

In questo numero

Centri a confronto

- **Obesità (e non solo) in fibrosi cistica**

Caso Clinico

- **Aerosolterapia dopo l'introduzione di ETI: c'è un futuro?**

La capsula del tempo

- **Phage resistance evolution and sensitivity to specific antibiotics**

sommario

EDITORIALE Pag.2

- **Le priorità della ricerca: il ruolo delle persone con FC**
Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC

OPINIONI..... Pag.4

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

Il Centro FC ed il territorio

- *C. Esposito. L'assistenza infermieristica domiciliare: il racconto di Chiara*
 - *I. Comello, P. Crotti, M. Bordignon. L'assistenza infermieristica nel paziente affetto da fibrosi cistica: dall'ospedale al territorio. L'esperienza del Centro di Supporto di Fibrosi Cistica di Treviso.*

CENTRI A CONFRONTO Pag.7

A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC

*D. Salvatore, G. Campagna, M. Salvatore, R. Padoan. **Obesità (e non solo) in fibrosi cistica: prevalenza, tendenze e dati sui fattori associati.***

SAPER FARE.....Pag.11

A cura di Natalia Cirilli

*N. Cirilli, S. Bresci. **Commenti a: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease***

CASI CLINICIPag.15

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 44: Aerosolterapia dopo l'introduzione di ETI: c'è un futuro?
M. Ros, SS Fibrosi Cistica, Treviso

ICONOGRAFIA.....Pag.17

A cura di R. Casciaro

ABPA senza sintomi: trattare?

G. Gizzi, Pediatria e Neonatologia, Ospedale Gaslini, Genova

BIOETICAPag.18

A cura di P. Funghi

La grammatica della Bioetica: "accettare/non accettare"

Narrazioni di E. Spinelli (medico), S. Dall'Ara (fisioterapista), F. Farolfi (psicologa), M. Brunetti (paziente), E. Manuzzi (madre di Martina), e una volontaria LIFC

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag.26

A cura di S. Dioni

Narrazione e percorso di cura: intervista a Danila Zuffetti, esperta in Medicina Narrativa

S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma



In copertina, *Bambina con colomba* (1901) di Pablo Picasso (1881 – 1973); collezione privata

CALEIDOSCOPIO.....Pag.28

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura
Inalazione di salina ipertonica e struttura del polmone/Cure palliative integrate nel follow-up

F. Cresta, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale G. Gaslini, Genova

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

S. Bertolo, Radiologia, Ospedale di Treviso

C. Braggion, Redazione di Orizzonti FC

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag.35

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

Dal Cystic Fibrosis Database (CFDB): stato nutrizionale non adeguato, cosa fare?

LA CAPSULA DEL TEMPOPag.39

A cura di F. Ascenzioni

Phage resistance evolution induces the sensitivity of specific antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1

V. Pastore, F. Ascenzioni, Dip. Biologia e Biotecnologie, Università La Sapienza, Roma

NOVITÀ DALLA SIFCPag.43

Novità dalla SIFC

F. Blasi, Presidente, Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA LIFCPag.44

XI Forum Italiano sulla Fibrosi Cistica: una riflessione comune sui cambiamenti della patologia

Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA FFCPag.45

Un nuovo studio post-marketing su Kaftrio®

C. Braggion, Direzione Scientifica, Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica

CINEFORUMPag.46

A cura di A. Bigalli

Qualcuno volò sul nido del cuculo - Regia di Milos Forman, USA 1975

Tutto chiede salvezza – Regia di Francesco Bruni, Italia 2022

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag.49

A cura di E. Baldo

- Bambini, montagna, salute e sostenibilità

S. Bursi, APPS Trento

- Incontri d'estate. L'arnica montana

E. Baldo, Rovereto

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@alessandro.tosi.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

LE PRIORITÀ DELLA RICERCA: IL RUOLO DELLE PERSONE CON FC

Il tema dell'identificazione delle priorità della ricerca nella fibrosi cistica è di grande attualità. Ricordo che un ricercatore italiano, Alessandro Liberati, richiamò, più di dieci anni fa, l'attenzione dell'accademia e delle aziende farmaceutiche alla necessità di pianificare la ricerca coerentemente alle necessità e ai bisogni delle persone con malattia (1). Nel suo caso si univano la conoscenza della realtà della ricerca medica e l'esperienza diretta di una malattia, come il mieloma multiplo.

Negli ultimi 5 anni il tema delle priorità della ricerca ha coinvolto anche la comunità della fibrosi cistica. Diversi sono stati i contributi: quelli promossi dalla CF Foundation degli USA o di Olanda hanno messo a confronto le priorità identificate dalle persone con FC ed i loro caregivers con quelle dei ricercatori e dei clinici (2, 3). Più significativa è stata l'esperienza italiana del gruppo IPaCOR (CF Italian Patient Centered Outcomes Research Working Group) della Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC) (4). Il progetto è stato realizzato nel periodo 2015-2017, dimostrando che le scelte sulle priorità della ricerca sono influenzate dal livello di conoscenza delle peculiarità della ricerca clinica e che si modificano dopo un training ad hoc sulla ricerca clinica.

Una metodologia per identificare le priorità della ricerca in fibrosi cistica è quella proposta dalla James Lind Alliance (JLA), una organizzazione supportata dal National Institute for Health Research (NIHR) e dal UK CFTrust del Regno Unito: alla base vi è il lavoro comune ed il confronto tra persone con FC, i genitori di bambini con FC ed i caregivers, i clinici ed i ricercatori (5). La metodologia è stata adattata alla fibrosi cistica sia utilizzando i meeting via web, per consentire la partecipazione anche delle persone con FC, sia allargando la loro partecipazione con la pubblicizzazione dell'iniziativa attraverso i siti delle associazioni e dei professionisti ma anche utilizzando il social Twitter.

La pubblicazione citata riguarda una riproposta dell'identificazione delle priorità della ricerca, dopo quella del 2018. La metodologia utilizzata è stata la seguente:

- Hanno partecipato a due survey online 1370 e 1410 persone, di cui il 35% persone con FC, il 37% familiari ed amici, il 28% professionisti, sia ricercatori sia membri del team di cura nei Centri specialistici; circa la metà erano cittadini del Regno Unito, gli altri di altri paesi, soprattutto europei;
- Con la prima survey è stato richiesto di scegliere 3 priorità della ricerca tra le 20 precedentemente identificate e di proporre 2 nuove, non incluse tra le precedenti; le priorità sono state proposte come quesiti a cui la ricerca dovrebbe dare una risposta (es. quali sono le modalità per semplificare il carico di terapia per le persone con FC?)(vedi la Figura allegata);
- Con la seconda survey è stato richiesto di selezionare le 10 principali tra le priorità emerse ed elaborate dalla prima survey; le risposte sono state organizzate indicando le 10 principali per i 4 gruppi di partecipanti: il gruppo delle persone con FC, quello delle persone con FC che non potevano accedere ai modulatori di CFTR, quello dei familiari ed amici delle persone con FC e quello degli operatori sanitari;
- Le migliori priorità selezionate da ciascun gruppo sono state discusse in un workshop online, organizzato in piccoli gruppi e con una votazione in plenaria per identificare le 10 principali in ordine di preferenza.

La Figura mette a confronto le 10 priorità identificate con la metodologia di JLA nel 2018 e nel 2023; in neretto sono

2018 Priorities

1. **What are the effective ways of simplifying the treatment burden of people with CF?**
2. **How can we relieve gastro-intestinal symptoms, such as stomach pain, bloating and nausea?**
3. What is the best treatment for non-tuberculous mycobacterium (including when to start and what medication)?
4. Which therapies are effective in delaying or preventing progression of lung disease in early life?
5. **Is there a way of preventing CF related diabetes?**
6. What effective ways of motivation, support and technologies help people with CF improve and sustain adherence to treatment?
7. Can exercise replace chest physiotherapy?
8. Which antibiotic combinations and dosing plans should be used for CF exacerbations and should antibiotic combinations be rotated?
9. **Is there a way of reducing the negative effects of antibiotics e.g. resistance risk and adverse symptoms in people with CF?**
10. What is the best way of eradicating *Pseudomonas aeruginosa*?

2023 Priorities

1. What options are available for those not able to take current CFTR modulators (including rarer mutations, not eligible and unable to tolerate)?
2. What is the best way to diagnose lung infection when there is no sputum e.g. children and those on modulators?
3. **How can we relieve gastro-intestinal symptoms, such as stomach pain, bloating and nausea?**
4. How do we manage an ageing population with CF?
5. **Is there a way of reducing the negative effects of antibiotics e.g. resistance risk and adverse symptoms in people with CF?**
6. What are the long-term effects of medications (including CFTR modulators) in CF?
7. What are the effects of modulators on systems outside the lungs such as pancreatic function, liver disease, gastro-intestinal, bone density etc.?
8. **What are the effective ways of simplifying the treatment burden of people with CF?**
9. Can genetic therapies (such as gene editing, stem cell and mRNA technology) be used as a treatment for CF?
10. **Is there a way of preventing CF related diabetes (CFRD) in people with CF?**



indicate quelle presenti sia nel 2018 che nel 2023 con il loro relativo peso tra le 10 selezionate. La metodologia ha garantito che le 5 priorità selezionate dal gruppo di pazienti che non aveva accesso ai nuovi modulatori (circa il 37% dei partecipanti alle surveys, considerando sia le persone con FC che familiari o amici degli stessi) fossero incluse nelle 17 domande che sono state poi discusse nel workshop conclusivo.

È interessante il confronto tra le priorità della ricerca identificate nel 2018 e nel 2023: in questo intervallo di tempo è divenuto disponibile il modulatore Kaftrio® (Trikafta® negli USA), che ha avuto un impatto decisamente positivo nelle persone con genotipo caratterizzato da almeno una mutazione F508del.

Almeno tre aspetti di questa esperienza meritano di essere discussi. Il primo riguarda il metodo utilizzato per formulare i quesiti, ai quali la ricerca dovrebbe trovare risposte. Gli articoli consultati non riportano nulla al riguardo, se non che era stata considerata la letteratura specifica per scartare quei quesiti, per i quali la ricerca clinica aveva già dato delle risposte. L'identificazione dei quesiti per la ricerca è un aspetto rilevante alla base di ogni progetto di ricerca o di un quesito clinico. È indispensabile fare riferimento a specifiche metodologie. Tra quelle più utilizzate, che si ispirano alla evidence based medicine merita citare il metodo PICO (Popolazione, intervento, confronto, outcome o esito) e EPICOT (Evidenze, popolazione, confronto, outcome o esito, tempo dell'ultima ricerca bibliografica), dove le lettere indicano a cosa far riferimento per definire i quesiti della ricerca o i quesiti clinici (6,7). Un metodo per definire i quesiti per la ricerca e la conoscenza di base della ricerca clinica andrebbero appresi anche dalle persone con FC che sono state reclutate per progetti come quello di JLA. Ciò garantirebbe che anche le persone con FC ed i loro caregivers siano propositivi ed in grado di discutere alla pari con gli operatori sanitari.

Il secondo aspetto riguarda gli esiti dell'identificazione delle priorità della ricerca. La discussione nel lavoro di Rowbotham sottolinea che in coerenza alle priorità identificate nel 2018, sono stati avviati il CF-STORM trial (ISRCTN14081521) per la riduzione del carico terapeutico ed il programma GIFT-CF per ridurre la sintomatologia gastro-intestinale (8). Peraltro, una revisione sistematica dei trial clinici pubblicati nel 2016 e 2017 ha evidenziato che solo il 33% di questi è coerente con le priorità della ricerca identificate da JLA nel 2018 (9). Questo dato non è confortante ma andrà rivalutato anche a distanza.

Il terzo aspetto è in parte già stato precedentemente evidenziato. La partecipazione a queste importanti esperienze di coinvolgimento delle persone con FC e dei loro caregivers potrebbe essere più incisiva, più efficace, se tutti gli stakeholders che vi partecipano hanno una conoscenza di base sulle caratteristiche della ricerca clinica e della medicina delle evidenze (vedi anche gli editoriali di Orizzonti FC n. 1 del 2023, n. 3 del 2022). Questo background andrebbe acquisito con percorsi di formazione finalizzati ai laici. L'esperienza di IPaCOR dimostra che ciò è realizzabile ed impatta positivamente sul processo di identificazione delle priorità della ricerca.

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

Riferimenti bibliografici

1. Liberati A. Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. *Lancet* 2011; 378:1777-1778
2. Hollin IL, Donaldson SH, Roman C, et al. Beyond the expected: identifying broad research priorities of researchers and the cystic fibrosis community. *J Cyst Fibros* 2019; 18:375-377, doi: 10.1016/j.jcf.2018.11.010
3. Noordhoek JJ, Gulmans VAM, Heijerman HGM, et al. Aligning patients' needs and research priorities towards a comprehensive CF research Program. *J Cyst Fibros* 2019; 18:382-384, doi: 10.1016/j.jcf.2019.03.008
4. Buzzetti R, Galici V, Cirilli N, et al. Defining research priorities in cystic fibrosis. Can existing knowledge and training in biomedical research affect the choice? *J Cyst Fibros* 2019; 18:378-381, doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.009
5. Rowbotham NJ, Smith S, Elliott ZE, et al. A refresh of the top research priorities in cystic fibrosis. *Thorax* 2023; 78:840-843, doi: 10.1136/thorax-2023-220100
6. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, et al. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *AACP J Club* 1995; 123:A12-A13
7. Brown P, Brunnhuber K, Chalkidou K, et al. How to formulate research recommendations. *BMJ* 2006; 333:804-806
8. Ng C, Dellschaft NS, Hoaad CL, et al. Postprandial changes in gastrointestinal function and transit in cystic fibrosis assessed by magnetic resonance imaging. *J Cyst Fibros* 2021; 20:591-597
9. Kalaitzis IS, Rowbotham NJ, Smith SJ, et al. Do current clinical trials in cystic fibrosis match the priorities of patients and clinicians? A systematic review. *J Cyst Fibros* 2020; 19:26-33, doi: 10.1016/j.jcf.2019.06.005



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 sia nell'attività territoriale di presa in carico, diagnosi e tracciamento, di prescrizione e monitoraggio della terapia domiciliare dell'infezione virale, sia 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.

Assistenza infermieristica domiciliare: il racconto di Chiara

Sono Chiara, infermiera che dal 2014 lavora nell'ambito dell'assistenza domiciliare integrata e dell'assistenza domiciliare di cure palliative, ma sono qui a scrivere per raccontare la mia esperienza al domicilio con due ragazze affette da fibrosi cistica.

L'assistenza domiciliare, come dice la parola stessa, viene erogata a casa del malato in fasce orarie diverse in base all'attività del professionista e in accordo con l'utente e il suo caregiver. Ad occuparsi del malato per il resto della giornata deve esserci sempre una persona, familiare o professionale, definita caregiver. Il caregiver sarà affiancato dal professionista sanitario, che si prenderà cura dell'assistito per gli aspetti infermieristici ed assistenziali della cura.

Nel mio caso devo precisare che nei miei venticinque anni di lavoro, prima di incontrare quelle due ragazze, non avevo mai lavorato con minori e questo ha rappresentato una interessante sfida, soprattutto perché erano due adolescenti che per la fragilità data dalla malattia non frequentavano la scuola in presenza e nemmeno disponevano di una loro rete amicale.

In entrambi i casi inizialmente ho avuto più difficoltà del solito ad entrare in comunicazione con loro, a creare un rapporto che fosse empatico da subito.

Valentina ed Elena, nomi di fantasia, erano in quel momento della loro vita estremamente fragili; Valentina in attesa del trapianto di polmone ed Elena oltre alla fibrosi cistica era affetta da un tumore metastatico.

La malattia e il fatto che entrambe erano molto sole, con

un'assenza quasi totale di contatti in presenza con gli amici e limitati contatti attraverso il cellulare, faceva sì che fossero molto chiuse, molto selettive con le persone che entravano a casa loro. Devo confessar che il primo mese con loro è stato per me molto difficile.

Valentina meno, ma Elena mi trattava "male" con atteggiamenti scostanti e di sfida; appena la mamma si allontanava lei mi diceva cose come: "sei inutile", "perché vieni?", "è troppo presto per svegliarmi", ma il tempo e la pazienza mi hanno ripagato con la fiducia che Elena mi ha poi riconosciuto.

Io all'inizio non mi sentivo d'aiuto, se non per somministrare loro l'antibiotico in vena o posizionare l'ago di Huber; mi sembrava di essere l'infermiera che lavorava in modo prestazionale senza riuscire a prendermi cura di loro come avrei voluto, come sapevo fare con i miei consueti malati. Per questo volevo fare quel salto qualitativo sul piano relazionale che mi avrebbe connessa in modo più empatico a loro. Tutto ciò si è alla fine realizzato permettendomi di stare accanto a loro in modo più supportivo.

Nello stare accanto a loro mi sono resa conto di quanto Valentina ed Elena avessero bisogno di raccontarsi, di conoscere persone nuove, di aprire nuove relazioni più profonde. Farlo attraverso i social non era possibile o non era sufficiente, anche perché questo mezzo riusciva talvolta a ferirle non facendole sentire all'altezza o adeguate alla loro età.

Erano due ragazze in cerca di una vita apparentemente normale e loro, col tempo, mi hanno accolta nella loro casa e nella loro vita; a trarne beneficio da questo rapporto tra me e loro c'erano due mamme splendide, due ottimi caregivers nonostante la fatica della cura e la sofferenza per la condizione altamente invalidante e l'incerta prognosi delle loro figlie.

Le mamme di Valentina ed Elena, come tanti genitori di



bambini con malattie croniche, chiedevano solo di essere alleggerite, che qualcuno si prendesse carico dell'antibiotico delle ore otto in modo che loro potessero anche "solo" fare una doccia prima che la giornata iniziasse. Volevano solo che qualcuno si occupasse delle loro figlie e di una delle tante terapie che queste ragazze al risveglio dovevano fare.

Ho trovato in queste due mamme, donne, tanta forza, tanta energia, e loro mi hanno sempre fatta sentire a mio agio, accogliendomi con fiducia fin dalle prime fasi dell'assistenza.

Devo riconoscere che grazie al personale sanitario dell'ospedale queste due mamme sapevano attuare in modo corretto tutte le procedure di cui le loro figlie avevano bisogno. Loro sono la prova che l'educazione sanitaria fatta bene in ospedale aiuta i caregivers e gli operatori sanitari che lavorano al domicilio e che non possono essere 24 h su 24 a casa del malato.

La difficoltà che ho trovato in queste assistenze sono state le frequenti interruzioni per ricoveri ospedalieri, il non facile ricominciare ad incontrarsi e raccontarsi, e il rispettare l'orario della terapia antibiotica che andava fatta ad orari precisi, oltre che la lunghezza della durata della terapia infusiva. Conciliare questi elementi con l'assistenza di altri malati che avevo contemporaneamente in carico è stato decisamente impegnativo.

Queste assistenze mi hanno fatta crescere sia come professionista che come persona.

Mi sono resa conto che il persistere nel raggiungere gli obiettivi può avere un esito positivo e in questo caso il mio restare lì accanto a loro all'inizio mi ha permesso di conoscerle, di aiutarle, di alleviare il percorso alle loro famiglie supportandole.

Chiara Esposito, Infermiera, Vivisol
(c.esposito@vivisol.it)

L'assistenza infermieristica nel paziente affetto da Fibrosi Cistica: dall'Ospedale al Territorio. L'esperienza del Centro di Supporto di Fibrosi Cistica di Treviso

La Fibrosi Cistica (FC) è una patologia multiorgano, che colpisce soprattutto l'apparato respiratorio e digerente. I pazienti con FC sono maggiormente predisposti alle infezioni polmonari, richiedendo spesso frequenti cicli di terapia antibiotica. Nel corso della loro vita i pazienti con FC possono andare incontro a numerose esacerbazioni respiratorie che rendono necessari plurimi ricoveri, anche ravvicinati. Questo ha un impatto notevole sulla qualità di vita del paziente, il quale si vede costretto ad interrompere le normali attività della vita quotidiana, e porta anche disagi logistici ed organizzativi per il paziente e la sua famiglia (lavoro/spese di trasporto, gestione dei figli, ecc.).

Negli ultimi decenni sono stati fatti notevoli progressi nella gestione della patologia: la diagnosi neonatale precoce, il monitoraggio stretto della progressione della malattia, i trattamenti farmacologici sempre più mirati al difetto di base e la fisioterapia respiratoria hanno consentito un significativo

miglioramento della prognosi e della sopravvivenza nei pazienti affetti da FC. La Fibrosi Cistica, dunque, non può più essere considerata una malattia prevalentemente dell'età pediatrica e rappresenta sempre di più una malattia cronica dell'adulto, comportando tutta una serie di complicanze normalmente legate al soggetto anziano.

La Fibrosi Cistica rappresenta perciò una patologia eterogenea, presenta quadri clinici molto diversi tra un paziente e l'altro e richiede una gestione multidisciplinare e un piano di cure personalizzato per evitare che nel lungo termine tutte le problematiche che essa comporta vadano ad influenzare in maniera eccessivamente negativa il vissuto del paziente.

In questo contesto la legge n. 548/93 "Disposizioni per la prevenzione e la cura della Fibrosi Cistica", ha voluto dare una soluzione ai molteplici problemi, non solo di ordine sanitario, preventivo ed assistenziale, ma anche sociale, connessi alla FC. Nonostante l'assistenza farmaceutica per la terapia domiciliare fosse garantita da questa legge, a seguito della segnalazione da parte Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC) e della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica (SIFC) di problematiche che riguardavano nello specifico il regime di dispensazione dei farmaci nell'ambito di percorsi di continuità di assistenza territoriale, il 15 aprile 2013 AIFA ha pubblicato un Position Paper sulle implicazioni clinico-assistenziali che la Fibrosi Cistica comporta.

Il documento elenca tutti i vantaggi offerti dalla terapia domiciliare, sia per il singolo malato che per la sua famiglia, quali la possibilità di assecondare le preferenze dei pazienti e della famiglia, migliorare la qualità di vita, favorire l'autonomizzazione e la responsabilizzazione del paziente nell'adeguata gestione della terapia, ridurre il rischio di infezioni nosocomiali, dei costi sanitari legati alle ospedalizzazioni e dei costi sociali dovuti all'assenza dalle attività lavorative e di studio.

Veniva inoltre sottolineato che nei casi in cui non fossero previsti piani di ADI specifici per la gestione della FC, i Centri Regionali di Riferimento per la FC avevano il compito di sollecitare un collegio tecnico presso le differenti Regioni al fine di individuare le migliori procedure per garantire l'assistenza ottimale ai sensi della legge n. 548/1993. Il Position Paper riporta: "il Centro deve farsi carico del paziente provvedendo alla cura globalmente intesa sia all'interno che all'esterno dell'ospedale; è il Centro che ha il compito dell'istruzione e della verifica delle terapie che il paziente e la famiglia devono gestire ed è, ancora, compito dei Centri cercare supporto nei casi in cui il paziente e famiglia non possano o non siano in grado di garantirle".

La possibilità di effettuare terapie endovenose sul territorio rappresentava quindi uno strumento utile a ridurre il carico eccessivo della malattia. Da diversi anni il Centro di Supporto di Fibrosi Cistica di Treviso, in casi selezionati (esacerbazioni respiratorie non particolarmente gravi, presenza di importanti problemi organizzativi del paziente e della sua famiglia, ecc.), consente di effettuare terapie antibiotiche endovenose a domicilio. La terapia domiciliare, inoltre, è un'opzione percorribile solo nel paziente adulto.

Se la terapia domiciliare permette di ottenere da una parte la riduzione del numero e della durata dei ricoveri ospedalieri, va soprattutto a migliorare significativamente la qualità di vita dei pazienti affetti da fibrosi cistica (e delle famiglie): ciò consente loro, infatti, di vivere la malattia mantenendo i

loro ritmi, le loro attività, le loro relazioni sociali, riducendo l'impatto psicologico sul vissuto della malattia.

Tuttavia, la gestione di queste terapie sul territorio è ancora fortemente limitata e prevalentemente legata al Centro Ospedaliero prescrittore.

L'assistenza infermieristica ospedaliera ha un ruolo cardine nella somministrazione della terapia prescritta, nella gestione degli accessi vascolari e nell'educazione dei pazienti e dei *caregiver* al fine di aiutarli ad eseguire le manovre corrette, e ad essere in grado di gestire la terapia a domicilio.

Al momento l'iter per la terapia domiciliare a Treviso prevede:

- Prescrizione del trattamento da parte del medico specialista del Centro FC di riferimento;
- Fornitura del materiale sanitario e della terapia farmacologica da parte della UO Farmacia ospedaliera;
- Posizionamento di ago-cannula o catetere *midline* da parte del personale infermieristico del Centro FC e del PIC Team dell'Ospedale;
- In pazienti che presentano instabilità clinica, esacerbazioni respiratorie ricorrenti e necessità di cicli antibiotici endovenosi e ricoveri ospedalieri ravvicinati si decide di posizionare un accesso venoso permanente (CVC, Port-a-cath, ecc.). Nei portatori di questi cateteri viene quindi aperto il sistema e posizionato ago di Huber;
- Istruzione del paziente nella somministrazione della terapia. Solitamente la prima infusione avviene in regime ambulatoriale ospedaliero. L'infermiere mostra al paziente come effettuare la procedura in maniera sterile, come preparare e diluire i farmaci, come usare il deflussore e regolare la pompa d'infusione ed infine procede a somministrare la prima dose di antibiotico. In seguito, viene invitato il paziente o un familiare/*caregiver* a ripetere la stessa procedura con il secondo antibiotico per verificare che siano state acquisite le competenze necessarie per la gestione della terapia a domicilio. Infine, viene consegnato un opuscolo ricapitolativo di tutte le informazioni fornite.
- A distanza di qualche giorno (se posizionata ago-cannula) o di una settimana (se catetere *midline* o CVC) viene fissato un nuovo appuntamento in ambulatorio per accertare il corretto funzionamento dell'accesso venoso, effettuare un lavaggio dello stesso e posizionare un nuovo ago. In tale occasione viene anche verificata la risposta al trattamento eseguendo le prove di funzionalità respiratoria.
- Al termine della terapia viene eseguito un ulteriore controllo e se vi è stato un miglioramento clinico e funzionale si procede alla rimozione dell'accesso venoso; in caso contrario si valuta se estendere ulteriormente il trattamento o di optare invece per un ricovero ospedaliero.

Per i pazienti questa modalità rappresenta un compromesso accettabile anche se comporta diversi accessi ospedalieri non del tutto esenti da rischi. Per questo motivo sono state recentemente proposte delle linee di indirizzo della Regione Veneto per l'attivazione di percorsi di cure domiciliari per il paziente affetto da FC con l'obiettivo di garantire l'attivazione tempestiva ed efficace dell'assistenza domiciliare in caso di

esacerbazione respiratoria.

Il percorso di presa in carico domiciliare prevederà il coinvolgimento delle seguenti figure professionali e strutture:

- Medico Specialista operante presso il Centro FC
- Pediatra di Libera scelta (PLS) o Medico di Medicina Generale (MMG) del paziente
- Centrale Operativa Territoriale (COT)
- Centrale Assistenza Domiciliare Integrata (ADI)/ UO Cure Primarie del Distretto di riferimento del paziente
- Infermiere del Servizio Infermieristico di Cure Domiciliari del Distretto di riferimento
- Fisioterapista del Distretto di riferimento
- UO Farmacia ospedaliera

In questo contesto il personale infermieristico avrà un ruolo centrale per la presa in carico, la relazione con il Centro FC, la somministrazione della terapia prescritta e la gestione degli accessi vascolari, in accordo alle modalità previste dalla DGR n. 1075/2017.

Riveste inoltre, un ruolo fondamentale la formazione delle nuove figure professionali territoriali. Il personale dei Centri FC, essendo specializzato nella gestione del paziente affetto da FC sarà incaricato di istruire i colleghi dell'assistenza domiciliare che si avvicinano a questa malattia.

Le competenze infermieristiche specifiche riguardano la gestione degli accessi venosi e la corretta somministrazione della terapia (in particolare riguardo la preparazione e la diluizione, la velocità di infusione, ecc.), con particolare riferimento all'utilizzo e alla gestione dei dispositivi Port-a-Cath.

La creazione di una relazione tra ospedale e territorio, quindi, consentirà un ulteriore passo avanti nella cura dei pazienti affetti da FC afferenti al Centro di Treviso. La possibilità di un'assistenza infermieristica anche a domicilio potrà garantire una continuità terapeutica ottimale per il paziente consentendo di normalizzare il più possibile il proprio stile di vita.

Isabella Comello, Paola Crotti, Marzia Brodignon, CRR di Fibrosi Cistica di Treviso
 (isabella.comello@aulss2.veneto.it)
 (paola.crotti@aulss2.veneto.it)
 (marzia.bordignon@aulss2.veneto.it)

CENTRI A CONFRONTO

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



Obesità (e non solo) in fibrosi cistica: prevalenza, tendenze e dati sui fattori associati

Un buono stato nutrizionale è un aspetto cruciale nella cura della fibrosi cistica, in quanto è associato a una migliore funzionalità polmonare e a migliori esiti generali di salute (Steinkamp G et al. 2002). Pertanto, i Centri FC hanno reso l'alimentazione e l'aumento di peso un target prioritario per il miglioramento della qualità delle cure offerte, avendo come obiettivo il raggiungimento del 50° percentile del Body Mass Index (BMI) mediano, valore fissato per il normopeso.

Di recente alcune segnalazioni in letteratura riportano la presenza di una percentuale significativa di pazienti in sovrappeso o obesi (Snowball JE, et al. 2023), e anche i dati del Registro USA mostrano una chiara tendenza di una crescente prevalenza negli ultimi due decenni di persone con FC in eccesso ponderale, ponendo l'accento sulla terapia con modulatori della CFTR come facilitatore della comparsa di sovrappeso e obesità (Szentpetery F. et al., 2022).

Questo breve articolo si propone di descrivere l'andamento dei dati relativi al peso ed allo stato di nutrizione dei pazienti con FC in Italia, esplorando l'eventuale presenza di fattori associati al fenomeno del sovrappeso e della obesità.

A tale proposito, anzitutto richiamiamo le definizioni utilizzate:

Definizioni	Età ≥ 18 anni	Età < 18 anni
Sottopeso (underweight)	BMI < 18.5 kg/m ²	z-score BMI/età < -1.65
Normopeso (target weight)	BMI 18.5-24.9 kg/m ²	z-score BMI/età -1.65-1.04
Sovrappeso (overweight)	BMI 25.0-29.9 kg/m ²	z-score BMI/età 1.04-1.65
Obesità	BMI ≥ 30 kg/m ²	z-score BMI/età ≥ 1.65

Sono stati esaminati i dati disponibili fra il 2010 ed il 2021, archiviati nel Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). La popolazione CF, oggetto dello studio, è aumentata durante il periodo di revisione (2010–2021). I record esaminati sono stati 2748 relativi al 2010 (di cui 1620 adulti) e 5347 relativi al 2021 (di cui 3332 adulti).

