



In questo numero

Saper fare

- *Il controllo esterno di qualità (CEQ) del test del sudore*

Iconografia

- *Ancora diagnosi tardive di Fibrosi Cistica: i vantaggi della presa in carico*

La capsula del tempo

- *Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals*

sommario

EDITORIALE Pag.2

È una questione di fiducia...
Cesare Braggion

OPINIONI..... Pag.4

A cura di F. Cresta, P. Iacotucci, A. Macchiaroli, M.C. Russo
Il Centro FC ed il territorio
G. Romanò. Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) per le persone con fibrosi cistica

CENTRI A CONFRONTO Pag.6

A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC
Impatto della genitorialità sulla salute delle persone con fibrosi cistica

SAPER FARE..... Pag.9

A cura di N. Cirilli
L'esperienza del controllo esterno di qualità (CEQ) del test del sudore per la fibrosi cistica dell'Istituto Superiore di Sanità
M. Salvatore, et al., Istituto Superiore di Sanità, Roma

CASI CLINICIPag.13

A cura di M. Ros
Caso clinico n. 41 – Anemia grave, mucopolisaccaridosi e fibrosi cistica: quale link?
G.F. Parisi, Broncopneumologia Ped. e SS Fibrosi Cistica, Catania

ICONOGRAFIA.....Pag.15

A cura di R. Casciaro
Ancora diagnosi tardive di Fibrosi Cistica: i vantaggi della presa in carico
A. Naim, CRR Fibrosi Cistica, Genova

BIOETICAPag.16

A cura di P. Funghi
La grammatica della Bioetica: “rischiare/non rischiare”
Narrazioni di P.Vitullo (medico), M. R. Attini (psicologa), Debora (paziente), Dalila (sorella di Debora)

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag.23

A cura di S. Dioni
Medicina narrativa e letteratura: La morte asciutta di Anatole Broyard
S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma



In copertina, La grande zolla (1503) di Albrecht Dürer (1471-1528); Albertina Museum, Vienna

CALEIDOSCOPIO.....Pag.25

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Tezacaftor/ivacaftor in bambini di età \geq 6 anni/Un programma di condizionamento allo sforzo

I. Comello, SS Fibrosi Cistica, Treviso

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

F. Amato, Università Federico II, Napoli

D. Savi, Università Sapienza, Roma

LA CAPSULA DEL TEMPO.....Pag.34

A cura di M. Conese

Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals

M. Conese, Università degli Studi, Foggia

NOVITÀ DALLA LIFC.....Pag.37

Il valore dello sport come terapia per la fibrosi cistica.

L'impegno di LIFC per la diffusione dell'attività fisica tra i pazienti FC

Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA FFC.....Pag.38

I su 30 e non lo sai: un progetto strategico di Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

C. Castellani, Direttore Scientifico, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

CINEFORUM.....Pag.40

A cura di A. Bigalli

Buongiorno, notte – Regia di Marco Bellocchio, Italia 2003

Esterno notte – Regia di Marco Bellocchio, Italia 2022

MEDICINA, CULTURA ED ARTE.....Pag.42

A cura di E. Baldo

Prima e dopo la caduta del muro di Berlino

J. Schwalm, Presidente del Rotary Club di Dresda, Rovereto, Rovereto Vallagarina

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Natalia Cirilli

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Federico Cresta

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Annamaria Macchiaroli

Maria Chiara Russo

Giuseppe Vieni

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Marco Cipolli

Consiglio Direttivo:

Vicepresidente: Francesco Blasi,

Segretario: Claudia Giust

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

Tel. +39 0702082143

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Amministrazione:

Sardinia COCS s.r.l.

Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari

Tel. 0702082143 Fax 0702081558

sardiniacocs@tiscali.it

Progetto grafico e impaginazione

Alessandro Tosi

at@alessandro.tosi.name

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c.,

Via Varalli, 1

20089 Vallembrosia di Rozzano MI,

Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

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



EDITORIALE

È UNA QUESTIONE DI FIDUCIA...

Si riparla di fiducia nel contesto della salute pubblica. Lo fa una rivista prestigiosa, come il Lancet, in un suo articolo dal titolo *"Pandemic preparedness and Covid-19: an exploratory analysis of infection and fatality rates, and contextual factors associated with preparedness in 177 countries, from Jan 1, 2020, to Sept 30, 2021"* (Lancet 2022; 399:1489-1512). Al centro dell'interesse si trovano due parametri: la frequenza cumulativa di infezione da Covid-19 (per 1000 abitanti) e la mortalità per l'infezione (per 1000 infezioni), nel periodo di quasi 2 anni di pandemia del Covid-19. Entrambi i parametri sono stati standardizzati per una serie di fattori di rischio associati (la prima per la stagionalità, altitudine, reddito, densità di popolazione, esposizione precedente a beta-coronavirus, a cui si aggiungono la distribuzione per età, inquinamento, BMI, prevalenza di cancro, di COPD, di fumo per la seconda). Questi due dati sono riportati per 177 paesi. Se consideriamo 5 paesi europei, come Italia, Spagna, Francia, UK, Germania, la frequenza cumulativa di infezione è stata rispettivamente 273, 284, 376, 374 e 188 infezioni per 1000 abitanti, mentre la mortalità è stata rispettivamente 5.88, 7.02, 3.83, 6.31 e 6.34 decessi per 1000 infezioni. Immaginiamo la difficoltà nell'ottenere queste cifre e soprattutto l'eterogeneità di condizioni alla base del calcolo di questi parametri tra i diversi paesi.

Ancora più complessa ed eterogenea è risultata la categorizzazione dei diversi paesi per una serie di parametri, come gli indici di rischio di mortalità nella popolazione (vedi sopra), la preparazione dei sistemi sanitari nel prevenire ed affrontare le epidemie, le caratteristiche principali dei sistemi sanitari, alcuni indici di democrazia (corruzione, sistema elettorale) e la fiducia interpersonale, nella scienza e nel governo. Tra tutte queste variabili quelle maggiormente associate alla frequenza di infezioni sono state la fiducia nel governo (7.4%) e la fiducia interpersonale (16.5%), mentre il 60.6% della variazione del parametro è rimasta non spiegata. Per quanto riguarda la mortalità, la variabile più associata ad essa, è risultata la distribuzione per età (46.7%), mentre il 44.4% della variazione di questo parametro è rimasta non spiegata.

Questi risultati hanno suscitato scalpore ma occorre sottolineare gli enormi limiti dei risultati dei confronti internazionali in tema di Covid-19, tenendo conto dell'eterogeneità sia dei background che delle iniziative intraprese dai diversi sistemi sanitari, della temporalità dei provvedimenti presi per limitare l'epidemia e della loro appropriatezza. Si possono avere molti dubbi nel considerare variabili, come la fiducia, che non possono essere facilmente standardizzate: dall'articolo emerge che molta fiducia nel governo ed interpersonale hanno caratterizzato la Cina ed il Vietnam, laddove certamente si può dubitare della democrazia del loro sistema politico e del rispetto dei diritti umani in quei paesi. Stante tutti i limiti intrinseci a queste misure, non proseguiamo nei confronti, che potrebbero interessare l'Italia e gli altri paesi europei, ma ci interessa piuttosto esaminare il tema della fiducia.

La fiducia nella medicina, nella scienza non può essere considerata un dato acquisito: si caratterizza per diversi aspetti, per diverse facce e soprattutto va costruita nel tempo con coerenza. La costruzione della fiducia è un processo che passa innanzi tutto attraverso delle relazioni positive tra utente ed operatore sanitario. Queste dovrebbero avere alla base l'empatia, l'ascolto, la disponibilità a prendersi carico dei problemi di salute, così come delle incertezze, che non sono poche in medicina, e la condivisione delle scelte. Questi aspetti caratterizzano una visione umanistica della medicina. Nel setting clinico la medicina umanistica si traduce nel considerare la persona in tutte le sue dimensioni, da quelle fisiche, a quelle cognitive, psicologiche, emotive, economiche, sociali, e religiose; ma anche nel considerare il valore intrinseco della persona, accogliendo anche quelle cosiddette marginali. Nella relazione occorre considerare le prospettive dell'altro, accogliendo le sue idee, le sue speranze, le sue paure e soprattutto sospendere il giudizio. Il senso di umiltà consente di abbattere le barriere tra uomo di scienza e uomo comune e consente di far crescere la consapevolezza di come l'incontro influenzi anche l'altro (*Perspect Med Educ* 2018; 7:318-324). Tutto ciò sta alla base della costruzione di una fiducia reciproca: il contesto della medicina della cronicità è quello che ha più assorbito questi contenuti.

La medicina della fase acuta e interventistica è ancora intessuta nel tecnicismo: l'assenza di una formazione degli operatori sanitari, durante il loro percorso di studi ma anche durante il periodo post-laurea, sulla relazione operatore-utente e perciò sui contenuti della medicina umanistica si fa sentire, originando relazioni spesso difficili, spigolose, che contribuiscono alla sfiducia verso il "sistema" sanitario nel suo complesso.

Esiste un'altra dimensione della fiducia in medicina, che va oltre la relazione interpersonale. È quella che riguarda l'organizzazione del sistema sanitario e le modalità che adotta questo sistema per costruire la fiducia negli utenti. È ovvio che la fiducia in un sistema cresce nella misura in cui questo è solidaristico, facendosi carico di tutte le persone, indipendentemente dal loro censo, età, residenza e cittadinanza. Il nostro rispecchia queste caratteristiche ma ha lasciato anche ampio spazio alla medicina privata, a cui i cittadini accedono quando le lunghe liste d'attesa di fatto lo impongono. Se questo spazio alla medicina privata tenderà ancora a crescere la disuguaglianza nell'approccio alla salute non può che aumentare. Anche la frammentarietà del nostro sistema sanitario, con regioni dove le politiche sanitarie sono tra di loro diverse, non giova a guadagnare fiducia.

Poco è stato fatto in questi anni per costruire una medicina territoriale, di prossimità: a questo livello il piano sanitario e



quello sociale devono trovare unità per farsi carico delle persone anziane, dei portatori di handicap, e di tutte le persone fragili. Prossimo deve essere anche un team di cura, che include, oltre al medico di medicina generale o al pediatra di libera scelta, l'infermiere, il riabilitatore, lo/gli specialisti, l'assistente sociale e lo psicologo, tutti necessari per prendersi carico delle persone fragili. L'ospedale, che ha avuto sempre più uno sviluppo tecnologico e limitato i posti letto, non può farsi carico da solo dei bisogni di salute: territorio ed ospedale devono interagire, devono collaborare.

Il sistema sanitario ha poi il grande compito della prevenzione. Se consideriamo il problema delle vaccinazioni, abbiamo sperimentato quanto sia importante una informazione basata sulle evidenze, e perciò uniforme, ma anche capillare e rivolta non solo agli operatori sanitari ma anche alla popolazione, da rinforzare ed aggiornare nel tempo. L'esperienza vissuta durante l'epidemia di Covid-19 ha messo in luce la frammentarietà dell'informazione e ci ha anche insegnato come può crescere la fiducia degli utenti nel sistema sanitario, se questo pone dei vincoli all'industria farmaceutica, distinguendo il bene comune dal giusto profitto, con la finalità di proteggere anche quelle popolazioni che non possono permettersi il costo di una vaccinazione per tutta la popolazione. L'occasione di eliminare o rimodulare i brevetti dei vaccini è stata un'altra occasione mancata.

Riflettendo sull'esperienza della fibrosi cistica, alcuni caposaldi dell'organizzazione e dello "stile" assistenziale hanno contribuito alla costruzione della fiducia negli utenti. Tra questi vanno citati l'approccio olistico alla persona con malattia, l'organizzazione dell'assistenza intorno ad un team multidisciplinare, la presa in carico continuativa dalla diagnosi e l'attenzione all'alleanza da costruire tra operatori sanitari e la persona con malattia e la sua famiglia. Questa caratterizzazione dell'assistenza ha contribuito a rendere la fibrosi cistica un modello per la medicina della cronicità. Il processo continuo di miglioramento della qualità dell'assistenza, rilanciato attualmente da SIFC e LIFC per i Centri FC, può rappresentare la rotta per rafforzare la fiducia degli utenti e per il futuro dei Centri.

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



OPINIONI

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

IL CENTRO FC ED IL TERRITORIO

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

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

Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) per le persone con Fibrosi Cistica

Il Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica provvede alla cura e alla riabilitazione dei malati di fibrosi cistica in regime ospedaliero, ambulatoriale e a domicilio. Le cure a domicilio vengono assicurate in regime di ospedalizzazione domiciliare continuativa, su richiesta del paziente o del suo tutore, con la collaborazione del medico di libera scelta, con il sostegno del personale medico, infermieristico e riabilitativo e con il supporto di personale esperto nel campo dell'assistenza sociale.

La Normativa Specifica in Fibrosi Cistica, Legge n. 548/1993 (art. 3) asserisce in capo alle Regioni e alle Province autonome di Trento e Bolzano – per il tramite delle unità sanitarie locali – l'obbligo di provvedere a fornire gratuitamente il materiale medico, tecnico e farmaceutico ritenuto essenziale per la cura e la riabilitazione a domicilio dei malati di fibrosi cistica. L'utilizzo di farmaci a distribuzione ospedaliera (classificati in fascia H) per il trattamento domiciliare dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica viene garantito dalla legge n. 548/93 "Disposizioni per la prevenzione e la cura della Fibrosi Cistica".

L'articolo 5 della legge n. 548/1993 prevede specificatamente il ricorso all'assistenza domiciliare: il comma 2 del medesimo articolo sottolinea che "le cure a domicilio sono assicurate in regime di ospedalizzazione domiciliare continuativa, su richiesta del paziente o del suo tutore, con la collaborazione del medico di libera scelta e con il sostegno del personale medico, infermieristico e riabilitativo, nonché di personale operante nel campo dell'assistenza sociale...". È dunque auspicabile che in tutti i casi di effettiva necessità, come per esempio la somministrazione di farmaci

per via endovenosa, venga richiesta l'attivazione di un sistema di Assistenza Domiciliare Integrata (ADI).

Questa tipologia di assistenza viene delineata come un insieme organizzato di trattamenti medici, riabilitativi e infermieristici, destinato a persone non autosufficienti e in condizioni di fragilità. Viene erogata a domicilio al fine di stabilizzare il quadro clinico, limitare il declino funzionale e migliorare la qualità della vita.

L'assistenza domiciliare per la fibrosi cistica non sostituisce il ricovero e le visite periodiche presso il Centro di Riferimento Regionale ma garantisce la gestione delle procedure eseguibili all'esterno della struttura ospedaliera come – per esempio – anche la fisioterapia respiratoria.

Le aspettative di vita dei malati di FC sono aumentate e la terapia domiciliare offre un valido aiuto al malato e alla propria famiglia, oltre a garantire numerosi vantaggi al SSN, consentendo in particolare di:

- supportare i pazienti che rimangono presso il proprio domicilio interferendo il meno possibile nella routine giornaliera e nelle attività quotidiane con l'intento di migliorare l'umore della persona;
- ridurre le lunghe ospedalizzazioni per i malati cronici offrendo maggiore disponibilità di posti letto per terapia precoce delle riacutizzazioni respiratorie e per ricoveri programmati;
- favorire l'autonomizzazione e la responsabilizzazione del paziente nell'adeguata gestione della terapia;
- ridurre i costi sanitari legati alle ospedalizzazioni e/o al loro eventuale protrarsi;
- ridurre i costi sociali legati ai periodi di assenza dalle attività lavorative e di studio sia del paziente che dei familiari

Caratteristica peculiare dell'ADI è la complessità assistenziale del paziente trattato che coniuga e integra il lavoro



delle figure professionali coinvolte. L'assistenza domiciliare viene attivata attraverso una prima valutazione dei medici di reparto del Centro FC che prescrivono all'ATS (Agenzia di Tutela della Salute della Regione Lombardia) competente per residenza/domicilio i farmaci e i presidi necessari per la terapia del paziente. Laddove l'ATS non riuscisse ad erogare i farmaci nei tempi richiesti o, come nel caso di alcune regioni italiane che dove ATS non eroga i farmaci in fascia H al domicilio, la terapia endovenosa potrà essere fornita tramite File F dalla Farmacia Ospedaliera del Centro Fibrosi Cistica. L'assistente sociale e i medici di reparto preparano il Piano Terapeutico del paziente necessario per l'attivazione dell'ADI.

Di solito l'accesso al domicilio degli infermieri avviene una o due volte al giorno per cui, in caso di terapie con un maggior numero di somministrazioni, è necessaria la presenza di un *care giver* o di un paziente che siano addestrati e siano in grado di farsi carico della gestione della terapia endovenosa negli orari non coperti da ADI.

Di fondamentale importanza è il colloquio che l'assistente sociale svolge con il paziente e i propri familiari per definire insieme il percorso da seguire:

- prescrizione di impegnativa del MMG o il PLS;
- consegna dell'impegnativa e del Piano Terapeutico all'ATS competente per residenza/ domicilio del paziente;
- scelta della cooperativa/ente accreditata per l'erogazione del servizio.

La fibrosi cistica – nelle fasi di evoluzione della malattia – può essere supportata dall'ADI come strategia assistenziale alternativa per migliorare la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie e in grado di garantire continuità nelle cure ospedaliere e territoriali secondo i migliori standard.

Giorgia Romanò, Assistente sociale, CRR per la Fibrosi Cistica, Milano
(giorgia.romano@policlinico.mi.it)



CENTRI A CONFRONTO

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

Impatto della genitorialità sulla salute delle persone con fibrosi cistica

INTRODUZIONE

Con questo articolo si aggiunge un nuovo aspetto alla collaborazione fra il *Registro Italiano Fibrosi Cistica* (RIFC) e la rivista della Società Italiana FC (SIFC) *Orizzonti FC*: la presentazione e la analisi da parte del Comitato scientifico del RIFC di uno studio, tra quelli di recente pubblicazione su PubMed, condotto attraverso l'impiego di dati di registri FC internazionali. L'idea di base è di valorizzare il contributo, in termini di conoscenza, che un registro di patologia può dare sui molteplici aspetti della FC, dall'epidemiologia alla farmacovigilanza, fino alla miglior comprensione di problematiche vecchie e nuove legate alla popolazione FC.

Il primo argomento selezionato è relativo alla "genitorialità" e al suo impatto sulla salute a breve termine dei genitori (madri e padri) con FC, attraverso il commento alla pubblicazione "*Parenthood impacts short-term health outcomes in people with cystic fibrosis*" di Kazmerski TM, Jain R, Lee M, Taylor-Cousar JL recentemente comparso su *Journal of Cystic Fibrosis* [1].

La gravidanza nelle donne con FC è stata considerata problematica marginale, "eccezionale" o rara fino agli anni '80 del secolo scorso. Le prime gravidanze in donne FC erano già state descritte negli anni '60 come casi eccezionali; in seguito, grazie al miglioramento della prognosi e della qualità di vita delle pazienti, le gravidanze sono diventate sempre più frequenti. Studi su casistiche più o meno ampie, condotte principalmente su case reports e registri di patologia, in differenti popolazioni (Francese, Inglese, Nord-Americane, Italiane) hanno voluto valutare i diversi aspetti della maternità in FC con l'obiettivo di valutare principalmente: i) lo stato clinico delle gravide prima del concepimento, ii) l'effetto della maternità sulla salute delle madri, iii) l'effetto della FC e della situazione clinica della madre sulla gravidanza, sul suo esito, sullo stato di salute dei neonati.

Nelle ultime due decadi l'avanzamento della tecnologia di procreazione medicalmente assistita (PMA) ha permesso anche ai pazienti maschi di diventare genitori. Al momento pochi studi valutano le ricadute del diventare genitore e sono incentrati esclusivamente sullo stato di salute delle madri [2], mentre sono più numerosi quelli che approfondiscono tematiche diverse, come il desiderio di diventare genitori, le aspettative, l'esperienza della genitorialità [3-5]. Lo studio di Kazmerski e colleghi, rappresenta il primo studio in cui si descriva l'impatto a breve termine della "genitorialità" sullo stato di salute del soggetto con FC in entrambi i sessi.

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Background

Le persone con fibrosi cistica (FC) vivono una vita più lunga e più sana; tra queste, un numero sempre crescente sta considerando la possibilità di diventare genitore. Tuttavia, al momento vi è una sostanziale carenza di conoscenze per quanto riguarda il possibile impatto della genitorialità sulla salute delle persone con FC.

Metodi

Studiosi USA, utilizzando i dati del registro CF del Regno Unito dal 2015 al 2019, hanno valutato l'impatto dell'aver un figlio sulla percentuale del predetto del volume espiratorio forzato nel 1° secondo (ppFEV₁), sull'indice di massa corporea (BMI) e sulle esacerbazioni polmonari. Sono stati valutati i dati longitudinali, mediante analisi multi-variabili dopo aggiustamento per età e sesso, nell'anno precedente e successivo la genitorialità. È stato valutato se eventuali cambiamenti dallo stato pre- a quello post- genitorialità possano dipendere dal sesso della persona con FC o dall'eventuale uso di terapia con farmaci modulatori del gene CFTR.

Risultati

Tra le 296 persone con FC che sono diventate genitori, è stata riscontrata una *diminuzione* significativa di ppFEV₁ (differenza media aggiustata -3,19, CI: -4,31, -2,07; p < 0,01) e del BMI (differenza media aggiustata -0,28, CI: - 0,51, -0,05; p < 0,02); al contrario si è notato un *aumento* significativo delle riacutizzazioni polmonari (rapporto di frequenza aggiustato 1,3, CI: 1,13,



1,49; $p < 0,01$) nell'anno successivo alla nascita di un bambino rispetto all'anno precedente. Un'ulteriore analisi ha mostrato che l'uso del modulatore CFTR mitiga gli impatti della genitorialità sul ppFEV₁, ma non BMI e esacerbazioni polmonari. Le femmine, rispetto ai maschi, hanno avuto un impatto significativamente peggiore sul BMI da prima a dopo essere diventate madri.

Conclusioni

La genitorialità ha un impatto negativo sugli indicatori di salute a breve termine per le persone con FC e l'uso del modulatore CFTR attenua tali effetti. Gli autori dell'articolo giustamente affermano che per comprendere al meglio l'impatto dell'uso diffuso di modulatori CFTR altamente efficaci, sono comunque necessari studi prospettici sulla genitorialità a lungo termine.

COMMENTO ALLO STUDIO

In questo studio, condotto utilizzando i dati del registro FC del Regno Unito, è stato valutato lo stato di salute di una numerosa popolazione di circa 300 soggetti con FC (170 donne e 126 uomini) diventati genitori nel periodo dal 2016 al 2019. L'età media dei partecipanti inclusi nello studio varia fra i 16 e i 45 anni. Il 73% dei soggetti era al primo figlio. Il 15% dei soggetti era in terapia con un modulatore CFTR. FEV₁pp e BMI sono diminuiti in maniera significativa nel periodo considerato [differenza media = -3.19 (95% CI: -4.31, -2.07), $p < 0.01$ and -0.28, (95% CI: -0.51, -0.05), $p = 0.02$, rispettivamente per ppFEV₁ e BMI]. Sempre nello stesso intervallo di tempo, si riscontra un aumento del 30% nel numero di giorni/anno di antibiotico-terapia endovenosa [adjusted rate ratio = 1.30, (95% CI: 1.13, 1.49); $p < 0.01$]. Questi risultati non risultano associati né all'età più avanzata, né al sesso.

Gli autori si sono domandati se l'utilizzo in terapia di un modulatore della CFTR preservasse lo stato clinico pre-genitorialità. L'analisi ha dimostrato che nei soggetti che utilizzavano il modulatore CFTR questo riduceva l'impatto sulla funzione respiratoria. Infatti, nei soggetti in terapia nell'anno in cui erano diventati genitori si osserva un minimo incremento del valore di ppFEV₁ al contrario di chi non lo assumeva, che dimostrava un significativo calo di funzione respiratoria. Non venivano però registrati simili effetti di mantenimento sul BMI o sul numero delle esacerbazioni polmonari.

Dal confronto fra i cambiamenti da pre- a post- genitorialità nei due sessi, è emerso un impatto significativamente peggiore sullo stato nutrizionale delle madri. Riassumendo, i colleghi hanno dimostrato per la prima volta e attraverso dati di un registro, un peggioramento clinicamente significativo della funzione respiratoria e del numero di esacerbazioni sia nei padri che nelle madri dopo un anno dall'essere diventati genitori. Nelle donne madri inoltre, a differenza dei padri, si osserva anche un significativo peggioramento dello stato nutrizionale.

Motivi diversi potrebbero spiegare il peggioramento clinico osservato, al di là della stessa gravidanza nelle donne: ad esempio, il tempo dedicato alla cura del figlio comporta una riduzione del tempo in precedenza dedicato alla propria cura (mediamente dalle 2 alle 3 ore al giorno nel paziente adulto) con conseguente diminuzione dell'aderenza alle cure; a ciò va aggiunta anche una possibile privazione di sonno nei primi periodi di vita del figlio nonché una maggior esposizione ad agenti virali se il figlio frequenta una comunità (asili nido).

