofico scritto da Seneca intorno al 49-50 d.C.

L’episodio che ho deciso di raccontare non è un evento particolarmente rilevante in sé, ma è una di quelle cose che in un certo qual modo mi ha cambiato.

Nonostante la malattia di cui parliamo possa dare molte emozioni, una cosa che sicuramente non dà è la **certezza** che i nostri progetti a medio-lungo termine vengano realizzati. Questo discorso vale in realtà per tutti. Il nostro cervello non ragiona secondo probabilità sugli eventi che possono accadere, non è un calcolatore (nel senso industriale del termine), di conseguenza certe eventualità non le prendiamo neanche in considerazione e crediamo di avere tutto il **tempo** che ci serve. Questo discorso a volte non vale per la fibrosi cistica, che ti mette davanti a dei fatti, ti fa capire in qualche modo che le lancette per te non girano nello stesso modo; soprattutto da questo, si possono trarre insegnamenti di **vita**. Uno di questi io credo sia imparare a **SCEGLIERE**.

SCEGLIERE è strettamente collegato alla **vita**, **SCEGLIERE** cosa ci rende davvero felici, esaltare la nostra identità scegliendo, decidendo per noi, essere partecipi, non aspettando il fiume in piena che ci travolga, ma agire, cogliere l’attimo, non farsi cogliere impreparati allo scorrere del **tempo**. In virtù di questo ho sempre pensato che avrei potuto rinunciare a molte cose nella **vita** ma non alla mia aspirazione di diventare medico, cosa che ho sempre voluto fare indipendentemente dalla patologia e che rappresenta per me una di quelle scelte di cui parlavo poco fa.

Non ho mai pensato che la mia fosse una scelta **facile**, devo dire però che con il **tempo** è cambiata la consapevolezza del percorso che stavo affrontando anche grazie ad alcuni avvenimenti, uno di questi riguarda il corso di microbiologia e virologia.

Alla fine del corso erano previsti dei tirocini da effettuarsi nel laboratorio di microbiologia. Questo aspetto non mi faceva rimanere totalmente tranquillo; eravamo nel 2018, ancora non vi era l’abitudine di indossare delle FFP2 in luoghi chiusi, negli ospedali etc, di conseguenza indossare una maschera sarebbe stato un pochino più impegnativo. Si l’avrei fatto ma mi sarei guadagnato sicuramente domande e sguardi, soffrendo anche quel giorno della sindrome del diverso (di cui onestamente, soprattutto oggi, non ne faccio proprio un problema). Nell’aprile del 2018 ero ricoverato per effettuare tutte le analisi propedeutiche alla messa in lista di **trapianto** di fegato, mi trovavo con un numero di neutrofili ridotto alla metà del normale, per cui mi si drizzarono le antenne al solo parlare di laboratorio e Piastre di Petri. Così decisi di scrivere una mail al Prof di Microbiologia al quale confessai che ero in una situazione delicata dal punto di vista immunitario senza però specificare il problema, aspettandomi, a dire la verità, una risposta comprensiva. In realtà la risposta fu di tutt’altro tipo: “Se lei pensa di avere timore di venire a contatto con dei batteri in laboratorio, le chiedo se è proprio sicuro di aver scelto bene di diventare medico. Probabilmente ha sbagliato qualcosa, la invito a rifletterci.” Devo dirlo... il primo impatto con questa frase non fu semplice, fui colto totalmente impreparato. La prima reazione fu la risposta che gli diedi specificandogli meglio il problema e facendo dell’ironia sul fatto che avevo sempre convissuto con i batteri, che non potevo sfuggire a me stesso e a quello che avevo sempre voluto fare. La risposta del professore, con mia sorpresa, fu però di un taglio diverso rispetto alla prima. Dopo avermi detto che facevo bene a difendere le mie scelte mi disse: “Uno dei grandi errori di chi non è all’interno del mondo medico è quello di pensare che le infezioni facciano parte del mondo della microbiologia e delle malattie infettive. Semmai è esattamente il contrario. Il microbiologo e l’infettivologo sanno di essere a contatto con infezioni e prendono provvedimenti per proteggersi” e nella parte finale della mail si offrì di parlare con me della faccenda. Mi ricordo perfettamente che al termine dello scambio passai la serata piuttosto inquieto, **confuso**, mi sentivo stranamente **lontano** da quel mondo che avevo sempre toccato con due mani, con quella di paziente e con quella di studente, fino a che i miei occhi si fecero lucidi e alla poca luce della stanza d’ospedale si aggiungeva una visione ormai opaca dell’ambiente.

Il giorno dopo venni a sapere da una mia compagna di corso che il Prof in questione, prima di iniziare la lezione, aveva fatto un inciso sulle infezioni in ospedale e su come fosse importante proteggersi a prescindere dalla specializzazione in questione, di come chi lavorasse nei reparti di malattie infettive o chi soffrisse di una patologia fosse più avvantaggiato rispetto agli altri perché sapeva di doversi proteggere, concludendo l’inciso con: “questo ve lo dico perché c’è stato un interessante scambio con un vostro collega e ritengo che sia una cosa da riportare qui”. Rimasi piacevolmente sorpreso da quello che aveva detto e passai la metà di quel giorno a riflettere sull’esperienza positiva che potevo trarne.

Se vi chiedessero di rinunciare o rivedere le vostre priorità, voi combattereste affinché questo non avvenga, ma nel nostro caso la situazione è più complessa: ci possono essere sia ostacoli oggettivi che soggettivi, come la **paura** di non farcela, il **dubbio** che i nostri strumenti non bastino ad affrontare la situazione. Vi può essere però anche una forte **speranza**, che senza dubbio è un fortissimo movente all’azione: essa ci permette di **SCEGLIERE** di fare delle cose che potenzialmente potrebbero essere controproducenti, ma che per noi rappresentano attività per sentirci vivi, non diversi dagli altri, in grado di raggiungere grandi traguardi, in barba alle nostre limitazioni.

Con “sentirci vivi” intendo qualsiasi cosa che ci tocchi dall’interno, ci scuota l’animo, ci faccia sentire nel posto **giusto**, ci faccia avere voglia di essere lì in quel momento come persone e non come pazienti.

Per Seneca trovare e **SCEGLIERE** i nostri progetti richiede addirittura tutta una **vita**: “vivere tota vita descendum est - ci vuole tutta una **vita** per imparare a vivere”, poiché difficilmente ci si rende conto del fiume che scorre sotto di noi, siamo tutti imbottigliati a perseguire quello che la società ci chiama a fare, ci sentiamo stritolati da una routine che magari neanche ci siamo scelti.

Il messaggio che quindi voglio lasciare è quello del **coraggio** della **SCelta**.

Non tutti hanno la possibilità di dirlo, **HO SCELTO** di provarci, **HO SCELTO** di fare medicina, **HO SCELTO** un percorso che per ovvi motivi si palesa come controproducente, si rivela **difficile**, si configura non privo di ostacoli e potrà essere ancora più esigente con il peggiorare delle mie condizioni cliniche.

Non mi ritengo una persona coraggiosa, ma so che quello che sto **SCEGLIENDO** è quello che mi fa alzare al mattino sorridente, è quello che mi permette di correre sul tapis roulant anche quando manca la voglia di farlo, è quello che mi permette di farmi due risate seguite da 8-9 colpi di tosse, è quello che, in qualche modo, rappresenta per me la **vita**.

1.3 Le storie dei familiari FC

COMPAGNA FC (Camilla, compagna di Alfredo)

Ci sono vari modi in cui la malattia può entrare a far parte della tua **vita**. Puoi nascere con una malattia ed essere costretto a convivere fin da subito. Può arrivare, ad un certo punto, nel corso della tua **vita** direttamente a te perché sei tu ad ammalarti o perché ad ammalarsi è un tuo caro. E poi c'è un altro modo in cui la malattia può iniziare a far parte del tuo cammino: **SCEGLIERLA**.

Chiaramente non stai **SCEGLIENDO** la malattia, stai **SCEGLIENDO** la persona, ma decidendo di condividere la tua **vita** con una persona malata, **SCEGLI** di dividerla anche con la sua malattia.

Mi chiamo Camilla e il mio compagno ha la Fibrosi Cistica.

Da quando ho conosciuto Alfredo diverse cose sono cambiate nella mia **vita**, perché quando incontri sul tuo cammino persone così straordinarie, non puoi restarne indifferente, ti fermi e inizi a riflettere sulla tua **vita** e soprattutto sul tuo modo di affrontarla. Siamo abituati a vivere in un mondo frenetico fatto di obiettivi da raggiungere e asticelle da fissare sempre più in alto, con lo sguardo così concentrato al futuro da impedirci di vedere il presente, spesso nervosi e arrabbiati con chiunque per i motivi più futili. Alfredo mi ha fatto riportare l'attenzione al presente, insegnandomi a preoccuparmi "il **giusto**" per il futuro, ad apprezzare ciò che di bello c'è nelle nostre vite senza farmi sopraffare dalle cose che non vanno come avevo pianificato.

Quando nasci e cresci con una malattia cronica ad alto impatto sulla tua **vita**, il tuo carattere si plasma anche attorno alle sfide che hai dovuto affrontare. Alfredo ha sviluppato una resilienza nei confronti della **vita** che ho ammirato sin da quando l'ho conosciuto, prima ancora di conoscerlo davvero, prima ancora di entrare nella sua quotidianità e scoprire quel mondo a me fino ad allora sconosciuto dei mille impegni giornalieri da dover rispettare.

La cosa più affascinante della sua persona è che dover costantemente lottare per mantenersi in salute non lo ha reso cinico ma innamorato della **vita**, tanto da decidere di dedicarsi non solo alla sua salute ma anche a quella degli altri: tra pochi mesi sarà medico.

SCEGLIERE di vivere al suo fianco significa che la sua salute ora dipende anche da me: sappiamo che un raffreddore o una semplice influenza per un paziente FC non sono così tanto semplici. La predisposizione a sviluppare infezioni respiratorie dell'FC e l'immunosoppressione post **trapianto** lo espongono a dei rischi che prima non consideravo tali. Il Covid ci ha fatto vedere come sia **facile** ammalarsi, ma purtroppo non ci ha insegnato a continuare a proteggerci anche quando non vediamo il pericolo; la cosa più triste è che non ci ha insegnato che se il pericolo per chi è meno a rischio è passato, non lo è altrettanto per chi a quel rischio è esposto da sempre.

L'inversione di tendenza è paradossale, in pandemia l'ipocondria dilagava per le case e per le strade, la gente si spostava per la **paura** di toccarti e nei supermercati si vedevano doppi guanti e visiere. Oggi che il Covid non fa più così **paura**, c'è chi si sente in diritto di guardarti male o anche deriderti apertamente se indossi ancora l'FFP2 quando fai la spesa.

Voglio essere certa di non venir fraintesa: proteggere chi amiamo è un istinto che ci appartiene, non è un compito che ci viene imposto dall'altro, sono scelte vissute con amore e non imposizioni.

In virtù di queste scelte, quest'anno ho deciso di vaccinarmi anche contro l'influenza: un semplice gesto che ci ha permesso di passare un inverno più sereno. Per un soggetto sano vaccinarsi a 25 anni per l'influenza non è necessario, ma questo paradigma si trasforma nel momento in cui le nostre priorità cambiano, cambiano perché lo vogliamo noi, **SCEGLIAMO** di cambiare rotta per tenere il timone insieme all'altro, a colui/lei che amiamo.

È indubbio che vivere con un paziente FC comporti dei cambiamenti anche pratici nella tua **vita**, a partire dalla tua routine fino a cose meno quotidiane come la pianificazione delle vacanze (per fare degli esempi) ma in quale coppia i cambiamenti non ci sono quando si inizia una **vita** insieme? Ogni persona, a suo modo, ha delle potenzialità e dei limiti, la vera differenza sta nel saper esaltare le proprie risorse senza che le limitazioni ci inibiscano.

E questo ad Alfredo riesce davvero bene, ha imparato a convivere con la malattia e a non fare della malattia la sua **vita**; essere malati non significa non avere diritto ad una **vita** serena, ricca di amore e soddisfazioni.

"La salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non semplice assenza di malattia" (WHO).

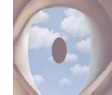
Grazie Alfredo, per l'amore e la voglia di vivere intensamente che mi trasmetti ogni giorno.

1.4 Le storie dei volontari FC

MAMMA FC E VOLONTARIA LIFC (Rossana, LIFC)

Mi chiamo Rossana e sono mamma di Alessandro, un bambino entusiasta, "affamato" di vita, dolce, solare e ironico, con un forte desiderio di amicizia e di condivisione, di conoscenza del mondo e di nuove esperienze. Nonostante il suo vissuto diverso, forte, imprevedibile, brutto e impegnativo, lui per me rappresenta l'arcobaleno ed è la vera sorpresa della mia vita. È la luce che nasce dal buio. Non so cosa lui senta davvero, ma so per certo che è un bimbo felice. Il suo entusiasmo si manifesta in tutto quello che fa, da quando si sveglia al mattino presto con la voglia di saltare, mangiare, giocare, raccontare e andare a scuola per stare con i suoi compagni e per imparare, fino a quando va a letto e resiste al sonno per avere ancora tempo di giocare. Alessandro è uno sportivo, inizialmente lo è stato per **SCelta** nostra, ma ha imparato presto ad amare tutto lo sport. Essendo un bambino molto dinamico, sente che muoversi gli fa bene, e sa che è fondamentale come lo sono le sue terapie e i suoi farmaci. È un vulcano di energia e di idee e l'entusiasmo è alla base della sua personalità.

Nessuna gioia per me è più grande di questa, di saperlo sereno, in pace con sé stesso e consapevole di sé e del suo corpo. Alessandro mi dice che lui non ha un problema, è così e basta. In effetti nonostante il dritto, lo storto e il rovescio, queste sono solo categorie con cui



si cerca di uniformare ciò che invece è naturale varietà di bellezza (da “Fiori affamati di vita, Veronica” Yoko Plebani). Sin da quando è nato, ha sempre dimostrato voglia di farcela, di superare ostacoli e difficoltà. E noi abbiamo dovuto imparare a **SCEGLIERE** su cosa fosse più **giusto** e/o opportuno per la sua salute: dall’organizzazione delle nostre giornate al cosa mangiare, dove andare, cosa fare e con chi. Scelte continue con al centro terapie e farmaci. Quella di Alessandro è stata una gravidanza splendida, felice, **sperata** e attesa per 6 anni. Un grande desiderio d’amore e di **vita** che si è realizzato.

Ma la vita ha SCELTO per noi un percorso da genitori “diverso”.

Alessandro è nato con un’ostruzione intestinale che gli è costata l’asportazione del 30% dell’intestino. Tanta **paura**, così piccolino e indifeso lottava tra la **vita** e la **morte**. Quel 13 luglio del 2016, nella terapia intensiva neonatale, ci trovavamo a firmare la documentazione sull’intervento. Ma cosa dovevo firmare? Non riuscivo a leggere, dovevamo **SCEGLIERE** riguardo all’intervento, alla trasfusione, alla vita di nostro figlio ed eravamo nel terrore.... L’anestesista ci guardò, mentre la **confusione** e il **dubbio** ci assalivano, ci abbracciò e ci suggerì di baciare Alessandro prima che entrasse in sala operatoria e ci disse: “3 bambini su 5 non si risvegliano”. Poche ore di vita, un’anestesia totale, un intervento chirurgico importante. Poi, come per darci coraggio, disse che Alessandro sarebbe stato forte e che avrebbe lottato. Piccolo e indifeso, con la **paura** di perderlo, mi sentivo impotente, in colpa e accusavo la vita di essere **ingiusta**. Non ci aspettavamo nulla di simile, la sua nascita avrebbe dovuto essere solo allegria e immensa gioia. I sogni e le aspettative erano stati sostituiti da **difficoltà**, **paure**, **tristezza** e tanta **incertezza**. Non riuscivo nemmeno a piangere, pensavo di essere dentro ad un incubo.

Preso dallo sconforto, mi sentivo in colpa per il desiderio di averlo voluto fortemente e mi chiedevo quale vita avrebbe avuto.

Quando ci comunicarono che Alessandro aveva la fibrosi cistica non riuscivo a crederci, non sapevo nemmeno cosa comportasse, ma lo sguardo e l’espressione dei medici mi terrorizzò.

Da quel momento il verbo **SCEGLIERE** è diventato il pilastro portante della nostra vita familiare.

Ancora non sapevamo nulla sulla Fibrosi Cistica sino a quando non incontrammo la dott.ssa ... del centro FC della Clinica Ebbe con noi un approccio così dolce e gentile che ricorderò per sempre. Con il suo modo e le sue spiegazioni ci descrisse la malattia, mi fece sentire accolta e capita. Avevamo delle speranze, la dottoressa ci aveva saputo spiegare che cosa comportasse avere la Fibrosi Cistica come compagnia di vita, le necessità del paziente e le importantissime terapie per una continuità di benessere e prevenzione.

Ci parlò di ricerca sulla FC, di tanta speranza, di passato, presente e futuro della malattia e di come stava cambiando. Ora, in attesa delle nuove cure, avremmo dovuto proteggere nostro figlio, cercando di non farlo ammalare, non baciandolo, usando mascherine e disinfettanti, prestando alcune precauzioni fondamentali. Così avrebbe potuto condurre una vita normale, con cure e terapie.

Dopo quel colloquio, per i primi anni di vita di Alessandro **SCEGLIEMMO** di andare a vivere al mare, in Liguria, lontano da tutti e tutto, in un ambiente tranquillo e protetto, in cui noi saremmo riusciti a rispettare i tempi di nostro figlio e anche i nostri per comprendere ciò che stavamo vivendo. Solo mare e aria buona dedicati a lui, dedicati ad Alessandro.

Un cambiamento di vita radicale con tanti momenti difficili, di grande sconforto, sempre con il sostegno medico e umano, un supporto costante e scrupoloso su tutto il processo della nutrizione con le dietiste. Tante volte mi sono detta “ma quanto siamo fortunati”!

La vita ci ha messo di fronte a degli ostacoli ma ci ha anche presentato gli strumenti per affrontarli.