Tendenza dei dati nutrizionali nel tempo

Durante il periodo compreso tra il 2010 e il 2021, ci sono stati cambiamenti nei numeri, nelle proporzioni e nella frequenza dei pazienti sottopeso, sovrappeso e obesi (Fig. 1 - 2)

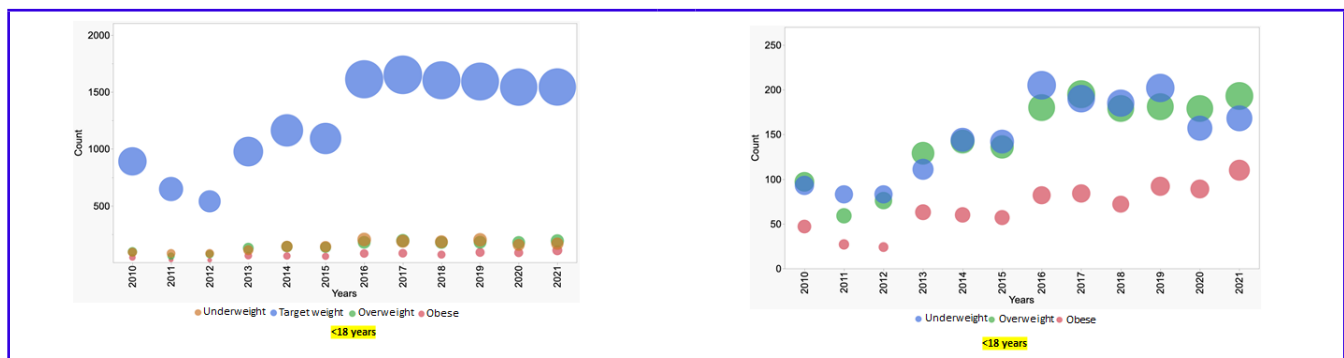


Figura 1: Andamento nel tempo delle diverse categorie di stato nutrizionale in pazienti pediatrici (i due grafici hanno scale diverse nell'asse y)

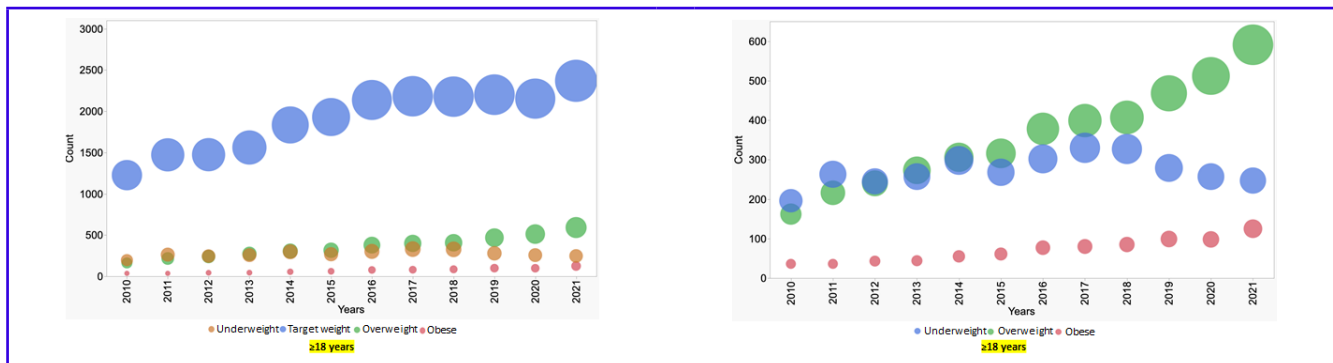


Figura 2: Andamento nel tempo delle diverse categorie di stato nutrizionale in pazienti adulti (i due grafici hanno scale diverse nell'asse y)

Nell'anno 2010, i pazienti considerati sottopeso rappresentavano circa il 12.1% della popolazione adulta e l'8.2% di quella pediatrica (<18 anni). Questo dato si è ridotto al 7.4% della popolazione adulta, ma è rimasto l'8.3% in quella pediatrica nel 2021. Il trend di miglioramento appare progressivo tra gli adulti, laddove i più giovani mostrano una stazionarietà del dato malnutrizione.

La percentuale di pazienti all'interno del range di BMI target per il normopeso nel 2010 era il 75.7% della popolazione adulta ed il 79% per i pazienti pediatrici. Tale dato è poi diminuito al 71.1% negli adulti nel 2021, principalmente a causa dell'aumento del numero di pazienti in sovrappeso (dall'10% del 2010 al 17.7% del 2021) o obesi (dal 2.2% al 3.7%). Nel gruppo pediatrico le proporzioni sono variate in modo simile anche se meno marcato. Infatti, il dato "on target" che nel 2010 era il 79% di questo sottogruppo è passato al 76.6% nel 2021, a vantaggio delle percentuali sia di pazienti sovrappeso (8.6% nel 2010 vs 9.6% nel 2021) ed obesi (4.2% sia nel 2010 vs 5.5% nel 2021).

Osserviamo quindi un comportamento simile dei due sottogruppi, anche se il fenomeno appare più evidente negli adulti rispetto alla popolazione < 18 anni. Infatti, gli adulti mostrano una crescente proporzione di pazienti sovrappeso, la cui percentuale è quasi raddoppiata in 10 anni, e di obesi, il cui incremento è di circa il 70% nel decennio. Dall'altro lato, circa il 40% in meno dei pazienti in età adulta presenta malnutrizione.

Il gruppo pediatrico mostra invece una stabilità della percentuale dei malnutriti, con un moderato decremento di pazienti on target, laddove la proporzione di soggetti sovrappeso ed obesi è marginalmente incrementata.

Tale dato potrebbe risentire del più prolungato utilizzo dei modulatori di CFTR, in particolare di quello ad alta efficienza (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) che nel 2021 interessava già una elevata percentuale di adulti, laddove la fascia pediatrica poteva godere di questa rivoluzionaria terapia solo negli individui > 12 anni di età. Naturalmente altri fattori, quali la più capillare capacità dei centri di seguire i pazienti adulti, potrebbero essere coinvolti e solo un'analisi mirata può aiutarci a definire il ruolo di ulteriori elementi che modifichino le tendenze. Viceversa sarà da approfondire il dato della popolazione pediatrica, dal momento che la prevalenza della malnutrizione non ha mostrato significative variazioni nel decennio, laddove piccole percentuali di pazienti si sono spostati dalla categoria normopeso verso quelle superiori.

Focus obesi

Alcune sotto analisi sono state condotte nel gruppo dei soggetti *obesi*, in confronto con i soggetti *non-obesi*. Come numeri assoluti i soggetti obesi nel 2021 erano 125 adulti (73 maschi) sul totale di 3332. Nei soggetti < 18 anni erano 110 (62 maschi) su un totale di 2015. La lieve prevalenza % tra i maschi non è significativamente diversa da quella nelle femmine.

Funzione respiratoria

Questa analisi evidenzia come il gruppo *obesi* sia caratterizzato da una elevata % di individui con FEV₁ attestato su valori buoni (≥ 70% del predetto) od ottimi (≥ 90%) (Fig. 3a). Viceversa, si può osservare come la prevalenza dell'obesità sia molto scarsa nei soggetti con valori di FEV₁ fortemente patologici (<40% del predetto) (Fig. 3b). Tali dati sono in accordo con pregresse osservazioni della letteratura (Nagy R, 2022; Welter JJ, 2022).

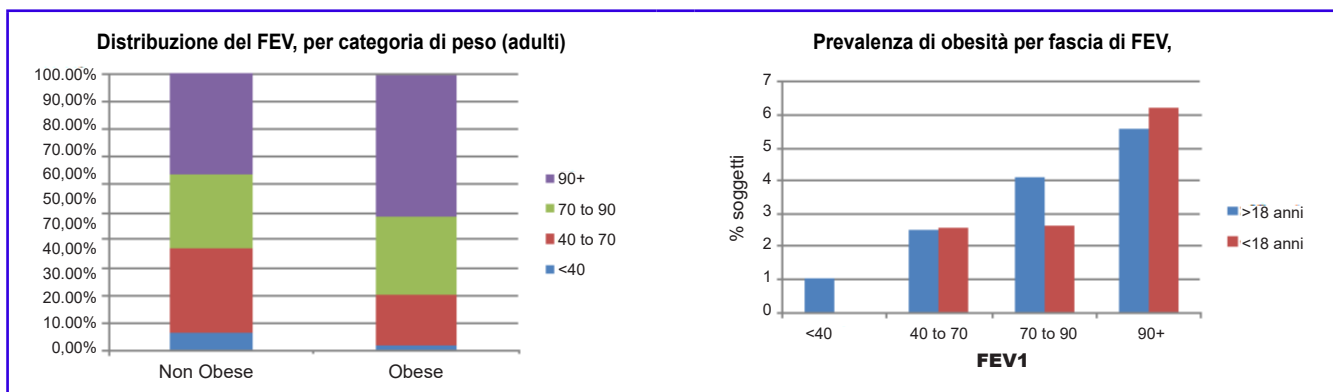


Figura 3: Relazione fra le diverse categorie di stato nutrizionale e la funzione respiratoria

Genotipo

Questa ulteriore analisi evidenzia un'elevata % di individui il cui genotipo contenga almeno una mutazione di CFTR del tipo *Residual Function (RF)* all'interno del gruppo *obesi* (Fig. 4a). Anche qui, ribaltando il punto di vista, si può osservare come la prevalenza di obesità sia maggiore nei pazienti con genotipo avente almeno una mutazione *RF* (Fig. 4b). Tale dato trova verosimile associazione con la elevata percentuale di individui con sufficienza pancreatica tra i pazienti con mutazioni *RF*, e sono paragonabili a quanto osservato nel Registro US della CF Foundation (Szentpetery S, et al., 2022).

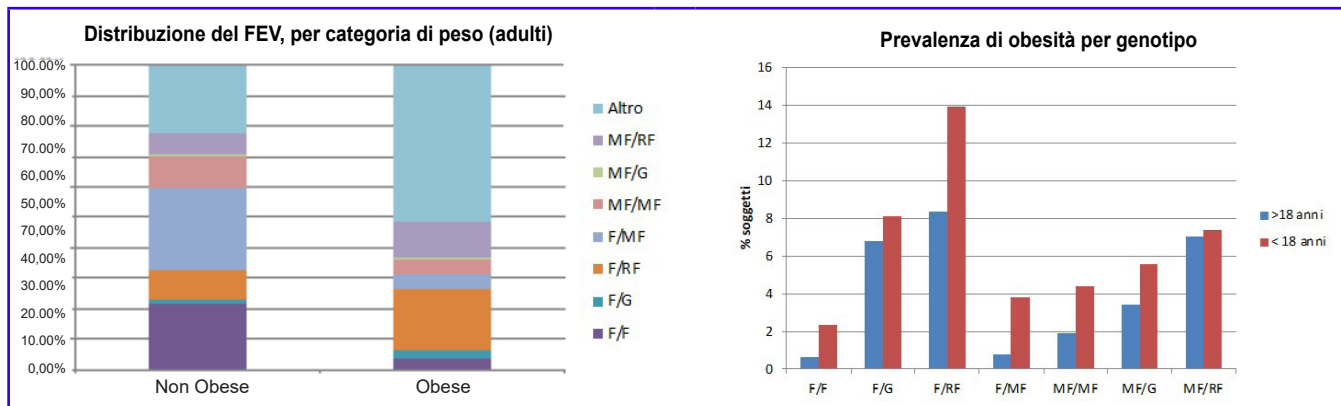


Figura 4: Relazione fra le diverse categorie di peso e il genotipo CFTR

Altri fattori clinici

Analizzando il gruppo dei pazienti *obesi*, tra gli adulti abbiamo identificato alcuni fattori associati a tale condizione. I pazienti *obesi* hanno maggiori probabilità di essere pancreatico – sufficienti, hanno una minore probabilità di essere trattati con mucolitici ed antibiotici inalatori; hanno meno probabilità di avere una colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa (Pa)* e di soffrire di Diabete Mellito FC-correlato (CFRD). Anche tra i soggetti in età pediatrica si riconoscono la maggiore prevalenza di sufficienza pancreatica, la minore probabilità sia della colonizzazione da *Pa* che della complicanza diabetica.

Conclusioni

In sintesi, il nostro studio preliminare dimostra che le condizioni di obesità e sovrappeso sono una tendenza in aumento tra le persone con FC, specialmente fra gli adulti. L'analisi dei fattori che si associano all'obesità nella FC generalmente suggerirebbero uno stato di malattia più lieve. Esiste verosimilmente un'associazione tra obesità e trattamento con modulatori di CFTR, e l'uso crescente di modulatori altamente efficaci dovrà essere osservato per vedere se porta anche a un progressivo incremento di pazienti *obesi*. Non abbiamo ancora modo di valutare gli esiti clinici associati allo stato di obesità e sovrappeso, ma dovrebbero essere considerate anche le sequele avverse di tali condizioni, data la nota associazione nella popolazione generale con ipertensione arteriosa, iperlipidemia, diabete mellito e patologie cardiovascolari. Al di là di queste osservazioni, merita attenzione anche il dato del lato opposto della metaforica bilancia che stiamo descrivendo. Infatti, l'osservazione che la percentuale di pazienti malnutriti in età pediatrica si mostri stabile nel decennio, costituisce un problema clinico evidentemente ancora irrisolto e meritevole a sua volta di approfondimento.

Sebbene abbiamo evidenziato un'associazione tra funzione polmonare e obesità, la direzionalità di questa relazione è oggetto di discussione; in questa popolazione oggetto di analisi, non è possibile determinare se una malattia polmonare più lieve porti a una maggiore probabilità di obesità o se l'obesità sia un fattore protettivo per la buona condizione polmonare. Sarebbe utile e auspicabile valutare le potenziali relazioni temporali tra obesità e funzione polmonare, nel contempo considerando anche la relazione tra obesità e presenza di genotipi "lievi" che abbiamo evidenziato.

La maggior parte delle attuali linee guida nutrizionali per la FC si concentrano sui pazienti a rischio o in condizione di malnutrizione, sebbene stiano cominciando ad emergere implicazioni dei modulatori CFTR e raccomandazioni dietetiche comprensive di esiti di salute più ampi. I nostri dati invitano comunque a mantenere alta l'attenzione verso il sottogruppo di malnutriti in età pediatrica, che si mostra essere uno zoccolo duro, tuttora non intaccato (McDonald CM et al., 2021).

Alla luce di queste tendenze dovremo quindi comprendere meglio i meccanismi specifici dei fattori associati al sovrappeso ed alla obesità in FC, al fine di stabilire eventuali raccomandazioni dietetiche individualizzate per le persone con FC e queste condizioni, senza perdere d'occhio le problematiche tradizionali della malnutrizione che tuttora evidenziano la loro persistenza.

A cura di Donatello Salvatore, Giuseppe Campagna, Marco Salvatore e Rita Padoan, Comitato Scientifico e Tecnico del Registro Italiano Fibrosi Cistica
(info@registroitalianofibrosicistica.it)

Riferimenti bibliografici:

- Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. 2002; 57(7):596-601

- Snowball JE, Flight WG, Heath L, Koutoukidis DA. A paradigm shift in cystic fibrosis nutritional care: clinicians' views on the management of patients with overweight and obesity. *J Cyst Fibros*. 2023 Mar 23; S1569-1993(23)00075-9, doi: 10.1016/j.jcf.2023.03.011
- Fine modulo
- Szentpetery S, Fernandez GS, Schechter MS, Jain R, Flume PA, Fink AK. Obesity in cystic fibrosis: prevalence, trends and associated factors data from the US cystic fibrosis foundation patient registry. *J Cyst Fibros*. 2022 Sep; 21(5):777-783
- CDC. Body Mass Index (BMI). Centers for Disease Control and Prevention. Published September 17, 2020. Accessed October 28, 2020. <https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/index.html>
- Nagy R, Gede N, Ocskay K, Dobai BM, Abada A, Vereczkei Z, Pázmány P, Kató D, Hegyi P, Párniczky A. Association of Body Mass Index with clinical outcomes in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1; 5(3):e220740
- Welter JJ, Lennox AT, Krishnan S, Kim C, Krishnan S, Thompson H, McAllister E, Huang K, Nwaedozie K, Dozor AJ. The relationship between weight and pulmonary outcomes in overweight and obese people with cystic fibrosis: A retrospective observational study. *Health Sci Rep*. 2022 Oct 28; 5(6):e910
- McDonald CM, Alvarez JA, Bailey J, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, Padula L, Porco K, Rozga M. Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet*. 2021 Aug; 121(8):1591-1636

SAPER FARE

SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli



Il “Saper fare” di un medico comprende la scelta delle linee-guida da applicare nella pratica clinica, una loro lettura critica anche alla luce dell’applicabilità nel contesto locale ed un compito più difficile, la loro implementazione. Quest’ultimo aspetto comporta una serie di operazioni, da includere in una procedura, che documenti a chi applicare la linea-guida nel proprio setting, quali aspetti organizzativi vanno modificati, quali risultati attendersi dalla variazione della prassi attuale e con quali strumenti verificarli e registrarli, in modo che l’applicazione della linea-guida segni un effettivo cambiamento con risultati apprezzabili. Si inaugura in questo numero l’analisi ed il commento di una linea-guida recente e rilevante per la realtà assistenziale della fibrosi cistica. Per ognuna di esse si procederà con un commento metodologico, utilizzando Agree II (<https://agreetrust.org>), ed un commento da parte di un clinico (Note redazionali).

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION CONSENSUS GUIDELINES FOR THE CARE OF INDIVIDUALS WITH ADVANCED CYSTIC FIBROSIS LUNG DISEASE

Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, Faro A, Albright J, Benden C, Blair S, Dellon EP, Gochenour D, Michelson P, Moshiree B, Neuringer I, Riedy C, Schindler T, Singer LG, Young D, Vignola L, Zukosky J, Simon RH.

J Cyst Fibros 2020; 19(3): 344-354, doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.015

Prima di prendere in esame il contenuto specialistico del documento, riportiamo l’esito della valutazione dello stesso da un punto di vista metodologico. Lo strumento utilizzato a tal fine è AGREE II (<https://agreetrust.org>). AGREE II è stato ideato per valutare la qualità di linee guida relative a patologie/condizioni, gestite in qualsiasi setting assistenziale e per valutare raccomandazioni relative a tutti gli interventi sanitari: preventivi, diagnostici, terapeutici, assistenziali, organizzativi, riabilitativi, palliativi, etc.

AGREE II è costituito da 23 criteri raggruppati in 6 dimensioni:

- Dimensione 1. Obiettivi e ambiti di applicazione
- Dimensione 2. Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse (stakeholders)
- Dimensione 3. Rigore metodologico
- Dimensione 4. Chiarezza espositiva
- Dimensione 5. Applicabilità
- Dimensione 6. Indipendenza editoriale

oltre a 2 item di valutazione complessiva. Ciascuna dimensione analizza un aspetto specifico della qualità del documento.

Precisiamo che il documento preso in esame in questo numero di Orizzonti FC è un documento di consenso e non una vera e propria linea guida. Da ciò ne consegue che le raccomandazioni ivi contenute non sono pesate in termini di forza delle raccomandazioni e livello di evidenza, ma piuttosto è il frutto di un confronto tra esperti e pazienti.

In base alla griglia di valutazione di AGREE II il documento di consenso della *Cystic Fibrosis Foundation* per la gestione dei pazienti con pneumopatia FC avanzata soddisfa pienamente le dimensioni 1 (obiettivi, quesiti sanitari e popolazione target) e 6 (influenza degli sponsor e conflitti di interesse).

Il documento invece non chiarisce in modo soddisfacente chi sono gli utenti finali, manca il parere di alcuni esperti (infettivologi, psicologi), non viene indicato il periodo di validità del documento. Inoltre le raccomandazioni risultano poco specifiche, non sempre vengono indicate le diverse opzioni terapeutiche e non vengono evidenziate in alcun modo le raccomandazioni principali. Non vengono indicati i fattori favorenti/le barriere all’applicazione delle raccomandazioni; non sono indicati gli strumenti per facilitare l’applicazione delle raccomandazioni; solo genericamente vengono discusse le risorse e soprattutto non sono fornite informazioni per il monitoraggio dell’aderenza/impatto delle raccomandazioni.

Natalia Cirilli, CRR Fibrosi Cistica, Ancona
(natalia.cirilli@ospedaliriuniti.marche.it)

La Cystic Fibrosis Foundation americana ha prodotto questo documento allo scopo di fornire alcune indicazioni riguardo alla gestione complessiva dei pazienti con pneumopatia FC avanzata, favorendo una maggior omogeneità nell'approccio e nella cura di questa condizione, che rappresenta ancora oggi la più frequente causa di morte ed è associata a peggior qualità di vita.

A tale scopo è stato creato un gruppo di lavoro multidisciplinare (composto da medici pediatri e pneumologi, trapiantologi, gastroenterologi, palliativisti, farmacisti, fisioterapisti, infermieri, assistenti sociali, dietisti, metodologi, pazienti e loro familiari) che ha prodotto 23 raccomandazioni frutto del confronto tra le parti e dell'analisi delle evidenze scientifiche, degli studi clinici e dei lavori di consenso disponibili in letteratura; per ognuna era necessario che fosse raggiunto almeno l'80% di consenso. Il documento finale è stato sottoposto alla verifica e all'approvazione da parte delle principali Società Scientifiche: European Cystic Fibrosis Society (ECFS), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), CF Foundation's medical listserv, CF Foundation's Community Voice, alcuni membri di comitati internazionali (Svizzera, Canada) e dall'Healthcare Advisory Council canadese.

La patologia polmonare avanzata (ACFLD, Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease) è stata definita come:

- FEV₁ (Volume espiratorio forzato nel primo secondo) inferiore al 40% predetto in stabilità clinica

oppure

- indicazione alla valutazione per trapianto polmonare

oppure

- presenza di una o più delle seguenti condizioni:
 - precedente ricovero in reparto di terapia intensiva per insufficienza respiratoria
 - ipercapnia (incremento dei valori di anidride carbonica nel sangue)
 - necessità di ossigenoterapia diurna a riposo
 - ipertensione polmonare (aumento della pressione del sangue all'interno dei vasi arteriosi del polmone)
 - grave compromissione funzionale dovuta alla malattia respiratoria (classe IV della New York Heart Association)
 - distanza inferiore ai 400 metri percorsa in sei minuti al test del cammino

oppure

- FEV₁ superiore al 40% in presenza di condizioni associate a una progressione di malattia più rapida e severa: frequenti esacerbazioni polmonari, rapido declino della funzione polmonare, necessità supplementare di ossigeno per l'esercizio o il sonno, malnutrizione severa e refrattaria, infezione da germi difficili da trattare, diabete correlato alla fibrosi cistica, pneumotorace, emottisi massiva richiedente il ricovero in terapia intensiva o l'embolizzazione delle arterie bronchiali.

Le raccomandazioni si raggruppano in tre ambiti: i) gestione della patologia polmonare (dalla 2 alla 14); ii) gestione delle condizioni di comorbidità (dalla 15 alla 20); iii) gestione dei sintomi e degli aspetti psicosociali (21, 22, 23)

Indicazioni per pazienti FC con patologia polmonare avanzata

1	È raccomandata una pianificazione delle cure condivisa con il paziente e il caregiver, compresa la comunicazione della prognosi e degli obiettivi di cura, l'acquisizione delle direttive anticipate e delle decisioni relative al trapianto di polmone
2	È raccomandato lo screening dell'ipossiemia, durante lo sforzo e il sonno, dell'ipercapnia e dell'ipertensione polmonare
3	È raccomandata l'ossigenoterapia in caso di ipossiemia durante lo sforzo e il sonno
4	È raccomandata la valutazione dell'uso di ventilazione non invasiva notturna in caso di ipercapnia cronica
5	Non è raccomandato l'uso di terapia vaso-dilatatrice polmonare in soggetti con ipertensione polmonare
6	È raccomandata la valutazione del trapianto di polmone come opzione di trattamento
7	È raccomandato considerare i pazienti con insufficienza respiratoria acuta come idonei per la gestione in setting intensivo di cure, indipendentemente dall'essere o meno all'interno di un percorso trapiantologico
8	È raccomandato considerare per i pazienti con insufficienza respiratoria l'utilizzo di ossigenoterapia con cannule nasali ad alto flusso e/o la ventilazione non invasiva
9	È raccomandato considerare la tracheostomia precoce in caso di necessità di ventilazione meccanica superiore a 5-7 giorni
10	È raccomandato il passaggio precoce al supporto vitale extra-corporeo in caso di insufficienza respiratoria refrattaria
11	È raccomandato l'utilizzo di antibiotici per via inalatoria in maniera continua, alternando i farmaci, come terapia mirata ai batteri identificati nella coltura respiratoria
12	È raccomandato lo screening delle infezioni fungine
13	È raccomandato che il paziente sia parte attiva in un programma riabilitativo
14	Non è raccomandato l'utilizzo di corticosteroidi sistemici
15	Non è raccomandato lo screening per il reflusso gastro-esofageo
16	È raccomandato l'uso dell'alimentazione per via enterale in caso di malnutrizione
17	È raccomandato il monitoraggio della tossicità in caso di precedente e continua esposizione ad agenti nefrotossici ed ototossici
18	È raccomandata, in caso di desiderio di gravidanza, la consulenza con ostetrici/ginecologi esperti in gravidanze a rischio
19	È raccomandata, per l'uso di oppioidi, l'aderenza alle linee guida del CDC, con monitoraggio degli effetti avversi e consulenza con specialisti del dolore e/o delle cure palliative
20	È raccomandato lo screening e il trattamento della depressione e dell'ansia, in conformità con le linee guida, riservando le benzodiazepine ai sintomi refrattari o alla palliazione del fine vita



21	È raccomandato, in caso di variazioni dello stato clinico o sociale, un incontro dedicato, che coinvolga il caregiver e i membri del team selezionati, per sviluppare con il paziente un piano di supporto psicosociale
22	È raccomandato, in caso di variazioni dello stato clinico o sociale, valutare l'adeguatezza delle risorse finanziarie almeno semestralmente
23	È raccomandato per i pazienti pediatrici vicini all'età di transizione, un piano personalizzato che offra flessibilità nei tempi e nel coordinamento del trasferimento

In generale si tratta di indicazioni che possano aiutare i clinici nell'assistenza e nella cura della FC severa, indipendentemente dall'aver intrapreso o meno un percorso trapiantologico, ma molte di esse si sovrappongono alle analoghe indicazioni fornite dalle linee guida dedicate al referral (valutazione sull'idoneità) del trapianto polmonare.

Per quanto riguarda la parte polmonare viene riconosciuta l'importanza dell'individuazione precoce di determinati fattori di rischio di progressione di malattia, di sopravvivenza o di indicazione al trapianto e di conseguenza del loro adeguato trattamento: il riscontro di ipossiemia (definita come desaturazione pari o inferiore all'88% durante il test del cammino o durante il riposo notturno per più di 5 minuti) richiede la prescrizione di ossigenoterapia che si è dimostrata efficace nel lungo termine sulla capacità di esercizio e sulla riduzione dell'assenza da scuola/lavoro, seppur manchi evidenza della sua efficacia nel ridurre la mortalità; il riscontro di ipercapnia (definita come $PvCO_2 > 56$ mmHg) richiede un approfondimento tramite EGA (emo-gas analisi arteriosa) e indicazione alla ventilazione non invasiva (NIV) quando la $PaCO_2 \geq 50$ mmHg oppure si associa a desaturazione o a 2 o più ospedalizzazioni nell'anno precedente, soprattutto in caso di concomitante presenza di sintomi (dispnea, astenia e cefalea mattutina); la NIV si è dimostrata infatti utile nel migliorare la tolleranza allo sforzo e la dispnea, una valida tecnica di disostruzione bronchiale e un efficace ponte al trapianto.

Ogni paziente con insufficienza respiratoria grave deve potersi avvalere di cure in ambiente intensivo, indipendentemente dall'essere o meno in lista o in valutazione per un trapianto polmonare, e deve poter accedere agli strumenti utili alla gestione dell'insufficienza respiratoria, come l'ossigenoterapia ad alto flusso, la NIV e se necessario la ventilazione meccanica invasiva con tracheostomia precoce oppure l'utilizzo di tecniche di circolazione extra-corporea. Tutti questi interventi e il ricorso al trapianto polmonare come opzione terapeutica per l'insufficienza respiratoria irreversibile, devono essere analizzati e discussi tra il team di cura, il paziente e la famiglia e devono essere coerenti con il processo di cura condiviso in cui deve essere sempre esplicitato l'obiettivo del trattamento e i rischi legati alla prognosi.

Si raccomanda inoltre la valutazione tramite ecocardiografia per l'ipertensione polmonare, che rappresenta una delle indicazioni al trapianto; la terapia medica con vasodilatatori (quali sildenafil) non è raccomandata per carenza di evidenze. In questo documento viene inoltre raccomandato lo screening microbiologico, oltre che per batteri e micobatteri, anche per le infezioni fungine per l'identificazione dell'aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA) o altri funghi associati a esacerbazioni severe o outcome peggiori. In base agli isolati microbiologici viene indicata la terapia antibiotica inalatoria continua con l'alternanza di due antibiotici che, in questa popolazione, ha dimostrato un beneficio aggiuntivo rispetto alla strategia di intermittenza che rappresenta lo standard di cura. Utile inoltre un programma efficace di disostruzione bronchiale e di allenamento che può migliorare la capacità di esercizio e la qualità della vita, oltre a rallentare, seppur in misura minima, il declino funzionale soprattutto all'interno di un percorso che abbia come obiettivo il trapianto, come richiesto da alcuni centri. Sullo steroide per via sistemica, ampiamente diffuso nella pratica clinica, non c'è accordo nel consigliarne l'utilizzo.