Lo studio mette in luce diversi punti importanti per la gestione del paziente adulto con FC: innanzitutto il forte e legittimo **desiderio di genitorialità**, in anni in cui oltre al miglioramento della prognosi e della qualità di vita ottenuti con le terapie tradizionali, sono disponibili per la maggioranza dei pazienti farmaci che correggono il difetto di base (modulatori della CFTR) e che possono aprire una più ampia prospettiva di vita futura, di migliorata qualità di vita e di una più vicina "normalità" nelle scelte riproduttive in entrambi i sessi.

A breve termine la genitorialità ha un impatto negativo sugli indicatori di salute per le persone con FC mentre **l'uso del modulatore CFTR** sembra in grado di attenuare tali effetti sulla sola funzione respiratoria, non modificando la perdita di peso e il numero di esacerbazioni polmonari.

Un terzo aspetto portato all'attenzione dei lettori è il fatto che il **team di cura dei soggetti adulti con FC** incontrerà un numero sempre più alto di persone che considereranno la possibilità di diventare genitori ed esplicheranno questa volontà. Il team dovrebbe essere quindi preparato sui diversi aspetti della sessualità, della riproduzione e della genitorialità in presenza di FC. Le problematiche sulla salute sessuale e riproduttiva, sulle diverse scelte e sulla costruzione di una famiglia dovrebbero quindi essere integrate e affrontate nel modello di cura della FC.

Come è la situazione in Italia?

Dai dati del registro italiano per la fibrosi cistica (RIFC) sulle gravidanze delle donne FC (periodo 2010-2015), sono stati condotti due studi: il primo voleva descrivere lo stato di salute nell'anno prima del concepimento e confrontarlo con quello nell'anno successivo alla nascita del figlio e confrontare gli eventuali cambiamenti avvenuti nello stesso intervallo di tempo in donne che non avevano mai partorito (gruppo di controllo appaiato per età e genotipo) [6].

Questo studio ha dimostrato un peggioramento significativo nello stato nutrizionale e nella funzione respiratoria da prima della gravidanza all'anno successivo, mettendo in luce come anche il gruppo di controllo presentasse un peggioramento. Tuttavia, la differenza nel peggioramento fra i due gruppi di donne (madri e non madri) risultava diversa solo per lo stato nutrizionale, con le madri che avevano perso significativamente più peso, mentre per la funzione respiratoria non risultavano significative differenze fra i due gruppi nella perdita di funzione respiratoria.

I dati italiani, anche se con una casistica inferiore (N=81, donne) concordano con i dati dello studio UK, le donne FC madri presentano nell'anno successivo al parto un peggioramento clinicamente significativo dello stato nutrizionale. Lo studio sui dati del registro UK [1] non ha previsto un gruppo di controllo, di pari età, sesso e gravità clinica, tale da poter confermare

che il peggioramento osservato per la funzione respiratoria sia imputabile alla sola genitorialità.

Il secondo studio [7] ha valutato gli effetti dello stato di salute prima del concepimento sulla durata della gravidanza, sul peso del neonato e sulla modalità del parto, nelle donne diventate madri nel periodo 2010-15, dimostrando come un basso valore di ppFEV₁ fosse associato alla prematurità e ad un basso peso alla nascita.

In questo studio le donne avevano un'età compresa fra 18,7–42,3 anni; un BMI variabile da 16,5–26,8; un ppFEV₁ mediano di 73,9 (intervallo: 30–128), e più della metà avevano un genotipo costituito da due mutazioni CF-causing. La durata mediana della gravidanza è stata di 37 settimane (range: 31-41), nel 28,3% dei casi è avvenuto un parto prematuro. Il peso mediano alla nascita è stato di 2910 g (range: 1300–3650). Nel 63,64% dei casi il parto è avvenuto per taglio cesareo.

In conclusione, i dati del RIFC dimostrano che nelle donne FC italiane la funzione respiratoria pre-concepimento è correlata alla durata della gravidanza e al peso alla nascita dei neonati. Merita una nota particolare anche l'aver rilevato come i parti cesarei siano purtroppo molto frequenti anche tra le giovani donne con FC malgrado una normale funzione respiratoria.

A cura del Comitato Scientifico (Rita Padoan, Serena Quattrucci, Vincenzo Carnovale, Donatello Salvatore, Giovanna Florida, Domenica Taruscio, Marco Salvatore) e del comitato Tecnico (Annalisa Amato, Fabio Majo, Gianluca Ferrari, Giuseppe Campagna) del Registro Italiano Fibrosi Cistica (info@registroitalianofibrosicistica.it)

Bibliografia essenziale

1. Kazmerski TM, Jain R, Lee M, Taylor-Cousar JL. Parenthood impacts short-term health outcomes in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 (<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.02.006>, online ahead of print)
2. Simcox AM, Duff AJ, Morton AM, Edenborough FP, Conway SP, Hewison J. Decision making about reproduction and pregnancy by women with cystic fibrosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009 Nov;70(11):639-43.
3. Ullrich G, Bobis I, Bewig B. Parenting stress in mothers with cystic fibrosis. *Disabil Rehabil*. 2016;38(2):174-9.
4. Jacob A, Journiac J, Fischer L, Astrologo L, Flahault C. How do cystic fibrosis patients experience parenthood? A systematic review. *J Health Psychol*. 2021 Jan;26(1):60-81.
5. Odie S, Karpel L. La parentalité à l'épreuve de la mucoviscidose. Expérience des parents atteints [Parenthood challenged by cystic fibrosis. Experience of affected parents]. *Rev Mal Respir*. 2022 May;39(5):420-426.
6. Giordani B, Quattrucci S, Amato A, Salvatore M, Padoan R. A case-control study on pregnancy in Italian Cystic Fibrosis women. Data from the Italian Registry. *Respir Med*. 2018 Dec; 145:200-205.
7. Padoan RF, Quattrucci S, Amato A, Salvatore M, Salvatore D, Campagna G. Perinatal outcomes in women with cystic fibrosis: Data from the Italian Cystic Fibrosis Registry. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Aug; 100(8):1439-1444.

SAPER FARE

SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli



Cari lettori nel corso dei 3 numeri di Orizzonti FC per l'anno 2022 la Rubrica "Saper Fare" si occuperà di Test del Sudore in Fibrosi Cistica (FC). Questo argomento è centrale nell'iter diagnostico di un soggetto con familiarità positiva per fibrosi cistica, o un neonato con screening neonatale positivo, o un soggetto con segni/sintomi suggestivi di fibrosi cistica.

Il test del sudore è molto diffuso, si può eseguire ad un costo ragionevole e non è invasivo, pertanto può essere praticato su tutti i soggetti, di qualunque età tenendo conto di alcune condizioni. Oggi il test del sudore viene proposto sul mercato con diverse metodologie/strumenti, non tutte/i validati in ambito clinico. Trattandosi inoltre di un test complesso, perlopiù dipendente dall'expertise degli operatori che lo eseguono, è indispensabile conoscere le corrette pratiche che garantiscono una standardizzazione del test ed un miglioramento costante della sua performance.

Il Gruppo di Lavoro della SIFC sul test del sudore presenterà alcuni contenuti salienti derivati dal recente documento del Gruppo Diagnostico della Società Europea Fibrosi Cistica (European Cystic Fibrosis Society, <https://www.ecfs.eu/>). Questo documento fa parte di un progetto più ampio e di lungo termine iniziato nel 2015 con la prima survey europea sul test del sudore e costituisce una guida per i laboratori del test del sudore in Europa. Obiettivo principale di questo documento consiste nel migliorare la performance del test. Vengono forniti dettagli tecnici sulla esecuzione del test del sudore con metodo Gibson-Cooke e con metodo Macroduct e sull'interpretazione dei risultati. I contenuti si prestano come strumento di audit (interno ed esterno), proponendo requisiti su due livelli: accettabili (minimi) ed ottimali (ulteriori).

In questo secondo articolo si tratterà del Controllo di Qualità Esterno del Test del Sudore, programma a carattere nazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Questo articolo è curato dal dott. Marco Salvatore dell'ISS, Centro Nazionale Malattie Rare; i co-autori sono membri dei Comitati di Coordinamento e di Valutazione del Programma. Per tutte le informazioni è possibile consultare il sito tematico www.ceqtestdelsudore.it.

Nell'ultimo articolo si tratterà del referto del test del sudore.

L'ESPERIENZA DEL CONTROLLO ESTERNO DI QUALITÀ' (CEQ) DEL TEST DEL SUDORE PER LA FIBROSI CISTICA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ'

Il test del sudore, inteso come la misura della concentrazione del cloro in un campione di sudore prelevato da un paziente, è considerato il *gold standard* per la diagnosi di fibrosi cistica (FC) (1,2) quando accompagnato dalla corretta interpretazione di segni e sintomi del paziente, dei risultati di uno screening neonatale e dall'attenta analisi dei risultati della caratterizzazione genetica di un paziente.

Tuttavia, è importante sottolineare che un corretto approccio alla esecuzione del test è fondamentale per garantire la correttezza del risultato (3); le "linee guida sul test del sudore" (4), aggiornate recentemente dal gruppo di lavoro della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica (SIFC), indicano quale sia la corretta metodologia da impiegare per eseguire ed interpretare i risultati derivanti dall'esecuzione del test del sudore. Ciononostante, ancora oggi, non è possibile avere una stima definitiva del numero di laboratori pubblici e privati che eseguono questo test e risulta essenziale monitorare le attività dei laboratori nei quali questa metodica è impiegata, al fine di assicurare che i livelli di accuratezza dei loro risultati siano elevati.

Ad avvalorare l'importanza di una corretta esecuzione ed interpretazione del test del sudore anche il Gruppo Diagnostico della European Cystic Fibrosis Society ha pubblicato una guida agli "standard of care" del test del sudore (5) ed in questo articolo un'appendice (Appendice A) è interamente dedicata all'Assicurazione di Qualità per il Test del Sudore, ivi compresa una sezione sui programmi di Controllo di Qualità Esterno (CEQ) con indicazioni sulla corretta scelta e sui vantaggi in termini organizzativi e di performance per i laboratori partecipanti. A questo proposito non va dimenticato che, come per ogni altro test di laboratorio, la partecipazione a questi programmi è su base volontaria, ma fortemente raccomandata, per non dimenticare le implicazioni dettate dalla Legge Gelli.

Nel 2014, su proposta della SIFC, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), da anni impegnato nel coordinamento di controlli esterni di qualità (CEQ) per test genetici per malattie rare (inclusa anche la FC), ha avviato uno specifico CEQ per il test del sudore per la diagnosi della FC (6-8). Il CEQ dal 2015 è riconosciuto come permanente e aperto a tutti i laboratori pubblici e privati che impiegano questo test per la diagnosi di FC, previo pagamento di un tariffario conto terzi dell'Istituto Superiore di Sanità (9),

L'ISS coordina questa attività in collaborazione con tutte le principali società scientifiche coinvolte nel settore: Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica (SIFC), la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN), la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBiOC).

Il CEQ è basato sulla valutazione dell'analisi quantitativa della concentrazione del cloro nel sudore di un paziente (titolazione), dell'interpretazione del risultato (normale, borderline, patologico) e della redazione del referto a seguito del risultato ottenuto. Lo scopo del CEQ è esclusivamente educativo e garantisce ai laboratori partecipanti un continuo monitoraggio delle attività svolte al fine di migliorare la performance nell'esecuzione del test (10,11).

La figura 1 riassume tutte le fasi del CEQ: in particolare, è prevista una fase di arruolamento dei laboratori che intendono partecipare (aprile – giugno); successivamente (luglio – settembre) vengono preparate 3 aliquote di campione *sudore-like* che ciascun partecipante riceverà (settembre) assieme alle indicazioni all'indagine correlate al campione stesso; ogni laboratorio dovrà effettuare su ciascuna delle 3 aliquote le analisi eseguite di routine in laboratorio restituendo agli organizzatori del CEQ i risultati comprensivi di referto (ottobre – gennaio). Un gruppo di esperti (<https://www.ceqtestdelsudore.it/pagine-1-chi-siamo>) appartenenti all'ISS, alla SIFC, alla SIMMESN e alla SIBiOC esegue la valutazione dei risultati (febbraio – aprile) che vengono restituiti ai laboratori (aprile).

Il CEQ si svolge attraverso l'impiego di una piattaforma web appositamente sviluppata (www.ceqtestdelsudore.it/servizi-56-area_riservata_ai_laboratori), il cui accesso ai laboratori è consentito previo impiego di credenziali private.

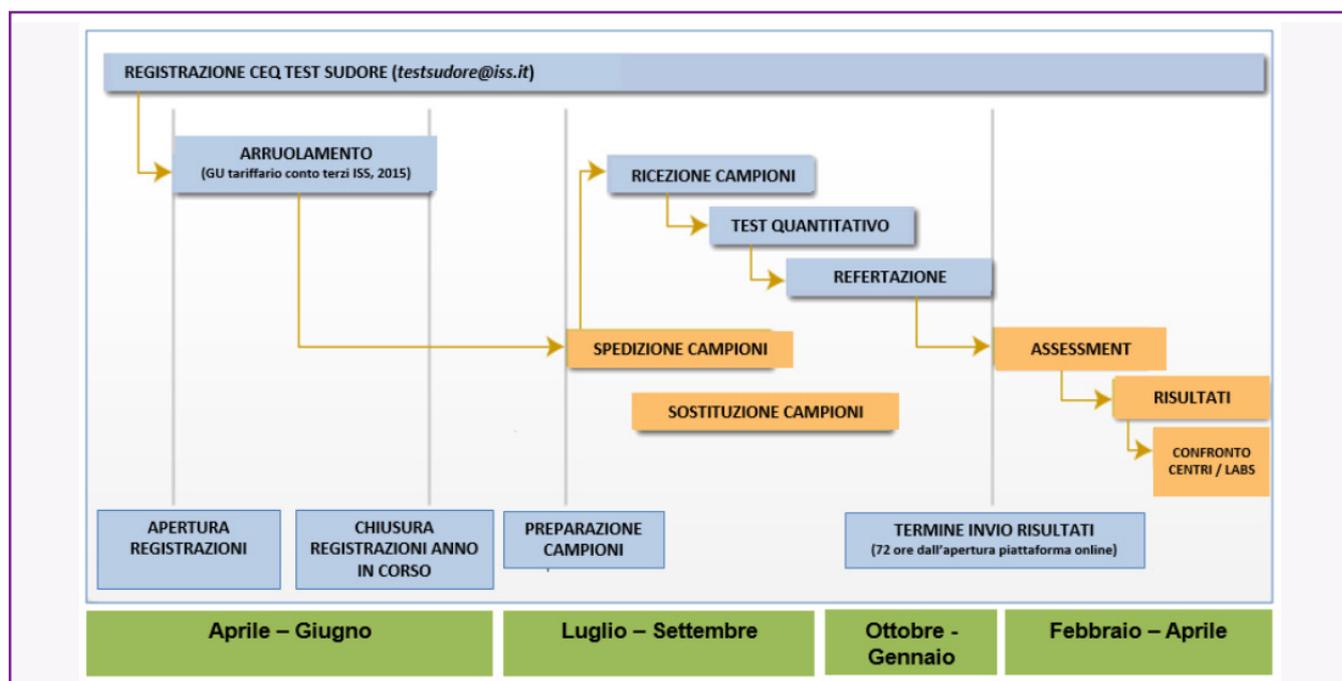


Figura 1. Le fasi del CEQ del test del sudore per la fibrosi cistica

Ogni laboratorio prende visione, prima dell'avvio del CEQ, dei criteri di valutazione che saranno impiegati dal gruppo di valutazione nella validazione dei risultati. In particolare, ad oggi, la valutazione dei risultati del CEQ verte sull'analisi dei seguenti parametri:

- adeguatezza tecnica:** valutazione del metodo di stimolazione, del metodo di raccolta di sudore e del metodo analitico impiegato dal laboratorio e dichiarato prima dell'avvio del CEQ;
- titolazione del cloro:** confronto fra il valore riportato dal laboratorio e quello target stimato dal provider (ISS) del CEQ;
- sensibilità clinica:** classificazione del risultato nella classe corretta: i) normale; ii) borderline, da ripetere; iii) patologico, da ripetere; iv) non fisiologico, da ripetere; v) sudore insufficiente, da ripetere;
- completezza e adeguatezza del referto:** valutazione della presenza, completezza e/o correttezza delle informazioni riportate nel referto allegato al risultato dal laboratorio tra cui:
 - o dati identificativi del paziente
 - o data raccolta sudore
 - o data analisi /referto
 - o peso/volume sudore raccolto
 - o minimo peso/ volume sudore accettabile
 - o metodo stimolazione
 - o analita
 - o metodo analitico
 - o intervalli riferimento per l'età
 - o raccomandazioni in seguito all'esito
 - o firma responsabile analisi
 - o leggibilità del referto



La performance di un laboratorio è ritenuta insufficiente quando, anche per un solo campione, i) il valore della titolazione è riportato dai laboratori con errore di misurazione > 50% (dell'atteso); ii) il valore della titolazione è errato per scambio di campioni o errore di trascrizione tra dato grezzo (titolazione del cloro) e referto; iii) ci sono errori di interpretazione (sensibilità clinica) del risultato della titolazione, anche se corretta; iv) è assente l'interpretazione rispetto all'indicazione clinica fornita; v) non vengono eseguiti Controlli Interni di Qualità nel laboratorio.

Nel caso in cui un laboratorio abbia ottenuto una performance insufficiente il Gruppo di coordinamento del programma è a disposizione per supportare lo stesso laboratorio rispetto alle azioni correttive da intraprendere.

La figura 2 mostra un esempio di scheda contenente le indicazioni alle indagini che accompagnano ciascuno dei 3 campioni che il laboratorio deve analizzare; in particolare, al campione di sudore-like viene attribuito un nome e un cognome (fittizi entrambi), viene assegnata un'età e la quantità di sudore raccolto (espressa in mg e in micro litri). Sulla base di queste indicazioni il laboratorio dovrà effettuare le sue analisi e quindi interpretare il risultato.

CEQ- ISS-1	CEQ-ISS-2	CEQ-ISS-3
<i>Fausto Nadrolo</i>	<i>Elena Piertini</i>	<i>Matteo Bontida</i>
Adulto di 60 anni; bronchiectasie diffuse.	Bambina di 1 mese; peso 2,8Kg; presenta ileo da meconio.	Bambino di 8 anni; infezioni respiratorie ricorrenti; malnutrito.
Sudore raccolto 100 mg (ovvero 40µl).	Sudore raccolto 60 mg (ovvero 13 µl).	Sudore raccolto 130 mg (ovvero 70µl).
Cloro: 48 mEq/L	Cloro: 69,25 mEq/L	Cloro: 80,75 mEq/L

Figura 2. Esempio di scheda con le indicazioni alle indagini per analizzare le aliquote di sudore-like del CEQ

Dal 2014, anno del turno pilota del CEQ, ad oggi sono state inviate 18 differenti aliquote di campioni; in media ogni anno 15 differenti laboratori hanno partecipato al programma di qualità offerto dall'ISS (circa il 45% dei laboratori italiani che effettua test del sudore in Italia). A fronte di una, purtroppo, esigua partecipazione è importante sottolineare che la qualità dei laboratori, che hanno partecipato in maniera costante alle varie edizioni del CEQ, è migliorata con il passare del tempo. Infatti, come descritto dai coordinatori del programma di CEQ in un lavoro pubblicato nel 2020 su *International Journal of Environmental Research and Public Health* (8), la qualità degli 11 laboratori su 15 che hanno partecipato in maniera costante a tutti i CEQ dal 2015 al 2019 è migliorata, facendo aumentare il punteggio assegnato al termine della valutazione da 63,9/100 a 93,8/100. Il miglioramento osservato (punteggio medio è aumentato di 2.3 volte dal 2015 al 2019) riguardava tutti i parametri oggetto di valutazione: adeguatezza tecnica, titolazione del cloro, sensibilità clinica, completezza e adeguatezza del referto. Sempre nello stesso articolo, si evidenziava come, al contrario, la qualità riscontrata nei laboratori che avevano avuto una partecipazione discontinua era risultata spesso non sufficiente.

Molte evidenze scientifiche recenti hanno sottolineato la presenza di aree di inconsistenza nella pratica del test del sudore sia a livello nazionale che internazionale, nonché la necessità di sviluppare, implementare e adottare specifiche linee guida di riferimento per migliorare la qualità delle pratiche eseguite, standardizzarne l'esecuzione, l'interpretazione e le modalità di refertazione (12-17).

I programmi di controllo esterno di qualità sono fondamentali per migliorare l'efficienza e la qualità dei servizi offerti da un laboratorio. In questo contesto, il CEQ valuta la conformità di un laboratorio ai criteri stabiliti da standard e linee guida sia a livello nazionale che internazionale. Durante la valutazione di un CEQ possono verificarsi errori dovuti sia a informazioni errate riportate nei risultati della refertazione (es. nome ed età del paziente, refertazione errata di risultati corretti dell'analisi, ecc.) che ad errori più consistenti (es. errore nella titolazione e nella interpretazione di un risultato) (10, 11). L'identificazione e la prevenzione di tutti i possibili errori sono, quindi, estremamente importanti per ridurre al minimo la possibilità di ripeterli sistematicamente e migliorare in definitiva la qualità dei risultati.

Ad oggi, la sezione su cui lavorare maggiormente rimane quella legata all'interpretazione del risultato, la cui valutazione si basa su consistenza del risultato del cloro riscontrato nel sudore, intervallo corretto cui riferire il risultato stesso e valutazione clinica dei risultati. L'interpretazione dei risultati deve essere coerente con le indicazioni della diagnostica e/o la conseguente significatività dei risultati.

In definitiva, anche se non è possibile garantire per gli anni a venire il non ripetersi di errori dovuti a metodi, attrezzature o problemi tecnici (18), i dati confermano che i laboratori partecipanti al nostro CEQ hanno registrato un significativo miglioramento delle prestazioni, incoraggiandone una partecipazione a lungo termine. In particolare, gli organizzatori del programma incoraggiano fortemente tutti i laboratori che ottengono una valutazione non sufficiente a prendere contatti con il gruppo di lavoro dedicato al test del sudore operante all'interno della *Società Italiana di Fibrosi Cistica*. Inoltre, tutti i laboratori vengono inviati a due incontri *de visu* annuali (uno a cura dell'ISS e uno a cura della *Società Italiana di Fibrosi Cistica*) nel corso dei quali discutere i risultati. È importante ricordare sempre che l'eventualità di un giudizio insufficiente deve essere considerata dal laboratorio come un'opportunità per rivedere tutte le procedure interne e intraprendere azioni correttive finalizzate a un miglioramento della qualità delle analisi svolte.