Come un team di professionisti tra medici, fisioterapisti, dietisti e psicologi. E noi abbiamo imparato a vivere il qui e ora. Abbiamo scelto di andare dove le vicissitudini della vita ci hanno condotto perché nulla avviene per caso. Il nostro è un viaggio di conoscenza e consapevolezza. Tante volte mi sono chiesta come potessimo essere grati alla vita e anche utili, ringraziando e restituendo i doni che ci aveva presentato in questi anni e che continua a donarci. L’associazione LIFC è stato un buon punto di partenza per sostenere la ricerca e supportare progetti che migliorano la qualità di vita del paziente. Come dice Daisaku Ikeda: “Una singola parola d’incoraggiamento può cambiare drasticamente la vita di una persona. Incoraggiare gli altri significa aiutarli a far brillare la loro forza interiore”. E “Chi dona senza aspettarsi di essere ricambiato ha sempre tra le mani il fiore della gioia” (da Kahlil Gibran).

È **sorprendente** come nella vita si impari veramente dopo una sofferenza, e noi abbiamo imparato a essere felici e a gioire per le piccole cose, che in realtà sono immense come lo stare bene e respirare.

2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

LE NOSTRE SCELTE CONDIZIONANO LE SCELTE ALTRUI

Dalle narrazioni dei curanti emerge con forza la consapevolezza che le **SCELTE** delle persone di cui si prendono cura, dipendono anche dalle proprie. Questa consapevolezza genera responsabilità: perfino le parole con cui veicolare le informazioni e costruire una relazione di fiducia non possono essere lasciate all’improvvisazione o abbandonate in balia dei propri punti di vista ed emozioni.

La dottoressa Morlacchi si interroga: “Le mie paure sono molteplici, ma riguardano prevalentemente l’impatto che il mio racconto avrà sul paziente: sarò sufficientemente chiara? Saprà **SCEGLIERE** le parole, il tono di voce e le tematiche adeguate?”.

A conferma di questo, le parole di Rossana, mamma e volontaria FC, ci presentano due scenari diversi: “Quando ci comunicarono che Alessandro aveva la fibrosi cistica non riuscivo a crederci, non sapevo nemmeno cosa comportasse, ma lo sguardo e l’espressione dei medici mi terrorizzò”.

“Con il suo modo e le sue spiegazioni ci descrisse la malattia, mi fece sentire accolta e capita. Avevamo delle speranze, la

dottorressa ci aveva saputo spiegare che cosa comportasse avere la Fibrosi Cistica come compagna di vita”.

Oltre alla **SCELTA** delle parole, c'è anche quella delle strategie più efficaci per aiutare pazienti e caregiver a fissare lo sguardo sugli obiettivi, sui traguardi e non solo sui rischi e le difficoltà. Morlacchi afferma: “Cerco di usare queste emozioni positive e questi momenti di gioia condivisi con altri pazienti anche per i miei colloqui pre-trapianto: se da un lato so di far trasparire spesso la mia “severità” ..., dall'altro cerco di focalizzare i nostri discorsi sulla possibilità di riprendere possesso della propria vita, pur con tutte le limitazioni e le accortezze che i nostri pazienti dovranno sempre esercitare”.

A volte, quando le parole sembrano impotenti, i curanti ricorrono anche ad altri linguaggi, come è accaduto a Rossana: “dovevamo **SCEGLIERE** riguardo all'intervento, alla trasfusione, alla vita di nostro figlio ed eravamo nel terrore.... L'anestesista ci guardò, mentre la confusione e il dubbio ci assalivano, ci abbracciò e ci suggerì di baciare Alessandro prima che entrasse in sala operatoria”.

IL CORAGGIO DELLA SCELTA

Alfredo, paziente FC, nella sua narrazione ci consegna un messaggio importante: “Il messaggio che quindi voglio lasciare è quello del coraggio della **SCELTA**... Non mi ritengo una persona coraggiosa, ma so che quello che sto **SCEGLIENDO** è quello che mi fa alzare al mattino sorridente, è quello che mi permette di correre sul tapis roulant anche quando manca la voglia di farlo, è quello che mi permette di farmi due risate seguite da 8-9 colpi di tosse, è quello che, in qualche modo, rappresenta per me la vita”.

Nell'*Antologia di Spoon River*, Edgar Lee Masters con l'epitaffio di George Gray ci aiuta a comprendere ulteriormente quanto appena affermato, con immagini che delineano alcuni tratti del verbo in esame nella sua accezione negativa: **NON SCEGLIERE**, forse per mancanza di coraggio.

Molte volte ho studiato / la lapide che mi hanno scolpito: / una barca con vele ammainate, in un porto. In realtà non è questa la mia destinazione / ma la mia vita. / Perché l'amore mi si offrì e io mi ritrassi dal suo inganno; / il dolore bussò alla mia porta, e io ebbi paura; / l'ambizione mi chiamò, ma io temetti gli imprevisti. / Malgrado tutto avevo fame di un significato nella vita. / E adesso so che bisogna alzare le vele / e prendere i venti del destino, / dovunque spingano la barca. / Dare un senso alla vita può condurre a follia, / ma una vita senza senso è la tortura / dell'inquietudine e del vano desiderio. / È una barca che anela al mare eppure lo teme.

La narrazione della dott.ssa Russo ci presenta un volto particolare del coraggio, allargando la nostra riflessione all'importante tema della disuguaglianza nell'accesso alle cure. Russo mette in evidenza che la malattia impone delle **SCELTE** di tipo esistenziale, che per alcuni diventano possibili solo a patto che qualcun altro **SCELGA** a sua volta di supportarle.

Il diritto alle cure si concretizza sulla pelle delle persone e il tema della disuguaglianza attraversa purtroppo anche questa sfera, aprendo scenari di cui forse sarebbe bene parlare di più, al fine di accrescere la consapevolezza. Ogni volta che i media ci propongono immagini di sbarchi e arrivi via terra di migranti, difficilmente riusciamo a percepire gli individui, ma solo masse anonime di volti e corpi sospinti fino a noi da sofferenze e difficoltà, solo parzialmente descritte o sommariamente riferite.

A volte da queste “foto di gruppo” emergono degli individui che con la loro storia particolare ci interpellano direttamente: hanno un nome, e non importa se è simile ad altre sentiti mille volte, hanno alle spalle un vissuto doloroso, e non importa se sono sempre le stesse storie raccontate all'infinito, hanno un bisogno immediato (scarpe, cellulare, acqua, cibo, letto, doccia, farmaci), e non importa se le nostre risposte non risolveranno in modo definitivo i loro grandi problemi.

Ai curanti giungono sempre individui e non categorie astratte di malati; dopo l'incontro emerge con chiarezza che quelle persone non sono identificabili con i loro problemi e neppure con una diagnosi.

SCEGLIERE di rispondere equivale anche a **SCEGLIERE** di vedere in loro molto di più, di conoscerli nel loro passato e nel sogno del loro futuro, di inserirsi con delicatezza in quel “mentre”, in quel “tempo sospeso” pur non avendo una bacchetta fatata. **SCEGLIERE** di rispondere non basta: occorre anche diventare consapevoli che dare quanto ci è possibile, non è generosità di cui essere fieri, ma è solo una doverosa risposta con cui “restituire” ciò che qualcuno/qualcosa ha loro sottratto o negato.

Si può anche **SCEGLIERE** di non rispondere, ma in quel caso dovremmo almeno fare memoria, come dice la dott.ssa Russo, di quel nome, di quel volto che racchiude in sé gomitoli di altre storie e diritti negati.

Occorre acquisire la consapevolezza che dietro ad ogni vita c'è la ricerca di un bene e che a tratti le strade delle persone si incrociano, mescolando domande e risposte: sta a noi **SCEGLIERE** se tessere fili per collegare entrambe, senza aggrapparci ad un ruolo. La vita sbaraglia spesso le carte senza preavviso e chi dona può ritrovarsi a sua volta dalla parte di chi tende la mano; in quel momento potrà solo sperare che qualcuno **SCELGA** di prestare ascolto al suo bisogno di aiuto.

IMPARARE A SCEGLIERE ESALTA LA NOSTRA IDENTITÀ

Le narrazioni del paziente FC e della sua compagna, così come quella della mamma volontaria FC, hanno messo in luce con grande forza e profondità la dimensione esistenziale della malattia, come forza che interroga e sconvolge fino a costringere a **SCEGLIERE** di vivere ciò che solo un assurdo destino sembra averci imposto.

La sfida è ardua, ma solo **SCEGLIENDO** di accoglierla, è possibile vivere tenendo in mano il timone della Vita. Le parole di Rossana mi hanno molto colpito, perché credo che abbiano un grande valore, esportabile in ogni contesto esistenziale: “Ma la vita ha **SCELTO** per noi un percorso da genitori “diverso”... Abbiamo **SCELTO** di andare dove le vicissitudini della vita ci hanno condotto perché nulla avviene per caso. Il nostro è un viaggio di conoscenza e consapevolezza. ...Tante volte mi sono chiesta come potessimo essere grati alla vita e anche utili, ringraziando e restituendo i doni che ci aveva presentato



in questi anni e che continua a donarci. ...È sorprendente come nella vita si impari veramente dopo una sofferenza, e noi abbiamo imparato a essere felici e a gioire per le piccole cose, che in realtà sono immense come lo stare bene e respirare”.

La narrazione di Alfredo è un compendio filosofico di chi la filosofia l'ha scritta sulla propria pelle: ha davvero idee chiare questo giovane che ha imparato a **SCEGLIERE** per poter vivere la sua vita e non semplicemente una vita.

La sua riflessione si fa molto concreta quando narra il processo decisionale della **SCELTA** professionale, ricercando un criterio guida: “**SCEGLIERE** è strettamente collegato alla vita, **SCEGLIERE** cosa ci renda davvero felici, esaltare la nostra identità **SCEGLIENDO**, decidendo per noi, essere partecipi, non aspettando il fiume in piena che ci travolga, ma agire, cogliere l'attimo, non farsi cogliere impreparati allo scorrere del tempo.”

Alfredo inoltre, indicando la speranza come motore delle sue scelte, sembra proprio incarnare l'augurio di Nelson Mandela citato nell'*Introduzione*: “Possano le tue scelte riflettere le tue speranze e non le tue paure”.

Le **SCELTE** fatte con il vento della speranza, sono quelle che “per noi rappresentano attività per sentirci vivi, non diversi dagli altri, in grado di raggiungere grandi traguardi, in barba alle nostre limitazioni. Con “sentirci vivi” intendo qualsiasi cosa che ci tocchi dall'interno, ci scuota l'animo, ci faccia sentire nel posto giusto, ci faccia avere voglia di essere lì in quel momento come persone e non come pazienti”.

A queste parole fanno eco quelle altrettanto potenti della sua compagna Camilla: “E poi c'è un altro modo in cui la malattia può iniziare a far parte del tuo cammino: **SCEGLIERLA**. Chiaramente non stai **SCEGLIENDO** la malattia, stai **SCEGLIENDO** la persona, ma decidendo di condividere la tua vita con una persona malata, **SCEGLI** di dividerla anche con la sua malattia”.

Tutte le narrazioni pervenute ci hanno aiutato a costeggiare la frastagliata isola della **SCELTA**; ognuna di loro ci ha aiutato a capire che la **SCELTA** comporta la selezione di cose già esistenti (almeno in potenza) e questo è possibile solo se abbiamo dato un ordine alle nostre priorità. Camilla infatti afferma: “le nostre priorità cambiano, cambiano perché lo vogliamo noi, **SCEGLIAMO** di cambiare rotta per tenere il timone insieme all'altro, a colui/ei che amiamo”.

Questa forse è la fase più complessa e faticosa, che comporta di entrare nella profondità di noi stessi dove nessuno può sostituirsi a nessuno; solo in alcuni casi ben precisi (per esempio i genitori per figli minori o i rappresentanti legali per le persone non più capaci di autodeterminarsi) è consentito ad alcuni di selezionare priorità per altri, **SCEGLIENDO** in funzione del loro bene (e nel rispetto della loro identità). Anche qui l'impresa non è semplice, come ci ricorda la dott.ssa Russo: “Assieme a lui, anche i suoi genitori hanno **SCELTO** di lasciarlo partire senza di loro... Anche la mamma e la nonna di D. hanno **SCELTO** di lasciare il loro paese, ora in guerra, per garantire alla loro bambina di essere curata. Il mio pensiero va ad E. che purtroppo non è più tra noi; i suoi genitori hanno **SCELTO** di **NON SCEGLIERE** di cambiare vita, di cambiare lavoro, di cambiare paese”.

SCEGLIERE è sempre e comunque una grande responsabilità.

E questo occorre impararlo presto, grazie anche all'aiuto di saggi educatori che di tanto in tanto fioriscono, ovunque, perfino in luoghi volutamente scarsamente raggiungibili, come è stato per don Milani nella sua scuola di Barbiana: “Avere il coraggio di dire ai giovani che essi sono tutti sovrani, per cui l'obbedienza non è ormai più una virtù, ma la più subdola delle tentazioni, che non credano di potersene far scudo né davanti agli uomini né a Dio, che bisogna che si sentano ognuno l'unico responsabile di tutto”.

2.2 Conclusione...in fiaba

Al termine di questo viaggio fatto insieme lungo l'itinerario dello **SCEGLIERE**, ho pensato di sintetizzare le suggestioni ricevute in chiave metaforica. Consapevole che un viaggio non può dirsi mai concluso, in quanto continua a vivere nella memoria e nel sogno di progetti futuri, vi invito semplicemente a fare una sosta, a mettervi comodi per ascoltare una fiaba in cui potrete riconoscere viandanti già incontrati e forse perfino voi stessi.

*C'era una volta un uomo chiamato da tutti Luna, perché spesso si fermava a pensare fissando a lungo il suo sguardo nel cielo notturno; lì tutto gli appariva diverso, di momento in momento, di notte in notte, perfino la luna era sempre diversa. Guardandola gli risultava più semplice **SCEGLIERE** la meta del suo cammino, senza essere accecato dalla luce del giorno e infastidito dai troppi rumori.*

*Una sera in cui era particolarmente irrequieto, camminando senza meta si ritrovò nel paese di Specch-lo; si accorse che lì gli abitanti si guardavano molto spesso nei loro specchi, ma l'unica cosa che vedevano era il loro volto che invecchiava e che appariva sempre più sfuocato ad ogni sguardo. Questo accadeva anche ai bambini, ma loro, dopo essersi impauriti ben bene, stanchi di tenere tra le loro piccole mani i pesanti specchi, **SCELSERO** di buttarli via. **SCELSERO** di guardare solo in avanti, facendo a gara a guardare lontano, fino all'Orizzonte. Qualcuno raccontava di aver visto l'immagine di due figure femminili che si tenevano per mano: le chiamarono Speranza e Libertà.*

*Il signor Luna credette a quei bambini che parlavano con parole leggere, capaci di far volare; **SCELSE** di non ascoltare più le parole di piombo degli adulti che cadevano a terra al massimo a tre centimetri dai loro piedi.*

*Rifletté e **SCELSE** di lasciare il paese di Specch-lo e si fermò solo dopo essere arrivato in un luogo denominato Bencisti-Amo.*

Quel paese non era segnato sulla mappa del suo cellulare e risultava visibile solo guardando in uno specchio molto speciale: invece di riflettere il proprio volto e quanto era alle sue spalle, lo specchio lasciava intravedere chiaramente solo le “linee di arrivo” di percorsi nebulosi. Inoltre, all'arrivo si accorse che numerose persone di tutte le età si abbracciavano serene e si asciugavano il sudore a vicenda.

*Il paese di Bencisti-Amo era abitato da persone sempre in cammino, che **SCEGLIEVANO** con cura le mete dei loro numerosi percorsi, brevi o lunghi che fossero.*

Le **SCELTE** venivano fatte camminando, incontrando altre persone come loro in ricerca, scambiandosi doni trovati per via e contenuti in ceste speciali: c'erano le ceste delle PAROLE, dei SILENZI, della MEMORIA, in altre poi si potevano trovare ORECCHIE per ascoltare di più, MANI e BRACCIA per trasportare pesi troppo pesanti o per abbracciare e accarezzare, BOCCHIE ed OCCHI capaci di sorridere insieme.

C'era però una tappa che ognuno doveva vivere in solitudine: solo in quella i piedi si fermavano, ma si proseguiva il cammino con la mente. Si entrava in una piccola capanna, ci si sedeva per terra, su un piccolo tappeto dai colori dell'arcobaleno, si chiudevano gli occhi e si intraprendeva "il viaggio dei viaggi", il più breve ma il più complesso che ogni viaggiatore possa fare: dal cuore alla mente e dalla mente al cuore. Non c'erano segnaletiche che indicassero la direzione, non importava iniziare dall'uno o dall'altro, la cosa importante era attivare il circolo virtuoso tra i due elementi e non fermarlo più. Quando il flusso diventava ritmico, in grado di produrre un suono melodioso, si poteva di nuovo uscire dalla capanna, perché la meta era stata ormai **SCELTA** e i bivi non avrebbero fatto più paura.

Le persone che riprendevano il cammino non erano mai sole, anche se a volte cambiavano i volti ai vari capoversi della loro vita, ma nessun volto, nessuna parola, nessun sorriso veniva mai dimenticato; soprattutto quelli delle persone incrociate nei "luoghi di cura", dove a volte si verificavano delle soste forzate.

Lì le persone avevano sguardi e mani speciali, parole e silenzi in grado di fornire energia e coraggio per far continuare a tutti il viaggio.

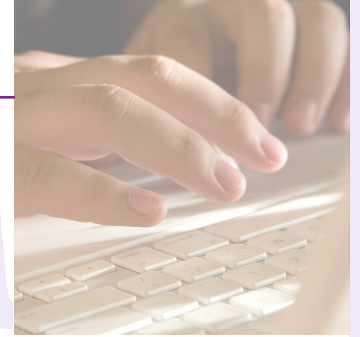
Anche Luna fece esperienza di quel modo di viaggiare e imparò che ogni meta **SCELTA** dopo la sosta nelle "capanne arcobaleno", è energia per camminare, è luce che illumina il cammino, è musica che fa cantare il cuore, è drappo di lino per asciugare lacrime e sudore, è coraggio da condividere con chi lo perde per strada.

Luna comprese che tra la partenza ed il traguardo in mezzo c'è la VITA, il cui percorso esce dalla nebbia man mano che si costruisce e si ricorda, giorno per giorno, a condizione di dirigersi verso la meta **SCELTA**. E così capì il motivo per cui gli specchi del paese di Bencisti-Amo funzionano in modo opposto a quelli di Specch-lo: alla fine del percorso le persone riusciranno finalmente a mettere perfettamente a fuoco il volto proprio ed altrui, scoprendo che a ben guardare le somiglianze sono addirittura sorprendenti.