Per quanto riguarda la parte extra-polmonare si sottolinea l'importanza di un adeguato trattamento delle complicanze che possono associarsi a peggior prognosi:

- Malnutrizione: utilizzo della nutrizione enterale tramite sondino nel breve termine (< 3 mesi) o tramite via percutanea/chirurgica (gastrostomia endoscopica percutanea, PEG) nel lungo termine, preferendo la prima per i rischi legati all'analgesia; nutrizione transpilorica nel caso di gastroparesi (digiunostomia endoscopica percutanea PEJ); nessuna indicazione a specifica o differente supplementazione pancreatica;
- Ansia e depressione: adeguato screening e trattamento in accordo con le linee guida con un modello graduale che preveda interventi psico-sociali in prima battuta e in caso di refrattarietà coinvolga l'utilizzo delle benzodiazepine, standard di cura del fine vita;
- Monitoraggio delle tossicità farmacologiche in pazienti che siano stati esposti a farmaci oto- o nefro-tossici (soprattutto gli aminoglicosidi) e in presenza di patologia renale cronica (CKD) che potrebbe avere un impatto negativo sulla candidabilità e l'esito del trapianto polmonare;
- Gravidanza: gravata in FC da un aumentato rischio di complicanze perinatali (peggioramento clinico e insufficienza respiratoria nella mamma, parto pre-termini e basso peso alla nascita, parto cesareo, morte). L'esito sembra essere strettamente correlato alla funzione e alla stabilità polmonare, pertanto è indicato ottimizzare la condizione clinica e pianificare la gravidanza; è raccomandato pertanto un consulto con equipe ostetrico-ginecologica che abbia esperienza nell'ambito delle gravidanze a rischio.
- Dolore e dispnea: anche per la gestione della terapia con oppioidi è richiesto l'intervento di uno specialista palliativista: il controllo del dolore e della dispnea è un obiettivo terapeutico da perseguire in quanto la loro presenza è associata a una prognosi peggiore. Da monitorare i possibili effetti collaterali (funzione intestinale e costipazione).

Infine il documento pone l'attenzione sulla necessità di evidenziare cambiamenti clinici o sociali che possano aggravare il contesto di malattia e la sua adeguata gestione. È pertanto raccomandato un momento di discussione collegiale al fine di individuare un progetto di supporto psicosociale, per il paziente e per il caregiver/famiglia e verificare l'adeguata disponibilità economica. L'American College of Physician raccomanda infatti di tenere nota periodica di tutti i determinanti sociali della salute per tutti i pazienti. L'aspetto economico e sociale nel modello americano è determinante nella possibilità di cura e di accesso al percorso trapianto.

Per i pazienti adolescenti o giovani adulti che si trovino vicini all'età della transizione con una patologia polmonare grave è necessario identificare un programma graduale e un coordinamento adeguato, come in tutta la popolazione con FC, indipendentemente dalla funzione polmonare. Se il contesto è quello del fine vita viene consigliato di rimanere agganciati al team pediatrico per garantire la continuità assistenziale.

Ultima, ma non per importanza, la prima raccomandazione del documento, che è trasversale e che prevede una corretta e completa comunicazione riguardo alla prognosi, agli obiettivi di cura e suggerisce una discussione e raccolta formale delle disposizioni anticipate di trattamento (DAT), ciò che in Italia è comunemente definito "testamento biologico" o "biotestamento"). Il confronto su questi temi e l'esplicitazione dei desideri e delle volontà del paziente, anche sul fine vita, rientra in ciò che viene indicato con il termine ACP (*advanced care planning*). È importante che questo dialogo su desideri, aspettative, scelte (ad esempio su trattamenti aggressivi e invasivi, compreso il trapianto polmonare) venga fatto in condizioni di stabilità e precocemente: l'utilizzo precoce delle cure palliative e il dialogo su questi temi è associato a miglioramento dei sintomi e della sopravvivenza, riduzione dell'accesso ai servizi sanitari. La discussione deve coinvolgere oltre al paziente il caregiver e/o il proxy (la persona depositaria legale delle volontà espresse, in Italia il fiduciario).

Per concludere, avere indicazioni condivise e uniformi per la gestione di questa fase delicata della malattia polmonare è sicuramente una priorità per la comunità FC. Dal punto di vista epidemiologico l'ACFLD è una condizione più tipica della popolazione adulta: interessa il 14-16% nei pazienti tra 18 e 29 anni, oltre il 20% dopo i 30 anni contro 1-4% della popolazione pediatrica; tali prevalenze risultano nettamente maggiori nei paesi dell'est Europa (fino al 30%) e differiscono a secondo dei dati di registro analizzati.

La sua corretta gestione risulta fondamentale, sia perché rimane la principale causa di morte sia perché è strettamente associata a ridotta qualità della vita, maggior morbilità, maggior ospedalizzazione e accesso ai servizi ambulatoriali. Tale condizione nella traiettoria di un paziente con FC può incontrare il fine vita o intrecciarsi al percorso trapiantologico. Di conseguenza l'insieme di queste raccomandazioni si aggiunge ed integra gli standard di cura per la FC e le valutazioni per l'invio del paziente a valutazione per il trapianto di polmone. La corretta identificazione di marcatori di severità di malattia e l'intervento su questi e su eventuali barriere al trapianto, in parallelo alla palliazione e all'utilizzo di una pianificazione dell'assistenza, sono le raccomandazioni più salienti e utili dettate da questo documento di consenso.

Le indicazioni fornite, soprattutto quelle riguardanti lo screening delle complicanze respiratorie, risultano facilmente applicabili nella maggior parte dei centri FC; d'altra parte, soprattutto per le complicanze e la gestione del fine vita molti centri non hanno la possibilità di ricorrere a percorsi dedicati o a competenze specifiche, in molti contesti manca la figura del dietista o del fisioterapista, mentre la figura dell'assistente sociale e sanitario è spesso assente. Non si fa mai riferimento allo psicologo, alla sua presenza e al suo ruolo fondamentale in tutte le fasi di malattia ma a maggior ragione nel momento di maggior impegno clinico e generale. Il limite più rilevante della applicabilità di queste raccomandazioni rimane a mio avviso la mancanza di formazione e conoscenza riguardo alla palliazione e alla gestione del fine vita della realtà italiana.

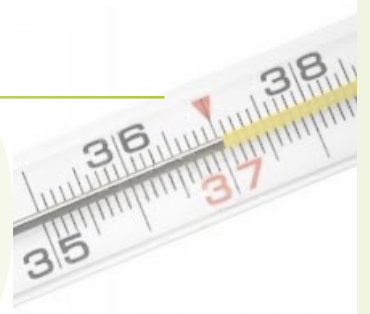
Silvia Bresci, CRR Fibrosi Cistica Adulti, Firenze
(brescis@aou-careggi.toscana.it)

Bibliografia di riferimento

1. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros* 2019; 18(3):321–333
2. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17(2):153–178
3. Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65(No. RR-1):1–49 <http://dxdoi.org/10.15585/mmwr6501e1>
4. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International committee on mental health in cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 2016; 71(1):26–34
5. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8(1):65–124

CASO CLINICO

A cura di: M. Ros

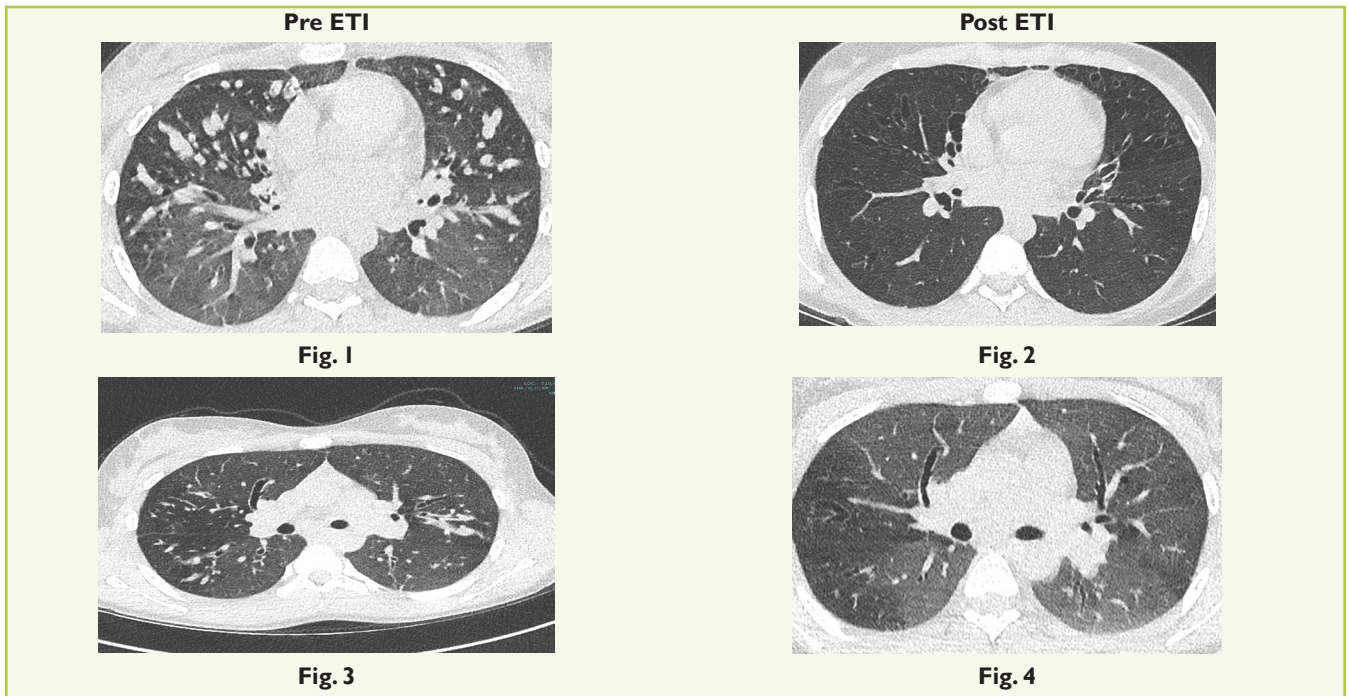


CASO CLINICO N. 44: AEROSOLTERAPIA DOPO L'INTRODUZIONE DI ETI: C'È UN FUTURO?

Isabella è una giovane di 18 anni (diagnosi per ileo da meconio, genotipo: F508del/2183AA>G). Discreto stato nutrizionale (BMI 19 kg/m²), occasionali DIOS, calcolosi della colecisti. Situazione respiratoria caratterizzata da: 1) infezione cronica da *Stafilococcus aureo* meticillino-S e *Pseudomonas aeruginosa*; 2) broncoostruzione di grado lieve (nel 2021 FEV1 medio 86.2 % predetto (vedi Tabella); 3) Tac torace (Fig. 1 e 3) con bronchiectasie (Brdy 1-3) nei lobi superiori, lobi medi ed apicali e antero-basali dei lobi inferiori, (Brdy 1-2) nei rimanenti segmenti basali dei lobi inferiori; abbondante stasi mucosa endobronchiale; aree di consolidamento specie ai lobi sup. e medi; airtrapping con pattern segmentale e subsegmentale bilateralmente; 4) aerosol-terapia con broncodilatatori e steroidi, salina ipertonica e DNase, Colimicina alternato a Tobi; 5) terapia per os: azitromicina.

Nel gennaio 2022 avvio di terapia cronica con ETI. Per il guadagno di ostruzione bronchiale si veda la Tabella. La TAC dopo 18 mesi di trattamento con ETI ha evidenziato (Fig. 2 e 4): i) completa scomparsa del materiale endobronchiale, bilateralmente, anche a carico delle aree consolidative; ii) pressoché completa scomparsa dell'ispessimento delle pareti bronchiali ad eccezione della componente fibrotica a carico delle aree consolidative del LM e LL sovradescritte; iii) Non aspetti tree-in-bud; iv) nella scansione eseguita in espirio (Fig. 4), aree ipodense con pattern segmentale e subsegmentale bilaterali compatibili con aree di intrappolamento aereo. Durante i 18 mesi di trattamento la paziente ha avuto un'esacerbazione respiratoria trattata con una settimana di azitromicina con buona risposta clinica. Presenta tosse praticamente assente e rare espettorazioni. È una paziente aderente alle terapie e pratica regolarmente attività sportiva di tipo aerobico.

	FEV ₁ % pred	MEF _{25/75} % pred	LCI 2.5%	BMI	Cloro sudorale
Marzo 2021	103	83		19,08	
Giugno 2021	86	66		18,74	
Settembre 2021	87	85		18,70	
Dicembre 2021	79	47		19,48	
Gennaio 2022	76	47	18,22	19,09	102
Media	86	65	18,22	19,01	102
Febbraio 2022	94	81	18,07	19,61	
Aprile 2022	96	86	18,39	19,91	
Giugno 2022	91	84		19,31	37
Luglio 2022	91	69	19,15	19,35	
Ottobre 2022	91	77			
Dicembre 2022	91	66	11,72	19,35	36
Aprile 2023	94	69		20,46	
Giugno 2023	89	68		20,33	
Media	97	76	16,83	19,76	36,5



Quesito clinico: Nel caso presentato di Isabella quali variazioni nella aerosol-terapia cronica hai proposto?

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. Stante la persistenza di airtrapping e di disomogeneità nella distribuzione della ventilazione (vedi TAC e valori di LCI) ed il grosso impatto di ETI sull'ingombro mucoso sembra ininfluente la terapia inalatoria con effetto mucolitico: si sospende perciò l'ipertonica salina ma non il DNase, per il suo effetto anti-infiammatorio.
2. La situazione respiratoria non si è normalizzata, come invece il funzionamento delle ghiandole sudoripare (cloro sudorale nel range normale). È clamoroso l'effetto di ETI sul ristagno mucoso endobronchiale e la scomparsa della tosse e dell'espettorazione ne rappresentano il risultato. Persistono la bronco-ostruzione e l'infezione-inflammation polmonare (il caso clinico non riporta dati su quest'ultimo aspetto). Per quanto riguarda la terapia cronica inalatoria è prudente non modificarla. Invece si può ridurre la fisioterapia per rimuovere il muco alla sola attività fisico-sportiva.
3. Concordo con le conclusioni riportate nella prima risposta. È appropriato sospendere la terapia inalatoria mucolitica, comprendendo anche la DNase. Il carico terapeutico può essere ridotto anche per la componente anti-infettiva, stante la presenza di una sola lieve esacerbazione respiratoria in 18 mesi: sospenderei perciò la terapia antibiotica per via inalatoria. È opportuno mantenere la terapia broncodilatatrice e antiinfiammatoria (steroidi per via inalatoria e azitromicina).
4. I risultati di ETI sono sotto gli occhi di tutti. Il paziente, meglio di tutti, sa apprezzarne i vantaggi individuali e perciò è in grado di decidere se sospendere o meno la terapia inalatoria. Quasi tutti i miei pazienti hanno sospeso completamente la terapia inalatoria, che raccomando di riprendere in corso di esacerbazione polmonare.
5. È necessario distinguere! Nel caso di giovani simili per le caratteristiche cliniche a Isabella si può ridurre la terapia inalatoria ai soli broncodilatatori, steroidi e DNase. Nel caso di una malattia moderata o severa la terapia inalatoria va ridotta solo per l'inalazione di ipertonica salina.
6. Si ignora l'impatto positivo dell'ipertonica salina, che precocemente migliora l'LCI (studio SHIP, Lancet Resp Med 2019; 7:802), ma anche la struttura polmonare (studio SHIP-CT, Lancet Resp Med 2022; 10:669). Il farmaco mucolitico da sospendere dopo l'avvio del trattamento con ETI è perciò il DNase, per il quale non sono stati dimostrati gli stessi effetti precoci ed è farmaco costoso. La riduzione delle esacerbazioni come nel caso di Isabella suggerisce che si può sospendere anche la terapia inalatoria cronica con gli antibiotici.

Mirco Ros, CRR Fibrosi Cistica di Treviso
(mirco.ros@aulss2.veneto.it)

Approfondimenti:

1. Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell 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; SIMPLIFY Study Group. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med.* 2023 Apr; 11(4):329-340. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00434-9
2. Gifford AH, Mayer-Hamblett N, Pearson K, Nichols DP. Answering the call to address cystic fibrosis treatment burden in the era of highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 19(5):762-767. doi.org/10.1016/j.jcf.2019.11.007
3. Marlou C, Bierlaagh, Muilwijk D, Beekman J, Van der Ent C. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2021 Sep; 180(9):2731-2739. doi: 10.1007/s00431-021-04168-y

ICONOGRAFIA

ICONOGRAFIA

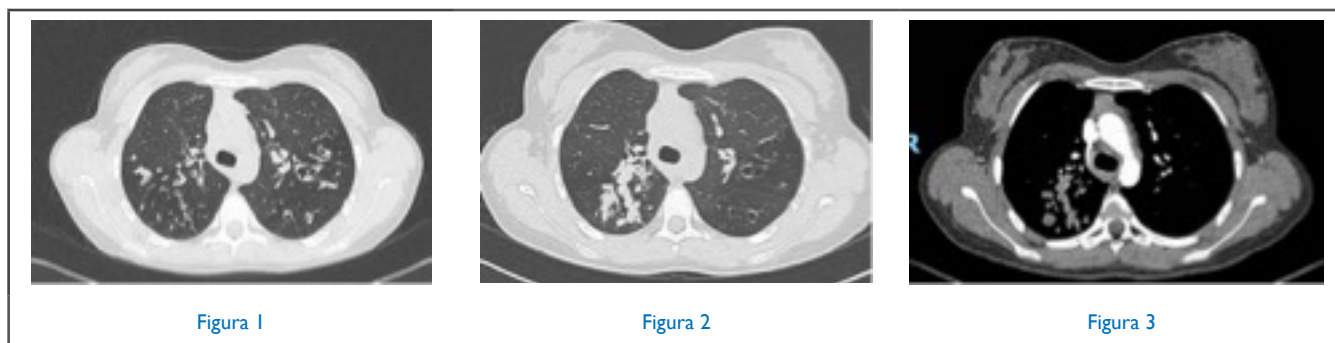
a cura di: R. Casciaro



ABPA senza sintomi tipici: trattare?

Ragazza di 16 anni (diagnosi per screening neonatale, F508del/N1303K). Prima diagnosi di Aspergillosi broncopulmonare allergica (ABPA) nel 2016, ricadute nel 2017 e 2019, per le quali è in trattamento con Omalizumab. Malattia polmonare lieve; introdotto ETI nel settembre 2021.

In corso di visita programmata (luglio 2023) riferiva completo benessere nei mesi precedenti, assenza di riacutizzazioni respiratorie e ottima aderenza terapeutica; obiettività clinica normale e spirometria in miglioramento (+7 delppFEV₁); la TC torace di controllo che mostrava netto e diffuso miglioramento delle bronchiectasie segnalate al precedente esame (luglio 2021) [Fig 1] ma in sede apicale destra, zona precedentemente risparmiata da bronchiectasie, si segnalava la presenza di plurime aree di addensamento (diametromax 18mm), presumibilmente formatesi in seguito a ostruzione bronchiale di una diramazione del lobare superiore destro [Figura 2]. La TC con mezzo di contrasto confermava *mucoïd impaction* secondaria a occlusione bronchiale [Figura 3].



Si avviava terapia antibiotica profilattica e si procedeva ad effettuare broncoscopia per la disostruzione bronchiale con instillazione di N-acetilcisteina e Pulmozyme, con successivo scarico del mucocele. L'esame colturale del bronco lavaggio confermava la presenza di *Aspergillus fumigatus* (<100 ufc/ml). IgE totali e specifiche per *Aspergillus* in netto incremento.

L'ABPA è un complesso disordine allergico causato da esagerata risposta immunitaria contro l'*Aspergillus fumigatus* [1], il quale peggiora lo stato di flogosi cronica, favorisce la formazione di bronchiectasie e di fibrosi polmonare [2]. Interessa il 2%-15% dei pazienti con Fibrosi Cistica [3] e la diagnosi si basa su criteri differenti rispetto ai soggetti non FC essendo la sintomatologia in alcuni aspetti sovrapponibile a riacutizzazione batterica [2]. La terapia si basa sull'utilizzo di antimicotici e cortisonici in acuto e di anticorpi monoclonali quali l'Omalizumab in profilassi. Alcuni studi hanno evidenziato l'efficacia della terapia con amfotericina B nebulizzata soprattutto se usata dopo una prima fase di terapia con azoli e glucocorticoidi nella prevenzione delle riesacerbazioni [1].

Gilda Gizzi, Pediatria e Neonatologia, Ospedale G. Gaslini, Genova
(gildagizzi18@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (Ritesh Agarwal, Valliappan Muthu, Inderpaul S Sehgal, Sahajal Dhooria, Kuruswamy T Prasad, Ashutosh N Aggarwal) Indian J Med Res, 2020 Jun; 151(6):529-549. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1187_19.
2. Review of current and future therapeutics in ABPA (Elisa Lewington-Gower, Ley Chan, Anand Shah) Ther Adv Chronic Dis, 2021 Oct 23; 12:20406223211047003.
3. Use of monoclonal antibodies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma and cystic fibrosis: literature review (Isabel C Eraso, Saveria Sangiovanni, Eliana Morales, Liliana Fernández-Trujillo) Ther Adv Respir Dis, 2020 Jan-Dec. 14:1753466620961648.



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

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

Introduzione

Ogni volta che ci addentriamo nell'analisi bioetica di un nuovo verbo, emerge con chiarezza che le narrazioni pervenute non risultano essere mai del tutto scollegate da quelle dei numeri precedenti di *Orizzonti FC*. I vari verbi già analizzati costituiscono una solida base per poter comprendere meglio quello presente: **ACCETTARE/NON ACCETTARE**. La riflessione sul verbo SCEGLIERE aveva già messo in evidenza l'importanza della consapevolezza alla base della scelta, insieme ovviamente alla libertà. Di nuovo la consapevolezza sembra giocare un ruolo importante nel processo di accettazione, sia nel contesto della malattia che più in generale della vita.

Come potremo ascoltare dalle narrazioni che seguiranno, l'**ACCETTARE** e il **NON ACCETTARE** si configurano entrambi come lotta, processi in divenire, scenari mutevoli, in cui i soggetti sono sollecitati da eventi e persone a compiere scelte, evitando il rischio della rassegnazione, della passività o della fuga.

ACCETTARE non è solo un sinonimo di gradire, in quanto l'accettazione può avvenire anche oborto collo, malvolentieri, a malincuore, per necessità. Sono due situazioni soggettivamente diverse che implicano comunque consapevolezza e scelta attiva.

Una riflessione bioetica sui verbi **ACCETTARE/NON ACCETTARE** non è finalizzata ad emettere giudizi morali (bene/male) sui protagonisti delle narrazioni, ma a valutare le diverse strategie in funzione degli obiettivi prefissati e in relazione agli effetti sulla qualità di vita.

Cosa risulta più funzionale al ben-essere e alla valorizzazione della propria esistenza?

Cercheremo di scoprirlo tra le righe dei seguenti contributi.

I. LE STORIE

I.1 Le storie del personale sanitario FC

MEDICO FC (Elena Spinelli, Centro fibrosi Cistica - Ospedale Bufalini di Cesena)

“ACCETTARE”: da “AD”, che indica “fine-intenzione-moto a” + “CEPERE”, cioè prendere. Quindi prendere con un'intenzione, accogliere, impegnarsi a fare.

Il dizionario indica come contrari: contrastare, disapprovare, respingere, rifiutare. Ma a me, per il nostro contesto, il contrario più corretto appare “subire”.

ACCETTARE una malattia, una realtà scomoda, una condizione limitante, significa accoglierla, farla propria, abbracciarla, per poter trasformarla in qualcos'altro di **bello**, di nostro.

Respingere, rifiutarla, non riconoscerla, invece, porta a subirla, rendendoci vittime passive di quanto ci è capitato, per sfortuna o destino che dir si voglia. Solo **ACCETTANDO**, accogliendo, si diventa protagonisti di un percorso nuovo, di scelte che portano a cambiamenti, dentro e fuori di noi.

Paolo ha da poco compiuto 18 anni quando lo incontro per la prima volta, in un letto d'ospedale. Respira con l'ausilio della ventilazione non invasiva (NIV): la sua prima esperienza con la NIV. I suoi genitori **NON** hanno mai **ACCETTATO** la malattia dei due (unici) figli: Paolo ha un fratello più piccolo, ancora minorenni, anche lui affetto da fibrosi cistica. Entrambi purtroppo soffrono di una forma di malattia classica, senza la possibilità di poter beneficiare delle terapie con i modulatori CFTR. I due ragazzi hanno riacutizzazioni polmonari frequenti e impegnative, complicate da insufficienza respiratoria, necessitano di ospedalizzazione 3-4 volte l'anno, ma i genitori ritengono stiano bene, che i loro problemi abbiano altra origine, che la salute psichica richieda di stare lontani dall'ambiente ospedaliero, e che da questa sola dipenda tutto il resto. Dopo l'ultimo ricovero, quindi, non hanno più condotto i figli ai controlli programmati, dichiarando che stavano bene, temendo un nuovo ricovero.

La storia familiare, raccontata dalle colleghe che la conoscono da sempre, mi fa rabbrivire. Ma vedo uno spiraglio di luce in quei 18 anni, cioè nella possibilità di un nuovo interlocutore, il paziente, senza dover tentare per l'ennesima volta di convincere i genitori della



realtà che rifiutano di vedere.

Come speravo, bastano pochi colloqui con Paolo per entrare in sintonia: è come se avesse da tempo aspettato che qualcuno lo rendesse protagonista, per poter “dire la sua”, discostandosi dal punto di vista dei genitori, che indirettamente e inconsapevolmente gli impedivano perfino di poter dire “sto male”. Ora invece, da solo, si sente libero di esprimere come si sente, **ACCETTA** il nuovo programma di terapia inalatoria e fisioterapia, addirittura chiede di poter avere a casa il ventilatore, qualora ne avesse ancora bisogno. Comprende la necessità di migliorare il proprio stato nutrizionale, sia aumentando l'introito calorico, sia iniziando la terapia con insulina, da sempre rifiutata dai genitori. Mi sembra quasi di chiedere troppo a questo ragazzo, ma temo non ci sia molto tempo: dopo colloquio informativo con i genitori (che fortunatamente non si oppongono), organizzo un incontro con Paolo per presentargli la possibilità di entrare in lista d'attesa per trapianto polmonare. Anche stavolta questo ragazzo mi sorprende: “mi accorgo che ogni volta che sto male, sto sempre peggio... perché dovrei privarmi di questa opportunità?”

Ai controlli successivi trovo Paolo clinicamente stabile, lo stato nutrizionale finalmente è migliorato e si mantiene tale nel tempo. Riesce ad allontanarsi anche fisicamente dalla famiglia d'origine, trasferendosi nell'appartamento della nonna in città, più vicino alla scuola che ha scelto di frequentare. Pur rimanendo in buoni rapporti con i genitori, riconosce di avere una visione molto diversa della realtà e un atteggiamento differente nei confronti della malattia. **ACCETTANDOLA**, è diventato protagonista del proprio percorso di vita.

FISIOTERAPISTA (Stefania Dall'Ara, Centro fibrosi Cistica - Ospedale Bufalini di Cesena)

Sono una fisioterapista; lavoro presso il Centro FC di Cesena dal 2000.

Durante questo lungo periodo ho avuto modo di prendere in carico bimbi che ho accompagnato a volte purtroppo per un breve, ma ora sempre più lungo percorso di vita.

Nel riflettere sul verbo **ACCETTARE/NON ACCETTARE** voglio raccontare la storia di Paolo, oggi ragazzo di diciannove anni.

Ricordo che i suoi genitori **NON** hanno mai **ACCETTATO** che fosse malato di fibrosi cistica, **NE'** tantomeno **ACCETTAVANO** di farlo vivere ingabbiato dai ritmi di terapie che lo avrebbero costretto ad una **non vita**. Hanno voluto, per il loro bambino, una vita fatta di giornate **allegre**, vissute tra i boschi, all'aria aperta, lontano dalle comodità della vita moderna, senza TV, PC o cellulari, in una “comune” con case costruite dalle loro mani con fango, legno e roccia, in un luogo dove tutti si conoscessero, si aiutassero, dove ciò che più contava fosse la **solidarietà**, dove il **tempo** si dilatasse, per vivere una **vita** piena, **divertente**, in sintonia con la natura.

Difficile per me, allora giovane fisioterapista, **ACCETTARE** la mancata aderenza alle terapie mediche e fisioterapiche. **Difficile ACCETTARE** il rifiuto alla cura, ma nello stesso tempo ammetto che rimanevo sorprendentemente affascinata da questi due giovani genitori, dai capelli lunghi, vestiti come gitani, sempre sorridenti, che parevano credere in un modello di vita alternativo, capace di guarire ogni male, in grado di fondersi interamente con il creato dal quale venivano e al quale sarebbero ritornati.

Il **tempo** passava, spesso saltando i controlli previsti e ogni qualvolta i genitori si presentavano, erano costretti, visto lo stato di salute del figlio, ad **ACCETTARE** di “buon grado” il ricovero in ospedale e con esso le terapie, gli aerosol, la fisioterapia, medicalizzando così le sue giornate. In realtà, ricordo che Paolo viveva quei giorni così **lontani** dal suo abituale stile di **vita**, in modo tutt'altro che **noioso** e **monotono**: tutto per lui era **sorprendente**, non fosse altro che per la TV che a casa non aveva quasi mai occasione di vedere.

In realtà era un bambino sensibile e disponibile ad imparare ed a fare le terapie che gli proponevamo. Gli antibiotici, gli aerosol con ipertonica salina, la fisioterapia con la pep-mask, il riallenamento allo sforzo, gli rendevano più lieve la fatica del respiro e regolarizzavano il tumultuoso battere del suo cuore. Andava a casa contento, in grado di correre con più energia e spensieratezza.

In seguito, per un periodo di due anni, i suoi genitori **NON** hanno più **ACCETTATO** le cure proposte dal Centro e li abbiamo persi di vista.

Le precarie condizioni di salute del figlio li hanno convinti a tornare quando Paolo aveva quasi sedici anni ed era clinicamente così instabile che hanno dovuto poi **ACCETTARE** l'ossigeno per aiutarlo a respirare e qualche tempo dopo anche la NIV.

Purtroppo Paolo non era tra quella popolazione di pazienti candidati ai **farmaci** modulatori CFTR che hanno dato a tanti **speranza** di una **vita** migliore.

Poi c'è stata la svolta: seppur così giovane, con i suoi diciotto anni, Paolo ha deciso di prendere in mano la sua vita, di discostarsi dalla linea definita dai suoi genitori, di non dipendere più da loro e, pur rimanendo in buoni rapporti, ha deciso di andare a vivere da solo, in un appartamento ubicato in città, in modo da poter frequentare la scuola e lavorare nel fine settimana per potersi mantenere. Questa situazione gli consentiva soprattutto di essere raggiungibile nel caso il telefono squillasse per la chiamata forse più importante della sua **vita**: quella chiamata che gli permetterà di giungere velocemente al Centro Trapianti poiché, con grande **coraggio**, ha **ACCETTATO** di mettersi in lista per il **trapianto** di polmoni.