Marco Salvatore¹, Annalisa Amato¹, Giovanna Floridia², Federica Censi¹, Gianluca Ferrari¹, Fabrizio Tosto¹, Rita Padoan³, Valeria Raia⁴, Natalia Cirilli⁵, Giuseppe Castaldo⁶, Ettore Capoluongo⁶ and Domenica Taruscio¹
(marco.salvatore@iss.it)

1 Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

2 Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

3 Centro di Supporto Fibrosi Cistica, Dipartimento Pediatrico, Università di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia

4 Centro Regionale Fibrosi Cistica, Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli, Federico II, Napoli, Italia

5 Centro Regionale Fibrosi Cistica, AOU Ospedali Riuniti, Ancona, Italia

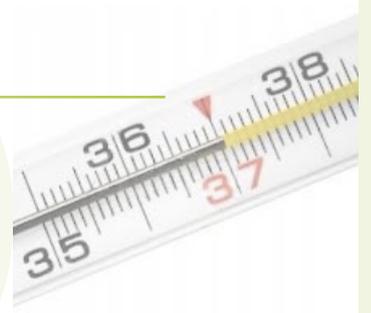
6 Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II; CEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italia

Riferimenti bibliografici

1. Davis, P.B. Cystic fibrosis since 1938. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006, 173, 475–482.
2. Bensliman, S.; Lefevre, N.; Duchateau, J.; Hanssens, L. Review of the sweat test indications in a Brussels' cystic fibrosis reference center. *Ann. Biol. Clin.* 2019, 77, 687–692.
3. Simmonds, N.J. Is it cystic fibrosis? The challenges of diagnosing cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2019, 31, 6–8.
4. Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore. Test del Sudore: raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati (Terza Edizione). Aprile 2022 (www.sifc.it).
5. Cirilli N., Southern K.W., Barben J. et al., Standards of care guidance for sweat testing; phase two of the ECFS quality improvement programme, *Journal of Cystic Fibrosis*, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.004>
6. Salvatore, M.; Florida, G.; Amato, A.; Censi, F.; de Stefano, M.C.; Ferrari, G.; Tosto, F.; Taruscio, D. Italian external quality assessment program for cystic fibrosis sweat chloride test: A 2015 and 2016 results comparison. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2017, 53, 305–313.
7. Salvatore, M.; Florida, G.; Amato, A.; Censi, F.; Carta, C.; de Stefano, M.C.; Ferrari, G.; Tosto, F.; Capoluongo, E.; Caruso, U.; et al. The Italian pilot external quality assessment program for cystic fibrosis sweat test. *Clin. Biochem.* 2016, 49, 601–605.
8. Salvatore M, Amato A, Florida G, Censi F, Ferrari G, Tosto F, Padoan R, Raia V, Cirilli N, Castaldo G, Capoluongo E, Caruso U, Corbetta C, Taruscio D. The Italian External Quality Assessment Program for Cystic Fibrosis Sweat Chloride Test: Does Active Participation Improve the Quality? *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(9):3196.
9. G.U. Serie Generale n. 82 del 09/04/2015
10. Hastings, R.H.; Howell, R.T. The importance and value of EQA for diagnostic genetic laboratories. *J. Community Genet.* 2010, 1, 11–17
11. Hastings, R.J.; Howell, R. Quality in cytogenetics. In *Quality Issues in Clinical Genetic Services*; Kristoerson, U., Schmidtke, J., Cassiman, J.J., Eds.; Springer: Heidelberg, Germany, 2009.
12. Cirilli, N.; Padoan, R.; Raia, V.; ICFS Sweat Test Working Group. Audit of sweat testing: A first report from Italian Cystic Fibrosis Centres. *J. Cyst. Fibros.* 2008, 5, 415–422.
13. Cirilli, N.; Padoan, R.; Raia, V. Audit of sweat test quality in Italian Cystic Fibrosis Centres. *The Online J. of Clin. Audits.* 2012, 4, 8.
14. LeGrys, V.A. Sweat Analysis Proficiency Testing for Cystic Fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2000, 30, 476–480.
15. LeGrys, V.A. Assessment of sweat-testing practices for the diagnosis of cystic fibrosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000, 125, 1420–1424.
16. Kirk, J.M. Inconsistencies in sweat testing in UK laboratories. *Arch. Dis. Child.* 2000, 82, 425–427.
17. Cirilli, N.; Southern, K.W.; Buzzetti, R.; Barben, J.; Nährlich, L.; Munck, A.; Wilschanski, M.; De Boeck, K.; Derichs, N.; ECFS Diagnostic Network Working Group. Real life practice of sweat testing in Europe. *J. Cyst. Fibros.* 2018, 17, 325–332.
18. Miller, W.G.; Jones, G.R.; Horowitz, G.L.; Weykamp, C. Proficiency Testing/External Quality Assessment: Current Challenges and Future Directions. *Clin. Chem.* 2011, 57, 1670–1680.

CASO CLINICO

A cura di: M. Ros



CASO CLINICO N. 41: ANEMIA GRAVE, MUCOPOLISACCARIDOSI E FIBROSI CISTICA: QUALE LINK?

D. è il primogenito di genitori non consanguinei, nato alla 37a settimana da taglio cesareo, col peso di 2900 gr. Dopo la nascita, riferita assistenza presso terapia intensiva neonatale per tachipnea transitoria. All'età di 2 mesi, giungeva presso il nostro centro per sospetta fibrosi cistica (FC) data la positività allo screening neonatale. All'ingresso in reparto il piccolo appariva molto pallido, edematoso, facies grossolana e respiro tachipnoico; le sue condizioni generali erano mediocri, pur mantenendo parametri vitali nella norma. Si decideva pertanto di eseguire, oltre al test del sudore, anche una routine di esami ematici. L'esame emocromocitometrico, pervenuto dopo circa un'ora di attesa, mostrava una grave anemia normocitica (Hb 5.5 g/dl). Seguiva ricovero per ulteriori accertamenti.

I primi esami ematici pervenuti evidenziavano ipoproteinemia (4.7 g/dL), ipoalbuminemia (1.43 g/dL) ed aumento degli indici di emolisi (bilirubina totale 4.7 mg/dL, bilirubina diretta 1.8 mg/dL). Nel sospetto di anemia emolitica, veniva eseguito test di Coombs (risultato negativo) e striscio di sangue periferico (con esito pressoché normale). La radiografia del torace non evidenziava anomalie parenchimali polmonari ma venivano segnalate, come reperto accessorio, "irregolarità morfo-scheletriche" da rivalutare con specifiche proiezioni radiografiche. Tali radiografie supplementari mettevano in evidenza "somi vertebrali lombari lievemente ovalizzati, scapole piccole e lievemente risalite" [figure 1 e 2]. Le anomalie radiografiche associate ai dismorfismi facciali ponevano il sospetto di mucopolisaccaridosi e, per tale motivo, veniva richiesto dosaggio dei mucopolisaccaridi urinari, risultato aumentato.



Figura 1



Figura 2

In parallelo alla diagnostica, si procedeva alla stabilizzazione delle condizioni cliniche del bambino con somministrazione parenterale di albumina ed emotrasfusione, cui seguiva ripristino dei valori di laboratorio. Intanto, giungeva alla nostra attenzione l'esito del test del sudore che mostrava una concentrazione di cloro di 115 mEq/L, quindi patologico. Ricapitolando, di fronte ad un bambino con anemia grave, positivo al test del sudore e con anomalie cliniche, radiologiche e laboratoristiche compatibili con una diagnosi di mucopolisaccaridosi, si eseguono test genetico per FC e quello enzimatico e molecolare per mucopolisaccaridosi; in parallelo, si terapia enzimatica pancreatica sostitutiva e supplementazione vitaminica. Dopo qualche

settimana di terapia, le condizioni generali del bambino migliorano significativamente con normalizzazione dell'esame obiettivo; l'aspetto edematoso con facies grossolana regredisce e gli esami di laboratorio evidenziano un quadro di assoluta normalità. L'esito del test genetico per FC ha evidenziato le varianti F508del/W1282X, mentre l'esame molecolare ed enzimatico per mucopolisaccaridosi sono risultati negativi, escludendo così tale patologia. Oggi, D. ha 4 anni, sta bene e prosegue la terapia di fondo come tutti i pazienti FC. Le anomalie scheletriche precedentemente evidenziate non sono più visibili alle radiografie.

Quesito clinico: Quale dei seguenti ragionamenti consentiva di escludere già in partenza le altre patologie sospettate (anemia emolitica, mucopolisaccaridosi), oltre alla FC?

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

1. Il malassorbimento tipico della FC determina una riduzione dei livelli di vitamine liposolubili. Tra queste, la vitamina E gioca un ruolo fondamentale per la stabilità degli eritrociti. La presenza di anemia grave ed associata a segni di emolisi era pertanto una delle conseguenze del malassorbimento di vitamina E.
2. L'incremento dei mucopolisaccaridi urinari è un test sensibile ma poco specifico dato che risulta falsamente positivo in presenza di patologie associate a malassorbimento e la fibrosi cistica ne è un esempio.
3. Le anomalie scheletriche tipiche delle mucopolisaccaridosi sono evidenziabili di solito dopo l'anno di vita e non già a due mesi. Tali reperti a quest'età sono aspecifici.
4. I dismorfismi facciali possono essere presenti nelle patologie con significativo malassorbimento per imbibizione edematosa del sottocute.
5. Tutti i ragionamenti sopra indicati sono corretti ma l'iter diagnostico non sarebbe da modificare in quanto le altre patologie andavano comunque escluse.
6. Il caso descritto è ascrivibile ad una malnutrizione da malassorbimento, che può arrivare a segni e sintomi gravi. Benchè questa situazione non sia comune, occorre che la presa in carico dopo uno screening neonatale positivo sia più precoce possibile, entro il primo mese di vita, per eseguire il test del sudore e confermare o meno la diagnosi ed avviare la terapia.

Giuseppe F. Parisi, UOC Broncopneumologia pediatrica e SS Fibrosi Cistica, Catania
(gf.parisi@policlinico.unict.it)

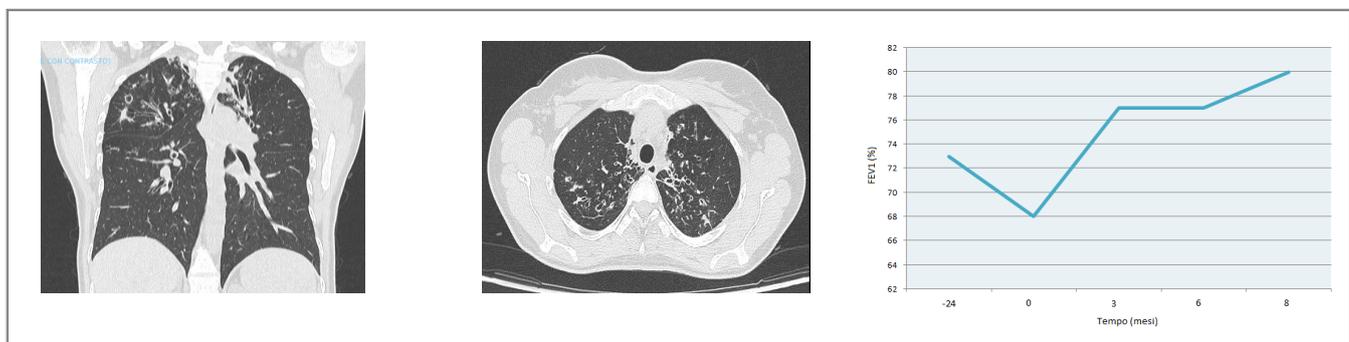
Riferimenti bibliografici

- Sismanlar T, Aslan AT, Köse M, Pekcan S, Ezgü FS, Budako lu I, Yenicesu . Early severe anemia as the first sign of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2016 Sep;175(9):1157-1163. doi: 10.1007/s00431-016-2752-4. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27496146.
- Niki E, Traber MG. A history of vitamin E. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):207-12. doi: 10.1159/000343106. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23183290.
- Mahalingam K, Janani S, Priya S, Elango EM, Sundari RM. Diagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives. *Indian J Pediatr.* 2004 Jan;71(1):29-32. doi: 10.1007/BF02725652. PMID: 14979382.



Ancora diagnosi tardive di Fibrosi Cistica: i vantaggi della presa in carico

Donna di 42 anni con storia di episodi di broncopolmonite e bronchiti ricorrenti per tutta l'età pediatrica fino all'adolescenza. A 42 anni consultazione per tosse produttiva e dispnea da sforzo negli ultimi 4 anni: Cloro sudorale 19 mEq/L, sufficienza digestiva, BMI 20.9 kg/m², FEV1 68% pred. (vedi), danno agli apici alla TC del torace (vedi), genotipo F508del/D1152H. Guadagno di funzione dopo avvio di terapia respiratoria (vedi) e dopo 8 mesi avvio di terapia con modulatore CFTR.

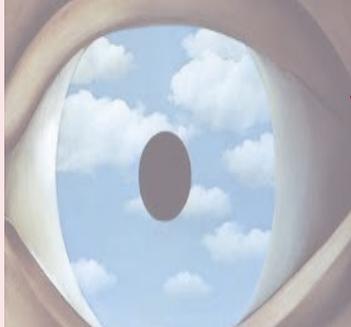


La diagnosi di fibrosi cistica in età adulta è sempre più frequente presso i centri di fibrosi cistica italiani [1], in parte anche per una maggiore sensibilizzazione a tale condizione. I pazienti diagnosticati in età adulta hanno solitamente una genetica tipica (mutazioni residual function in etero o omozigosi) e caratteristiche cliniche di malattia lieve/moderata, con test del sudore spesso borderline o negativi, che possono complicare l'iter diagnostico e il riconoscimento della condizione. I pazienti che si riferiscono ad un clinico per problematiche respiratorie (spesso con bronchiectasie di origine non riconosciuta) e non, e ai quali viene ipotizzata e confermata la diagnosi di Fibrosi Cistica, accedono e beneficiano delle cure offerte dai centri FC, compresa oggi la terapia con modulatori [2].

Alessandro Naim, CRR Fibrosi Cistica, Genova
(naim.alessandro@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. Padoan R, Quattrucci S, Amato A, et al. The Diagnosis of Cystic Fibrosis in Adult Age. Data from the Italian Registry. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):321.
2. Nick JA, Nichols DP. Diagnosis of Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):47-57. doi:10.1016/j.ccm.2015.11.006



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

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

Introduzione

Il verbo RISCHIARE, indagato sia nella sua accezione positiva che negativa, è l'oggetto della riflessione di questo numero di *Orizzonti FC*. A partire dalle preziose narrazioni pervenuteci da personale sanitario e da chi la FC la vive in prima persona, proveremo ad inoltrarci nella ricchezza di questo verbo che sfiora o a volte penetra la Vita di ognuno di noi.

Tenteremo come sempre di cogliere ed evidenziare i risvolti etici del verbo in esame, ma a mio parere è opportuno rilanciare fin d'ora la sfida per un ulteriore approfondimento interdisciplinare.

Il tema del RISCHIO è connaturato con la Vita e quindi con la Medicina; quest'ultima entra nelle nostre esistenze perseguendo obiettivi che mutano in parte con il mutare della società e dei suoi multiformi contesti storico-geografici. Pertanto una riflessione sul verbo RISCHIARE che voglia valorizzare le narrazioni sia dei malati/familiari, che del personale sanitario, non potrà limitarsi a mettere in luce la dimensione esistenziale del RISCHIO, ma dovrà aprirsi ad una riflessione anche sugli scopi e i limiti della Medicina, con cui il concetto di RISCHIO ha molte connessioni.

Come di consueto, ci avviciniamo al verbo prescelto mediante una sintetica analisi etimologica che in questo caso gli esperti definiscono complessa ed incerta. Forse il termine deriva dal greco: *SORTE*, a sua volta derivato da *SCOGLIO*, *SALVEZZA*; forse dal latino: *RESECARE*, tagliare le onde, navigare al contrario tra le onde e quindi in modo pericoloso oppure *TAGLIARE*, che potrebbe avere a che fare sempre con lo “scoglio”, “roccia tagliata a picco” e quindi pericolosa per le navi; forse dall'arabo: *TASSA DA PAGARE PER IL MANTENIMENTO DEI SOLDATI*, che anche in greco vengono poi definiti soldati di *VENTURA*, concetto legato alla sorte.

Il significato del verbo RISCHIARE è la possibilità di subire un fatto negativo.

Possiamo perfino rappresentarci il RISCHIO mediante la formula “ $R = F \times M$ ” ossia Rischio = Frequenza di accadimento x Magnitudo delle conseguenze e leggere gli eventi in chiave statistica, epidemiologica.

Tutto questo però non riuscirà a dirci se chi RISCHIA è un valoroso, un folle, un eroe, un imprudente e se chi non rischia è un codardo, un timoroso o un saggio.

Posso cercare anche di classificare i RISCHI in base alla probabilità di accadimento e all'entità del danno, ma questo non mi toglierà la fatica della decisione e non la renderà prevedibile.

La nostra riflessione di tipo etico tenterà invece di far emergere dalle narrazioni proprio gli aspetti valutativi del verbo, ma non è detto che sia possibile individuare un criterio univoco su cui basare il giudizio.

1.1 Le storie del personale sanitario FC

MEDICO FC (Vitullo Pamela, Servizio di Supporto per la Fibrosi cistica - Ospedale G. Tatarella di Cerignola-FG)

Chi decide cosa è giusto fare? Chi decide quando vale la pena RISCHIARE? L'amore o la scienza?

E se, a un certo punto, ci accorgessimo, come è accaduto a me, che ha avuto ragione l'amore di una madre in una decisione delicata e RISCHIOSA?

Questo è l'inizio della storia di una ragazzina albanese, Amy, giunta in Italia con la sua famiglia circa sette anni fa, all'età di dieci anni. Quando è arrivata in Italia era in gravi condizioni di salute: (Fevl 25%, BMI 14%, O2terapia diurna e notturna). Poiché priva di permesso di soggiorno, inizialmente ha potuto accedere alle nostre cure solo in maniera saltuaria, attraverso accessi di pronto soccorso, successivamente, ha potuto accedere a cure continuative, grazie al servizio sanitario nazionale ottenendo i farmaci gratuitamente, ma soprattutto, ha potuto iniziare l'ivacaftor, presentando una mutazione di gating.

Nonostante la buona aderenza alle terapie e l'assunzione del modulatore, Amy, mal curata nel corso degli anni passati, continuava ad essere in O2-terapia e a ricoverarsi due volte l'anno. Valutata presso l'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù e, viste le sue condizioni di salute, con il consenso dei genitori, è stata inserita in lista di trapianto bipolmonare pediatrico e dopo appena sei mesi è stata chiamata per il trapianto.

Un intervento difficile e RISCHIOSO, soprattutto per una bambina le cui condizioni di salute erano ancora instabili.



La madre senza consultarci rifiutò il **trapianto**, sentiva che i livelli di **RISCHIO** erano alti anche perché i colleghi chirurghi erano stati chiari sui **RISCHI** pre- e post-intervento. Io sapevo bene che l'operazione che la bambina avrebbe affrontato comportava molti **RISCHI** tra cui quello della **morte**, ma dall'altra parte sapevo che nelle condizioni in cui si trovava, quel trapianto era necessario: mai avrei potuto appoggiare la decisione di sua madre poiché anche i **RISCHI** di non consigliare l'intervento erano altissimi.

Fu successivamente organizzato un incontro con entrambi i genitori, ma gli sforzi per spiegare l'importanza del trapianto non valsero a molto poiché i genitori, seppur **impauriti** e a tratti **confusi**, rimanevano fermi nella loro decisione, convinti che **RISCHIARE** tanto non valesse la pena e decisero di cancellare il nome di Amy dalla lista. Ciò che vedevano, infatti, erano i miglioramenti che la loro piccola, grazie alle cure **farmacologiche** ricevute, aveva avuto. Questo bastava. Bastava loro poter stringere fra le braccia una bambina che ormai, rispetto al passato, stava già meglio. Bastava che il **RISCHIO** di perderla completamente e subito non ci fosse. La mamma ci disse che stava seguendo il suo istinto, l'istinto di conservazione materno. Un istinto non appoggiato da me che vedevo una bambina di soli 11 anni in Ossigeno **terapia** con quadro polmonare radiologico disastroso e mi chiedevo che cosa ne sarebbe stato di lei fra qualche anno.

Quel **trapianto**, quindi, non si fece, Amy fu momentaneamente esclusa dalla lista, e, dopo un iniziale miglioramento (Fevl 33%, BMI 17%) si mantenne stabile vivendo una **vita** dignitosa, nonostante i suoi ricoveri e la sua bombola di Ossigeno, fino a che, circa sei anni dopo questo episodio, nell'Aprile 2022 ha avuto accesso alla triplice **terapia** (Teza-Elexa_Iva) con evidenti miglioramenti clinici e di qualità di **vita**. Amy dopo solo 2 mesi di trattamento, non è più in ossigenoterapia, il suo Fev1 è salito al 40% e il suo BMI al 19% e anche se dovrà in **futuro** affrontare un **trapianto** bipolmonare, i **RISCHI**, seppur presenti, sarebbero più bassi non solo perché il suo peso è migliorato, ma anche perché affronterà un trapianto in età adulta.

A distanza di **tempo** riconosco che quella madre aveva avuto ragione. Non aveva voluto correre e far correre alla sua bambina un **RISCHIO** così grande.

Non so, ad oggi, chi abbia **RISCHIATO** di più: quella donna che avrebbe potuto negare una **vita** migliore alla sua bambina, o io che non ho voluto correre il **RISCHIO** di appoggiare la decisione di quella donna (o non ho avuto il **coraggio**, seppur in cuor mio avrei voluto tanto essere dalla sua parte). Eppure, come possiamo vivere se non **RISCHIANDO**? Il **RISCHIO** è "principale occasione per rimettere in moto la libertà di decidere" (Dufourmantelle, 2020, p. IV) ed è evento che può cambiare la vita. Soprattutto è, esso stesso, "**vita**", perché eliminare il **RISCHIO** può comportare una rinuncia alla **vita**.

PSICOLOGA (Attini Maria Rosaria, Volontaria LIFC Puglia)

Opero in fibrosi cistica da diverso tempo e prima ancora di definirla una significativa esperienza professionale, devo definirla una "plasmante" esperienza umana.

Tantissimi i pazienti che hanno abitato e abitano questo percorso e ciascuno di loro ha lasciato in me un tassello che mi ha permesso di avvicinarmi alla vita (la mia, prima ancora quella degli altri!) in maniera più funzionale.

Ero alle prime armi con la fibrosi cistica, incontro Claudia, appena laureatasi, all'interno dell'ambulatorio per un colloquio. Le sue condizioni sono peggiorate e questo ha causato in lei uno stato d'ansia significativo a tratti pervasivo la sua qualità di **vita**.

Mi parla di quel viaggio che si è sempre ripromessa di fare dopo la laurea.

"E' troppo **RISCHIOSO** partire adesso?", questa domanda mi gela, per quanto **prevedibile**, conoscendo la sua fame di vita, mi spiazza. Il mio istintivo senso di protezione mi avrebbe spinto a risponderle di **NON RISCHIARE**, è troppo pericoloso, fa molto caldo, non ti cureresti come necessiti in questo momento e di rimandare la partenza a tempi migliori (non eravamo certi che ce ne sarebbero stati, in realtà).

Non le ho risposto così, non le potevo rispondere questo, sarebbe stato profondamente **ingiusto**. Ci siamo soffermate a lungo su questa richiesta, anzi su questo bisogno. Claudia non è una ragazza che chiede il permesso per vivere la sua vita.

A quella domanda iniziale non si aspettava una risposta, sapeva bene quello che voleva.

Dietro quella irrefrenabile voglia di partire, contro il parere di tutti, c'era una chiara **paura** per il suo **futuro**: i suoi progetti, chiari fino a qualche tempo prima, ora non lo erano più. La attanagliava il **dubbio** che non avesse più il tempo necessario per costruirli. "Almeno questo lo voglio fare!" erano le sue parole. Alla paura delle difficoltà che avrebbe rappresentato il viaggio, si opponeva il **coraggio** di poter vivere questa opportunità che meritava, il premio a conclusione dei suoi studi. Esercitare, insomma, quell'**autonomia** su cui tanto aveva investito.

Compresi che la decisione Claudia l'aveva già presa, e che il suo intento era quello di renderci partecipi non tanto della sua decisione di partire, quanto piuttosto di palesare la sua angoscia di morte, che, nonostante tutto, non spegneva la sua **allegria** e la sua voglia di vivere.

Ricordo molto bene questo episodio, nonostante sia passato molto tempo. Fu una delle prime occasioni in cui ebbi testimonianza che non si cura la fibrosi cistica, si cura la persona, che i sintomi organici possono essere di secondaria importanza rispetto al legittimo bisogno di autodeterminazione dell'individuo. E Claudia voleva comunicarci e dividerci proprio questo: esercitare il suo diritto di costruire ancora la sua vita, nonostante la malattia e nonostante i limiti che le imponeva. E questa condivisione fu un grande atto di generosità nei confronti della sua équipe curante, ci insegnò che "l'essenziale è invisibile agli occhi" (Il piccolo principe, Antoine de Saint-Exupéry).

Claudia quel viaggio lo fece, fu **difficile**, ma **divertente** allo stesso tempo. Aveva ragione Claudia, non ebbe tempo per farne altri di viaggi!

1.2 Le storie dei pazienti FC

PAZIENTE FC (De Massimo Debora, Supersano-Lecce)

Quando si ha come compagna di viaggio la Fibrosi Cistica, la parola **RISCHIARE** entra nel vocabolario giornaliero. Così voglio raccontarvi com'è stato per me attraversare 40 anni in questo mondo fatto di **farmaci, terapie, ricoveri, operazioni, sperimentazioni**.

Sicuramente il **RISCHIO** più grande che si corre è quello di identificarsi con la malattia stessa. Talmente tanto diventa il **tempo** che le dedichiamo, che a volte non riusciamo a vederci diversamente.

Credo che la chiave nel mio caso sia sempre stata la **flessibilità mentale** e la marea di passioni dalle quali attingere energie. Ogni volta che è arrivato un nuovo ostacolo, come in una sfida mi sono sempre spinta a cercare nuovi modi e nuove vie per realizzare i miei sogni nel rispetto delle nuove regole che di volta in volta si aggiungevano. Ho sempre abbracciato i nuovi limiti che arrivavano cercando di ricreare un nuovo equilibrio tra **difficoltà e qualità della vita!**

Più grave è l'ostacolo, più io mi impegno con creatività per trovare momenti felici che possano bilanciare le mie giornate. A volte anche solo cose piccolissime, come guardare un bel film, ascoltare musica, leggere un libro, fare una passeggiata, una cena, una buona conversazione etc. Quelle piccole cose che danno un senso anche alla giornata più **difficile**.