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

NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni



LA RAPPRESENTAZIONE NARRATIVA DELLA MALATTIA

La cura non deve ridursi alla semplice offerta di soluzioni tecniche alle diverse richieste del malato, ma una risorsa per aiutarlo a decifrare il sintomo o il desiderio, a riconoscere le domande inesprese che ne costituiscono l'implicito sfondo. Così come la richiesta eutanasi è stata paragonata a un iceberg, perché la domanda di morire "con dignità" in realtà non è che la minima parte emergente di un mondo sommerso formato soprattutto da domande di senso e da domande d'aiuto, un discorso analogo si può fare per altre richieste oggi rivolte sempre più spesso alla medicina. (M.T. Russo)

L'antropologia medica è una disciplina che tenta, come in seguito faranno anche gli approcci di medicina narrativa, di accendere il riflettore sul significato che i pazienti attribuiscono alla loro esperienza di malattia in base al contesto socio-culturale a cui appartengono. Un approccio di questo tipo dovrebbe evitare possibili malintesi ed equivoci tra la prospettiva del clinico e quella del paziente, che potrebbero non soltanto penalizzare la relazione terapeutica ma ridurre anche la compliance al trattamento.

Un potenziale equivoco è ritenere che le variabili culturali intervengano solo quando il medico si rapporta ad un paziente straniero, oppure quando sono in gioco problematiche inerenti alla sfera della salute mentale, come se le patologie somatiche fossero esenti da condizionamenti culturali e non fosse quindi necessario che il medico ne tenga conto.

In realtà secondo l'approccio antropologico la malattia non si esprime solo a livello corporeo ed esiste uno stretto e mutuo rapporto tra cultura di appartenenza ed esperienza di malattia. Il testo 'Narrare la malattia' di Byron J. Good nasce da una serie di conferenze (le *Lewis Henry Morgan Lectures*) tenute dallo stesso autore presso l'Università di Rochester e dedicate proprio allo statuto dell'antropologia medica; è un libro che già a partire dal titolo originale (Medicina, razionalità ed esperienza) ripercorre le critiche alle concezioni assolutistiche della razionalità e all'idea di scienza come uno "specchio della natura".

Senza svalutare la biomedicina, Good pone l'accento sulla ristrettezza di orizzonti del paradigma medico (scientifico e positivista) vigente nella cultura a lui contemporanea che rischia di limitarsi ad osservare i sintomi fisici e gli aspetti fisiologici della patologia, trascurando così l'esperienza soggettiva che le ruota intorno e l'insieme di vissuti, rappresentazioni e credenze che costituiscono il vissuto del malato. Come caso emblematico l'autore propone la narrazione raccolta da una paziente epilettica, sottolineando come l'interpretazione che la donna dà dei suoi svenimenti (attacchi persistenti di cui è difficile distinguere la natura somatica o psicogena) sia strettamente legata alla sua cultura turca di appartenenza.

Good è stato tra i primi a sottolineare l'importanza delle storie come strumento di valutazione dell'efficacia della cura e di costruzione di una solida relazione tra medico e paziente; nel suo libro descrive come il processo di traduzione dei sintomi di una malattia sia sempre un processo mediato culturalmente ed occorra pertanto predisporre una sistematica esplorazione della prospettiva del paziente che guidi il clinico nel corretto espletamento del suo lavoro non solo terapeutico ma anche diagnostico. Nella pratica questo si traduce in una esplorazione delle idee dei pazienti rispetto a come è iniziato il loro problema di salute, a quale causa lo attribuiscono, cosa fanno dei processi fisiologici che lo sottendono, che aspettative hanno sul decorso e sul trattamento proposto.

Good argomenta come la stessa biomedicina sia una costruzione culturale, partendo da una ricerca condotta tra gli studenti di medicina di Harvard e sottolineando come nella formazione del medico abbia un ruolo cruciale la pratica anatomica, che insegna a vedere il corpo in modi radicalmente diversi da quelli del senso comune; anche la pratica dello scrivere note cliniche

su un paziente richiede all'aspirante medico di ricondurre ad un numero limitato di categorie rilevanti una realtà esistenziale che è in realtà infinitamente complessa ma che viene per la gran parte elusa e ignorata.

Nelle sue interviste agli studenti, Good chiede loro di parlare dell'elaborazione della storia dei pazienti:

Tu non sei lì solo per parlare con le persone, avere notizie sulla loro vita e assisterli. Non sei lì per questo. Sei un professionista e ti sei preparato per interpretare le descrizioni fenomenologiche del comportamento in termini di processi fisiologici e patofisiologici. Hai quindi la sensazione che se provi a narrare veramente la storia di qualcuno, i superiori si arrabbino; sono seccati con te perché sembri non venire al dunque; un indulgere, per così dire. È una situazione che puoi vivere quando sei nella stanza a tu per tu con il paziente. Ma non è questo che devi presentarmi. Ciò che devi presentarmi è il materiale su cui dobbiamo lavorare.

Simili pratiche fanno sì, secondo Good, che la medicina moderna costruisca la malattia in una prospettiva “materialistica e individualizzante” e plasmi in un certo senso anche il modo che gli studenti di medicina hanno di “guardare” le persone intorno a loro, come se l'esperienza clinica li portasse a volte ad avere uno sguardo clinico che impedisce di tenere in considerazione anche le caratteristiche sociali e l'ipotetica vita delle persone con cui si trovano ad interagire.

Uno studente, che svolgeva un tirocinio in patologia dove le autopsie erano di routine, racconta di un mutamento di percezione di questo tipo:

Stavo chiaccherando. D'improvviso mi è balenato un pensiero – voglio dire – come se prendessi il bisturi e ti incidessi proprio qui, che effetto farebbe (disse ridendo). È una sensazione che ti capita di frequente. Ed è una cosa spaventevole. Ti chiedi: perché ti vengono quei pensieri? Voglio dire, sei seduto a parlare con una persona viva e vegeta, eppure pensi alle procedure che useresti eseguendo un'autopsia.

L'autore precisa: “con questo non voglio dire che l'anatomia sia un'esperienza de-umanizzante ma semplicemente che si tratta di un contributo importante alla ricostruzione della persona funzionale per lo sguardo medico, identificata con un corpo, un caso, un paziente, o un cadavere. La persona è un costrutto culturale, è un modo complesso e culturalmente dato di esperire sé stessi e gli altri, e per ricostruire la persona quale oggetto dell'attenzione medica è richiesto un ‘lavoro’ culturale. Tale ricostruzione della persona è essenziale perché uno studente diventi un medico competente.”

Racconto è per Good un termine cruciale, poiché ritiene che il mondo della vita, disgregato dall'esperienza minacciosa della malattia, si ricostituisca attraverso costruzioni narrative, e quindi dedica alla rappresentazione narrativa della malattia la parte finale del libro. L'approccio narrativo certo non è facile, richiede tempi appropriati, riflessioni adeguate ed una specifica formazione alla narrazione, da avviare già nell'ambito dell'istruzione accademica e proseguire nel corso della vita professionale. Good esamina nel dettaglio i criteri alla base della rappresentazione narrativa di una patologia: lo studio della trama e dell'intreccio, l'analisi delle scelte legate al tempo narrativo, animato e complicato da frequenti prolessi e analessi, la consapevolezza dell'esistenza di diversi punti di vista e l'analisi semantica dei nuclei concettuali più rilevanti della narrazione sono solo alcune delle tecniche il cui uso è suggerito dall'autore per comprendere a fondo una storia di malattia.

Tutto questo partendo dal presupposto che nel bisogno di cura non è racchiuso soltanto una semplice domanda di salute, ma soprattutto un'esigenza di relazione. L'interrogativo tradizionale “come posso aiutarla?” con cui il medico dà seguito alla richiesta di presa in carico del malato non può essere formulato adeguatamente se il medico non possiede, oltre ad un'adeguata conoscenza dell'arte, una profonda conoscenza dell'uomo. L'interesse del paziente non si persegue pertanto coinvolgendolo esclusivamente tramite il consenso informato, bensì impegnandosi in un comune processo di co-costruzione del significato dell'esperienza di malattia, alla luce delle rispettive competenze e ruoli, in un processo di ricostruzione di un significato. Gli approcci narrativi in medicina si pongono appunto questo obiettivo, nel tentativo di mettere il paziente in condizione di esplorare le proprie concezioni e di far emergere la sua prospettiva come elemento non esclusivamente soggettivo ma frutto della relazione terapeutica. Se come operatori agiamo convinti di sapere quale sia il miglior interesse degli altri perché sicuri della validità universale delle nostre categorie culturali, rischiamo di promuovere azioni inutili se non addirittura violente.

Rispetto a questi temi abbiamo intervistato un medico specializzando in pediatria e che da qualche tempo segue anche pazienti affetti da fibrosi cistica, proponendole alcune domande sulla falsariga di quelle che Good rivolgeva agli studenti.

Nel suo percorso di studi ha avuto modo di capire in che cosa consiste l'applicazione della medicina narrativa nella pratica di cura?

No, durante il mio percorso universitario non ho mai avuto la possibilità di affrontare tematiche come la medicina narrativa. Non fa parte né dei programmi del corso di laurea in Medicina, né questo approccio viene approfondito durante la Specializzazione.

Quando ha capito di essere passata dal ragionamento delle scienze di base al ragionamento clinico e che cosa ha determinato questo cambiamento?

Sicuramente il contatto con il paziente è fondamentale per capire che il passaggio dalla teoria alla pratica è molto complesso; non basta applicare delle nozioni imparate sui libri. Primo perché la medicina non è una scienza esatta, poi perché ogni patologia è diversa ma soprattutto è diversa la persona che l'affronta. Il passaggio dal ragionamento di base a quello clinico, penso di averlo eseguito proprio durante i tirocini abilitanti, quindi alla fine del mio percorso di studi. Ciò che ha determinato questo cambiamento è da riferire proprio al contatto con il paziente, alla possibilità di relazionarmi direttamente.



Che cosa rende interessante un caso clinico?

Per me un caso clinico risulta interessante quando da degli spunti di riflessione che mi permettono di imparare nuove cose; quando mi permette di approfondire patologie spesso non comuni e non affrontate adeguatamente nel percorso di studi.

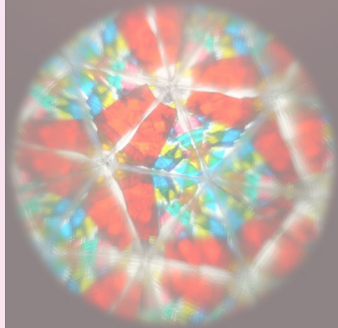
C'è stata una situazione in cui aver avuto la possibilità di ricostruire la storia del paziente ha condizionato il suo modo di rapportarsi con lui e di ragionare sulle decisioni cliniche?

Sì, ricordo più di una situazione simile. Si tratta spesso di pazienti con patologie croniche, molto debilitanti e che compromettono anche lo svolgimento delle normali attività quotidiane che ad un certo punto decidono di non proseguire le terapie. Mentre inizialmente non comprendevo fino in fondo le loro ragioni, adesso ho imparato ad ascoltare maggiormente. Siamo abituati ad orari serrati, ad accelerare le visite per questioni di tempo ma credo che il relazionarsi adeguatamente, dare la possibilità di parlare e riferire le proprie ragioni sia tanto importante quanto una medicina.

**Dioni Silvia, CRR per la Fibrosi Cistica, Parma
(sdioni@ao-pr.it)**

Riferimenti bibliografici:

- Good, Byron J. Narrare la malattia – Lo sguardo antropologico sul rapporto medico paziente. 2006, Piccola Biblioteca Einaudi
- Russo, M.T. (2017). “Nullus medicus nisi philosophus”. La formazione filosofica del personale sanitario e i nuovi modelli di salute e malattia. In C.C. Morsello B. (a cura di), Medicina narrativa. Temi, esperienze e riflessioni (pp. 101-118). Roma: Roma Tre University Press.



CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

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 lo 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

DISCONTINUATION VERSUS CONTINUATION OF HYPERTONIC SALINE OR DORNASE ALFA IN MODULATOR TREATED PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS (SIMPLIFY): RESULTS FROM TWO PARALLEL, MULTICENTRE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, CONTROLLED, NON-INFERIORITY TRIALS

Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russel R, Donaldson SH, Riekert KA, Sawicki GS, Odem-Davis K, Young JK, Rosenbluth D, Taylor-Cousar JL, Goss CH, Retsch-Bogart G, Clancy JP, Genatossio A, O'Sullivan BP, Berlinski A, Millard SL, Omlor G, Wyatt CA, Moffett K, Nichols DP, Gifford AH, on behalf of the SIMPLIFY Study Group

Lancet Respir Med 2023; 11:329-340 (doi: 10.1016/S2213-2600(22)00434-9)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

L'articolo riporta i risultati di due studi clinici paralleli condotti su persone affette da fibrosi cistica (FC) e trattate con modulatori di CFTR. Scopo dello studio era confrontare l'efficacia del trattamento continuato con ipertonica salina e dornase alfa con la sospensione dei trattamenti stessi dopo inizio della terapia con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI).

Sono stati condotti due studi paralleli, randomizzati, controllati, in aperto, con disegno di non-inferiorità. Ciascuno dei due studi, della durata di 6 settimane, mirava a valutare l'effetto della sospensione vs prosecuzione di dornase alfa (studio A) o di soluzione salina ipertonica (studio B) (vedi Figura 1). I pazienti in terapia con entrambi i farmaci venivano assegnati ad uno dei due studi con randomizzazione, i pazienti in terapia con uno solo dei due farmaci venivano assegnati in aperto al trial corrispondente.

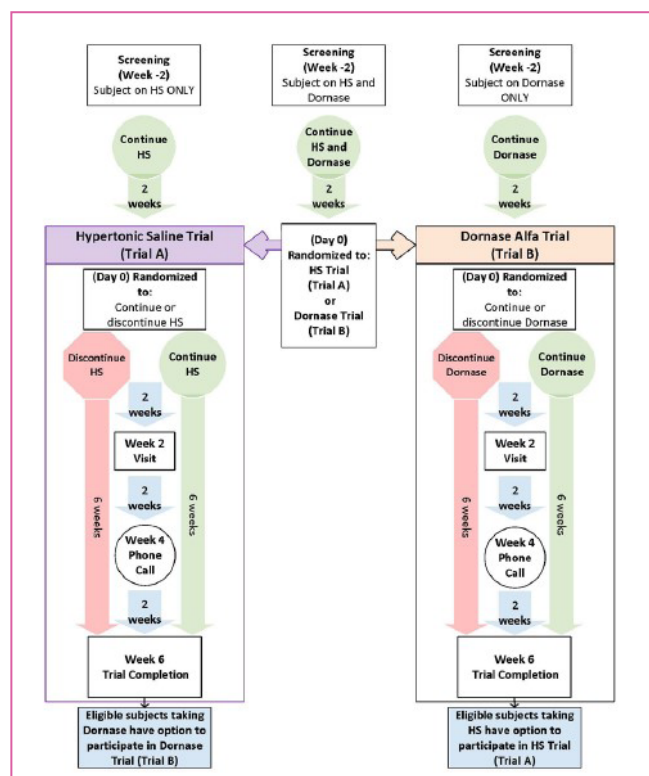
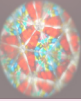


Figura 1 – Disegno dello studio



L'outcome principale era la variazione del FEV₁, outcomes secondari erano la sicurezza, variazioni di LCI, proporzione di pazienti con riacutizzazioni respiratorie (RR) e questionari misuranti *Patient Reported Outcomes* tra cui il noto CFQ-R. Sono stati arruolati 594 pazienti diversi che rispondevano ai criteri di inclusione (età 12-17 anni con FEV₁ >70% o adulti con FEV₁ > 60%), 370 pazienti hanno partecipato allo studio A, mentre 477 allo studio B, con diversi pazienti che hanno completato entrambi i trial. I risultati hanno mostrato che la sospensione del trattamento con ipertonica salina e dornase alfa dopo l'inizio della terapia con modulatori della CFTR non ha avuto effetti negativi sulla funzione polmonare, sulla qualità della vita o sulla frequenza delle esacerbazioni polmonari (vedi Figura 2).

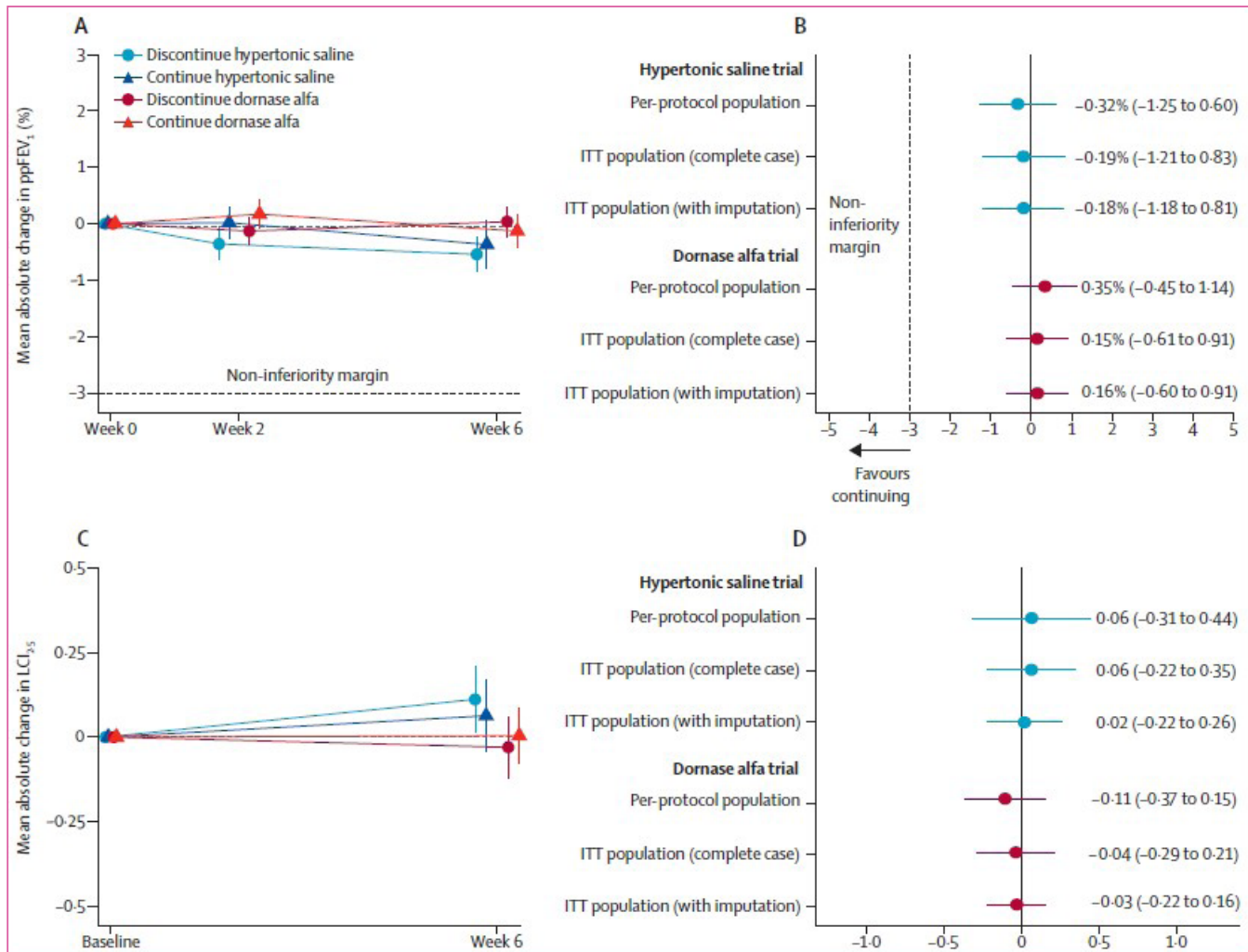


Figura 2 – Risultati. A) variazione media del FEV₁; B) Differenza stimata tra i due gruppi sul FEV₁; C) variazione media di LCI; D) Differenza stimata tra i due gruppi su LCI

Gli autori concludono che la sospensione del trattamento con ipertonica salina e dornase alfa può essere considerata in pazienti con fibrosi cistica con buona funzione polmonare ed in terapia con ETI. Un piccolo gruppo di pazienti con FEV₁ < 70% predetto presenta una maggiore frequenza di eventi avversi respiratori per cui sono gli stessi autori del lavoro a raccomandare una attenta individualizzazione delle cure in base alle caratteristiche del paziente.