Questa sua scelta ha inoltre facilitato i suoi genitori ad **ACCETTARE**, pur con **dubbi** e **paure**, di intraprendere il percorso che condurrà anche suo fratello minore, in stato avanzato di malattia, al **trapianto**.

Cosa ha determinato la svolta? Come è stata possibile? Noi operatori abbiamo avuto un ruolo nel facilitare questa decisione?

Posso solo azzardare delle ipotesi. Prendo spunto dalla raccolta di poesie di Guido Passini, paziente seguito dal nostro Centro e deceduto qualche anno fa, che descrive nel suo libro “Io, Lei e la Romagna” la malattia (Lei) come “una bestia che toglie il fiato...come una carogna...Lei ingorda come iena che piano ti macella...in ogni movimento del petto è inciso il suo nome...in ogni colpo di tosse la sua maledizione”. E ancora: “E' dunque questo che chiamano vita?...E' vita ciò che mi succede dentro? Un rumore di ingranaggi sgrassati quasi caduti in disuso, lo sento attrito che piano mi smuove il petto...Annaspando, tento di sollevare la testa per prendere fiato... Ho bisogno di credere in me stesso, nella voglia di vivere, nella forza dell'anima. Ho bisogno di credere di poter risorgere dalle ceneri di questo strazio che mi naviga dentro...Devo stringere i pugni e non permettere che l'anima si involi in un viaggio che sa di vuoto, di freddo.”

Dopo la fase dell'incredulità, del “perché proprio a me?”, dopo l'indifferenza, la rabbia, lo sconforto, subentra la voglia di vivere, “la sete del respiro” e il coraggio di **ACCETTARE** la malattia.

Guido esorta: “Riempi il petto, come una farfalla spiega le ali. Non ti arrendere, inizia a volare” (“Come una farfalla”, lo Lei e la Romagna).

Da qui la svolta per Guido e per tanti come lui e Paolo.

Dalla consapevolezza della malattia nasce una nuova determinazione e aderenza alle terapie che permettono di stare meglio.

Difficile per noi operatori **ACCETTARE** di rispettare le scelte e le decisioni dei nostri pazienti, poiché ognuno di loro è diverso e unico, i loro tempi spesso non coincidono con i nostri. Spesso la chiave per aprire lo scrigno davanti a noi è già nel mazzo che possediamo, dobbiamo solo avere la pazienza di trovare quella giusta.

Sfogliando la mia copia di “Io, Lei e la Romagna” trovo la dedica scritta a penna da Guido: “A Stefania, manipolatrice del fiato, A Stefania che tutte le volte ci prova ad insegnarmi qualcosa...prima o poi ti ascolto...”.

Grazie Guido, **ACCETTERO'** anche io di ascoltare con più attenzione e accogliere ciascuno accompagnando sia le paure per le gioie negate che la felicità per i respiri ritrovati.

Nostro compito non è pensare di confezionare un vestito nuovo, bensì provare, rimodellare, modificare insieme un abito che alla fine sarà ben indossato e favorirà il paziente ad **ACCETTARE** e accogliere la malattia con la consapevolezza che occorre combattere insieme per cercare di poterla vincere.

PSICOLOGA (Francesca Farolfi, Centro fibrosi Cistica - Ospedale Bufalini di Cesena)

QUESTO E' MIO FIGLIO, VIAGGIO VERSO L'ACCETTAZIONE

Ho incontrato Claudia e Marco, i genitori di Luca, durante il primo ricovero in ospedale del loro figlio: il bimbo è stato ricoverato perché non era aumentato di peso dalla nascita ed era molto disidratato. Al primo colloquio non era ancora stata fatta una diagnosi certa di fibrosi cistica, ma tutti i segnali clinici propendevano in tal senso. Li ho incontrati in un momento in cui si alternavano due sentimenti opposti: la **speranza**, visto che ancora non avevano una diagnosi certa, e la **disperazione**, per il futuro incerto e probabilmente di malato cronico del figlio.

Il primo giorno che ci siamo visti mi hanno raccontato del parto, che è stato un po' complicato, del ritorno a casa e della loro felicità per la nascita del bimbo, tutto sembrava normale, finché non sono iniziati i primi segnali allarmanti: il bambino non cresceva e sono stati ricoverati per accertamenti.

Proprio in quei giorni, avevo organizzato un incontro rivolto ai genitori dei bambini affetti da fibrosi cistica della fascia d'età 0-5 anni e ho proposto anche ai genitori di Luca di partecipare, anche se ancora non avevano una diagnosi certa. E' stato un momento molto emozionante in cui soprattutto i genitori dei bimbi che avevano avuto da poco la diagnosi, hanno parlato, hanno raccontato le emozioni che si erano alternate dentro di loro nell'ultimo periodo: la rabbia, la **disperazione**, la paura e il senso di **ingiustizia** che avvertivano. Il confronto con gli altri genitori è stato molto utile per tutti i partecipanti, perché li ha aiutati a superare il senso di **solitudine** e il senso di colpa che provavano ogni volta che pensavano “Perché proprio a me?”, “Ora la mia vita è distrutta”.

Avere sentito i racconti di altri genitori che condividevano pensieri ed emozioni simili ha fatto sentire anche i genitori di Luca accolti e “meno sbagliati”.

Purtroppo il giorno dopo l'incontro è arrivata la conferma della diagnosi di fibrosi cistica: nonostante pensassero di essere preparati, i genitori di Luca hanno sentito il mondo crollargli addosso, la **certezza** della malattia li ha fatti precipitare in un vortice di ansia e paure.

Al primo controllo in ambulatorio, dopo la dimissione, ho incontrato di nuovo Claudia e Marco, li ho subito visti diversi, più sereni, confortati dal fatto che a casa erano riusciti a fare tutte le terapie che gli erano state prescritte durante il ricovero e il bimbo stava crescendo. La mamma mi ha detto di sentirsi più tranquilla avendo la **certezza** della diagnosi perché ora sapeva come doveva comportarsi e quali cure doveva fare ogni giorno per aiutare suo figlio. Claudia mi ha detto: “Per me Luca di un mese fa è **morto**, ora c'è un nuovo Luca che è affetto da fibrosi cistica e io dovrò imparare a volergli bene per quello che è”. Durante la gravidanza ogni donna si crea un'immagine del figlio che porta in grembo, ovviamente immagina solo cose meravigliose per lui e per la sua vita, dal momento che la **speranza** e la gioia sono i sentimenti prevalenti. Purtroppo la fibrosi cistica ha rotto definitivamente l'immagine che si era creata di Luca e della vita con lui. Claudia è stata costretta a costruirsi un'altra idea del figlio e a percorrere il faticoso cammino verso l'**ACCETTAZIONE** della malattia insieme al marito, entrambi si stanno sforzando di non vedere Luca solo come un malato, ma prima di tutto come il loro bambino.

Confrontarmi con una coppia di genitori che deve affrontare l'elaborazione e l'accettazione della diagnosi di una malattia cronica di un figlio, mi permette ogni volta di confrontarmi con la mia immagine di genitorialità e con il modo con cui ho vissuto la nascita di mia figlia. Cerco sempre di mettermi nei panni dei genitori e mi chiedo: “Cosa avrei fatto io al loro posto? Se mi fosse nata una figlia con fibrosi cistica, cosa mi avrebbe aiutato ad **ACCETTARE** questo evento?”. Sono domande che mi pongo sempre e che mi aiutano ad entrare in empatia con i genitori che si affidano a me per essere aiutati a trovare una risposta ai loro mille dubbi e alle loro ansie.

In questa prima fase del cammino di **ACCETTAZIONE** della diagnosi di fibrosi cistica, offro ai genitori uno spazio d'ascolto accogliente e non giudicante, dove dare sfogo alle loro angosce e paure più profonde; inoltre do anche un contenimento ad esse, facendoli stare nel qui e ora, facendogli vedere tutte le parti positive del loro figlio, cercando di infondere loro **speranza**. Non voglio certo sminuire la fatica quotidiana e l'importanza delle terapie, ma cerco di aiutarli ad imparare a gestire al meglio il tempo che dedicano al bambino, cerco di fare capire ai genitori che di fianco al tempo utilizzato per le cure mediche, ci deve anche essere quello, altrettanto importante, impiegato per garantire al figlio tutte le esperienze che lo aiuteranno in una crescita e in uno sviluppo sani ed equilibrati. Non devono essere genitori perfetti, ma devono offrire al figlio amore, presenza e senso di sicurezza, per donargli un bagaglio emozionale adatto per affrontare le sfide della vita.

La vittoria più bella del mio lavoro è sentire come cambiano i racconti sul figlio: all'inizio i colloqui sono incentrati solo sulla fatica della gestione delle terapie e sulla malattia, il figlio quasi scompare, poi pian piano iniziano a raccontarmi della vita quotidiana e dei progressi che ha fatto il bimbo nello sviluppo. In quei racconti capisco che finalmente vedono e riconoscono il loro bambino, la malattia è diventata solo una parte di lui.



1.2 Le storie dei pazienti FC

PAZIENTE (Martina Brunetti, Cesena FC)

ACCETTARE o NON ACCETTARE? Appena nata non ero ancora consapevole di cosa significasse vivere ogni giorno con la Fibrosi Cistica. Fin dai primi giorni di **vita** sono stata trasportata da un ospedale all'altro, ho esplorato sale operatorie, ho incontrato medici, ma ero troppo piccola per potermelo ricordare. In quel momento **ACCETTI, ACCETTI** tutto ciò che accade attorno a te, perché il tuo corpo è troppo piccolo e il pensiero non ancora sviluppato per comprendere ciò che realmente sta succedendo. Poi cresci, inizi a camminare, a parlare, a riconoscere quei volti che sono diventati così familiari, inizi a frequentare gli ospedali diventando sempre più consapevole di ciò che significa crescere e vivere con la Fibrosi Cistica. A quel punto, inizi a trovarti di fronte ad un bivio che si fa sempre più vivido: **ACCETTARE o NON ACCETTARE?** Così inizia la consapevolizzazione della tua **vita** con la Fibrosi Cistica. In casa, ti ritrovi con montagne di **farmaci**, antibiotici, aerosol da assumere giornalmente, sessioni di fisioterapia da fare, inizi a capire sempre di più quanto le tue giornate siano effettivamente molto più piene di cose da fare rispetto agli altri bambini, quindi inizi a farti delle domande, ad esempio: "Ma perché queste cose sono tutte per me?", "Ma tutti i giorni? Non posso saltarne davvero neanche uno?", "E se poi non prendo i medicinali o non faccio la fisioterapia, cosa succede?".

Ricordo che c'è stato un momento della mia **vita**, circa a 10 anni, o forse prima, in cui ho deciso che era arrivato il momento di dare una risposta a tutte queste domande; eh già, la Fibrosi Cistica ci permette di crescere con un certo grado di maturità già in tenera età. Certo, i miei genitori non mi hanno mai lasciato col **dubbio**, sono sempre stati attenti nel darmi le risposte che in quel momento erano adatte a me, ma a circa 10 anni ho capito che era arrivato il momento di andare più a fondo. Avevo iniziato a passare molto più **tempo** in ospedale, facevo sempre più amicizia con medici, infermieri, fisioterapisti, cosicché ho deciso di iniziare ad informarmi in prima persona. Da quando ho iniziato a comprendere cosa significasse davvero vivere con la Fibrosi Cistica, non ho passato nemmeno un giorno senza sorridere, o meglio, ho iniziato a sorridere ancora di più. Ecco, quel sorriso è sempre stato il mio grande "Sì, **ACCETTO!**".

Mi hanno raccontato che fin dalla nascita sono sempre stata una lottatrice, eppure neanche ero cosciente di ciò che stesse accadendo. A 5 giorni di **vita** sono stata sottoposta al mio primo intervento per occlusione intestinale, in seguito al quale mi è stata diagnosticata la malattia. In molti dicono che la Fibrosi Cistica con me non è stata clemente neanche alla nascita, mentre io dico che la Fibrosi Cistica mi ha insegnato a diventare forte, a combattere gli ostacoli sempre a testa alta fin dalla nascita.

Dal momento in cui ho iniziato ad informarmi in prima persona, e quindi a ricevere molte più risposte esaustive a tutte quelle domande citate in precedenza, ho preso sempre più coscienza di quanto fosse importante avere un atteggiamento positivo nei confronti di tutto ciò che mi accadeva ogni giorno. Ho deciso che avrei voluto vedere sempre il bicchiere mezzo pieno, cercando di far forza anche alle persone attorno a me che faticano a vederlo così.

Tra le tante domande che mi ero posta all'età di circa 10 anni c'era anche questa: "Ma come si fa ad aiutare la Fibrosi Cistica?", per scoprire poi che, essendo una malattia degenerativa, è fatica "aiutarla", ma puoi essere aiutato tu a star meglio. Ho capito che per star meglio, dovevo fare sport. Io già ballavo, ho iniziato a ballare all'età di 5 anni e mezzo, ho sempre amato ballare, era parte della mia fisioterapia giornaliera, facevo quasi tutti gli stili di danza, ossia latino americano, caraibico, danze folk romagnole, hip hop e danza moderna. Da quando ho scoperto che ballando potevo "aiutare" la Fibrosi Cistica, ho iniziato a ballare 4/5 volte a settimana, così facendo allargavo la mia cassa toracica, respiravo! Ero **felice**, mi sentivo più viva che mai!

Negli anni, la mia passione per il ballo non è mai svanita, anzi l'esatto contrario, ma non è stato lo stesso per il mio respiro. La malattia mi ha messo di fronte a tante sfide, che, pur avendole vinte sempre tutte, hanno lasciato tanti segni sul mio corpo e nei miei polmoni. Ho dovuto ridurre i miei allenamenti settimanali di danza, il mio corpo si faceva sempre più fragile, provavo **paura**, preoccupazioni, ma ciò che non si è mai indebolito è il mio **coraggio**, la mia voglia di vivere ed il mio grande sorriso.

Ad oggi la qualità della **vita** di tanti malati di Fibrosi Cistica è migliorata moltissimo. Da qualche anno è stato creato un **farmaco** che ritengo sia miracoloso. Questo miracolo è arrivato anche per me, il mio respiro non è più affannoso, finalmente ho capito cosa significa respirare a "pieni" polmoni. Prima di assumere questo **farmaco** avevo quasi l'incubo di andare a letto e svegliarmi la mattina, perché non appena mi stendevo e mi fermavo, il muco si concentrava ancor di più a livello dei polmoni, così tanto che la mattina seguente non mi svegliava la sveglia, bensì la tosse incessante per espellere tutto quel muco. Quando ho iniziato ad assumere il **farmaco** ero una paziente critica, in quanto le mie condizioni di salute non erano affatto buone. La malattia mi stava mettendo **lentamente** al tappeto, ma già dopo i primi giorni dalla prima assunzione del **farmaco**, la tosse pian piano spariva, così come il peso sui miei polmoni: come si fa a non chiamarlo miracolo?!

La mia capacità polmonare è migliorata, non di tantissimi punti, ma se guardo indietro e ripenso a come sono partita, mi sento come se respirassi normalmente, nonostante il mio danno polmonare sia molto esteso.

È vero, questo **farmaco** sta aiutando davvero tantissimi pazienti, ma non tutti, ci sono tantissime mutazioni che necessitano di **farmaci** diversi, per questo motivo è importantissimo sostenere la ricerca, per permettere a tutti quanti di continuare a dire un grande "Sì, **ACCETTO!**".

1.3 Le storie dei familiari FC

MAMMA FC (Emanuela Manuzzi, madre di Martina, Cesena)

Ciao, sono Emanuela, la mamma di una forza della natura, la mia Martina.

Mia figlia ha 25 anni, mentre ero incinta di lei, ho fatto un esame di accertamento, l'amniocentesi, in seguito al quale sono dovuta rimanere a riposo circa una settimana. Durante quella settimana, ho ricevuto una telefonata in cui mi veniva chiesto se volessi fare una

donazione per la Fibrosi Cistica, malattia di cui fino a quel momento non conoscevo l'esistenza; dato che non potevo muovermi da casa per andare a donare, vennero direttamente a casa mia loro stessi.

Venerdì 15 maggio 1998 ho avuto le prime contrazioni alle 7 di mattina e dopo circa 3 ore è nata Martina. Il giorno seguente il medico nota che la piccolina aveva il pancino gonfio, non aveva ancora scaricato il meconio, perciò l'hanno tenuta sotto osservazione tutto il giorno, compresa la notte. Che **tristezza**, ero in camera da sola senza la mia bambina! La domenica mattina Martina è stata portata d'urgenza in ambulanza all'ospedale Sant'Anna a Ferrara, io ed il padre di Martina seguivamo dietro in macchina. Arrivati, il medico visita nostra figlia mettendola a testa in giù, tenendola per i piedi. Che **brutto** vedere la propria figlia in quella situazione! Il mercoledì mattina, Martina subisce il primo intervento all'intestino, durato circa 3 ore: vi lascio immaginare la nostra agitazione ad aspettare in sala d'attesa! Dopo qualche giorno arriva la diagnosi definitiva, in cui scopriamo che ciò per cui la nostra bambina sta già lottando si chiama Fibrosi Cistica. Chissà, era forse un caso che proprio mentre ero incinta mi avessero chiamato per fare una donazione per la malattia?

Quando è arrivata la diagnosi io non conoscevo la malattia, l'avevo sentita nominare solamente durante la chiamata di cui ho parlato precedentemente. Quando mi è stato raccontato cosa comportasse la Fibrosi Cistica, mi era stato detto che la **vita** dei pazienti non avrebbe proseguito a lungo, si **moriva** giovani, all'incirca a 10/12 anni. Potete capire che **disperazione** per me sentire queste parole!

Martina affronta le sue sfide quotidianamente, da quando è nata ha subito diversi interventi e ha avuto problematiche importanti, ma ha sempre combattuto e superato tutti gli ostacoli a testa alta, anche quando sembravano essere invalicabili. Ed oggi, grazie al fatto che la ricerca ha fatto dei miracoli, Martina è rinata.

Sono dell'idea che le malattie possano unire o allontanare, ogni giorno le sfide devono essere affrontate vivendo alla giornata e **ACCETTANDO** la malattia si scopre ogni giorno sempre di più quanto siamo più forti di ciò che realmente pensiamo.

Perciò, posso concludere dicendo solo una cosa: "Figlia mia, ti ho **ACCETTATO** sin dal primo giorno e **ACCETTANDO** te, ho **ACCETTATO** anche la Fibrosi Cistica!"

1.4 Le storie dei volontari FC

MAMMA FC E VOLONTARIA LIFC ("Mamma apprendista FC", LIFC Romagna)

Se la fibrosi cistica fosse un fiume potrei dire di aver navigato entrambe le sponde, se fosse una montagna di averla scalata da entrambi i versanti...

La vigilia di Natale del 2013 arriva la chiamata che conferma la positività del secondo screening neonatale per fibrosi cistica, così mentre impacchettavo gli ultimi regali, io ricevevo una sorpresa tutt'altro che gradita. Ricordo perfettamente i finti sorrisi di quei giorni, la faccia triste spacciata per stanchezza da neomamma, la tutina con la scritta "il mio primo Natale" che ho dimenticato di utilizzare. Il 3 gennaio è stato il nostro primo incontro con il Centro Regionale per la Fibrosi Cistica a Cesena e dopo giorni di smarrimento, finalmente "tra i miei simili" mi sono sentita di nuovo a casa: affidarmi a loro, fin da subito, è stata la mia salvezza, per me ancor prima che per mia figlia. In quei giorni è iniziata quella che io definisco la nostra prima vita con la fibrosi cistica, quella in cui ho pensato che per proteggere mia figlia e garantirle un'esistenza tranquilla avrei dovuto far finta che la fibrosi cistica al di fuori delle mura di casa non esistesse. Perciò per diversi anni non ho raccontato a nessuno di lei, nemmeno agli amici più cari o ai parenti più stretti, tenendomi per me tutto il peso di questa decisione. Si sa però che anche le più grandi certezze vacillano e così un giorno, con la scusa di comprare una felpa, decido di contattare l'associazione Lega Italiana Fibrosi Cistica Romagna: conosco una mamma, poi un'altra, poi un'altra ancora e qualcosa in me si accende. Rinasco così per quella seconda vita con la fibrosi cistica, in cui capisco che **ACCETTARE** la malattia passa attraverso il **NON ACCETTARE** la **tristezza**, la **solitudine**, il lutto, la rabbia, la **paura** e l'autocommiserazione. E non perché tutte queste esperienze vadano rinnegate, ma semplicemente perché esse vanno condivise, affinché diventino mostri meno brutti. Quella felpa poi l'ho comprata anche a mia figlia e ha degnamente sostituito quella famosa tutina natalizia che ora sta in soffitta tra i ricordi.

2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

FAVORIRE LA CONSAPEVOLEZZA: SPAZIO ETICO DEI CURANTI

Spesso riusciamo a mettere a fuoco i concetti, iniziando a riflettere dal loro contrario. Nella narrazione della dott.ssa Spinelli infatti si ricerca il contrario dell'**ACCETTARE** e lo si individua nel verbo "subire": è quindi il binomio attivo/passivo che apre la pista della nostra riflessione, collocando anche il **NON ACCETTARE** tra le azioni che un soggetto può attivamente compiere alla ricerca del proprio benessere.

Non sempre però dietro alla **NON ACCETTAZIONE** c'è una scelta consapevole, in quanto il rifiuto di alcune esperienze ed aspetti della vita può essere anche il frutto di fragilità intrappolate nel cono d'ombra della mente. Forse è proprio questo il punto di biforcazione del sentiero in cui per i curanti si apre uno spazio percorribile ed eticamente rilevante.



Abbiamo più volte riflettuto sulla difficoltà da parte dei sanitari di accettare le scelte non condivise delle persone assistite/familiari: difficoltà che provoca spesso sofferenza e ferite su cui è possibile, e perfino doveroso, versare il balsamo etico del rispetto del diritto all'autodeterminazione. Questo balsamo richiede una grande responsabilità ("saper rispondere" delle proprie scelte), soprattutto in presenza di soggetti minori: occorre valutare/verificare la libertà delle scelte, la capacità decisionale del soggetto ("avente diritto") e il grado di tutela del minore garantito dalle scelte genitoriali. *Facile dictu, difficile factu!*

Qui però non stiamo riflettendo specificatamente su questo e anche se le cose possono essere collegate, vogliamo analizzare l'**ACCETTARE/NON ACCETTARE** come dimensione esistenziale di base, su cui poi possono inserirsi anche specifiche scelte (consenso o dissenso informato).

Questo è uno spazio in cui la psicologia può sicuramente offrire un grande contributo e in cui il lavoro di équipe si può rivelare fondamentale. Occorre però che questo spazio si lasci osservare anche dallo sguardo dell'etica: è **giusto** valicare i confini della **NON ACCETTAZIONE** di una malattia?

L'interesse etico nasce dalla consapevolezza che dall'**ACCETTARE/NON ACCETTARE** scaturiscono delle scelte che si potranno rivelare vantaggiose o dannose.

E' giusto rispettare sempre e comunque i tempi variabili del processo di accettazione, a prescindere dalle conseguenze che ne potrebbero derivare? Alcune scelte ed azioni hanno il carattere della non differibilità e procrastinarle equivale ad una perdita di *chance* non recuperabile.

La storia di Paolo, narrata sia dal medico che dalla fisioterapista, è emblematica sotto questo aspetto.

La **NON ACCETTAZIONE** dei genitori, pur non essendo stata giudicata, **NON** è stata passivamente **ACCETTATA** dai curanti che, nell'interesse del ragazzo, hanno cercato una via d'uscita appena possibile, al compimento dei 18 anni: *"vedo uno spiraglio di luce in quei 18 anni, cioè nella possibilità di un nuovo interlocutore, il paziente, senza dover tentare per l'ennesima volta di convincere i genitori della realtà che rifiutano di vedere. Come speravo, bastano pochi colloqui con Paolo per entrare in sintonia: è come se avesse da tempo aspettato che qualcuno lo rendesse protagonista, per poter 'dire la sua', discostandosi dal punto di vista dei genitori, che indirettamente e inconsapevolmente gli impedivano perfino di poter dire 'sto male'"*.

Credo che questa soluzione non sia nata da zero, ma sia stata perseguita come un obiettivo condiviso dall'équipe e come tale pazientemente attesa.

E' giusto ed utile che il personale sanitario si interroghi in proposito: *"Cosa ha determinato la svolta? Come è stata possibile? Noi operatori abbiamo avuto un ruolo nel facilitare questa decisione?"*

Nella narrazione della fisioterapista troviamo il quesito e anche un'ipotesi di risposta: *"Dalla consapevolezza della malattia nasce una nuova determinazione e aderenza alle terapie che permettono di stare meglio"*.

Lo spazio etico dei curanti, ossia il loro margine doveroso di azione, sembrerebbe essere proprio quello del contribuire al raggiungimento della consapevolezza: *"Nostro compito non è pensare di confezionare un vestito nuovo, bensì provare, rimodellare, modificare insieme un abito che alla fine sarà ben indossato e favorirà il paziente ad **ACCETTARE** e accogliere la malattia con la consapevolezza che occorre combattere insieme per cercare di poterla vincere"*.

Individuata la direzione, condiviso l'obiettivo da raggiungere, resta la difficoltà del "come" raggiungerlo: **"Difficile"** per noi operatori **ACCETTARE** di rispettare le scelte e le decisioni dei nostri pazienti, poiché ognuno di loro è diverso e unico, i loro tempi spesso non coincidono con i nostri. Spesso la chiave per aprire lo scrigno davanti a noi è già nel mazzo che possediamo, dobbiamo solo avere la pazienza di trovare quella giusta".

NON ACCETTAZIONE E NEGAZIONE DEI DIRITTI DEL MINORE

Riflettendo da un punto di vista bioetico, occorre porsi anche questa scomoda domanda: i curanti avrebbero potuto agire diversamente negli anni precedenti la maggiore età di Paolo, quando la non accettazione della realtà ha portato i genitori a negare al figlio le cure più adeguate? *"In seguito, per un periodo di due anni, i suoi genitori **NON** hanno più **ACCETTATO** le cure proposte dal Centro e li abbiamo persi di vista. Le precarie condizioni di salute del figlio li hanno convinti a tornare quando Paolo aveva quasi sedici anni..."*

Come percorrere il sottile confine tra rispetto della volontà genitoriale e tutela della salute del minore? La possibilità di valorizzare la volontà del minore, affiancandolo gradualmente nel processo di emancipazione dalla volontà dei genitori, può precedere i 18 anni anche dal punto di vista giuridico. Credo che questo delicatissimo tema meriti un approfondimento interdisciplinare da parte dei curanti, perché il rischio di diventare "complici" di una violazione dei diritti fondamentali dei minori esiste.

La narrazione della fisioterapista evidenzia il disagio provato: *"Difficile per me, allora giovane fisioterapista, **ACCETTARE** la mancata aderenza alle terapie mediche e fisioterapiche. **Difficile ACCETTARE** il rifiuto alla cura..."*. Questo tipo di difficoltà va sempre **ACCETTATA** con rassegnazione? Il **NON ACCETTARLA**, quali scenari può aprire? (argomenti per possibili corsi di formazione).

DIVENTARE PROTAGONISTI

Le parole della dottoressa evidenziano che per Paolo l'autonomia decisionale e l'accettazione della sua malattia sono state precedute da una fase fondamentale: *"Ora invece, da solo, si sente libero di esprimere come si sente"*. Paolo, *"pur rimanendo in buoni rapporti con i genitori, riconosce di avere una visione molto diversa della realtà e un atteggiamento differente nei confronti della malattia. **ACCETTANDOLA**, è diventato protagonista del proprio percorso di vita"*.

La narrazione della psicologia e della madre di Martina (*"Figlia mia, ti ho **ACCETTATO** sin dal primo giorno e **ACCETTANDO***

te, ho **ACCETTATO** anche la Fibrosi Cistica!”) ci accompagnano dentro scenari profondamente diversi da quelli dei genitori di Paolo: nulla può essere dato per scontato, pertanto per i sanitari, pur potendo contare su competenze acquisite sul campo, c'è sempre la fatica della ricerca di una strada adeguata ad ogni singola storia.

La fatica della relazione di cura deve essere sempre osservata, e pertanto narrata, con uno sguardo capace di cogliere l'insieme e soprattutto quella bellezza che va sempre fatta emergere dalle macerie: *“La vittoria più bella del mio lavoro è sentire come cambiano i racconti sul figlio: all'inizio i colloqui sono incentrati solo sulla fatica della gestione delle terapie e sulla malattia, il figlio quasi scompare, poi pian piano iniziano a raccontarmi della vita quotidiana e dei progressi che ha fatto il bimbo nello sviluppo. In quei racconti capisco che finalmente vedono e riconoscono il loro bambino, la malattia è diventata solo una parte di lui”*.

E se di figli è giusto parlare e su di essi riflettere come tali, la bioetica ci stimola a guardarli sempre come dei soggetti e non degli “oggetti di cura”. Se per Paolo la svolta è sembrata avvenire con la maggior età, per Martina il sentiero della consapevolezza si è aperto molto prima: *“a circa 10 anni ho capito che era arrivato il momento di andare più a fondo. Avevo iniziato a passare molto più tempo in ospedale...cosicché ho deciso di iniziare ad informarmi in prima persona”*.

Quante volte la premura dei genitori (e non solo!) si veste dei panni delle mezze verità, se non addirittura delle bugie! Su questo tema il racconto di Martina è disarmante: *“Da quando ho iniziato a comprendere cosa significasse davvero vivere con la Fibrosi Cistica, non ho passato nemmeno un giorno senza sorridere, o meglio, ho iniziato a sorridere ancora di più. Ecco, quel sorriso è sempre stato il mio grande Sì, **ACCETTO!**”*.

Anche su questo non ci sono regole scritte sulla pietra, ma le narrazioni dei pazienti adulti sembrano andare prevalentemente nella direzione di un grande bisogno di verità, ritenuta fondamentale per poter poi compiere ogni passo successivo di gestione della propria vita e non solo della malattia.

Il contributo della mamma volontaria fa emergere un aspetto interessante: a volte il non dire non è una bugia pietosa, ma una strategia per ritagliarsi e garantirsi uno spazio di vita non contaminato dalla malattia: *“In quei giorni è iniziata quella che io definisco la nostra prima vita con la fibrosi cistica, quella in cui ho pensato che per proteggere mia figlia e garantirle un'esistenza tranquilla avrei dovuto far finta che la fibrosi cistica al di fuori delle mura di casa non esistesse. Perciò per diversi anni non ho raccontato a nessuno di lei, nemmeno agli amici più cari o ai parenti più stretti, tenendomi per me tutto il peso di questa decisione”*.