Due anni fa un virus influenzale ha cambiato per sempre la mia **vita**. Ha lasciato dei danni che non ci aspettavamo. Una volta tornata a casa ho pensato che per riequilibrare le cose ci voleva un pensiero felice, uno di quelli davvero potenti. Così ho aperto il cassetto dei sogni e ne ho tirato fuori uno magico davvero. Sin da bambina sognavo di diventare una danzatrice orientale. Allora ho cercato una scuola che potesse fare lezioni individuali, per non correre ulteriori **RISCHI** vista la pandemia in corso, e ho iniziato a 38 anni le tanto attese lezioni di danza.

Così è tornato l'**entusiasmo** di vivere. Attraverso la danza ho riscoperto il mio corpo che era stato per troppo tempo solo dolore. Certo, io per prima e la mia insegnante poi, abbiamo capito subito che le lezioni avrebbero avuto ritmi non certo tradizionali, ma una cosa fondamentale che ho imparato praticando yoga è che ognuno di noi ha i propri tempi e accettarli può farci fare cose straordinarie, **sorprendenti**.

In questo mondo che consuma tutto di fretta, cosa importa se io vivo **lentamente**, a ritmo di un bradipo, sono io, un bradipo felice di gustarsi le cose con tutta calma; adesso la mia **vita** è questa e ci sono un milione di cose che posso fare e che farò. Ho ripreso anche a dipingere come facevo prima e a portare in giro per mostre i miei lavori.

Nonostante siano aumentate le difficoltà, la mia **vita** ha di nuovo la **qualità** che merita, che merito io! Perché la Fibrosi Cistica è solo una compagna di viaggio, ma la destinazione e il percorso lo sceglierò sempre io, nonostante tutte le deviazioni!

In tutto questo è stata fondamentale la mia squadra, è così che chiamo la mia famiglia, i medici del centro Fc, la fisioterapista, la psicologa, gli infermieri, e tutto il personale; ci aggiungerei anche il mio medico di famiglia, l'insegnante di yoga, la maestra di danza e la mia osteopata, perché tutti quanti come in una squadra lavoriamo ogni giorno allo stesso obiettivo: "Respira Debora, respira!"

Sono profondamente orgogliosa di essere arrivata a 40 anni e tanto grata per tutto l'amore ricevuto che ha sempre saputo spingermi.

1.3 Le storie dei familiari FC

SORELLA FC (Dalila De Massimo, Faloppio, Como)

Mi chiamo Dalila e sono la sorella di una donna meravigliosa di nome Debora. A lei devo tutto.

"**RISCHIARE**: Esporre qualcosa al pericolo di essere danneggiato o distrutto".

Questo è il significato che ti dà il vocabolario quando cerchi questa parola, quante volte nella mia **vita** l'ho sentita, l'ho detta, l'ho odiata e l'ho compresa. Ho sentito spesso i miei genitori o i medici usarla nei confronti di mia sorella: "Debora fa freddo, evita di uscire spesso **RISCHI** di ammalarti", "Debora non fare troppe cose **RISCHI** di stancarti". Come biasimarli, ma è qui che ho imparato una lezione fondamentale: mia sorella è riuscita a trovare un buon equilibrio tra il piacere e il sacrificio, è riuscita a farsi spazio nel mondo nonostante delle rinunce che la facevano sentire un po' stretta e per questo la ammiro.

Probabilmente il peso di questa parola l'ho sentito principalmente dopo il primo lockdown per il covid. Io abito in provincia di Como, mentre la mia famiglia vive in Salento; nell'Agosto 2020 avevo le ferie, ma ero incerta se tornare a casa mia in Puglia, perché avevo una **paura** assurda per mia sorella. Allora non si capiva bene come agiva il covid e così decisi di **NON RISCHIARE**. Ci vedevamo solo all'aperto mantenendo una certa distanza; tenevo gli occhiali da sole per nascondere i lacrimoni che mi scendevano per il dispiacere di non poterci abbracciare forte come al solito, nonostante fossero 8 mesi che non ci vedevamo.

Ecco, in questa circostanza la parola **RISCHIARE** l'ho odiata.

Ripensando però al suo significato, devo dire che non sono completamente d'accordo con la definizione data dal vocabolario. Mi ha fatto riflettere questa citazione di Peter F. Drucker: "Nella **vita** ci sono **RISCHI** che non possiamo permetterci di correre e ci sono **RISCHI** che non possiamo permetterci di non correre".

È questo che mi ha insegnato Debora: si è sempre fidata dell'amore nonostante le delusioni, nonostante persone che non hanno avuto il **coraggio** di starle accanto, ha **RISCHIATO** quando a Gennaio del 2020 ha deciso di andare a Genova per un progetto **sperimentale** sui pazienti FC. Quel viaggio estenuante in pieno inverno le è costato un ricovero di un mese e un'influenza che le ha lasciato dei danni importanti al polmone sinistro.

Io e i miei genitori l'abbiamo supportata in questa scelta, ma con il senno di poi abbiamo avuto mille dubbi e rimpianti: se le avessimo sconsigliato di andare, magari non sarebbe stata male; potevo evitare ciò che è accaduto? È colpa nostra? Ci si sente impotenti ma anche responsabili dei consigli che si dà ad una persona amata.



Nonostante tutto, lei non ha mai smesso di sognare, di coltivare le proprie passioni; malgrado le difficoltà, non si è mai lamentata e anche quando è stata male e ha visto le nostre facce preoccupate, ci ha sempre strappato un sorriso.

Quanta forza ha una donna così! Quante cose mi ha insegnato il suo approccio alla malattia!

Io da bambina copiavo ogni cosa che faceva, un classico delle sorelle minori, ma l'esempio più grande l'ho avuto da come lei affronta la vita, da come riesce sempre a trovare un lato positivo in ogni cosa.

Il giorno dei suoi 40 anni abbiamo fatto un pranzo in famiglia e quando è arrivato il momento della torta, la cameriera le ha detto scherzando: "Sei entrata nell'anta, non sei triste?" e lei ha risposto: "No, sono felicissima, mi sono sudata ogni anno che ho vissuto!"

Anche questa è stata per me una lezione, l'ennesima. Per anni ho sempre evitato di soffermarmi troppo sul futuro, perché possiamo controllare tante cose ma non quello; quindi che senso ha farmi tante domande e paranoie se non posso avere una risposta?

Mi piace il presente, perché il vero dono è oggi. Oggi sono la sorella di una donna meravigliosa di nome Debora a cui devo tutto!

2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

Rischi e decisioni che riguardano soggetti adulti e minori

La bioetica ha introdotto negli anni una vera e propria rivoluzione culturale, sgretolando il modello paternalistico di Medicina e costruendo, seppur con fatica, un'alternativa. La nuova relazione tra curanti e curati, non rinuncia alla fiducia e neppure alle conoscenze scientifiche, ma introduce come essenziale l'autodeterminazione del malato. Con essa il curante dovrà dialogare, con essa potrà anche faticosamente contrapporsi, ma mai potrà ignorarla o calpestarla, in nome di un suo presunto e quasi divino potere di conoscere il "bene del suo paziente" (grazie alla "propria" scienza e alla "propria" coscienza).

Nel nuovo modello di Medicina il principio di autorità lascia lo spazio ad alcuni principi costituzionalmente fondati, basi su cui regolare i rapporti tra i vari soggetti morali in azione. Pur avendo superato la contrapposizione Medico (Soggetto curante) - Paziente (Oggetto di cura), pur avendo riconosciuto che tutti gli attori in gioco nella relazione di cura sono Soggetti di diritto, non sempre è chiaro come armonizzare i diritti e i doveri di tutti, soprattutto in presenza di contesti valoriali pluralistici e talvolta perfino conflittuali.

Se il Medico non è più il decisore unico ed illuminato ed il Malato non è neppure il decisore solitario che richiede/prende dal Medico prestazioni con garanzia di risultato, allora ha sicuramente ancora senso soffermarsi sul quesito: *Chi decide?*

Se poi, come si legge nella narrazione della dottoressa Vitullo, si introducono tra i possibili decisori l'amore e la scienza, allora la riflessione diventa davvero stimolante.

Senza pretesa di facili soluzioni, credo che il primo passo per trovare una risposta soddisfacente, sia porre correttamente la domanda, altrimenti qualunque decisione presa di conseguenza risulterà non corretta.

Chi decide? Forse è preferibile esplicitare il senso etico della questione e formulare i seguenti quesiti: *Chi è giusto che decida? Sulla base di quali principi dobbiamo prendere le decisioni? Qual è il criterio di scelta più giusto: l'amore o la scienza?*

Per secoli i medici hanno trovato nella "scienza" e nella "propria coscienza" il criterio per le decisioni da prendere sulla vita dei pazienti; a lungo si è trascurato il fatto che anche la persona malata sia dotata di coscienza e della capacità di elaborare una propria idea di bene. Anche se oggi il cambiamento culturale della bioetica si è avviato e a tratti consolidato, restano zone grigie dove l'autonomia dei pazienti è parziale o assente.

In ambito pediatrico ad esempio è opportuno non smettere di riflettere sui seguenti temi: *Qual è lo spazio decisionale da riconoscere lecitamente ai genitori, in presenza di difficili bilanciamenti RISCHI-benefici? Come valorizzare (non ignorare o non calpestare) la volontà del minore, la cui capacità di autodeterminazione, pur non completa, è in progressivo sviluppo?*

Per cercare risposte occorre tenere presente che la Medicina non è un monolite che resta immutato in mezzo al susseguirsi dei secoli. Essa deve costantemente ridefinire i propri scopi e limiti in dialogo con il contesto storico-sociale: non può ad esempio ignorare i processi di trasformazione che hanno contraddistinto la famiglia e neppure astrarsi dalle ferite e dalle ambivalenze di questo istituto:

- a) ad un certo punto della storia e ad alcune latitudini e longitudini geografiche è caduto il principio del diritto romano che riconosceva al padre (non alla madre) il diritto di vita e di morte sui figli, considerati una proprietà (più o meno remunerativa o dispendiosa);
- b) si è incrinata la certezza che i genitori sanno sempre amare i propri figli, sapendo individuare e scegliere il loro bene;
- c) è caduta anche la certezza che le madri sappiano amare i figli e prendersi cura di loro più dei padri;
- d) in caso di separazione tra coniugi di norma i figli vengono affidati ad entrambi i genitori (eccetto alcune specifiche situazioni), perché la rottura del legame sponsale non interrompe il legame genitoriale. In alcuni casi purtroppo il "bene del minore" diventa arma di ricatto e merce di scambio tra adulti che non sanno gestire in modo responsabile la propria conflittualità.

In questi mutati scenari culturali anche per i giudici le questioni si fanno più complesse e le loro domande in parte appaiono simili a quelle dei medici. La contrapposizione tra amore e diritto, così come quella tra amore e scienza, non può funzionare, non è un'adeguata strategia.

I criteri di scelta non sono raffigurabili come dei sovrani assoluti che accentrano su di sé tutti i poteri.

Amore, scienza e diritto non sono criteri da usare in un'ottica di contrapposizione, altrimenti finiremo per teorizzare una

Medicina e un Diritto disumani (senza amore) e bisognosi di essere umanizzati dall'esterno (incredibile e terribile essere arrivati al punto di dover organizzare corsi di formazione sull' "umanizzazione della medicina"!).

Si consiglia la lettura/ascolto del racconto di Tolstoj, *La morte di Ivan Il'ic* (v. box *Picnic narrativo*), definito da Philippe Ariès, in *Storia della morte in Occidente*, come un'attestazione di un passaggio nella percezione della malattia e della morte nella società occidentale moderna. A proposito della condizione del malato, egli scrive: "A poco a poco egli [Ivan Il'ic] viene spogliato della sua responsabilità, della sua capacità a riflettere, a osservare, a decidere, è condannato alla puerilità."

Diversa percezione del rischio

La narrazione della dottoressa Vitullo ci introduce fin dalle prime righe al cuore del problema, sicuramente perché questo dubbio amletico è pane quotidiano per un medico: *Chi decide?* In una sorta di dialogo a distanza e in differita, la risposta in parte arriva dalla narrazione di Debora, donna di 40 anni affetta da FC, e dal contributo della Psicologa Attini che ci presenta una paziente adulta intenta a mostrare tutto il suo bisogno di autodeterminazione, la sua volontà di *esercitare il suo diritto di costruire ancora la sua vita* nonostante i limiti della malattia e i RISCHI legati ad un viaggio programmato come premio di laurea.

Mi ha molto colpito il fatto che Debora non abbia associato alla parola RISCHIO i danni fisiopatologici della FC, ma si sia innalzata per osservare e leggere dall'alto la sua Vita: *Il RISCHIO più grande che si corre è quello di identificarsi con la malattia stessa*. Si può comprendere come da questa affermazione possano discendere scelte basate su priorità che potrebbero non coincidere con quelle dei curanti. Debora ha sperimentato questa formula per vivere al meglio: *Ho sempre abbracciato i nuovi limiti che arrivavano cercando di ricreare un nuovo equilibrio tra difficoltà e qualità della vita! Più grave è l'ostacolo più io mi impegno con creatività, perché la Fibrosi Cistica è solo una compagna di viaggio, ma la destinazione e il percorso lo sceglierò sempre io*.

I suoi genitori, come testimonia anche la sorella, hanno spesso usato la parola RISCHIO con tutt'altro significato, associandolo al "non fare" una cosa per prudenza, per evitare i danni.

La sorella, in sintonia con le emozioni di Debora, afferma di aver riflettuto su queste parole: *Nella vita ci sono RISCHI che non possiamo permetterci di correre e ci sono RISCHI che non possiamo permetterci di non correre*. Partendo da questo assunto, chi, se non il diretto interessato, può percepire il confine tra questi due diversi scenari e dire l'ultima parola? Nel caso dei minori però le cose si complicano.

I curanti si sentono giustamente interpellati dal RISCHIO, ma il loro approccio non può che essere diverso; tale diversità credo che non escluda la possibilità di arrivare ad abbracciare la percezione dell'altro (pazienti e famiglie).

La Psicologa afferma di aver compreso che nel momento in cui Claudia interroga i curanti sull'opportunità o meno di intraprendere il viaggio-premio di laurea, aveva già preso la sua decisione; quel quesito non nasceva dalla necessità di conoscere la voce della scienza, ma dal bisogno di condividere la propria angoscia di morte, presente tra l'allegria e la voglia di vivere.

Nel caso della paziente minore (v. narrazione della dottoressa Vitullo) la madre, senza consultare i curanti FC, rifiuta il trapianto per la figlia, percependo come sproporzionati i RISCHI prospettati dai chirurghi. Anche in questo caso sembra che nessuno abbia voglia di "delegare" ad altri (*la scienza*) il diritto di scegliere.

Ma allora questi curanti che ci stanno a fare se nessuno sembra riconoscerli almeno una percentuale significativa nel processo decisionale? Qual è il loro ruolo?

Vediamoli in azione: viene organizzato un incontro con entrambi i genitori; viene loro spiegata l'importanza del trapianto, ritenuto una necessità dalla dottoressa Vitullo; i genitori restano fermi nel proprio diniego.

Fin qui i fatti, ma per procedere con l'analisi etica, qual è la domanda giusta da porci?

Ci dobbiamo forse chiedere se si sia trattato di un successo/insuccesso della *scienza* e dei suoi "ministri"?

Questo quesito a mio parere è fuorviante. Mi soffermerei invece sulle parole della narrazione: *i genitori, seppur impauriti e a tratti confusi, rimanevano fermi nella loro decisione, convinti che RISCHIARE tanto non valesse la pena e decisero di cancellare il nome di Amy dalla lista*.

- GENITORI concentrati sul RISCHIO MORTE IMMINENTE legato al trapianto e proiettati sulla POSSIBILITA' DI VITA FUTURA legata ai nuovi farmaci: la decisione dei genitori è realmente consapevole? In che misura la loro scelta è stata condizionata dalla paura e dalla confusione? L'amore per un figlio equivale necessariamente alla paura di perderlo?

- CURANTI concentrati sul RISCHIO MORTE IMMINENTE legato al "non trapianto" e proiettati sulla POSSIBILITA' DI VITA FUTURA legata al trapianto: il curante che ritiene "necessario" il trapianto per la piccola paziente, al punto da affermare che mai avrebbe potuto appoggiare la decisione della madre, non ha forse anch'esso a cuore (amore?) il bene della bambina?

Il bene della piccola paziente sembra assumere due volti opposti, come le facce di una stessa medaglia: è comunque la Vita il bene che tutti vogliono tutelare. Cosa cambia allora? La percezione del RISCHIO? La valutazione dell'improcrastinabile? La percentuale delle emozioni e delle paure? Ai genitori *bastava che il RISCHIO di perderla completamente e subito non ci fosse*: amore o egoismo? Saggiezza o miopia?

RISCHIO ATTUALE: *completamente e subito*, termini che hanno a che vedere con l'**irreparabile**.

RISCHIO FUTURO: per quanto indefinito possa essere, esso lascia almeno un esiguo spazio alla **speranza**. Da questa feritoia è filtrato un raggio di luce: l'arrivo dei nuovi farmaci che hanno modificato la qualità di vita anche per questa bambina, accompagnandola in avanti nella sua linea del tempo.

Dalla diversità alla costruzione di un percorso comune

Preso atto di questa duplice lettura del RISCHIO, i curanti cosa è giusto che facciano?

Questa credo sia la domanda corretta per individuare un percorso che pur potendo variare di volta in volta, abbia e mantenga dei punti fermi significativi. Più volte nei precedenti numeri di *Orizzonti* abbiamo trattato l'argomento, perché il



dissenso dei pazienti o dei loro tutori legali può destabilizzare e mettere in crisi, ogni volta come se fosse la prima. Avere dei fari che illuminano perlomeno una piccola porzione di mare, può essere utile per entrare in porto ed evitare di vagare alla cieca, disperdendo energie di ogni tipo.

Il dissenso di un genitore di un figlio minore è “sempre” da accogliere da parte dei curanti? Certo che no, in quanto anche il curante è responsabile del bene del paziente. Egli è tenuto, eticamente e giuridicamente, a tutelarlo, anche ricorrendo ad un giudice tutelare qualora le scelte genitoriali dovessero apparire lesive del suo bene. Spetta ai curanti quindi una prima valutazione sulla capacità decisionale dei genitori in vista del bene del figlio: c'è una sufficiente consapevolezza alla base delle loro scelte? È stata offerta una informazione adeguata? È stato verificato il grado di comprensione delle informazioni date? Le paure, le angosce dei genitori privano il figlio di un bene sicuro, rilevante? Quando tutto si gioca nell'incertezza, quando il RISCHIO è elevato a fronte di un bene significativamente incerto, chi deve avere l'ultima parola?

La legge e la giurisprudenza in materia possono orientare: solo in casi estremi e a fronte di un beneficio certo o quanto meno significativamente rilevante, i giudici possono sospendere momentaneamente la potestà genitoriale per consentire ai medici di prendersi cura del minore in base a quanto da loro ritenuto adeguato.

Dove il bilanciamento RISCHI/benefici è molto complesso, occorre fare di tutto per uscire da un'eventuale contrapposizione genitori-curanti, ma non soffocandola o negandola. L'obiettivo da raggiungere deve essere “l'incontro dei due mondi”, perché solo quello può essere il contesto adeguato alla realizzazione del bene del figlio/paziente. Non sempre è possibile un compromesso che soddisfi tutte le volontà in gioco; si può assumere però una prospettiva nuova in cui **nessuno vince e nessuno perde**: camminare **insieme fino alla fine**, e non fin dove si è d'accordo, rappresenta il bene del minore, non un bene astratto o sognato, ma realisticamente possibile in quel preciso contesto spazio-temporale.

Perderà di senso allora anche chiedersi chi avrà avuto ragione, perché la realtà della vita non contempla confronti tra l'essere e il possibile: “Del senno del poi son piene le fosse”, scriveva Manzoni nei Promessi Sposi. In effetti ciò che non è stato non esiste. A volte ci consumiamo in rimpianti e sensi di colpa poco costruttivi, ma dovremmo pensare che nella realtà della vita può accadere una e soltanto una delle molteplici possibilità prospettate in seguito ad un accurato bilanciamento RISCHI/benefici. Solo nei casi di superficialità, imperizia, negligenza, dolo, la responsabilità si identifica con la colpa.

Non è l'onnipotenza della scienza con le sue modeste certezze e neppure l'amore cieco e irrazionale dei genitori che possono da soli rappresentare con certezza il bene del bambino-paziente/bambino-figlio.

La sfida va affrontata insieme, imparando a gestire la complessità delle incertezze, senza volere a tutti i costi emettere un decreto che individui vincitori e vinti, ragione ed errore.

2.2 Conclusione

I malati e i genitori, in particolar modo nel caso di minori o di maggiorenni con fragilità legate all'autonomia decisionale, non possono ignorare le informazioni che derivano dalla scienza; essi hanno altresì bisogno dei curanti per riuscire a contestualizzare le informazioni, per poter prendere decisioni consapevoli. Che amore sarebbe quello che decide per sé o per un altro in assenza di consapevolezza?

I curanti, da parte loro, non possono “rovesciare” sui malati e i familiari un carico informativo astratto, standardizzato, a prescindere dal contesto e dalla storia degli individui di cui si prendono cura. Tener presente che i malati non sono corpi bisognosi di essere aggiustati, non attiene al mondo dell'amore ma fa sicuramente parte della scienza e in particolar modo dell'ars medica. I curanti, come spesso si sente ripetere in slogan che RISCHIANO di rimanere tali, non devono fare la guerra alle malattie, vincendo o perdendo; essi devono co-costruire un ben più complesso percorso con le persone di cui si prendono cura, mettendosi a loro disposizione e supporto, in un viaggio che impone continuamente scelte, bilanciamenti di RISCHI/benefici, in un contesto di fatica e discernimento esistenziale.

Qual è il senso della mia vita in queste attuali condizioni? Qual è l'alternativa percorribile? Quale RISCHIO è per me (malato/familiare) preferibile? Queste personalissime domande lasciano spazio al dialogo con i curanti, che pur non dovendo/potendo rispondere al posto dei pazienti, possono offrire risorse (non risposte!) preziose per chi deve scegliere. Questo importante e difficile dialogo ha bisogno di un profondo ascolto reciproco, unico presupposto per la costruzione di un percorso che risulterà adeguato e sensato a prescindere dal prevalere delle idee dell'uno o dell'altro.

È vero, con i malati più piccoli scattano dinamiche più complesse e anche la condivisione dei RISCHI e l'accettazione delle incertezze è più difficile. Ciò premesso, il dialogo genitori-minori-curanti pur avendo le stesse caratteristiche di quello con un paziente adulto, dovrà tenere presente anche un ulteriore RISCHIO specifico: i genitori si relazionano ai figli e compiono scelte per loro, più o meno condizionati dai propri bisogni e dalle proprie paure. Si può finire per tarpare le ali proprio a chi dovrebbe imparare a volare e in nome dell'amore si può finire per togliere vita agli anni dei figli. I padri e le madri corrono costantemente il RISCHIO di varcare il confine che separa/protegge dal diventare patrigni e matrigne e non sempre ne sono consapevoli.

I curanti non possono ergersi a giudici dell'amore genitoriale, ma non possono neppure ignorare quel RISCHIO; la loro ricerca e individuazione del BENE del paziente, adeguatamente prospettato ai genitori, è ciò che attiene al loro ruolo professionale.

I genitori e i curanti hanno ruoli e competenze diverse; entrambi sono soggetti a fragilità, errori, ambivalenze, ma hanno come comune obiettivo il BENE del paziente, caratterizzato da una molteplicità di sfaccettature e zone d'ombra.

I genitori non hanno super poteri per scegliere il Bene del figlio e il loro istinto non è di per sé una garanzia; le emozioni, i sentimenti (sempre ambivalenti) spesso contrastanti non sono sempre buone guide decisionali.

Per questo rispettare l'autonomia del rappresentante legale di un minore non può equivalere a tacere o a lasciare solo chi ha la responsabilità della scelta.

Per poter gestire al meglio anche la fase successiva alle decisioni prese, occorre imparare ad ABBRACCIARE INSIEME L'INCERTEZZA INSITA NEL RISCHIO. Solo così i risultati non si trasformeranno in giudici inclementi e tutti i soggetti della relazione di cura non diventeranno imputati alla sbarra.

Possiamo solo reciprocamente augurarci, soprattutto di fronte al RISCHIO, di riuscire a fare scelte che riflettano le nostre speranze e non le nostre paure (Nelson Mandela: *Possano le tue scelte riflettere le tue speranze e non le tue paure*), perché *la speranza è un rischio da correre. È addirittura il rischio dei rischi* (Georges Bernanos).