COMMENTO DEL CLINICO

Questo studio presenta diversi aspetti innovativi, a partire dal concetto che, per la prima volta in FC, si analizzano gli effetti di una riduzione del trattamento e non di una aggiunta. Il disegno a due bracci paralleli ha inoltre permesso di arruolare un numero cospicuo di pazienti. La breve durata dello studio, 6 settimane, certamente non permette di cogliere eventuali effetti a lungo termine della sospensione, raccomandando dunque cautela nell'interpretazione dei dati. Tuttavia alcune evidenze, riportate nell'articolo, mostrano che gli effetti della sospensione dei due trattamenti sono stati riscontrati a distanze inferiori alle 6 settimane. Altro aspetto critico è rappresentato dalle ottime condizioni dei pazienti arruolati nello studio che potrebbero dunque non essere rappresentativi di gran parte della popolazione FC attualmente presente in Italia.

Fabio Majo, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
(fabio.majo@opbg.net)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Lo studio SIMPLIFY comprendeva due studi paralleli, multicentrici, in aperto, randomizzati, controllati e di non-inferiorità. Come noto, gli studi di **non-inferiorità** non mirano a mostrare la superiorità di un nuovo intervento rispetto alla “usual practice”, ma si accontentano di stabilire che il nuovo intervento (in questo caso la discontinuazione di una terapia) non peggiori la situazione dei pazienti (appunto, non è inferiore).

Questo genere di studi non avrebbe senso, se non proponessero una contro-partita utile, come in questo caso il risparmio di una terapia (cosa di cui i pazienti FC saranno sicuramente contenti), in altri casi meno effetti avversi, minore invasività, minori costi, ecc.

Peculiarità degli studi di non-inferiorità

Gli **studi di superiorità** stabiliscono, prima dell’esperienza, un “ipotesi nulla” H_0 (il nuovo intervento non è superiore a quello tradizionale) che lo studio dovrà confutare, mostrando invece come vera l’ipotesi alternativa H_1 (il nuovo intervento è superiore). Per questo, tutto l’intervallo di confidenza dell’effetto stimato deve cadere dalla stessa parte rispetto a 1 (nel caso di rapporti tra rischi o odds, o hazard) o rispetto a zero (nel caso di differenze tra rischi o odds, o hazard, o medie).

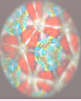
Gli **studi di non-inferiorità** invece stabiliscono come H_0 che “il nuovo trattamento è inferiore a quello tradizionale” e devono confutare questa ipotesi mostrando invece come il nuovo intervento non sia inferiore. Stabilità una soglia di inferiorità, l’intervallo di confidenza deve stare tutto dalla stessa parte rispetto a tale soglia.

Per il resto, i due studi sembrano ben costruiti per quanto riguarda la randomizzazione, la cecità, i metodi di analisi. Non sembra che per l’analisi degli effetti avversi, risultati un poco più frequenti nel gruppo discontinuazione, sia stata adottata un’analisi di non inferiorità; da notare che l’analisi secondo il principio di intenzione al trattamento (utilizzata per l’analisi degli effetti avversi) tende solitamente ad attutire le differenze tra i gruppi, e dunque forse non era del tutto opportuna in questo caso.

Una cosa alla quale non si guarda mai, solitamente, sono le **disclosures** (conflitti di interesse), sempre riportati con caratteri molto piccoli in fondo agli articoli, insieme con i ringraziamenti. Per questo, una volta tanto, proponiamo un’analisi attenta di questo aspetto spesso trascurato. Si veda la tabella seguente (appositamente costruita):

A U T H O R S		Cystic Fibrosis Foundation (CFF)	US National Institutes of Health (NIH)	US Food and Drug Administration	American Thoracic Society (ATS)	Journal of Cystic Fibrosis	Emily’s Encourage	Vertex Pharmaceuticals	4D Molecular Therapeutics	4DMT	501 Ventures	Abvie	Aer Therapeutics	AstraZeneca	BiomX	Boehringer Ingelheim	Callithea	Chiesi USA	Chromatekx	Elox	Enterprise Therapeutics	Genentech	Gilead Sciences	GlaxoSmithKline	Inmed	Kiher Biotechnology	Nabriva	Novartis	Pelareo	Proteostasis	Respiration	Springer Publishing	Translate Bio					
		GR-B	3,7						3,7																													
SHD	3 3						3				2 4		3			4 3 2					6	6						2										
JLT-C	3,7 ;10			10	10	10	2,3 .7	2,3 .7			4										3,7				2													
KAR	7			10			8																												9			
AB	7																																					
FR							2,7									2 2														2						2		
JKY	7																																			9		
SM	7																																					
DPN	1,7 7						2								2				2			2	2	2	1 2	2					2							
DR	3,7						3,7																															
AHG	3,7							3,7			3,7														3,7													
GSS							10																10															
CHG	3,7 3,7 3,7						8						11		8						2		8					8										
JPC	5																																					
NM-H	7 4,7 7																				2																	
BPO																																						
KO-D																																						
AHG																																						
GO																																						
CA																																						
RR																																						
KM																																						

- Legenda**
- 1. advisory board membership
 - 2. consulting fees
 - 3. contracts
 - 4. participations on a data safety monitoring board (DSMB) or DSMB membership
 - 5. employments
 - 6. fees for advisory boards
 - 7. grants
 - 8. honoraria
 - 9. royalties
 - 10. serving on an advisory board (or participation)
 - 11. stock options



SIMPLIFY STUDY, FONTI DI FINANZIAMENTO

NM-H: CFF grant (HAMBLE20K0) e US National Institutes of Health (NIH) grants (P30 DK 089507 and ULI TR002319).
 KAR: CFF (RIEKER15PE0).
 SHD: CFF (SIMPLIFY-DONALD20K0) and NIH (5P30DK065988).
 GR-B: NIH (ULI TR002489).
 CHG: NIH (P30 DK 089507 e ULI TR002319).
 DPN: CFF (NICHOL20K0 e SINGHH19R0) e NIH (2P30DK089507).
 AHG: CFF (SIMPLIFY-GIFFOR20K0 e GIFFOR17Y5) e NIH (P30 DK 117469).

Naturalmente, non si vuole con questo sollevare sospetti sulla imparzialità degli autori, solo si vuole qui ricordare come valga sempre la pena, quando si legge un articolo scientifico, farsi un'idea dei potenziali conflitti di interesse dei singoli autori. Nel caso di questo articolo, le fonti di finanziamento sono sia private (CFF) che pubbliche (NIH).

Roberto Buzzetti, Bergamo
 (robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Una tripla combinazione di modulatori CFTR composta da Elexacaftor, Tezacaftor, e Ivacaftor (ETI; due correttori e un potenziatore rispettivamente) è stata approvata nel 2019 per il trattamento degli individui portatori di una o due copie della mutazione F508del. La terapia ETI è stata inclusa nei regimi terapeutici dei pazienti idonei, senza però sostituire le terapie sintomatiche, tra cui quelle mucolitiche basate sulla DNasi I umana (dornase alfa) o sulla soluzione salina ipertonica, che sono ancora considerate fondamentali per la cura della FC. Sebbene questo approccio abbia migliorato le condizioni cliniche della maggior parte delle persone affette da FC, tuttavia ha comportato anche un aumento del numero di farmaci in uso.

L'articolo di Mayer-Hamblett *et al.* mostra i risultati di due studi clinici in cui è stato valutato l'effetto dell'interruzione del trattamento mucolitico somministrato per via inalatoria (soluzione salina ipertonica $\geq 3\%$ o dornase alfa) nei pazienti trattati con la terapia ETI, a somministrazione orale. Sono stati inclusi soggetti affetti da fibrosi cistica di età compresa tra 12 e 17 anni con un FEV₁ percentuale predetto (ppFEV₁) pari o superiore al 70% e soggetti di età pari o superiore ai 18 anni con un ppFEV₁ pari o superiore al 60% che avevano assunto ETI e una o entrambe delle terapie mucolitiche. I partecipanti che assumevano la soluzione salina ipertonica sono stati assegnati in modo casuale al gruppo di continuazione o al gruppo di interruzione della soluzione salina ipertonica per sei settimane. I partecipanti che assumevano la dornase alfa sono stati assegnati in modo casuale al gruppo di continuazione o al gruppo di interruzione della dornase alfa per 6 settimane. I partecipanti che stavano assumendo sia la soluzione salina ipertonica sia la dornase alfa sono stati prima assegnati in modo casuale allo studio con la soluzione salina ipertonica o allo studio con la dornase alfa e poi assegnati in modo casuale a interrompere o continuare la terapia mucolitica corrispondente. In entrambi gli studi, l'effetto dell'interruzione della terapia è risultato paragonabile a quello del proseguimento della terapia in termini di variazione del ppFEV₁ dopo 6 settimane. Tuttavia, in entrambi gli studi, sono stati osservati tassi leggermente più elevati di eventi respiratori avversi nei soggetti che hanno interrotto il trattamento con il mucolitico. Sebbene non siano comuni, questi casi si sono verificati più frequentemente nei soggetti con una funzione polmonare inferiore (ppFEV₁ pari al 60-70%).

Da questi risultati si evince che in soggetti con una buona funzionalità polmonare e in trattamento stabile con ETI l'interruzione dell'uso quotidiano di farmaci mucolitici che agiscono sulla sintomatologia della FC nelle vie aeree non ha provocato una riduzione clinicamente significativa della funzione polmonare. Questo può rappresentare un vantaggio in termini di riduzione del carico farmacologico, dei tempi e dei costi del trattamento.

La dornase alfa, approvata dalla FDA nel 1993, è considerata uno *standard of care* per la FC; i benefici del suo uso prolungato, documentati da numerosi studi, includono l'aumento significativo della funzione polmonare, la diminuzione del rischio di esacerbazioni respiratorie, e la riduzione del numero di infezioni batteriche e dei parametri infiammatori nelle vie aeree inferiori (1). L'utilizzo della dornase alfa presenta alcuni limiti intrinseci, dovuti alla naturale suscettibilità dell'enzima umano nei confronti di un'altra proteina, l'actina, che si trova in abbondanza nel muco dei soggetti con FC. Il nostro gruppo di ricerca presso l'Università di Parma, in collaborazione con i gruppi di Gianfranco Pasut (Università di Padova) e Rosaria Casciaro (Gaslini di Genova), è impegnato in un progetto finanziato dalla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica (FFC) volto allo sviluppo di un agente mucolitico basato su una diversa DNasi umana (DNasi IL2) che in studi precedenti ha rivelato proprietà favorevoli per un uso nella terapia della malattia polmonare (2, 3). Il progetto prevede la produzione ricombinante in forma nativa e geneticamente modificata di una DNasi umana actina-resistente, la sua coniugazione con il polietilenglicole (PEG) per una maggiore attività in vivo e la sua caratterizzazione *in vitro* ed *ex vivo* mediante colture cellulari ed espettorato del paziente.

Fortunatamente, i miglioramenti della funzionalità polmonare ottenuti attraverso la terapia con modulatori riducono il numero di individui affetti da FC che necessitano di un trattamento mucolitico continuativo come indicato dai risultati dello studio di Mayer-Hamblett *et al.* Tuttavia, l'utilizzo dei farmaci mucolitici rimane di generale importanza nella terapia della FC. Non va dimenticato che vi è ancora una sostanziale percentuale di individui affetti da FC senza alcun trattamento terapeutico diretto alla proteina CFTR. Questa percentuale è ancora più alta nei Paesi in cui la prevalenza della F508del è nettamente inferiore alla media generale, come in Italia. Rimane di conseguenza ancora attuale anche la ricerca volta al miglioramento dei



farmaci mucolitici in uso, in particolare per i pazienti che non hanno sostanziali benefici dalle terapie attuali e in sintonia con l'obiettivo principale di FFC di migliorare la durata e la qualità della vita di tutti i malati di fibrosi cistica ("Una cura per tutti").

Giulia Mori e Riccardo Percudani, Dipartimento di Scienze Chimiche, della Vita e della Sostenibilità Ambientale, Università di Parma

(giulia.mori@unipr.it)(riccardo.percudani@unipr.it)

Riferimenti Bibliografici

1. V.Terlizzi, C. Castellani, G.Taccetti, B. Ferrari, *Dornase alfa in Cystic Fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. Ital. J. Pediatr.* **48**, 141 (2022).
2. D. Delfino, et al., *Actin-Resistant DNase IL2 as a Potential Therapeutics for CF Lung Disease. Biomolecules* **11**, 410 (2021).
3. G. Mori, D. Delfino, P. Pibiri, C. Rivetti, R. Percudani, *Origin and significance of the human DNase repertoire. Sci. Rep.* **12**, 10364 (2022).

THE EFFECT OF AZITHROMYCIN ON STRUCTURAL LUNG DISEASE IN INFANTS WITH CYSTIC FIBROSIS (COMBACT CF): A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL

Stick SM, Foti A, Ware RS, Tiddens HAWM, Clements BS, Armstrong DS, Selvadurai H, Tai A, Cooper PJ, Byrnes CA, Belessis Y, Wainwright C, Jaffe A, Robinson P, Saiman L, Sly PD, on behalf of the COMBACT CF Study Group

Lancet Respir Med 2022; 10:776-784 (doi: 10.1016/S2213-2600(22)00165-5)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

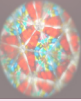
Il trial COMBACT CF, diretto dal Prof Stephen Stick e dal Prof Peter Sly, aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'azitromicina (AZI) nel prevenire o ritardare l'insorgenza di danno polmonare strutturale in bambini con diagnosi recente di fibrosi cistica (FC) attraverso screening neonatale. Si tratta di uno studio di terza fase, randomizzato, in doppio cieco contro placebo, condotto in otto centri pediatrici in Australia e Nuova Zelanda. Sono stati arruolati bambini con FC di età compresa tra 3 e 6 mesi con diagnosi mediante screening neonatale; l'intervento consisteva in AZI a 10 mg/kg/die per 3 volte a settimana. I due *outcomes* principali erano la prevalenza di bronchiectasie e la percentuale di volume polmonare interessato dalla malattia a 36 mesi. Tra gli *outcomes* secondari, altri indicatori radiologici (estensione e severità delle bronchiectasie, air trapping a 36 mesi) e parametri clinici come tempo alla prima riacutizzazione respiratoria (RR), proporzione di pazienti con RR, numero di cicli di terapia antibiotica inalatoria o orale, numero di ospedalizzazioni, giorni in ospedale per RR, giorni di terapia antibiotica ev, BMI a 36 mesi. Considerate le caratteristiche antinfiammatorie di AZI è stato aggiunto un *outcome* esploratorio in alcuni centri dove la broncoscopia era protocollare, cioè il dosaggio di marcatori di infiammazione (elastasi neutrofila e IL-8) su liquido di lavaggio broncoalveolare. Nel corso di 5 anni sono stati arruolati 133 lattanti con FC, età media 3.6 mesi, di cui il 90% con insufficienza pancreatica. Il trattamento con AZI non modificava gli *outcomes* radiologici, in quanto appaiono simili nei due gruppi la prevalenza di bronchiectasie, la percentuale di malattia polmonare, l'estensione delle bronchiectasie e l'air trapping (vedi tabella 1).

	Azithromycin group (n=57)	Placebo group (n=47)	Odds ratio (95% CI) or median difference (95% CI)	p value
Prevalence of bronchiectasis, n (%)	50 (88%)	44 (94%)	OR 0.49 (95% CI 0.12 to 2.00)	0.32
Percentage of airway disease	0.73% (0.23 to 1.36)	0.74% (0.24 to 1.85)	-0.02% (-0.59 to 0.56)	0.96
Extent of bronchiectasis	0.73 (0.22 to 1.30)	0.55 (0.22 to 1.77)	0.18% (-0.30 to 0.66)	0.46
Air trapping extent	0.00 (0.00 to 0.29)	0.00 (0.00 to 2.59)	0.00% (-0.53 to 0.53)	1.00

Data are median (IQR), unless stated otherwise. PRAGMA-CF=Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for Cystic Fibrosis.

Association with structural lung outcomes measured on CT with PRAGMA-CF descriptors at age 36 months

Tabella 1 – risultati della prescrizione di AZI sul danno polmonare strutturale misurato su TAC con il software PRAGMA



Diverso invece il risultato sugli *outcomes* clinici in quanto il gruppo trattato con AZI mostra una differenza significativa, con meno giorni trascorsi in ospedale, meno giorni di terapia antibiotica endovenosa, meno cicli di terapia antibiotica orale o inalatoria. Interessante osservare che l'effetto di riduzione del numero di RR si esplica soprattutto nel primo anno, mentre non raggiunge la significatività statistica nei due anni successivi (vedi tabella 2).