A volte le strategie sembrano funzionare anche se non corrette, non “giuste” perfino eticamente: siamo pronti a giustificarci proprio in nome della loro presunta efficacia (il fine giustifica i mezzi?). Poi accade qualcosa, non di rado perfino di insignificante, che fa crollare gli equilibri faticosamente raggiunti e difesi: quello è il momento in cui tutto sembra crollare ed invece assistiamo ad una nuova nascita. Il nuovo per nascere sembra dover emergere dalle ceneri, come si narra nel mito dell'araba fenice.

“Si sa però che anche le più grandi certezze vacillano e così un giorno...conosco una mamma, poi un'altra, poi un'altra ancora e qualcosa in me si accende. Rinasco così per quella seconda vita con la fibrosi cistica”.

Vita CON la fibrosi cistica: la fibrosi cistica viene posizionata nel contesto giusto, non è più il soggetto che agisce, decide, dispone di tutto sulla vita degli altri, ma è “declassata” al ruolo di complemento (CON la FC: complemento di unione). Questo è sicuramente un esempio del significato del nome di questa rubrica: “la grammatica della bioetica”.

Al termine di questa analisi è possibile affermare che tutte le narrazioni sembrano aver acceso una luce nella stessa direzione: l'**ACCETTARE**, pur essendo un processo personale che nessuno può vivere al posto nostro, non è percorribile in solitaria e secondo una rotta prestabilita e uniforme. Esso è il frutto di condivisione, di una rete più o meno visibile tra soggetti diversi che agiscono con ruoli e tempi differenti. Attraverso questi scambi inizia a fluire una linfa vitale che pian piano consente di **ACCETTARE** perfino l'inaccettabile.

C'è un ultimo segreto che la volontaria che si definisce “mamma apprendista” ci rivela: il **NON ACCETTARE** è il vero segreto per giungere a quell'accettazione che consente di vivere in pienezza, difendendo la Vita da tutto ciò che la minaccia: *“capisco che **ACCETTARE** la malattia passa attraverso il **NON ACCETTARE** la tristezza, la solitudine, il lutto, la rabbia, la paura e l'autocommiserazione. E non perché tutte queste esperienze vadano rinnegate, ma semplicemente perché esse vanno condivise, affinché diventino mostri meno brutti”*.

La condivisione moltiplica il bene e suddivide, affievolendone il peso, le minacce alla vita: attiva il processo che permette il riconoscimento e la valorizzazione del bello/buono possibile e che contiene l'ansia che sa solo amplificare e anticipare il male, anche quello impossibile.

2.2 Conclusione...in fiaba

Dai contributi ricevuti emerge con chiarezza che la consapevolezza e l'accettazione sono funzionali al BEN-ESSERE: non si tratta tanto di “stare” bene, cosa purtroppo non sempre possibile in presenza della malattia e delle sofferenze ad essa connesse, ma della dimensione molto più profonda dell'ESSERE. Questo BENESSERE rappresenta sicuramente un obiettivo più che uno status, un “orizzonte” a cui tendere, una direzione da seguire, più che un traguardo. Non si tratta quindi di un luogo inaccessibile in presenza di malattia: è una meta interiore e pertanto perseguibile da chiunque, ma solo in prima persona. Il contributo degli altri può costituire un supporto, ma può rappresentare anche un freno, un ostacolo. Ognuno di noi, nel ruolo che gioca nella partita della vita dell'altro, non può sostituirsi a nessuno nelle tappe fondamentali e strettamente personali della costruzione identitaria (dimensione psicologica ed etica), ma può fare enormemente la differenza nel facilitare od ostacolare quel delicato processo.

Come nel precedente numero di *Orizzonti FC*, al termine di queste considerazioni più o meno razionalmente argomentate, vi invito all'ascolto di una fiaba, confidando nella forza del linguaggio metaforico per trasmettere il messaggio principale emerso dai contributi narrativi ricevuti sul verbo **ACCETTARE/NON ACCETTARE**.



PERSONAGGI della FIABA	
Bosco DoReMi	la vita
Note intrappolate FaSol e LaSi	ciò che manca per vivere una buona vita, nonostante difficoltà e sofferenza
Bipedi Coff-Coff	persone affette da FC
Ottava nota Sì	l'accettazione della realtà, anche nei suoi aspetti più difficili
Concerto delle 8 note	vita vissuta in pienezza, grazie alla consapevolezza e all'accettazione

C'era una volta un bosco (intendiamoci: non singoli alberi gli uni accanto agli altri, ma una comunità organizzata, con regole e segreti non facilmente decifrabili). Viandanti di tutti i tipi lo percorrevano: luci, ombre, venti, insetti, uccelli, rettili, mammiferi, funghi e a volte uomini, donne, bambini.

In esso regnava perlopiù un misterioso silenzio, ma all'improvviso poteva capitare di percepire un suono melodioso, capace di trasmettere un'indescrivibile e duratura sensazione di benessere.

Il bosco non chiedeva niente a nessuno, si lasciava attraversare da tutti senza resistenze, preconcetti o condizioni, anche se sapeva bene che non tutti sarebbero stati in grado di fare musica. Musica? Proprio così: il bosco si chiamava DoReMi, ma riusciva a suonare solo al passaggio di chi riusciva a scovare FaSol e LaSi, le note intrappolate nella terra tra le sue radici, liberandole nell'aria ed affidandole al vento.

Con il tempo si sparse voce di questa possibilità e l'idea di ricevere gratuitamente un benessere duraturo, costituiva una forte attrattiva per tanti. In alcuni periodi dell'anno poteva accadere che il bosco brulicasse di un gran numero di esseri viventi intenzionati a dare la caccia alle note nascoste; in altri momenti, soprattutto di notte, i viandanti si facevano più rari, lenti nei movimenti, acuti osservatori dell'ambiente che li circondava, ma anche capaci, a tratti, di fermarsi e chiudere gli occhi per ricercare ancora meglio.

Al bosco DoReMi piace tanto raccontare di quella volta che ospitò dei bipedi parlanti, esseri che oltre alle parole emettevano strani suoni: COFF-COFF... COUGH-COUGH... EHM-EHM.

Quel giorno nell'aria si diffusero onde sonore inaudite: difficile capire se si trattasse di FaSol e LaSi, note burlone, originali, ma soprattutto esigenti e non disposte a concedersi a chiunque.

Alcuni di questi strani esseri avevano sicuramente qualcosa di particolare e il bosco DoReMi si mise in testa di svelare l'arcano: sentiva tra le sue chiome verdeggianti che potevano essere proprio loro i liberatori di FaSol e LaSi. Ogni volta che capitava di udire i rumorosi Coff-Coff si emozionava e sperava, ma poi con il tempo imparò a capire che non tutti erano uguali.

Capitò una notte di "sentire" dei flebili lamenti, delle vibrazioni sottili accompagnate da impercettibili scintillii: non erano lucciole, non erano stelle cadenti, ma piccole perle di acqua e luce lunare. Queste perle solcavano lentamente il volto dei bipedi parlanti che restavano fermi, seduti per terra, con gli occhi chiusi, in dialogo con se stessi o forse con qualcuno di invisibile; poi dal loro volto cadevano sul terreno, raggiungendo in profondità le radici degli alberi. In mezzo ad un silenzio arcano, emersero dei suoni simili alla nota Si: era in realtà una nota mai udita prima, un "si" accentato che si ripeteva in modo ritmico: SI'-SI'... SI'-SI'. In corrispondenza del suono, i bipedi compivano un piccolo movimento verticale con la testa; al bosco DoReMi sembrava che parlassero con se stessi, come per rispondere ad una domanda interna, silenziosa ed impegnativa.

Qualcosa di sacro e di nuovo era avvenuto, DoReMi ne era certo: ecco che dal sottobosco iniziarono a spuntare funghi di ogni tipo, fiori variopinti e profumati, bacche colorate assai invitanti e finalmente riemersero incredule anche FaSol e LaSi.

DoReMi nel raccontare l'evento ogni volta si commuove, perché è consapevole di aver ospitato e partecipato ad un atto creativo, forse il più complesso che si possa immaginare: la vita è fiorita e la musica è risuonata solo quando i bipedi parlanti, di notte, ad occhi chiusi per poter vedere nella profondità di se stessi, hanno pronunciato quel difficile e consapevole "si".

*Un "si" per **ACCETTARE** quella vita che non hanno scelto, ma che si sono ritrovati tra le mani, come la terra del bosco, rendendola fertile e bella con le loro lacrime splendenti di luce lunare.*

In quella notte luminosa e indimenticabile, l'intera vallata fu inondata dai suoni del più bel concerto mai udito: tutte le 8 note erano finalmente insieme e danzavano con i silenzi, sul pentagramma prontamente disteso dagli uccelli notturni tra le fronde degli alberi.

Grazie all'ottava nota accentata che ha liberato FaSol e LaSi dalle loro trappole sotterranee, il bosco ha potuto ritrovare la gioia e con essa la musica.

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



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni

NARRAZIONE E PERCORSO DI CURA: INTERVISTA A DANILA ZUFFETTI, ESPERTA IN MEDICINA NARRATIVA

La Medicina Narrativa (MN) è una metodologia che può diventare parte integrante del percorso di presa in carico clinico assistenziale e che è importante applicare grazie a specifici percorsi formativi e con il supporto di esperti del settore per dare voce alle necessità, timori, emozioni (positive o spiacevoli) legati alle diverse fasi del complesso vissuto di malattia. Abbiamo intervistato la dottoressa Danila Zuffetti, ideatrice e fondatrice di un modello innovativo di Medicina Narrativa in Cure Palliative, formatrice e facilitatrice SIMEN che affianca l'équipe sanitaria con la medicina narrativa sia nel fine vita che nelle cure palliative precoci, lavorando quotidianamente con i pazienti, favorendone il benessere e la qualità di vita e portando avanti una cultura fatta di scelte libere e consapevoli, oltre ad occuparsi di divulgazione e formazione.

Alla luce di questa importante esperienza, ha elaborato il primo modello per l'applicazione della Medicina Narrativa nei contesti di cure palliative, lavoro che ha già divulgato in diverse realtà e congressi su scala internazionale, nell'ottica di favorire l'approccio narrativo ai processi di cura, anche nei momenti più delicati e difficili.

La Medicina Narrativa (MN) non si contrappone a quella basata sulle evidenze, l'ideale sarebbe che le due potessero completarsi e arricchirsi a vicenda; tuttavia, sopravvivono talvolta perplessità, scetticismi e vaghe svalutazioni rispetto all'approccio narrativo in medicina.

“Fateci sapere quando guarirete le polmoniti con le narrazioni”, oppure “chi mi dà il tempo di ascoltare le narrazioni di pazienti e famigliari quando viene contabilizzato il tempo da dedicare alla visita?” sono solo due esempi di possibili obiezioni. In base alla sua esperienza, come si può favorire l'adesione dei professionisti sanitari al movimento che intende integrare la narrazione all'assistenza medica?

La medicina narrativa deve e può integrarsi con la medicina basata sulle evidenze, in quanto la prima può facilitare la seconda in una presa in carico globale e maggiormente efficace, favorendo cure sempre più personalizzate e appropriate al paziente.

Non si tratta di perdere tempo, ma di saperlo utilizzare in modo qualitativo e proficuo. Quante volte le persone rimandano di non essere state ascoltate attentamente dall'operatore e/o di non aver verbalizzato informazioni importanti che talvolta potrebbero essere utili per conoscere il quadro clinico generale? Questo implica il fatto che vi siano un dispendio di tempo e di risorse che potrebbero essere ridotti se si imparassero ad utilizzare delle specifiche competenze comunicative. Non si possono curare polmoniti con la medicina narrativa, ma la modalità e l'ascolto con cui, il medico o chi se ne occupa, comunica con il malato, genera un impatto diverso sullo stesso e sulla famiglia, migliorando la compliance.

Se pensiamo anche all'ambito della ricerca, è rilevante conoscere la storia dettagliata della persona per accrescerne la qualità e la durata di vita.

Inoltre, è necessario fornire strumenti narrativi adeguati ad affrontare le situazioni di fatica e di difficoltà che si possono creare anche negli operatori, riducendo così il *burn out* e creando comunanza.

La L.n. 219/2017, Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento, che tutti i cittadini dovrebbero conoscere, all'**Art 1 comma 8**, sottolinea quanto il tempo della comunicazione sia tempo di cura. Tuttavia, per fare in modo che ciò avvenga e integrare la narrazione nei contesti di cura, è fondamentale che vi siano innanzi tutto informazioni chiare e competenti in materia, sensibilizzazione e formazione.

La MN non consiste solo in una generica esortazione ai professionisti affinché abbiano la buona volontà di ascoltare le storie dei pazienti, è in realtà un metodo clinico-assistenziale a tutti gli effetti con una sua rigorosa cornice teorica e i suoi strumenti di intervento. Lei applica un modello innovativo di MN, ci può spiegare più nel dettaglio in che cosa consiste e quali sono nella pratica clinica gli strumenti e gli indicatori di efficacia che utilizza?

È sempre importante sottolineare che la medicina narrativa non può essere improvvisata, non è una chiacchierata e non è una seduta terapeutica. Richiede un'adeguata formazione di base e continua, ma soprattutto deve essere messa in pratica quotidianamente in modo corretto.

Come sopraccitato, ho fondato un modello innovativo di Medicina Narrativa per le cure palliative, laddove per cure palliative non si intende solo il fine vita, ma **un approccio che migliora la qualità della vita dei malati e delle loro famiglie**, pertanto applicabile in diversi contesti di fragilità e malattia.

Tale modello prevede la mia presenza, in qualità di esperta di medicina narrativa, all'interno dell'équipe, sia vedendo quotidianamente i pazienti sia occupandomi della formazione in materia, utilizzando le tecniche proprie della medicina narrativa e quelle delle cure palliative. Nel caso del mio modello l'équipe interdisciplinare valuta le necessità del paziente e successivamente, anche attraverso stimoli come testi, poesie e immagini, si innesca un percorso di dialogo, ma anche di fiducia

e alleanza con il paziente, che diventa funzionale al suo benessere.

Ciò è possibile solo grazie a un lavoro di équipe in cui vi sono collaborazione e scambio con i vari professionisti, che mi segnalano i pazienti che potrebbero necessitare di un percorso di medicina narrativa, avendo ben presente che non si tratta di un'attività di volontariato, che è molto diversa. Talvolta sono io che intercetto alcuni pazienti, che ritengo siano idonei a svolgere il percorso, confrontandomi con la psicologa e con il resto del team.

Mi reco poi in Hospice o al domicilio del paziente, in cui avviene il primo incontro conoscitivo, che di solito diventa già l'inizio del percorso insieme, seguendolo fino a quando le condizioni cliniche lo permettono, accompagnandolo insieme ai colleghi, fino al decesso. Le informazioni di diversa natura che emergono dal percorso di medicina narrativa, vengono rimandate alle varie figure di riferimento e analizzate. Il modello prevede che, oltre all'analisi e al lavoro con le narrazioni, vengano applicate delle scale validate in cure palliative.

Il modello di medicina narrativa in cure palliative, che è stato presentato in diversi congressi internazionali, vuole mostrare come si sia concretamente raggiunta una prospettiva integrata e interdisciplinare. Il lavoro mira ad inserirsi in altre realtà e pratiche future, ponendo l'accento sulla qualità della vita dei pazienti, mostrando come l'integrazione tra medicina e scienze umane possa essere fondamentale sia per i pazienti stessi che per tutti gli esperti coinvolti nei trattamenti. Il modello attualmente è in fase di deposito marchio.

Ci può descrivere un'esperienza clinica con un paziente o una famiglia rispetto alla quale si sente di dire che avere proposto l'approccio narrativo ha consentito di ottenere gli esiti sperati, ovvero una migliore compliance terapeutica e maggiori autodeterminazione e consapevolezza del paziente?

Ci sono molti episodi significativi che potrei riportare e che hanno contribuito a migliorare il percorso di presa in carico delle persone malate. Penso a un paziente giovane che non riusciva a esprimere né a parlare alla moglie e ai figli piccoli di ciò che provava e ciò che voleva concretamente nella quotidianità, ma attraverso un percorso di medicina narrativa è riuscito a narrare le volontà e i suoi desideri, arrivando a scrivere delle lettere molto toccanti per loro.

Ricordo un'altra paziente che, gradualmente e attraverso il percorso di medicina narrativa, è riuscita a far emergere le proprie potenzialità e a capire che poteva sentirsi ancora utile, nonostante il glioblastoma l'avesse immobilizzata su un divano o in carrozzina. Gli stimoli che le sono stati dati le hanno permesso di narrare dei racconti che parlassero di cura e di malattia, da donare ai bambini della scuola primaria, lasciando così memoria di sé, sensibilizzando le nuove generazioni e influenzando sul proprio benessere.

Ricordo episodi in cui la medicina narrativa ha facilitato la verbalizzazione dell'angoscia o del dolore molto forte, permettendo così ai colleghi medici, infermieri e psicologi di conoscere tali aspetti e di intervenire nella maniera più appropriata possibile.

Una parte importante del metodo narrativo ha anche a che vedere con la supervisione dei professionisti sanitari, nella direzione di favorire appropriatezza e condivisione nel processo di cura. Ci vuole raccontare sia eventuali criticità che esperienze promettenti nel suo rapporto con gli operatori sanitari?

Occupandomi spesso di formazione in tale ambito, mi reco in molti ospedali, fondazioni, associazioni e capita di trovare persone reticenti al metodo o al laboratorio che dovranno svolgere, credo che sia del tutto normale. Una cosa che mi ha insegnato la medicina narrativa è di saper accogliere anche la diffidenza dell'altro, facendolo stare nell'esperienza e viverla, ma soprattutto ascoltandolo. La maggior parte delle volte anche gli operatori reticenti, abbassano le difese, si sentono compresi, si rendono conto che spesso il loro sentire, sia a livello professionale sia personale, è anche il sentire dell'altro; pertanto, si crea comunanza e si creano comunità narrative.

Importantissimo è saper dare valore alle esperienze delle varie figure professionali e porre attenzione al benessere degli operatori, utilizzando la medicina narrativa come opportunità per prendersi cura di sé e degli altri.

Un tema di rilevanza attuale è proprio quello che attiene la formazione degli operatori; ad oggi in Italia i piani di studio universitari non prevedono moduli che approfondiscano il tema della MN. Che percorso si sentirebbe di suggerire a medici, infermieri, psicologi, fisioterapisti che vogliono intraprendere un serio percorso formativo?

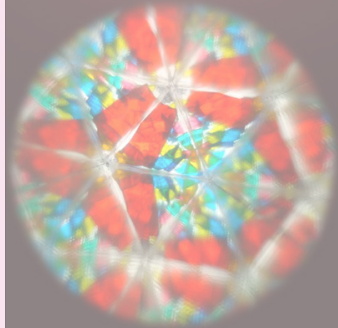
Come in tutti gli ambiti, chi intende approfondire la medicina narrativa per poi praticarla, deve avere una seria e valida formazione in merito e aggiornarsi continuamente. Non si può pensare di improvvisare dei corsi di medicina narrativa o titolarsi esperti, avendo seguito un piccolo corso o avendo letto qualche libro o addirittura non avendola mai praticata. Tutto è importante, ma se affiancato a un buon percorso formativo e alla pratica.

Attualmente vi sono dei master e dei percorsi universitari di alcune discipline che hanno inserito nel loro piano di studi la medicina narrativa e questo è un primo passo verso il riconoscimento dell'importanza di tale disciplina in ambito accademico.

Gli enti e i professionisti interessati possono scegliere di avvalersi di professionisti seri che si occupano di medicina narrativa per approfondire e sviluppare l'argomento all'interno delle proprie sedi.

In Italia, inoltre, è presente la Società Italiana di Medicina Narrativa che offre seminari e corsi di approfondimento molto seri e validi.

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



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

THE EFFECT OF INHALED HYPERTONIC SALINE ON LUNG STRUCTURE IN CHILDREN AGED 3-6 YEARS WITH CYSTIC FIBROSIS (SHIP-CT): A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, CONTROLLED TRIAL

Tiddens HAWM, Andrinopoulou E-R, Davis SD, Rosenfeld M, Ratjen F, Kronmal RA, Stukovsky KDH, Dasiewicz A, Stick SM, on behalf of the SHIP-CT Study Group

Lancet Respir Med 2022; 10:669-678 (doi: 10.1016/S2213-2600(1)00546-4)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

La terapia inalatoria con soluzione ipertonica al 7% è da decenni uno dei pilastri del trattamento del paziente affetto da FC sin dai primi anni di vita. È noto come il suo utilizzo sia correlato ad un significativo miglioramento di LCI nel bambino in età pre-scolare, mentre è poco noto il suo impatto sul danno polmonare strutturale. Lo studio di Tiddens *et al.* è proprio mirato a valutare gli effetti di questa terapia sull'andamento delle TC del torace nei pazienti con FC dai 3 ai 6 anni. Ben 116 pazienti sono stati arruolati in questo studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco, che ha coinvolto Centri europei, australiani e nordamericani.

I soggetti sono stati suddivisi in 2 gruppi:

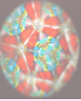
- Gruppo A (56 pz): trattamento con salbutamolo seguito da ipertonica al 7%
- Gruppo B (60 pz): trattamento con salbutamolo seguito da soluzione fisiologica 0.9%

Entrambi i gruppi hanno eseguito il trattamento inalatorio per 2 volte al giorno per 48 settimane e sono stati sottoposti a 2 TC torace, una all'inizio, una al termine dello studio. Oltre a questo erano previste misurazioni biometriche e questionari sulla qualità della vita ad ogni visita e misurazione di LCI secondo calendario (vedi Disegno dello Studio).

Screening	Arruolamento	Settimana 12	Settimana 24	Settimana 36	Settimana 48
Peso/Altezza	Peso/Altezza	Peso/Altezza	Peso/Altezza	Peso/Altezza	Peso/Altezza
LCI	LCI		LCI		LCI
	TC torace				TC torace
CFQ-R	CFQ-R	CFQ-R	CFQ-R	CFQ-R	CFQ-R

Tabella I – Disegno dello Studio

L'outcome principale dello studio era la variazione dello score PRAGMA-CF (indice diretto di severità del danno polmonare valutato con TC) a 48 settimane dall'inizio del trattamento. Il PRAGMA-CF medio a 48 settimane era 0.88% nel gruppo in ipertonica al 7% e 1.55% nel gruppo in fisiologica, per cui gli autori hanno concluso che l'inalazione di ipertonica al 7% ha un



effetto positivo sui cambiamenti strutturali che hanno luogo nei polmoni dei bimbi affetti da FC rispetto alla semplice isotonica.

COMMENTO DEL CLINICO

È noto in letteratura ormai da molti anni come il danno polmonare strutturale esordisca precocemente nel bambino affetto da FC, decorrendo spesso in maniera paucisintomatica e quindi piuttosto subdola. L'individuazione di fattori predittivi che permettano di riscontrare precocemente la progressione della malattia polmonare è stato negli ultimi anni uno dei filoni di ricerca più interessanti in FC: LCI in questo senso è sicuramente una delle tecniche più affidabili, anche perché permette di avere dati relativi alla disomogeneità strutturale polmonare senza sottoporre il bambino a radiazioni ionizzanti.

Uno degli aspetti più controversi di questo studio, a tal proposito, è proprio l'esposizione dei pazienti in studio a ben 2 TC torace a distanza di meno di un anno, che non rappresenta un elemento di prassi clinica per i pazienti FC di quell'età.

D'altro canto uno studio come questo, semplice e ben disegnato, ci permette di avere dati significativi circa l'impatto di un trattamento di larghissimo utilizzo in FC, come le soluzioni ipertoniche, che hanno dimostrato di avere un effetto strutturale rilevante in un'ampia coorte di pazienti in età prescolare. Il risultato è peraltro considerevolmente positivo non solo sull'incidenza e l'estensione delle bronchiectasie, lesioni patognomoniche e notoriamente presenti nel bambino FC già molto precocemente, ma anche sulla presenza di air trapping.

Oltre agli aspetti relativi all'efficacia del trattamento, è utile sottolineare come ipertonica al 7% sia stata anche complessivamente ben tollerata, essendo stato necessario solo in 2 pazienti su 56 sospendere il trattamento per intolleranza (tosse).

Alla luce di quanto osservato, i dati raccolti dal gruppo di studio hanno confermato il potenziale preventivo dell'impiego precoce di ipertonica al 7% nel bambino affetto da FC, anche nelle forme paucisintomatiche, ed il suo ottimo profilo di tollerabilità anche in età pre-scolare.

Federico Cresta, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale G. Gaslini, Genova
(federicocresta@gaslini.org)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Si propone qui di seguito una sorta di check list per l'analisi di studi randomizzati.

Referenza completa dello studio

- Setting (luogo fisico, città, Stato)
- Chi sono gli autori
- Conflitti di interesse

- Obiettivo
- Pazienti/Patologia (aggiungere commento)
- Intervento studiato (aggiungere commento)
- Intervento di Controllo (aggiungere commento)
- Otcomes misurati (primario e secondari) (aggiungere commento)

- Disegno (aggiungere commento)
- Tipo di Randomizzazione
- Nascondimento della sequenza di randomizzazione
- Cecità
- Durata follow up (aggiungere commento)
- Perdite al follow up
- Analisi statistica, Altro tipo di analisi?

- Principali risultati (del reclutamento e dell'intervento). Quali sono? (aggiungere commento)
- Trasferibilità dei risultati alla nostra realtà
- Conclusioni degli autori (sono coerenti con l'obiettivo e con i risultati?)

- Ulteriori commenti

Da questa check list proviamo a estrarre le principali domande riguardanti il metodo di conduzione dello studio:

- Disegno
- Tipo di Randomizzazione
- Nascondimento della sequenza di randomizzazione
- Cecità
- Durata follow up
- Perdite al follow up
- Analisi statistica

• Disegno

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, a gruppi paralleli

• Tipo di Randomizzazione

I partecipanti idonei sono stati randomizzati con rapporto 1:1 alla soluzione salina ipertonica (trattamento) o alla salina isotonica (controllo) sulla base di blocchi permutati casuali. La randomizzazione è stata stratificata per età (36-54 mesi e 55-72 mesi) e, in Europa, anche per paese. Le caratteristiche all'inizio dello studio erano generalmente ben bilanciate tra i gruppi (a parte la percentuale di air trapping, più alta nel gruppo della soluzione salina isotonica).

• Nascondimento della sequenza di randomizzazione

La randomizzazione era eseguita attraverso un sistema di siti web, con centro di coordinamento centrale (Seattle, WA, USA). Ogni centro partecipante ha avuto accesso a un programma di randomizzazione online, che ha fornito il numero del lotto o del kit dello studio direttamente al farmacista del sito.

• Cecità

I partecipanti, le famiglie, i coordinatori dello studio e i ricercatori non erano a conoscenza del trattamento assegnato, fino all'inizio dell'analisi dei dati. Il farmaco in studio distribuito a ciascun centro è stato identificato solo con un identificativo del lotto o del kit. Gli unici ad avere accesso alla conoscenza del tipo di trattamento erano il produttore e lo statistico presso il centro di coordinamento dei dati. I farmacisti e il personale dello studio erano all'oscuro del tipo di trattamento. I centri e i pazienti sono stati informati dell'assegnazione del trattamento dopo il completamento dell'analisi.

• Durata del follow up

Follow up di 48 settimane.

• Perdite al follow up

Il tasso medio di aderenza al trattamento è stato di 0,90 (IC 95% 0,86–0,94) nel gruppo della soluzione salina ipertonica e di 0,93 (0,90–0,95) nel gruppo della soluzione salina isotonica.

12 pazienti hanno abbandonato lo studio:

- 7 nel gruppo della soluzione salina ipertonica [2 intolleranti al farmaco in studio, 2 non hanno sopportato il carico del trattamento e 3 persi al follow-up]
- 5 nel gruppo della soluzione salina isotonica [3 non hanno sopportato il carico del trattamento e 2 persi al follow-up].

• Analisi statistica

L'outcome primario era la differenza tra i due gruppi nella % di "PRAGMA-CF Disease", misurata dalla TAC del torace a 48 settimane (Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for Cystic Fibrosis - PRAGMACF), aggiustata per i valori di % di malattia al basale e l'età al basale. È stata valutata la riproducibilità intra-osservatore e inter-osservatore per i punteggi PRAGMA-CF.

Il calcolo della dimensione del campione era basato su un campione casuale di 50 bambini di età compresa tra 4 e 6 anni da un precedente studio di coorte (AREST CF Perth). 120 partecipanti (60 per gruppo) erano sufficienti per rilevare una differenza assoluta tra i due gruppi pari a 1,44% (differenza relativa 28%) nella proporzione di malattia a 48 settimane con alfa = 0,05 e una potenza dell'80%, prevedendo una quota di abbandono del 20%.

È stata condotta un'analisi intention-to-treat. Dati sintetizzati come media (e dev standard) o mediana (e relativo range interquartile).

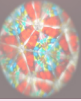
Commenti finali

Gli autori sostengono nell'introduzione che "la soluzione salina ipertonica al 7% per via inalatoria migliora la clearance muco-ciliare compromessa¹³ nelle vie aeree dei bambini con fibrosi cistica aumentando il liquido superficiale delle vie aeree e migliorando la reologia del muco.^{14,15}

(Ref 15: Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. **Clinical practice guidelines** from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2016; **137**: e20151784)

Possiamo chiederci se alla luce di questo fosse eticamente ammissibile, per documentare le alterazioni strutturali alla TAC, lasciare i bambini del gruppo di controllo senza la migliore terapia per quasi un anno. Viene comunque dichiarato che i comitati etici di ciascun centro partecipante hanno approvato lo studio.

Per quanto riguarda i risultati, la % di malattia a 48 settimane era circa il 57% più alta nel gruppo con soluzione salina isotonica rispetto al gruppo con soluzione salina ipertonica. La percentuale media di malattia PRAGMA-CF a 48 settimane era 0,88% (IC 95% 0,60-1,16) nel gruppo con soluzione salina ipertonica e 1,55% (1,25-1,84) nel gruppo con soluzione salina



isotonica (differenza media 0.67%, IC 95% 0.26–1.08; $p=0.0092$). I clinici dovranno decidere se questa differenza, al di là della significatività statistica, sia rilevante dal punto di vista del paziente. In ogni caso la decisione sull'adozione della ipertonica verrebbe presa sulla base dei dati clinici, anche se questo studio non avesse mostrato differenze strutturali a livello polmonare.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Lo studio in oggetto parte da un precedente studio (SHIP-001) che ha dimostrato l'effetto positivo dell'inalazione della soluzione salina ipertonica al 7% sul miglioramento del LCI in bambini di età compresa tra i 3 e i 6 anni affetti da Fibrosi Cistica e si propone di valutare se l'utilizzo della soluzione ipertonica può determinare anche un miglioramento sulla struttura parenchimale polmonare.

