

# Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



*In questo numero*

## **Centri a confronto**

- **Gravidanza e parto in donne FC nell'era dei modulatori**

## **Iconografia**

- **Un caso...non ancora risolto...**

## **Cineforum**

- **Il sale della terra e Perfects days di Wim Wenders**

# sommario

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

**Building minds for an uncertain future?**  
*Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC*

## **OPINIONI..... Pag.4**

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

### **Linee-guida e prassi assistenziale nei Centri**

- **Gestione delle infezioni da micobatteri non tubercolari in fibrosi cistica**
- *Isabella Comello, CRR Fibrosi Cistica, Treviso*
- *Silvia Bresci e Jessica Mencarini, Fibrosi Cistica Unit AOU Careggi, Firenze*
- *Maria Chiara Russo, CRR Fibrosi Cistica – Sez. Pediatrica, Milano*
- *Elena Spinelli, CRR Fibrosi Cistica, Cesena*
- *Benedetta Fabrizzi, CRR Fibrosi Cistica, Ancona*

## **CENTRI A CONFRONTO .....Pag. 11**

*A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC*

### **Gravidanza e parto in donne FC nell'era dei modulatori: i dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica**

*Amato A, Campagna G, Fabrizzi B, Galici V, Majo F, Padoan R, Ripani P, Salvatore M, Taccetti G & Comitato Tecnico e Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica*

## **SAPER FARE.....Pag. 15**

*A cura di Natalia Cirilli*

### **La gestione degli eventi avversi sulla salute mentale, correlati al trattamento con ETI**

*R. Ciprandi, Coordinatore Gruppo Professionale Psicologi della SIFC*

## **CASI CLINICI .....Pag. 18**

*A cura di M. Ros*

### **Caso clinico n. 47: Quando un fungo non è l'unico dei problemi: approccio a un micetoma in paziente trapiantata epatopatica**

*E. Spinelli, CRR Fibrosi Cistica, Cesena*

## **ICONOGRAFIA.....Pag. 20**

*A cura di R. Casciaro*

### **Un caso...non ancora risolto...**

*G. Proietti Gaffi, M. Del Monte, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

## **BIOETICA .....Pag. 21**

*A cura di P. Funghi*

### **La grammatica della Bioetica: "eliminare/non eliminare"**

*Narrazioni di M. Garofalo (medico), A. De Gennaro (infermiera), S. Pedullà (paziente), M. Rotella (volontario LIFC)*

## **NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag. 25**

*A cura di S. Dioni*

### **Diario Mozzafiato. Blog e Fibrosi Cistica**

*S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma*



In copertina, L'altra stanza (1930) di Vanessa Bell (1879-1961); Courtauld Gallery, Londra

**CALEIDOSCOPIO.....Pag.27**

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

**Lum/Iva in children 2 through 5 years of age/1-year supplementation with DHA**

M.A. Calderazzo, CRR Fibrosi Cistica, Lamezia Terme (CZ)

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

V. Daccò, I. Borzani, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico,

V. Lucidi, Roma

**Direttore Editoriale**  
Cesare Braggion

**Comitato editoriale**  
Fiorentina Ascenzioni

Ermanno Baldo

Rosaria Casciaro

Natalia Cirilli

Isabella Comello

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Maria Chiara Russo

Mirco Ros

**MEDICINA DELLE EVIDENZE .....Pag.34**

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

Cystic Fibrosis DataBase (CFDB) ([www.cfdb.eu](http://www.cfdb.eu)) - FAQ

**LA CAPSULA DEL TEMPO .....Pag.37**

A cura di F. Ascenzioni

**Persistence and evolution of Pseudomonas aeruginosa after ETI treatment**

F. Ascenzioni, Università La Sapienza, Roma

**NOVITÀ DALLA SIFC .....Pag.41**

**Novità dalla SIFC**

F. Blasi, Presidente, SIFC

**NOVITÀ DALLA LIFC .....Pag.42**

**La telemedicina: un alleato importante per i pazienti con FC**

G. Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

**NOVITÀ DALLA FFC .....Pag.43**

**Espandere gli orizzonti della ricerca sulla fibrosi cistica: l'impegno di Fondazione**

C. Castellani, Direttore Scientifico della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica

**CINEFORUM .....Pag.44**

A cura di A. Bigalli

**Il sale della terra** – Regia di Win Wenders e Juliano Ribeiro Salgado, Brasile, Italia, Francia, 2014

**Perfect days** – Regia di Win Wenders, Giappone, Germania 2023

**MEDICINA, CULTURA ED ARTE .....Pag.47**

A cura di E. Baldo

**Riflessioni e contributi sul volontariato e la fibrosi cistica.**

Contributi di: N. Cirilli, S. Quattrucci, F. Cabianca, C. Braggion



**Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica**

**Presidente:** Francesco Blasi

**Consiglio Direttivo:**

Vicepresidente: Vincenzo Carnovale

Segretario: Claudia Giust

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

**Proprietario della Testata:**

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

**Direzione, Redazione,**

**Amministrazione:**

SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Via San Gregorio, 12 – 20124 Milano

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

**Progetto grafico e impaginazione**

Alessandro Tosi

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

**Abbonamento:**

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Tutti i diritti sono riservati.

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



# EDITORIALE

## BUILDING MINDS FOR AN UNCERTAIN FUTURE?§

Questo commento, pubblicato recentemente, potrebbe sembrare proporre uno scenario di fantascienza; invece, muove da alcune tendenze nella nostra società contemporanea per avanzare dei suggerimenti per la gestione di un “futuro incerto”.

Il punto di partenza riguarda i cambiamenti in atto nella nostra realtà, che si proietteranno nel futuro. L'intelligenza artificiale è destinata a modificare radicalmente la realtà del lavoro e perciò la realtà sociale. I cambiamenti climatici e l'instabilità politica avranno un maggiore impatto su alcune popolazioni o fasce di popolazione, amplificando le disuguaglianze sociali. I sistemi sanitari si dovranno confrontare con difficoltà crescenti e maggiori carenze di risorse.

*“...although we may all be in the same increasingly turbulent ocean, we are not all in the same boat”.*

La mente umana è plasmata dall'ambiente. Quegli strati di popolazione che cresceranno in un ambiente stressante, duro e instabile avranno meno risorse intellettive e saranno più a rischio di favorire comportamenti impulsivi. Quegli strati che invece crescono in contesti di cura, attenzione e benessere, con maggiore probabilità svilupperanno empatia, creatività, abilità a collaborare ed una adattabilità a cooperare, cioè la resilienza. In altre parole, “...although we may all be in the same increasingly turbulent ocean, we are not all in the same boat”. È necessario investire su interventi in età infantile precocemente per favorire un atteggiamento empatico, creativo e resiliente: ciò è compito dei governi nazionali, che dovranno indirizzare le risorse in questa direzione, senza dimenticare l'educazione dei genitori e gli sforzi per incidere sulle disuguaglianze sociali. Nell'articolo si sottolinea che questa visione deve essere fatta propria dai professionisti della salute, che devono anche contribuire ad identificare quelle fasce a rischio, comprendendo i soggetti con malattia cronica fin dall'età più precoci. In questo scenario viene da pensare alle persone con fibrosi cistica. I cambiamenti

climatici possono contribuire ad aumentare la loro fragilità ed è urgente conoscere i possibili impatti del clima sulla salute. La ricerca clinica non ha dato ancora priorità a questo argomento. Per il cambiamento del mondo del lavoro si dovranno pensare le strategie per favorire l'apprendimento delle novità tecnologiche e per l'inserimento in un ambiente di lavoro favorevole e sicuro, anche perché si prevede un maggiore impatto delle infezioni delle vie respiratorie. Sicuramente il lavoro al proprio domicilio rappresenta una opportunità da promuovere attivamente.

L'adattamento precoce ad una condizione di malattia cronica dovrebbe favorire la resilienza ed atteggiamenti positivi anche rispetto alla propria malattia e alla realtà, ma oggi la negazione della realtà di malattia potrebbe essere favorita dal miglioramento della prognosi, specie dopo l'introduzione dei nuovi modulatori della proteina CFTR.

Ma forse ciò che dovrebbe preoccupare maggiormente è l'organizzazione della sanità pubblica e soprattutto la riduzione di risorse in questo settore. I Centri FC hanno perciò la necessità di pensare a come mantenere un intervento assistenziale, robusto e sempre centrato sul paziente. Le risorse della legge 548/1993 continueranno ad essere a rischio di essere assorbite nel bilancio generale per la salute. Servirà perciò un maggior investimento sul raccordo tra centro specialistico e medicina territoriale. Ma potrà rappresentare un cambio di passo significativo la costruzione di una vera alleanza tra i centri regionali: si possono mettere in comune e condividere strutture specialistiche e laboratori, organizzati per macro-aeree, ed anche strategie diagnostiche, come lo screening neonatale o lo screening del portatore. Solo una realtà di rete potrà consentire di costruire una realtà organizzativa in grado di far fronte alle nuove sfide.

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

§: Hughes RC, Hunt X, Tomlinson m. Building minds for an uncertain future? Nurturing care in early childhood is more important than ever. Arch Dis Child 2024; 109:594-595 (doi: 10.1136/archdischild-2023-325606)



## LINEE-GUIDA E PRASSI ASSISTENZIALE NEI CENTRI

*Da tempo vengono prodotte delle Linee-Guida per orientare l'approccio diagnostico e la terapia per le complicanze o comorbidità della fibrosi cistica. L'implementazione di una linea-guida è una occasione per migliorare la qualità dell'assistenza, specie se dopo l'introduzione si valutano le barriere ed i fattori facilitanti il suo impiego, e soprattutto il miglioramento nei risultati che si raggiungono per la diagnosi o la terapia. Un altro aspetto è rappresentato dai criteri impiegati per la scelta di una linea-guida: ci sono linee-guida di maggiore o minore qualità. E' disponibile uno strumento, Agree II, per valutare i diversi aspetti su cui si fondono le linee-guida ([https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UPDATE\\_2013.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf)).*

\*\*\*\*\*

## GESTIONE DELLE INFEZIONI DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI IN FIBROSI CISTICA

### Introduzione

Negli ultimi quarant'anni, la prevalenza di colture positive per i Micobatteri Non Tubercolari (NTM) nei campioni respiratori di individui con Fibrosi Cistica (FC) è aumentata, parallelamente alla tendenza della popolazione non FC. Sebbene questo aumento possa essere in parte dovuto a una maggiore sorveglianza e ad una migliore individuazione microbiologica, le evidenze suggeriscono un vero e proprio aumento delle infezioni da NTM. Nei pazienti con FC, l'acquisizione di NTM è strettamente legata all'età, con una prevalenza che passa dal 10% nei bambini a oltre il 30% negli adulti di età superiore ai 40 anni. Le potenziali ragioni di questo aumento includono una maggiore esposizione ambientale ai NTM a causa delle temperature più elevate degli scaldabagni e del maggior contatto con l'aerosol della doccia, l'aumento dell'uso di antibiotici che crea condizioni polmonari più favorevoli per i NTM, l'uso cronico di farmaci che deprimono il sistema immunitario e la possibile trasmissione di NTM da persona a persona.

I NTM possono portare a un danno polmonare infiammatorio progressivo noto come malattia polmonare da NTM (NTM-PD), caratterizzata da specifiche caratteristiche microbiologiche, cliniche e radiologiche. Tuttavia, i NTM possono anche risiedere nei polmoni di individui con FC senza causare la NTM-PD, dando luogo a infezioni asintomatiche che complicano lo screening e la diagnosi.

Per tali ragioni nel 2016 La Cystic Fibrosis Foundation (CFF) e la European Cystic Fibrosis Society (ECFS) hanno creato raccomandazioni di consenso per standardizzare la gestione dell'infezione da NTM nei pazienti con FC. Queste linee guida mirano a supportare la gestione di adulti e bambini con FC infettati da NTM, a facilitare la valutazione prospettica delle migliori pratiche e a gettare le basi per la ricerca futura. Le raccomandazioni riguardano: i fattori di rischio, lo screening, la microbiologia, la diagnosi di malattia polmonare da NTM, il trattamento e le indicazioni al trapianto.

Tabella I - NTM Recommendation Statements

| FATTORI DI RISCHIO                       |  |
|--|--|
| Raccomandazione 1                        | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di ridurre al minimo il potenziale di infezione crociata da NTM (in particolare Mycobacterium Abscessus complex - MABSC) tra individui con FC, seguendo le linee guida nazionali per il controllo delle infezioni.  |
| SCREENING                                |  |
| Raccomandazione 2                        | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di eseguire annualmente colture per NTM in soggetti con espettorazione spontanea e decorso clinico stabile.   |
| Raccomandazione 3                        | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che, in assenza di caratteristiche cliniche suggestive di NTM-PD, i soggetti che non sono in grado di produrre spontaneamente espettorato non necessitino di colture di screening per NTM.  |
| Raccomandazione 4                        | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di utilizzare colture e strisci per bacilli acido-resistenti (AFB) dall'espettorato per lo screening dei NTM.   |
| Raccomandazione 5                        | La CF Foundation e l'ECFS sconsigliano l'uso di tamponi orofaringei per lo screening dei NTM.  |
| MICROBIOLOGIA                            |  |
| Raccomandazione 6                        | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di utilizzare colture e strisci per AFB da campioni di espettorato, espettorato indotto, lavaggio bronchiale o lavaggio bronco-alveolare per valutare i soggetti con FC con sospetta NTM-PD.  |
| Raccomandazione 7                        | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di non utilizzare di routine le biopsie transbronchiali per individuare NTM in soggetti con FC con sospetta NTM-PD.   |
| Raccomandazione 8                        | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di non utilizzare tamponi orofaringei per eseguire esame microscopico e colture in soggetti con FC con sospetta NTM-PD.   |
| Raccomandazione 9                        | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che esame colturale da campione respiratorio sia su terreni solidi sia liquidi.   |
| Raccomandazione 10                       | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che la durata dell'incubazione per le colture di NTM sia di almeno 6 settimane.   |
| Raccomandazione 11                       | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che una coltura di NTM sia processata entro 24 ore dal prelievo per ottimizzare la rilevazione di NTM nei campioni respiratori. Se si prevede un ritardo nell'elaborazione, si consiglia di refrigerare i campioni.   |
| [...]                                    |  |
| Raccomandazione 14                       | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di non utilizzare metodi non basati su colture per rilevare NTM in campioni del tratto respiratorio.  |
| [...]                                    |  |
| DIAGNOSI DI NTM-PD NELLA FIBROSI CISTICA |  |
| Raccomandazione 20                       | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di utilizzare i criteri ATS/IDSA per la diagnosi di NTM-PD nei soggetti con FC (dichiarazione ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020, invariati da ATS/IDSA 2007).  |
| Raccomandazione 21                       | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di considerare altri agenti patogeni e comorbidità della FC come potenziali fattori che contribuiscono ai sintomi e alle caratteristiche radiologiche del paziente nel determinare la significatività clinica delle colture positive agli NTM.  |
| Raccomandazione 22                       | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di prendere in considerazione il trattamento degli NTM per i soggetti con FC che presentano una NTM-PD definita dall'ATS/IDSA.  |
| Raccomandazione 23                       | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che i soggetti che ricevono l'azitromicina come parte del loro regime medico per la FC e che hanno una coltura positiva di NTM non continuino il trattamento con l'azitromicina mentre è in corso la valutazione della malattia da NTM, poiché la monoterapia con azitromicina può portare alla resistenza. Un agente macrolide può essere incluso in un regime di trattamento multi-farmacologico se sono soddisfatti i criteri per la malattia da NTM.  |
| TRATTAMENTO                              |  |
| Raccomandazione 24                       | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che il trattamento della malattia polmonare da MABSC preveda una fase intensiva seguita da una fase di proseguimento.   |
| Raccomandazione 25                       | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che la fase intensiva includa un macrolide orale giornaliero (preferibilmente azitromicina) in combinazione con 3-12 settimane di amikacina per via endovenosa e uno o più dei seguenti farmaci: tigeciclina per via endovenosa, imipenem o cefoxitina, guidati ma non dettati dalla DST. La durata della terapia di fase intensiva deve essere determinata dalla gravità dell'infezione, dalla risposta al trattamento e dalla tollerabilità del regime. |
| Raccomandazione 26                       | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che la fase di continuazione includa un macrolide orale giornaliero (preferibilmente azitromicina) e l'amikacina per via inalatoria, in combinazione con 2-3 dei seguenti antibiotici orali aggiuntivi: minociclina, clofazimina, moxifloxacina e linezolid, guidati ma non dettati dalla DST.  |



|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Raccomandazione 27</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che i soggetti con malattia polmonare da MABSC siano gestiti in collaborazione con esperti nel trattamento dei NTM e della FC, poiché l'intolleranza ai farmaci e la tossicità a essi correlata si verificano frequentemente e spesso è necessario modificare la terapia antibiotica.  |
| <b>Raccomandazione 28</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che la monoterapia con un macrolide o un altro antimicrobico non venga mai utilizzata nel trattamento della malattia polmonare da MABSC.   |
| <b>Raccomandazione 29</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano lo stesso regime antibiotico per il trattamento di tutte le specie di ( <i>Mycobacterium avium</i> complex) MAC.   |
| <b>Raccomandazione 30</b> | La CF Foundation e l'ECFS la Fondazione FC e l'ECFS raccomandano che la malattia polmonare da MAC sensibile alla claritromicina sia trattata con un regime antibiotico orale giornaliero contenente un macrolide (preferibilmente azitromicina), rifampicina ed etambutolo.   |
| <b>Raccomandazione 31</b> | La CF Foundation e l'ECFS sconsigliano l'uso di una terapia antibiotica orale intermittente (tre volte alla settimana) per il trattamento della malattia polmonare da MAC.  |
| <b>Raccomandazione 32</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di non utilizzare mai la monoterapia con un macrolide o un altro agente antimicrobico nel trattamento della malattia polmonare da MAC.   |
| <b>Raccomandazione 33</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di prendere in considerazione un ciclo iniziale di amikacina per via endovenosa per il trattamento della malattia polmonare da MAC in presenza di uno o più dei seguenti elementi: (i) campioni del tratto respiratorio positivi all'esame microscopico per AFB, (ii) evidenza radiologica di cavitazione polmonare o infezione grave e (iii) segni sistemici di malattia. |
| <b>Raccomandazione 34</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che la malattia polmonare da MAC resistente alla claritromicina sia gestita in collaborazione con esperti nel trattamento di NTM e FC.   |
| <b>Raccomandazione 35</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che i soggetti con FC in trattamento con NTM siano sottoposti a prelievi di espettorato o di espettorato indotto per la coltura di NTM ogni 4-8 settimane per tutta la durata del trattamento, per valutare la risposta microbiologica.  |
| <b>Raccomandazione 36</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di stabilire un timing per l'individuazione della tossicità dei farmaci (tra cui perdita dell'udito, perdita della vista, insufficienza renale e anomalie dei test di funzionalità epatica) al momento dell'inizio del trattamento con NTM e attuato per tutta la durata del trattamento in base ai farmaci specifici prescritti.  |
| <b>Raccomandazione 37</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano di eseguire una TAC polmonare poco prima di iniziare il trattamento con NTM e alla fine del trattamento con NTM, per valutare la risposta radiologica.   |
| <b>Raccomandazione 38</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che la terapia antibiotica contro NTM sia prescritta per 12 mesi oltre la conversione colturale (definita come tre colture negative consecutive, con il momento della conversione che coincide con la data della prima delle tre colture negative), purché non si ottengano colture positive durante questi 12 mesi.   |
| <b>Raccomandazione 39</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che i soggetti che non riescono a convertire le colture nonostante una terapia ottimale contro i NTM possano beneficiare di un trattamento antibiotico soppressivo a lungo termine.  |

[...]