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

PICNIC NARRATIVO

ASCOLTARE:

Tolstoj L., *La morte di Ivan Il'ič*
(https://www.youtube.com/watch?v=Aqvj_dB-7oY in particolare dal 56')

LEGGERE:

Dufourmantelle A., *Elogio del rischio*, Vita e Pensiero, Milano, 2020
Tolstoj L., *La morte di Ivan Il'ič e altri racconti*, Mondadori, Milano, 1999
Kipling R., *Rischiare* (<https://leggoerifletto.blogspot.com/2020/04/rischiare-rudyard-kipling.html>)

GUARDARE:

L'olio di Lorenzo (USA, 1992), regia di George Miller
Concorso fotografico *Fotografare il rischio*, AIFA, *Comunicare il rischio in medicina, dialogare sul rischio per la salute* https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/tipo_filebe92.pdf

NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni



MEDICINA NARRATIVA E LETTERATURA: LA MORTE ASCIUTTA DI ANATOLE BROYARD

Era lecito aspettarsi che interi romanzi fossero dedicati all'influenza; poemi epici alla febbre tifoidea; composizioni liriche al mal di denti. Ma no, a parte alcune eccezioni – De Quincey fece un tentativo in tal senso nel suo 'Le confessioni di un mangiatore d'oppio' e devono esserci un volume o due sulla malattia sparsi tra le pagine di Proust – la letteratura fa del proprio meglio per sostenere che il suo interesse è per la mente che il corpo è una lastra di vetro liscio attraverso la quale l'anima appare semplice e chiara.

Virginia Woolf, Sulla malattia

La narrazione della malattia e dei vissuti che l'accompagnano non ha mai trovato grande spazio in letteratura, benché si tratti di una condizione universale e di cui qualunque essere umano, prima o dopo, ha fatto o farà esperienza.

Nel saggio "Sulla malattia" Virginia Woolf rivendica a tal proposito la necessità che gli scrittori riscoprano il corpo anche nelle sue fragilità, nel suo essere talvolta motivo di sofferenza, dolore e lotta ma anche di rinnovata sapienza. Quest'esortazione all'arte affinché narri il valore e le potenzialità dell'essere malati potrebbe sembrare una provocazione; in realtà si tratta di dimostrare che senza una riflessione sulla malattia certe consapevolezza resterebbero fatalmente escluse dalla coscienza umana, impoverendola. La condizione del malato, comune a tanti di noi, è quella specialissima di un "disertore" che esplora territori sconosciuti a chi è sano: la solitudine, la fuga nell'altrove o in una fantasticata guarigione, i rimuginii, le sofferenze e debolezze, la paura, il letto sul quale in alcuni casi finisce per ridursi tutto il proprio mondo, talvolta la percezione travolgente e ipnotica di avvicinarsi alla morte, e quindi alla fine di sé.

Un testo definito "intelligente e vibrante" da Oliver Sacks sul tema della narrazione della malattia è "La morte asciutta" di Anatole Broyard, composto da due racconti e da uno scritto autobiografico, "Il medico visita il paziente"; quest'ultimo in particolare ha il merito e l'originalità di ribaltare la prospettiva tradizionale con cui si è portati a pensare la relazione medico-paziente, dando per scontato che sia soltanto il primo ad esaminare e scrutare il secondo e non viceversa. In realtà se il dialogo che si instaura tra il medico e il paziente è autentico e reciproco, entrambe le identità che si celano dietro i ruoli di "medico" e di "paziente" vengono messe in gioco e portano a profondi condizionamenti reciproci. L'autore racconta in prima persona la propria esperienza di malato quando, sollecitato da una febbre anomala e da alcune difficoltà urinarie, entra in contatto con un medico e riporta le proprie impressioni del primo incontro con lui:

Fin dall'inizio mi resi conto di essere maldisposto nei suoi confronti. Era un uomo dall'aspetto innocuo, e mi sembrava privo dell'intensità e ostinazione necessarie a vincere quella potenza demoniaca che è la malattia. Era mite, cordiale e svagato, cortese in un modo quasi superfluo. Sentii che sarebbe stato cortese anche con la mia malattia, quale che fosse. Mi ricordava un commesso viaggiatore, con nient'altro da vendere che la propria inoffensività. Non mi piaceva come parlava: mi sembrava studiatamente studiato, come se posasse tutto il tempo, recitando la parte del dottore. In lui non vedevo nessun senso tragico della vita, nessun furioso desiderio di opporsi al fato. Naturalmente mi rendevo conto che le mie aspettative erano irragionevoli, che pretendevo un dottore ideale. Ero seduto nello studio di quel pover'uomo e lo confrontavo col modello eroico che mi ero messo in mente.

L'inquietudine del paziente e i suoi sentimenti di ribellione alla malattia non trovano sollievo e contenimento nell'atteggiamento del medico, distaccato e indurito dall'abitudine. Non è ovviamente realistico pensare che un medico partecipi con intensità all'esperienza soggettiva di tutti i suoi pazienti ma si avverte l'urgenza di un approccio rispettoso della condizione singolare e unica di ciascun malato, in cui non ci si occupi solo di diagnosticare e trattare la malattia con freddo distacco ma ci si faccia carico della sofferenza emotiva e dello smarrimento di quel singolo paziente.

Non c'era ragione per dubitare delle sue capacità. Lavorava in un buon ospedale, dove era uno degli urologi più quotati: ma io continuavo a osservarlo con una specie di disappunto. Propose di sottopormi a una cistoscopia. Disse che voleva esaminare l'architettura della mia vescica. Soppesai la parola "architettura": era giustificata, o era lui a essere pretenzioso? Stava cercando di adeguarsi al mio vocabolario come se fosse la volta di una cattedrale, una volta lignea, una volta a ventaglio? Pensai: non posso morire accanto a quest'uomo. Non capirebbe quello che dico e io dirò qualcosa di brillante quando morirò.

Nella pratica quotidiana può capitare che il medico utilizzi termini tecnici o poco comprensibili e che il paziente faccia quindi fatica a collocarsi adeguatamente nella comunicazione.

Usare un linguaggio troppo specialistico è come parlare una lingua straniera che fa sentire il malato ancora più solo e confuso; quando la comunicazione avviene su un piano autoreferenziale e il medico si limita alla traduzione "volgare" di un gergo scientifico il paziente può dare un consenso che ha piuttosto l'aspetto di una resa o viceversa può controbattere difensivamente ostentando una pseudo competenza, spesso costruita su fonti non propriamente scientifiche.

La comunicazione dovrebbe essere semplice e chiara, favorire un rapporto di fiducia, facilitare l'emergere delle preoccupazioni, bisogni e aspettative del paziente; tutto ciò esige tempo e ascolto ma è alla base dell'alleanza terapeutica, pertanto è indispensabile che professionisti e pazienti si soffermino da subito a riflettere sulle parole e sui malintesi che da queste possono scaturire.

Oggi la medicina è altamente complessa e l'accesso dei pazienti ad informazioni mediche di vario tipo è massiccia; trovare una lingua comune comprensibile, empatica e al tempo stesso scientificamente corretta costituisce quindi una delle principali sfide culturali con cui quotidianamente il personale sanitario si trova a fare i conti.

E poi mi piacerebbe un dottore che godesse di me. Voglio essere per lui una bella storia, offrirgli un po' della mia arte in cambio della sua. Se un paziente pretende che il medico si interessi alla sua persona, dovrebbe cercare di essere interessante. Quando il paziente non manifesta che la propria avidità di attenzioni e le più rozze forme d'ansia, è naturale che il medico provi avversione. C'è un galateo della malattia. Io non faccio mai il malato col mio dottore. Sono stato inebriato dalla malattia e quando il dottore viene a visitarmi io me lo spupazzo. Lo lancio per aria. Lo sbalotto di qua e di là e lui non sa da che parte prendermi. Non faccio mai il malato. Un piagnone non è mai una compagnia piacevole.

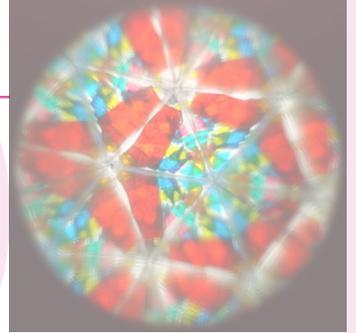
Alla costruzione di una buona relazione di cura non contribuisce solo l'atteggiamento del medico, ma anche di chi è malato, benché la sua condizione sia quella subalterna di chi subisce uno status che non ha scelto né deciso.

La malattia costituisce un limite che nella relazione con il medico rischia di far assumere un'identità succube, quasi servile. Quand'è che il paziente riesce a superare tale passività e ad imporsi come un autentico soggetto? Ogni progetto di guarigione poggia su di una fondamentale premessa, ossia la capacità del soggetto malato di riappropriarsi della propria soggettività, accettando il limite imposto dalla malattia e decidendo al tempo stesso di attivarsi, di assumersi la responsabilità di intraprendere un cammino, confidando certamente in chi ha le competenze per fornire il giusto sostegno ma anche nella propria forza e nel proprio contributo alla cura. La richiesta d'aiuto, pertanto, lungi dall'essere segno di debolezza, è indice di un'identità che si va ricostituendo; il malato non lotta solo per sopravvivere, lotta perché gli sia riconosciuto un valore, che si traduca in responsabilità comune e accompagnamento consapevole. Il fine è la costruzione condivisa di un percorso di cura personalizzato, elemento imprescindibile della medicina contemporanea, fondata sulla partecipazione attiva di tutti i soggetti coinvolti nelle scelte terapeutiche.

Dioni Silvia, Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Parma
(sdioni@ao-pr.it)

Riferimenti bibliografici:

- Broyard Anatole, La morte asciutta. 2008 Ed. BUR
- Woolf Virginia, Sulla malattia. 2006 Ed. Bollati Boringhieri



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

A PHASE 3, OPEN-LABEL, 96-WEEK TRIAL TO STUDY THE SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF TEZACAFTOR/IVACAFTOR IN CHILDREN ³ 6 YEARS OF AGE HOMOZYGOUS FOR F508DEL OR HETEROZYGOUS FOR F508DEL AND A RESIDUAL FUNCTION CFTR VARIANT

Sawicki GS, Chilvers M, McNamara J, Naerlich L, Saunders C, Sermet-Gaudelus I, Wainwright CE, Ahluwalia N, Campbell D, Harris RS, Paz-Diaz H, Shih JL, Davies JC

J Cyst Fibros 2022; 21(4):675-683 (doi: 10.1016/j.jcf.2022.02.003)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

La malattia polmonare in fibrosi cistica (FC) inizia precocemente nei bambini con evidenza di alterazioni parenchimali, come le bronchiectasie già nei primi mesi di vita. Trattamenti precoci in grado di agire sull'eziopatogenesi della FC ripristinando la funzione del canale CFTR, possono rallentare il declino della funzione polmonare e la progressione della malattia.

Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) è il secondo modulatore del gene CFTR approvato per pazienti affetti da FC, omozigoti per la mutazione F508del o eterozigoti per F508del e un'altra mutazione a funzione residua.

Gli studi di fase 3, il primo randomizzato in doppio cieco (studio 661-I15; NCT03559062; Davies JC et al. 2021) e il secondo in aperto (studio 661-I13B; NCT03537651; Walker S et al. 2019), condotti su bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni e con genotipo F508del/F508del o F508del/residual function hanno dimostrato che TEZ/IVA è efficace e generalmente ben tollerato dopo rispettivamente 8 e 24 settimane di trattamento.

I pazienti che avevano completato tutte le settimane di trattamento prevista dai suddetti studi sono stati poi arruolati in questo trial multicentrico rollover in aperto di fase 3 (NCT03537651) della durata di 96 settimane per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del trattamento con TEZ/IVA nel lungo termine.

L'obiettivo primario dello studio era di valutare il profilo di sicurezza e tollerabilità di TEZ/IVA nel tempo registrando il numero degli eventi avversi ed eventuali alterazioni dei parametri vitali, degli esami di laboratorio, dell'elettrocardiogramma, delle valutazioni cliniche e degli esami oftalmologici. L'analisi dell'efficacia invece rappresentava l'obiettivo secondario dello studio. Gli outcomes secondari considerati erano la variazione assoluta rispetto al valore basale degli studi 661-I13B e 661-I15 dell' $LCI_{2.5\%}$ (Lung Clearance Index 2.5%), della concentrazione di cloro nel sudore, del dominio respiratorio del questionario CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) e del BMI (Body Mass Index). Le variazioni dell' $LCI_{5\%}$, del $FEV_{1\%pred}$ (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 second), del BMI z-score, del numero delle esacerbazioni polmonari, dei livelli di elastasi fecale (FE) e di tripsinogeno immunoreattivo (IRT) sono state valutate come endpoints addizionali.

Sono stati arruolati 130 pazienti, di cui 109 hanno completato le 96 settimane di trattamento. TEZ/IVA ha mostrato un profilo di sicurezza coerente a quanto osservato in altri studi su questo farmaco e su altri modulatori nella stessa fascia d'età.

Gli eventi avversi erano generalmente lievi-moderati, e quelli più comunemente riportati erano compatibili con manifestazioni e complicanze tipiche della FC.

Summary of TEAEs.

	Parent Studies; Pooled 661-113B and 661-115 TEZ/IVA (N = 124)		Study 661-116 (N = 130)	
	n (%) ^a	Event Rate ^b (Per 100 PY)	n (%) ^a	Event Rate ^b (Per 100 PY)
Any TEAEs	106 (85.5)	1088.20	129 (99.2)	604.81
TEAEs by strongest relationship				
Not related	42 (33.9)	602.09	38 (29.2)	396.42
Unlikely related	35 (28.2)	355.33	51 (39.2)	172.43
Possibly related	28 (22.6)	128.31	38 (29.2)	35.09
Related	1 (0.8)	2.47	2 (1.5)	0.87
TEAEs by maximum severity				
Mild	63 (50.8)	836.51	44 (33.8)	421.55
Moderate	38 (30.6)	234.42	62 (47.7)	161.60
Severe	5 (4.0)	17.27	23 (17.7)	21.66
Life threatening	0	0.00	0	0.00
TEAEs leading to study drug discontinuation	1 (0.8)	2.47	5 (3.8)	3.47
TEAEs leading to study drug interruption	4 (3.2)	19.74	9 (6.9)	4.33
Serious TEAEs	6 (4.8)	17.27	31 (23.8)	29.03
Related serious TEAEs	0	0.00	2 (1.5)	2.60
TEAEs leading to death	0	0.00	0	0.00
Most frequent TEAEs (≥ 15% of children)				
Cough	33 (26.6)	113.51	73 (56.2)	68.02
Infective PEx of CF	19 (15.3)	61.69	60 (46.2)	51.12
Upper respiratory tract infection	8 (6.5)	27.14	31 (23.8)	23.40
Pyrexia	15 (12.1)	39.48	26 (20.0)	19.06
Nasal congestion	13 (10.5)	37.01	24 (18.5)	18.63
Nasopharyngitis	11 (8.9)	29.61	24 (18.5)	26.86
Oropharyngeal pain	8 (6.5)	19.74	24 (18.5)	15.16
Productive cough	13 (10.5)	39.48	22 (16.9)	12.56
Abdominal pain	13 (10.5)	34.55	21 (16.2)	13.00
Vomiting	11 (8.9)	29.61	21 (16.2)	10.83
Bacterial test positive	4 (3.2)	17.27	20 (15.4)	11.70
Headache	14 (11.3)	51.82	20 (15.4)	15.16

CF: cystic fibrosis; PEx: pulmonary exacerbation; PY: patient-years; TEAE: treatment-emergent adverse event; TEZ/IVA: tezacaftor/ivacaftor.

^a A child with multiple events within a category is counted only once in that category.

^b For event rates, all distinct events were counted. Event rate (per 100 PY) was defined as number of events per 100 PY = number of events/(total duration of the treatment-emergent period in days/[365.25 × 100]).

È stato riscontrato un rapido calo iniziale dell'LCI_{2.5%} con una variazione media di -0,95 (IC 95%, -1,38 – -0,52) rispetto al baseline dello studio 661-115 e di -2,04 (±1,73) rispetto allo studio 661-113B dopo 96 settimane; un incremento medio del FEV₁ di +5,8 punti di percentuale predetta (IC 95%, 3,1 – 8,4) nei pazienti provenienti dallo studio 661-115 e di +2,2 punti di percentuale predetta (IC 95%, -1,4 – 5,9) per quelli provenienti dallo studio 661-113B; una riduzione dei livelli di cloro nel sudore con un range di -13,8 (IC 95%, -17,7 – -9,9) e -16,2 mmol/L (IC 95%, -21,9 – -10,5) nei due gruppi; un incremento clinicamente significativo (> 4 punti) del dominio respiratorio del questionario CFQ-R e una variazione media del BMI z-score di 0.05 (±0,52) per i pazienti dello studio 661-115 e di -0,07 (±0,61) per quelli dello studio 661-113B.

TEZ/IVA si è confermato sicuro, ben tollerato e i benefici clinici dimostrati negli studi 661-115 e 661-113B si sono riscontrati per tutto il periodo di osservazione.

COMMENTO DEL CLINICO

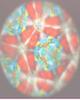
Con l'avvento dei farmaci modulatori del gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) si è assistito a un cambiamento sostanziale nel decorso della Fibrosi Cistica (FC).

Nel corso degli ultimi decenni c'è stato un progressivo miglioramento della sopravvivenza e in particolare nell'ultima decade perché si è passati da una terapia prevalentemente sintomatica ad una diretta al difetto di base della FC, cioè alla mutazione del gene CFTR. Sono stati approvati diversi farmaci, con una progressiva estensione delle loro indicazioni e un costante incremento dei pazienti che ne potevano beneficiare.

La possibilità di avviare un trattamento in grado di ripristinare la funzione del canale CFTR mutato in un'età sempre più precoce può far ipotizzare un cambiamento sostanziale della malattia, prevenendo da un lato l'insorgenza di danni irreversibili e dall'altro rallentandone la progressione.

È necessario considerare che si tratta di una terapia che va assunta ogni giorno con regolarità ed iniziarla in giovane età comporta molti anni di trattamento. Questo studio ha dimostrato che l'efficacia e la sicurezza di TEZ/IVA perdurano per almeno due anni; resta quindi da capire se i benefici potranno protrarsi anche più a lungo senza comportare eventuali effetti collaterali nel lungo termine. Saranno fondamentali studi post-marketing che continuino a monitorare nel tempo la sicurezza e l'efficacia di questi nuovi trattamenti e, tanto più il loro uso si allargherà alla fascia d'età pediatrica, tanto più si renderanno necessari tecniche e strumenti d'indagine sempre più sensibili capaci di valutarne gli effetti anche in pazienti senza segni evidenti di malattia.

Isabella Comello, Servizio Supporto Fibrosi Cistica, Treviso
(isabella.comello@aulss2.veneto.it)



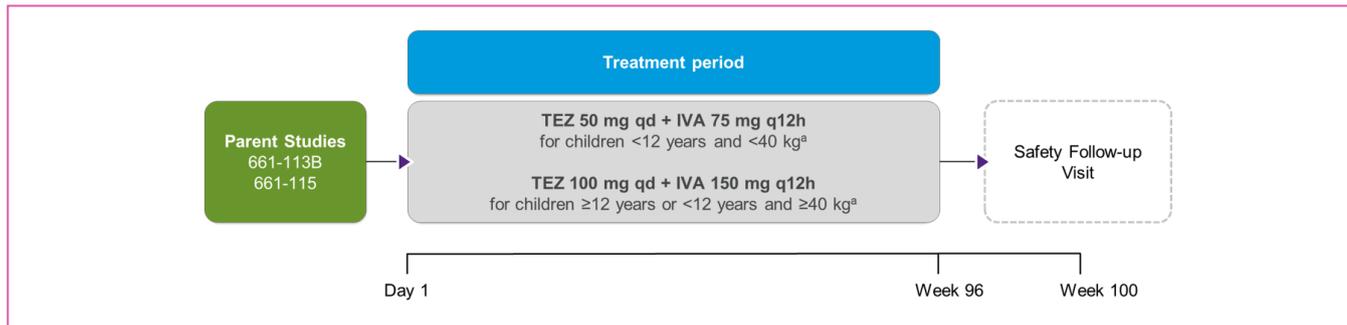
IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Il titolo di questo articolo ci dà informazioni:

- sul disegno (studio di fase 3, in aperto);
- sulla durata (96 settimane);
- sull'obiettivo (studiare la *safety*, la tollerabilità, e l'efficacia)
- sull'intervento (tezacaftor/ivacaftor);
- sulla popolazione studiata (bambini di età ≥ 6 e omozigoti F508del oppure eterozigoti F508del / CFTR variante con funzione residua).

Dalla lettura dei metodi apprendiamo che questo studio 661-116

- non è randomizzato, né controllato
- è la prosecuzione di due studi precedenti: 661-113 e 661-115 (vedi materiali supplementari)



- Ha come *outcome* primari la *safety* e la tollerabilità, e solo come obiettivo e *outcome* secondario l'efficacia.
- Distingue giustamente tra i vari endpoint
- gli **endpoint primari**: numero di eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE), valori clinici di laboratorio (ematochimici, ematologici, lipidi e vitamine), segni elettrocardiografici, reperti dell'esame obiettivo, segni vitali, esiti dell'esame oftalmologico e pulsio-ossimetria
- quelli **secondari** (variazione rispetto al basale degli studi precedenti per quanto riguarda LCI 2,5, concentrazione di Cloro sudorale, punteggio CFQ-R, dominio respiratorio e BMI)
- **ulteriori endpoint** (variazione LCI 5.0, variazione assoluta e relativa di ppFEV₁, numero di esacerbazioni polmonari (PE_x) e il tempo alla prima PE_x; BMI-z-score, peso, peso-z-score, altezza, altezza-z-score, elastasi fecale-I, livello di IRT).

A dispetto del fatto che l'efficacia è un outcome secondario, vengono subito presentati nove grafici relativi all'efficacia, e solo successivamente le tabelle con gli effetti avversi. Queste mostrano un confronto con gli esiti dei due precedenti studi e non con un vero gruppo di controllo di soggetti senza trattamento.

Nella lettura di un trial, soprattutto se vi è coinvolto un intervento di interesse anche commerciale, oltre che scientifico, vale la pena di prendere visione anche delle *disclosures* (dichiarazioni di possibili conflitti di interesse) degli autori. Questo senza alcuna intenzione polemica né tantomeno accusatoria. Meglio che i conflitti di interesse potenziali vengano dichiarati piuttosto che taciuti. (Il testo viene volutamente lasciato in inglese).

All authors received nonfinancial support (assistance with manuscript preparation) from Articulate Science LLC, which received funding from Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Additional disclosures are as follows:

GSS reports consulting fees and serving on an advisory board for Vertex Pharmaceuticals.

JM reports support for attending the NACFC meeting from the CF Foundation (care center award), outside the submitted work.

LN reports grants from the German Center for Lung Research, Vertex Pharmaceuticals, and Boehringer Ingelheim, serving on a steering committee for CF STORM, serving as a medical lead for the German Cystic Fibrosis registry, and serving as a pharmacovigilance study manager for the European Cystic Fibrosis Society (ECFS), outside the submitted work.

CS reports grants from the Cystic Fibrosis Foundation, Cystic Fibrosis Ireland, Cystic Fibrosis Trust, and Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC), personal fees from Vertex Pharmaceuticals, outside the submitted work; in addition,

CS is an employee of Royal Brompton Hospital, which received remuneration from Vertex Pharmaceuticals and Boehringer Ingelheim for services provided by the European Cystic Fibrosis Clinical Trials Network's Central Over-reading Centre during sponsored clinical trials.

ISG reports grants, serving on advisory boards, and travel support from Vertex Pharmaceuticals, outside the submitted work.

CEW reports grants, honorarium to support attending meetings, and serving on advisory boards and steering committees for Vertex Pharmaceuticals, outside the submitted work; in addition,

CEW is Deputy Editor for Thorax and Associate Editor for Respirology.

NA, RSH, HPD, and JLS are employees of Vertex Pharmaceuticals and may own stock or stock options in the company.

DC was an employee of Vertex Pharmaceuticals at the time of the study and is a current employee of Biohaven Pharmaceuticals.

JCD reports clinical trial leadership and/or advisory board and speaking roles for Vertex Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Eloxx, AlgiPharma, AbbVie, Arcturus, and Enterprise Therapeutics, grants from the Cystic Fibrosis Foundation, Cystic Fibrosis Ireland, Cystic Fibrosis Trust, EPSRC, and European Cystic Fibrosis Society; in addition,

JCD is Deputy Editor for the Journal of Cystic Fibrosis

MC has nothing further to disclose.

Roberto Buzzetti, Bergamo

(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

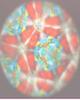
Il lavoro di Sawicki et al., ha lo scopo di analizzare, attraverso uno studio estensione in aperto, la sicurezza, la tollerabilità e soprattutto l'efficacia della terapia con Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in una coorte di pazienti pediatriche (da 6 ad 11 anni) con fibrosi cistica. Lo studio prende in considerazione complessivamente 130 pazienti con genotipo F508del/F508del (F/F) o F508del/mutazioni a funzione residua (F/RF) arruolati in due trial clinici precedenti: uno con 64 pazienti per una durata di 24 settimane e l'altro con 66 pazienti per una durata di 8 settimane, per un periodo di estensione di 96 settimane. Dei 130 pazienti iniziali 109 hanno concluso lo studio, 14 hanno interrotto per la disponibilità commerciale del farmaco, 7 per altri motivi e solo 4 per eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE).