	Azithromycin group (n=68)	Placebo group (n=62)	Incidence rate ratio* (95% CI)	p value
Overall	1.92 (1.71)	2.55 (1.98)	0.74 (0.54-1.00)	0.052
In the first year of life	1.34 (1.80)	2.49 (2.65)	0.52 (0.34-0.81)	0.0038
In the second year of life	1.86 (1.92)	2.56 (2.83)	0.73 (0.50-1.07)	0.10
In the third year of life	2.38 (2.64)	2.54 (2.38)	0.95 (0.65-1.40)	0.81

Data are mean (SD) pulmonary exacerbations per year. *Calculated with negative binomial regression offset by natural logarithm of time at risk.

Associations with pulmonary exacerbations

Tabella 2 – Risultati relativi al numero di RR, nei tre anni di studio

L'analisi dei marcatori di infiammazione non ha mostrato differenze nei livelli di elastasi neutrofila ed IL-8 a 12 mesi mentre a 36 mesi si osservavano livelli significativamente più bassi nel gruppo trattato con AZI rispetto al placebo.

COMMENTO DEL CLINICO

Questo studio presenta alcuni aspetti francamente innovativi come l'utilizzo di AZI in lattanti asintomatici, che hanno ricevuto diagnosi mediante screening neonatale e la scelta degli indicatori radiologici di *outcome*, misurati mediante l'algoritmo PRAGMA-CF. AZI, di ben documentata efficacia in pazienti di età più avanzata e con un ottimo profilo di tollerabilità comprovato anche dallo studio COMBAT CF, appare largamente sottoprescritta, particolarmente sotto i 6 anni di età, come si osserva anche dai dati del registro nordamericano 2021, i più recenti al momento disponibili. È possibile che una spiegazione parziale risieda nella riluttanza ad iniziare un trattamento cronico di lunga durata già in pazienti di età < 6 anni o che l'utilizzo venga riservato ai pazienti colonizzati cronicamente da *Pseudomonas aeruginosa*, sebbene diverse evidenze mostrino che l'efficacia del farmaco sia indipendente dallo status microbiologico. Sebbene lo studio COMBAT CF non abbia mostrato un impatto di AZI sull'evoluzione radiologica della malattia polmonare, si osserva una riduzione del numero di RR e dello stato infiammatorio, risultati sufficienti dal punto di vista clinico a considerare l'uso di AZI anche in questa fascia d'età.

Il PRAGMA-CF è ancora una tecnica relativamente nuova e in fase di sviluppo ma molto promettente sia dal punto di vista della ricerca che da quello clinico. Al momento, ci sono ancora alcune limitazioni nella sua applicazione, come la necessità di attrezzature specifiche e di personale esperto nell'esecuzione dell'esame. Gli autori suggeriscono che il mancato raggiungimento degli *outcomes* radiologici possa essere dovuto alla mancanza di sufficiente sensibilità del PRAGMA-CF nel quantificare le vie aeree periferiche in bambini di età così piccola. Resta interessante la possibilità di impiego di uno strumento di scoring della TC polmonare come endpoint clinico, considerate le caratteristiche di sensibilità che lo strumento offre e l'ampia disponibilità nei Centri FC

Fabio Majo, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
(fabio.majo@opbg.net)

IL PARERE DEL METODOLOGO

Il disegno dello studio è chiaramente esplicitato: studio di fase terza, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. La tecnica di randomizzazione è ben descritta e così anche la cecità. Gli outcome sono distinti in primari e secondari.

Due analisi interim e l'analisi finale condotta secondo il principio dell'intenzione al trattamento, cioè sono stati considerati tutti i soggetti randomizzati e per i quali fossero disponibili i dati sugli *outcome*, indipendentemente dalla loro reale adesione a trattamento. Le analisi dei dati sono state condotte con opportuni modelli di regressione.

Nella parte statistica è bene illustrato il calcolo di n. Va a questo proposito osservato come la previsione a priori della prevalenza di bronchiectasie fosse 50% nel gruppo placebo e 25% nel gruppo trattamento (riduzione della metà). Questo calcolo ha portato a decidere per una sessantina di soggetti per gruppo (con alfa = 0,05, potenza 80%). Purtroppo per gli autori (e soprattutto per i pazienti), a 36 mesi, presentavano bronchiectasie l'88% (n=50) del gruppo azitromicina e il 94% (n=44) del gruppo placebo. Per poter apprezzare questa differenza con una potenza dell'80% sarebbero stati necessari oltre 270 soggetti per gruppo; con la numerosità decisa dagli autori, la potenza dello studio (intesa come la capacità di "vedere" come significativa una differenza di questo genere) era di poco superiore al 30%. In pratica, un trial con una numerosità più adeguata potrebbe in futuro confermare un effetto significativo del trattamento proposto, fermo restando che una risk difference del 6% (da 94% a 88%) si tradurrebbe in un NNT pari a circa 17 pazienti.

Durante lo svolgimento dello studio, due autori avevano un brevetto in attesa di registrazione per il metodo di punteggio

PRAGMA-CT utilizzato per analizzare le scansioni TAC in questo studio. Uno di questi è Chief Medical Officer di Thirona. Un altro autore fa parte dell'International Advisory Board di Vertex Pharmaceuticals. Tutti gli altri autori non dichiarano interessi.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Il lavoro di questo gruppo di Ricercatori, afferenti a Centri FC pediatrici in Australia e nuova Zelanda, fa riferimento ai risultati ottenuti alla fine dello studio COMBACT CF, RCT di fase 3, finalizzato a verificare se la somministrazione precoce di azitromicina, è efficace nel ridurre la progressione del danno polmonare nei primi anni di vita.

È noto che l'inflammazione, fin dai tre mesi di età associata all'infezione precoce, è di per sé, con-causa primitiva al danno parenchimale e contribuisce a creare, in un circolo vizioso, la lesione strutturale polmonare evolutiva tipica della malattia. L'inflammazione, infatti, precede la comparsa delle bronchiectasie ed è correlata alla velocità di deterioramento polmonare.

L'azitromicina ha dimostrato, da tempo, di possedere, oltre a una efficace azione antiinfiammatoria, una azione anti-*Pseudomonas* e un possibile ruolo nel prevenire le riacutizzazioni polmonare da RV. Su queste basi, nelle Linee guida francesi, è consigliata come terapia di base sopra i 6 anni di età, ad eccezione che per i pazienti portatori cronici di Micobatteri non-tubercolari.

Questo trial, randomizzato, controllato in doppio cieco, è stato condotto in otto Centri FC in Australia e Nuova Zelanda e ha arruolato a partire dall'età di tre-sei mesi, nel periodo giugno 2012 - luglio 2017, 130 bambini diagnosticati con lo screening neonatale. Tutti i bambini sono stati trattati fino all'età di 36 mesi: 68 bambini (gruppo A) hanno ricevuto azitromicina (10 mg /Kg tre volte alla settimana) e 62 bambini (gruppo B) hanno ricevuto il placebo. I due gruppi sono stati confrontati sulla base della estensione delle bronchiectasie e dell'interessamento parenchimale polmonare, utilizzando la tecnica CT scans, secondo il programma PRAGMA_CF. È stata inoltre confrontata la concentrazione dei mediatori dell'inflammazione interleukina 8 ed elastasi neutrofilica nel lavaggio broncoalveolare. Sono infine stati confrontati il numero di giorni trascorsi in ricovero e il numero di cicli di terapia antibiotica per os o aerosol, resisi necessari per la comparsa di riacutizzazioni respiratorie.

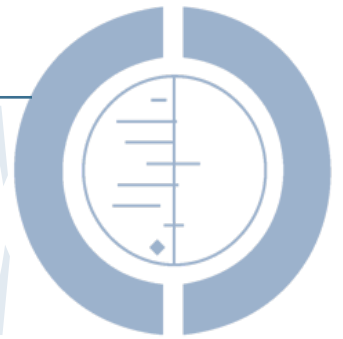
I risultati ottenuti non hanno segnalato differenze significative, nell'ambito dei due gruppi, per quanto riguarda il danno anatomico al CT scan, forse a causa di una non sufficiente sensibilità dell'indagine nei primi mesi di vita. Sono stati però dimostrati, nel gruppo A, una significativa riduzione nella concentrazione dei mediatori dell'inflammazione e del numero di episodi di riacutizzazioni respiratorie. Non sono state segnalate reazioni avverse importanti nei due gruppi e, dato ancora più significativo, l'uso prolungato di azitromicina non ha modificato il pattern di antibiotico resistenza dei germi presenti nelle vie aeree.

Come gli Autori stessi sottolineano, i risultati di efficacia ad oggi ottenuti sono solo parziali, ma paiono forse sufficienti a incoraggiare l'uso di azitromicina nei pazienti FC a partire dai primi mesi di vita. Molto utile è, comunque, programmare un prolungamento del follow up dei pazienti arruolati. Questo permetterebbe, in primis, di confermare la mancanza di effetti nocivi della terapia anche sul lungo periodo. ma soprattutto potrebbe dimostrare, negli anni seguenti, un effettivo impatto positivo del trattamento precoce con Azitromicina nella prevenzione della evoluzione delle lesioni polmonari.

Laura Minicucci, Genova
(lauraminicucci52@gmail.com)

MEDICINA DELLE EVIDENZE

a cura di: R. Buzzetti, L. Minicucci, N. Cirilli, V. Raia, D. Salvatore, A. Daniele - CFDB



DAL CYSTIC FIBROSIS DATABASE (CFDB): È UTILE LA TERAPIA ANTINFIAMMATORIA CON AZITROMICINA?

IL CASO

Giovanni ha 8 anni. Ha la fibrosi cistica, diagnosticata allo screening neonatale. Il test del sudore è patologico. Le sue mutazioni CFTR, sicuramente associate a forma classica di malattia, non permettono, allo stato attuale dei progressi di ricerca, l'utilizzo di modulatori della CFTR. Il bambino presenta insufficienza pancreatica clinicamente manifesta, ma, con l'assunzione degli enzimi pancreatici, è riuscito a mantenere uno stato nutrizionale nei limiti della norma (peso e altezza al 25°-50° percentile). Ha presentato un primo isolamento di *Pseudomonas Aeruginosa* (P.A.) all'età di 4 anni, inizialmente risolto con terapia eradicante. P.A. è però ricomparso due anni dopo e ad oggi il bambino è portatore cronico della forma mucoide. È saltuariamente presente nell'escreato *St. Aureus* Meticillino-sensibile. Non sono mai stati evidenziabili Mycobatteri non tubercolari. Al controllo cardiologico, non anomalie di conduzione all'ECG.

Il bambino esegue quotidianamente, oltre alla terapia con enzimi pancreatici e vitamine, fisioterapia respiratoria, aerosolterapia con soluzione ipertonica e, a cicli, Pulmozyme e antibiotico sulla base dell'antibiogramma, nei periodi di apparente maggior impegno respiratorio. In corso di riacutizzazione infettiva esegue antibiotico per os e/o e.v.

Negli ultimi due anni è aumentata la frequenza delle riacutizzazioni broncopulmonari, spesso precedute da apparenti infezioni virali. La situazione clinica ha imposto un ripensamento dei protocolli terapeutici di base ed è stata presa in considerazione **la possibilità di affiancare una terapia antinfiammatoria con Azitromicina.**

LA LETTERATURA

Per cercare di prendere visione rapidamente della letteratura in proposito, ci rivolgiamo al sito CFDB.eu.

“CFDB” (Cystic Fibrosis DataBase), progettato e costruito con il decisivo sostegno della Fondazione per la Ricerca in Fibrosi Cistica, è una banca dati, ormai attiva da 11 anni, che classifica in un sistema ordinato e facilmente fruibile (database) le pubblicazioni sull'efficacia degli interventi in FC.

Il database è accessibile gratuitamente da un sito web (www.cfdb.eu) a disposizione di tutta la Comunità Scientifica internazionale e consultabile anche su apparecchi mobili come smartphone e tablets.

In pochi minuti CFDB mette a disposizione tutta l'informazione disponibile su un argomento. L'utente può eseguire delle interrogazioni attraverso delle parole chiave o con parole di testo libero, o per parole contenute nel titolo, per anno e per autore.

Per alcuni argomenti particolarmente rilevanti, si possono inoltre selezionare, con analogo procedura di ricerca, delle schede (“Topics”) che sintetizzano criticamente lo stato dell'arte delle evidenze disponibili.

Entrati in www.CFDB.eu, proviamo a inserire il termine “Azithromycin” nella barra di ricerca (che aiuta a comporre la parola). Il risultato sono 23 articoli: una Cochrane Review, due “Other Reviews”, 19 studi randomizzati (e tra questi lo studio COMBAT – vedi rubrica Caleidoscopio in questo numero di Orizzonti) e uno non randomizzato. Di ognuno degli studi selezionati, si può leggere l'abstract strutturato e dunque farsi una rapida idea dei risultati.

Un'altra ricerca possibile è quella con la voce “Topics” (menu in alto a destra). Dopo avere selezionato la voce “Anti-inflammatory agents”, vengono segnalate quattro schede sintetiche, con i seguenti titoli

- Azithromycin
- Inhaled corticosteroids
- Non-steroidal anti-inflammatory therapy
- Oral steroids in cystic fibrosis.

Riportiamo qui di seguito la traduzione italiana della scheda sull'azitromicina.

Background

La prevenzione del deterioramento polmonare è uno degli obiettivi più importanti nella terapia della fibrosi cistica, poiché l'infezione polmonare persistente e la risposta infiammatoria iperattiva associata causano danni ai polmoni. *Pseudomonas aeruginosa* (P.A.), soprattutto il suo fenotipo mucoido, è considerato il patogeno più importante nelle infezioni croniche delle vie aeree.

I macrolidi sono una classe di antibiotici disponibili per via orale con un ampio spettro di azione, principalmente contro i batteri gram-positivi e l'azitromicina (Az) è il macrolide più studiato.

L'Az ha mostrato l'attività più significativa nei confronti della P.A. La sua efficacia contro P.A. è stata studiata di recente in un modello di infezione polmonare di ratto (Kumar M, 2021). Az ha mostrato un'attività antinfiammatoria (Oliveira C, 2017), anche se più recentemente lo studio OPTIMIZE (Pittman JE, 2022) ha mostrato un miglioramento nel tempo alla prima riacutizzazione polmonare nei bambini con nuova P.A. trattati con Az, ma non è stato riscontrato alcun impatto sui marcatori sistemici di infiammazione nell'arco di 18 mesi. Infine, è stato ipotizzato un possibile ruolo nella gestione e nella prevenzione delle riacutizzazioni polmonari CF indotte da virus respiratori (Schögler A, 2015).

Le Guidelines Internazionali (Mogayzel P. 2013) avevano affermato che l'uso cronico di Az, soprattutto nei pazienti affetti da P.A., è raccomandato, anche se la somministrazione di Az dovrebbe essere evitata in presenza di grave interessamento epatico o renale. Dopo sei mesi di trattamento il farmaco deve essere interrotto se non si notano effetti osservabili sui parametri clinici, sul tasso di riacutizzazioni e/o sui valori del FEV₁. Più recentemente, un consenso nazionale in Francia (Abely M, 2015) ha confermato l'uso di Az come agente antinfiammatorio a lungo termine nei bambini di età superiore ai 6 anni, che presentano la forma classica di CF, indipendentemente dallo stato batteriologico, ad eccezione di Micobatteri non tubercolari (NTM).

Non sono riportati eventi avversi sicuri correlati all'uso di Az nei pazienti con FC. Nei pazienti affetti da altre patologie è stato ipotizzato (Ray WA, 2012) che Az possa aumentare il rischio di morte cardiovascolare, soprattutto per aritmie gravi, ma è stato affermato (Albert RK, 2014), che la grande maggioranza dei soggetti che soffrono di aritmie cardiache da macrolidi, hanno altri fattori di rischio coesistenti. Nel 2019 (Avedissian SN, 2019) uno studio retrospettivo condotto su un periodo di 3 anni in un Centro CF per adulti, non ha mostrato alcuna associazione tra terapia cronica con Az e QTc più lungo, intervalli o prolungamento significativo dell'intervallo QTc. Anche nei bambini, l'uso a lungo termine di Az (Magaret A, 2021) non ha mostrato alcuna associazione con il prolungamento dell'intervallo QTc. Recentemente (Song Y, 2021) è stato riportato un insolito effetto collaterale di blocco cardiaco di primo grado dopo 8 mesi di Az in combinazione con il modulatore CFTR tezacaftor/livacaftor. Nel 2022 (Akkermann-Niylan AM, 2022) uno studio ha arruolato 72 pazienti CF utilizzando Az per un periodo cumulativo di 364,8 anni e non ha osservato alcuna tossicità renale o epatica, né aritmie cardiache per una durata media dello studio superiore a 5 anni; anche se si raccomanda attenzione nei pazienti che usano altri farmaci in grado di prolungare l'intervallo QTc.

L'ipotizzato ruolo di Az nell'aumentare il rischio di infezione da NTM (Renna M, 2012), non è stato confermato (Binder AM, 2013). Al contrario, uno studio (Coolen N, 2015) ha suggerito che l'Az potrebbe essere utilizzata come profilassi nell'infezione da NTM negli adulti CF e uno studio più recente (Cogen JD, 2018), in cui i dati sono relativi a 26.914 pazienti del registro dei pazienti U.S.A. mostra che gli utenti cronici di Az avevano un rischio inferiore di contrarre diversi agenti patogeni respiratori correlati alla FC, tra cui NTM. Inoltre, nel 2021 (Richter W, 2021) sono stati notati bassi tassi di *Mycobacterium avium* complex resistente ai macrolidi, nonostante la terapia cronica con Az.

Sono emerse preoccupazioni sull'uso concomitante di Az e Tobramicina nelle riacutizzazioni polmonari (Cogen JD, 2021) e sulla terapia con Az durante la gravidanza (Taylor-Coursar J, 2021).

Problemi rilevanti ("Issues")

Efficacia dell'azitromicina nella prevenzione del deterioramento polmonare, valutata come evoluzione della funzione polmonare, frequenza delle riacutizzazioni polmonari, qualità della vita e sopravvivenza.

Effetti avversi associati alla terapia con azitromicina a breve e lungo termine (sintomi gastrointestinali, problemi al fegato, compromissione dell'udito, acquisizione da parte di patogeni polmonari FC significativi, modifica del modello di suscettibilità agli antibiotici, problemi cardiovascolari).

Protocollo ottimale di somministrazione della terapia.