### TRAPIANTO

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>Raccomandazione 45</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che tutti i soggetti con FC presi in considerazione per il trapianto di polmone siano valutati per la NTM-PD.   |
| <b>Raccomandazione 46</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che la presenza di campioni di tratto respiratorio attuali o precedenti positivi per NTM non precluda la possibilità di prendere in considerazione individui per il trapianto di polmone. |
| <b>Raccomandazione 47</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che i soggetti con FC affetti da NTM-PD e valutati per il trapianto inizino il trattamento prima dell'inserimento in lista per il trapianto.  |
| <b>Raccomandazione 48</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che i soggetti affetti da FC che ricevono un trattamento per NTM-PD con colture sequenziali negative possano essere ammessi al trapianto.   |
| <b>Raccomandazione 49</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che i soggetti con FC che hanno completato il trattamento per NTM-PD con evidente eradicazione dell'organismo possano essere ammessi all'elenco dei trapianti.                            |
| <b>Raccomandazione 50</b> | La CF Foundation e l'ECFS raccomandano che la presenza di un'infezione persistente da MABSC o MAC, nonostante la terapia ottimale, non costituisca una controindicazione assoluta al trapianto di polmone.                       |

Inoltre, nel 2020 l'American Thoracic Society (ATS), l'European Respiratory Society (ERS), l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), e l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) hanno sponsorizzato congiuntamente lo sviluppo delle nuove linee guida per aggiornare le raccomandazioni per il trattamento della malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM) negli adulti.

Tabella 2 - Linee guida ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

**Trattamento della malattia polmonare da Mycobacterium avium complex (MAC)**

Per i pazienti con malattia polmonare da MAC sensibile ai macrolidi si raccomanda un regime a 3 farmaci, basato sui macrolidi. Per i pazienti con malattia polmonare da MAC cavitaria o bronchiectasica avanzata/grave o resistente ai macrolidi, suggeriamo di includere nel regime di trattamento iniziale l'amikacina o la streptomina per via parenterale. L'agente parenterale viene in genere somministrato per almeno 2-3 mesi. Si suggerisce un regime di 3 volte a settimana nei pazienti con malattia nodulare/bronchiectasica e un regime giornaliero a base di macrolidi in quelli con malattia cavitaria. Si suggerisce di somministrare il trattamento per almeno 12 mesi dopo la conversione colturale. Se le colture dell'espettorato non si sono convertite in negativo dopo 6 mesi di trattamento basato sulle linee guida, si raccomanda l'uso di amikacina inalatoria in sospensione con liposomi (ALIS) come parte del regime di continuazione del trattamento. In caso di malattia causata da MAC resistente ai macrolidi, il gruppo di esperti suggerisce di rivolgersi a un esperto.

**Trattamento della malattia polmonare da M. abscessus**

I farmaci, i regimi e la durata della terapia ottimali non sono noti. I pazienti con malattia polmonare da M. abscessus causata da ceppi senza resistenza inducibile (tipicamente M. massiliense) o mutazionale ai macrolidi devono essere trattati con un regime multi-farmacologico contenente macrolidi che includa almeno 3 farmaci attivi (guidati dalla suscettibilità in vitro) nella fase iniziale del trattamento (la fase che include gli agenti endovenosi). Nei pazienti con malattia polmonare da M. abscessus causata da ceppi con resistenza ai macrolidi inducibile (tipicamente M. abscessus o M. boletii) o mutazionale, suggeriamo un regime che includa almeno 4 farmaci attivi, quando possibile. Suggeriamo un regime contenente macrolidi se il farmaco viene utilizzato per le sue proprietà immunomodulanti, anche se il macrolide non viene conteggiato come farmaco attivo nel regime multi-farmaco. Per la fase di continuazione della terapia (dopo la componente parenterale), si suggerisce di somministrare almeno 2-3 farmaci attivi. Alcuni esperti vorrebbero utilizzare cicli intermittenti di terapia multi-farmacologica invece di passare a una fase di continuazione più lunga, anche se quasi tutti gli studi pubblicati hanno trattato i pazienti per >12 mesi. In assenza di dati a sostegno di un ciclo di trattamento più breve o più lungo per la malattia polmonare da M. abscessus, i membri del panel suggeriscono di richiedere il parere di esperti prima dell'inizio della terapia, al fine di assistere nella progettazione del regime e determinare se sia necessario utilizzare un regime di trattamento più breve o più lungo.

**Isabella Comello, CRR per la Fibrosi Cistica di Treviso**  
(isabella.comello@aulss2.veneto.it)

**OPINIONI IN MERITO ALL'UTILIZZO DI QUESTE LINEE GUIDA  
NEL CENTRO FC AOU CAREGGI DI FIRENZE**

A Firenze, la gestione dei pazienti adulti con Fibrosi Cistica (FC) e sospetta malattia da NTM è affidata, da ormai più di un decennio, a medici infettivologi, che negli anni si sono affiancati ai pediatri della gestione diagnostico-terapeutica delle complicanze infettive e non della popolazione FC toscana. Presso AOU Careggi è, inoltre, consolidata l'esperienza nella gestione delle infezioni polmonari, in un ambulatorio dedicato e con un modello di rete molto simile a quello esistente per la gestione della FC a livello regionale. Le Malattie Infettive della Toscana condividono da anni la formazione e i PDTA per la gestione delle micobatteriosi non tubercolari (Gruppo di Lavoro SIMIT Toscana, Corso AIDS Aggiornamento Obbligatorio annuale, IRENE The Italian REgistry of pulmonary Non-tuberculous mycobactEria).

A Careggi, l'ambulatorio TIRC (Tubercolosi e Infezioni Respiratorie Complesse) e, da agosto 2023, l'Ambulatorio dedicato alla cura dei pazienti adulti con fibrosi cistica fanno riferimento al contesto teorico delle linee guida ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2) e CFF e ECFS (1), a supporto del processo decisionale clinico e gestionale. L'implementazione di tale processo presso AOU Careggi ha portato alla stesura di un PDTA aziendale per le micobatteriosi, che ha integrato le raccomandazioni cliniche della LG di riferimento con gli elementi di contesto locale. Lo scopo del PDTA è stato quello

di definire compiti e responsabilità di gestione del paziente adulto con infezione/malattia polmonare da NTM, al fine di garantire il corretto approccio diagnostico terapeutico, favorire l'accesso agli infettivologi dedicati, la presa in carico e il follow-up da parte di un apposito gruppo multidisciplinare

In relazione alle diverse raccomandazioni suggerite per la popolazione con FC

- **FATTORI DI RISCHIO:** sia a livello ambulatoriale che ospedaliero viene adottato un Protocollo per il controllo delle infezioni, condiviso con il centro pediatrico: ciascun paziente è mantenuto nella stessa stanza visita, segregato dagli altri pazienti, mentre i diversi operatori vi accedono; come ulteriore misura di segregazione, l'accesso all'Ambulatorio è organizzato tenendo conto delle coorti microbiologiche individuate in base ai germi colonizzanti a livello polmonare. Ulteriori misure di controllo e prevenzione delle infezioni sono rappresentate da disinfezione degli ambienti e dei presidi e dalle norme comportamentali.

- **SCREENING:** la ricerca di micobatteri su espettorato viene eseguita in tutti i pazienti ricoverati e programmata annualmente in tutti i pazienti adulti che accedono ai controlli ambulatoriali. Non viene mai eseguita, in accordo con le linee



guida, ricerca dei micobatteri tramite tampone faringeo.

- **MICROBIOLOGIA:** tutte le raccomandazioni per la gestione dei campioni microbiologici trovano una applicazione nel nostro Centro, che si avvale della collaborazione del Laboratorio di Microbiologia e Virologia (Direttore Prof. Rossolini), alla cui SOD affrisce il Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi dei micobatteri.

L'esecuzione dell'antibiogramma viene eseguita, su richiesta del clinico, per ceppi selezionati. Per tale motivo il Laboratorio provvede ad archiviare i ceppi isolati, su cui è possibile effettuare richiesta di esecuzione dell'esame, in genere effettuata per tutti i nuovi isolati di NTM dei pazienti FC. Il test deve essere eseguito, se possibile, sull'isolato iniziale e, in caso di mancata negativizzazione della coltura dopo 6 mesi di trattamento, su un nuovo isolato.

- **DIAGNOSI:** le linee guida internazionali identificano i criteri clinici, radiologici e microbiologici per discernere tra colonizzazione e malattia. La diagnosi di NTM-PD rimane, pertanto, complicata soprattutto nella popolazione FC. I sintomi di NTM-PD sono variabili e aspecifici: tosse cronica o ricorrente, produttiva o secca, astenia, dispnea, febbre, perdita di peso, emottisi. La valutazione di tale sintomatologia è complicata dalla presenza della patologia FC sottostante. La scelta di intraprendere una terapia per NTM-PD deve valutare diversi aspetti, quali la durata e la tossicità della stessa, il decorso clinico della patologia e le comorbidità presenti. Pertanto, la diagnosi NTM-PD non implica necessariamente l'inizio di una terapia antibiotica antimicobatterica, che viene valutata nelle singole situazioni, in base al rapporto rischio-beneficio. Numerosi sono i fattori da prendere in considerazione: la patogenicità della specie NTM isolata, la gravità e la progressione dei sintomi del paziente, la presenza di fattori legati a peggiore prognosi (es: cavitazioni, basso BMI, bassa albumina, biomarcatori di infiammazione elevati), le interazioni farmacologiche con la terapia cronica domiciliare e, non ultimi, la volontà e gli obiettivi del paziente. Fondamentale, nel sospetto di NTM-PD, è l'imaging toracico (TC e RMN), che in AOU Careggi viene eseguito da uno staff dedicato, formato da medici specialisti con esperienza lavorativa personale mirata, di vario grado, sulle patologie polmonari infettive e non infettive.

I casi complessi vengono routinariamente discussi nell'ambito di riunioni dell'equipe (settimanali per FC, mensili per l'ambulatorio TIRC). Non è nostra consuetudine interrompere la terapia con azitromicina in FC, mentre è in corso la valutazione della malattia da NTM; ad oggi non abbiamo mai riscontrato casi di resistenza ai macrolidi.

- **TRATTAMENTO:** tutte le raccomandazioni sulla terapia vengono abitualmente rispettate, ad eccezione dell'utilizzo di streptomina (desueta, poco maneggevole), a favore di

amikacina per via endovenosa, con possibilità di mantenimento per via aerosolica nel lungo termine, anche in regime OFF-LABEL, se testata e ben tollerata. Sia per la composizione della terapia, sempre poli-farmacologica e comprendente macrolide quando possibile, che per la durata, siamo in linea con quanto suggerito dalle raccomandazioni. Meno standardizzato è il monitoraggio delle tossicità farmacologiche; viene eseguito un dettagliato counseling sui possibili effetti avversi dei farmaci utilizzati e i controlli vengono richiesti in base alle necessità.

Nella pratica clinica la raccomandazione 39, relativa a un trattamento antibiotico soppressivo a lungo termine, in caso di persistenti colturali positivi, deve essere valutata attentamente, dato il rischio di effetti collaterali, scarsa tolleranza da parte dei pazienti e valutando gli obiettivi con cui è stato inserito il trattamento (stabilizzazione clinica, riduzione delle riacutizzazioni, inserimento in lista trapianto, etc).

- **TRAPIANTO:** è consuetudine effettuare screening per NTM in tutti i pazienti FC che abbiamo i criteri per una valutazione iniziale per l'inserimento in lista di attesa di trapianto polmonare e trattare i pazienti con diagnosi di NTM-PD con terapia mirata, soprattutto se in lista attiva di attesa. L'obiettivo del trattamento è quello della guarigione/stabilizzazione clinica (miglioramento dei sintomi e dei segni sostenuto fino alla fine del trattamento, in assenza di colture disponibili) e/o della conversione colturale per micobatteri (almeno 3 colture negative consecutive da campioni respiratori raccolti almeno a 4 settimane di distanza l'uno dall'altro) o della guarigione microbiologica (colture multiple negative consecutive e nessuna positiva dovute alla specie causale da campioni respiratori dopo la conversione e sino alla fine del trattamento). Quando questo non è possibile, viene valutata caso per caso, insieme al centro trapianti di riferimento l'eleggibilità del paziente al trapianto.

Nella realtà di un ospedale di III livello, come AOU Careggi, in cui si trovano a operare un gruppo di medici dedicati al paziente adulto FC, specialisti in malattie infettive, microbiologici e radiologi con comprovata esperienza in NTM, le LG sono sicuramente applicabili, ma per la loro attuazione necessitano di un approccio multidisciplinare che può essere garantito da un PDTA aziendale.

La condivisione dei percorsi rende possibile una diagnosi accurata, una presa in carico delle comorbidità e una gestione dei potenziali effetti collaterali precoce ed efficace, indispensabile nella gestione dei pazienti affetti da NTM e FC.

**Silvia Bresci, Fibrosi Cistica Unit AOU Careggi, Firenze**  
([brescis@aou-careggi.toscana.it](mailto:brescis@aou-careggi.toscana.it))  
**Jessica Mencarini, Malattie Infettive e Tropicali AOU Careggi, Firenze**  
([mencarinij@aou-careggi.toscana.it](mailto:mencarinij@aou-careggi.toscana.it))

## OPINIONE IN MERITO ALL'UTILIZZO DI QUESTE LINEE GUIDA NEL CENTRO FC DI MILANO SEZ. PEDIATRICA

Nel corso di molti anni, in era pre-modulatori, nel nostro Centro abbiamo avuto (e abbiamo ancora) diversi casi di ragazzi e giovani adulti colonizzati da micobatteri non tubercolari (NTM) che hanno necessitato di terapie complesse, lunghe e con più farmaci.

Abbiamo sempre ritenuto il fatto di avere delle linee guida (LG) in questi casi complessi molto utile, la ricchezza maggiore; tuttavia, è quella di essere affiancati da un gruppo di esperti di NTM con cui condividere le scelte terapeutiche spesso non semplici.

La maggiore difficoltà, a nostro avviso, è il timing: quando cominciare una terapia per NTM? La terapia per NTM è molto onerosa per la qualità della vita dei ragazzi e gravata da molti effetti collaterali, tra cui la sordità che viene vissuta come estremamente invalidante in ragazzi giovani. Ci è capitato spesso di arrivare al trattamento dopo aver trattato senza successo tutti gli altri batteri FC e solo dopo aver iniziato la terapia esserci accorti che quella effettivamente fosse la strada giusta da percorrere.

Entrando più nel dettaglio delle Linee guida ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 e NTM recommendation Statements (CFF/ECFS 2016):

- **FATTORI DI RISCHIO** (Raccomandazione 1): Da sempre nel nostro Centro si applicano le regole di segregazione e seguiamo le linee guida per il controllo delle infezioni.
- **SCREENING** (Raccomandazione 2-5): Eseguiamo annualmente colture, microscopio-pico e PCR da espettorato per NTM in tutti i bambini/ragazzi con FC. Laddove non sia possibile ottenere un campione di espettorato ci aiutiamo con la tecnica dell'espettorato indotto.
- **MICROBIOLOGIA** (Raccomandazione 6-14): il nostro

servizio di Microbiologia si attiene alle LG, inoltre un secondo campione viene anche inviato dalla nostra microbiologia in un Laboratorio specializzato per ricerca di Micobatteri.

- **DIAGNOSI** (Raccomandazione 20-22): Anche in questo caso le raccomandazioni ci aiutano, anche se spesso è molto difficile porre diagnosi di malattia da NTM in FC. Anche in questo caso siamo affiancati da un gruppo di esperti con cui si valuta il caso nella sua complessità, con tutti gli esami compreso l'imaging. (Raccomandazione 23): In caso di presenza di NTM, l'azitromicina in profilassi viene sospesa.
- **TRATTAMENTO** (Raccomandazione 24-39): Pur non entrando nel dettaglio dei vari regimi terapeutici, che in alcuni casi è stato anche necessario cambiare in corso d'opera, ci atteniamo alle LG, collaborando con gli esperti. Segnaliamo la difficoltà di reperimento dell'amikacina liposomiale da utilizzare nella fase di continuazione per via inalatoria. Il farmaco, infatti, ha un costo molto elevato e richiede un device apposito diverso da quelli solitamente utilizzati in FC e una richiesta particolare tramite la farmacia ospedaliera o come uso compassionevole.
- **TRAPIANTO** (Raccomandazione 45-50): anche le nostre colleghe pneumologhe che si occupano di Trapianto Polmonare presso il nostro stesso Ospedale si attengono alle LG.

**Maria Chiara Russo, SC Pediatria - Gastroenterologia, Epatologia, Trapianto Pediatrico e Fibrosi Cistica, Milano**  
([maria.russo@policlinico.mi.it](mailto:maria.russo@policlinico.mi.it))

## OPINIONE IN MERITO ALL'UTILIZZO DI QUESTE LINEE GUIDA NEL CENTRO FC DI CESENA

Il riscontro di micobatteri non tubercolari (NTM) è un evento ormai non più raro nei pazienti con Fibrosi Cistica (FC) e, a mio parere, rappresenta una sfida non indifferente per il clinico, che spesso si rende conto di una significatività clinica del riscontro culturale. Cosa fare di fronte a una positività dell'escreato per NTM? Vale la pena pensare a un trattamento specifico? Se sì, quale e per quanto tempo? Quale follow-up?