In linea generale, il trattamento con TEZ/IVA è risultato sicuro e ben tollerato per tutte le 96 settimane oggetto dello studio. I principali eventi avversi emergenti dal trattamento sono stati comunque riconducibili a manifestazioni o complicazioni tipiche della FC. La valutazione attraverso il test del sudore delle concentrazioni di cloro ha dimostrato l'efficacia del trattamento con una riduzione da 13,8 a 16,2 mmol/L a seconda del gruppo di partenza. Gli autori mettono in evidenza l'uso dell'Indice di Clearance Polmonare (lung clearance index LCI) come parametro precoce rispetto alla spirometria nella valutazione della funzionalità polmonare. Infatti, utilizzando sia LCI che il ppFEV1 per valutare lo stato basale di uno dei due gruppi di bambini arruolati, è emerso che mentre l'LCI basale medio era di 9,5, indicando uno stato di malattia delle vie aeree (valore normale di LCI < 7,56), il valore medio di ppFEV1 era di 87 punti percentuali, valore vicino a quello normale. In accordo con queste evidenze, anche la valutazione dell'LCI durante lo studio ha mostrato una riduzione più rapida e sensibile.

Come limitazione dello studio, gli stessi autori del lavoro indicano proprio il protocollo in aperto utilizzato e la mancanza di un gruppo controllo con placebo. Su questo punto, trattandosi di uno studio volto principalmente alla valutazione di efficacia del trattamento, e soprattutto, in un'ottica di medicina personalizzata, forse questo tipo di approccio non rappresenterebbe una limitazione, bensì un vantaggio per questi pazienti, a volte unici per il tipo di mutazione rara o ultra rara presente sul gene CFTR, che quindi potrebbero beneficiare di questo tipo di studi personalizzati.

Felice Amato, Università Federico II, Napoli

(felice.amato@unina.it)



EFFECT OF A PARTIALLY SUPERVISED CONDITIONING PROGRAM IN CYSTIC FIBROSIS. AN INTERNATIONAL MULTICENTER, RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (ACTIVATE-CF)

Hebestreit H, Kriemler S, Schindler C, Stein L, Karila C, Urquhart DS, Orenstein DM, Lands LC, Schaeffli J, Eber E, Radtke T, on behalf of the ACTIVATE-CF Study Working Group

Am J Respir Crit Care Med 2022; 205(3):330-339 (doi: 10.1164/rccm.202106-1419OC)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

È ampiamente riconosciuto che l'esercizio fisico è benefico per le persone affette da Fibrosi Cistica (FC) e per tale ragione rappresenta un fondamentale componente del programma terapeutico di questi pazienti.

Una recente revisione sistematica suggeriva effetti ancora non totalmente chiariti degli allenamenti di tipo aerobico, anaerobico o di una combinazione dei due sulla funzione polmonare e rimarcava la necessità di ulteriori studi per valutare in maniera esaustiva i benefici dei programmi di esercizio fisico nelle persone affette da FC (Radtke T et al. 2017). Due studi randomizzati sull'esercizio fisico supervisionato nel lungo termine in pazienti FC (Selvadurai HC et al. 2002; Kriemler S et al. 2013) hanno mostrato che l'attività fisica (AF) intensa può avere un effetto favorevole sulla funzione respiratoria.

Per tale ragione lo studio randomizzato multicentrico (ACTIVATE-CF) si poneva l'obiettivo di valutare se un aumento di almeno 3 ore a settimana dell'attività fisica (AF) intensa mediante un programma di allenamento parzialmente supervisionato, associato a feedback motivazionali, poteva migliorare il FEV_1 %_{pred.} (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 second) e se tale incremento era mantenuto nei 6 mesi successivi. Cambiamenti nell'AF, nella capacità di esercizio, nella composizione corporea, nei livelli glicemici, nella qualità di vita, nei livelli d'ansia, depressione e stress percepiti e nella motivazione all'esercizio sono stati indagati come *outcomes* secondari.

Sono stati selezionati pazienti affetti da FC di età \geq 12 anni e con un $FEV_1 > 35\%$ pred., assegnati in random al gruppo di intervento o a quello di controllo. Al gruppo d'intervento veniva richiesto l'incremento della AF intensa per 3 ore alla settimana in aggiunta a quella abituale, mentre il gruppo di controllo doveva mantenere la propria AF stabile nel corso di 12 mesi.

Contrariamente a quanto atteso, è emerso un miglioramento del FEV_1 dopo 6 mesi nel gruppo di controllo rispetto a quello di intervento.

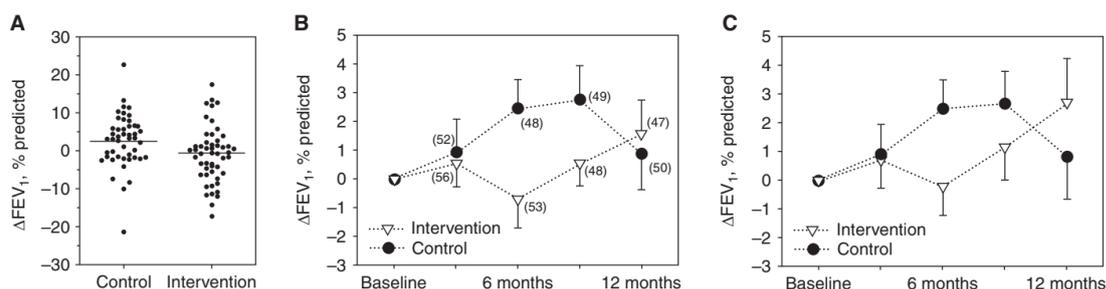


Figure 2. Change in FEV_1 (ΔFEV_1) in percent predicted from baseline. (A) Individual changes from baseline to 6 months (primary outcome). There was a significant difference between groups in favor of the control group (mean difference, 3.18% predicted [95% confidence interval, 0.39–5.97]; $P=0.026$). (B) Changes in FEV_1 from baseline to visits at 3, 6, 9, and 12 months. Only the actually measured data are shown. The numbers in parentheses are the respective sample sizes. (C) Intention-to-treat analysis including imputed data. Error bars in (B) and (C) are standard errors.

Diversi fattori possono aver contribuito a questo risultato:

- Nel gruppo di controllo si sono comunque osservate delle variazioni nel programma di allenamento abituale. È stato rilevato un aumento dell'AF intensa di circa 30 minuti settimanali in una buona parte di soggetti mentre meno numerosi erano quelli che ne riferivano una riduzione. Inoltre, nei primi 6 mesi si è riscontrato una minore incidenza di esacerbazioni respiratorie che è risaputo avere un impatto negativo sulla funzionalità respiratoria.
- Nel gruppo d'intervento è possibile che l'incremento del livello di AF intensa non sia stato sufficiente, sebbene sia stato osservato un aumento medio di circa due ore settimanali e un'aderenza maggiore al programma di allenamento

rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, la scelta di selezionare pazienti con un basso livello di AF intensa settimanale al *baseline* e richiedere un incremento così importante e rapido dell'esercizio senza un adeguato recupero, può aver inficiato i possibili effetti benefici di questo intervento.

- Non è stata raggiunta la numerosità campionaria preventivamente stimata ed è possibile che un intervento di 12 mesi non sia stato sufficiente per riscontrare un effetto positivo sul FEV₁.
- Inoltre rispetto ai controlli, il gruppo d'intervento è stato associato ad un aumento della AF intensa riportata, un aumento della capacità di esercizio (W_{peak}) a 6 e 12 mesi, un picco di VO₂ più elevato e un numero maggiore di passi aerobici a 12 mesi. Non sono state invece rilevate differenze significative in tutti gli altri endpoints.

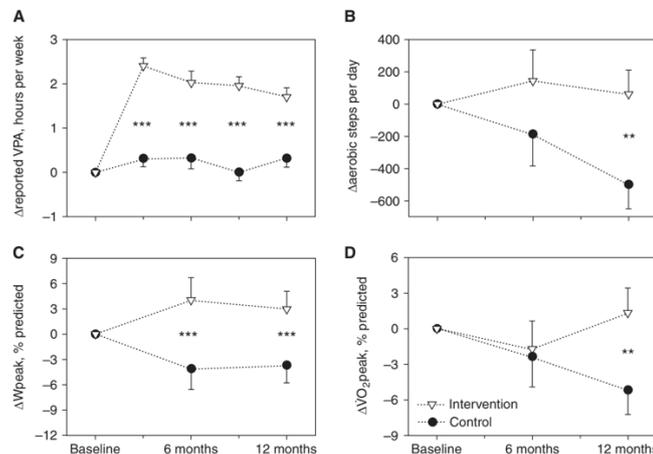


Figure 3. Changes in (A) reported vigorous physical activity (VPA) (control group: $n=57$; intervention group: $n=60$); (B) aerobic steps (control group: $n=50$; intervention group: $n=51$); (C) peak work rate (ΔW_{peak}) (control group: $n=50$; intervention group: $n=53$), and (D) peak oxygen uptake ($\Delta VO_{2\text{ peak}}$) (control group: $n=50$; intervention group: $n=53$). The graphs are based on full datasets with imputed data (intention-to-treat analyses). ** $P<0.01$ and *** $P<0.001$. Error bars are standard errors.

L'intervento multi-componenziale utilizzato nello studio ACTIVATE-CF, attraverso un'adeguata supervisione e un incoraggiamento costante ad allenarsi, è risultato efficace nello stimolare i pazienti all'AF e a migliorare la loro capacità di esercizio, nonostante non sia stato riscontrato un miglioramento della funzionalità respiratoria.

COMMENTO DEL CLINICO

La regolare attività fisica (AF) in FC è in grado di migliorare le prestazioni muscolari e cardio-respiratorie, favorire la rimozione delle secrezioni bronchiali ed impattare positivamente sulla qualità di vita (*Association of Chartered Physiotherapist in Cystic Fibrosis, 2002*).

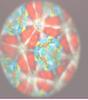
In letteratura viene sottolineata l'importanza di impostare un allenamento sia aerobico, capace di migliorare la capacità aerobica, sia anaerobico, in grado di impattare sulla forza muscolare; viene inoltre evidenziata la possibile relazione tra AF e riduzione del declino della funzione polmonare nei pazienti affetti da FC. Mancano però evidenze su quale sia la migliore strategia per promuovere l'AF.

L'intervento parzialmente supervisionato proposto dallo studio ACTIVATE-CF è stato in grado di aumentare il livello di AF intensa e la capacità di esercizio. Si è assistito però a un miglioramento del FEV₁ %_{pred.} solo nel gruppo di controllo: esiste quindi la possibilità che proporre un aumento più graduale e modesto dell'AF intensa possa avere un impatto più favorevole sulla funzione respiratoria. Questo approccio potrebbe meglio conciliare gli impegni lavorativi, scolastici e della vita quotidiana in pazienti che presentano già un carico terapeutico gravoso, consentendo un adattamento progressivo all'esercizio e una migliore aderenza nel tempo.

I programmi di esercizio fisico dovrebbero quindi essere adattati all'individuo in base alla gravità della malattia, al livello di forma fisica e alle preferenze del paziente.

Sebbene sulla base delle evidenze attuali non sia ancora possibile stabilire in assoluto quali siano le modalità più adeguate a ottenere maggiori benefici dall'allenamento, è ampiamente riconosciuto che l'AF intensa è in grado di agire positivamente sulla capacità di esercizio, che a sua volta è correlata alla sopravvivenza dei pazienti FC (*Nixon PA et al., 1992; Nixon PA et al., 2001; Wilkes DL et al., 2009*) e per questo motivo l'esercizio fisico rimane fortemente raccomandato nella pratica clinica.

Isabella Comello, Servizio Supporto Fibrosi Cistica, Treviso
(isabella.comello@aulss2.veneto.it)



IL PARERE DEL METODOLOGO

Questo articolo presenta uno studio controllato a bracci paralleli, randomizzato, multicentrico, su un intervento non farmacologico (e questo pare degno di particolare interesse).

L'abstract è ben scritto e presenta in modo chiaro i soggetti studiati, l'intervento sperimentale e quello di controllo, e l'*outcome* primario. Il tipo di disegno era già chiaro dal titolo. Anche i risultati sono espressi in modo chiaro. È sempre gradevole leggere un abstract semplice e chiaro, e in pratica completo nella sua essenzialità. Possiamo dire che la lettura dettagliata dell'intero articolo aggiunge veramente pochi dettagli.

Lo studio è ben disegnato, ben condotto e ben riportato. I criteri di inclusione sono chiari; la randomizzazione è ben descritta (a blocchi di 4, stratificata) e così pure viene esplicitata la tecnica di "*allocation concealment*". È stata eseguita sia un'analisi dei dati per "*intention to treat*" che "*per protocol*". Forse poteva essere meglio evidenziata la (inevitabile) assenza di cecità; viene citato il fatto che i valutatori degli *outcomes* non erano in cieco.

L'unica grave pecca è, a mio giudizio, il non avere raggiunto la numerosità pre-pianificata. I pazienti per i quali è stato possibile procedere all'analisi sono meno della metà di quelli preventivati. In questi casi si sente spesso ripetere che "nonostante la scarsa potenza dovuta al basso numero di soggetti, è stata comunque messa in rilievo una differenza statisticamente significativa", e questo sarebbe sufficiente a promuovere l'intervento. Non è così! infatti non sarebbe la prima volta che un'analisi sulla prima metà del campione (ad es una *interim analysis*) mostra un effetto incoraggiante, che poi purtroppo svanisce alla fine dello studio, con il campione completo.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

L'articolo di Helge Hebestreit et al. dal titolo "Effects of a Partially Supervised Conditioning Program in Cystic Fibrosis" mostra i risultati di uno studio clinico internazionale, multicentrico, randomizzato, controllato condotto in 27 Centri di FC (Austria, Canada, Francia, Germania, Svizzera, Paesi Bassi, Regno Unito e Stati Uniti) che ha valutato gli effetti a 12 mesi di un intervento parzialmente supervisionato sull'attività fisica utilizzando un feedback motivazionale. Il gruppo di intervento ha acconsentito ad aggiungere 3 ore a settimana di attività fisica di vigorosa intensità, mentre al gruppo di controllo è stato chiesto di non cambiare il proprio comportamento in termini di attività fisica. L'endpoint primario era la variazione del FEV1 percentuale a 6 mesi. Gli endpoint secondari includevano il livello di attività fisica e la capacità all'esercizio. Dopo 6 mesi, il FEV1 era significativamente più alto nel gruppo di controllo rispetto al gruppo di intervento ($P = 0,04$). Il gruppo di intervento ha riportato un aumento dell'attività fisica di vigorosa intensità rispetto al gruppo di controllo e una maggiore capacità all'esercizio a 6 e 12 mesi.

Per commentare il risultato del miglioramento della funzione respiratoria nel gruppo di controllo, gli autori non possono escludere che i controlli abbiano leggermente aumentato il loro livello di attività senza averlo dichiarato. I miglioramenti nell'attività fisica non sono rari nei partecipanti di un gruppo di controllo negli studi di intervento. Perciò, questo moderato aumento di attività fisica nel gruppo di controllo potrebbe aver contribuito al FEV1 significativamente più alto osservato a 6 mesi. Al contrario, i pazienti del gruppo di intervento non hanno migliorato il loro FEV1 durante i primi 6 mesi. Gli autori ipotizzano che il gruppo di intervento non ha aumentato sufficientemente l'attività fisica di vigorosa intensità, in accordo al problema di adesione del gruppo di intervento comune ad altri studi precedentemente condotti. Il gruppo di intervento ha invece raggiunto gli endpoint secondari, dichiarando un aumento dell'attività fisica vigorosa nei questionari compilati a tutte le visite dello studio, un aumento della capacità all'esercizio (W_{peak} e $V'O_2 peak$) a 6 e 12 mesi e un maggior numero di passi a 12 mesi.

In Fibrosi Cistica è stato dimostrato un rapporto di proporzionalità tra il valore del volume espiratorio forzato nel 1 secondo (FEV1) e la sopravvivenza [1]. Esiste, inoltre, una stretta correlazione tra il grado di tolleranza allo sforzo, espresso in termini di consumo di ossigeno all'apice dell'esercizio ($V'O_2 peak$), e il tasso di sopravvivenza dei pazienti con FC [2].

L'attività fisica regolare (PA) e l'esercizio fisico sono diventati una parte fondamentale della cura della fibrosi cistica (FC) [3-6]. C'è un accordo generale tra gli operatori sanitari della FC sul fatto che l'attività fisica migliora la clearance dell'espettorato, la forza muscolare, la tolleranza all'esercizio, la qualità della vita e può influenzare i marcatori infiammatori e la funzione delle cellule immunitarie [7-12]. Studi di intervento supervisionato hanno dimostrato che un esercizio vigoroso regolare può avere un impatto positivo sul FEV1 [13], il miglior fattore prognostico per la FC [14]. Pertanto, sono stati sviluppati programmi di allenamento fisico per la FC per aumentare la capacità dei pazienti di intraprendere attività quotidiane e cambiare il loro stile di vita per mantenere gli effetti positivi della riabilitazione. I pazienti adulti con FC con più esacerbazioni polmonari sono meno attivi dei loro coetanei [15].

L'attività fisica è definita come qualsiasi movimento del corpo prodotto dai muscoli scheletrici che si traduce in un dispendio energetico [16]. Pertanto, l'attività fisica giornaliera può essere considerata la totalità dei movimenti volontari prodotti dai muscoli scheletrici durante il funzionamento quotidiano [17]. L'attività fisica abituale può essere quantificata mediante osservazione diretta, valutazione del dispendio energetico e con questionari di autovalutazione e infine con sensori di movimento [18,19]. Studi condotti su pazienti con FC hanno evidenziato come i questionari di autovalutazione tendono a

sovrastimare la reale attività fisica svolta dai pazienti [11], e hanno invece validato l'uso degli accelerometri, come il SenseWear Armband, dimostrando che il dispositivo fornisce una stima accurata dell'attività fisica nell'ambiente di vita quotidiana [20].

L'evidenza di studi sulle preferenze del paziente e sulle strategie di promozione dell'attività fisica suggeriscono che strategie efficaci includono il targeting esclusivo dell'attività fisica [21], l'uso di strategie comportamentali come il feedback e la definizione degli obiettivi [21, 22, 23] e infine la capacità di automonitoraggio [21]. Inoltre, i report sulle preferenze dei pazienti relative ai programmi di attività fisica basati su Internet includono una facile accessibilità del programma con semplici funzioni interattive; la capacità di documentare, tracciare e monitorare i progressi personali; e la capacità di accedere alla consulenza di esperti via e-mail [24]. Cox et al. ha pubblicato uno studio sugli adulti FC riportando la fattibilità di un programma basato su Internet per monitorare e incoraggiare la partecipazione all'attività fisica. In quello studio i soggetti hanno indicato il desiderio di registrare informazioni più dettagliate, possibilmente includendo l'integrazione con altri monitor fisiologici, facendo una migliore distinzione tra esercizio programmato e attività fisica abituale e l'uso della tecnologia GPS (Global Positioning System) per tracciare la distanza e il conteggio dei passi, evitando in questo modo di indossare un pedometro [25].

Nell'ultimo decennio, l'interesse per il monitoraggio dell'attività fisica quotidiana è in crescita e c'è una tendenza generale tra le persone a utilizzare regolarmente dispositivi elettronici per monitorare la propria attività fisica abituale [26]. Ci sono alcune strategie che trovano modi migliori per aiutare le persone a vivere una vita più attiva. Pertanto, diverse aziende si dedicano alla creazione di sensori più efficienti, con interazioni intuitive e funzionalità social coinvolgenti. Recentemente, è stato pubblicato uno studio che ha valutato l'uso di smartphone e altri dispositivi elettronici come smartwatch e Fitbit per misurare l'attività fisica quotidiana nella FC, dimostrando l'accuratezza del Fitbit [27]. Pertanto, la possibilità che questo nuovo approccio per monitorare l'attività fisica quotidiana possa essere vantaggioso per loro in termini di aderenza dei pazienti al programma di esercizi, è degna di ulteriori indagini. I pazienti con FC dovrebbero essere più motivati a utilizzare dispositivi personali (es. Fitbit) per controllare il livello delle loro attività quotidiane e osservare i miglioramenti nello stile di vita.

Daniela Savi, Dip. Salute Pubblica e Malattie Infettive, Università Sapienza, Roma
(daniela.savi@uniroma1.it)

Riferimenti bibliografici

1. Kerem E, "Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis," *N Engl J Med*, vol. 326, no. 18, pp. 1187-91, Apr 1992.
2. Moorcroft AJ, "Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis," *Thorax*, vol. 52, no. 3, pp. 291-293, 1997.
3. Parkins MD, Rendall JC, Elborn JS. Incidence and risk factors for pulmonary exacerbation treatment failures in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2012;141:485-493.
4. Dwyer TJ, Elkins MR, Bye PT. The role of exercise in maintaining health in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:455-60.
5. Rand S, Prasad SA. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:341-51. quiz 352.
6. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD002768.
7. Baldwin DR, Hill AL, Peckam DG, Knox AJ. Effect of addition of exercise to chest physiotherapy on sputum expectoration and lung function in adults with cystic fibrosis. *Respir Med*. 1994;88:49-53.
8. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatric Respir Rev*. 2009;10(3):105-9.
9. Burtin C, Van Remoortel HV, Vrijnsen B, Langer D, Colpaert K, Gosselink R, et al. Impact of exacerbations of cystic fibrosis on muscle strength. *Respiratory Research*. 2013;14:46.
10. van de Weert-van Leeuwen PB, Arets HG, van der Ent CK, Beekman JM. Infection, inflammation and exercise in cystic fibrosis. *Respir Res*. 2013;14:32.
11. Savi D, Quattrucci S, Internullo M, De Biase RV, Calverley PM, Palange P. Measuring habitual physical activity in adults with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*. 2013;107(12):1888-94.
12. Troosters T, Langer D, Vrijnsen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2009;33:99-106.
13. Kriemler S, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, Stussi C, Hebestreit H. Effect of supervised training on FEV1 in cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *J Cyst Fibros*. 2013;12:714-20.
14. Dwyer TJ, Elkins MR, Bye PTP. The role of exercise in maintaining health in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2011;17:455-60.
15. Savi D, Simmonds N, Di Paolo M, Quattrucci S, Palange P, Banya W, Hopkinson NS, Bilton D. Relationship between pulmonary exacerbations and daily physical activity in adults with cystic fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015; 15:151. DOI: 10.1186/s12890-015-0151-7.
16. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126e31.
17. Steele BG, Belza B, Cain K, Warms C, Coppersmith J, Howard J. Bodies in motion: monitoring daily activity and exercise with motion sensors in people with chronic pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev* 2003;40:45e58.
18. Ward DS, Everson KR, Vaughn A, Rodgers AB, Troiano RP. Accelerometer use in physical activity: best practices and research recommendations. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37(Suppl. 11):S582e8.
19. Dwyer T, Alison JA, McKeough Z, Elkins MR, Bye PT. Evaluation of the SenseWear activity monitor during exercise in cystic fibrosis and in health. *Respir Med*. 2009;103:1511-7.
20. Cox NS, Alison JA, Button BM, Wilson JW, Morton JM, Dowman LM, et al. Validation of a multi-sensor armband during free-living activity in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13:347-50.



21. Conn VS, Hafdahl AR, Brown SA, Brown LM. Meta-analysis of patient education interventions to increase physical activity among chronically ill adults. *Patient Educ Couns* 2008;70(2):157-172.
22. Kosma M, Cardinal BJ, McCubbin JA. A pilot study of a web-based physical activity motivational program for adults with physical disabilities. *Disabil Rehabil* 2005;27(23):1435-1442.
23. George ES, Kolt GS, Duncan MJ, Caperchione CM, Mummery WK, Vandelanotte C, et al. A review of the effectiveness of physical activity interventions for adult males. *Sports Med* 2012;42(4): 281-300.
24. Ferney SL, Marshall A. Website physical activity interventions: preferences of potential users. *Health Educ Res* 2006;21(4):560-566.
25. NS Cox, JA Alison, BM Button, JW Wilson AE Holland. Feasibility and Acceptability of an Internet-Based Program to Promote Physical Activity in Adults With Cystic Fibrosis. *Respir Care*. 2015 Mar;60(3):422-9. DOI: 10.4187/respcare.03165.
26. Höchsmann C, Knaier R, Eymann J, Hintermann J, Infanger D, Schmidt-Trucksäss A. Validity of activity trackers, smartphones, and phone applications to measure steps in various walking conditions. *Scand J Med Sci Sports*. 2018 Feb 20. doi: 10.1111/sms.13074.
27. Savi D, Graziano L, Giordani B, Schiavetto S, De Vito C, Migliara G, Simmonds NJ, Palange P, Elborn JS. New strategies of physical activity assessment in cystic fibrosis: a pilot study. *BMC Pulm Med*. 2020. DOI 10.1186/s12890-020-01313-5.



CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: **M. Conese**

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.

In questo numero di Orizzonti, ci occupiamo di uno studio molto di base sul tasso di mutazioni studiato attraverso diverse specie di mammiferi a livello delle cripte intestinali. I risultati sono provocatori, identificano una correlazione inversa tra tasso di mutazioni e la vita degli individui, quindi, in parole povere, più un individuo invecchia meno mutazioni si trovano a livello del suo DNA. È possibile quindi prevedere che un intervento riduttivo sulle mutazioni possa estendere la vita individuale? Una domanda a cui non è facile dare una risposta semplice, in quanto l'invecchiamento può dipendere da altri fattori e anche perché l'evoluzione si basa su complessi meccanismi che devono essere ancora del tutto identificati e risolti. Eppure questo lavoro pone l'accento su quanto della fisiologia e della salute (e malattia) umana possa essere compreso studiando le altre specie che abitano con noi il globo terracqueo.

Massimo Conese

Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals

Alex Cagan, Adrian Baez-Ortega, Natalia Brzozowska, Federico Abascal, Tim H. H. Coorens, Mathijs A. Sanders, Andrew R. J. Lawson, Luke M. R. Harvey, Shriram Bhosle, David Jones, Raul E. Alcantara, Timothy M. Butler, Yvette Hooks, Kirsty Roberts, Elizabeth Anderson, Sharna Lunn, Edmund Flach, Simon Spiro, Inez Januszczak, Ethan Wrigglesworth, Hannah Jenkins, Tilly Dallas, Nic Masters, Matthew W. Perkins, Robert Deaville, Megan Druce, Ruzhica Bogeska, Michael D. Milsom, Björn Neumann, Frank Gorman, Fernando Constantino-Casas, Laura Peachey, Diana Bochynska, Ewan St. John Smith, Moritz Gerstung, Peter J. Campbell, Elizabeth P. Murchison, Michael R. Stratton, Iñigo Martincorena

Nature. 2022 Apr;604(7906):517-524. doi: 10.1038/s41586-022-04618-z

La genetica dell'invecchiamento: un processo evolutivo?

I cambi genetici, conosciuti come mutazioni somatiche, avvengono in tutte le cellule dei tessuti post-natali durante la vita di un organismo. Tale processo naturale porta le cellule ad acquisire tra le 20 e le 50 mutazioni per anno nell'uomo. La maggior parte di queste mutazioni non provocano alcun danno, ma alcune di esse possono portare una cellula lungo un cammino che genererà un cancro oppure ne altererà il funzionamento. Fina dal 1950, alcuni scienziati hanno ipotizzato un ruolo delle mutazioni anche nell'invecchiamento. Eppure, lo studio approfondito delle mutazioni in un tessuto è stato ostacolato da problemi tecnici, come apprezzare la loro presenza ed il loro tasso in singole cellule o in singoli cloni. Solo recentemente gli sviluppi a livello tecnologico, come l'espansione in vitro di singole cellule in colonie, la microdissezione laser dei tessuti per ottenere singole unità istologiche, il sequenziamento a livello di singole cellule e di singole molecole, hanno permesso di studiare le mutazioni somatiche in tessuti normali.

La teoria predice che il tasso di mutazioni debba essere correlato negativamente alla durata di vita tra le diverse specie. Questa predizione non è stata praticamente testata per le difficoltà tecniche sopra brevemente descritte. È stato proposto che forme multiple di danno molecolare, tra cui le mutazioni somatiche, la riduzione dei telomeri, la deriva epigenetica e la perdita della



proteostasi, contribuiscano all'invecchiamento, ma si dibatte ancora circa il loro ruolo causale e il contributo relativo [1,2]. Le teorie dell'evoluzione predicono che le specie sviluppano meccanismi protettivi o di riparo nei riguardi di danno letale per minimizzare la morte da cause intrinseche, ma che la selezione è troppo debole per ritardare l'invecchiamento oltre la tipica aspettativa di vita di un organismo. Se le mutazioni contribuiscono all'invecchiamento, la teoria predice che il tasso di mutazione potrebbe correlare inversamente alla durata di vita lungo le varie specie [3]. Questa predizione non è stata testata fino ad ora per la difficoltà di misurare le mutazioni attraverso le diverse specie.

Un'altra questione di lunga durata è il paradosso di Peto. Poiché il cancro si sviluppa da singole cellule, le specie con corpi più grandi (e quindi più cellule a rischio di trasformazione) dovrebbero ipoteticamente avere un maggior rischio di cancro. E invece l'incidenza di tumori tra diversi animali è indipendente dalla dimensione corporea [4,5]. Alcuni hanno suggerito che le specie animali con massa corporea più alta abbiano sviluppato meccanismi più stringenti per prevenire o sopprimere il cancro [6,7]. Eppure, ad oggi, non si sapeva se la riduzione evolutiva del rischio di cancro tra diverse specie fosse in parte determinata da una riduzione del tasso di mutazioni somatiche.

Lo studio qui presentato è il primo a paragonare l'accumulo di mutazioni somatiche (e cioè che avvengono nelle cellule che compongono i tessuti post-natali) attraverso molte specie animali, gettando una nuova luce sulla vecchia questione del ruolo dei cambi genetici nell'invecchiamento e nel cancro. I ricercatori del Wellcome Sanger Institute (Hinxton, UK) hanno trovato che, malgrado notevoli variazioni nella durata di vita e nella dimensione, le diverse specie animali considerate terminano la loro vita con un numero simile di mutazioni. In particolare, i risultati ottenuti dal sequenziamento dell'intero genoma in 16 diverse specie di mammiferi hanno evidenziato che maggiore è la durata di vita minore è il tasso di mutazione, portando così a supportare la teoria dell'importanza delle mutazioni nell'invecchiamento.

Le specie incluse sono state l'uomo, il colobo, la mucca, il gatto, il cane, il furetto, il cavallo, il topo, il leone, la giraffa, la focena comune, il coniglio, il ratto, la tigre, il lemure dalla coda ad anelli e il ratto talpa (un roditore dalla vita lunga e poco soggetto ai tumori). Sono state isolate 208 cripte intestinali individuali da 56 individui di tutte queste 16 specie con diverse dimensioni corporee e durata di vita. La scelta delle cripte intestinali è stata dettata da diverse ragioni. In primo luogo, esse sono unità istologicamente identificabili nel colon e nel piccolo intestino e sono ottenibili con microdissezione laser. In secondo luogo, gli studi nell'uomo hanno dimostrato che ogni cripta deriva come clone da una singola cellula staminale e mostra un accumulo lineare di mutazione con l'età. In terzo luogo, nella maggior parte delle cripte umane, il più delle mutazioni somatiche sono causate da processi endogeni comuni ad altri tessuti, piuttosto che da mutageni ambientali [8,9].

Mediante lo studio di tutto il genoma (whole-genome sequencing) di queste unità clonali, i ricercatori hanno trovato variazioni sostanziali nel numero delle sostituzioni di basi e di *indels* (inserzioni e delezioni di basi) tra le diverse specie e che le mutazioni somatiche si accumulavano in maniera lineare durante il tempo. Inoltre erano causate da meccanismi simili (tra cui, in particolare, le sostituzioni citosina-timina (C>T) nelle isole CpG) in tutte le specie, compreso l'uomo, malgrado variazioni consistenti nella dieta e nella vita.

Il possibile effetto delle mutazioni sull'invecchiamento era indicato dal fatto che il loro tasso diminuiva all'aumentare della durata di vita di ciascuna specie (Figura 1, pannello di sinistra). Inoltre, sebbene le varie specie variavano molto come durata di vita e massa corporea, la quantità di mutazioni acquisite durante la vita era relativamente simile. In media, una giraffa è quarantamila volte più grande di un topo, e l'uomo vive trenta volte di più, ma la differenza trovata nel numero di mutazioni per cellula alla fine della durata di vita tra le tre specie variava solo di un fattore uguale a tre.

Comunque, aver dimostrato che la durata di vita è inversamente proporzionale al tasso di mutazione indica fortemente che le mutazioni possano giocare un ruolo nell'invecchiamento, benché spiegazioni alternative siano possibili. Difatti, è stato proposto che l'invecchiamento possa essere causato da multipli tipi di danno alle cellule e tessuti durante la vita, tra cui, oltre all'accumulo di mutazioni somatiche, anche da accorciamento dei telomeri, aggregazione delle proteine e cambi epigenetici tra gli altri. Paragonare i tassi di questi processi lungo diverse specie con diverse durate di vita potrà gettare ancora più luce sui meccanismi dell'invecchiamento. Questi studi dovranno essere estesi a diverse specie, tra cui gli insetti e le piante.

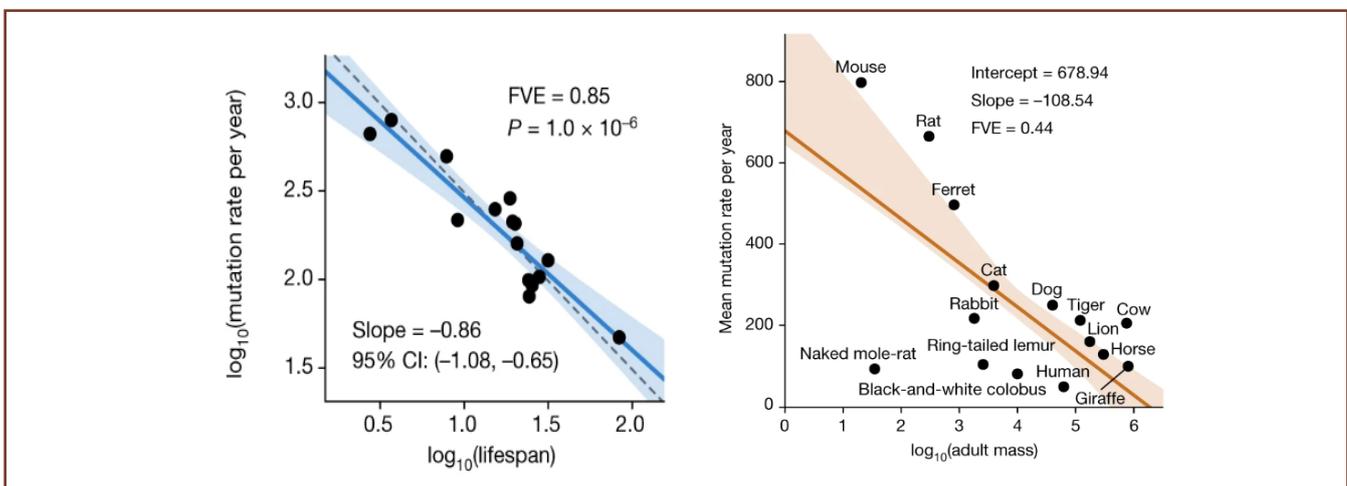


Figura 1. Correlazione inversa tra il tasso di mutazione per anno e la durata di vita (pannello di sinistra) e la massa corporea adulta (pannello di destra) delle diverse specie considerate in questo studio. L'anticorrelazione è significativa per la durata di vita ma non per la massa corporea. Le aree ombreggiate rappresentano gli intervalli di confidenza al 95% delle linee di regressione. Per le regressioni lineari $FVE = R^2$.

Risultati simili a quelli della massa corporea sono stati trovati anche per altre variabili legate alla storia di un individuo che correlano con la durata della vita, come il tasso metabolico basale e la dimensione della cucciolata. Quindi, nessun altro tratto legato alla storia personale ha mai dimostrato un'associazione paragonabile.

Infine, tutti i modelli di firma molecolare delle mutazioni e le vie di riparo del DNA da esse innescate davano lo stesso risultato in termini di anticorrelazione con la durata di vita, suggerendo che sia improbabile che un singolo processo biologico o un singolo *pathway* di riparo del DNA sia responsabile di tale associazione.

Per quanto riguarda la risposta al paradosso di Peto, lo studio non ha trovato un'associazione significativa tra il tasso di mutazioni e la massa corporea, anche se in presenza di una correlazione negativa (Figura 1, pannello di destra), indicando che altri fattori devono essere coinvolti nell'abilità di animali con alte masse corporee di ridurre il loro rischio di cancro relativamente alla loro dimensione. Il fatto che le differenze nel tasso di mutazione sembrano essere spiegate da differenze nella durata di vita, piuttosto che dalla massa corporea, suggerisce che ogni qual volta una specie evolve verso dimensioni maggiori rispetto ai suoi antenati – come nel caso di giraffe, elefanti e balene - l'evoluzione potrebbe trovare una soluzione differente rispetto alla diminuzione del tasso di mutazione. Da evidenziare che il basso tasso di mutazioni somatiche del ratto talpa, che è inusuale per la sua massa corporea ma in linea con la sua lunga durata di vita, potrebbe contribuire alla eccezionale bassa incidenza di cancro in questa specie. Infine, tra le possibili soluzioni "evolutive", per esempio si potrebbe citare anche quella che, negli elefanti, porta all'accumularsi del gene oncosoppressore *p53*: gli elefanti posseggono 20 copie di questo gene, mentre l'uomo solo una [10,11]. La proteina *p53* è responsabile della riparazione del danno al DNA e, in caso questo non avvenga in modo appropriato, indirizza le cellule verso un tipo di morte chiamato "apoptosi".

In conclusione, si può prospettare che le mutazioni siano evolutivamente ridotte durante la vita di un individuo e che contribuiscano quindi all'invecchiamento. Lo studio qui presentato, se allargato a diversi tessuti di varie specie del regno animale e vegetale, con differenti fisiologie, storie della vita, composizione del genoma e esposizione a mutageni, permetterà di trasformare profondamente la nostra comprensione delle mutazioni somatiche e dei loro effetti sull'evoluzione, l'invecchiamento e le malattie. E perché no? Se si dovesse trovare che le mutazioni sono la variabile più importante nell'invecchiamento, si potrebbe trovare modi di allungare la vita di un individuo abbattendole o "riparandole".

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

Riferimenti bibliografici

1. López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M. & Kroemer, G. The hallmarks of aging. *Cell* 153, 1194–1217 (2013).
2. Schumacher, B., Pothof, J., Vijg, J. & Hoeijmakers, J. H. J. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature* 592, 695–703 (2021).
3. Kirkwood, T. B. & Holliday, R. The evolution of ageing and longevity. *Proc. R. Soc. B* 205, 531–546 (1979).
4. Peto, R., Roe, F. J., Lee, P. N., Levy, L. & Clack, J. Cancer and ageing in mice and men. *Br. J. Cancer* 32, 411–426 (1975).
5. Vincze, O. et al. Cancer risk across mammals. *Nature* 601, 263–267 (2022).
6. Peto, R. Epidemiology, multistage models, and short-term mutagenicity tests. *Int. J. Epidemiol.* 45, 621–637 (2016).
7. Tollis, M., Boddy, A. M. & Maley, C. C. Peto's paradox: how has evolution solved the problem of cancer prevention? *BMC Biol.* 15, 60 (2017).
8. Lee-Six, H. et al. The landscape of somatic mutation in normal colorectal epithelial cells. *Nature* 574, 532–537 (2019).
9. Abascal, F. et al. Somatic mutation landscapes at single-molecule resolution. *Nature* 593, 405–410 (2021).
10. Abblegen, L.M. et al. Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans. *JAMA* 314, 1850–1860 (2015).
11. Sulak, M. et al. TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *eLife* 5:e11994 (2016).

NOVITÀ DALLA LIFC



IL VALORE DELLO SPORT COME TERAPIA PER LA FIBROSI CISTICA. L'IMPEGNO DI LIFC PER LA DIFFUSIONE DELL'ATTIVITÀ FISICA TRA I PAZIENTI FC.



7 luglio 2002. Il momento della sigla del Protocollo d'Intesa, nella Sala delle Torce Olimpiche, tra la Presidente LIFC Gianna Puppo Fornaro e il Presidente CONI Giovanni Malagò

Lo sport e l'attività fisica in generale, affiancate alle terapie, sono di fondamentale importanza per le persone con fibrosi cistica. Non è certo Lega Italiana Fibrosi Cistica a dirlo, ma ci sono studi, evidenze e un'ampia bibliografia internazionale a conferma di queste nostre affermazioni. Ci basiamo su linee guida della SIFC con la quale, già nel 2007, avevamo dedicato una pubblicazione all'importanza dell'esercizio fisico.

Stesse convinzioni vengono dalla ECFS: si legge su "European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines" (Smyth A, et al) che "un'attività fisica regolare dovrebbe essere parte integrante della gestione della fibrosi cistica per tutti coloro che devono convivere con questa condizione, a prescindere dall'età e dalla gravità". Più precisamente, è consigliabile che le persone con fibrosi cistica pratichino attività sportiva per prevenire il declino della funzione respiratoria. L'esercizio fisico, infatti, permette di rimuovere le secrezioni bronchiali e, di conseguenza, riduce il rischio di infezioni batteriche polmonari.

Naturalmente vanno fatte le giuste considerazioni: non tutti gli sport sono davvero praticabili per i nostri pazienti; ci sono attività che possono risultare pericolose per i polmoni ed è quindi sempre meglio un confronto con il proprio Centro FC di Riferimento prima di iniziare qualsiasi attività.

Ecco perché LIFC ha scelto di farsi promotrice dell'attività sportiva come terapia e ha dato vita, dall'inizio del 2022, ad una serie di collaborazioni e iniziative che si prefiggono appunto di coinvolgere i pazienti e far in modo che sempre più di loro dedichino del tempo all'attività fisica per migliorare la propria qualità di vita.

Tra queste, non posso non nominare per primo il Protocollo d'Intesa siglato con il CONI Comitato Olimpico Nazionale Italiano e firmato ad inizio luglio con il Presidente Giovanni Malagò. Avere al proprio fianco la maggiore realtà dello sport italiano può solo rendere più forte e incisiva la nostra attività di comunicazione e sensibilizzazione tra persone FC e loro familiari. Ma non solo: il lavoro fatto a quattro mani per redigere il Protocollo ci ha permesso di raccontare e far conoscere meglio la patologia a nuovi attenti interlocutori e far capire loro cosa significhi convivere. E siamo fiduciosi che da certe nuove consapevolezze possono nascere idee e progetti funzionali alla nostra mission.

In questo senso lo sport non fa bene solo a chi lo pratica, ma può dimostrarsi fondamentale per veicolare il messaggio che vogliamo diffondere. Penso alla nostra iniziativa "125 Miglia per un Respiro" e al suo protagonista, Alessandro Gattafoni, un giovane ragazzo con FC che a bordo di un kayak ha navigato per cinque giorni lungo la costa adriatica da Civitanova Marche a Trieste per incontrare altri pazienti, sostenitori e Istituzioni e ribadire in ogni tappa che solo raccontando e parlando di fibrosi cistica si può davvero sperare che tutti insieme - associazioni, centri di cura, pazienti e opinione pubblica - si possa raggiungere gli obiettivi comuni per contrastare la malattia e le sue condizioni invalidanti.

Già da qualche mese, ancora, abbiamo voluto promuovere e patrocinare un altro progetto che ha permesso di far avvicinare alcuni pazienti ai benefici dell'attività fisica; grazie al progetto "Movimento e Salute" un gruppo di pazienti segnalati dai loro Centri di Cura ha a sua disposizione un personal trainer che li "allena" attraverso un'app dedicata.

E in chiusura voglio ricordare le tante altre attività, gli eventi e le manifestazioni organizzate dalle nostre Associazioni sul territorio: dai tornei di calcio al trekking - 65roseX65cime è un altro nostro progetto di sensibilizzazione dedicato agli appassionati di montagna - LIFC sarà sempre più impegnata nella promozione dello sport e dell'attività fisica e sempre più convinta che siano ottimi alleati di farmaci e delle fisioterapie per curare sempre meglio i nostri pazienti.

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



NOVITÀ DALLA FFC

I SU 30 E NON LO SAI: UN PROGETTO STRATEGICO DI FONDAZIONE RICERCA FIBROSI CISTICA

Un aspetto strettamente collegato alla malattia fibrosi cistica è quello dell'identificazione precoce dei portatori. A questo proposito, la situazione oggi in Italia può essere così riassunta:

- Nel Veneto orientale per più di 20 anni l'offerta del test del portatore alla popolazione generale è stata ampia, raggiungendo più di 200.000 persone. L'esperienza non presentava le caratteristiche di un vero *carrier screening* ma piuttosto di un'offerta allargata del test. Gli effetti di questa iniziativa, monitorata grazie a progetti FFC, hanno portato ad una drammatica riduzione dell'incidenza della malattia.
- Un esperimento di democrazia deliberativa tramite giurie di cittadini, supportata da FFC e realizzata tramite tre esperienze in Italia settentrionale, centrale e meridionale si è conclusa con un voto a favore di un'offerta dello screening del portatore di fibrosi cistica da parte del SSN.
- SIFC ha prodotto un documento sull'argomento *carrier screening*. Tra le conclusioni: "Il test del portatore di mutazioni genetiche che causano la fibrosi cistica è oggi altamente attendibile, se eseguito con i dovuti controlli di qualità, e facilmente eseguibile. Esistono, quindi, le condizioni per la sua diffusione, pur essendo necessarie garanzie dal punto di vista della sua esecuzione e per la corretta informazione del suo significato e dei suoi limiti. La SIFC ritiene che debbano essere abbattute le barriere alla diffusione di questo test garantendo a tutti i cittadini la reale possibilità di accesso."
- Il test per la popolazione generale non è coperto da ticket nella grande maggioranza delle regioni italiane. In nessuna regione è stata attivata una politica organica di screening del portatore FC che comprenda fasi informative della popolazione, formative del personale sanitario, facilitanti l'accesso al test e di consulenza genetica nei positivi.

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica ha da qualche tempo scelto di approfondire il tema del test del portatore, sviluppandolo secondo due direttrici:

I. Screening del portatore

Si intende per screening del portatore un programma organizzato dal Servizio Sanitario che abbia l'obiettivo di garantire un accesso equo a tutta la popolazione a cui è rivolto secondo un percorso standard. Nello specifico, lo screening FC viene effettuato su persone che non hanno un fattore di rischio noto e identifica le persone che sono portatori. Trattandosi di uno screening genetico può sollevare interrogativi etici e sociali importanti, associati anche al fatto che vengono identificate persone che non hanno la malattia ma ne sono portatrici, con possibili conseguenze sulle scelte procreative.

Si è quindi scelto di investire in un progetto di *Health Technology Assessment (HTA)*. L'HTA è un processo multidisciplinare che sintetizza secondo un metodo rigoroso le informazioni su aspetti clinici, economici, sociali ed etici connessi all'uso di una tecnologia sanitaria – in questo caso lo screening del portatore sano di FC.

Un HTA sullo screening del portatore di FC che includa tutte le variabili da valutare non è allo stato attuale disponibile. Non è facile reperire dati solidi e aggiornati su costi del programma (informazione, reclutamento, analisi molecolare, post-test), *uptake*, probabilità che le coppie di portatori scelgano la diagnosi prenatale ed eventualmente l'interruzione di gravidanza, *life-long cost* del trattamento di un malato (comprese nuove terapie ed allungamento della sopravvivenza), valutazioni di natura etica. Inoltre, vanno considerate diverse possibili tipologie di screening del portatore.

Data la complessità del tema, si è scelto per la coordinazione e conduzione di questo progetto l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano, che lo sta svolgendo in collaborazione con l'Università Carlo Cattaneo – LIUC di Castellanza. L'obiettivo è valutare l'impatto dell'inserimento dello screening del portatore sano di FC, tenuto conto delle nuove terapie, della complessità della presa in carico, della qualità della vita e delle prospettive dei cittadini e delle persone con FC.

Il progetto segue una visione multidisciplinare e multidimensionale, secondo una metodologia consolidata a livello europeo (modello EUnetHTA). Vengono valutati diversi aspetti: rilevanza di FC e offerta attuale del test del portatore; descrizione delle procedure di test disponibili e delle caratteristiche dei test; efficacia e sicurezza delle diverse possibili offerte di screening; costi e valutazione economica; aspetti etici, sociali e legali; impatto organizzativo. Questi aspetti vengono analizzati utilizzando differenti approcci: una revisione sistematica della letteratura scientifica; strumenti di economia sanitaria per la valorizzazione

economica dei processi e per l'analisi dell'impatto del budget; questionari e interviste semi-strutturate rivolti a gruppi di interesse (persone con fibrosi cistica, loro familiari, popolazione generale, professionisti sanitari). Il progetto sta entrando nella sua fase finale, e produrrà uno strumento utile per i decisori a livello nazionale e/o regionale, in grado di orientare nelle scelte politiche sanitarie.