Che cosa sappiamo ("What is known")

Una review Cochrane, aggiornata a novembre 2012 (Southern KW, 2012) includeva 10 RCT con 959 pazienti CF arruolati di età superiore ai 6 anni. In 8 studi, l'azitromicina (Az) è stata confrontata con il placebo. Uno studio ha arruolato solo adulti, quattro solo i bambini. In uno studio sono stati arruolati solo pazienti P.A.-positivi, in un altro solo pazienti P.A.-negativi. I risultati suggeriscono che Az, somministrato alla dose di 500 mg (250 mg se il peso è <40 Kg) tre volte alla settimana, migliora la funzionalità polmonare e riduce le riacutizzazioni polmonari, soprattutto nei pazienti con infezione polmonare da P.A. e durante i primi sei mesi di trattamento. Con questo regime posologico gli eventi avversi sono rari, anche se la resistenza ai macrolidi di *Staphylococcus aureus* (S.A.) aumenta.

Nel 2018 (Mayer-Hamblett N, 2018) uno studio multicentrico, controllato con placebo, condotto su bambini con FC con isolamento precoce di P.A., Az è risultata associata a una significativa riduzione del rischio di esacerbazione di BPN e miglioramento del peso, ma non cambiamenti sui risultati microbiologici.

Nel 2019 (Nichols DP, 2019) uno studio di coorte retrospettivo utilizzando il registro dei pazienti della CF Foundation degli Stati Uniti, ha mostrato che, in 3 anni, il calo del FEV₁ % predetto/anno era quasi del 40% inferiore nei pazienti con P.Aeruginosa che utilizzavano azitromicina rispetto a quelli di controllo e che questo tasso di declino non differiva in base all'uso di azitromicina in



quelli senza PA.

Nel 2020 un RCT (Magaret AS, 2020) su 221 bambini CF ha mostrato che l'uso cronico di azitromicina a lungo termine, con una mediana di 18 mesi di follow-up, non era associato a un aumento del prolungamento dell'intervallo QT.

Nel 2021 (Akkerman-Nijland AM, 2021) uno studio osservazionale controllato non ha osservato tossicità renale o epatica, né aritmie cardiache durante l'uso di azitromicina in pazienti CF per una durata media dello studio superiore a 5 anni.

Nel 2022, il COMBACT CF, un RCT di fase 3 (Stick SM, 2022) ha mostrato che il trattamento con Az dalla diagnosi di FC non riduce l'estensione della malattia polmonare strutturale a 36 mesi di età, ma riduce le esacerbazioni polmonari.

Quesiti ancora aperti (“Unresolved questions”)

Efficacia e sicurezza della terapia con azitromicina per un periodo di tempo più prolungato, principalmente nei bambini, soprattutto nei presintomatici.

Nessun RCT risulta essere in corso.

COMMENTI FINALI

È noto il sinergismo tra infezione e infiammazione con impatto negativo sull'evoluzione clinica. Al di fuori dei pochi farmaci attualmente presenti in fase sperimentale sulla Pipeline della CF Foundation, la scelta, ad ora, è limitata all'uso del cortisone per os (gravato come è noto da importanti effetti collaterali), dell'ibuprofene (di non semplice gestione perché basse concentrazioni del farmaco possono avere un effetto paradossale pro-infiammatorio) e di azitromicina, che potrebbe essere il presidio antiinfiammatorio di prima scelta.

CFDB ci ha aiutato a farci una rapida ma abbastanza esaustiva idea del parere della letteratura in proposito, soprattutto la scheda dedicata ha permesso in meno di 5 minuti di avere una panoramica di ciò che si conosce e dei quesiti ancora non risolti.

Tornando dal nostro paziente, prospetteremo ai genitori un tentativo terapeutico con Azitromicina, saremo in grado di fornire loro le informazioni sui pro e sui contro, sulla base delle conoscenze attuali. Insieme prenderemo una decisione informata e partecipata.

Laura Minicucci, Valeria Raia, Natalia Cirilli, Donatello Salvatore, Alessio Daniele, Roberto Buzzetti



CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: F. Ascenzoni

Tra le caratteristiche cliniche più rappresentative della Fibrosi Cistica (FC) ci sono senza dubbio la comorbidità digestive come la steatorrea, malnutrizione e malassorbimento e l'insufficienza pancreaticca, che influenzano lo stato nutrizionale e la qualità della vita di queste persone. Numerose evidenze cliniche e sperimentali dimostrano come il microambiente intestinale FC condiziona di fatto la composizione del microbioma che a sua volta ha un impatto negativo sulla sua attività fisiologica nell'intestino. Queste alterazioni si stabiliscono molto precocemente, già alla sesta settimana di vita. Lo studio dettagliato della composizione del microbiota intestinale e delle sue relazioni con le cellule ed i tessuti dell'ospite, in soggetti FC e soggetti sani, potrebbe quindi evidenziare i cambiamenti associati a particolari manifestazioni cliniche. Queste informazioni potrebbero portare allo sviluppo di nuovi interventi terapeutici mirati al condizionamento del microbioma stesso. Il concetto può essere poi traslato anche al microbiota polmonare, anche considerando gli studi che suggeriscono l'esistenza di un asse microbiota polmonare-intestinale.

Attualmente, l'analisi del microbiota intestinale è maggiormente basata sul sequenziamento di un gene conservato tra tutte le specie batteriche, il 16S rRNA, essendo una tecnica rapida e poco costosa. Tuttavia, una serie di limitazioni, soprattutto nell'identificazione di batteri poco rappresentati ma non per questo meno rilevanti, hanno indotto i ricercatori ad esplorare l'uso di altre metodologie, come la proteomica. Quest'ultima permette l'identificazione e la quantizzazione di proteine che a sua volta sono usate non solo per identificare i batteri ma anche per avere informazioni sulle funzioni che questi svolgono nella comunità microbica esaminata. Inoltre, è possibile anche studiare le proteine dell'ospite che forniscono importanti informazioni sulle interazioni ospite-microbioma.

Statistical Evaluation of Metaproteomics and 16S rRNA Amplicon Sequencing Techniques for Study of Gut Microbiota Establishment in Infants with Cystic Fibrosis

Claudia Saralegui, Carmen García-Durán, Eduardo Romeu, María Luisa Hernández-Sánchez, Ainhize Maruri, Natalia Bastón-Paz, Adelaida Lamas, Saioa Vicente, Estela Pérez-Ruiz, Isabel Delgado, Carmen Luna-Paredes, Juan de Dios Caballero, Javier Zamora, Lucía Monteoliva, Concepción Gil, Rosa del Campo.
Microbiol Spectr. 2022 Dec 21;10(6):e0146622. doi: 10.1128/spectrum.01466-22. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36255300; PMCID: PMC9784762.

Nelle persone affette da Fibrosi Cistica (FC) la colonizzazione del microbiota nelle vie respiratorie, da parte di batteri patogeni (disbiosi), ha un impatto estremamente negativo in termini di qualità della vita. Infatti, una significativa disbiosi dell'epitelio polmonare in età pediatrica può condizionare lo stato di salute fino all'età adulta [1]. Negli ultimi anni, è emerso che le modificazioni a carico delle comunità microbiche influenzano lo stato di avanzamento della malattia, causando complicanze sia a carico delle vie respiratorie che del tratto intestinale [2]. In particolare, il microbiota intestinale ha un effetto diretto sullo stato nutrizionale delle persone. Questo aspetto assume una particolare rilevanza nelle persone con FC, caratterizzate da malassorbimento dei nutrienti, steatorrea ed insufficienza pancreaticca. Questi fattori, unitamente ad altri aspetti tipici della malattia quali lo spesso strato di muco, la ridotta secrezione di bicarbonato che crea un ambiente acido e l'elevato uso di antibiotici, hanno un notevole impatto sulla composizione batterica del microbiota intestinale, che a sua volta condiziona lo stato nutrizionale già in età pediatrica [3,4].

Basandosi quindi sul fatto che sono state individuate differenze significative nella composizione del microbiota intestinale di soggetti FC rispetto a soggetti sani, Saralegui C. e collaboratori hanno effettuato uno studio su campioni di microbiota infantile utilizzando due differenti tecniche di indagine, il sequenziamento e la proteomica, al fine di descrivere i cambiamenti sequenziali del microbiota infantile. Per questo, gli autori hanno analizzato il microbioma intestinale di un piccolo gruppo di soggetti FC, in particolare 8, durante il primo anno di vita.

Sebbene il sequenziamento risulti tutt'oggi il metodo maggiormente utilizzato per la caratterizzazione del microbioma,



è fondamentale incrociare i dati con quelli di altre tecniche di analisi globale, dette scienze omiche, in modo da ottenere informazioni più dettagliate ed esaustive sulle comunità microbiche e sul loro microambiente [5]. In questo studio, il sequenziamento e la metaproteomica sono stati combinati per l'identificazione delle diverse specie batteriche e per la stima della loro abbondanza relativa. Inoltre, la metaproteomica è stata utilizzata per ottenere informazioni sulla composizione, funzionalità e interazioni tra ospite e microbiota.

Sequenziamento e metaproteomica sono stati utilizzati per l'identificazione (presenza/assenza) e la quantificazione (abbondanza relativa) dei batteri presenti in 28 campioni fecali. Specifici test statistici sono stati usati per determinare divergenze significative tra le due metodiche. In totale, il sequenziamento ha permesso di individuare 685 varianti raggruppate in 9 phyla, 13 classi e 130 generi, mentre la metaproteomica ha identificato 310 taxa (gruppi tassonomici) che includevano 8 phyla, 17 classi e 65 generi.

In generale, il confronto tra le due metodiche rileva che i taxa individuati da una sola metodica sono meno del 10% del totale. Parte di queste differenze possono essere imputate alla diversa classificazione tassonomica dei database come, ad esempio, il gruppo dei *Tenericutes*, identificati tramite metaproteomica, sono inclusi nel gruppo dei *Firmicutes*, se analizzati tramite sequenziamento. A questo si aggiungono le continue modifiche della nomenclatura degli organismi viventi, come la recente riclassificazione dei *Proteobacteria* in *Pseudomonadota*.

I risultati ottenuti con le due tecniche sono simili per la maggior parte dei generi (ad eccezione di *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus* e *Ruminococcus*), anche se la significatività dei dati può essere influenzata dall'esiguo numero di campioni analizzati. Differenze sono state riscontrate nell'abbondanza relativa del phylum *Actinobacteriota* (classi *Bacilli* ed *Actinobacteria*) e dei generi *Blautia*, *Haemophilus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Bifidobacterium*. I generi sono stati ulteriormente analizzati per valutare la loro variazione temporale: con il sequenziamento risultano variare *Ruminococcus* ed *Eubacterium*, mentre la proteomica mostra variazioni in *Fusobacterium*, *Haemophilus* e *Veillonella*.

L'indice di alfa-diversità diverge tra le due metodologie (Wilcoxon signed-rank paired test, $P < 0.05$), anche quando calcolato nella progressione temporale. In particolare, l'indice di Shannon aumenta nei campioni tardivi analizzati tramite il sequenziamento, che rimane la tecnica d'elezione per questo tipo di analisi (Figura 1). Va detto però, che i calcoli delle metriche di alfa-diversità ottenuti tramite metaproteomica potrebbero aver risentito del più limitato numero di informazioni per l'identificazione batterica disponibili in banca dati, rispetto al sequenziamento [6].

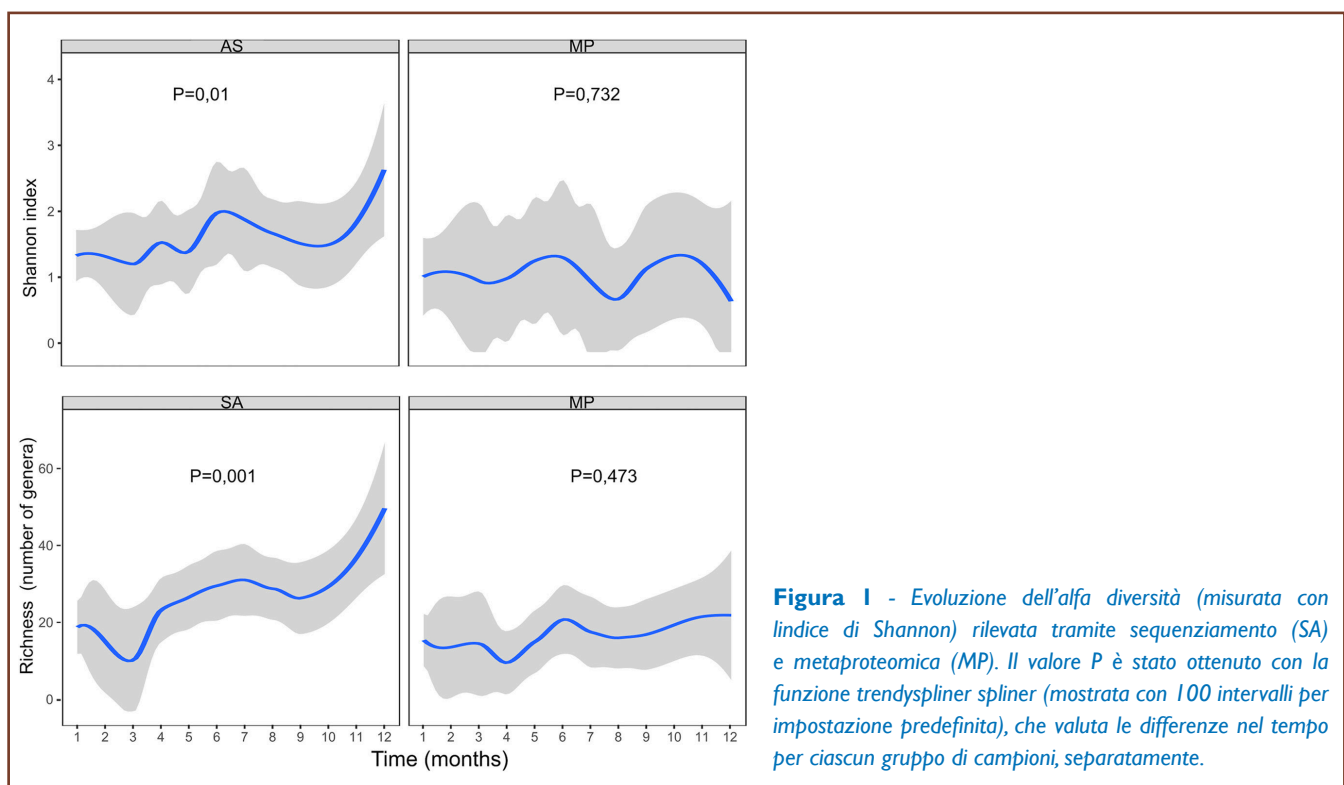


Figura 1 - Evoluzione dell'alfa diversità (misurata con l'indice di Shannon) rilevata tramite sequenziamento (SA) e metaproteomica (MP). Il valore P è stato ottenuto con la funzione trendyspliner spliner (mostrata con 100 intervalli per impostazione predefinita), che valuta le differenze nel tempo per ciascun gruppo di campioni, separatamente.

La metaproteomica si avvale della spettrometria di massa ad alta risoluzione rendendo possibile lo studio integrato del microbioma con l'identificazione e la quantificazione delle proteine dei microrganismi e dell'ospite. Grazie al software MetaLab, è stato possibile determinare la funzione delle diverse proteine [7,8]. Sia il numero che l'intensità delle proteine sono molto simili tra i campioni prelevati durante i primi mesi (*initial-CF* - 5,718 e 4.86e12, rispettivamente) e quelli nella fase finale dello studio (*early-CF* - 7,029 e 4.70e12, rispettivamente). Il software ha assegnato il profilo funzionale tramite corrispondenza con il database COG (Cluster of Orthologous Groups), con una percentuale di successo pari al 97%, identificando 14 COGs di proteine batteriche, con valori significativamente differenti tra i campioni *initial* e *early-CF*.

In generale, le proteine più abbondanti nei campioni *initial-CF* sono la formiltetraidrolato sintetasi e la pituvato-formato liasi, associate alla stimolazione della produzione di biofilm batterico. Nei campioni *early-CF*, invece, la proteina più rappresentata

è risultata la chaperonina GroEL, coinvolta nei meccanismi di virulenza batterici come l'adesione [9]. Inoltre, è stato possibile calcolare la correlazione tra ogni taxon batterico e la sua funzione: il più abbondante nei campioni *initial-CF* è *Bifidobacterium spp.*, che rimane tale anche nei campioni *early-CF*, insieme a *Ruminococcus gnavus*. Si osserva, in particolare, un significativo arricchimento delle proteine di *R. gnavus* nei campioni *early-CF*, molte delle quali coinvolte nei processi di traduzione; al contrario, sempre in *early-CF* rispetto a *initial-CF*, diminuiscono le proteine di *Clostridium perfringens* and *Blautia hansenii*.

Va ricordato che *R. gnavus* è stato associato a molte malattie gastro-intestinali umane ed è un batterio mucolitico, capace di degradare la mucina umana del colon MUC2, una delle principali mucine glicosilate che rivestono le pareti dell'intestino. È stato ipotizzato che questo batterio penetri all'interno dello strato mucoso e attivi il sistema immunitario, scatenando la risposta infiammatoria [10,11].

Uno dei principali vantaggi della proteomica è l'identificazione delle proteine dell'ospite [12]. In questo studio, sono state identificate 293 proteine umane: 85 presenti esclusivamente nei campioni *initial-CF*; 43 nei campioni *early-CF*; 165 comuni ad entrambi, 6 di queste hanno mostrato un diverso livello di espressione nei campioni *initial-CF* e *early-CF*. L'analisi delle proteine comuni ai due gruppi ha messo in luce come ci sia un alto tasso di interazione proteina-proteina; inoltre, queste proteine sono legate maggiormente all'immunità mediata da neutrofili (calprotectina, elastasi neutrofila, catepsina G, mieloperossidasi), o alla barriera intestinale (mucine e proteine delle giunzioni cellulari). I campioni *initial-CF* presentavano invece un maggior contenuto in proteine associate all'assemblaggio dei chilomicroni e al sistema immunitario rispetto ai campioni *early-CF* che erano invece caratterizzati dalla presenza di un gruppo di proteine muscolari.

In conclusione, confrontando statisticamente i risultati delle due tecniche, risulta che sono comparabili nel riconoscimento batterico ma non nel calcolo dell'abbondanza relativa. In particolare, il sequenziamento fornisce una stima minore dell'abbondanza del genere *Bifidobacterium* (il cui genoma è ricco di basi GC) e una stima maggiore di *Firmicutes* e *Proteobacteria*, sebbene le spore fungine siano ricalcitranti all'estrazione del DNA [15]. Allo stesso modo, anche la metaproteomica presenta limiti nella stima dell'abbondanza relativa, come la bassa efficienza della lisi in alcuni batteri – l'uso di detergenti, infatti, compromette la digestione proteica post-enzimatica – oppure nell'affidabilità dell'assegnazione funzionale delle proteine [16]. L'indice di Shannon viene calcolato diversamente nella metaproteomica e nel sequenziamento (sommando le intensità degli spettri delle proteine associate a ciascun taxon nel primo caso, confrontando le variazioni nella sequenza genica nel secondo): essendo i criteri di calcolo differenti, l'indice non risulta confrontabile tra le due tecniche e viene utilizzato esclusivamente per la valutazione della ricchezza, cioè del numero di specie diverse del microbiota.