Il nostro Centro FC, in collaborazione con il servizio di Microbiologia del nostro presidio ospedaliero, segue le linee guida CFF e ECFS per la gestione delle infezioni da NTM in FC, seppur con qualche limite: i pazienti adulti raccolgono una volta all'anno un (solo) campione di espettorato per ricerca specifica di micobatteri. L'analisi dei campioni, la durata dell'incubazione, i tempi di processazione sono quelli dettati dalle linee guida. Purtroppo, in alcuni pazienti (spesso gli stessi, cioè quelli colonizzati da batteri MDR) l'incubazione viene interrotta per presenza di "popolazione batterica contaminante": stiamo valutando la possibilità di utilizzare la PCR per l'identificazione di NTM in questi casi. Non eseguiamo ancora la ricerca nei bambini (che spesso non riescono ad espettorare), ma recentemente abbiamo iniziato a sottoporre

anche gli adolescenti a questo screening.

Su 229 pazienti FC in follow-up, di cui 122 maggiorenni (il 53%), nell'ultimo anno abbiamo individuato 7 pazienti positivi per NTM, di cui 2 hanno iniziato trattamento specifico. La decisione di intraprendere la terapia anti-NTM è stata condivisa con gli specialisti delle Malattie Infettive del nostro presidio ospedaliero: per impostare lo schema terapeutico, questi si sono confrontati anche con i Colleghi di altri presidi, che hanno maggior esperienza di NTM in FC. Nel primo caso si tratta di una ragazza in terapia con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI), a cui è stata eseguita TBLS a scopo diagnostico in seguito a riscontro TAC di noduli compatibili con micobatteriosi: mentre l'escreato era risultato negativo per NTM, il BAL ha evidenziato la presenza di *Mycobacterium avium*. Alla luce anche di un andamento clinico-funzionale in peggioramento, si è impostata una terapia specifica (tuttora in corso), cercando di evitare interferenze con ETI.

Nel secondo caso invece si tratta di un ragazzo colonizzato da tempo da *Mycobacterium abscessus* e *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente: si è deciso di intraprendere una terapia specifica anti-NTM nonostante l'assenza di lesioni polmonari



significative alla TAC (che risulta comunque interessata da danno bronchiectasico importante, che quindi potrebbe mascherare lesioni micobatteriche?), ma per il progressivo peggioramento clinico-funzionale negli ultimi mesi, nonostante trattamento continuativo anti-Pseudomonas. Se nel primo caso la terapia anti-NTM sta risultando efficace (in termini di benessere) e ben tollerata, lo stesso non si può dire purtroppo per il secondo caso, in cui la valutazione se e come proseguire il trattamento risulta quanto mai complessa...

La disponibilità di linee guida specifiche, se da un lato rappresenta almeno un punto fermo a cui far riferimento soprattutto dal punto di vista diagnostico, a mio parere a volte rischia di risultare un po' limitata e limitante in un ambito come quello della FC. Solo per fare degli esempi: la compromissione strutturale polmonare che spesso interessa i nostri pazienti può risultare un fattore confondente la possibilità di valutare la presenza di lesioni specificatamente

micobatteriche. Inoltre, la compresenza nelle vie aeree di più germi, spesso batteri multi-resistenti, oltre ad ostacolare la crescita dei NTM (portando a risultati falsamente negativi o all'interruzione della coltura), rende difficile distinguere se l'origine di un peggioramento clinico e/o funzionale sia imputabile a NTM o ad altri germi. A queste peculiarità, si aggiunge la necessità di un approccio medico sempre più personalizzato per i pazienti con FC, soprattutto nell'era dei modulatori del CFTR. Ritengo quindi che, se da un lato le linee guida rappresentano uno strumento sicuramente utile, dall'altro sia comunque necessario auspicare l'elaborazione di linee guida sempre più specifiche per la FC.

**Elena Spinelli, SSI Fibrosi Cistica AUSL della Romagna (Cesena)**  
([elena.spinelli@auslromagna.it](mailto:elena.spinelli@auslromagna.it))

## OPINIONE IN MERITO ALL'UTILIZZO DI QUESTE LINEE GUIDA NEL CENTRO FC DI ANCONA

a. Qual è la pratica corrente del proprio centro in merito alla gestione delle infezioni NTM in fibrosi cistica??

Nel Centro FC delle Marche cerchiamo di applicare le raccomandazioni della consensus del 2016 di Floto et al. ed in particolare tutti i pazienti FC espettoranti eseguono lo studio microbiologico (striscio per ricerca microscopica diretta e colturale su espettorato) per i micobatteri almeno 1 volta all'anno. Ricorriamo al BAL solo come esame di II livello ovvero per i pazienti nei quali vi è un forte sospetto clinico ma negatività dell'esame colturale dell'espettorato e nei pazienti nei quali, dopo aver effettuato il trattamento per NTM, dobbiamo decidere se possibile sospendere il trattamento. Dal punto di vista laboratoristico l'equipe della microbiologia è stata coinvolta nel percorso e segue le raccomandazioni. Anche per l'aspetto diagnostico clinico cerchiamo di attenerci alle raccomandazioni per cui la diagnosi di NTM-PD viene posta dopo consulto multidisciplinare con il radiologo esperto che ha eseguito l'esame.

Lo stesso dicasi per i trattamenti per i quali però sussiste una marcata complessità intrinseca, vuoi o per la lunga durata e/o per l'elevato numero di effetti collaterali.

Nel Centro di Ancona tendenzialmente trattiamo i pazienti con malattia polmonare da NTM M. abscessus mentre non trattiamo, di solito, pazienti con infezione da M. avium poiché raramente riteniamo tale germe responsabile di NTM-PD.

I pazienti con NTM vengono segregati e possibilmente valutati in un giorno specifico della settimana (venerdì giornata dei germi MDR e NTM).

b. Da cosa nasce la decisione di utilizzare ed applicare una linea-guida?

La scelta nasce dalla necessità di standardizzare un trattamento molto complesso e di lunga durata in un paziente che soffre di base di una patologia respiratoria cronica e per il quale non è sempre così semplice stabilire rapporti di causa-effetto tra danno polmonare e colonizzazione da NTM.

c. Come è stata fatta la scelta di una linea-guida?

In questo contesto vi è una sostanziale carenza di linee guida specifiche per la fibrosi cistica per cui la scelta ricade sulla

consensus del 2016.

d. L'applicazione delle linee guida americana/europea risulta fattibile nel tuo centro?

Sì, risulta complessivamente applicabile ma con costi biologici molto alti e percorsi medico-burocratici lunghi e indaginosi (ad esempio la difficoltà nel reperire trattamenti o tempi molto lunghi per le forniture; l'uso off-label di terapie inalatorie, l'elevata tossicità dei trattamenti)

e. Avere delle linee guida da seguire semplifica la gestione dei pazienti con NTM?

È un ottimo aiuto in partenza perché permette di avere una base scientifica da cui partire ma poi ogni caso clinico riceve un trattamento caso-specifico soprattutto nei casi resistenti al trattamento dove si verifica la cronicizzazione del germe.

f. Quali ostacoli e quali benefici sono risultati evidenti dopo l'applicazione di una linea-guida?

La principale difficoltà è quella di diagnosticare una malattia polmonare da NTM poiché seppur i criteri appaiono chiari nel consensus poi nella pratica clinica in un paziente FC con danno polmonare è complesso stabilire quale germe sia il responsabile reale del deterioramento polmonare. Per prima cosa pur in presenza di un NTM abscessus nell'espettorato, trattiamo il paziente per germi classici (P. aeruginosa, S. aureus, ecc.) e se tale terapia si dimostra inefficace e le lesioni Tc propendono per lesioni da NTM allora proponiamo il trattamento al paziente. Per tale trattamento è necessario ospedalizzare il malato per almeno 3 settimane. Durante la fase di attacco la massima difficoltà è data dalla tossicità dei farmaci e dagli eventi avversi. Una volta superata la fase attacco proponiamo la fase di mantenimento per almeno 9 mesi e con almeno 3 riscontri negativi di colturali per NTM (durante la fase di mantenimento ad ogni controllo clinico viene eseguita colturale su espettorato). Per terminare il trattamento eseguiamo BAL. Purtroppo, anche la fase di mantenimento è gravata da numerosi eventi avversi farmacologici correlati e la lunga durata della terapia compromette l'aderenza visto che il trattamento per NTM rappresenta un ulteriore carico terapeutico per i pazienti.

Un grande limite rimane anche l'efficacia del trattamento con una capacità di eradicazione dell'infezione inferiore al 60%, tuttavia, vista la gravità e le implicazioni sulla prognosi del paziente in caso di mancata eradicazione del germe, nel Centro di Ancona cerchiamo di proseguire l'iter di cura con estremo rigore.

g. *A fronte di questi, come è stata modificata la sua applicazione alla prassi assistenziale quotidiana?*

Prima del 2016 non eseguivano colturale per Micobatteri di routine a tutti pazienti espettoranti e per tale motivo la gestione dei micobatteri avveniva solo per sospetto clinico.

**Benedetta Fabrizzi, SOS Fibrosi Cistica, Azienda Osped. Univer. delle Marche**  
([benedetta.fabrizzi@ospedaliriuniti.marche.it](mailto:benedetta.fabrizzi@ospedaliriuniti.marche.it))

### Linee guida di riferimento

- US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, Noone PG, Bilton D, Corris P, Gibson RL, Hempstead SE, Koetz K, Sabadosa KA, Sermet-Gaudelus I, Smyth AR, van Ingen J, Wallace RJ, Winthrop KL, Marshall BC, Haworth CS; US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. *Thorax*. 2016 Jan;71 Suppl 1(Suppl 1):i1-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360. PMID: 26666259 Free PMC article.
- Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. *Eur Respir J*. 2020 Jul 7;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020. Print 2020 Jul. PMID: 32636299 Free PMC article.
- Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 14;71(4):e1-e36. doi: 10.1093/cid/ciaa241. PMID: 32628747 Free PMC article.
- Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 14;71(4):905-913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125. PMID: 32797222 Free PMC article.
- Nontuberculous mycobacteria: the changing epidemiology and treatment challenges in cystic fibrosis. Janice M Leung I, Kenneth N Olivier. *Review Curr Opin Pulm Med*. 2013 Nov;19(6):662-9. doi: 10.1097/MCP.0b013e328365ab33. PMID: 24048085 PMCID: PMC6684957 DOI: 10.1097/MCP.0b013e328365ab33

# CENTRI A CONFRONTO

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



## Gravidanza e parto in donne FC nell'era dei modulatori: i dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC)

### Introduzione

L'approccio multidisciplinare e la gestione delle complicanze della fibrosi cistica (FC) hanno migliorato nel corso del tempo le aspettative e la qualità di vita dei pazienti, rendendo possibile la pianificazione di una famiglia. Nelle donne affette da FC la possibilità di iniziare e portare a termine una gravidanza è segnalata in letteratura internazionale fin dagli anni '80. La donna con FC ha percentuali di fertilità sostanzialmente inferiori rispetto a quelli della popolazione generale ma fino al 50% delle donne affette da fibrosi cistica potrebbe essere in grado di concepire. Un'attenta pianificazione, il supporto medico e la consapevolezza delle sfide possono tuttavia rendere possibile il sogno di generare un figlio.

Durante l'intera gestazione l'insorgenza di un deterioramento acuto della funzione polmonare può portare a un incremento della morbilità e mortalità per la madre e il feto; quindi, il monitoraggio della funzione polmonare deve essere particolarmente accurato. Infatti, l'adattamento fisiologico alla gravidanza, che comprende l'aumento dell'edema nelle vie respiratorie superiori, l'elevazione del diaframma a causa dell'aumento della pressione addominale dell'utero, la ridotta compliance della parete toracica e altri meccanismi, potrebbe essere più problematico nelle donne FC. Nella sorveglianza clinica va considerato che gli indicatori spirometrici della funzione polmonare non sono solitamente modificati nel corso della gestazione in FC, pertanto, ogni diminuzione della funzionalità respiratoria dovrebbe essere attribuita al decorso della malattia piuttosto che alla fisiologia della gravidanza stessa. Le donne con FC nel corso della gravidanza potrebbero avere un aumento della morbilità ma complessivamente la loro sopravvivenza non appare influenzata negativamente dalla gestazione.

Dai dati finora pubblicati la gravidanza nelle donne italiane affette da FC è una realtà già consolidata, anche se si verifica meno frequentemente rispetto alle donne FC di altri Paesi. Ciò può essere attribuito a molti fattori ma è in linea con quanto avviene nella popolazione generale e anche l'età media al momento del concepimento è più alta rispetto a quanto segnalato in letteratura. La gravidanza è complessivamente tollerata e il maggior ricorso al taglio cesareo (63,64% in precedente casistica italiana) è presumibilmente dettato da motivazioni di tipo precauzionale. Va inoltre ricordato che il tasso di parti cesarei in Italia è generalmente alto (mediamente 31%) e questo può riflettersi anche nel caso delle donne con FC in cui due terzi delle gravidanze portano alla nascita di neonati vivi con un peso normale. In base a questi dati, si può assumere che le donne con FC, soprattutto se in buone condizioni generali, possono affrontare una gravidanza con successo grazie all'assistenza multidisciplinare integrata fornita da centri specializzati. Grande attenzione deve essere posta nel periodo post-partum, soprattutto per assicurare il mantenimento di un buon stato nutrizionale e di una situazione respiratoria soddisfacenti.

Recentemente le terapie con elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI), modulatori altamente efficaci del canale CFTR, hanno creato ulteriori aspettative per le persone con fibrosi cistica contribuendo a far migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita. Di conseguenza, un numero sempre maggiore di donne con FC stanno esprimendo il desiderio di maternità e i tassi di gravidanza nelle donne con FC sono in aumento, probabilmente a causa di cambiamenti nel microambiente dell'apparato genitale femminile e/o miglioramenti nello stato di salute generale.

### Le gravidanze in FC: il confronto con alcuni Registri di patologia

Dall'analisi dei principali Registri internazionali di malattia notiamo complessivamente un aumento delle gravidanze nelle donne affette da fibrosi cistica a partire dall'anno 2019, data di accesso alla terapia con modulatori in molti Paesi.

I dati più completi e più aggiornati provengono dagli Stati Uniti attraverso l'Annual Data Report 2022 del Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (Figura 1): i dati dal 2012 al 2022 mostrano come, a partire dall'anno 2020 (nell'anno 2019 è stato introdotto in commercio negli Stati Uniti ETI), si assiste ad un marcato incremento delle gravidanze che sono passate da una media di circa 300 gravidanze/anno prima del 2020 a 636 gravidanze nell'anno 2022.

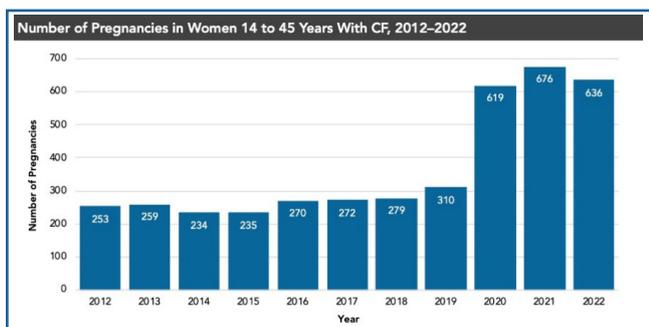


Figura 1: CFF Patient Registry – annual Data Report 2022

Anche dall'Annual Data Report 2022 del UK Cystic Fibrosis Registry possiamo notare come il numero di donne con fibrosi cistica che hanno partorito sale da 58 nel 2019 a 140 nel 2022. Dall'analisi del registro australiano ACFDR Adult Cystic Fibrosis Data Report (Figura 2, anno 2022) notiamo un aumento delle gravidanze con due casi di gravidanze nel 2010 e 72 nel 2022.

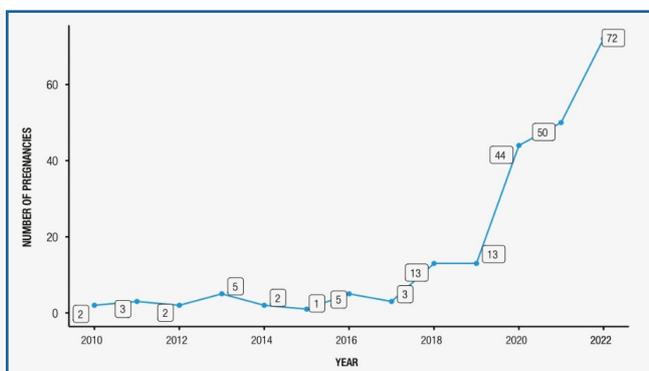


Figura 2: Numero di gravidanze nel Registro australiano FC

Se andiamo ad analizzare l'Annual Data Report 2022 del Canadian Cystic Fibrosis Registry, l'European Cystic Fibrosis Patient Registry del 2021 (ultimo report pubblicato) e il Registro italiano Fibrosi Cistica 2020-2021 (ultimo report pubblicato) non vengono citate informazioni specifiche relative alle gravidanze.

### Dati riguardanti le gravidanze nel Registro Italiano FC

Per analizzare il fenomeno delle gravidanze in FC nel nostro Paese negli anni più recenti (2016-2022) abbiamo provveduto ad una raccolta e un'estrazione dei dati sul Registro Italiano FC e abbiamo quindi condotto una analisi del fenomeno, anche alla luce degli effetti della recente introduzione nella pratica clinica di ETI.

Dall'analisi dei dati presenti attualmente sul Registro Italiano fibrosi cistica (RIFC) si evince che dal 2016 al 2022 sono state registrate 115 gravidanze (7 esitate in interruzione di gravidanza e 108 portate a termine) in donne con fibrosi cistica. Le figure di seguito illustrano il numero di gravidanze portate avanti per anno (Figura 3) e per Centro FC (Figura 4).