2. Uno strumento per informare e scegliere consapevolmente

Un'offerta informativa sul test del portatore, in grado di rivolgersi in maniera innovativa a larghi segmenti della popolazione è realizzabile e coerente con la mission che FFC si è data. In questo contesto, informare significa rendere consapevoli di un rischio (essere portatori) e di un'opportunità (scoprire se lo si è effettivamente). FFC sta quindi progettando un servizio facilmente accessibile ed in grado di consentire alle coppie che desiderino avere figli di decidere in maniera pienamente informata se richiedere il test del portatore di FC. L'obiettivo è raggiungere ed informare il maggior numero possibile di persone potenzialmente interessate ad eseguire il test del portatore con strumenti semplici da utilizzare, disponibili tramite un sito web dedicato, e che dovranno favorire una scelta informata e consapevole sull'opportunità di accedere al test del portatore.

L'agenzia Zadig si è occupata, in collaborazione con FFC, di creare un programma online che tratta: descrizione di FC e della sua frequenza, note di genetica generale e trasmissione autosomica recessiva, la genetica di FC e la segregazione allelica, il test del portatore e la sua copertura, possibili esiti del test, opzioni per le coppie di portatori o a rischio intermedio.

I temi trattati possono ovviamente portare a dover affrontare scelte complesse. Per valutare come il programma, ora in fase avanzata, possa essere interpretato, e quindi migliorare e rendere più mirata l'informazione sul test del portatore sano, sono state sondate opinioni e punti di vista in merito ai bisogni informativi e alla qualità dei materiali in fase di sviluppo. Si è trattato di una ricerca online volta a comprendere il punto di vista di una community, in particolare donne di età compresa tra i 25 e i 43 anni ed interessate a concepimento e gravidanza. Le opinioni e dichiarazioni che ne stanno emergendo sono in fase di elaborazione.

Il progetto potrà fornire una stima del reale interesse della popolazione generale, se informata, all'uso del test del portatore di FC, e non solo migliorare la conoscenza della malattia nella popolazione, ma anche sensibilizzare alle problematiche ed alle necessità di chi ne sia affetto.

Carlo Castellani, Direttore Scientifico di FFC
(carlocastellani@gaslini.org)

Riferimenti bibliografici:

- doi: 10.1002/pd.5611
- doi: 10.1111/hex.12261
- doi: 10.1016/S0140-6736(13)61092-2
- doi: 10.1001/jama.2009.1758
- doi: 10.1007/s11019-011-9347-7
- doi: 10.1038/gim.2015.68
- doi: 10.1093/eurpub/cky032



CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

BUONGIORNO, NOTTE

Regia di Marco Bellocchio, Italia 2003

Sceneggiatura di Marco Bellocchio

Con Maya Saansa, Roberto Herlitzka, Luigi Lo Cascio, Paolo Briguglia, Giulio Bosetti,

Pier Giorgio Bellocchio



ESTERNO NOTTE

Regia di Marco Bellocchio, Italia 2022

Sceneggiatura di Marco Bellocchio, Stefano Bises, Ludovica Rampoldi, Davide Serino

Con Fabrizio Gifuni, Margherita Buy, Toni Servillo, Fausto Russo Alesi, Daniela Marri, Fabrizio Contri

Il destino di chi vive nel nostro Paese sembra segnato da qualcosa di ineludibile, a cui sottrarsi sembra impossibile: l'assuefazione. Ciò che abbiamo vissuto in questi anni è oggettivamente enorme e continua a ripresentarsi e perpetuarsi, senza che se ne possa dimenticare i tratti peggiori, secondo i vari livelli della memoria, da quella collettiva a quella individuale. Cito un fatto per tutti: non so in quale altro Paese la malavita organizzata ha progettato un attentato per distruggere uno dei musei più importanti al mondo, in una strategia stragista tesa a indebolire e condizionare lo stato democratico. È successo a Firenze, nel 1993: il museo è quello degli Uffizi, sono morte cinque persone tra cui due bambine, una di nove anni, l'altra di pochi mesi. Quel che seguirebbe a questa notazione è un elenco terribile di fatti criminali e di eversione politica di portata storica incredibile. Eppure, negli atti di commemorazione collettiva, pare sempre più serpeggiare una sorta di rassegnazione collettiva, come se quanto è accaduto facesse parte dell'ecosistema, un dato a cui non si può obiettare, insito nel come la realtà è costituita e strutturata, in modo immutabile. Le reazioni etiche sono sempre più esangui. Ci stiamo assuefacendo a quel caos prodotto da forze storiche che a più riprese hanno tentato di condizionare la vita politica d'Italia. Siamo diventati molto abili a metabolizzare le inaudite vicende che hanno caratterizzato le pagine più buie di questa Repubblica. E la cappa di silenzio – o l'enormità di quanto accaduto - ci fa pensare che alcune storie non si possa neanche provare a raccontarle.

Per fortuna c'è chi non si fa imbrigliare: focalizzando sul nostro tema, l'artista, il cineasta, narra anche le inquietudini di chi non riesce a dar loro forma. Se c'è un piano di ricerca storica – che è scientifica, quindi rigorosa –, la memoria guarda anche al sentimento, il fattore umano, un comprendere non solo razionale. Il cinema si muove su questi due piani, quando è ben fatto: assolvendo a un ruolo fondamentale nella prospettiva con cui si guarda al passato per provare a migliorare il presente. Quando ciò ci interessa, chiaramente.

Il caso Moro (il sequestro, la prigionia, la sua uccisione) è forse, a riguardo, *la storia* per definizione, in cui il peso del non detto, il non conosciuto, l'idea che le trame sottostanti siano così complesse da far temere il peggio, è così forte da farci pensare che le connessioni a quanto altro sia successo nel dopoguerra siano dirette e pericolose, nelle linee mortali di un unico piano criminale, tanto da ipotizzare che abbiamo sempre vissuto una democrazia sospesa e limitata. Nessun complottismo o un unico piano per il controllo del mondo, come ne *Il pendolo di Foucault* di Umberto Eco: i fatti sono quelli che sono, ivi inclusi quanto la politica nazionale poco abbia fatto per chiarirne i termini oscuri.

Chi ha messo le mani sulla vicenda della morte dello statista democristiano ne è spesso uscito con la sensazione di non aver detto abbastanza, perché non sembra possibile capire tutto. Un grande intellettuale come Leonardo Sciascia ne *L'affaire Moro* sceglie l'unico approccio possibile, leggendo le lettere dello statista scritte durante la prigionia e incentrando la sua analisi



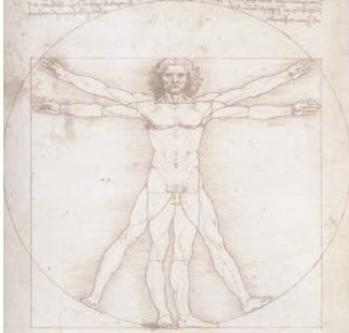
a partire da questa nuda fonte storica. Questo riferimento lo introduco direttamente per parlare di come uno dei maestri del cinema italiano, Marco Bellocchio, sia tornato a trattare di Aldo Moro a distanza di 19 anni da *Buongiorno notte*: se questo ultimo è un film, *Esterno notte* è una serie televisiva realizzata per la RAI.

Lo spazio narrativo si dilata, si trova il tempo per presentare l'angolo di prospettiva di vari personaggi: se il primo episodio si incentra sulla figura di Aldo Moro, il secondo assume la visuale di Francesco Cossiga; il terzo quella di Giovan Battista Montini, papa Paolo VI, il quarto dà idealmente voce a Adriana Faranda, il quinto si incentra su Eleonora Moro, mentre il sesto, e conclusivo, riannoda le tracce nel quadro finale dell'omicidio. Bellocchio assume non una chiave di lettura storica, ma quella incentrata sui sentimenti, gli stati d'animo, il livello di sofferenza o follia. La vicenda dal punto di vista storico è quella, ma il regista si interessa all'intersecarsi delle relazioni, nel quadro più ampio di fatti che hanno marcato, a colore indelebile, una stagione che spezza in due la narrazione sulla democrazia italiana. In *Buongiorno, notte* non si procede diversamente, ma qui la testimonianza – per quanto ricostruita dalla sensibilità dell'autore – è quella di una delle carceriere di Moro, la cui vicenda costituisce il filo della narrazione. Se il ruolo della Faranda nella serie TV si amplia è per il tentativo del regista di rispondere alla domanda che travaglia chi c'era, da sempre: perché le Brigate Rosse non liberarono il presidente della Democrazia Cristiana, dopo di fatto essere riusciti ad allontanarlo dal proprio partito, riconsiderato con aperta ostilità? A chi portò vantaggio quella morte? La domanda resta sospesa anche in *Esterno notte*, perché lo è rimasta sul piano storico e forse – ma ci auguriamo diversamente - ci rimarrà per sempre. Gli stessi brigatisti non sono mai stati esaurienti, a riguardo. Bellocchio non si sbilancia neanche su questo piano di giudizio, ma la conclusione della serie – che riprende quella del film, con la proposta di una sequenza pressoché identica – esprime il suo pensiero con molta durezza. Le immagini di repertorio delle autorità politiche, in primis della DC, che presenziarono al funerale di Stato di Moro (ma senza la sua salma, seppellita in forma privata dalla famiglia, dato che Aldo dette indicazioni precise sul desiderio di non avere esequie pubbliche) indica in quel sistema politico la responsabilità di quanto avvenne. Non si fanno sconti alle BR, presentate come divorate dal fuoco di una rivoluzione a propria misura, rappresentativa di una parte non massiva, anche se non del tutto esigua, del Paese. Ma si introduce l'idea che Moro andasse fermato a tutti i costi nel suo processo di cambio di maggioranza politica al governo e che fossero in molti a volere ciò. Su tutto domina il senso di un desiderio, quello si penso dei più: che fosse andata diversamente. Si presentano due sequenze dello stesso episodio, il ritrovamento nella ormai celeberrima R4; ma con esiti completamente diversi. Come se una generazione intera sognasse una svolta storica di altro segno e fosse difficile rassegnarsi a come poi è andata in realtà...

Da un punto di vista critico al regista di Piacenza non si può negare lo status di grande maestro, ormai da molti anni. Un autore è tale quando con i suoi film transita per vicende di vario genere, ma non si limita a illustrarle, le sa collocare in un contesto più ampio, le proietta nell'ambito di ciò su cui bisogna riflettere. Le storie affrontate da Bellocchio rispecchiano le evoluzioni, compiute o mancate, di questo Paese. È tra i pochissimi autori italiani in grado di affrontare la sfida di un evento storico come questo. Un film si fa su tanti livelli creativi: al di là della capacità tecnica, lo si deve scrivere, si deve dirigere un cast (in questa serie vediamo all'opera attrici e attori strepitosi, Gifuni, Buy e Russo Alesi soprattutto), qui nella fattispecie si deve tenere le fila di molte linee narrative. Il regista governa il suo materiale con sicurezza: ne esce un lavoro appassionante, che segna un passaggio rilevante nella serialità televisiva italiana. Se penso a un'altra opera straordinaria, *La meglio gioventù* di Marco Tullio Giordana, posso annotare che il lungo periodo storico qui analizzato chiedeva un ritmo narrativo che Bellocchio non si può permettere, dato che si pone di fronte al tempo (salvo qualche flashback illustrativo) dei 55 giorni del sequestro. *La meglio gioventù* è ancora un lungo film televisivo. *Esterno notte* è una serie che vede il regista padroneggiare con genialità le dinamiche di un modo nuovo di *pensare* i film: senza rinunciare al suo solito stile autoriale e alle dinamiche di una regia che non rinuncia a essere anche cinematografica.

Cito il film di Giordana, al di là delle opinioni personali che mi portano a definirlo una delle cose migliori mai passate in RAI, per un altro motivo. Chi lo ha visto si ricorderà che una delle chiavi di lettura è la professione di uno dei protagonisti, lo psichiatra, durante la grande stagione della Riforma Basaglia, che portò alla chiusura dei manicomi. In *Esterno notte* Bellocchio introduce all'inizio una citazione cinematografica: in una scena vediamo chiaramente su di un muro il manifesto di un film di Dino Risi del 1977, *Anima persa*, tratto da un romanzo di Giovanni Arpino. Il film racconta di un malato psichiatrico confinato al piano superiore di una villa padronale, mentre i membri della famiglia cercano di negarne l'esistenza e il protagonista cerca di capire quale oscura trama familiare stia cercando di conoscere.

Passata la fase in cui Bellocchio si interessava molto a problematiche di ordine psicologico, soprattutto negli anni, dal 1986 al 1994, in cui collaborava alle sue sceneggiature lo psicanalista Massimo Fagioli, il regista torna su di un piano più esplicitamente storico (si pensi a *Il traditore*, uno dei suoi ultimi film, dedicato alla figura di Tommaso Buscetta): ma l'attenzione agli aspetti della fragilità psicologica dei suoi personaggi resta viva. Qui in particolare la figura di Cossiga è letta coi tratti di una ossessione divorante che sembra estendersi a un Paese intero. Quanto il regista vuol dirci, in ultima analisi, sul *caso Moro* passa per questa considerazione: è la Follia, e non il Potere, a governare la Storia. O meglio: un Potere in preda alla Follia. L'esito di una storia così governata non pare per niente prospettarsi in positivo. *La meglio gioventù* non è mai arrivata a reggere le fila della società, le speranze non sono diventate realtà. Non vuol dire che smetteremo di provare a far ciò, non ci arrenderemo. È doloroso però constatare che ci sono stati anni in cui prendevano campo i sogni di una generazione che voleva rompere le catene, adesso siamo prigionieri degli oscuri sotterranei della vicenda politica di un Paese che non sa comunque sognarsi diverso.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

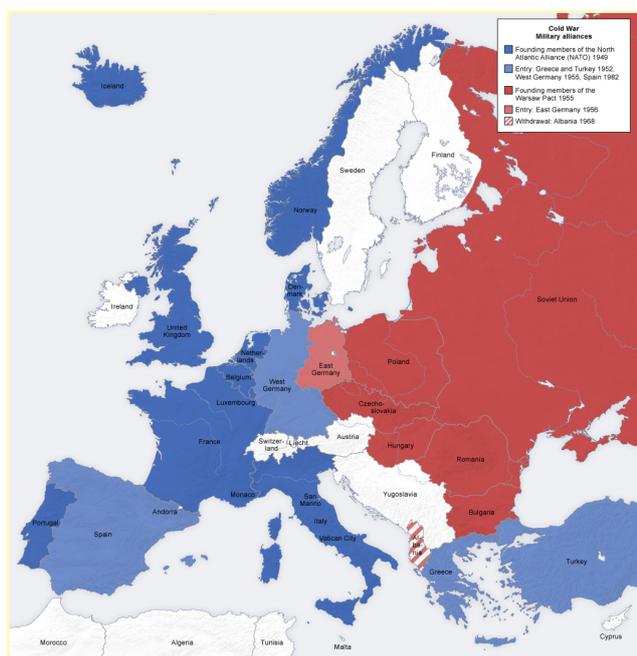
PRIMA E DOPO LA CADUTA DEL MURO DI BERLINO

“Nulla sarà più come prima: nulla in Oriente ma neanche in Occidente“. Così Hans Dietrich Genscher – Ministro degli Affari Esteri della Bundesrepublik Deutschland – all’indomani della caduta del muro di Berlino il 9 novembre 1989, quando regnava ancora l’euforia della svolta storica. Genscher non voleva soltanto descrivere banalmente una situazione politica cambiata, ma piuttosto la consapevolezza che questo avvenimento avrebbe messo in moto uno sviluppo sociale, ideologico e politico quasi senza paragoni e con conseguenze difficili da prevedere.

Subito dopo la fine della Seconda Guerra Mondiale il mondo si ritrovava diviso in due sfere di influenza controllate dai due ex alleati: quella dominata dagli americani e quella sotto il controllo dei russi, che sfociò nella cosiddetta “guerra fredda”. L’URSS (Unione delle Repubbliche Socialiste Sovietiche) vincolò gli stati che la contornavano con accordi di aiuto reciproco nell’economia per creare stati satelliti sotto la sua influenza. Questa espansione venne percepita dall’Ovest come una minaccia che si sarebbe potuta ripercuotere sulle democrazie occidentali. In reazione all’espansionismo sovietico, dodici stati costituirono il 4 aprile 1949 l’alleanza NATO (Organizzazione del Trattato Nord Atlantico) con l’obiettivo di garantire politicamente e anche militarmente la libertà e la sicurezza degli stati aderenti. Contestualmente il 23 maggio 1949 si costituì la Repubblica Federale Tedesca con l’approvazione della nuova Costituzione. Lo stesso anno, il 7 ottobre 1949, venne data vita alla Repubblica Democratica Tedesca (DDR – Deutsche Demokratische Republik). La capitale Berlino smembrata rimaneva sotto il controllo dei quattro stati vincitori della seconda guerra mondiale: la Francia amministrava la parte nord-occidentale, la Gran Bretagna quella occidentale, gli USA la sud-occidentale e l’intera parte orientale sotto la supervisione dell’Unione Sovietica.

L’aumento della tensione e del confronto tra i due blocchi favorirono il 14 maggio 1955 la nascita del Patto di Varsavia, con lo scopo di assicurare la pace tra gli stati membri e garantire loro aiuto reciproco, anche militare, in caso di invasione. Ma in realtà i membri del Patto di Varsavia divennero satelliti dell’Unione Sovietica. Era Mosca che dettava la linea politica e ogni tentativo di autonomia veniva represso, come accadde con i moti operai a Berlino Est il 17 giugno 1953 (formalmente due anni prima la costituzione ufficiale del Patto di Varsavia) e le successive invasioni di Ungheria e Cecoslovacchia nel 1956 e nel 1968. La repressione di Berlino Est del 1953 causò la fuga di migliaia di persone in Occidente. Per fermare questo esodo, le autorità della Germania orientale sotto il controllo di Mosca cominciarono a militarizzare il confine interno tedesco con guardie, recinzioni, campi minati e torri di guardia.

La decisione della costruzione del famigerato muro di Berlino fu ideata dal segretario del Partito Socialista Unificato (Sozialistische Einheitspartei Deutschlands – SED) della Germania Est Walter Ulbricht e concordata con il leader sovietico Nikita Krusciov. Il piano della realizzazione del muro di Berlino fu gelosamente custodito come un segreto di stato. Una settimana prima dell’inizio dei lavori, il 7 agosto 1961, Krusciov annunciò il rafforzamento delle truppe sovietiche al confine di Berlino; nella notte tra il 12 ed il 13 agosto 1961 la Volksarmee, l’esercito nazionale del popolo, sbarrò strade e ferrovie e diede l’avvio alla costruzione del muro che rimase eretto per 28 anni. La propaganda della DDR lo definiva muro antifascista per proteggere la DDR contro migrazione, spionaggio, sabotaggio, contrabbando e da possibili aggressioni dall’Occidente.



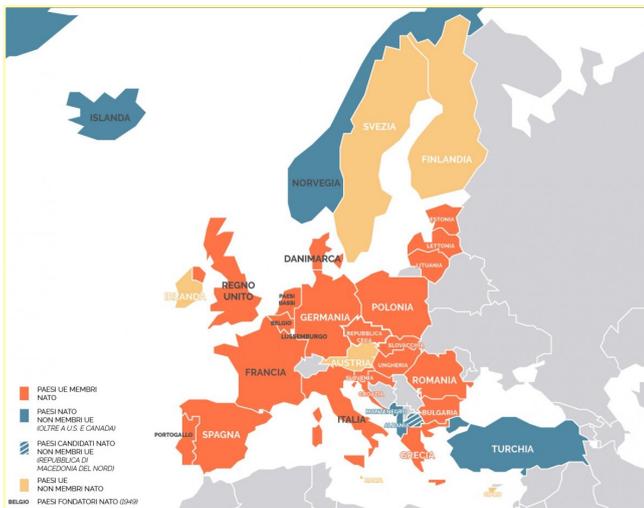
Le alleanze militari, NATO e Patto di Varsavia, ai tempi della “guerra fredda”

Dall’inizio degli anni ‘80 la crisi economica nella DDR avanzava: diveniva sempre più chiaro che il partito-stato non poteva più rispondere in modo adeguato alle esigenze politiche e economiche dei suoi cittadini. Il segretario del partito e capo dello stato Erich Honecker fu indisponibile ed incapace di realizzare qualsiasi riforma. Le manifestazioni del lunedì, che cominciarono nel 1989 a Dresda, Lipsia e Berlino, si estero in tutta la DDR. Alla fine degli anni ‘80 si ripetevano le manifestazioni che riunivano fino a 400.000 persone, chiedendo in particolare un cambiamento politico. Nonostante questi fermenti di piazza, la leadership della SED continuava a preparare le manifestazioni pubbliche in pompa magna per il quarantesimo anniversario della DDR.



Honecker il 5 novembre 1989 ricevette Michail Gorbaciov presso l'aeroporto di Berlino e nel suo discorso il leader riformista del Cremlino sottolineò subito la necessità di effettuare riforme e pronunciava la celebre frase: "Chi arriva troppo tardi viene punito per la vita". Il 9 novembre 1989 la leadership della SED dibatteva una legge, che con tante cautele, avrebbe dovuto consentire di oltrepassare liberamente il confine della DDR. Durante la conferenza stampa di presentazione, per errore, fu diffusa l'informazione che si sarebbe potuto lasciare subito il paese senza alcuna restrizione. Questo significò la caduta del muro. I 250.000 soldati sovietici pronti ad intervenire rimasero quella notte senza direttive ed il giorno dopo ricevettero l'ordine di "evitare qualsiasi provocazione". La caduta del muro di Berlino ha rappresentato la caduta della "Cortina di ferro" e anche la fine della "Guerra fredda" ma ha causato anche l'implosione del Patto di Varsavia e l'autonomia degli stati satelliti della Russia.

Già l'anno dopo, nel 1990, gli stati baltici Estonia, Lettonia e Lituania proclamarono la loro indipendenza. Il 1° luglio 1991 i membri del Patto di Varsavia sciolsero l'alleanza politico-militare. Il 26 dicembre 1991 è la data della dissoluzione dell'URSS. A questo risultato si arrivò a causa delle difficoltà politiche ed economiche che sfociarono nell'indipendenza della Polonia e della Cechia nel 1999, poi la Slovacchia, la Romania, la Bulgaria, l'Estonia, la Lituania e la Lettonia nel 2004, l'Albania nel 2009. Paesi orientali che hanno cominciato ad orbitare prima attorno all'Occidente e poi ad entrare a fare parte integrante della NATO. La Russia ha perso in tal modo la sua zona cuscinetto con le democrazie occidentali con i loro valori e le loro idee considerate pericolose per la sua sopravvivenza. L'amicizia tra il cancelliere Helmut Kohl con il presidente Gorbaciov ha reso possibile la caduta del muro di Berlino e la riunificazione della Germania.



Espansione della NATO in Europa (2021)

In qualche misura è nel disfacimento della ex URSS la base dell'attuale situazione di confronto e scontro tra Est ed Ovest culminata con la guerra in corso in Ucraina. Per superare l'attuale crisi, che alcuni osservatori evocano possa sfociare nella terza guerra mondiale, occorrerebbe un ritorno alla fiducia reciproca. Obiettivo molto difficile da raggiungere nel momento in cui si inventano e diffondono fake news che ufficialmente hanno causato l'"operazione militare speciale", che è stata l'invasione di un paese sovrano.

Joerg Schwalm*

* Joerg Schwalm: 80 anni, Giurista, Procuratore Generale della Repubblica di Dresda, Professore a contratto di diritto costituzionale comparato alla Facoltà di Giurisprudenza dell'Università di Trento, Primo violino della Rotary-Orchester Deutschland e.V., Presidente del Rotary Club di Dresda, Rovereto, Rovereto Vallagarina

CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the homepage of the CFDB (Cystic Fibrosis DataBase) website. The browser address bar shows 'www.cfdb.eu'. The website has a green header with the logo of 'Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus' and contact information: '+39 045 812.34.38' and 'info@cfdb.eu'. The main navigation menu includes 'Home', 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The main heading is 'CFDB - Cystic Fibrosis DataBase'. Below this, there is a search section titled 'SEARCH ARTICLES (7)' with a search input field, radio buttons for 'at least one term' (selected) and 'all terms', and a 'Search' button. A 'QUICK MENU' is also visible with links to 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The main content area features a welcome message: 'Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)!'. It describes the website as a free access tool for health care professionals, researchers, and students to evaluate clinical efficacy. It mentions over 2,000 studies in 8 sections, including Cochrane reviews, protocols, DARE, HTA, and Economic reviews. A section titled 'Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' lists two goals: identifying effective interventions and determining the extent of literature for clinical decisions. It also states that the tool helps clinicians, researchers, and students get a faster updated view of clinical research in CF. Finally, there is a 'Latest articles' section.

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.