Per farlo utilizza come tecnica di *imaging* il gold standard per valutare le alterazioni morfologiche parenchimali polmonari, ossia la TC torace.

L'obiettivo primario è stato valutare la differenza tra due gruppi di pazienti (trattati con soluzione salina ipertonica e con soluzione salina isotonica per 48 settimane) nella percentuale di volume polmonare totale occupato da malattia (%disease) misurato tramite TC eseguita al baseline (visita di arruolamento) e dopo 48 settimane di trattamento. Si tratta del primo studio che dimostri l'efficacia di un intervento terapeutico nel cambiare la struttura parenchimale polmonare in bambini di età 3-6 anni con FC.

La soluzione salina ipertonica aumenta la clearance mucociliare perchè aumenta il liquido sulla superficie delle vie aeree e ciò migliora l'eliminazione del muco. Poichè è stato dimostrato che a 5 anni dal 55 al 84 % dei bambini ha bronchiectasie e dal 45 al 76 % ha intrappolamento aereo alla TC, il periodo migliore per iniziare trattamenti che riducano o evitino alterazioni parenchimali irreversibili è sotto i 6 anni.

A mio giudizio i punti di forza dello studio sono i seguenti:

- La metodica di scansione ha previsto un protocollo nel range considerato low-dose (equiparabile all'esposizione a cui si è sottoposti in 15 mesi per il solo fatto di abitare in questo pianeta), standardizzato per ogni singolo scanner utilizzato nei diversi centri partecipanti allo studio.
- Ai pazienti è stato riservato un training adeguato (svolto più volte: al momento della visita di screening, al momento dell'arruolamento e nelle successive settimane 24, 36 e 48 dello studio), con lo scopo di ottenere la massima collaborazione nello svolgere correttamente le acquisizioni in inspirio ed espirio, fondamentali per una corretta valutazione delle alterazioni parenchimali polmonari.
- Il metodo di score scelto, PRAGMA-CF, è stato elaborato perchè gli altri sistemi esistenti di scoring non erano abbastanza sensibili o riproducibili per quantificare alterazioni strutturali polmonari precoci e molto lievi in pazienti con FC; questo sistema inoltre è in via di automatizzazione e questo lo renderebbe più facilmente applicabile. La principale misura di outcome del PRAGMA-CF è la % di malattia polmonare, cioè la proporzione di volume polmonare occupata da alterazione delle vie aeree; tale percentuale di malattia è un predittore per lo sviluppo successive di bronchiectasie.
- Tutti gli esami TC sono stati considerati di qualità sufficiente per l'analisi, con risultati migliori alla seconda indagine (48 settimane) rispetto alla prima al baseline (prevedibile dato il maggior training dei pazienti e la minor componente di ansia).
- È stata riscontrata una eccellente affidabilità intra- e inter-osservatore.
- Il numero di pazienti è stato scelto in base a specifici criteri per soddisfare la numerosità del campione necessaria agli scopi statistici prefissati, ossia per individuare differenze tra baseline e post-trattamento < 1.44%. Il numero finale richiesto era 50 pazienti: i due gruppi effettivi contavano 49 e 55 pazienti.
- Il volume polmonare, parametro fondamentale per valutare le bronchiectasie, ottenuto alla TC dopo 48 settimane (più controllabile rispetto a quello eseguito al baseline per maggior training del paziente) è stato aggiustato rispetto al baseline per i parametri età del paziente e % di malattia, in modo da evitare errori di valutazione.

I limiti dello studio

- alcune TC (7 in Australia) sono state eseguite in sedazione; alcuni training sono stati eseguiti con lo spirometro, altri senza l'utilizzo di questo strumento ma solo con le indicazioni dell'operatore: questo potrebbe condizionare e differenziare il risultato finale della scansione).
- l'effetto della soluzione salina ipertonica potrebbe essere stato sottostimato nel caso in cui anche la soluzione salina isotonica abbia un'azione sulla clearance mucociliare e quindi di conseguenza sul miglioramento del quadro TC parenchimale polmonare.
- potrebbe essere stato sottostimato il volume di intrappolamento aereo perchè le scansioni in espirio sono state eseguite alla FRC (Functional Residual capacity) e non al volume residuo (difficile da ottenere nei bambini di età 3-6 anni).

Considerazioni:

- Lo studio dimostra che il trattamento con soluzione salina ipertonica per 48 settimane migliora non solo la funzionalità polmonare ma anche l'andamento delle alterazioni parenchimali polmonari misurate alla TC torace in bambini con FC di età 3-6 anni, rispetto alla soluzione salina isotonica (sia nella % di malattia che per subscore relativi

- a bronchiectasie e intrappolamento aereo); considerato che in molti paesi i bambini, in particolare sotto i 6 anni, non hanno accesso alla terapia con modulatori, questo risultato giustifica l'utilizzo due volte al giorno della terapia con soluzione salina ipertonica, come metodo efficace e poco dispendioso, perciò raccomandabile nei pazienti giovani in particolare per quei pazienti che non hanno accesso a terapia con modulatori.
- Anche in questo studio è stato valutato l'effetto dell'ipertonica sul LCI; avendo meno pazienti rispetto al precedente studio SHIP (105 versus 150) non ha potuto validare statisticamente i precedenti risultati, seppur paragonabili; poichè LCI è sensibile soprattutto alle variazioni delle piccole vie aeree, valida indirettamente il risultato che la soluzione salina ipertonica migliora il parametro intrappolamento aereo nelle CT eseguite in espirio.
 - I risultati dello studio sottolineano inoltre l'importanza di includere, nei clinical trials sull'effetto di terapie in pazienti FC di età < 6 anni, sia misure di outcome sulla funzionalità polmonare che della struttura parenchimale polmonare.
 - il protocollo utilizzato per l'acquisizione dell'imaging TC, considerando il training a cui sono stati sottoposti i pazienti, la modalità di esecuzione dell'esame, la standardizzazione tra centri in base allo scanner e la dose erogata per rimanere nei parametri della low dose, sarebbe applicabili anche nei centri italiani; questo permetterebbe di ottenere ciò che da anni è fonte di discussione, quale l'uniformità di esecuzione delle indagini TC. A tale proposito ci sono in corso lavori volti a creare un protocollo standardizzato e indipendente dai diversi brand, in modo da uniformare gli esami acquisiti tra i diversi centri FC.

Silvia Bertolo, Radiologia, Ospedale di Treviso
 (silvia.bertolo@gmail.com)

EMBEDDED SPECIALIST PALLIATIVE CARE IN CYSTIC FIBROSIS: RESULTS OF RANDOMIZED FEASIBILITY CLINICAL TRIAL

Kavalieratos D, Lowers J, Moreinnes LT, Hoydich ZP, Arnold RM, Yabes JG, Richless C, Ikejiani DZ, Teuteberg W, Pilewski JM

J Palliat Med 2023; 26(4):489-496 (doi: 10.1089/jpm.2022.0349)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

L'intervento dello specialista in Cure Palliative nell'assistenza al paziente terminale, e non solo, riveste un indubbio valore, in quanto una gestione ottimale del sintomo "dolore" ha un impatto significativo sulla qualità della vita e sul contenimento della sintomatologia. Nonostante l'incidenza elevata e le conseguenze dirette e indirette del dolore nel paziente FC, il ruolo del palliativista non è stato ancora studiato e codificato nella gestione di questa patologia.

L'obiettivo dello studio dei ricercatori USA è stato proprio quello di testare il coinvolgimento di uno specialista in Cure Palliative nella gestione del paziente FC (Vedi Tabella). Si tratta di uno studio pilota monocentrico, randomizzato, finalizzato ad un confronto tra un approccio standard ed uno associato a periodiche visite (ambulatoriali, eventualmente convertibili in contatto telefonico) da parte di specialisti della palliazione.

TABLE 1. PROTOCOLIZED TOPICS FOR INTERVENTION VISITS

Visit	Topics
1	Build rapport Demystify PC Set visit agenda Focused physical and emotional symptom management Explore prognostic awareness Introduce advance care planning and PREPARE website
2	Set visit agenda Focused physical and emotional symptom management Check in regarding proxy and advance directive status Explain that advance care planning will be focus of visit 3
3	Set visit agenda Physical and emotional symptom management Goals of care and advance care planning using advance directive pamphlet Prognostic understanding
4	Set visit agenda Assess coping strategy and resilience resources Physical and emotional symptom assessment Advance care planning follow-up Provide contact information for outpatient PC

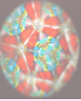
PC, palliative care.

Sono stati arruolati 50 pazienti (dei 65 contattati originariamente) adulti, affetti da FC, con compromissione respiratoria significativa (ppFEV1 <50%), riacutizzazioni respiratorie frequenti (>2 ricoveri nell'ultimo anno), O2dipendenti o ventilati in NIV. Sono stati valutati l'accettazione del programma e i benefici che ne sono conseguiti, mediante l'utilizzo di test sulla qualità della vita e misurazione di outcome clinico-funzionali.

La percentuale di accettazione dello studio è stata molto alta (77%) e soprattutto solo 5/50 pazienti hanno abbandonato lo studio in corso d'opera (percentuale di permanenza pari all'88%). Il grado di soddisfazione è stato elevatissimo, basti pensare che più del 97% dei partecipanti raccomanderebbe lo stesso tipo di approccio ad altri pazienti con FC.

COMMENTO DEL CLINICO

Lo studio presentato avvalorava l'utilità dell'intervento degli esperti in cure palliative nell'iter terapeutico degli adulti affetti da FC. Queste figure professionali



vengono già interpellate in molti casi dai Centri FC, spesso solo nelle fasi terminali della vita del paziente, e comunque raramente in maniera sistematica ed organizzata.

Sappiamo bene quanto il sintomo “dolore” accompagni il paziente sin dall’epoca infantile: basti pensare al dolore procedurale correlato ai vari interventi cui i soggetti con FC vengono sottoposti, ai dolori addominali ricorrenti, al dolore toracico associato alla tosse cronica o ad episodi infettivi intercorrenti. Questo sintomo spesso compromette la qualità della vita e può andare a limitare la qualità dei trattamenti fisioterapici, riducendo di fatto l’aderenza alle terapie e la loro efficacia.

Interpellare un esperto in terapia antalgica, e farlo in modo tempestivo e precoce, può avere ricadute importanti sulla salute a medio e lungo termine, in quanto l’impiego di tecniche antalgiche, farmacologiche e non, migliora la qualità della vita e di conseguenza anche l’accettazione dei trattamenti proposti.

L’intervento del palliativista, esattamente come nel trial sopra riportato, non deve essere limitato al paziente ospedalizzato, ma anzi risulta ancora più efficace se realizzato mediante visite ambulatoriali, domiciliari e soprattutto con interventi di telemedicina, che possono avere ricadute pratiche sui problemi quotidiani riportati dal paziente.

Uno dei punti di forza dello studio è sicuramente l’istruzione che il personale medico-infermieristico esperto in Cure Palliative ha ricevuto prima dell’avvio dello studio (circa 10 ore di training riguardo la storia naturale del paziente FC, i trattamenti usuali, la gestione dei sintomi acuti e cronici). La formazione su FC è infatti cruciale al fine di creare figure pronte ad approcciare questo tipo di paziente, che spesso presenta peculiarità specifiche dal punto di vista clinico ed anche psicologico. L’ingresso di una figura “esterna”, ma comunque formata riguardo la patologia, può anche in qualche modo spezzare la visione totalmente incentrata sul Centro FC, visto spesso come “risolutore” di qualsiasi problematica e quindi aumentare le opzioni terapeutiche e le professionalità a disposizione del paziente stesso.

Federico Cresta, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale G. Gaslini, Genova
(federicocresta@gaslini.org)

IL PARERE DEL METODOLOGO

L’obiettivo di questo studio clinico era valutare la fattibilità, l’accettabilità e l’efficacia percepita di un intervento di cure palliative specialistiche (PC) integrato, per pazienti con FC avanzata: oltre alle cure abituali, era prevista l’aggiunta di quattro visite trimestrali protocollate da parte di un infermiere palliativista.

Misure di outcome primarie erano: 1. Fattibilità dell’intervento misurato da: tasso di ammissibilità, tasso di approccio al consenso, tasso di approccio all’arruolamento, tasso di sessioni di intervento perse, tasso di dati mancanti sugli esiti riportati dai pazienti. 2. Accettabilità dell’intervento misurato da: percentuale di partecipanti che approvano l’intervento come accettabile. 3. Efficacia percepita dell’intervento misurato da: percentuale di partecipanti che sostengono di ritenere che l’intervento sia stato benefico. 4. Fedeltà all’intervento (compliance).

Misure di outcome secondario, a 0, 3, 6, 9 mesi: 1. Qualità della vita del paziente: questionario sulla fibrosi cistica (CFQ-R); 2. Umore del paziente: cambiamento di umore rispetto al basale utilizzando l’Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). 3. Stile di coping: cambiamento nello stile di coping rispetto al basale utilizzando il Brief COPE. 4. Soddisfazione: variazione della soddisfazione rispetto al basale utilizzando FAMCARE-PI3. 5. Carico sintomatologico: variazione del carico dei sintomi rispetto al basale utilizzando la Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS).

Risultati: l’intervento sembra abbastanza fattibile, dei 65 soggetti approcciati ben 50 (77% sono stati randomizzati all’intervento (n=25) o alle cure abituali (n=25). Nessun partecipante si è ritirato, cinque sono stati persi al follow-up e due sono deceduti (ritenzione dell’88%). Nel gruppo di intervento, 23 su 25 hanno completato tutte le visite di studio; Il 94% ha affermato che l’intervento non è stato gravoso e il 97,6% lo consiglierebbe ad altri con FC. Oltre il 90% delle visite di studio ha affrontato argomenti prescritti dal manuale di intervento.

Si tratta dichiaratamente di uno studio pilota che tende a misurare variabili quali il tasso di randomizzazione, la misura del completamento delle visite previste dall’intervento, la completezza dei dati raccolti, le valutazioni dei partecipanti sull’accettabilità e sui benefici dell’intervento e la continuità dell’erogazione dell’intervento.

Per tutti gli endpoint secondari, nel protocollo dello studio (NCT02668575, in clinicaltrials.gov) era presente la seguente frase: “a causa della natura pilota di questo studio, questa misura non sarà utilizzata per valutare l’efficacia dell’intervento”.

Non mi è dunque chiaro lo scopo di avere randomizzato i pazienti, dal momento che per saggiare la fattibilità non era necessario un gruppo di controllo; e gli esiti riportati non danno informazioni su eventuali differenze tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

L’articolo di Kavalieratos fa una proposta di intervento di cure palliative, inserito nella routine dei controlli ambulatoriali trimestrali del Centro FC di Pittsburgh (1). Prima di entrare nel merito, voglio riportare la definizione dell’OMS di cure palliative: “Un approccio che migliora la qualità della vita dei malati e delle loro famiglie che si trovino ad affrontare problematiche associate a malattie inguaribili, attraverso la prevenzione e il sollievo della sofferenza per mezzo di un’identificazione precoce e di un ottimale trattamento del dolore e di altre problematiche di natura fisica, psicologica, sociale e spirituale”. Quindi una attenzione a tutti

gli aspetti della persona e del suo contesto familiare per migliorarne la qualità di vita anche quando all'orizzonte si prospetta il fine vita a causa di una malattia inguaribile. Se si escludono le malattie oncologiche, questa prassi è poco applicata nel nostro paese, benché diverse malattie respiratorie croniche abbiano un impatto crescente sulle strutture sanitarie e sulla mortalità.

Solo recentemente anche negli USA la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) ha proposto un documento di consenso sull'applicazione delle cure palliative nelle persone con fibrosi cistica (FC) e l'articolo di Kavalieratos può considerarsi una applicazione pratica del documento di consenso (2, 3). La definizione di cure palliative, assunta dalla CFF e riferita alla fibrosi cistica, ha un'accezione più ampia di quella dell'OMS: "*Palliative care focuses on reducing physical and emotional symptoms and improving quality of life for people with CF throughout their lives. Palliative care occurs alongside usual treatments...*". Occorre guardare al miglioramento della qualità di vita durante tutto il decorso della malattia, fin dalla nascita e perciò le cure palliative si inseriscono nel trattamento abituale della malattia. Coerentemente a ciò, si distinguono cure palliative primarie, quelle erogate dal medico specialista FC o meglio dal team FC, e le cure palliative specialistiche, che intervengono su richiesta del team FC per necessità complesse che richiedono competenze specialistiche e comunque quando il trapianto d'organo è considerato una opzione terapeutica o viene rifiutato dalla persona con FC (2).

Una raccomandazione del consenso riguarda la necessità di discutere con la persona con FC ed i suoi famigliari l'"*advance care planning*", cioè l'anticipazione delle scelte terapeutiche, nel caso non vi fosse la possibilità di prendere decisioni volontarie per l'insorgenza di complicanze o la necessità di sedazione. Anche in Italia la legge 219 del 22.12.2017 regola la possibilità per ciascun individuo, specie se affetto da una malattia cronica ingravante, di fornire le "*disposizioni anticipate di trattamento*" (DAT), dopo essere stato ben informato dal suo team di cura sulle diverse opzioni diagnostiche e terapeutiche nel caso di aggravamento della malattia (4). Il documento di consenso nordamericano sottolinea inoltre la necessità di collaborazione e discussione tra gli specialisti di cure palliative ed il team FC o del Centro Trapianti, ma anche il bisogno di formazione dei membri del team FC sui contenuti delle cure palliative. Il sistema di verifica che le cure palliative siano pianificate in accordo alle necessità individuali consiste nella compilazione annuale da parte della persona con FC di un questionario ad hoc, l'*Integrated Palliative Care Outcome Scale* (IPOS), peraltro non validato nella fibrosi cistica.

Lo screening di problemi comportamentali come l'ansia e la depressione o delle necessità individuali che richiedono un approccio di cure palliative è sempre attuato negli USA da questionari più o meno complessi e tra loro integrabili. Certamente questi strumenti sono importanti ma i risultati dei questionari rischiano di essere poco compresi e valorizzati dal team e, soprattutto, si corre il rischio di una mancanza di supporto adeguato ai problemi sollevati. Manca infatti nel team FC dei Centri FC nordamericani la figura dello psicologo, il professionista che, anche utilizzando strumenti come i questionari, dà un seguito analitico e di presa in carico ai problemi psicologici, emotivi, individuali sollevati (5). L'intervento degli specialisti delle cure palliative nell'esperienza descritta da Kavalieratos entra nel merito degli "*emotional symptoms*" e del loro trattamento e questo prendersi carico della sfera emotiva è sottolineata come positiva dalle persone con FC nelle interviste. Gli specialisti delle cure palliative si occuperebbero perciò di problematiche che in Europa sono delegate agli psicologi.

La proposta organizzativa proposta, che implica un intervento diretto e organizzato degli specialisti di cure palliative, trova almeno due altri limiti. Il primo è quello di offrire una consulenza specifica anche in assenza di vero "stress", direi meglio di "sofferenza", poco prevedibile dai parametri clinici usuali, se non utilizzando strumenti o professionisti ad hoc. Lo conferma il dato di un basso numero di persone con FC che affrontano l'"*advance care planning*". Potrebbe essere considerato uno scarso risultato dell'esperienza nord americana il fatto che solo 5-6/25 persone con FC entrano nel merito dell'"*advance care planning*".

Il secondo è quello che l'inserimento di specialisti delle cure palliative nella routine di un Centro FC deve fare i conti con il carico organizzativo per quella realtà specialistica.

Per le ragioni sopra menzionate un modello assistenziale come quello proposto da Kavalieratos non è fattibile nel nostro paese. Nei Centri FC europei va piuttosto valorizzata la risorsa di professionisti come gli psicologi, che insieme agli altri membri del team, si fanno carico delle problematiche psicologiche e identificano le risorse per favorire l'adattamento alla malattia, sin dalla diagnosi ed in ogni fase della sua evoluzione (5). Questi professionisti potranno richiedere il supporto degli specialisti delle cure palliative quando particolari sintomi sono causa di sofferenza difficile da trattare o nella fase di inserimento nella lista d'attesa per il trapianto quando le decisioni non sono facili, così come non lo è la comprensione della prognosi. Questo è anche il momento dove è necessaria la discussione sulle "*disposizioni anticipate di trattamento*": in questo contesto complesso l'intervento di diversi specialistici può favorire una visione più ampia ed informata della realtà, che si dovrà affrontare (3, 6, 7).

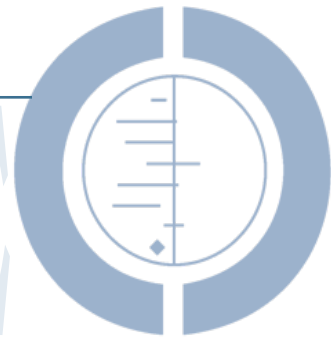
Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC
(cesarebraggion.133@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

1. Kavalieratos D, Lowers J, Moreines LT, et al. Embedded specialist palliative care in cystic fibrosis: results of a randomized feasibility clinical trial. *J Palliat Med* 2023; 26:489-496, doi: 10.1089/jpm.2022.0349
2. Kavalieratos D, Georgiopoulos AM, Dhingra L, et al. Models of palliative care delivery for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed Consensus Guidelines. *J Palliat Med* 2021; 24:18-30, doi: 10.1089/jpm.2020.0311
3. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2020; 19:344-354, doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.015
4. https://www.gazzettaufficiale.it/gazzetta/serie_generale/caricaDettaglio?dataPubblicazioneGazzetta=2018-01-16&numeroGazzetta=12
5. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros* 2014; 13:S3-S22, doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.009
6. Delbon P, Cacace S, Conti A. Advance care directives: citizens, patients, doctors, institutions. *J Public Health Res* 2019; 8:1675, doi: 10.4081/jphr.2019.1675
7. <https://www.regione.toscana.it/-/biotestamento>

MEDICINA DELLE EVIDENZE

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



DAL CYSTIC FIBROSIS DATABASE (CFDB): STATO NUTRIZIONALE NON ADEGUATO, COSA FARE?

IL CASO

Giulia ha 5 anni e le è stata diagnosticata la fibrosi cistica (FC) in forma completa (interessamento polmonare e pancreatico) alla nascita, in quanto risultata positiva allo screening neonatale. Nonostante l'appetito vorace, Giulia ha sempre avuto problemi di crescita fin dalla nascita con percentili di peso ed altezza al di sotto del 10° fino all'età di due anni cui i medici hanno cercato di porre rimedio modificando la supplementazione con estratti pancreatici ed adeguando una dieta ipercalorica all'età. Dall'età di due anni il suo stato di malnutrizione era caratterizzato da un BMI < 10° percentile. Dal punto di vista respiratorio la piccola ha presentato colonizzazione cronica da *Stafilococco aureus* dai 6 mesi di vita e colonizzazione intermittente da *Pseudomonas aeruginosa* non mucoide dall'età di due anni. In media ha presentato due episodi di riacutizzazioni respiratorie per anno a carico delle basse vie ed un episodio di polmonite documentato anche radiologicamente a tre anni. All'età di 5 anni persiste uno stato nutrizionale non adeguato (percentile del BMI = 13.22, quindi classificata a rischio di malnutrizione) e si assiste ad un progressivo peggioramento del quadro respiratorio che obbliga la piccola a frequenti ricoveri in ospedale per trattamenti con antibiotici per via endovenosa. Giulia ha un assetto genetico (N1303K/2184insA) per il quale non è previsto accesso alla terapia con farmaci modulatori. Il team di cura che segue Giulia intende migliorare il suo stato nutrizionale.

Quali evidenze suggerisce la letteratura per il miglioramento dell'introito calorico in età pediatrica?

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 “calorie supplements” nella barra di ricerca (che aiuta a comporre la parola). CFDB fornisce 3 risultati: 2 Cochrane Reviews, due “Other Reviews”, 1 studio 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 “calorie supplements”, vengono segnalate due schede sintetiche, con i seguenti titoli

- ORAL CALORIE SUPPLEMENTS FOR CYSTIC FIBROSIS
- GENERAL NUTRITION RECOMMENDATIONS IN CYSTIC FIBROSIS

Riportiamo qui di seguito i risultati della ricerca.

Background

1) Monitoraggio dello stato nutrizionale

Nella FC è ben noto che un buono stato nutrizionale e il suo continuo monitoraggio influiscono favorevolmente sulla progressione della malattia polmonare e in generale sulla prognosi. Numerosi studi hanno documentato come la malattia polmonare e la sopravvivenza nei bambini e negli adulti correlava inversamente con il grado di malnutrizione. L'insorgenza della malnutrizione in FC è sicuramente multifattoriale: un basso intake di calorie, un più elevato dispendio energetico, un turnover aumentato degli acidi grassi essenziali, l'insufficienza pancreatica esocrina ed endocrina, l'infiammazione intestinale, l'alterato pattern del microbiota intestinale, la ridotta secrezione di bicarbonati sono gli elementi principali che predispongono allo stato di malnutrizione.

In un lavoro pubblicato nel 2012 Kalnins e Wilschanski avevano sottolineato l'importanza del mantenimento di un buono stato nutrizionale, grazie anche all'intervento di un dietista esperto del settore nel contesto del team multidisciplinare dedicato alla FC. In particolare, l'adeguata valutazione dello stato nutrizionale a tutte le età, la supplementazione con vitamine liposolubili alle dosi raccomandate, la terapia sostitutiva con enzimi pancreatici nei soggetti con insufficienza pancreatica a dosi fisse e la sorveglianza dell'apporto nutrizionale in alcune condizioni cliniche complesse (dolori addominali ricorrenti, diabete, riduzione della densità minerale ossea, gestione del trapianto polmonare, gravidanza) possono contribuire al mantenimento di un buono stato nutrizionale.

2) Interventi nutrizionali

Nel 2018 la European Cystic Fibrosis Society (Castellani C et al, 2018) ha sottolineato come modifiche comportamentali individualizzate o interviste motivazionali ai genitori e/o pazienti sono indispensabili per migliorare l'aderenza alla dieta, all'assunzione di sodio e di enzimi pancreatici al fine di mantenere uno stato nutrizionale adeguato.

Una revisione del 2019 (Colombo C et al) ha ribadito in particolare come lo squilibrio energetico derivante da una non corretta composizione della dieta, così come la non aderenza alle raccomandazioni nutrizionali, e alla corretta somministrazione degli estratti pancreatici incidono sull'adeguatezza dell'apporto calorico. Una sorveglianza regolare, con l'aiuto di esperti, specifica per età, comprensiva di un dietista dedicato come parte integrante del team di cura, anche in particolari situazioni cliniche difficili (per esempio, paziente con pneumopatia severa in attesa di trapianto bipolmonare), è parte integrante della cura dei soggetti con FC per mantenere un adeguato supporto nutrizionale.

Queste raccomandazioni sono state ulteriormente aggiornate da un gruppo di esperti australiani (van der Haak N et al, 2020) e ribadite in una recente review (Zani EM et al, 2023).

3) Farmaci modulatori del CFTR

Come riportato recentemente (Southern K et al, 2023) (Bass R, 2021) l'avvento di nuovi farmaci mirati alla correzione del difetto della proteina CFTR ha contribuito a migliorare lo stato nutrizionale dei pazienti FC, e i parametri antropometrici, nonché il controllo di condizioni specifiche tra cui il metabolismo degli acidi biliari, la funzione pancreatica, il dispendio energetico, la disbiosi intestinale, il pH del piccolo intestino e l'infiammazione intestinale. I dati di letteratura sono a favore di un avvio precoce della terapia con modulatori della CFTR poiché il loro uso nei pazienti più giovani determina la correzione della curva di crescita e ripristina parzialmente l'insufficienza pancreatica. D'altra parte, l'uso precoce dei modulatori potrebbe ridurre le richieste di supplementazione di sale e delle vitamine liposolubili.

Problemi rilevanti ("Issues")

Integratori calorici orali

Stabilire se ci sono prove di efficacia in termini di: i) aumento dell'apporto calorico giornaliero; ii) miglioramento dell'apporto nutrizionale; iii) miglioramento degli indici nutrizionali; iv) miglioramento della funzionalità polmonare; v) miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita; vi) e per identificare qualsiasi effetto avverso associato all'uso di questi integratori

Nutrizione enterale

Valutare se l'alimentazione enterale con sondino naso-gastrico o gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), quando indicata: i) migliora lo stato nutrizionale; ii) migliora la funzione respiratoria; iii) migliora la qualità della vita; iv) non è correlato ad effetti avversi

Nutrizione parenterale (NP)

Valutare se NP in FC: i) migliora lo stato nutrizionale; ii) migliora la funzione respiratoria; iii) migliora la qualità della vita; iv) non è correlato ad effetti avversi

Che cosa sappiamo ("What is known")

Uno studio di meta-analisi (Woestenenk JW, 2013) sugli approcci terapeutici alla malnutrizione nella FC che confrontava l'effetto dell'integrazione orale, della nutrizione enterale, della nutrizione parenterale e dell'intervento comportamentale sull'aumento di peso prima e dopo il trattamento ha concluso che tutti gli interventi si sono dimostrati efficaci nel produrre aumento di peso nei pazienti con FC. L'intervento comportamentale sembra essere altrettanto efficace nel favorire l'aumento di peso nei pazienti con FC quanto una procedura medica più invasiva.

I. Integratori calorici orali

Una Cochrane review del 2015 (Francis Damian K et al) ha valutato l'effetto degli integratori calorici proteici orali nei bambini con FC. Tre studi sono stati inclusi, ma i risultati non sono stati in grado di trarre alcuna conclusione sulla base dei dati limitati. Nei bambini con FC moderatamente malnutriti un approccio appropriato alla gestione dello stato nutrizionale potrebbe essere l'uso di consigli dietetici e monitoraggio dei parametri auxologici. Gli integratori alimentari possono essere utilizzati, ma non devono essere



considerati una parte essenziale della cura (Turk D et al, 2016).

Una Cochrane review (Smith Rosalind L, 2017) ha valutato l'effetto delle integrazioni orali in bambini e adulti con FC. Tre RCT su 21 studi per un totale di 131 pazienti moderatamente malnutriti, di età compresa tra 2 e 15 anni, sono stati analizzati mettendo a confronto l'uso di integratori calorici orali per almeno un mese con nessun intervento specifico o consulenza nutrizionale aggiuntiva. Solo uno studio ha riportato che le persone che assumevano integratori consumavano molte più calorie a 12 mesi rispetto alle persone che ricevevano solo consigli dietetici. La revisione concludeva che non ci sono state differenze significative tra le persone che hanno ricevuto integratori o solo consigli dietetici per qualsiasi parametro nutrizionale o di crescita come peso, altezza, indice di massa corporea, z-score o altri indici di nutrizione o crescita, così come per la funzionalità polmonare, né sono stati registrati effetti avversi sull'apparato digerente o sui livelli di attività.