Figura 3. Numero di gravidanze per anno in donne con FC nel periodo 2016-2022

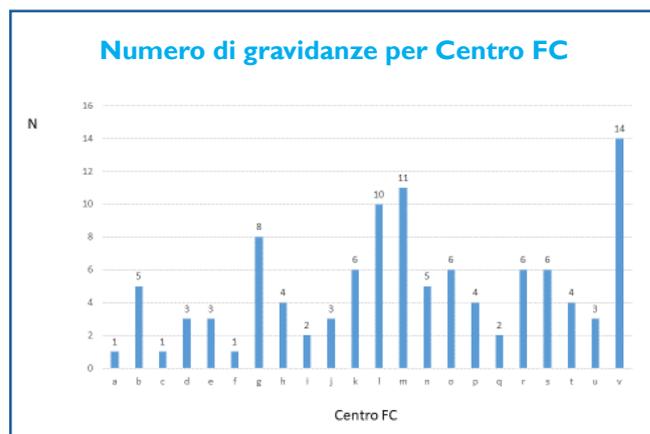


Figura 4. Numero di gravidanze in donne affette da FC nei Centri FC italiani nel periodo 2016-2022

Delle 108 gravidanze portate avanti, 5 (4,62%) erano gemellari. Trenta (27,77%) donne all'inizio della gravidanza erano in terapia con modulatori di CFTR (20 in terapia con ETI, 7 con ivacaftor, 3 con lum/iva).

Globalmente in 82 (75,92%) casi il concepimento era stato naturale, in 20 (18,52%) con tecniche di fecondazione assistita e in 6 (5,55%) pazienti non è nota la modalità di procreazione. Nelle 30 gravidanze di donne in terapia con modulatori in 25 (83,3%) il concepimento era stato naturale, in 3 assistito, per 2 casi non disponiamo del dato.

L'età mediana al momento della gravidanza era 31,46 anni (range 17-42), media  $\pm$  SD 31,23  $\pm$  5,49 anni.

Cinquantatré (49,07%) soggetti FC hanno partorito con parto cesareo, 50 (46,29%) con parto naturale, 2 (1,85%) con parto indotto e per 3 (2,77%) l'informazione è mancante.

Settantanove (73,14%) gravidanze si sono concluse a termine, 24 (22,22%) prima del termine (< a 37 settimane complete di gestazione), 1 (0,92%) post termine (> 42 settimane) e in 4 (3,70%) non è nota la durata della gestazione.

Il valore della mediana del FEV<sub>1</sub> (% predetto) prima dell'inizio della gravidanza era 79,75 (range 29,01-120,41), media  $\pm$  SD 79,31  $\pm$  21,13 (dati relativi a 92 donne, 16 con informazione mancante), con 5 (4,6%) pazienti che avevano valori iniziali di FEV<sub>1</sub> inferiori al 40% del predetto.

Dopo il parto il valore della mediana del FEV<sub>1</sub> (% predetto) era 71,80 (range 26,01-123,48), media  $\pm$  SD 74,67  $\pm$  22,34 (dati relativi a 71 donne, 37 con informazione mancante).



Nelle 60 (55,55%) pazienti con valori di FEV<sub>1</sub> disponibili pre- e post-gravidanza l'analisi dei dati ha evidenziato che 37 (61,66%) soggetti hanno perso funzione respiratoria con un declino medio  $\pm$  SD del FEV<sub>1</sub> (% predetto) pari a  $8,87 \pm 9,45$  punti percentuali, mentre 23 (38,33%) hanno migliorato i loro valori spirometrici con una media  $\pm$  SD di incremento di FEV<sub>1</sub> pari a  $5,02 \pm 5,58$  punti percentuali.

Riguardo allo stato nutrizionale, la mediana del BMI prima della gravidanza era  $21,71 \text{ Kg/m}^2$  (range 16,45-38,90), media  $\pm$  SD  $22,66 \pm 3,93$  (dati relativi a 92 soggetti), e dopo il parto la mediana era  $21,40 \text{ Kg/m}^2$  (range 15,74-36,80), media  $\pm$  SD  $22,28 \pm 3,94$  (dati relativi a 72 soggetti).

Complessivamente sono nati 112 bambini e il peso alla nascita registrato in 98 (87,5%) soggetti ha evidenziato una mediana pari a 3001 gr (range 3870 – 800) e una media  $\pm$  SD di  $2923 \pm 626$  gr. Un neonato era di peso estremamente basso (< 1000 gr), 4 di peso molto basso (1000-1499 gr), 15 di basso peso (1500-2500 gr) e 78 di peso normale.

La mediana del peso dei 30 soggetti nati da madre in trattamento con modulatori (20 con ETI, 7 con Ivacaftor e 3 con Lum/Iva) era 2991 grammi (range 3700-1300), media  $\pm$  SD  $2969 \pm 520$  gr. La mediana del peso dei 72 soggetti nati da madre non in trattamento con modulatori era 3040 gr, media  $\pm$  SD  $2906 \pm 663$  gr.

È stato osservato diabete correlato alla FC (CFRDM) in 22 (20,37%) gravidanze. In 9 (40,90%) di esse è stato osservato un parto pretermine e in 13 un parto a termine. In 86 gravidanze decorse in assenza di CFRDM sono stati invece segnalati 15 (17,44%) parti pretermine.

Il ricorso al parto cesareo si è verificato in 16 (72,72 %) gravidanze associate a CFRDM e in 38 (44,18%) gravidanze decorse senza alterazioni del metabolismo glicidico. La mediana del peso dei neonati da madre con CFRDM è stata 2717 grammi (range 3680-800), media  $\pm$  SD  $2489 \pm 768$  gr, la mediana del peso il peso dei neonati da gravidanze decorse in pazienti senza alterazioni del metabolismo glicidico è stata 3100 grammi (range 3870-1060), media  $\pm$  SD  $3083 \pm 493$  gr.

## Commento

A testimonianza del miglioramento complessivo della terapia e dell'introduzione in commercio dei modulatori negli ultimi anni il numero delle gravidanze in donne affette da fibrosi cistica in Italia è decisamente aumentato.

Seppur nell'arco di un limitato periodo di tempo, il paragone con analisi precedentemente condotte su dati del Registro Italiano FC (Padoan et al., *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100: 1439-1444) consente di apprezzare notevoli differenze. Accanto all'incremento del numero di gravidanze nel corso del tempo abbiamo osservato un incremento dell'età mediana delle donne al concepimento e un incremento dei valori della mediana del FEV<sub>1</sub> e del BMI. La percentuale dei parti cesarei si è consistentemente ridotta rispetto alle precedenti osservazioni e il peso dei neonati alla nascita è incrementato.

In paragone con le donne FC non affette da alterazioni del metabolismo glicidico l'effetto esercitato dal diabete in corso di fibrosi cistica ha un effetto significativo sulle modalità di parto e sul peso dei neonati.

Nel contesto attuale è realistico credere che in futuro il miglioramento complessivo delle cure e i trattamenti innovativi della medicina di precisione renderanno ancora

più facile la maternità. Al progressivo incremento del numero di gravidanze nelle donne con FC non hanno ancora fatto seguito studi con evidenze tali da aggiornare le linee guida relative al settore. Le *Best practice guidelines* del 2018 suggerivano di affrontare l'argomento in tutte le donne potenzialmente fertili e di ritenere sempre ad alto rischio le gravidanze nelle donne con FC, facendo sostanzialmente ancora riferimento alle linee guida del 2008 per gli aspetti gestionali della gravidanza.

In mancanza di dati consistenti derivanti da studi clinici ad hoc attualmente non ci sono dati chiari o linee guida riguardo all'uso dei modulatori del CFTR durante la gravidanza e l'allattamento. La decisione di continuare o interrompere l'ETI durante la gravidanza rimane argomento di discussione e di confronto. Le donne con fibrosi cistica in età fertile che assumono farmaci modulatori del CFTR hanno necessità nell'immediato futuro di ricevere più informazioni sulla sicurezza dei nuovi farmaci per il feto.

Anche i più recenti *standards of care* introducono la discussione sull'uso dei modulatori in gravidanza, concludendo che la scelta di proseguire o meno la terapia con modulatori nel corso della gravidanza debba essere individualizzata per ogni singola paziente. L'argomento viene ripreso ed affrontato in maniera più estesa nell'articolo dedicato agli standard of care per la terapia con modulatori. In aggiunta alle accortezze summenzionate gli autori citano limitate casistiche di neonati esposti a triplice terapia che non sollevano particolari perplessità circa il rischio di interruzione di gravidanza o di malformazioni fetali. Tuttavia l'assenza di dati di sicurezza sufficientemente consolidati spinge gli autori a formulare uno statement ragionevolmente neutrale (*"The decision to use variant-specific therapy during pregnancy should weigh the risk to maternal health in the event of withholding therapy and the lack of data regarding safety to the fetus"*). Un approccio di comprensibile prudenza è stato similmente adottato per il tema dell'allattamento nelle madri in terapia con modulatori. Anche in questo caso report di casi clinici forniscono dati incoraggianti ma le evidenze sono ancora poche (*Women treated with variant-specific therapy planning to breastfeed should be informed regarding lack of data on safety during breastfeeding*). Gli autori inoltre suggeriscono di monitorare i neonati esposti per patologia oculare e per funzione epatica.

La decisione di interrompere o meno ETI durante la gravidanza e le modalità di allattamento rimangono argomento di discussione. Si avverte la necessità di raccogliere dati sui potenziali benefici e/o danni per queste nuove classi di farmaci assunti in diversi contesti di vita dei pazienti durante la gravidanza. Sono necessari ampi studi prospettici che condividano una metodologia obiettiva per valutare in dettaglio la farmacocinetica e, quindi, la sicurezza della terapia con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor durante la gravidanza. Attualmente negli Stati Uniti è in corso uno studio clinico prospettico multicentrico, osservazionale (MAYFLOWERS-OB-20 <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04828382>) focalizzato sulle pazienti con FC in gravidanza e sul follow-up dei bambini che sono esposti o meno a modulatori. Lo studio include più di 40 centri clinici nord-americani e aggiungerà sicuramente una grande conoscenza su questo argomento.

In sintesi, le donne con fibrosi cistica dovrebbero affrontare la gestazione nelle migliori condizioni possibili. Rimane importante monitorare attentamente le condizioni di salute della donna e del feto durante la gravidanza e programmare

dopo la nascita le modalità follow-up del bambino esposto al trattamento con modulatori nel corso della vita intrauterina.

**Amato A<sup>1</sup>, Campagna G<sup>1</sup>, Fabrizzini B<sup>2,3</sup>, Galici V<sup>4</sup>, Majo F<sup>1,5</sup>, Padoan R<sup>2</sup>, Ripani P<sup>6</sup>, Salvatore M<sup>2,7</sup>, Taccetti G<sup>2,4</sup> & Comitato Tecnico e Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica**

<sup>1</sup>Comitato Tecnico del RIFC, <sup>2</sup>Comitato Scientifico del RIFC, <sup>3</sup>CRR FC di Ancona, <sup>4</sup>CRR FC di Firenze, <sup>5</sup>CRR FC di Roma Bambino Gesù, <sup>6</sup>CRR FC di Atri (TE), <sup>7</sup>Responsabile Scientifico del RIFC.

## Bibliografia

- Australian Cystic Fibrosis Data Registry [https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/02/ACFDR\\_2022\\_Annual-Report.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/02/ACFDR_2022_Annual-Report.pdf)
- Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP, Brokaar E, Brown W, Azevedo P, Durieu I, Ekkelenkamp M, Finlayson F, Forton J, Gardecki J, Hodkova P, Hong C, Lowdon J, Madge S, Martin C, McKone E, Munck A, Ooi CY, Perrem L, Piper A, Prayle A, Ratjen F, Rosenfeld M, Sanders DB, Schwarz C, Taccetti G, Wainwright C, West NE, Wilschanski M, Bevan A, Castellani C, Drevinek P, Gartner S, Gramegna A, Lammertyn E, Landau EEC, Plant BJ, Smyth AR, van Koningsbruggen-Rietschel S, Middleton PG. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J Cyst Fibros.* 2024 Mar;23(2):187-202. doi: 10.1016/j.jcf.2024.01.005. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38233247
- Campagna G, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Padoan R, Florida G, Salvatore D, Carnovale V, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC. Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Rapporto 2021-2022 [Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2021-2022]. *Epidemiol Prev.* 2024 Mar-Apr;48(2 Suppl 2):1-41. Italian. doi: 10.19191/EP24.2.S2.031. Erratum in: *Epidemiol Prev.* 2024 May-Jun;48(3):192. doi: 10.19191/EP24.3.ERRATA.053. PMID: 38742380
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29506920
- Cimino G, Sorrenti S, Murciano M, Galoppi P, Ascenzioni F, Botta B, Brunelli R; Sapienza University Working Group on Cystic Fibrosis in Pregnancy. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Jan;309(1):9-15. doi: 10.1007/s00404-023-06962-5. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36907900
- Cohen-Cymerknob M, Gindi Reiss B, Reiter J, Lechtzin N, Melo J, Pérez G, Blau H, Mussaffi H, Levine H, Bentur L, Gur M, Livnat G, Perez Miranda J, Polverino E, Blasi F, Aliberti S, Aviram M, Golan Tripto I, Picard E, Novoselsky M, Amsalem H, Hochner Celnikier D, Kerem E, Shteinberg M. Baseline Cystic fibrosis disease severity has an adverse impact on pregnancy and infant outcomes, but does not impact disease progression. *J Cyst Fibros.* 2021 May;20(3):388-394. doi: 10.1016/j.jcf.2020.09.002. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32917549
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2022 Annual Data Report Bethesda, Maryland ©2023 Cystic Fibrosis Foundation
- Daccò V, Alicandro G, Trespidi L, Gramegna A, Blasi FA. Unplanned pregnancies following the introduction of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in women with cystic fibrosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 Nov;308(5):1657-1659. doi: 10.1007/s00404-023-07153-y. Epub 2023 Jul 30. PMID: 37517074
- Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, Morton AM, Oxley HC, Touw DJ, Benham M, Johannesson M; European Cystic Fibrosis Society. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008 Jan;7 Suppl 1:S2-32. doi: 10.1016/j.jcf.2007.10.001. Epub 2007 Nov 19. PMID: 18024241
- ECFS 2022 Annual Data Report - European Cystic Fibrosis Society [www.ecfs.eu/ecfspr](http://www.ecfs.eu/ecfspr)
- Esan OB, Schlüter DK, Phillips R, Cosgriff R, Paranjothy S, Williams D, Norman R, Carr SB, Duckers J, Taylor-Robinson D.

Pregnancy rates and outcomes in women with cystic fibrosis in the UK: comparisons with the general population before and after the introduction of disease-modifying treatment, 2003-17. *BJOG.* 2022 Apr;129(5):743-751. doi: 10.1111/1471-0528.16957. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34597459

- 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. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.009. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30509709
- Gur M, Pollak M, Bar-Yoseph R, Bentur L. Pregnancy in Cystic Fibrosis-Past, Present, and Future. *J Clin Med.* 2023 Feb 12;12(4):1468. doi: 10.3390/jcm12041468. PMID: 36836003; PMCID: PMC9963833
- Hughan KS, Daley T, Rayas MS, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019 Oct;18 Suppl 2:S95-S104. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.024. PMID: 31679735
- Jain R, Kazmerski TM, Zuckerwise LC, West NE, Montemayor K, Aitken ML, Cheng E, Roe AH, Wilson A, Mann C, Ladores S, Sjoberg J, Poranski M, Taylor-Cousar JL. Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. *J Cyst Fibros.* 2022 May;21(3):387-395. doi: 10.1016/j.jcf.2021.07.019. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34456158
- McArdle JR. Pregnancy in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2011 Mar;32(1):111-120. doi: 10.1016/j.ccm.2010.10.005. PMID: 21277453
- Middleton PG. Pregnancy in women with Cystic Fibrosis in the 21st century. *J Cyst Fibros.* 2021 May;20(3):375-376. doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.020. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33832854
- Nash EF, Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators - an international survey. *J Cyst Fibros.* 2020 Jul;19(4):521-526. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.018. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32151568
- 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. doi: 10.1111/aogs.14190. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34028004
- Reynaud Q, Rousset Jablonski C, Poupon-Bourdy S, Denis A, Rabilloud M, Lemonnier L, Nove-Josserand R, Durupt S, Touzet S, Durieu I; Participating Centers of the French Cystic Fibrosis Registry. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis and poor pulmonary function. *J Cyst Fibros.* 2020 Jan;19(1):80-83. doi: 10.1016/j.jcf.2019.06.003. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31272894
- Ripani P, Mucci M, Pantano S, Di Sabatino M, Collini F, Ferri G, Romano M, Recchiuti A. Maternal, newborn and breast milk concentrations of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in a F508del heterozygous woman with cystic fibrosis following successful pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2023 Dec 7;10:1274303. doi: 10.3389/fmed.2023.1274303. PMID: 38131041; PMCID: PMC10734635
- Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, Barben J, Bevan A, Brokaar E, Collins S, Connett GJ, Daniels TWV, Davies J, Declercq D, Gartner S, Gramegna A, Hamilton N, Hauser J, Kashirskaya N, Kessler L, Lowdon J, Makukh H, Martin C, Morrison L, Nazareth D, Noordhoek J, O'Neill C, Owen E, Oxley H, Rairagh KS, Raynal C, Robinson K, Roehmel J, Schwarz C, Sermet I, Shteinberg M, Sinha I, Takawira C, van Mourik P, Verkleij M, Waller MD, Duff A. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2023 Jan;22(1):17-30. doi: 10.1016/j.jcf.2022.10.002. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36916675
- Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, Burgel PR, Button B, Castellani C, Chansard A, Chilvers MA, Davies G, Davies JC, De Boeck K, Declercq D, Doumit M, Drevinek P, Fajac I, Gartner S, Georgiopoulos AM, Gursli S, Gramegna A, Hansen CM, Hug MJ, Lammertyn E, Landau EEC, Langley R, Mayer-Hamblett N, Middleton A, Middleton PG, Mielus M, Morrison L, Munck A, Plant B, Ploeger M, Bertrand DP, Pressler T, Quon BS, Radtke T, Saynor ZL, Shufer I, Smyth AR, Smith C, van Koningsbruggen-Rietschel S. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J Cyst Fibros.* 2024 Jan;23(1):12-28. doi: 10.1016/j.jcf.2023.12.002. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38129255
- Taylor-Cousar JL. CFTR Modulators: Impact on Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women with Cystic Fibrosis. *J Clin Med.* 2020 Aug 21;9(9):2706. doi: 10.3390/jcm9092706. PMID: 32825766; PMCID: PMC7563981
- UK Cystic Fibrosis Registry - 2022 Annual Data Report <https://www.cysticfibrosis.org.uk/about-us/uk-cf-registry>

# SAPER FARE

## SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli



Cari lettori nel corso dei 3 numeri di Orizzonti FC per l'anno 2024 la Rubrica "Saper Fare" si occuperà di Salute Mentale in Fibrosi Cistica (FC). I temi trattati nel corso dell'anno saranno curati dal Gruppo Professionale Psicologi di SIFC.