Globalmente, questo lavoro evidenzia un'alterata composizione del microbiota intestinale dei neonati affetti da fibrosi cistica, con una predominanza di *R. gnavus* associato ad uno stato infiammatorio. La metaproteomica rappresenta una valida tecnica per lo studio del microbiota e della sua interazione con l'ospite, per la quantificazione e identificazione di *Actinobacteria* ed alcune classi di *Firmicutes*, ma presenta dei limiti in termini di riproducibilità e di sostenibilità di costi. Di sicuro l'affiancamento del sequenziamento genico rimane indispensabile per una valutazione attendibile della diversità microbica. Tuttavia, l'integrazione di ulteriori piattaforme meta-omiche permetterà di ottenere caratterizzazioni più dettagliate, utili ad ottimizzare questo tipo di approccio per uno studio più esaustivo del microbiota intestinale.

Giorgia Fabrizio, Microbiologia e Virologia, Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO), Roma

(giorgia.fabrizio@ifo.it)

Enea Gino Di Domenico, Dipartimento di Biologia e Biotecnologia "C. Darwin", Università La Sapienza, Roma

(enea.didomenico@uniroma1.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Selma-Royo M, Calatayud Arroyo M, García-Mantrana I, Parra-Llorca A, Escuret R, Martínez-Costa C, Collado MC. 2020. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. *Microbiome* 8:167. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00940-8>
2. Dayama G, Priya S, Niccum DE, Khoruts A, Blekman R. 2020. Interactions between the gut microbiome and host gene regulation in cystic fibrosis. *Genome Med* 12:12. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-0710-2>
3. Burke DG, Fouhy F, Harrison MJ, Rea MC, Cotter PD, O'Sullivan O, Stanton C, Hill C, Shanahan F, Plant BJ, Ross RP. 2017. The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. *BMC Microbiol* 17:58. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-0968-8>
4. Price CE, O'Toole GA. 2021. The gut-lung axis in cystic fibrosis. *J Bacteriol* 203:e00311-21. <https://doi.org/10.1128/JB.00311-21>
5. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, Aksenov A, Callewaert C, Debelius J, Gonzalez A, Kosciolek T, McCall L-I, McDonald D, Melnik AV, Morton JT, Navas J, Quinn RA, Sanders JG, Swafford AD, Thompson LR, Tripathi A, Xu ZZ, Zaneveld JR, Zhu Q, Caporaso JG, Dorrestein PC. 2018. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol* 16:410–422. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9>
6. Zhang X, Li L, Butcher J, Stintzi A, Figeys D. 2019. Advancing functional and translational microbiome research using meta-omics approaches. *Microbiome* 7:154. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0767-6>
7. Cheng K, Ning Z, Zhang X, Li L, Liao B, Mayne J, Figeys D. 2020. MetaLab 2.0 enables accurate post-translational modifications profiling in metaproteomics. *J Am Soc Mass Spectrom* 31:1473–1482. <https://doi.org/10.1021/jasms.0c00083>
8. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, Arumugam M, Kultima JR, Prifti E, Nielsen T, Juncker AS, Manichanh C, Chen B, Zhang W, Levenez F, Wang J, Xu X, Xiao L, Liang S, Zhang D, Zhang Z, Chen W, Zhao H, Al-Aama JY, Edris S, Yang H, Wang J, Hansen T, Nielsen HB, Brunak S, Kristiansen K, Guarner F, Pedersen O, Doré J, Ehrlich SD, Bork P, Wang J, MetaHIT Consortium. 2014. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 32:834–841. <https://doi.org/10.1038/nbt.2942>



9. Fourie KR, Wilson HL. 2020. Understanding GroEL and DnaK stress response proteins as antigens for bacterial diseases. *Vaccines (Basel)* 8:773. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040773>
10. Chua HH, Chou HC, Tung YL, Chiang BL, Liao CC, Liu HH, Ni YH. 2018. Intestinal dysbiosis featuring abundance of *Ruminococcus gnavus* associates with allergic diseases in infants. *Gastroenterology* 154:154–167. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.006>
11. Wu H, Rebello O, Crost EH, Owen CD, Walpole S, Bennati-Granier C, Ndeh D, Monaco S, Hicks T, Colvile A, Urbanowicz PA, Walsh MA, Angulo J, Spencer DIR, Juge N. 2021. Fucosidases from the human gut symbiont *Ruminococcus gnavus*. *Cell Mol Life Sci* 78:675–693. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03514-x>
12. Subramanian I, Verma S, Kumar S, Jere A, Anamika K. 2020. Multi-omics data integration, interpretation, and its application. *Bioinform Biol Insights* 14: 1177932219899051. <https://doi.org/10.1177/1177932219899051>
13. Legrand D, Pierce A, Elass E, Carpentier M, Mariller C, Mazurier J. 2008. Lactoferrin structure and functions. *Adv Exp Med Biol* 606:163–194. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74087-4_6
14. Aratani Y. 2018. Myeloperoxidase: its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys* 640:47–52. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.01.004>
15. Egan M, Dempsey E, Ryan CA, Ross RP, Stanton C. 2021. The sporobiota of the human gut. *Gut Microbes* 13:1. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1863134>
16. Zhang X, Figeys D. 2019. Perspective and guidelines for metaproteomics in microbiome studies. *J Proteome Res* 18:2370–



NOVITÀ DALLA SIFC

TASK FORCE SIFC SULL'EPATOPATIA IN FIBROSI CISTICA

La proposta di istituire un gruppo di studio sulla epatopatia associata a FC al neo eletto Presidente SIFC, Prof. Francesco Blasi, e al Direttivo, è stata accolta con interesse ed è stata subito istituita una Task Force FC e fegato, affidandome il coordinamento. Ciò mi fa particolarmente piacere, in quanto mi consentirà di proseguire il mio impegno sul problema, a cui ho dedicato gran parte della mia attività di ricerca e anche perché abbiamo avuto modo di lavorare proficuamente in questo campo nell'ambito SIFC alla fine degli anni '80 portando a termine uno dei pochi trial clinici randomizzati, controllati, in cieco con placebo sull'efficacia dell'acido ursodesossicolico (UDCA) (*The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. Hepatology 1996 Jun; 23(6):1484-90*).

In tale compito di coordinamento potrò avvalermi della collaborazione del Dr. Massimo Primignani, esperto nella gestione clinica delle complicanze della ipertensione portale, in particolare del sanguinamento da varici esofago-gastriche, nei pazienti con fibrosi cistica, e coautore dei principali studi multicentrici europei sui disordini vascolari epatici non associati a cirrosi epatica.

Negli ultimi anni, nuove conoscenze sulla epatopatia associata a Fibrosi Cistica hanno consentito di descrivere in modo più accurato diversi aspetti di questa importante comorbidità della malattia, che rappresenta ancora la terza causa di morte nei pazienti affetti. Le novità recentemente emerse includono:

1. La classificazione fenotipica delle manifestazioni epatiche, ritenuta essenziale per una migliore caratterizzazione della storia naturale della epatopatia e per la risposta a eventuali trattamenti.
2. La comprensione che l'epatopatia associata a FC include 2 entità a patogenesi diversa, ma correlata al difetto di base: una forma biliare a esordio in età pediatrica (fibrosi biliare focale con possibile evoluzione a cirrosi biliare multilobulare con conseguente ipertensione portale e relative complicanze), e una forma vascolare portosinusoidale, caratterizzata da aspetti istopatologici vari, ma ricollegabili ad un quadro principale di venopatia obliterativa portale, ad esordio prevalente in età adulta, importante causa di ipertensione portale senza cirrosi. Mentre la storia naturale della malattia biliare a esordio in età pediatrica è stata in parte caratterizzata, poco è noto circa prevalenza, fattori di rischio e storia naturale della forma vascolare portosinusoidale. Anche gli effetti delle due diverse forme di epatopatia sulla malattia polmonare e sulla mortalità devono essere definiti.
3. Implementazione di test ematici (APRI, FIB 4) e di altre tecniche (Liver stiffness, Spleen stiffness) utili per quantificare la severità della fibrosi e possibilmente per distinguere tra le due entità cliniche (cirrosi biliare, malattia vascolare portosinusoidale - PSVD).
4. L'inefficacia della terapia con UDCA per prevenire la progressione dell'epatopatia, mentre il ruolo dei modulatori CFTR non è stato ancora stabilito.

Tutte queste nuove acquisizioni richiedono modificazioni nell'approccio diagnostico e terapeutico che, se non già in atto, devono essere implementate.

Ci proponiamo quindi di condurre un'indagine epidemiologica sulla prevalenza di epatopatia severa (presenza di ipertensione con o senza cirrosi) utilizzando i dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica. A tale indagine seguirà un'indagine clinica approfondita sull'approccio diagnostico attualmente utilizzato dai Centri che vorranno aderire, e sull'impatto della epatopatia su morbilità e mortalità.

Carla Colombo, Coordinatore Task Force SIFC su epatopatia FC
(carla.colombo@unimi.it)

NOVITÀ DALLA LIFC



L'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI FC: UN PERCORSO CONDIVISO DI ATTENZIONE AL PAZIENTE PROMOSSO DA LIFC E SIFC

Da oltre 10 anni SIFC e LIFC collaborano attivamente nei processi di miglioramento delle cure disponibili presso i Centri di Riferimento FC, di fatto portando avanti quanto indicato nella Legge 548/93 ovvero il coinvolgimento diretto dei pazienti e delle famiglie attraverso l'Associazione che li rappresenta e tutela.

La partecipazione attiva ed il confronto delle due visioni - una prettamente clinica e l'altra orientata al coinvolgimento attivo del paziente e del caregiver - hanno portato nel 2012 alla realizzazione della prima edizione del 'Manuale per l'autovalutazione e la revisione esterna tra pari della qualità dei Centri per la FC' con lo scopo di migliorare il livello qualitativo dei servizi inteso non solo come dato clinico ma come impatto positivo nella qualità di vita del paziente.

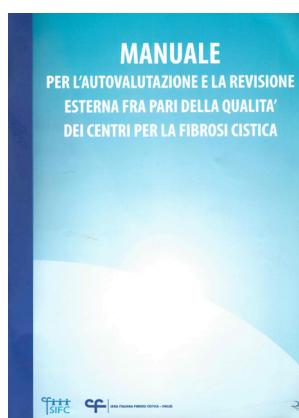
Strumento innovativo nella sua concezione, poiché ha previsto l'attenzione al bisogno e ai risultati attesi dal paziente come elemento imprescindibile per la valutazione sia degli aspetti positivi che delle criticità nel ramo dell'assistenza clinica, il Manuale ha portato alla definizione di procedure condivise per gli standard di cura ed assistenza e all'Accreditamento di 10 Centri di Cura FC.

Dopo 10 anni è nata l'esigenza di rivedere il lavoro, alla luce dell'esperienza riportata dai clinici e dai volontari LIFC coinvolti attivamente nel progetto mantenendone lo spirito di coinvolgimento attivo e consapevole da parte del paziente nelle scelte terapeutiche che lo riguardano, nel rispetto dei ruoli e delle competenze della componente scientifica.

La seconda edizione del Manuale, realizzata con il coordinamento tecnico di ASIQuAS e finalizzata ad una maggiore fruibilità dei contenuti da parte delle Istituzioni, si propone di incentivare i Centri di Cura ad un percorso di autovalutazione ed eterovalutazione delle attività, sulla base dei criteri di riferimento Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, contestualizzati per la cura della FC, con l'obiettivo di promuovere un processo continuo di miglioramento delle cure, riconoscere la centralità del paziente e delle sue necessità sanitarie e pianificare e valutare le performance su criteri di efficacia ed efficienza.

Come Associazione Pazienti abbiamo a cuore il progetto del Manuale di Accreditamento che abbiamo sposato fin dalla sua nascita e crediamo che questa attività, in collaborazione con la Società Scientifica, ci consenta di avere una fotografia congiunta sui livelli di assistenza garantiti dai Centri di Cura, andando ad intervenire laddove si manifestassero necessità di miglioramento in base ai criteri e ai requisiti posti dal Manuale e condivisi. Da parte nostra è continuo l'impegno affinché il Manuale sia riconosciuto dalle Istituzioni - primo fra tutti il Ministero della Salute a cui è stato già consegnato e Agenas - come strumento valido per la proposta gestionale ed organizzativa che prospetta per la presa in carico e la cura del paziente e per il suo coinvolgimento nella definizione degli standard di cura che lo coinvolgono.

Gianna Puppo Fornaro, Presidente Lega Italiana Fibrosi Cistica - LIFC
(presidente@fibrosicistica.it)





NOVITÀ DALLA FFC

UNA INIZIATIVA DI FORMAZIONE A DISTANZA RIVOLTA A VOLONTARI E PAZIENTI

Premessa

La premessa a questo tentativo di illustrare questa iniziativa consiste nella definizione di paziente esperto. Questi è “chi mette le conoscenze acquisite attraverso l’esperienza diretta della patologia a disposizione della comunità scientifica. Il paziente “esperto” è dunque colui che consapevolmente riesce ad estrarre dalla propria esperienza di salute quel valore di conoscenza dato dall’esperienza utile per l’orientamento delle scelte decisionali ed organizzative sia in ambito di assistenza, sia di ricerca, sia di responsabilità sociale” (Manuale per l’autovalutazione e la revisione esterna fra pari della qualità dei Centri per la Fibrosi Cistica – Edizione 2021 – www.sifc.it). Il Gruppo di consultazione per la Direzione Scientifica può rappresentare un riferimento anche nella direzione del paziente “esperto” e così confrontarsi con tutte le altre realtà della comunità FC italiana che stanno andando nella stessa direzione. Tra queste vanno ricordate quelle già esistenti, come il gruppo IPaCOR (italian Patient-Centered Outcomes Research) della SIFC ed il gruppo di adulti della LIFC. Una maggiore conoscenza da parte dei volontari potrebbe essere di grande aiuto per la collaborazione con FFC, per il loro vissuto di malattia e, in ultima analisi, anche per il miglioramento della identificazione degli obiettivi della ricerca e per l’adozione dei progetti scelti dalla FFC (al momento espressa solo su base fideistica), rendendoli partecipi nella definizione delle priorità della ricerca.

La formazione a distanza: obiettivi didattici e metodologia formativa

La Fondazione Fibrosi cistica (FFC) ha deciso di investire e finanziare una formazione in questo ambito rivolta a volontari e pazienti che sarà tenuta con modalità a distanza (live webinar) con la massima interattività. Non mancano esempi in letteratura di iniziative simili, ma non sovrapponibili per gli obiettivi formativi individuati dal gruppo di progetto. L’intento generale è di creare un gruppo di lavoro permanente che porti alla Direzione Scientifica stimoli e riflessioni sulle priorità della ricerca, sul ruolo delle persone con FC nella ricerca, sulle misure di esito centrate sulla persona con FC, sulla divulgazione dei risultati della ricerca.

Gli obiettivi specifici del primo step, rappresentato da una formazione specifica di base, sono sia di natura cognitiva, che di tipo motivazionale, verso un cambiamento dei partecipanti in ottica comunicativo/relazionale. Va infatti considerato che per assumere un ruolo attivo nella ricerca è necessario stimolare il partecipante partendo da quello che sa o pensa di sapere in questo delicato ambito, e creare la necessaria motivazione che possa portare al tanto desiderato empowerment.

Al termine del percorso, i partecipanti dovranno essere in grado di comprendere e valutare:

- I principali elementi patogenetici di base della malattia: le mutazioni CFTR, eziopatogenesi dei sintomi, correlazione genotipo-fenotipo, variabilità del decorso clinico, le principali complicanze, le terapie a disposizione.
- Le basi per porre dei quesiti clinici e gli strumenti e metodi per trovare le migliori risposte in letteratura, e dunque gli elementi di base della ricerca clinica: obiettivi, metodi, disegni di studio, analisi dei risultati e, in particolare la scelta delle misure di esito più opportune, interesse/comprendibilità di articoli scientifici da divulgare nel sito
- Gli obiettivi e l’attività della FFC e delle organizzazioni attive nelle comunità scientifiche e dei malati internazionali e italiana della FC.
- L’organizzazione del sistema sanitario nazionale, anche riguardo la possibilità di introduzione dei nuovi farmaci, e delle Agenzie internazionali e nazionali deputate alla loro approvazione. EMA, AIFA e comitati etici dopo la tanto attesa riforma.

Il Team per quanto riguarda i docenti di metodo è composto da Braggion, Buzzetti, Gangemi, Magazzù, Minicucci. Gli otto moduli previsti saranno condotti da docenti di contenuto, scelti in base al tema da trattare che verranno affiancati dai docenti di metodo che si occuperanno delle modalità didattiche. Il target scelto richiede particolari attenzioni sia per quanto riguarda i tempi di attenzione sia per quanto attiene alle modalità di trasferimento delle conoscenze. La formazione a distanza è stata scelta per evitare riunioni in presenza poco attuabili per le condizioni di salute dei partecipanti e, pur con le criticità per quanto riguarda in particolare le abilità comunicative, abbiamo ormai esempi di modelli formativi che vanno al di là della cartellina di diapositive. La valorizzazione delle loro esperienze e l’ascolto attivo da parte del team docente dovrebbero consentire di trasformare le conoscenze in competenze. L’utilizzo di gruppi di lavoro attraverso le stanze virtuali permetterà di valorizzare l’intervento dei docenti di contenuto e stimolare la riflessione dei discenti. Gli otto moduli tratteranno dei principali aspetti della malattia, della terapia, delle proposte future, della ricerca di base e clinica senza trascurare gli aspetti organizzativi e sociali. La Fondazione selezionerà 20 partecipanti, equamente suddivisi tra volontari e pazienti, che rappresenteranno nord, centro e sud. La fase di co-costruzione del progetto sarà essenziale per definire ruoli e impegno da parte dei soggetti formati che dovranno sentirsi un patrimonio per la Fondazione e in grado di lavorare per tutti e non solo per sé stessi. Questo passaggio è critico e richiede una capacità di riflessione non semplice senza l’acquisizione della giusta distanza. Questa è solo la prima tappa di un percorso impegnativo che rappresenta una scommessa da vincere nell’interesse dei pazienti e della comunità scientifica.