Le integrazioni caloriche orali, solitamente sotto forma di latte fortificato o succhi di frutta o semplici fonti energetiche, vengono utilizzate per aumentare l'apporto calorico giornaliero totale e migliorare l'aumento di peso. Tuttavia sono costosi e si teme che possano ridurre la quantità di cibo consumato e non migliorare l'apporto energetico complessivo. **Gli integratori orali dovrebbero essere utilizzati come calorie aggiuntive in un periodo limitato nel tempo o temporaneamente come sostituti del pasto per i pazienti malati con malnutrizione moderata**, come suggerito dagli standard di cura della European Cystic Fibrosis Society (Castellani C et al, 2018).

2. Nutrizione enterale (NE)

Una sola Cochrane review (Conway S et al, 2015) non ha potuto includere nessuno dei 38 studi sulla NE, a causa del numero ridotto di partecipanti arruolati, del disegno degli studi e dei dati incompleti riguardanti gli esiti primari e secondari.

Uno studio retrospettivo osservazionale (Shabbir S et al, 2014) condotto a Manchester ha confrontato i cambiamenti di peso e FEV₁ in 53 pazienti adulti CF che ricevevano uno dei 3 interventi per prevenire la perdita di peso a 6 e 12 mesi: i) gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), ii) terapia steroidea orale (megestrol acetato-MA) o iii) alimentazione con sondino nasogastrico (NG). Tutti e 3 gli interventi sono stati ugualmente efficaci nel migliorare lo stato nutrizionale misurato dall'aumento di peso e possibilmente per stabilizzare la funzione polmonare. La piccola dimensione del campione e la mancanza di un gruppo di controllo impediscono di trarre conclusioni robuste.

In uno studio retrospettivo caso-controllo (Khalaf RT, 2018) che ha confrontato pazienti FC che hanno ricevuto gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) (n=20) con un gruppo di controllo che non ha ricevuto PEG (n=40) la funzione polmonare ha mostrato una tendenza a rimanere stabile nel tempo tra i pazienti con FC che ricevono PEG nonostante la mancanza di differenze significative nel BMI. Potrebbe esserci un effetto favorevole della PEG sulla funzione polmonare indipendentemente dalle variazioni del BMI.

Non è possibile trarre conclusioni riguardo al ruolo di NE sullo stato nutrizionale. Tuttavia, alcuni studi hanno riportato un aumento dell'apporto energetico totale con conseguenti miglioramenti significativi del peso corporeo, dell'altezza e della velocità di crescita in altezza, della funzione respiratoria (in particolare, uno studio ha riportato un tasso più lento di declino della funzione respiratoria e riduzione del numero di infezioni che portano a un minor numero di ricoveri ospedalieri) e della qualità della vita (tutti gli studi hanno riportato un miglioramento dell'attività fisica, ma un impatto negativo sull'immagine corporea).

Pochi effetti avversi sono stati registrati come nausea transitoria, vomito (principalmente associato a tosse), pienezza mattutina con perdita di appetito, dolore addominale, feci molli, irritazione del naso e della gola (in caso di alimentazione nasogastrica) e irritazione del sito di gastrostomia.

La nutrizione enterale viene abitualmente utilizzata in molti centri per la fibrosi cistica in determinate condizioni, per esempio **quando la percentuale di peso per altezza è inferiore all'85%, o la perdita di peso persiste per un periodo superiore a due mesi o quando non vi è nessun aumento di peso per due o tre mesi consecutivi in bambini di età < 5 anni o da sei mesi in bambini di età > 5 anni**. I supplementi nutrizionali somministrati tramite sondino nasogastrico (NG)/nasodigiuale (NJ) possono essere utili in individui con malnutrizione moderata per un periodo di tempo limitato.

In generale, la letteratura riporta che sia l'alimentazione con sondino nasogastrico che gastrostomica è ben tollerata dalle persone con FC.

3. Nutrizione parenterale (NP)

Non sono disponibili studi controllati che misurano gli effetti di tale intervento.

La NP a breve termine può aumentare il peso corporeo, lo spessore della plica cutanea del tricipite e la circonferenza muscolare del braccio medio. Gli effetti della NP con alto contenuto di lipidi e aminoacidi sono inconcludenti per quanto riguarda il suo impatto sulla funzione respiratoria, la tolleranza all'esercizio o le infezioni ricorrenti. Tuttavia, **la NP è raccomandata nei pazienti gravemente malnutriti con FC**.

Quali quesiti ancora aperti ("Unresolved questions")

Integratori calorici orali

Nessuno studio ha riportato gli effetti degli integratori orali su alcuni parametri di crescita misurati giornalmente, settimanalmente o in un altro intervallo di tempo. Nessuno studio ha riportato misure di esito del comportamento alimentare.

Gli integratori energetici proteici orali nella gestione a breve termine delle persone con FC e perdita di peso acuta dovrebbero essere valutati in futuri RCT. Sarebbe anche importante definire l'effetto dell'apporto calorico orale per la gestione nutrizionale a lungo termine negli adulti con FC e/o malattia polmonare avanzata.

Nutrizione enterale

I medici devono bilanciare i possibili benefici potenziali con la natura invasiva e il costo delle procedure e dei prodotti coinvolti per ciascun individuo.

Nutrizione parenterale

L'indicazione per la NP si basa su esperienze aneddotiche a breve termine. Non è possibile trarre conclusioni sull'effetto della NP a lungo termine.

COMMENTI FINALI

Il caso di Giulia riporta uno scenario clinico che da alcuni anni è sempre meno frequente grazie al contributo della diagnosi precoce mediante lo screening neonatale. Esistono tuttavia alcuni casi complessi, come quello della piccola, che già precocemente assumono un carattere di invasività, nonostante gli interventi terapeutici. Come si evince dall'analisi della banca dati pochi sono gli studi controllati randomizzati o studi di metanalisi che rispondono allo specifico quesito di come migliorare l'apporto calorico nei casi di malnutrizione. Nessuno studio randomizzato ha dimostrato l'efficacia clinica dell'uso degli integratori orali, e solo casi selezionati possono giovare dell'intervento della nutrizione enterale o parenterale nelle situazioni di grave malnutrizione. Piuttosto, la disponibilità in letteratura di linee guida, raccomandazioni e standard di cura, oltreché di pareri di esperti, consentono ai clinici di identificare i corretti comportamenti nella gestione dell'apporto alimentare in FC. Per tutte le persone affette da Fibrosi Cistica, e quindi anche nel caso di Giulia, **il ruolo del dietista è indispensabile** per monitorare costantemente lo stato nutrizionale ed adattare di volta in volta programmi individualizzati specifici per l'età, monitorando più frequentemente i parametri auxologici e di laboratorio nei primi 12 mesi di vita. I valori di riferimento dei parametri di crescita sono ben definiti per ogni fascia di età, e la traiettoria longitudinale di crescita consente di individuare precocemente eventuali condizioni di rischio che gli standard di cura e le linee guida internazionali hanno ben delineato. In particolare,

- un percentile del BMI fra il 10 e il 25 per i soggetti di età >2 anni,
- o una perdita di peso negli ultimi 2-4 mesi
- o nessun aumento di peso negli ultimi due mesi

rappresentano le condizioni in cui si valuteranno interventi di supplementazioni dietetiche per via orale, riservando la scelta di interventi più invasivi (via enterale/parenterale) alle condizioni di malnutrizione moderata/severa.

È indispensabile inoltre che il dietista condivida con il team di cura la gestione di eventuali comorbidità, quali alterata motilità intestinale, malattia da reflusso gastro-esofageo, alterazioni del metabolismo glicidico, malattia epatica, che possono interferire in età pediatrica sullo stato nutrizionale basale e sull'intake energetico.

L'apporto nutrizionale ottimale deve costituire una parte integrante nel trattamento della Fibrosi Cistica. Una corretta e precoce valutazione deve iniziare il più presto possibile dopo la diagnosi mediante screening neonatale al fine di determinare una migliore funzione polmonare e dei parametri di crescita. L'obiettivo oggi non è solo quello di consigliare una dieta ad elevato contenuto di calorie attraverso i macronutrienti, in particolare i grassi, ma una dieta bilanciata di elevata qualità, in aggiunta al controllo del malassorbimento mediante la corretta assunzione di estratti pancreatici, alle dosi e nei tempi giusti, con particolare attenzione all'apporto di vitamine liposolubili e di elettroliti e minerali quali il sodio, il ferro, il calcio, lo zinco. I dosaggi devono essere individualizzati per età, stato clinico basale ed eventuali complicanze.

Sicuramente, l'avvento dei farmaci modulatori e il loro uso precoce, quando possibile, consentiranno di ridurre il rischio della malnutrizione, mitigando il danno pancreatico già insorto nella vita fetale e prevenendo o ritardando ulteriore danno nei bimbi più piccoli. Gli studi di "real-world" potranno fornire a lungo termine informazioni più dettagliate sui meccanismi fisiologici che i differenti modulatori mettono in atto nel controllo dello stato nutrizionale. La non disponibilità per Giulia di avere, al momento, accesso alle nuove cure impone una più stretta sorveglianza del comportamento alimentare, della corretta e adeguata assunzione di estratti pancreatici, vitamine e minerali, ed un attento monitoraggio di eventuali comorbidità.

Natalia Cirilli, Valeria Raia, Laura Minicucci, Donatello Salvatore, Alessio Daniele, Roberto Buzzetti (robuzze@gmail.com)

CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: F. Ascenzoni



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

I batteri sono frequentemente sottoposti all'azione selettiva di fagi, virus che infettano i batteri, e antibiotici. Le nostre conoscenze dell'impatto di queste due importanti forze evolutive sulla fitness del batterio, ovvero sulla sua capacità di sopravvivenza, pur essendo ancora limitate, ci stanno mostrando una interessante relazione tra l'acquisizione della resistenza ai fagi e la riduzione della fitness. Quest'ultima si può manifestare con una ridotta capacità del batterio a resistere all'azione degli antibiotici. Questo compromesso evolutivo si basa su specifiche modificazioni molecolari che, se da un lato rendono il batterio resistente al fago, dall'altro lo sensibilizzano all'azione degli antibiotici.

Nel lavoro che vi raccontiamo per "La capsula del tempo" gli autori indagano questo duplice fenomeno arrivando a confermare che la co-evoluzione batterio-fago è effettivamente in grado di aumentare la sensibilità ad alcuni antibiotici, anche se altri non sembrano variare. I risultati di questo e altri studi aprono la strada ad una nuova frontiera della terapia fagica, ovvero mirata alla ri-sensibilizzazione dei batteri all'azione degli antibiotici. Questa strategia potrebbe essere, in tempi brevi, applicata per il trattamento delle infezioni da ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* resistenti a più, o a tutti, gli antibiotici disponibili aiutandoci a superare questo stallo nella disponibilità di farmaci antibatterici che stiamo vivendo e che si preannuncia sempre più grave negli anni futuri.

Gli autori del commento all'articolo riportato sono entrambi in attività presso il Dipartimento di Biologia e Biotecnologie C. Darwin dell'Università di Roma, Sapienza.

Phage Resistance Evolution Induces the Sensitivity of Specific Antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1

Guanhua Xuan, Hong Lin, Jiuna Kong, Jingxue Wang

Microbiol Spectr. 2022 Oct 26;10(5):e0135622, doi: 10.1128/spectrum.01356-22

Pseudomonas aeruginosa è un batterio Gram-negativo con un genoma di grandi dimensioni che gli conferisce una grande versatilità metabolica e un'elevata adattabilità ai cambiamenti ambientali (1). Inoltre, esso è in grado di acquisire resistenze contro uno o più farmaci dando origine al fenomeno della multiresistenza (Multi Drug Resistance, MDR), una delle maggiori minacce per la salute pubblica del nostro tempo (2). Nonostante nuove classi di antibiotici siano state scoperte, solo pochi di essi arrivano al paziente. Ad oggi, quindi, permane l'urgente bisogno di sviluppare nuovi approcci per il trattamento delle infezioni da *P. aeruginosa* (3, 4).

La terapia con i fagi si presenta come una promettente alternativa all'uso di antibiotici convenzionali per il trattamento delle infezioni batteriche MDR (5). Tuttavia, il suo utilizzo resta ancora di difficile applicazione a causa della capacità dei batteri di sviluppare rapidamente la resistenza ai fagi. Alcuni ricercatori, studiando i batteri resistenti ai fagi, hanno osservato che la resistenza si affiancava anche a variazioni della capacità proliferativa e della virulenza del batterio stesso (6). Analogamente, sono state descritte variazioni in sistemi molecolari che rendono il batterio più sensibile agli antibiotici. Queste scoperte hanno fatto ipotizzare l'esistenza di una sorta di "compromesso evolutivo" che si stabilisce in quei batteri che hanno acquisito la resistenza ai batteriofagi e contemporaneamente si sono sensibilizzati all'azione degli antibiotici.

Un particolare caso di "compromesso evolutivo" è stato descritto a carico di alcune proteine della superficie del batterio che sono coinvolte nella resistenza agli antibiotici. Nello specifico si tratta di proteine che fungono da recettori per i fagi,

ma sono anche parte del complesso sistema delle pompe di efflusso la cui attività rende il batterio resistente agli antibiotici. Pertanto, l'inattivazione di questo tipo di proteine avrebbe un duplice risultato: i) rendere il batterio resistente al fago perché viene a mancare il recettore per il fago; ii) ri-sensibilizzare il batterio agli antibiotici perché, disattivando le pompe d'efflusso, viene meno il trasporto fuori della cellula batterica degli antibiotici stessi (7,8).

Nel lavoro che vi presentiamo, Xuan e collaboratori (2022) esaminano un ceppo derivato di *P. aeruginosa* (PAO1-R1) resistente ai fagi vB_Pae_QDWS e vB_Pae_W3. Come è possibile notare nella figura 1A, il batterio parentale, PAO1, mostra la formazione di zone di lisi (frecche bianche) quando infettato con entrambi i batteriofagi; al contrario, non si notano placche quando i due fagi sono usati per infettare il mutante PAO1-R1.

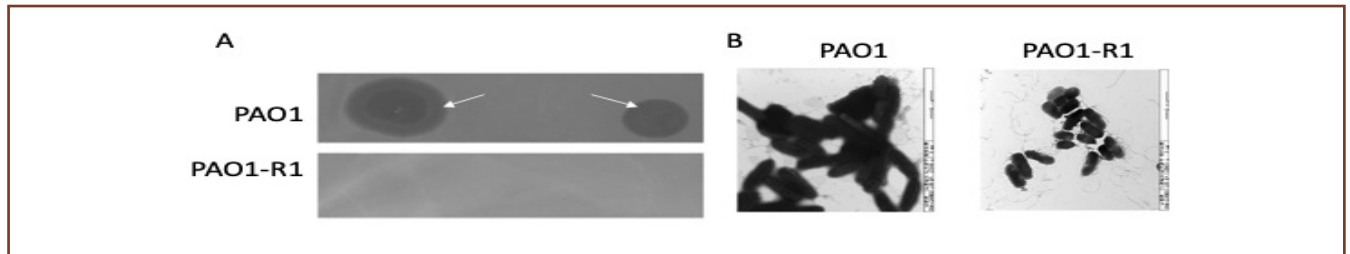


Figura 1 - Caratterizzazione del ceppo resistente ai fagi PAO1-R1. Pannello A, spot test dei fagi vB_Pae_QDWS e vB_Pae_W3 ad alti titoli (10^6 PFU/mL) quando seminati su PAO1 e PAO1-R1. Le frecche bianche indicano le zone di lisi. Pannello B, immagini al microscopio elettronico a trasmissione (TEM)

Una prima caratterizzazione della variante PAO1-R1 è stata effettuata tramite microscopia elettronica a trasmissione (TEM) ed è risultata più corta e con una forma più tondeggianta rispetto al PAO1 (Fig. 1B). Inoltre, sono stati analizzati i sistemi di motilità batterica, che permettono al batterio di muoversi nell'ambiente, e la formazione del biofilm, che invece favorisce l'adesione dei batteri ad una superficie. Queste due caratteristiche sono legate alla virulenza in quanto permettono al batterio di adattarsi ai diversi ambienti (9). I risultati ottenuti hanno mostrato in PAO1-R1, rispetto al ceppo parentale PAO1, una netta perdita della motilità di tipo "twitching", mentre non variava il movimento di tipo "swimming" e la formazione di biofilm.

Basandosi su dati precedenti che hanno dimostrato l'importanza del pilo di tipo IV, T4P, per la motilità "twitching" (10,11), gli autori hanno ipotizzato che lo stesso pilo potesse fungere da recettore per il fago. Per avvalorare questa ipotesi sono stati esaminati, con diversi saggi, i tassi di adesione dei fagi alle cellule batteriche. Come atteso, l'adesione del fago a PAO1-R1 è risultata notevolmente ridotta rispetto al ceppo parentale PAO1, suggerendo che la principale causa della resistenza batterica al fago è data dalla compromissione dell'adsorbimento mediato dal pilo T4P. Quindi, basandosi sull'ipotesi che l'evoluzione della resistenza ai fagi possa generare altre variazioni legate alla fitness del batterio, come ad esempio la resistenza agli antibiotici, è stata valutata la suscettibilità a nove antibiotici appartenenti a diverse classi. Il test del "disk diffusion" ha evidenziato una maggiore sensibilità alla gentamicina e alla polimixina B nel ceppo PAO1-R1 rispetto al parentale PAO1 (Fig. 2) mentre non sono state riscontrate differenze per gli altri antibiotici (tetraciclina, moxalattame, cefsulodina, cloramfenicolo, carbenicillina, streptomycin e kanamicina).

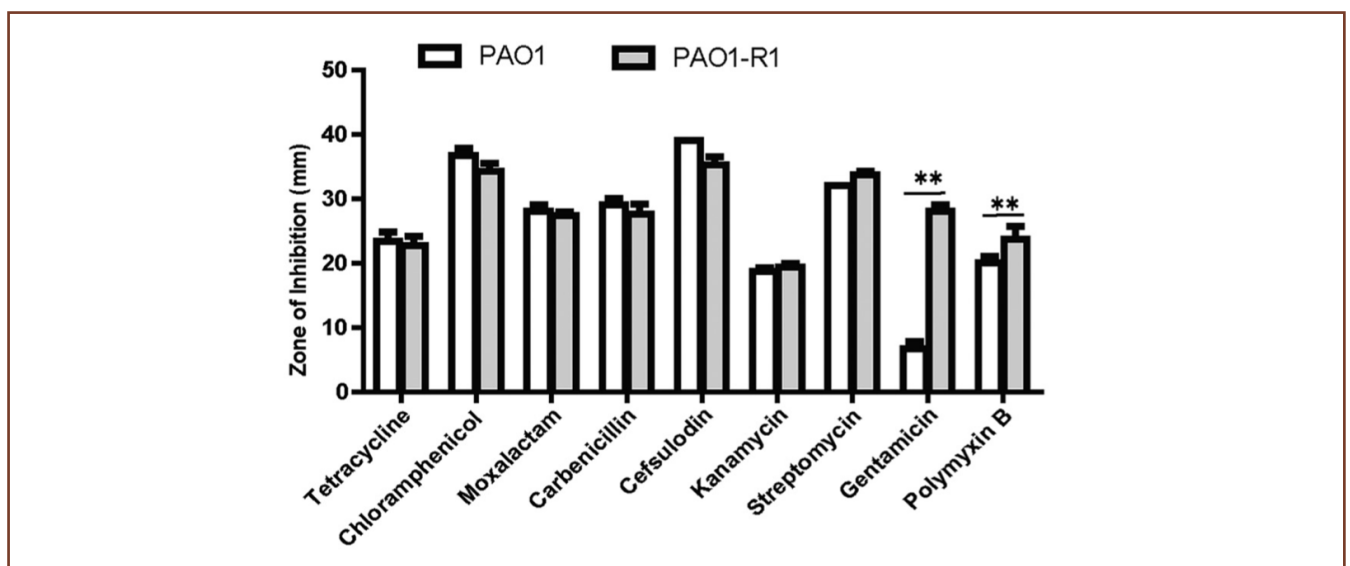


Figura 2 - Test di sensibilità agli antibiotici. Il grafico riporta l'alone di inibizione (mm) indotto dagli antibiotici per il ceppo resistente al fago PAO1-R1 (barre grigie) ed il suo parentale PAO1 (barre bianche). I valori sono riportati come media \pm DS di 3 esperimenti. Analisi statistica: T-test, **, $P < 0,001$.



Anche la MIC (Concentrazione Minima Inibente) ha confermato una maggiore suscettibilità del ceppo resistente al fago per gli antibiotici gentamicina e polimixina B con valori dimezzati in PAO1-R1 rispetto a PAO1. Non hanno invece mostrato variazioni negli altri antibiotici (Tab. 1). Questo risultato suggerisce che l'acquisizione della resistenza al fago ha causato un difetto di fitness del batterio che si è manifestato con un aumento della suscettibilità ad alcuni antibiotici.

Tabella 1. Valori di MIC per PAO1 e il ceppo resistente al fago PAO1-R1^a

TABLE 1 Determination of MIC for PAO1 and phage-resistant isolate PAO1-R1^a

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		IC breakpoints ^b			Comments
	PAO1	PAO1-R1	S	I	R	
Tetracycline	8	8	≤ 4	8	≥ 4	Standard for reference
Moxalactam	256	256	≤ 8	16–32	≥ 64	<i>Enterobacteriaceae</i> breakpoints
Cefsulodin	1	1	ND	ND	ND	
Chloramphenicol	32	32	≤ 8	16	≥ 32	
Carbenicillin	128	128	ND	ND	ND	
Kanamycin	64	64	≤ 16	32	≥ 64	
Streptomycin	4	4	ND	ND	ND	
Gentamicin	2	1	≤ 4	8	≥ 16	<i>P. aeruginosa</i> breakpoints
Polymyxin B	16	8	≤ 2	4	≥ 8	

^a*P. aeruginosa* strains were deemed susceptible or resistant to antibiotics according to the CLSI *P. aeruginosa* breakpoints.

^bND, not determined; R, resistant; I, immediate; S, susceptible.

Gli autori hanno ulteriormente studiato il fenomeno mediante una analisi del genoma per evidenziare le differenze genetiche tra i due ceppi PAO1 e PAO1-R1. Sono state evidenziate 166 piccole variazioni (SNP, *Single Nucleotide Polymorphin*) in tutto il genoma, 64 delle quali in geni codificanti. Analisi predittive della funzione di questi geni hanno indicato una maggioranza di geni che codifica proteine di membrana e fattori trascrizionali. Inoltre, in PAO1-R1 sono state identificate due mutazioni nel gene *pilQ*, codificante per una componente del pilo di tipo 4, che hanno confermato il deficit di T4P in questo ceppo. Resta comunque da chiarire il ruolo di queste specifiche mutazioni nell'infezione fagica, più precisamente nell'adesione del fago al batterio.

In conclusione, in questo lavoro gli autori hanno mostrato che la resistenza all'infezione fagica è dovuta ad una riduzione dell'adsorbimento del fago sulla superficie del batterio, probabilmente causata da mutazioni nel pilo di tipo 4. Questa strategia evolutiva appare ragionevole in quanto condivisa con molti altri batteri resistenti ai fagi. Particolarmente interessante appare il fatto che lo sviluppo della resistenza al fago ha avuto un impatto negativo sulla fitness in *P. aeruginosa* rendendolo di fatto più suscettibile a due antibiotici, gentamicina e polimixina B. Incremento che è stato attribuito in gran parte ai cambiamenti nella struttura della membrana cellulare.

Complessivamente, i dati di questo lavoro suggeriscono che le mutazioni spontanee sono la principale forza trainante della coevoluzione batteri-fagi. Nel caso specifico esaminato, mutazioni che riducono l'adsorbimento del fago al batterio, hanno anche mostrato un impatto sulla struttura e/o composizione delle membrane cellulari con conseguente variazione della sensibilità agli antibiotici. Seppur chiara la complessità delle interazioni batterio-fago e del loro impatto sulla suscettibilità agli antibiotici che necessita di ulteriori approfondimenti, questo studio supporta l'uso delle combinazioni batterio-fago-antibiotico per il potenziamento dell'attività antibiotica, in particolare per i ceppi di *P. aeruginosa* MDR.

Valentina Pastore e Fiorentina Ascenzioni, Dip. Biologia e Biotecnologie, Università Sapienza, Roma

(valentina.pastore@uniroma1.it) (fiorentina.ascenzioni@uniroma1.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Klockgether J, Cramer N, Wiehlmann L, Davenport CF, Tummler B. 2011. *Pseudomonas aeruginosa* genomic structure and diversity. *Front Microbiol* 2:150. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00150>
2. Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, Sanford AP, Herndon DN. 2009. Emerging infections in burns. *Surg Infect (Larchmt)* 10:389–397. <https://doi.org/10.1089/sur.2009.024>
3. Czaplowski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, Foster S, Gilmore BF, Hancock RE, Harper D, Henderson IR, Hilpert K, Jones BV, Kadioglu A, Knowles D, Olafsdottir S, Payne D, Projan S, Shaunak S, Silverman J, Thomas CM, Trust TJ, Warn P, Rex JH. 2016. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 16:239–251. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00466-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00466-1)
4. Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, Martinez JL. 2019. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat Microbiol* 4:1432–1442. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0503-9>
5. Chang R, Wallin M, Lin Y, Leung S, Wang H, Morales S, Chan HK. 2018. Phage therapy for respiratory infections. *Adv Drug Deliv Rev* 133:76–86. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.08.001>
6. Leon M, Bastias R. 2015. Virulence reduction in bacteriophage resistant bacteria. *Front Microbiol* 6:343. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00343>



7. Burmeister AR, Fortier A, Roush C, Lessing AJ, Bender RG, Barahman R, Grant R, Chan BK, Turner PE. 2020. Pleiotropy complicates a trade-off between phage resistance and antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117:11207–11216. <https://doi.org/10.1073/pnas.1919888117>
8. Chan BK, Siström M, Wertz JE, Kortright KE, Narayan D, Turner PE. 2016. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep* 6:26717. <https://doi.org/10.1038/srep26717>
9. Parkins MD, Ceri H, Storey DG. 2001. *Pseudomonas aeruginosa* GacA, a factor in multihost virulence, is also essential for biofilm formation. *Mol Microbiol* 40:1215–1226. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02469.x>
10. Harvey H, Habash M, Aidoo F, Burrows LL. 2009. Single-residue changes in the C-terminal disulfide-bonded loop of the *Pseudomonas aeruginosa* type IV pilin influence pilus assembly and twitching motility. *J Bacteriol* 191:6513–6524. <https://doi.org/10.1128/JB.00943-09>
11. Chung IY, Jang HJ, Bae HW, Cho YH. 2014. A phage protein that inhibits the bacterial ATPase required for type IV pilus assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:11503–11508. <https://doi.org/10.1073/pnas.1403537111>

NOVITÀ DALLA SIFC



I nuovo Direttivo SIFC compie 8 mesi e mi fa piacere cominciare a fare su Orizzonti un primo consuntivo di quanto messo in cantiere.

Abbiamo definito un nuovo assetto con il reclutamento di una nuova Agenzia, Infomed srl, che ci supporterà nei prossimi tre anni. Questo ha consentito una revisione della situazione economica e un assetto del bilancio che ci consentirà di proseguire il nostro lavoro in serenità con la consapevolezza della necessità di impegnarci a fondo per rendere la SIFC capace di finanziare iniziative a favore dei giovani, della ricerca e dei pazienti FC.

Il meeting di primavera è stato una buona palestra di questo impegno con due corsi, NIV e fisiopatologia respiratoria, che sono andati in overbooking e che credo abbiamo incontrato la soddisfazione dei partecipanti, con un discreto ritorno economico per la SIFC.

Il Congresso Nazionale, che si svolgerà presso l'hotel NH di Palermo il 10-13 Novembre 2023, è ormai definito e consentirà l'aggiornamento sulla nuova epidemiologia di malattia, sui dati degli ultimi trial terapeutici e sulle nuove problematiche gestionali collegate con l'allungamento dell'attesa di vita. Il confronto tra esperti nazionali ed internazionali e i dati dei registri nazionale ed internazionali saranno fondamentali per migliorare le conoscenze e gli approcci diagnostici e terapeutici.

Nel programma è previsto anche l'apporto dell'Associazione Pazienti (LIFC) e della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica per l'approfondimento delle problematiche di interazione medico-paziente e la diffusione delle più innovative ricerche finanziate da Fondazione FC.

Confermando in modo fattivo e concreto la collaborazione con LIFC e Fondazione credo faremo un deciso passo avanti nella nostra comune attività di diffusione della conoscenza della Fibrosi Cistica e dei problemi correlati alla gestione sociale e sanitaria a livello del pubblico laico ma anche dei decisori politici e sanitari. L'apertura del Congresso vedrà la partecipazione di tutte le componenti alla presenza della Assessore al Welfare della Regione Sicilia.

In questi primi mesi abbiamo definito il nuovo assetto del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) con la nomina dei rappresentanti SIFC, dott. Marco Cipolli, e dei direttori dei centri, dr.ssa Benedetta Fabrizzi e dott. Giovanni Taccetti, a cui auguriamo un buon lavoro. Il RIFC è fondamentale per una sempre migliore gestione della Fibrosi Cistica in Italia e rappresenta una fonte importante per la ricerca italiana. La SIFC ha approfondito e chiarito, in questi mesi, i rapporti istituzionali con RIFC con il fine di una sempre più attiva collaborazione.

Da ultimo il direttivo si è impegnato nell'analisi del Manuale per l'autovalutazione e la revisione esterna fra pari della qualità dei centri per la fibrosi cistica. Stiamo lavorando con la Commissione preposta al Manuale e con la LIFC per rendere sempre più chiara la procedura e i fini dell'autovalutazione, anche con la finalità di ampliare il più possibile la platea dei centri aderenti all'iniziativa.

Come presidente della SIFC sono grato di tutti i suggerimenti e indicazioni ricevuti dai soci e del clima di grande collaborazione all'interno del direttivo, che ci aiuterà ad affrontare i grandi cambiamenti che ci attendono nella gestione della Fibrosi Cistica in un'ottica di sostegno reciproco tra Società scientifica, Associazione pazienti e Fondazione per la ricerca.