La salute mentale dei pazienti FC è un tema centrale soprattutto alla luce delle evidenze che stanno emergendo dall'impiego dei nuovi farmaci modulatori (molecole che agiscono ripristinando, almeno in parte, la funzione della proteina CFTR, che risulta compromessa o assente nei malati FC).

Nel primo articolo il Dr. Riccardo Ciprandi, Psicologo e Psicoterapeuta presso il Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e la Cura della Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova e Coordinatore del Gruppo Professionale Psicologi di SIFC, ha descritto gli effetti di questa nuova classe di farmaci sulla salute mentale dei pazienti FC. A fronte di tanti benefici clinici (miglioramento della funzione respiratoria, diminuzione del numero e della durata delle ospedalizzazioni e dei trattamenti antibiotici per via endovenosa) e del benessere generale percepito, si stanno registrando anche effetti avversi sulla salute mentale. Nel secondo articolo si approfondirà il tema della gestione degli eventi avversi sulla salute mentale, correlati al trattamento con ETI. Nell'ultimo articolo si tratterà la salute mentale nei pazienti pediatrici in trattamento coi modulatori.

Natalia Cirilli

## LA GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI SULLA SALUTE MENTALE, CORRELATI AL TRATTAMENTO CON ETI

Nell'ultimo numero di Orizzonti è stato affrontato il tema inerente il trattamento con i farmaci modulatori della proteina CFTR e il relativo impatto sulla salute mentale. È stato in particolare oggetto di considerazione sia l'impatto neurobiologico di tale terapia sulle condizioni psichiche dei soggetti, che beneficiano del trattamento, sia gli aspetti secondo un approccio biosociale, considerando dunque aspettative ed esiti determinati dalla cura, e le implicazioni conseguenti.

Per quanto concerne le principali condizioni psicopatologiche di rilievo riportate in seguito all'avvio del trattamento con ETI (elexafactor/tezacaftor/ivacaftor) troviamo: disturbi d'ansia, disturbi depressivi, sintomi neuropsicologici (nebbia cognitiva, con ridotta attenzione e capacità di concentrazione), disturbi del sonno. Si sono manifestate tali condizioni sia in conseguenza dell'avvio del farmaco, ma anche a distanza di tempo dall'inizio del trattamento. Bisogna infatti specificare come in alcuni casi siano insorte sintomatologie ex novo, non riscontrate in precedenza nel paziente, risultando evidente la connessione con effetti causati dai modulatori. In altri casi, al contrario, è risultato maggiormente complesso effettuare una chiara spiegazione rispetto ad una possibile interazione tra l'esordio sintomatologico ed il trattamento con ETI.

Innanzitutto, dobbiamo tenere a mente come un quadro psicopatologico possa essere connesso ad aspetti sia squisitamente psicologici, ma anche di derivazione biochimica per effetto di farmaci, ed inoltre per la possibile combinazione di entrambi i fattori, che possono così giocare un ruolo maggiormente determinante nell'innescarsi di una condizione psicopatologica. In tal senso, infatti, risulta essenziale avere una conoscenza approfondita del paziente non solo rispetto alle sue condizioni meramente cliniche, ma anche psicologiche, e tener dunque conto della sua storia anamnestica relativamente al quadro psicopatologico. Lo screening nel tempo delle condizioni di salute mentale è in tal senso fondamentale, sia per avere una panoramica continuativa nella vita del paziente, sia per prevenire situazioni che, se non adeguatamente intercettate e gestite, possono condurre verso esiti maggiormente complessi e di conseguenza più difficili da trattare.

Per quanto concerne la letteratura disponibile relativamente alla gestione degli eventi avversi, in termini di salute mentale correlati a ETI, risulta di rilevante interesse uno studio<sup>1</sup>, che ha valutato le condizioni neuropsichiatriche nei soggetti adulti analizzati. Sono stati reclutati nella ricerca 148 partecipanti presso il Massachusetts General Hospital, che hanno avviato ETI prima di marzo 2022: in 31 pazienti è stata in seguito effettuata almeno una visita psichiatrica, tra questi 16 hanno sviluppato sintomi neuropsichiatrici nuovi o in peggioramento, laddove già presenti, ed inaspettati, con probabile correlazione al trattamento con i modulatori. Per quanto riguarda le diagnosi psichiatriche nei pazienti con sintomi nuovi/in peggioramento, probabilmente correlati a ETI, si sono registrati: disturbi d'ansia (n=16), disturbi dell'umore (n=14), disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (n=8), disturbo dell'insonnia (n=1), disturbo da stress post-traumatico (n=1), disturbo da escoriazione (n=1).

I 16 soggetti adulti che hanno manifestato sintomi neuropsichiatrici nuovi o in peggioramento, classificati come probabilmente correlati a ETI, rappresentano l'11% dei 148 partecipanti allo studio, che avevano iniziato ETI a marzo 2022. Di questi, 10 hanno manifestato cambiamenti neurocognitivi, ad esempio difficoltà a trovare le parole, annebbiamento mentale, compromissione della memoria/dimenticanza e/o problemi di attenzione/concentrazione. Inoltre 6 hanno manifestato ansia non presente in precedenza o in peggioramento rispetto ad una pregressa condizione, tra cui 2 con esordio di sintomi di panico; 6 hanno presentato insorgenza peggioramento di depressione, di cui 3 di questi hanno manifestato nuovi desideri di morte e ideazione suicidaria; 3 hanno manifestato un primo episodio di sintomi ipomaniacali (dunque caratterizzati da elevata autostima, senso di grandiosità, ridotto bisogno di sonno, logorrea, fuga delle idee, agitazione psicomotoria) e 2 di questi erano donne, di età  $\geq 40$  anni, con una storia familiare di disturbo bipolare, e hanno manifestato questi sintomi entro 3-12 settimane dall'avvio di ETI. Infine, 4 individui hanno sperimentato esordio o peggioramento di disturbi del sonno, non chiaramente correlati all'esacerbazione di un'altra condizione psichiatrica. Altri sintomi includevano sogni vividi e angoscianti (n=2), ed incubi (n=1); 3 hanno sperimentato insorgenza di affaticamento/bassa energia, 1 dei quali ha descritto la sensazione come simile all'apatia. Da segnalare che 6 soggetti hanno sperimentato altri disagi psicologici, degni di attenzione clinica, tra cui: preoccupazioni riguardo l'immagine corporea, correlate all'aumento di peso in seguito all'avvio di ETI, accompagnate da episodi di abbuffate in 2 casi; senso di colpa del "sopravvissuto" (n=2); distress generale riguardo la vita e cambiamenti di ruolo correlati al miglioramento generale dello stato di salute (n=2), e riduzione della libido (n=1).

Lo studio in questione evidenzia inoltre le strategie di intervento attuabili per gestire tali eventi avversi, tra cui: il monitoraggio con vigile attesa, in caso di sintomi lievi/tollerabili; interventi psicosociali e comportamentali, tra cui supporto per gestire una fase di adattamento e psicoterapia; gestione psicofarmacologica (inizio, interruzione o cambiamenti del dosaggio farmacologico); modifica della terapia ETI (interruzione, modifica della dose/tempistica di somministrazione, cambio di modulatori). I cambiamenti gestiti dal team FC e quelli talvolta attuati autonomamente dai pazienti sono stati esaminati per ogni tipologia di sintomi (quali umore, ansia, sintomi neurocognitivi). In 1 caso l'inizio della psicoterapia da sola è stata una strategia di gestione di successo, mentre in tutti gli altri la strategia di maggior successo includeva l'adattamento della terapia psicofarmacologica e/o di ETI. La maggior parte dei soggetti ha dato priorità al mantenimento di un certo miglioramento della salute fisica, affrontando al contempo l'impatto neuropsichiatrico dei modulatori: 9 hanno ridotto il dosaggio di ETI e 1 ha invertito la dose mattino/pomeriggio, mentre 2 hanno sospeso temporaneamente ETI, e solo 2 hanno interrotto il trattamento.

Nello studio considerato, dunque, dei 31 soggetti adulti che sono stati oggetto di valutazione e trattamento psichiatrico, il 16% ha sperimentato un miglioramento della salute mentale, il 19% non ha avuto cambiamenti e il 13% ha sviluppato un aumento dei sintomi psichiatrici probabilmente correlati a ETI. Oltre il 50% ha riportato nuovi o peggiorati

sintomi neuropsichiatrici probabilmente correlati a ETI, costituendo l'11% degli adulti in un singolo centro FC che hanno iniziato ETI. Gli autori sottolineano inoltre come tale dato rappresenti probabilmente una sottostima della vera prevalenza, dato che i sintomi neuropsichiatrici non sono stati accertati in modo completo nella popolazione prima e dopo l'inizio di ETI. Da notare che le proporzioni relative dei soggetti coinvolti nello studio, che hanno sperimentato un miglioramento (16%) o nessun cambiamento (19%) nella salute mentale non possono essere considerate rappresentative dell'intera popolazione FC, poiché lo studio si è concentrato sul decorso clinico di individui che erano stati valutati dal punto di vista psichiatrico prima di iniziare ETI (vale a dire, avevano una precedente storia di problemi di salute mentale) o dopo aver iniziato ETI (avevano sviluppato sintomi neuropsichiatrici preoccupanti che hanno richiesto una valutazione psichiatrica). In particolare, i 3 individui con il peggioramento più acuto della condizione psichiatrica, probabilmente correlata all'avvio di ETI erano tutte donne in post-menopausa tra i 40 e i 60 anni con precedente storia personale di depressione ed ansia, e storia familiare di disturbo bipolare o psicosi in un parente di primo grado. Tutti e 3 i soggetti hanno descritto di sentirsi spaventati dai sintomi post-ETI, tra cui ipomania/mania di nuova insorgenza (n=3), pensieri disordinati/paranoia (n=2), ansia/agitazione con insonnia (n=3), umore labile e depresso (n=3), tendenza al suicidio (n=2) e cambiamenti neurocognitivi (n=3), che erano qualitativamente diversi e molto più gravi di qualsiasi esperienza precedente.

In conclusione, bisogna evidenziare come al momento non siano disponibili dati farmacocinetici per guidare gli aggiustamenti del dosaggio di ETI in base al genere o nelle persone anziane con FC. Inoltre, anche bambini e adolescenti possono essere vulnerabili rispetto agli effetti neuropsichiatrici di ETI, ma non sono stati inclusi nella revisione qui riportata. In particolare, è possibile che una precedente storia personale o familiare di condizioni psichiatriche, o la gravità basale dei sintomi psichiatrici, aumenti il rischio di eventi neuropsichiatrici avversi correlati ad ETI, ma questa associazione deve essere ancora stabilita. Inoltre, come descritto, il peggioramento della depressione o dell'ansia può anche essere dovuto ad adattamenti psicologici e di ruolo richiesti dopo l'inizio di un trattamento che cambia la vita.

Dunque, per gestire i sintomi neuropsichiatrici, è necessaria un'attenta valutazione bio-psicosociale e una diagnosi differenziale con una ponderata collaborazione tra vari specialisti (medici FC, psicologi, psicoterapeuti, psichiatri), effettuando un attento monitoraggio prima e dopo l'inizio di un modulatore CFTR<sup>2</sup>. Si può prendere in considerazione una gamma di interventi a seconda della natura, della gravità e dell'impatto dei sintomi<sup>3,4</sup>. In particolare, la valutazione delle condizioni di ansia e depressione, come raccomandato dalle linee guida della Società Europea di Fibrosi Cistica, prevedono la somministrazione dei test GAD7 (General Anxiety Disorder – 7 items) per lo screening dell'ansia e PHQ-9 (Patient Health Questionnaire – 9 items) per rilevare gli stati di depressione. Viene altresì specificato di effettuare una valutazione prima dell'avvio di ETI, e poi a distanza di non più di 3 mesi, inoltre bisogna evidenziare come una valutazione di screening almeno annuale di tali condizioni risulti necessaria, per adulti e adolescenti a partire dai 12



anni di età, e di almeno un genitore nei pazienti minorenni.

Infine, nella gestione di un piano di cura con una persona con FC che manifesta sintomi neuropsichiatrici, è importante riconoscere la presenza e le conseguenze comportate dall'incertezza nella valutazione della correlazione con ETI, nell'anticipazione del decorso e nella determinazione dei passaggi successivi. Un approccio sistematico al monitoraggio degli interventi e dei risultati, modificando una variabile alla volta, sarebbe il gold standard da un punto di vista teorico, ma potrebbe non essere fattibile in ottica clinica, in particolare se

i sintomi sono intollerabilmente gravi. Certamente saranno necessari ulteriori studi, maggiormente ampi e condotti nel tempo, che considerino anche la popolazione FC pediatrica, per comprendere meglio prevalenza, decorso e fattori di rischio degli eventi avversi neuropsichiatrici, e per guidarne al meglio la gestione.

**Riccardo Ciprandi, Coordinatore del Gruppo  
Professionale Psicologi della SIFC  
([riccardociprandi@gaslini.org](mailto:riccardociprandi@gaslini.org))**

### Bibliografia di riferimento:

1. Baroud E, Chaudhary N, Georgiopoulos AM. Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatric Pulmonology* 2023; 58:1920-30
2. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023; 22(1):17-30
3. Heo S, Young DC, Safirstein J, Bourque B, Antell MH, Dileo S, Rotolo SM. Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros* 2022; 21(2):339-43
4. Talwalkar JS, Koff JL, Lee HB, Britto CJ, Mulenos AM, Georgiopoulos AM. Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. *Psychosomatics* 2017; 58:343-54

# CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

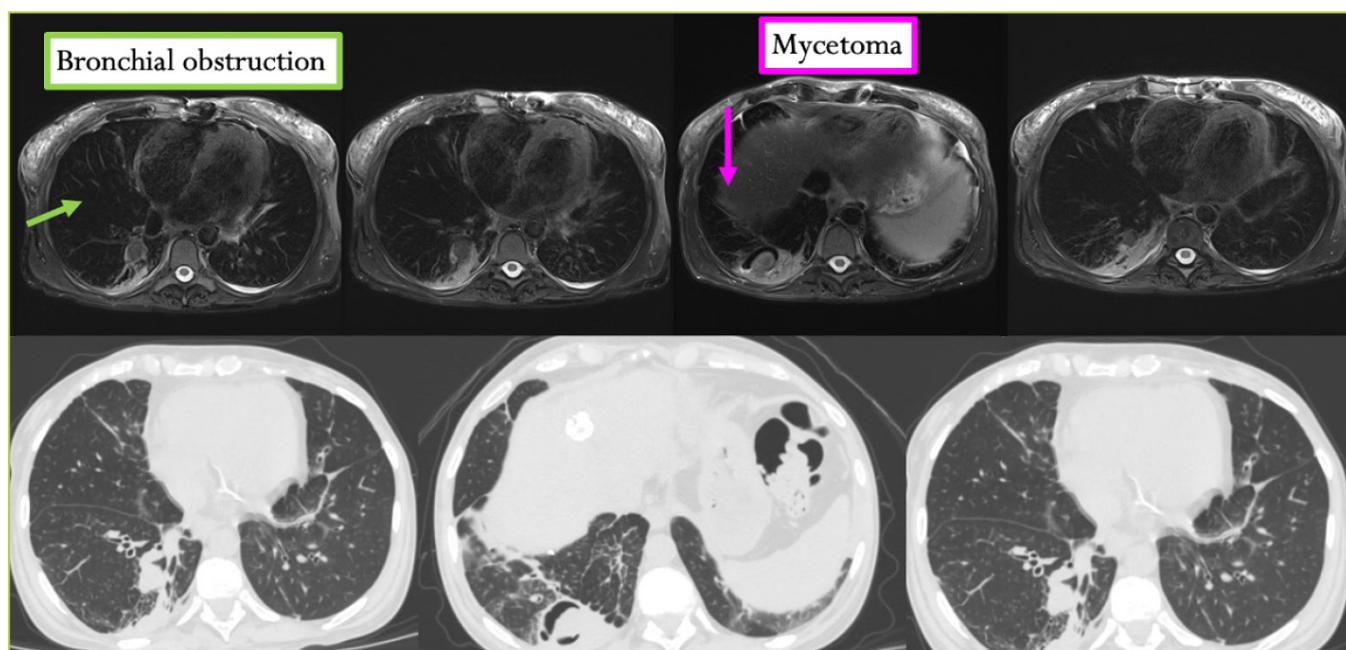
## CASO CLINICO N. 47: QUANDO UN FUNGO NON È L'UNICO DEI PROBLEMI: APPROCCIO A UN MICETOMA IN PAZIENTE TRAPIANTATA EPATOPATICA

D. è una paziente di 43 anni affetta da fibrosi cistica, sottoposta a trapianto bi polmonare nel 2019. Presenta un quadro clinico caratterizzato da: deficit funzionale di grado lieve-moderato alla spirometria ( $FEV_1$  75%pred.), colonizzazione delle vie aeree da *Pseudomonas aeruginosa* MDR e *Klebsiella P.ESBL+*, quadro radiologico polmonare caratterizzato da bronchiectasie prevalenti al lobo inferiore sinistro, insufficienza pancreatica, diabete insulino-dipendente, colangiti ricorrenti in quadro di colangite sclerosante secondaria e litiasi, ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica IV stadio KDOQI, osteoporosi, ernia iatale. In terapia immunosoppressiva con everolimus e tacrolimus; terapia di profilassi con cotrimossazolo ed itraconazolo.

Nel mese di giugno 2023 riscontro di positività per *Aspergillus Terreus* in escreato con ricerca antigene galattomannano negativa. Alla luce della nota epatopatia (Fosfatasi Alcalina 179 U/Lt; gGT 71 U/Lt), in accordo con il Centro Trapianti, è stata avviata terapia aerosolica con Amfotericina B, sospesa dopo 3 mesi in seguito a negativizzazione del colturale e recupero funzionale (FEV1 da 64% a 75%; MFEF da 19% a 29% del predetto).