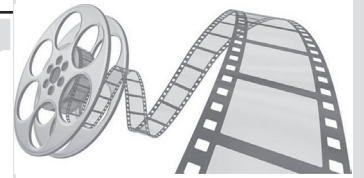
Si ringraziano per la collaborazione alla stesura: Cesare Braggion, Roberto Buzzetti; Giuseppe Magazzù e Laura Minicucci.

Michele Gangemi, pediatra e formatore al counselling sistemico, Verona
(migangem52@gmail.com)

CINEFORUM

CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

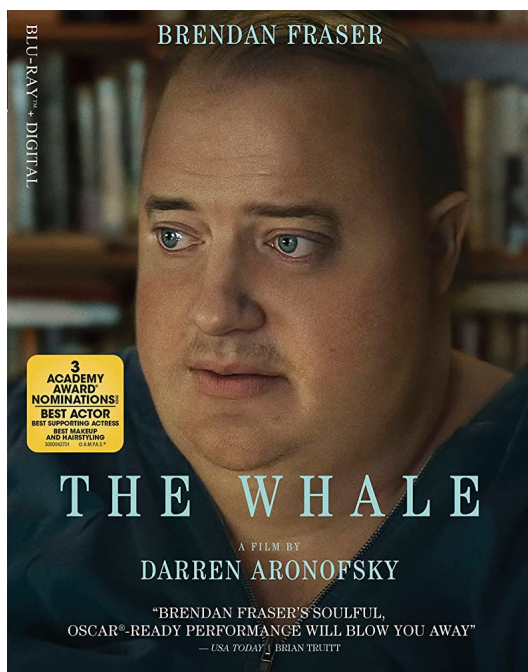
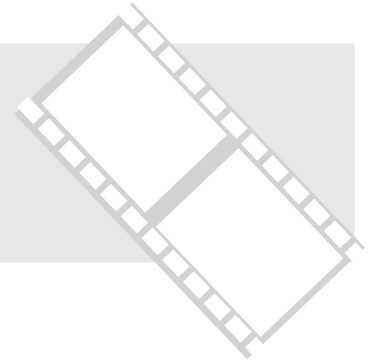


THE WHALE

Regia di Darren Aronofsky, USA 2022

Soggetto e sceneggiatura di Samuel D. Hunter dal suo testo teatrale

Con Brendan Fraser, Sadie Sink, Hong Chau, Samantha Morton, Ty Simpkins



Il nostro corpo è l'orizzonte di riferimento di tutte le esperienze che possiamo vivere sul piano sensoriale: se è vero che la nostra identità può dilatarsi al di là di un *io* non facile da delimitare o classificare, è pur sempre vero che il punto zero del nostro concepire la vita è l'ambito della fisicità. Se poi ricordiamo i dati dell'antropologia, che non ammette un conoscere al di fuori dei meccanismi fisiologici (anche il pensiero sarebbe riconducibile a una serie di interazioni biochimiche), la dimensione della corporeità è fondamentale per ciò che gli esseri umani sono nella concretezza della vita quotidiana. Tale corporeità è in stretto rapporto, per certi aspetti si riconduce e si simboleggia, con l'alimentazione. Il grande capitolo dei disturbi alimentari non è certo da riferire solo alla stretta contemporaneità: ma di certo ha visto un incremento notevole ed esponenziale negli ultimi anni.

“*L'uomo è ciò che mangia*”, è una celeberrima frase del filosofo tedesco Ludwig Feuerbach, da sempre annotata come la quintessenza del materialismo, e in questa ottica sovente duramente contestata. Ci si può limitare a dire che il come ci si alimenta è uno degli elementi rivelativi dell'identità. Si conoscono tratti particolari delle persone confrontandosi su quest'aspetto, diviene un elemento di decifrazione del sé, reciproco e personale. Come esprime le potenzialità, sovente anche culturali, così mostra le fragilità.

Charlie insegna letteratura inglese e scrittura creativa: fa lezione solo online, vive da solo, totalmente isolato dal mondo. A casa sua ha accesso solo una infermiera, Liz, che tenta inutilmente di convincerlo a mutare stile di vita, farsi curare, affrontare seriamente il pericolo di morte che gli si prospetta: Charlie è gravemente obeso, pesa 250 kg, ha valori pressori altissimi. Ciò nonostante continua ad alimentarsi smodatamente, senza curarsi delle conseguenze. I suoi studenti non lo hanno mai visto: insegna loro a telecamera spenta.

Eppure, nell'eremo che si è costruito (neanche con il fattorino che gli consegna le pizze giornaliere interagisce, se per delle laconiche comunicazioni su dove trovare i soldi con cui essere pagato) si materializzano delle presenze. Un missionario di una chiesa evangelica, Thomas, entra casualmente proprio mentre Charlie ha una crisi pressoria, cercando poi di convertirlo: la giovane figlia Ellie chiede con prepotenza un aiuto, nella forte condizione di disagio che sta vivendo. Ancora ferita dall'abbandono del padre, che ha lasciato lei e la madre per amore del suo giovane studente Alan, ha confronti durissimi con lui, senza

risparmiargli niente della sua rabbia. Infine sarà anche la sua ex moglie Mary a incontrarlo, sull'onda di una pietà ormai distante, più che del rancore. L'interagire dei vari personaggi intorno a lui – compreso il ricordo di Alan, tragicamente scomparso – conducono Charlie sull'orlo di una laicissima redenzione. Sul come la vicenda evolva nel finale e se tale redenzione si compia, come sempre niente il critico deve dire. Il film è molto legato alla sua origine teatrale e forse ne resta in parte condizionato, per quanto riguarda i linguaggi di comunicazione. C'è da annotare che l'autore del dramma e della sceneggiatura, Samuel D. Hunter, enuclea sottotesti articolati e di spessore.

Diversi i livelli di lettura del film, infatti. Da un lato la dimensione dell'emarginazione costante in una società che ha tradotto la sua supposta liberalità in una serie di categorie di giudizio, che oscillano nei riferimenti da un feroce puritanesimo a un edonismo mai tramontato nelle percezioni sociali: Charlie è disprezzato perché obeso e perché in nome del suo orientamento di genere ha infranto la dimensione sacrale della famiglia. Il peso del fondamentalismo cristiano nelle questioni etico morali (per l'omosessualità del protagonista siamo ancora, da parte della chiesa a cui appartiene Thomas, all'evocazione delle fiamme infernali: e basta, per favore!) ha ancora un ruolo rilevante nella società statunitense (vedasi la figura di Trump). Il conflitto tra generazioni e, all'interno di esse, tra i vari orizzonti di senso – vedasi i rapporti tra Ellie e Thomas, tra laicità e identità di fede – domina la parte più drammatica del film, dato che i dialoghi tra padre e figlia sono quelli più feroci. Un ruolo importante nella vicenda è quello svolto dalla letteratura: dal *Moby Dick* di Melville a *Foglie d'erba* di Whitman passando per la Bibbia, la vita del protagonista si gioca sui moduli di comunicazione che la sua cultura gli garantisce.

In questa sede *The whale* ci interessa anche perché racconta come si possa vivere o non vivere imprigionati in una carne che non consente più del tutto l'esistere, ma lo imprigiona in vincoli sempre più oppressivi. Nella grande malattia, per lo più dell'occidente ipernutrito, il rischio più rilevante non è solo lo spreco delle vite ma quello dell'umanità con cui comporre i quadri della cultura, della socialità, dell'anima.

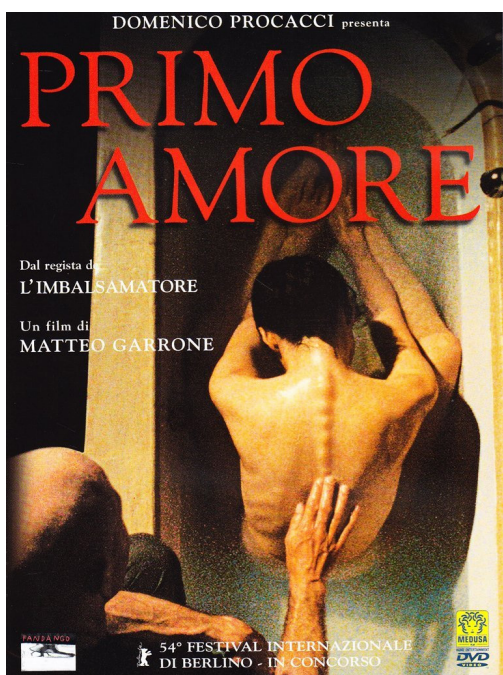
PRIMO AMORE

Regia di Matteo Garrone, Italia 2004

Tratto da *Il Cacciatore di anoressiche* di Marco Mariolini

Sceneggiatura di Matteo Garrone, Massimo Gaudioso e Vitaliano Trevisan

Con Michela Cescon, Vitaliano Trevisan, Roberto Comacchio, Alberto Re



La coscienza che ci si sta alimentando in eccesso si traduce nello spettro, realtà per molti esseri umani, dell'essere obesi. Ciò ha il suo corrispettivo nell'ossessione di star comunque mangiando troppo, al di là di ogni oggettività. In entrambi i casi, al di là del dato incontrovertibile del proprio peso corporeo, c'è la questione dell'immaginario su sé stessi, che produce un



atteggiamento di valutazione personale positivo o negativo, più o meno concorde con quella delle persone che ci circondano. So troppo bene l'angoscia dei familiari delle persone anoressiche per sottovalutare il problema, che assume i tratti di un disagio verso un'intera cultura globale: essa ci sospende tra i termini di una non accettazione sociale se usciamo dai canoni estetici normativi, ma nel contempo ci spinge a ritenere che solo il consumo – di cibo come di merci come dei sogni collettivi dei media – possa garantirci gli elementi di *una felicità*, sia pur minimale. Il cinema parla di cibo, talvolta con esiti alti (*La grande abbuffata*, *Il pranzo di Babette*; giusto per fare un paio di esempi): sulla questione dei disordini alimentari pochi autori ci hanno comunicato un radicale senso di inquietudine come è riuscito a fare Matteo Garrone con il suo *Primo amore*.

La storia di amore tra Sonia e Vittorio sembra comune a molte altre, ma l'uomo è ossessionato da un ideale femminile di estrema magrezza. Coinvolge quindi Sonia in una drammatica spirale di dimagrimento, congiunto all'isolamento sociale, che la condurrà sull'orlo dell'abisso, fino a una conclusione drammatica. Sicuramente un film non solo sull'anoressia, quanto soprattutto una riflessione sulle dinamiche di controllo e di asservimento che si possono creare in un rapporto di coppia. La sceneggiatura ha alla base un libro di Marco Mariolini del 1997, *Il cacciatore di anoressiche*, che narra la patologia dell'autore, una parafilìa indirizzata verso un desiderio sessuale compiuto solo nei confronti di donne magrissime. La sua vicenda personale avrà una svolta terribile con l'omicidio da lui compiuto nei confronti di una sua ex compagna, uccisa a coltellate nel 1998: nel libro si delineava con chiarezza la sua pericolosità, ammessa da Mariolini stesso. Il come sia potuto accadere ciò rimane come ulteriore storia emblematica di femminicidio annunciato ed evitabile, purtroppo secondo il consueto rituale di memoria e di tristezza, che però non riesce mai a produrre norme e deliberazione adeguate a tanti casi analoghi.

Il film è espressione piena del grande talento visivo di Garrone, ma sicuramente l'apporto del suo protagonista, nonché cosceneggiatore del film, Vitaliano Trevisan, è stato fondamentale. Autore teatrale e romanziere, Trevisan ha raccontato l'inquietudine e l'ordinaria patologia di un trentennio, quello tra fine anni 70 e inizio del nuovo secolo, che ha visto il nostro paese sprofondare in una crisi etica fortissima. E i disturbi alimentari sono, al di là dell'aspetto meramente patologico, una sindrome dei tempi correnti. Come a dire che dopo aver focalizzato su ciò che puoi essere, come tutti chiedono, in relazione ad una fisicità perfetta, una fisicità che riesca a trovare un equilibrio tra estetica (piuttosto che salute) e consumo (di cibo come simbolica di altro), qualcuno, più o meno consapevolmente, si ribella spezzando con i bisogni del proprio corpo le regole ferree (pur nella apparente morbidezza delle tecniche di convincimento globale del sistema mediatico) di una stagione storica. Questa è una lettura più antropologica che sociologica, con tutti i limiti del caso. Ma le giovani vite, interrotte per questa rinuncia al cibo e ai propri giorni ulteriori, reclamano comprensione e larghezza di analisi. Un male oscuro che come cantava Eugenio Montale *spesso ho incontrato, il male di vivere* che ci sottrae le risorse migliori, già nella radicale ingiustizia nella sofferenza dei giovani. Abbiamo bisogno di nuove motivazioni, direi *a tutto*, quindi anche all'alimentazione. Forse occorre rinquadrarla in un contesto culturale, che rifletta sulla simbolica dell'esistere, sia occasione di gioia, di conoscenza, di socialità positiva. Ci ricordi il lavoro di chi ce lo fornisce, l'amore di chi lo prepara, il gusto di assaporare. Un gusto capace, come in un bel film di Kiarostami di qualche anno fa, *Il sapore della ciliegia*, che anche quello che ci nutre fisicamente, il gusto semplice anche solo di un frutto, può essere segno di altro che, ben oltre lo stomaco, sostiene l'avventura di vivere. Nel film del regista iraniano impedisce il suicidio del protagonista.

Forse non c'entra più di tanto ma mi sovengono i versi di un grande poeta, Tagore, che così cantava:

Quando avrai tutto perduto, tutto\ salvo due tozzetti di pane rimasti in fondo alla tua bisaccia\ vendine uno, e col ricavato comprati un fiore\ per nutrire l'anima tua.

Un senso altro al pane per sentirne una fame sana, senza che il pane stesso resti solo quello, solo materia, oggetto di mercato, soggetto di significati impossibili.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

“VOGLIO ESSERE PONTE”

dalle Poesie di Antonella Sbuelz

In questo fine inverno, che aspetta ancora la neve e l'acqua, troppo poca nell'alveo dei fiumi, ho incontrato sullo scaffale impolverato un libro, una poesia e pensieri che avevo smarrito, come una parte della mia generazione, che pensava ad un futuro senza confini, a solchi colmati in Europa, a differenze da conoscere come una ricchezza nuova. Perché il mondo cambiava o così pensavamo che fosse.

Ma il naufragio iniziato nei Balcani è oggi una voragine di guerra nel centro dell'Europa e questa poesia di Antonella Sbuelz è un ricordo amaro, dedicato nel sottotitolo, ad Alexander Langer, che di quella disillusione morì, schiacciato dal peso di differenze a cui aveva dedicato gli ultimi anni della sua vita, per “le ragioni della pace” contro la guerra nella ex Jugoslavia e “l'inerzia dell'Europa”. Come riporta Wikipedia: “Sconvolto dal dramma della guerra, sofferente di asma e depressione il 3 luglio 1995 Langer si tolse la vita a Pian dei Giullari nei pressi di Firenze su un albero di albicocche”. A Lui ed alla Poesia che gli è stata dedicata, il nostro pensiero, perché nessuna ragione ha la guerra, nemmeno oggi. Chi vuole rileggere i suoi testi e le sue riflessioni può fare riferimento alla Fondazione a lui dedicata: <https://www.alexanderlanger.org/it/>.

Dalla raccolta di poesie di Antonella Sbuelz

“La misura del vicino e del lontano” (pag. 63), Raffaelli Editore

VOGLIO ESSERE PONTE (L'ULTIMO ALBICOCCO)

(Ad Alexander Langer, Pian dei Giullari, 1995)

*Voglio essere ponte, dicevi: perché
conoscevi le sponde, il ciglio che si oppone
all'altro ciglio
anche se uguale è il ghiaccio
quando ghiaccia, uguale l'onda,
quando l'onda assale.*

*Ma il ponte di Mostar crollava.
Si sbriciolava la pietra,
si aprivano varchi più neri fra un Occidente fatto più occidentale*

*e un Oriente più remoto, più orientale.
Nessuno dovrebbe dire guerra, se non si è trovato perduto
in letti che ormai non sono letti, in case
che ormai non sono case, sul lato sbagliato del perdono.
Ma gli alberi fioriscono comunque. Arriverà
comunque primavera.*



*L'innocenza sarà in quelle gemme,
nelle bionde nervature delle foglie,
nei margini brillanti, nei piccioli.
E la tua mano sfiorerà le gemme, sfiorerà l'oscillare
color fuoco.
Controllerà la fune la tua mano.*

*Lascia che un profumo di arancione
consoli il tuo ultimo sentire.
Non c'è posto più dolce, per partire,
che una piana con nome di giullari, tra frutti dal cuore di sole.*

*E adesso che la vita pesa troppo,
ti culli un ramo di albicocco, piano.*

Antonella Sbuelz

**Dalla presentazione alla XXXIII Edizione (2017) del Premio di Poesia Caput Gauri
Abazia di Pomposa – Codigoro – FE**

“Vive a Udine, dove è nata. Insegna in un Liceo della sua città e scrive. Ha iniziato con le prime poesie a otto anni, poi non ha più smesso. Collabora con riviste culturali e conduce corsi di scrittura autobiografica-creativa nella scuola. È autrice di raccolte poetiche, saggi critici, racconti e romanzi. – Appassionata di microstoria, indaga l'impatto fra l'iceberg della Storia detta grande e le minuscole chiglie individuali: quelle degli anonimi chiunque che non hanno voce per raccontarsi e per restare. Alla sua produzione letteraria sono stati assegnati numerosi premi”.

Ha scritto di sé:

“Amo la mia terra di confine, ma ho vissuto e studiato anche altrove: Verona, Trieste, Losanna. La passione per la scrittura mi accompagna fin da quando ero bambina. Scrivo narrativa – soprattutto romanzi storici – ma anche poesia e saggistica, collaborando con riviste culturali e occupandomi di passioni/promozioni culturali in diversi ambiti, istituzionali e non. Insegno Lettere e Storia in un Liceo Scientifico”.

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

CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus on the left and contact information (+39 045 812.34.38 and info@cfdb.eu) on the right. Below the navigation bar, the main heading reads "CFDB - Cystic Fibrosis DataBase". The page is divided into several sections: "SEARCH ARTICLES" with a search box and options for "at least one term" (selected) and "all terms"; "QUICK MENU" with links for Database, Topics, About, Help, and Contact; "Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase!)" with a brief description of the tool; "Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)" with two bullet points; and "Latest articles" (partially visible).

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.