Francesco Blasi, Direttore Centro di Riferimento Regionale Fibrosi Cistica Milano e Presidente Società Italiana Fibrosi Cistica
(francesco.blasi@unimi.it)



NOVITÀ DALLA LIFC

XI FORUM ITALIANO SULLA FIBROSI CISTICA: UNA RIFLESSIONE COMUNE SUI CAMBIAMENTI DELLA PATOLOGIA

Il mese di Ottobre per LIFC è ormai abbinato al **Forum Italiano sulla Fibrosi Cistica**, il tradizionale appuntamento che riunisce la comunità FC con l'obiettivo di informare i nostri portatori di interesse sulle principali novità in ambito terapeutico, socio assistenziale e associativo.

Rispetto all'edizione dello scorso anno, svoltasi a Roma in occasione della celebrazione del X anniversario dell'evento, nel 2023 il Forum torna sul territorio – in questo caso a **Parma** il 7 e l'8 Ottobre ma con possibilità di seguire in streaming l'evento dal sito LIFC per chi non potesse partecipare in presenza – proprio perché crediamo profondamente nel valore della condivisione di un evento così sentito e partecipato dalla nostra comunità.

Il tema di questa edizione ci è stato ispirato dai notevoli **cambiamenti** che la patologia ha visto negli ultimi anni: l'ingresso dei modulatori nel percorso di cura, così come il non accesso dei pazienti non rispondenti, ha modificato sensibilmente la vita dei pazienti così come la loro aderenza alle cure e la gestione della progressione della malattia e le eventuali malattie correlate nel paziente adulto.

Su questi temi rifletteremo insieme ai clinici e ai tanti pazienti che ogni anno con la loro **testimonianza di vita vissuta** partecipano alla due giorni condividendo le loro esperienze a beneficio non solo degli altri pazienti ma anche dei rappresentanti delle Istituzioni, dei clinici e degli specialisti presenti.

Non dimentichiamo inoltre che proprio nel 2023 ricorre un anniversario legislativo molto importante per tutta la nostra comunità di pazienti e familiari: saranno infatti **30 anni dalla promulgazione della Legge 548/93**, la legge sulla Fibrosi Cistica che tanto impulso ha dato al miglioramento delle cure e dell'assistenza al paziente istituendo i Centri FC, garantendo la gratuità dei farmaci, stanziando i fondi per la ricerca ed implementando lo screening neonatale. Tanti sono stati i passi in avanti consentiti anche da questa Legge, ma dopo 30 anni occorre una riflessione profonda sugli aspetti ancora da sanare, come l'uniformità di elevati standard di cura su tutto il livello nazionale; la necessità di garantire ai pazienti la piena realizzazione personale e professionale e la costruzione di modelli organizzativi più efficienti e al passo con le recenti innovazioni terapeutiche. Proprio per questo al Forum parleremo anche di uno studio a cui abbiamo collaborato e che riguarda **l'analisi dei bisogni di salute delle persone con FC e dei loro caregiver** per valutare il carico socio-economico della patologia in Italia correlando necessità sanitarie dei pazienti e i relativi costi diretti e indiretti per la società.

Oltre alle sessioni prettamente cliniche, affidate agli esperti dei Centri FC, parleremo inoltre delle **nuove progettualità** dell'Associazione incentrate sulla corretta alimentazione e sulla formazione dei volontari; presenteremo il volume **'FC e Sindemia'** che racconta la natura sociale della malattia attraverso le esperienze e i racconti dei pazienti negli anni di pandemia e annunceremo i vincitori della **Borsa di Studio** dedicata alla memoria del Prof. Luigi Maiuri e rivolta ai giovani studenti che hanno deciso di specializzarsi investendo sulla loro formazione.

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





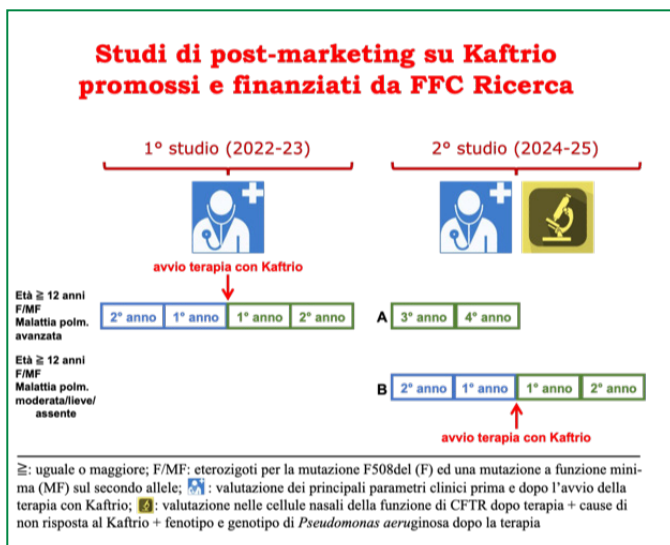
UN NUOVO STUDIO POST-MARKETING SU KAFTRIO®

La Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC Ricerca) ha finanziato un nuovo progetto di ricerca clinica post-marketing sul farmaco Kaftrio®, che prenderà avvio con il reclutamento dei Centri/Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica (FC) e l'autorizzazione da parte dei loro Comitati Etici nella seconda metà del 2023 e primo semestre 2024. La ricerca post-marketing rimane una priorità per FFC Ricerca, che intende realizzare con studi indipendenti, multicentrici, condotti in Italia, finalizzati a raccogliere ed analizzare dati clinici su aspetti dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci modulatori di CFTR aggiuntivi rispetto a quelli raccolti nella routine o dai registri di patologia. L'obiettivo generale è perciò di definire il ruolo di un nuovo farmaco nel contesto della vita reale anche con informazioni complementari a quelle registrate dagli studi osservazionali retrospettivi, come quelli condotti dai registri di patologia.

Il primo studio di post-marketing, finalizzato a valutare sicurezza ed efficacia di Kaftrio® nelle persone con FC e malattia polmonare avanzata, terminerà nel quarto trimestre del 2023. Il farmaco è stato fornito dall'autunno 2019 a luglio 2021 attraverso un programma cosiddetto "ex-compassionevole" e successivamente su prescrizione da parte dei Centri/Servizi di Supporto FC. Questo studio aveva l'obiettivo di confrontare i dati clinici principali di sicurezza e di efficacia registrati durante i due anni successivi all'avvio della somministrazione del farmaco, con quelli registrati nei due anni precedenti. Il nuovo studio intende prolungare l'osservazione sugli effetti del farmaco nello stesso gruppo di persone FC per ulteriori due anni: un periodo di tempo abbastanza prolungato (4 anni) consentirà di valutare se insorgono ulteriori effetti avversi e se i benefici ottenuti nei primi mesi si mantengono con costanza.

Il nuovo studio recluterà un secondo gruppo di persone con FC, di età e genotipo simili a quelli compresi nel primo studio (età uguale o superiore ai 12 anni ed eterozigoti per la mutazione F508del ed una mutazione a funzione minima), ma con malattia polmonare di grado moderato, o lieve o assente ($FEV_1 > 40\%$ del predetto). Anche per questo secondo gruppo saranno raccolti i dati clinici principali di efficacia e sicurezza nei due anni precedenti e nei due anni successivi l'avvio della terapia con Kaftrio®, prescritto dai Centri/Servizi di Supporto FC dopo il 5 luglio 2021, data di autorizzazione all'immissione in commercio per questa categoria di persone con FC.

Oltre alla raccolta dei principali dati clinici di efficacia e sicurezza di Kaftrio®, raccolti durante le visite ambulatoriali ed i ricoveri, il nuovo studio ha l'obiettivo secondario di valutare l'entità della risposta clinica al farmaco in entrambi i gruppi di persone FC arruolate. Considerando l'aumento del valore di FEV_1 ottenuto dopo l'avvio della terapia, saranno considerati due gruppi di 30 persone: quello delle persone "responders" e quello delle persone "no responders" al farmaco. Questi



due gruppi saranno caratterizzati per la variazione nel cloro sudorale, dell'indice di massa corporea e nel numero di giorni con terapia antibiotica e per altre variabili cliniche principali. Una parte importante di valutazione di questi due gruppi sarà eseguita nel Lab. di Genetica del Gaslini di Genova ed in quello di Microbiologia dell'Ospedale San Raffaele di Milano. Il primo laboratorio confronterà la risposta clinica al farmaco con quella funzionale ottenuta misurando il recupero della funzione di CFTR nelle cellule nasali e le cause possibili alla base della non responsività al farmaco. Il secondo laboratorio avrà l'obiettivo di verificare come si sono modificati i ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* dopo due anni di terapia, sia per alcune caratteristiche del battere (motilità, produzione di proteasi e di biofilm, etc.), sia per le variazioni nel suo genoma, in particolare per i geni della virulenza e della resistenza agli antibiotici. La responsività a Kaftrio® è un aspetto tutt'ora poco studiato ma che merita maggior attenzione specie se il mercato metterà a disposizione diversi preparati efficaci nel recuperare la funzione della proteina CFTR.

Le informazioni ottenute dai due studi di post-marketing, insieme a quelle realizzate da altri studi a livello internazionale, potranno definire sempre meglio il profilo di efficacia e sicurezza di Kaftrio®, specie quando questo farmaco verrà somministrato nel medio e lungo periodo.

Cesare Braggion, Direzione Scientifica di FFC Ricerca
(cesarebraggion.133@gmail.com)



CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

CINEFORUM

QUALCUNO VOLO' SUL NIDO DEL CUCULO

Regia di Milos Forman, USA 1975

Soggetto tratto dal romanzo omonimo di Ken Kesey (1962)

Sceneggiatura di Bo Goldman e Lawrence Hauben

Con Jack Nicholson, Louise Fletcher, Will Sampson, Danny De Vito, Brad Dourif, Christopher Lloyd



Il concetto di classico si applica a molti elementi dell'arte, della letteratura, delle arti visive. È sicuramente una parola che si adopera con una certa disinvoltura: qualsiasi tipo di testo deve dimostrare nel tempo non solo freschezza di comunicazione, ma anche di aver saputo attingere a ciò che è fondamentale per le varie espressioni dell'umano. Anche il cinema ha i suoi classici: film che hanno segnato dei passaggi, per la valenza artistica, ma pure per la capacità di leggere un tempo storico, consegnandoci degli elementi di comprensione.

Nel 1975 il dibattito sui manicomi e come riuscire a far evolvere una struttura che aveva mostrato chiaramente la sua realtà repressiva e marginalizzante (salvo rare eccezioni, il dato storico è questo) era in pieno corso. Nel 2024 avremo un anniversario importante da celebrare: i 100 anni dalla nascita di Franco Basaglia. Ma già in questo 2023 possiamo ricordare l'uscita della statua di Marco Cavallo dalle mura del manicomio di Trieste, con i cosiddetti matti che entrarono in città a ricordare che la normalità è un concetto labile e relativo: "visto da vicino nessuno è normale", affermava Basaglia.

Il cinema ha detto la sua sulla questione manicomio: la filmografia è estesa e si cita allora solo *Family Life* di Ken Loach (GB 1971) prima di trattare di un capolavoro assoluto del genere, che non a caso fece incetta di premi Oscar, *Qualcuno volò sul nido del cuculo*. È uno dei film che posso citare per spiegare il mio amore per il cinema: visto da ragazzo, mi colpì la capacità di trattare un tema così doloroso attraverso una sceneggiatura ricca di stimoli ma mai appesantita da retorica drammatica, dato che i passaggi capaci di suscitare commozione si intrecciano con momenti in cui ridere *con* i (sedicenti) pazzi – e non *su di loro* – rendendo il film anche divertente. Questo è infatti l'assunto del film: l'istituto psichiatrico è un *nido di cuculo* (espressione gergale americana per indicare il manicomio) in cui depositare le uova che nessuno vorrebbe, luogo in cui marginalizzano persone che sarebbero recuperabili se li si mettesse in dialogo con una società che li considera davvero persone. Nel 1963 arriva in manicomio Randle McMurphy, piccolo delinquente, più irregolare che malato mentale. Il personaggio incarna lo spirito di ribellione che proprio in quel luogo si vuol stroncare elencando e classificando a normalità che appaiono piuttosto semplici devianze sociali, non conformità a canoni di normalità che corrispondono alla cultura dominante, perbenista e giudicante. McMurphy cerca di suscitare nei suoi compagni di degenza una reazione al clima in cui vengono detenuti e non curati: è inevitabile lo scontro con la capo infermiera Ratched, che gestisce il reparto in apparente condizione di pace e



armonia. La donna avrà la meglio e Randle subirà una lobotomia che lo annienterà alla coscienza di sé. Il suo amico, il nativo nordamericano Capo Bromden – che sconta la sua origine etnica come segno ulteriore di emarginazione – lo sopprimerà, per poi fuggire, come aveva progettato con McMurphy stesso. Nella tradizione culturale dei pellerossa, chi uccide un uomo diventa il custode della sua anima: fuggendo lo porta via con sé, per consegnarlo alla libertà così bramata e perseguita. Solo cinque anni dopo quel che viene narrato nel romanzo e nel film, il mondo si infiammerà con il movimento del '68: di cui farà parte lo stesso autore del testo da cui è tratta la sceneggiatura, Ken Casey.

Il regista Milos Forman veniva dall'allora Cecoslovacchia (era espatriato in Occidente dopo i fatti di Praga del 1968) e sapeva bene che uso si può fare dell'istituto psichiatrico nella repressione della dissidenza, come avveniva nei paesi del Patto di Varsavia. Ma dovrà rendersi conto che l'altra metà del mondo rispetto al Muro di Berlino, pur essendo una democrazia, non metteva in atto dinamiche diverse per trattare chi non si allinea con la cultura dominante. Non è un caso se questo film è divenuto un manifesto della controcultura, inno alla possibilità di poter essere quel che si è senza che questo, di per sé, sia una condizione che viene repressa piuttosto che curata, espressione di un disagio con cui la società non si vuol confrontare. Il manicomio come realtà politica, più che come luogo di analisi e trattamento della malattia. Se la medicina ha comunque un suo generale significato politico, l'istituto psichiatrico è stata una istituzione in cui si è seguita una visione socio politica ben precisa, che connotava un modello di umanesimo limitante, capace di produrre una sofferenza indicibile in chi vi entrava. In tal senso l'azione di Basaglia è stata fortemente connotata in chiave politica.

Ci sono classici delle arti che ci hanno lasciato in eredità idee importanti: il film di Forman va ascritto tra questi. Una generazione come la mia ha imparato il rispetto per la diversità anche in questo modo. Ci compete la volontà di trasmettere questa bella memoria di coscienza anche alle generazioni che sono venute dopo e che verranno.

TUTTO CHIEDE SALVEZZA

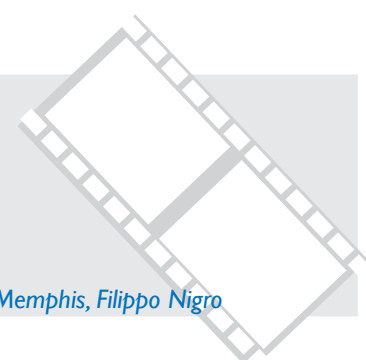
Serie televisiva in 7 episodi realizzata per Netflix

Regia di Francesco Bruni, Italia 2022

Tratto dal romanzo omonimo di Daniele Mencarelli

Sceneggiatura di Francesco Bruni, Francesco Cenni, Daniela Gambaro e Daniele Mencarelli

Con Federico Cesari, Fotini Peluso, Andrea Pennacchi, Gianluca Bruno, Vincenzo Nemolato, Ricky Memphis, Filippo Nigro



La letteratura migliore sovente si genera dal tormento di autrici e autori. Scorrendo le biografie di scrittori e scrittrici, il dato di un disagio sociale emerge spesso. È come se chi scrive potesse divenire il terminale di sensibilità diverse, tutte apprese a caro prezzo, quelle del con\sentire quanto si scrive. Per quella letteratura che scaturisce dall'esperienza diretta il dato è palese, quasi banale da annotare. Non si scrive solo di ciò che si vive, ma c'è chi afferma tra i critici letterari che in ogni caso si scrive di sé, anche se poi ci si muoverà nell'ambito delle proprie fantasie.

Daniele Mencarelli ha un percorso di vita affascinante, valutandone l'esito. Le sue condizioni di dipendenza, soprattutto da alcool, sono diventate occasione di poesie e romanzi, fin dal bellissimo *La casa degli sguardi* (2018). E proprio la scrittura ha rappresentato l'asse portante del suo percorso di evoluzione e di liberazione.

Il suo romanzo *Tutto chiede salvezza* (2020) racconta del periodo passato da Mencarelli nel reparto di un ospedale psichiatrico

romano in seguito al TSO subito dopo una notte di eccessi. Il microcosmo della stanza in cui è ricoverato con altre cinque persone, in rapporto con medici e infermieri, è occasione per narrare di un'umanità che si trova confinata in luoghi a parte. Da questo testo la piattaforma digitale Netflix ha tratto una serie televisiva, in sette episodi, uno per ognuno dei giorni che Daniele, il protagonista, passa in degenza.

L'assunto è diverso da quello del film di Forman: qui siamo di fronte a un passaggio che Daniele sa essere comunque provvisorio, il suo ritorno a un altro ambito sociale è certo. Ma il tempo in cui tale passaggio sarà possibile diventa occasione per capire quanta umanità si possa trovare nei luoghi disumani del disagio psichiatrico, in cui le persone rischiano di scomparire: una terra di mezzo tra la socialità risolta e l'annientamento esistenziale. Se la malattia è un gorgo che inghiotte Alessandro e il cosiddetto Madonna (impossibilitati a comunicare), Mario e Giorgio si collocano in una dimensione di sospensione tra l'ospedale e una vita familiare: Gianluca è un bipolare, omosessuale rifiutato dalla sua famiglia, e insieme a Daniele, travolto da domande esistenziali a cui non riesce a dare risposte adeguate se non con alcool e sostanze, è il tipico esempio di un disagio capace di divorare l'anima. Le differenze rispetto al romanzo vanno cercate nella (forse) necessaria ulteriore drammatizzazione che necessita a una produzione del genere. Compare quindi un personaggio femminile, Nina, coetanea di Daniele, anch'essa borderline a più titoli: salvo pochi elementi le vicende sono quelle delineate nel testo scritto, più centrato sull'aspetto di comunicazione esistenziale tra i personaggi, peraltro risolta in maniera del tutto adeguata.

L'istituto psichiatrico ha mutato natura rispetto a quanto narrato in *Qualcuno volò...* Salvo casi criminali non reprime né allontana per principio dal resto della società: ma rimane una condizione (più che un luogo) in cui vanno a finire gli elementi di disagio e di devianza. Al pari del carcere è una realtà sociale che rischia di restare una sorta di buco nero in cui collocare i soggetti che non si sa come gestire in altro modo. Non si mette in dubbio professionalità e buoni intenti di chi lavora – spesso in condizioni difficilissime – in questi ambiti. Ma di certo nella percezione sociale dei più il *matto* è un elemento sconosciuto, che si pensa secondo un confine di separazione tra normali e devianti. Possiamo nel frattempo aver ripensato la concezione complessiva del soggetto psichiatrico in modo più umano (però non troviamo i finanziamenti necessari per renderla praticabile): finché una intera collettività non si rende conto – come accade a coloro che ne fanno esperienza perché hanno persone conosciute ed amate che ne rimangono coinvolte – che il *manicomio* è parte integrante di un disegno che deve coinvolgere tutti, non vedremo, in tal senso, evoluzioni del tutto compiute.

Ormai diversi anni fa ho letto un libro del sociologo Irving Goffman, *Asylums. Le istituzioni totali: i meccanismi dell'esclusione e della violenza*, del 1961 (non a caso introdotto e tradotto da Franco Basaglia e Franca Ongaro Basaglia). *Istituzioni totali*: non solo per i singoli, ma espressione di controlli sociali che rischiano di rappresentare la volontà di repressione sulle esistenze di coloro che dissentono e pensano diversamente, non solo di coloro che hanno bisogno di un aiuto medico. La stessa visione di Michel Foucault in *Sorvegliare e punire* rispetto al carcere. *Chi osserva\detiene\punisce\reprime\cura chi?* Da quale versante della società contemporanea stiamo osservando tutto questo?

MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo



BAMBINI, MONTAGNA, SALUTE E SOSTENIBILITÀ

Diciamolo: parlare di bambini e montagna è sempre una sfida. Se poi il discorso si inerpica su concetti importanti, complessi, controversi e decisamente discussi come quelli di salute e sostenibilità allora la battaglia si fa davvero dura.

Da medico quale sono ho sempre rivolto la mia attenzione e ho sempre cercato di svolgere il mio lavoro nell'interesse e a tutela dei più fragili (in particolare, essendo pediatra, dei bambini), mirando al loro benessere e schierandomi apertamente in difesa della loro salute e dei loro diritti. Ecco perché ho sempre amato l'idea di una montagna inclusiva, conscia anche di quanto l'ambiente montano e il contatto con la natura in generale, abbiano importanti effetti benefici non solo sul corpo ma anche sulla mente dell'individuo.

Questo però, a patto di mantenere un approccio ambientale sostenibile e rispettoso. Proprio durante la frequentazione del IV Corso di formazione per Operatori Regionali di Tutela Ambiente Montano, organizzato e promosso dal CAI Veneto e Friuli-Venezia Giulia, è emersa in me l'idea di un progetto editoriale rivolto prevalentemente ai bambini e ai ragazzi, che avesse lo scopo di avvicinarli alla montagna, permettendo loro di conoscerla meglio e di approcciarla a essa in modo consapevole e "pulito". In questa cavalcata mi ha accompagnata Denis Perilli, amico, appassionato naturalista e già prolifico autore di guide escursionistiche.

Non un libro di medicina quindi, ma un volume che mira a ri-alfabetizzare le nuove generazioni alle terre alte. "La montagna spiegata ai bambini", il nome del nostro lavoro, edito da Idea Montagna Edizioni, pubblicato a Giugno 2022 e già presentato in gran parte del Nord Italia. Attraverso i dieci capitoli che compongono il volume, noi autori non abbiamo solo parlato di montagna, della sua natura e dei suoi abitanti, umani compresi, ma abbiamo cercato di lanciare un messaggio di amore e di rispetto ambientale e, più in generale, per la vita, una sorta di testimone che il piccolo o grande lettore dovrebbe far proprio e trasmettere ad altri. Oltre alla ricchissima iconografia (disegni e foto non mancano di certo), molto simpatiche sono le curiosità, mascherate dalla domanda: "Lo sapevi che?" le quali spaziano dalla cucina alla medicina, dalla storia ai cartoni animati, toccando quindi i più svariati argomenti. Mettendo insieme le nostre competenze e condendole con l'amore comune per le terre alte, ci siamo pertanto posti l'ambizioso obiettivo di incuriosire e di avvicinare i bimbi al mondo della montagna, prendendoli per mano e accompagnandoli a spasso, insegnando loro ad osservarla, viverla e rispettarla, sensibilizzandoli alla sua salvaguardia e cercando di trasmettere loro un po' della grande passione che, da sempre, guida me, Denis e chiunque come noi abbia avuto il privilegio di incontrarla e di innamorarsene fin dalla tenera età. Ci auguriamo di riuscire nel nostro intento, anche perché è ormai noto a tutti come la montagna non sia solo una grande maestra di vita, ma anche una vera e propria medicina, un toccasana sia per il corpo che per la mente.

È salute a tutto tondo.

Simona Bursi, Pediatra, APSS Trento
(simonabursi@alice.it)





MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

INCONTRI D'ESTATE L'ARNICA MONTANA

L'Arnica, è una pianta erbacea perenne rizomatosa, appartenente alla famiglia delle Compositae (Asteraceae). Non è una pianta rara sulle nostre montagne e la si può trovare in estate sui prati fioriti e nell'erba alta, ma è più raro incontrarla così bella



e poterla fotografare a fine luglio, da sola su un ripido pendio che costeggia il sentiero che percorre in Val di Fassa le creste del Bufaure a 2400 m, avendo sullo sfondo il Sass Pordoi, il Piz Boè e le cime delle Dolomiti. Questa pianta esposta a nord e ai venti freddi ha un fusto ridotto in altezza ma robusto, eretto e peloso con foglie grandi ed ovali ma anche foglie di dimensione minore e dalla forma lanceolata. Il fiore con un delicato odore aromatico ha colore sgargiante giallo-arancione, con i caratteristici petali "spettinati" e le corolle un po' arruffate che permettono di distinguere l'Arnica dagli altri fiori gialli a corolla che fioriscono nei prati e sui pascoli delle zone montane ed alpine. In Italia è presente sulle Alpi e sull'Appennino settentrionale fino ai 2500 metri ed è endemica in Europa, dalla Penisola iberica alla Scandinavia e ai Carpazi.

Cresce su terreni poveri (pascoli magri, suoli argillosi e silicei acidi, brughiere e torbiere alte) e prati nelle fasce subalpina ed alpina. La varietà montana è una pianta protetta, perché legata ad un ecosistema molto delicato. Il nome Arnica in antichità venne impiegato più volte per specie diverse, aventi in generale grandi capolini gialli. La prima documentazione dell'Arnica montana risale al 1731 in un manuale di giardinaggio. In Francia è molto comune la denominazione di Tabac des Vosges in quanto gli abitanti delle regioni montane la usavano come tabacco da fiuto o ne fumavano le foglie. La forma biologica della pianta è definita emicriptofita rosulata: ossia pianta erbacea, perenne, con gemme svernanti al livello del suolo e protette dalla neve (emicriptofita); con le foglie disposte a formare una rosetta basale (rosulata).

L'infiorescenza presenta dei capolini normalmente solitari, o al massimo 2-3 su rami opposti. Lo scapo florale è vischioso come anche l'involucro che può presentare fino a tre serie di squame lanceolate e villose di lunghezza inferiore a quella dei fiori ligulati. I fiori nell'insieme sono larghi 5-8 cm. Il ricettacolo è piano o lievemente concavo. I capolini (come in tutte le Asteraceae), sono composti da due parti: i fiori

ligulati zigomorfi (parte esterna del capolino) sono gialli-dorati, lunghi (40 mm), disposti a raggiera e tridentati all'estremità; sono spesso disordinati e ripiegati in tutte le direzioni, mentre i fiori tubulosi attinomorfi (parte interna del capolino) sono ermafroditi e di colore arancio o giallo-bruno. La fioritura avviene fra maggio e agosto. Il rizoma è un fusto sotterraneo orizzontale, munito di radici in basso e di fusto in alto, epigeo: eretto e semplice. L'arnica è una pianta erbacea spontanea da sempre conosciuta nell'arco alpino e presente da secoli nell'uso farmacologico familiare delle popolazioni di montagna dove è diffuso l'uso tradizionale esterno del macerato in alcool di fiori e radici e delle creme





grasse, per tutte le forme di traumi, contusioni, ematomi e lussazioni. Queste preparazioni sono oggi disponibili in forma di gel unguenti e olii, ritenute utili per i dolori da contrazione, stati infiammatori muscolo scheletrici, reumatismi ed ematomi. Ma poiché rubefacente, capace quindi di causare un aumento della circolazione sanguigna nella zona trattata, ne viene raccomandato solo l'uso su cute integra, anche perché nelle radici e nei fiori sarebbero state isolate più di 150 sostanze che ne sconsigliano l'uso per gli effetti collaterali sull'apparato digerente, che si possono avere anche a basse dosi.

È riportata infatti in letteratura una vasta gamma di composti chimici tra cui lattoni sesquiterpenici e loro esteri di acido carbonico a catena corta, flavonoidi, carotenoidi, oli essenziali, diterpeni, arnidiolo, alcaloidi pirrolizidinici, cumarine, acidi fenolici, lignani e oligosaccaridi, che si trovano in diverse parti della pianta. Le analisi dei fiori di 16 diverse popolazioni selvatiche di Arnica montana in Spagna hanno mostrato proporzioni diverse nei livelli di molti di questi composti che differivano significativamente tra campioni provenienti da brughiere e campioni da torbiere o prati, con i campioni di brughiere più simili all'Arnica montana dell'Europa centrale nella loro composizione fenolica. Tutta la pianta (fiori e rizoma) contiene un glucoside (l'arnicina) che ha azione simile, alla canfora e produce due differenti oli essenziali, uno localizzato nei fiori e l'altro nei rizomi essiccati. Dalla pianta si può estrarre anche fitisterina, acido gallico e tannino. Le radici al gusto sono molto amare. Il periodo di raccolta delle foglie e dei fiori è in estate; per i rizomi in settembre-ottobre, mentre durante la fioritura viene utilizzata tutta la pianta che è però tossica se ingerita, e che può provocare anche fenomeni di fotosensibilizzazione al contatto con la pelle. Da usarsi quindi "con molta precauzione perché velenosa", che lo stesso testo descrive come: antisettica, tonico-digestiva, stimolante nervina e cardiovascolare, ipertensiva, emolliente, febbrifuga e sudorifera, mentre noi l'abbiamo fotografata come un bel fiore giallo dal profumo delicato, che abbiamo incontrato lungo un sentiero nelle Dolomiti.



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

Documentazione

- **I fiori della montagna** - Silvio Stefenelli – Priuli & Verlucca, Editori – 2008
- **Wikipedia.org** - https://it.wikipedia.org/wiki/Arnica_montana
- **Sesquiterpene lactones in Arnica montana: helenalin and dihydrohelenalin chemotypes in Spain.** - Planta-Perry NB, Burgess EJ, Rodríguez Guitián MA, Romero Franco R, López Mosquera E, Smallfield BM, Joyce NI, Littlejohn RP. *Med.* 2009 May;75(6):660-6. doi: 10.1055/s-0029-1185362. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19235681.
- **Arnica montana L. - a plant of healing: review.** *J Pharm Pharmacol.* 2017 Aug;69(8):925-945. doi: - Kriplani P, Guarve K, Baghael US. 10.1111/jph.12724. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28401567.
- **Anti-Inflammatory Activities of Arnica montana Planta Tota versus Flower Extracts: Analytical, In Vitro and In Vivo Mouse Paw Oedema Model Studies.** Röhr J, Piqué-Borràs MR, Jaklin M, Werner M, Werz O, Josef H, Hölz H, Ammendola A, Künstle G. - *Plants (Basel).* 2023 Mar 16;12(6):1348. doi: 10.3390/plants12061348. PMID: 36987036; PMCID: PMC10053944.



CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus on the left and contact information (+39 045 812.34.38 and info@cfdb.eu) on the right. A menu with 'Home', 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact' is also present. The main heading is 'CFDB - Cystic Fibrosis DataBase'. Below this, there is a search section with a search box, radio buttons for 'at least one term' (selected) and 'all terms', and a 'Search' button. A 'QUICK MENU' section lists 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The main content area includes a welcome message, a description of the database as a free access tool for health care professionals, researchers, and students, and a section titled 'Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' which lists two main goals: identifying effective interventions and determining the extent to which literature allows for clinical decisions. It also mentions that the tool helps clinicians, researchers, and students by providing a faster updated view of clinical research in CF.

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.