Dopo circa 6 mesi dal termine della terapia vi è stato un nuovo riscontro di *Aspergillus* con contestuale calo funzionale, oltre che riacutizzazione dei sintomi respiratori; per tale motivo è stato deciso di riavviare la terapia aerosolica con Amfotericina B. Nonostante la sintomatologia presentata e la necessità di corretta esecuzione della terapia, il ciclo di Amfotericina in aerosol è stato eseguito in maniera discontinua dalla paziente.

Alcune settimane dopo si è verificato un ulteriore episodio di colangite febbrile associato a quadro occlusivo intestinale, per cui veniva eseguito esame TC addome con evidenza incidentale di: "lesione cavitata al segmento posteriore del lobo inferiore destro del diametro di 40 mm circa, delimitata da un cerchione tissutale con spessore non uniforme variabile da 1 mm a 6 mm, contenente almeno due formazioni ovalari ipodense del maggior diametro rispettivamente di 26 mm e 11 mm, prive di enhancement, con aspetto suggestivo per vegetazioni nel lume della cavitazione (micetomi?)". In considerazione del reperto radiologico veniva aggiunta terapia con Isavuconazolo (dosaggio 200 mg x 3/ volte die per 2 giorni, poi 200 mg/die), con indicazione a prosecuzione dell'aerosolterapia con Amfotericina ed esecuzione di controlli seriatati degli esami ematici ogni 7 giorni. Tale scelta terapeutica è avvenuta in considerazione del fatto che l'Isavuconazolo rispetto ad altri Azoli presenta minore epatotossicità.



Dopo circa un mese dall'avvio dell'Isavuconazolo si è verificato un nuovo episodio di colangite associato a vomito, stato di malessere generale, nausea e necessità di reidratazione endovenosa, si procedeva con ricovero, sospensione della terapia antifungina orale ed avvio di terapia endovenosa con Amfotericina B (protocollo di somministrazione: 2 volte/settimana, impostato attraverso calcolo TDM), risultata ben tollerata.

Dopo due settimane di terapia, veniva eseguita RMN torace: "A livello del segmento postero-basale del lobo inferiore di destra è sostanzialmente imm modificata la cavitazione (con air crescent sign), compatibile con micetoma, delle dimensioni di circa 4,3 x 2,5 cm inscritta in consolidazione parenchimale. Tale cavitazione è in contiguità con un'ampia ectasia bronchiale per il segmento posterobasale, il cui lume è completamente oblitterato da materiale solido, tenuemente iperintenso nelle sequenze T1-pesate. Anche il lume della cavitazione è a sua volta tuttora occupato da una componente organizzata a morfologia bilobata delle dimensioni di 3,3 x 1,7 cm. I reperti descritti sono compatibili con infezione fungina, in particolare l'oblitterazione del lume bronchiale (iperintensa in T1) è compatibile con colonizzazione fungina". Dato il quadro, si è concordata con il Centro Trapianti esecuzione di broncoscopia operativa a fine disostruttivo.

Attualmente la paziente sta proseguendo la terapia con Amfotericina ev con protocollo bisettimanale, sono stati eseguiti controlli seriat per la ricerca di miceti su colturale risultati sempre negativi così come l'Antigene Galattomannano.

La comparsa di micetomi nella nostra paziente è stata facilitata dallo stato di immunosoppressione indotto dalla terapia anti-rietto; allo stesso tempo il quadro complessivo di base rendeva difficoltosa la scelta del trattamento antifungino.

**Quesito clinico: Nel caso che abbiamo illustrato quale approccio terapeutico avreste scelto? Come proseguireste l'iter terapeutico ed i controlli microbiologici di follow up?**

**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. Dopo un mese dall'avvio della terapia con isavuconazolo si è verificato un quadro di colangite, la paziente ha storia di colangiti ricorrenti. Dopo risoluzione dell'episodio poteva essere riproposto un nuovo ciclo con isavuconazolo, avendo la paziente una colangite recidivante con diversi fattori scatenanti. Un primo tentativo con terapia antifungina protratta è da raccomandare.
2. Il secondo ciclo di somministrazione di Amfotericina B in aerosol è stato effettuato in maniera non continuativa con inadeguata compliance. Data la complessità clinica della paziente, alla somministrazione ev si deve aggiungere quella inalatoria con lo stesso farmaco.
3. In letteratura è descritta la regressione spontanea dei micetomi in una percentuale che va dal 7 al 10%; la chirurgia rappresenta il gold-standard nei pazienti con sintomi persistenti (ad esempio quelli con emottisi). Nel nostro caso, data la riacutizzazione dei sintomi respiratori, il riscontro di positività per Aspergillo in più occasioni ed il quadro radiologico, l'ipotesi chirurgica va considerata dopo che un periodo di 4-6 mesi di terapia antifungina risultasse di poco impatto.
4. La broncoscopia è stata necessaria al fine di disostruire il lume bronchiale dato l'impatto della lesione, ma non ha fornito un antibiogramma che ci avrebbe aiutato nel direzionare l'approccio terapeutico con maggiore sicurezza di efficacia. Uno o più BAL sono necessari per direzionare la terapia antifungina.
5. La terapia con Amfotericina B per via endovenosa viene eseguita solitamente per una durata variabile da 4 a 6 settimane. Lo stesso farmaco per via inalatoria può essere somministrato con maggiore continuità, eventualmente ripetendo un ciclo ev dopo 2-3 mesi. Una terapia antifungina va proseguita per 4-6 mesi, per poi passare alla chirurgia in caso di fallimento.
6. Una lesione radiologica come quella descritta è in quella sede da diverso tempo. Il follow-up di imaging polmonare dovrebbe essere almeno annuale.

**Elena Spinelli, CRR Fibrosi Cistica, Cesena**  
(elena.spinelli@auslromagna.it)

#### Riferimenti bibliografici:

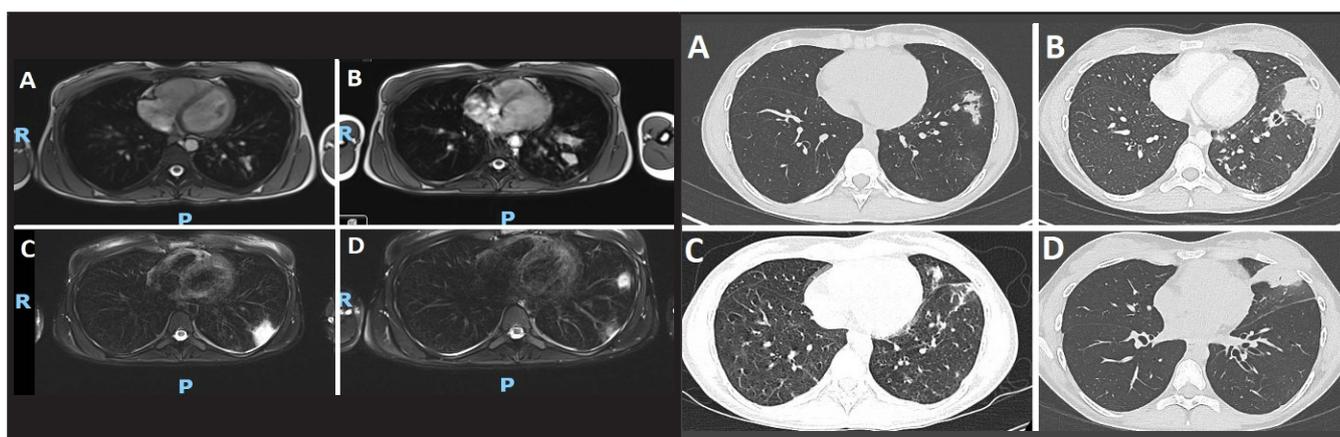
1. Lang M, Lang AL, Chauhan N, Gill A. Non-surgical treatment options for pulmonary aspergilloma. *Respir Med* 2020; 164:105903
2. Escamilla JE, January SE, Guillamet RV. Diagnosis and treatment of fungal infections in lung transplant recipients. *Pathogens* 2023; 12:694
3. Bongomin F, Asio LG, Olum R, Denning DW. Intravenous therapy for chronic pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses* 2020; 63:921-927

# ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

## Un caso...non ancora risolto...

Femmina di 20 anni, affetta da Fibrosi Cistica (genotipo 3849+10Kb C>T/MIV), con sufficienza pancreatica e malattia polmonare lieve-moderata (FEV1 medio 80% pred.), colonizzazione delle vie aeree da *S. aureus* Oxacillino sensibile e saltuari isolamenti di *A. fumigatus* (primo isolamento nel Marzo 2023). Da Novembre 2020 a Settembre 2023, numerosi episodi febbrili accompagnati in alcuni casi da dolore toracico, trattati con terapia antibiotica ed antimicotica. RM e TAC torace hanno evidenziato addensamenti migranti e poco responsivi alle terapie [Figura – Per entrambi gli esami, le immagini (A, B, C, D) si riferiscono a date successive].

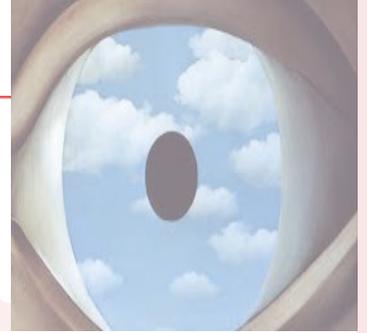


Da una coltura di BAL (settembre 2023) si isolava solo *Aspergillo fumigatus*. Le indagini ematologiche, indirizzate verso una valutazione immuno-reumatologica ed ABPA sono risultate negative. Nell'ipotesi di Polmonite Organizzata Criptogenetica (POC) (polmonite interstiziale idiopatica caratterizzata da ostruzione dei bronchioli ed alveoli, a causa di tessuto di granulazione) ha avviato terapia steroidea prolungata, inefficace per ripresa della sintomatologia dopo circa 3 settimane (novembre 2023). Riprende terapia con ceftarolina ev e posaconazolo con rapida risposta clinica. A breve distanza nuova esacerbazione con febbre e dolore toracico, trattati con ceftriazone ev e isavuconazolo. In seguito a nuova evidenza di addensamenti migranti veniva decisa terapia domiciliare con steroide e isavuconazolo. Le biopsie polmonari eseguite nel febbraio 2024 escludevano la POC per evidenza di un infiltrato di soli neutrofili. Un tentativo con Dalbavacina ev off-label fallisce e per la recidiva di episodi con le stesse caratteristiche, nonostante la risposta alla terapia negli episodi acuti, si propende per una patologia auto-infiammatoria, da trattare con steroide in mono-somministrazione agli episodi acuti.

**Giulia Proietti Gaffi, Marco Del Monte, Istituto Gaslini IRCCS, Genova**  
([giuliaproiettigaffi@gmail.com](mailto:giuliaproiettigaffi@gmail.com))([marco.delmonte.md@gmail.com](mailto:marco.delmonte.md@gmail.com))

### Riferimenti bibliografici:

- Chandra D, Maini R, Hershberger DM. Cryptogenic Organizing Pneumonia. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29939651
- Scambler T, Holbrook J, Savic S, McDermott MF, Peckham D. Autoinflammatory disease in the lung. *Immunology*. 2018 Apr 19;154(4):563–73. doi: 10.1111/imm.12937. Epub ahead of print. PMID: 29676014; PMCID: PMC6050210.



## La grammatica della Bioetica: “eliminare/non eliminare”.

### Introduzione

Come nei precedenti numeri di *Orizzonti FC*, con l'aiuto di alcune narrazioni cercheremo di fare emergere la valenza etica di un termine significativo per il mondo della Fibrosi Cistica. ELIMINARE/NON ELIMINARE è il verbo che in questo numero vedremo emergere come un filo rosso nel tessuto delle storie condivise, a volte apparirà con chiarezza, a volte le sfumature lo renderanno meno evidente. Per poterlo riconoscere ed analizzare, occorre che il viaggio inizi con una necessaria e mai scontata “pausa etimologica”.

ELIMINARE è un verbo transitivo (ossia che prevede sia un soggetto che agisce che un oggetto su cui ricade direttamente l'azione) derivante dal latino *eliminare*, composto dal prefisso *e/ex*, preposizione che indica la “direzione di uscita”, e dal nome *limen-mínis*, la soglia, il confine. ELIMINARE quindi significa *mettere fuori di casa, escludere, scartare, far scomparire*. NON ELIMINARE per contro ci rimanda l'immagine di azioni come *conservare, confermare, includere, accogliere, lasciare in vista*.

Il verbo di per sé indica solo genericamente l'azione, ma non ci fornisce informazioni su chi la compie (soggetto), su cosa si elimina (complemento oggetto), sul fine o sulla causa: non è possibile un'analisi, logica o etica che sia, a prescindere da questi ulteriori elementi. Per questo ci metteremo in ascolto di chi sicuramente ci potrà fornire utili contributi per la nostra analisi, cercando di rintracciare di volta in volta, e non in senso assoluto, le valenze etiche (positive o negative) del verbo.

### 1.1 Le storie del personale sanitario FC

#### MEDICO FC (Mariangela Garofalo, Centro di Riferimento Regionale per la cura della FC – Lamezia Terme - CZ)

Noi medici vorremmo ELIMINARE dal volto dei nostri pazienti la PAURA e la TRISTEZZA. Vorremmo cercare di incoraggiarli ad ELIMINARE quella barriera di chiusura che a volte si crea. Vi narro la storia di un nostro paziente, un ragazzo di 28 anni di nome A., affetto da Fibrosi cistica.

A. è un ragazzo molto riservato e chiuso, ad ogni visita presso il nostro Centro, si mostra impaurito e ansioso. A. fino a un paio di anni fa necessitava di continui ricoveri per frequenti riacutizzazioni respiratorie. Da circa due anni inizia terapia con ETI. Prima dell'inizio della terapia è SPERANZOSO ma impaurito allo stesso tempo. Fortunatamente il suo corpo risponde positivamente alla cura. La sua funzionalità respiratoria migliora, scompare la dispnea durante l'attività fisica e non ha più necessitato di continue ospedalizzazioni. Tuttavia, nonostante il miglioramento fisico, qualcosa dentro di lui restava invariato. La PAURA, quella compagna silenziosa e costante degli anni passati, non andava via facilmente. A. continua a chiudersi in se stesso, forse per paura che qualcosa vada storto. Questa paura porta A. a evitare il mondo esterno, isolandosi nella sua casa. Fortunatamente con il nostro aiuto e con il supporto della Psicologa, A. inizia a uscire lentamente dalla sua “prigione interiore”, ad affrontare le sue paure e inizia a vivere, nonostante l'incertezza del FUTURO. Inizia a riscoprire il piacere delle piccole cose e da quel momento, anche durante le visite nel nostro Centro, appare un po' più rilassato, disponibile al dialogo e più predisposto ai rapporti interpersonali.

Questa storia ci vuole far capire come, nonostante le terapie mediche, le condizioni croniche possono indurre nei pazienti un atteggiamento di chiusura e isolamento. Questo fenomeno evidenzia l'importanza di un approccio sanitario che vada oltre il trattamento dei soli sintomi fisici. Come definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, la Salute è uno “Stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non esclusivamente l'assenza di malattia o infermità”. Dunque, l'attenzione dei Sanitari a 360 gradi, che comprende l'ascolto empatico, l'osservazione attenta e il sostegno psicologico, permette di riconoscere precocemente il malessere emotivo del paziente. In sintesi, l'approccio sanitario deve considerare la persona nella sua interezza, fisica e psicologica, affinché sia efficace per migliorare il benessere globale del paziente.

#### INFERMIERA (Antonella De Gennaro, Centro di Riferimento Regionale per la cura della FC – Lamezia Terme - CZ)

Condividere parte della **vita** professionale con pazienti affetti da una patologia cronica fa cadere alcune barriere che per difesa noi operatori sanitari spesso alziamo.

Entriamo nel mondo di pazienti affetti da fibrosi cistica dapprima in punta di piedi, e poi man mano cercando di **eliminare** le differenze e le diffidenze che si hanno.

Accettare una diagnosi di Fibrosi Cistica non è **facile**, tra mille **dubbi** e **paure**, ci si trova inevitabilmente costretti ad affidarsi in tutto e per tutto al personale del Centro. Ciò comporta che si instaurino rapporti che vanno oltre il lavoro, il paziente con la sua famiglia diventa parte della nostra vita.

Io voglio raccontare la storia di P., un signore di 52 anni che in questi giorni è venuto a mancare nel nostro Centro. P. era un signore **buono**, educato, rispettoso, all'inizio era molto diffidente con me, che ero una nuova arrivata, ma nel giro di poco siamo riusciti ad instaurare un rapporto di fiducia ed abbiamo **ELIMINATO** le barriere.

P. aveva una gran voglia di vivere, nonostante una patologia molto severa. Fin da piccolo aveva sempre avuto la famiglia al suo fianco e soprattutto una mamma molto presente che lo accompagnava e lo sosteneva in tutte le decisioni. Dopo la **morte** della mamma però la sua voglia di vivere si è man mano affievolita. Qualche giorno dopo la sua morte P. chiamò al Centro e presi io la chiamata. Aveva una gran voglia di raccontare tutto e di sfogarsi e lo fece con me. Mi aprì il suo cuore e mi confidò le sue paure, quella perdita lo aveva mandato nello sconforto più assoluto.

Cercai di rassicurarlo e di dargli forza garantendogli la nostra presenza incondizionata e cercando di **ELIMINARE** le sue paure. Qualcosa in lui però era cambiata, nei ricoveri successivi era evidente una sorta di malinconia che lo accompagnava sempre, nonostante lui provasse ad essere sempre sereno e sorridente. Da inizio anno, nonostante un'aderenza terapeutica impeccabile, le riacutizzazioni sono state sempre più frequenti, ha iniziato a non rispondere più ai trattamenti, e le sue condizioni generali sono peggiorate vistosamente fino al giorno della sua morte.

Sappiamo che la lotta che affrontiamo è impari, combattiamo dall'esterno una patologia che dentro continua a fare il suo lavoro e che nonostante gli sforzi dei pazienti e degli operatori, spesso prende il sopravvento. P. mi ha insegnato che la vita anche se dura e con grosse difficoltà è un dono, e che l'affetto e la vicinanza della famiglia e degli operatori sono un grande aiuto per loro.

### 1.2 Le storie dei pazienti FC

#### PAZIENTE FC (Stefania Pedullà, Calabria)

Sarebbe fin troppo semplice scegliere di cancellare una patologia dalla propria vita.

Sarebbe bello vivere senza quel qualcosa più grande di te che ogni giorno, ti costringe a lottare e dimostrare chi sia il più forte.

Sarebbe bello immaginare di poter condurre la propria vita non più scandita dalle terapie, dalla scelta appena ti svegli al mattino di quale farmaco prendere anziché quale vestito indossare, di sacrificare il divertimento per preservare la propria salute.

Sarebbe facile vivere una vita all'insegna della normalità, ma non sempre è possibile, non sempre si ha la fortuna di vivere una vita al massimo della spensieratezza, eppure, a questi ritmi frenetici, alle terapie continue, alle rinunce e ai farmaci infiniti che ti scendono in gola ormai in modo automatico, ti abitui, perché abituarti e diventare forti è l'unica scelta che hai.

Sono nata con una compagna di vita molto dispettosa anche se spesso silente, ma quando si sveglia fa paura. Eppure, strano ma vero, senza la mia fedele compagna, non riesco ad immaginarmi.

**NON ELIMINARE** una patologia dalla propria vita risulta forse un pensiero folle, ma se ad oggi sono quel che sono, lo devo a lei.

**NON ELIMINARE** quei ricordi colmi di rabbia per aver mandato in frantumi il sogno di un futuro che sapeva di Cloro; il MIO futuro programmato e progettato bracciata dopo bracciata tra le limpide

braccia di mamma acqua, un futuro che vedeva un solo nome: **NUOTO**, un futuro che improvvisamente con un'onda di dolore ho visto allontanarsi mentre la malattia prendeva il sopravvento... **NON ELIMINARE** questo ricordo, ma riuscire a farne un punto di forza, l'obiettivo principale che mi spingerà a riprendermi ciò che mi è stato strappato dalle braccia, dalla mente e dal cuore.

**NON ELIMINARE** l'impegno mentale e fisico richiesto alla base delle terapie sia giornaliere che dovute ai ricoveri lunghi, noiosi e infiniti, ma considerarlo quasi come una gara nella quale dimostrare chi sia il più forte, tirando fuori grinta e determinazione: sono certa che così facendo questa "gara" si può vincere! (non possiamo guarire in modo definitivo, ma possiamo "tenerla a bada").

Serve coraggio per scegliere di **NON ELIMINARE** il dolore e le sofferenze che questa malattia arreca, così come serve coraggio per essere ogni giorno all'altezza di affrontare ogni "capriccio" che questa maledetta Fibrosi Cistica è capace di regalare. E nel cercare di tenerla a bada, in attesa di nuovi orizzonti, **VIVO** e **RESPIRO** ogni istante di questa meravigliosa vita che nonostante tutto merita di essere vissuta fino all'ultimo respiro!

### 1.3 Le storie dei volontari FC

#### VOLONTARIO LIFC (Michele Rotella, Presidente Lega Italiana Fibrosi Cistica - Calabria)

È risaputo da tempo che l'attività di volontariato aiuta in primis chi la compie e poi i soggetti ai quali è destinata, ma nonostante lo si sappia, non è molto praticata. È con questo spirito che nel 2009 divenni volontario della Lega Italiana Fibrosi Cistica.

In Calabria purtroppo non esisteva un vero Centro Regionale di Cura e malgrado la legge 548 del 1993, pienamente disattesa, lo imponesse, i circa 160 pazienti erano costretti a frequenti, pesanti e costose trasferte nei Centri FC di altre Regioni.

Eliminare gli enormi disagi per accedere alle cure, eliminare quante più sofferenze possibili a chi ha una grave patologia, divenne una assoluta priorità di vita.

L'Associazione prese da subito vita e si impegnò ad eliminare i blocchi politici, sociali e culturali, sino a diventare un solido punto di riferimento per i pazienti calabresi ai quali erano state negate le tutele sociali, l'accesso alle cure, spesso l'accesso ai farmaci e soprattutto la dignità.

Non da poco fu la disperata richiesta di aiuto di una mamma che si vide negata l'iscrizione all'Asilo Statale del piccolo Paolo solo perché affetto da fibrosi cistica. Inutili furono i miei ripetuti interventi per spiegare alla Preside che la patologia di Paolo non era infettiva, anzi, lo era al contrario. Solo il Ministro dell'Istruzione e della Ricerca Francesco Profumo, al quale mi rivolsi, eliminò questo assurdo blocco consentendo al piccolo alunno l'accesso a scuola seguendo il suo naturale percorso di istruzione.

Non ho mai gradito parlare di ignoranza, preferisco invece definirla "mancata conoscenza", ma non eliminare queste gravi lacune della società civile la vivo come una colpa che ognuno di noi ha.

Chi vive la fibrosi cistica, direttamente o da volontario, ha anche questo obbligo, diffondere la conoscenza della patologia, che si traduce in concreto aiuto per i pazienti.

Aver contribuito alla realizzazione del Centro Regionale



di Cura FC presso l'Ospedale di Lamezia Terme (CZ) con uno Staff altamente qualificato pronto ad affrontare le esigenze dei pazienti calabresi, aver attivato un sistema di telemonitoraggio domiciliare per una assistenza continua e

sicura, e la piena disponibilità ad affiancare quotidianamente i pazienti nella loro vita, ha alimentato la voglia e la certezza di raggiungere, prima possibile, il momento in cui potrò sentir dire: siamo guariti dalla fibrosi cistica.

## 2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

### 2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

Il filo rosso del verbo ELIMINARE/NON ELIMINARE ha guidato la riflessione degli autori delle narrazioni e ora guida noi nell'ascolto di quella che possiamo immaginare come una sorta di intervista virtuale.

#### COSA ELIMINARE?

**MEDICO:** Vorremmo ELIMINARE dal volto dei nostri pazienti la paura e la tristezza. Vorremmo cercare di incoraggiarli ad ELIMINARE quella barriera di chiusura che a volte si crea tra i pazienti e i curanti e la vita stessa.

**INFERMIERA:** Occorre ELIMINARE le barriere che i sanitari creano come forma di difesa. Cerchiamo di ELIMINARE le differenze e le diffidenze tra sanitari e pazienti/famiglie e le loro paure.

**VOLONTARIO:** Cerchiamo di ELIMINARE gli enormi disagi dei pazienti/famiglie per accedere alle cure e quante più sofferenze possibili. Occorre impegnarsi per ELIMINARE anche i blocchi politici, sociali e culturali che impediscono ai malati il godimento dei loro diritti.

#### COSA NON ELIMINARE?

**MEDICO:** Dobbiamo NON ELIMINARE la speranza nei pazienti.

**PAZIENTE:** Strano ma vero, senza la mia malattia, fedele compagna, non riesco ad immaginarmi: NON ELIMINARE una patologia dalla propria vita risulta forse un pensiero folle, ma se ad oggi sono quel che sono, lo devo a lei. NON ELIMINARE quei ricordi colmi di rabbia per aver mandato in frantumi il sogno di un futuro...che improvvisamente con un'onda di dolore ho visto allontanarsi mentre la malattia prendeva il sopravvento. NON ELIMINARE questo ricordo, ma riuscire a farne un punto di forza. NON ELIMINARE può voler dire anche accettare una diagnosi.

**VOLONTARIO:** Il ruolo del volontariato si traduce in un impegno in cui NON ELIMINARE diventa sinonimo di conquistare, garantire le tutele sociali, l'accesso alle cure, ai farmaci e soprattutto garantire la dignità. NON ELIMINARE dalla società civile la "mancata conoscenza" (lacune) che spesso è all'origine della perdita dei diritti, va letta e sentita come una colpa che ognuno di noi ha.

#### CON QUALI MEZZI ELIMINARE/NON ELIMINARE?

**MEDICO:** PRENDERSI CURA (non solo curare), SUPPORTO PSICOLOGICO. Fortunatamente con il nostro aiuto e con il supporto della Psicologa, A. inizia a uscire lentamente dalla sua "prigione interiore", ad affrontare le sue paure e inizia a vivere, nonostante l'incertezza del FUTURO.

**INFERMIERA:** CONDIVISIONE, AFFIDAMENTO, FIDUCIA, CONFIDENZA, RASSICURAZIONE, AFFETTO, VICINANZA. Al superamento delle barriere può contribuire la condivisione

di una parte della vita professionale con i pazienti (Entriamo nel mondo di pazienti affetti da fibrosi cistica dapprima in punta di piedi...), i quali sono inevitabilmente costretti ad affidarsi in tutto e per tutto al personale del Centro. Mi aprì il suo cuore e mi confidò le sue paure, la perdita della madre lo aveva mandato nello sconforto più assoluto. Cercai di rassicurarlo e di dargli forza garantendogli la nostra presenza incondizionata. L'affetto e la vicinanza della famiglia e degli operatori sono un grande aiuto per i malati.

**PAZIENTE:** ABITUARSI, TROVARE IL CORAGGIO PER SCEGLIERE DI NON ELIMINARE, VIVERE E RESPIRARE. Ti abitui, perché abituarsi e diventare forti è l'unica scelta che hai. NON ELIMINARE l'impegno mentale e fisico richiesto alla base delle terapie sia giornaliere che dovute ai ricoveri lunghi, noiosi e infiniti, ma considerarlo quasi come una gara nella quale dimostrare chi sia il più forte, tirando fuori grinta e determinazione. Serve coraggio per scegliere di NON ELIMINARE il dolore e le sofferenze che questa malattia arreca, così come serve coraggio per essere ogni giorno all'altezza di affrontare ogni "capriccio" che questa maledetta Fibrosi Cistica è capace di regalare. E nel cercare di tenerla a bada, in attesa di nuovi orizzonti, vivo e respiro ogni istante di questa meravigliosa vita che nonostante tutto merita di essere vissuta fino all'ultimo respiro!

**VOLONTARIO:** STAFF QUALIFICATO, ORGANIZZAZIONE, DIVENTARE PUNTO DI RIFERIMENTO DEI PAZIENTI, DIFFUSIONE DELLA CONOSCENZA DELLA FC. Con uno Staff altamente qualificato pronto ad affrontare le esigenze dei pazienti calabresi, aver attivato un sistema di telemonitoraggio domiciliare per una assistenza continua e sicura, e la piena disponibilità ad affiancare quotidianamente i pazienti nella loro vita, diventare un solido punto di riferimento per i pazienti calabresi (ai quali erano state negate le tutele sociali, l'accesso alle cure, spesso l'accesso ai farmaci e soprattutto la dignità). Chi vive la fibrosi cistica, direttamente o da volontario, ha anche questo obbligo, diffondere la conoscenza della patologia, che si traduce in concreto aiuto per i pazienti.

#### ELIMINARE/NON ELIMINARE CON QUALE FINALITÀ?

**MEDICO:** MIGLIORAMENTO DEL BENESSERE GLOBALE DEL PAZIENTE. In sintesi, l'approccio sanitario deve considerare la persona nella sua interezza, fisica e psicologica, affinché sia efficace per migliorare il benessere globale del paziente.

**INFERMIERA:** AIUTO PER I PAZIENTI E INSEGNAMENTI PER I CURANTI. Così si instaurano rapporti che vanno oltre il lavoro, il paziente con la sua famiglia diventa parte della nostra vita. P. mi ha insegnato che la vita anche se dura e con grosse difficoltà è un dono, e che l'affetto e la vicinanza della famiglia e degli operatori sono un grande aiuto per loro.

**PAZIENTE:** RIPRENDERSI L'ESSENZIALE. NON ELIMINARE questo ricordo, ma riuscire a farne un punto di forza, l'obiettivo principale che mi spingerà a riprendermi ciò che mi è

stato strappato dalle braccia, dalla mente e dal cuore. Sono certa che così facendo questa “gara” si può vincere! (non possiamo guarire in modo definitivo, ma possiamo “tenere a bada la FC”).

**VOLONTARIO: GUARIGIONE.** Aver contribuito alla realizzazione del Centro Regionale di Cura FC ha alimentato la voglia e la certezza di raggiungere, prima possibile, il momento in cui potrò sentir dire: siamo guariti dalla fibrosi cistica.

L’ascolto di questa sintetica intervista ci ha permesso di mettere maggiormente a fuoco le sfumature di significato insite nel verbo prescelto e le molteplici valenze etiche sia della forma positiva che negativa, in base al contesto in cui viene usato. C’è una cosa però che a ben guardare accumuna tutto: la SCELTA di agire (sia per ELIMINARE che per NON ELIMINARE), sulla base di una consapevolezza più o meno duramente conquistata o comunque acquisita nel tempo.

Quanta forza e quanta verità traspaiono dalle parole della Paziente: *Ti abitui, perché abituarti e diventare forti è l’unica scelta che hai.* Neppure l’abitudine è gratis, neppure essa è un regalo del tempo che scorre, quel tempo che non è mai abbastanza per vivere, per star bene, per godere di ogni frammento di realtà o di desiderio. Avere un’unica scelta a disposizione non equivale a scegliere: la scelta è sempre un processo, più o meno lungo, in cui tanti soggetti ed eventi svolgeranno le funzioni di facilitatori o barriere, aiutando o ostacolando il soggetto morale che compie la scelta. Quanta coraggiosa e a volte eroica solitudine occorre per una scelta del genere! Solitudine che equivale a responsabilità (termine etico per eccellenza) ma non ad abbandono, ad isolamento, ad esclusione, a scarto. Sul podio della vita non si può essere soli, perché in palio non c’è una vittoria individuale che corrisponde ad un giudizio delle nostre prestazioni: siamo da oro, da argento o da bronzo? Noi tutti, curanti e curati, persone tra persone, siamo in relazione e la nostra medaglia della vittoria sarà quella che insieme saremo riusciti ad “impastare” con la terra e il cielo delle nostre esistenze. In questi giorni pensando alle Olimpiadi, alle innumerevoli sfide vissute tra trionfi e sconfitte, mi viene da dire che sarebbe alquanto riduttivo racchiudere tutta questa ricchissima e variegata esperienza in un medagliere dove possono trovare posto solo un ristretto numero di atleti: per certe vittorie basta saper contare fino a tre (oro, argento e bronzo), ma per le vittorie esistenziali anche il podio deve essere progettato da architetti illuminati dall’idea dell’inclusione e quindi del NON ELIMINARE. Il Presidente Mattarella ha già fornito qualche indicazione in proposito, decidendo di convocare al Quirinale per la cerimonia di premiazione degli atleti italiani che si sono distinti alle Olimpiadi di Parigi, non solo i medaglisti ma anche i quarti classificati.

Ecco, Signor Presidente, grazie per la sua narrazione che si aggiunge a conclusione dell’analisi etica del verbo ELIMINARE/NON ELIMINARE, aprendo un ulteriore elemento di riflessione valido non solo nello sport ma più in generale nella Vita.

## 2.2 Conclusione...in fiaba

*C’era una volta, su un altopiano non facilmente raggiungibile neppure con l’aiuto di navigatori satellitari, un giardino magico chiamato Eliminandia. Era noto per la sua sorprendente bellezza, derivante dalla capacità di ELIMINARE le cose superflue, dannose e indesiderate. In questo giardino vivevano due giovani donne*

*arrivate lì per caso, ognuna da un percorso diverso, che avevano stretto tra loro un patto: impegnarsi ogni giorno per mantenere l’armonia tra le piante e il paesaggio e tra tutti gli esseri viventi ospiti di quel piccolo lembo di terra.*

*Ogni stagione si impegnavano ad ELIMINARE le erbacce che crescevano in mezzo ai fiori, i rami più irregolari e le piante che invadevano lo spazio altrui. Ciò che veniva ELIMINATO tuttavia non era sempre da buttare, ogni cosa portava con sé una storia, un passato e un significato. Pur ritenendo necessario eliminare ciò che cresceva in modo disordinato per mantenere la bellezza del giardino, si sentivano spesso tristi all’idea di distruggere la vita che comunque pulsava in quegli scarti.*

*Un giorno, mentre erano immerse nel loro scrupoloso lavoro, notarono una strana erbaccia con foglie argentee e fiori blu. Da questo strano vegetale uscì una voce gentile: “Perché vuoi eliminarmi? Non sciuo l’armonia del giardino. Il mio scopo è tenere viva la memoria di quanto è avvenuto prima di noi. Mi chiamo Ricordo”.*

*Le ragazze rimasero come incantate e si fermarono a riflettere: furono prese da mille dubbi sulla bontà del loro modo di agire. Per raggiungere e preservare la bellezza e l’armonia del loro giardino, occorreva sempre e comunque ELIMINARE? E se invece si trattasse di saper riconoscere il valore di ogni cosa, di ogni esperienza, di ogni vita e di saper leggere anche in ciò che sembra superfluo o non desiderabile, un significato o perlomeno una piccola indicazione utile per proseguire il cammino verso la bellezza e l’armonia? Così, invece di ELIMINARE sempre e comunque, le ragazze decisero di creare lo spazio dell’Ascolto, una zona del giardino dove anche le erbe, le piante invadenti potessero raccontare le loro storie e venissero valorizzate.*

*Con il tempo, la fama del giardino si diffuse non solo per la bellezza dei fiori, ma anche per le storie raccontate dalle erbacce: tutto emanava armonia e nell’aria volteggiavano parole e pensieri che si posavano sulle orecchie dei passanti, capaci di riprendere il cammino con maggior energia.*

*Le ragazze capirono che ELIMINARE non significava sempre distruggere; a volte significava trasformare e dare spazio a ciò che, per quanto prezioso fosse, spesso restava nascosto.*

*E così, nel giardino di Eliminandia si apprendeva ogni giorno contemporaneamente l’arte di ELIMINARE e quella di custodire. Le ragazze divennero abili custodi non solo della bellezza, ma anche della memoria, nella consapevolezza che quell’armonia si diffondeva ben oltre il loro giardino; di questo erano felici e molto grate all’amico vento, che, come e quando voleva lui, faceva danzare le note dell’armonia inondando tutto l’altopiano di una musica stupenda e, si dice, dai misteriosi poteri vitali.*

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

# NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni



## Diario Mozzafiato

BLOG E FIBROSI CISTICA

**L**a scrittura è uno spazio libero che favorisce la riflessione, l'introspezione e la consapevolezza del proprio percorso esistenziale, talvolta anche di malattia. Può diventare un'occasione di condivisione e contribuire a ridurre la distanza che inevitabilmente esiste tra chi è malato e chi non lo è.

Il diario di un paziente, tra i principali strumenti della Medicina Narrativa, costituisce infatti, ad esempio, una ricca fonte di informazioni e una mappa ad uso di familiari e curanti che debbano orientarsi nel percorso di cura. Le moderne tecnologie mettono inoltre a disposizione delle persone malate mezzi sempre nuovi per la condivisione dei contenuti personali e c'è una volontà piuttosto diffusa di raccontare la propria esperienza di malattia.

Complici le caratteristiche comunicative proprie del web, i pazienti superano infatti il tabù della privacy e condividono, tramite contenuti più o meno ricchi e strumenti digitali più o meno sofisticati, la propria testimonianza; le nuove forme di comunicazione (social media, forum, blog) sono diventate un mezzo di espressione personale, anche rispetto alla malattia, sempre più privilegiato.

Chi decide di aprire un blog per raccontare la propria storia sa che la condivisione virtuale può dare molta forza e che l'esperienza vissuta e raccontata potrebbe essere utile ad altri. Il blog permette infatti di affiancare alle potenzialità terapeutiche del diario intimo la forza che deriva dalla condivisione su larga scala delle gioie e dei momenti di sconforto, dei traguardi raggiunti e delle possibili sconfitte: costituisce a tutti gli effetti un diario online, talvolta aperto anche ai commenti di chi legge e vuole esprimere solidarietà, vicinanza e affetto, aggiungere uno spunto di riflessione o portare la propria stessa esperienza.

Alcune parti di questi diari sono leggere, altre più dolorose e il tono dei singoli post può essere molto variabile, in quanto il blog diventa il diario di bordo di una battaglia personale che nasce dall'esigenza di sfogarsi, di cercare conforto e parallelamente di tentare di sostenere gli altri.

Scriverlo è solitamente un'esperienza gratificante e che rende il paziente più sicuro di sé grazie all'interazione continua con i lettori e gli amici; non deve essere ovviamente confuso con una psicoterapia o pretendere di sostituirla, è uno strumento per persone che hanno già in sé stesse la determinazione per affrontare diagnosi e cure, ma che traggono forza dalla condivisione della propria esperienza.

Spesso già il titolo racconta qualcosa dell'autore e non di rado si caratterizza con un tocco di ironia, come nel caso del Blog di Angelica Riggio, ragazza affetta da Fibrosi Cistica, che ha come titolo "Diario Mozzafiato" e che sembra giocare su una possibile, doppia connotazione dell'aggettivo "mozzafiato"; nel linguaggio comune infatti questo termine richiama solitamente ad una piacevole esperienza che toglie il respiro per meraviglia o stupita ammirazione, ma è evidente come anche la fibrosi cistica, con una risonanza affettiva ben diversa, possa lasciare senza fiato.

### Chi sono

Mi chiamo Angelica, ho 28 anni e sono stata diagnosticata alla nascita. Ho vissuto un'infanzia serena e a undici anni ho fatto il mio primo ricovero, da quel momento la malattia si è fatta piano piano sentire, i ricoveri aumentavano e anche il mio rapporto con la malattia si faceva più difficoltoso, ma grazie ai miei cari e ad un percorso psicoterapeutico che ho continuato da allora, ho cominciato a farci pace. Il 29 ottobre 2020 sono nata una seconda volta grazie al Trikafta. Nel 2019 ho aperto il mio blog personale *Diario Mozzafiato - convivere con la Fibrosi Cistica*, spinto dall'esigenza di raccontare la malattia, soprattutto sul lato emotivo e personale. Oggi ho un lavoro part-time a Milano e vivo da sola, nulla di questo sarebbe possibile senza Trikafta e tutto il team del reparto Fc pediatrico e adulti di Brescia, che mi ha supportato e supporta professionalmente e umanamente come una seconda famiglia.

### Manuale di giardinaggio per una vita adulta con Fc

*Difficoltà* è la prima parola che di getto scrivo pensando all'argomento, come se invece di stare seduta sul divano fossi a fare trekking a piedi scalzi.

Forse perché non è ancora così chiaro che la Fibrosi Cistica non sia più una malattia pediatrica, o meglio, non lo è per noi

pazienti. Siamo cullati e protetti nei nostri reparti colorati della pediatria, dalle nostre famiglie, per chi ha la fortuna come me di avere genitori premurosi, ci sentiamo al sicuro dal branco che ci creiamo, fatto di amici e persone fidate.

Usciti da questa bolla più o meno ampia però, ci troviamo il più delle volte lasciati indietro, che sia dalle istituzioni, dal lavoro o semplicemente dalla società che crea isolamento e non ha il tempo di fermarsi per mettere a fuoco anche i nostri contorni.

Non è per forza colpa di qualcuno, non ci sono cattivi particolari in questa storia, se non la fretta di tutti: i medici che corrono per modificare, ampliare o cambiare terapie, il lavoro che come una matryoska ha sempre qualcuno gerarchicamente più in alto a cui dimostrare un risultato, e la moltitudine di singoli con i loro problemi, le loro scadenze e le loro matryoske.

Ma questo non vuole essere un articolo di denuncia, ma una finestra sul mio personalissimo giardino che non è solo pieno di erbacce, ma ricco di germogli e innesti nuovi.

In tutta la mia infanzia le parole chiave erano: aumento del peso, aumento della spirometria, aumento dell'attività fisica.

Nella mia adolescenza: mantenimento del peso, mantenimento della spirometria, mantenimento dell'attività fisica.

E pagine e pagine di addizioni e sottrazioni di farmaci, aerosol, integratori, che con il passare del tempo si sono omologate in sole addizioni.

Poi c'è stato il Trikafta e nel mio giardino di erbacce il terreno è diventato più fertile, ora la pioggia aveva creato germogli nuovi e sono comparsi attrezzi da giardinaggio che ho imparato ad utilizzare. Dopo tutta la vita a vedere i giardini degli altri comincio a voler piantare anche tu il roseto, un piccolo orto, magari anche qualche albero da frutta persino. Scopri poi che non ti basta, perché devi ancora accontentarti, resistere, rimanere nella vecchia zona di guerra dove era necessario razionare i pasti, ora vuoi investire in un sistema di irrigazione perché non hai più così paura che il mattino seguente sia tutto appassito.

Scopri anche che mentre tu piano stai leggendo il capitolo tre di giardinaggio, tutti gli altri sono già a un capitolo per cui non sai nemmeno quanti zeri servono dietro a quel numero. Così corri da tutte le parti per stare al passo, magari cerchi anche dei video tutorial, ma nel mentre vorresti anche sperimentare, capire se gli innesti che avevi pensato di fare hanno senso di esistere. Poi ogni tanto, più spesso degli altri, una pianta appassisce, qualche parassita attenta al tuo roseto. Così ti fermi, sistemi se sei fortunato ricevi aiuto, ma gli zeri dei capitoli degli altri si moltiplicano, anzi quadruplicano e guardi il tuo manuale di giardinaggio con il segnalibro fermo da troppi giorni.

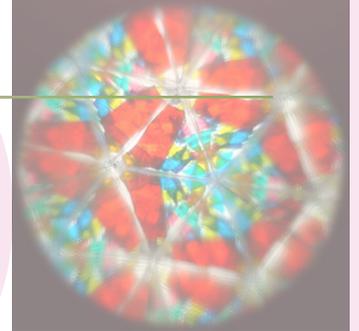
Non mi ha mai fermato però dal riprovare. *Svegliati, sistema, ritenta, vai avanti, progetta*. La vita adulta è caotica, complessa e rischiosa (soprattutto per noi), ma estremamente bella e affascinante. Non sono preoccupata da quante volte dovrò metterla in pausa per fasciarmi con un cerotto aspettando che la ferita si rimargini, posso accettare di essere spinta dalla folla che sta correndo mentre io sto camminando, sono più pronta se devo utilizzare un disinfestante per il mio roseto, ho imparato a non guardare troppo la posizione di quel segnalibro.

Sarebbe però bello che ogni tanto invece di uno scalino trovassimo una strada piana, che, come un miope, ha i naselli degli occhiali che sono belli saldi sul naso, anche noi avessimo qualche sostegno in più. Vorrei che ci fosse più educazione e rispetto dei bisogni dei singoli che hanno meno opportunità di altri. Una realtà che non metta i nostri giardini in competizione o non dia all'uno più diritto d'essere che un altro.

Una radice non può dar vita ad una pianta diversa, ma può crescere e aumentare le sue fondamenta, creare una pianta che anche se uguale a tante altre è comunque diversa a modo suo, e non solo ma anche i suoi fiori possono essere variegati in colorazioni nuove. Una radice non ha solo necessità di *umenti* e *mantenimenti*, non è il risultato di sole addizioni, ma il risultato di pioggia, sole, nutrimento, cura, sogni e speranze e progetti e per avere quel colore preciso avrà bisogno anche di quei progetti che non sono stati realizzati.

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

[https://www.facebook.com/diariomozzafiato/?locale=it\\_IT](https://www.facebook.com/diariomozzafiato/?locale=it_IT)



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

## EFFECTS OF LUMACFTOR/IVACFTOR ON CYSTIC FIBROSIS DISEASE PROGRESSION IN CHILDREN 2 THROUGH 5 YEARS OF AGE HOMOZYGOUS FOR F508DEL-CFTR: A PHASE 2 PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL

Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, Dittrich A-M, Lee C, Sommerburg O, Tian S, Xu T, Wu P, Joshi A, Ray P, Duncan ME, Wielpuez MO, Mall MA

Ann Am Thorac Soc 2023; 20(8): 1144-1155 (doi: 10.1513/AnnalsATS.202208-684OC)

### RIASSUNTO DELLO STUDIO

Studio di Fase 2 finalizzato a valutare gli effetti di LUM/IVA sulla progressione di malattia in bambini FC dai 2 ai 5 anni, omozigoti DF508, utilizzando la RM del torace.

Lo studio era composto da due parti. La Parte 1 consisteva in uno studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco, placebo controllato che ha valutato l'efficacia e l'impatto di LUM/IVA sulla progressione di malattia a 48 settimane. La Parte 2 dello studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di LUM/IVA dopo altre 48 settimane in regime open-label. Nell'articolo sono riportati i soli risultati della parte 1.

I bambini sono stati randomizzati (2:1) a ricevere LUM/IVA (100 mg LUM/125 mg IVA nei bambini con peso corporeo fino a 14 kg; o 150 mg LUM/188 mg IVA nei bambini con peso corporeo >14 kg) o placebo, ogni 12 ore.

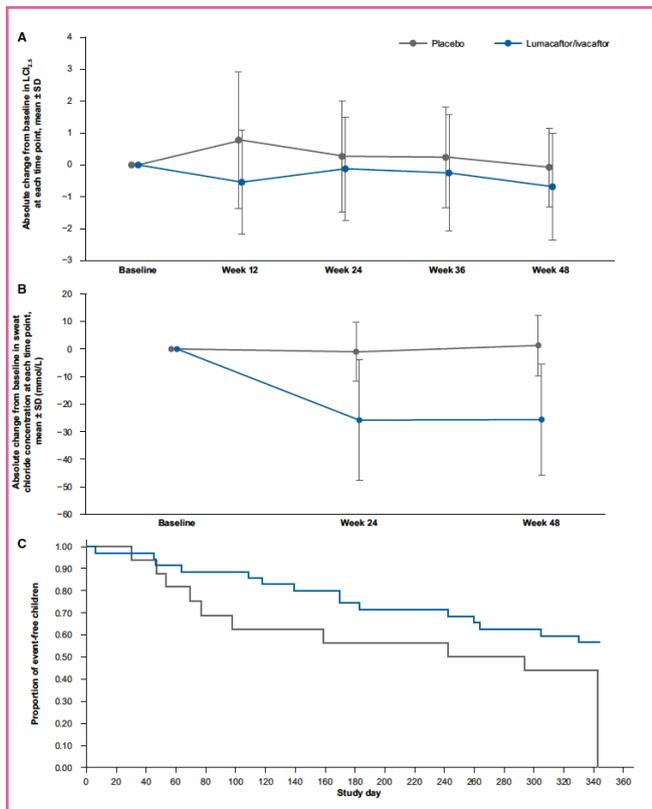
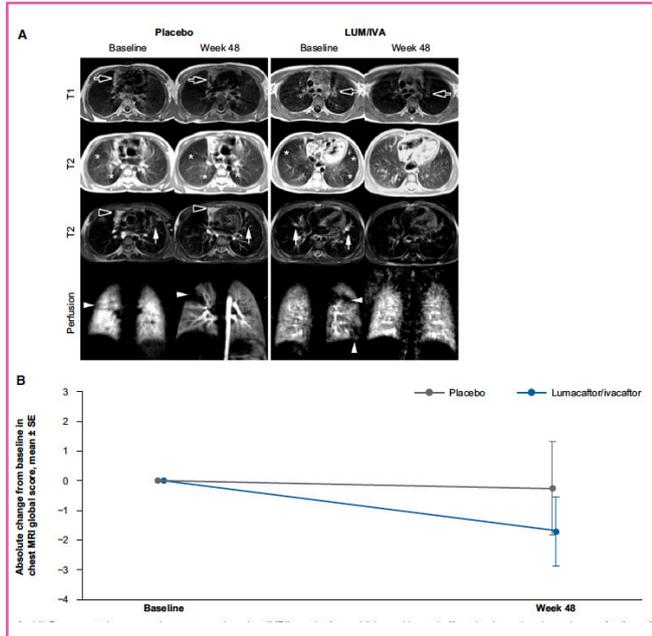
L'endpoint primario è stata la variazione assoluta rispetto al basale del punteggio globale della RM a 48 settimane. Il punteggio globale della RM rappresenta il grado di alterazioni polmonari in termini di alterazioni morfologiche (bronchiectasie, ispessimento delle pareti bronchiali, mucus plugging, ascessi, sacculazioni, consolidazioni, pattern a mosaico, reperti particolari) e di alterazioni della perfusione. Più è alto il punteggio, maggiore è l'alterazione polmonare riscontrata.

Gli endpoint secondari hanno incluso la variazione assoluta

rispetto al basale del  $LCI_{2,5}$  nelle 48 settimane e la variazione assoluta nel peso per età, altezza per età e nel BMI per età z score a 48 settimane. Gli endpoint addizionali erano rappresentati dalla variazione assoluta nella concentrazione di cloro nel sudore, dal numero di esacerbazioni che hanno richiesto terapia antibiotica endovenosa, dal tempo alla prima esacerbazione, dal valore dell'elastasi fecale, dal tripsinogeno immunoreattivo sierico, e dalla calprotectina fecale a 48 settimane.

Sono stati arruolati nello studio 51 bambini, 35 hanno ricevuto LUM/IVA e 16 hanno ricevuto placebo. Il trattamento con LUM/IVA ha determinato a 48 settimane una riduzione rispetto al basale del punteggio globale alla RM di -1.7 (SD = 6.6), mentre nel gruppo placebo si è osservata una riduzione di -0.3. I pazienti in trattamento con LUM/IVA hanno avuto una riduzione numericamente maggiore rispetto al placebo in termini di consolidamenti, pattern a mosaico, mucus plugging e anomalie della perfusione. Non è stata invece osservata differenza tra i due gruppi in termini di ascessi, sacculazioni, bronchiectasie, e di ispessimento della parete bronchiale. Per quanto riguarda gli endpoints secondari si è osservata una variazione assoluta rispetto al basale nel punteggio dell' $LCI_{2,5}$  a 48 settimane di -0.37 nel gruppo LUM/IVA e di 0.32 nel gruppo placebo. La variazione assoluta media rispetto al valore basale nella concentrazione di cloro nel sudore è stata a 48 settimane di -25 mmol/L nel gruppo LUM/IVA e

di 1 mmol/L nel braccio placebo. Nel gruppo LUM/IVA si è registrato anche un miglioramento numerico dei parametri di crescita e dei biomarcatori della funzione pancreaticca. La frequenza annuale delle riacutizzazioni respiratorie che hanno richiesto trattamento con antibiotici per via orale, endovenosa e inalatoria è stata di 0.75 nel gruppo LUM/IVA e di 1.17 nel gruppo placebo.



Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi più frequenti nel gruppo LUM/IVA e che hanno riguardato più del 15% dei bambini sono stati naso-faringite, riacutizzazione infettiva respiratoria, tosse, rinite, dolore addominale e febbre. L'evento avverso serio più frequente è stata la riacutizzazione infettiva respiratoria (8.6%). L'aumento delle transaminasi si è verificato nell'8.6% dei pazienti in terapia con LUM/IVA ed in

nessun paziente nel gruppo placebo. Non ci sono stati eventi che hanno portato alla sospensione del farmaco, né eventi che abbiano portato alla morte.

**Commento del clinico**

Lo studio ha dimostrato l'efficacia dell'associazione LUM/IVA nel determinare miglioramenti strutturali e funzionali nel polmone, valutati alla RM, di bambini di età tra 2 e 5 anni affetti da FC, dopo 48 settimane di terapia. I benefici di tale trattamento si sono resi evidenti anche in termini di riduzione dell'LCI, di miglioramento della crescita staturale-ponderale, di riduzione della frequenza di riacutizzazioni respiratorie, di riduzione della concentrazione di cloro nel sudore e di miglioramento della funzione pancreaticca. Il profilo di sicurezza di LUM/IVA si è confermato sovrapponibile a quello espresso in studi precedenti. Questi risultati supportano il trattamento precoce con LUM/IVA in bambini dai 2 anni affetti da FC con genotipo F/F.

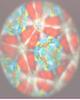
In particolare, nello studio si rende evidente come la RM del polmone rappresenti un utile strumento per valutare la progressione della malattia polmonare in età pediatrica e l'efficacia del trattamento con modulatore. Ad oggi sono numerosi gli studi che hanno dimostrato il ruolo chiave della RM nell'identificare la malattia polmonare precoce già nelle prime fasi della vita ovvero quando la malattia respiratoria non risulta ancora clinicamente evidente e nei bambini nei quali non sia possibile ancora ottenere una valutazione spirometrica. Da considerare che la RM polmonare ha il vantaggio di fornire informazioni strutturali ma anche funzionali che la rendono applicabile sia ai fini di una valutazione di progressione di malattia ma anche in termini di risposta al trattamento antibiotico in corso di riacutizzazioni. Nonostante ciò, l'impiego routinario della RM polmonare nella pratica clinica è possibile solo in pochi Centri di cura FC. Sembrerebbe quindi opportuno un aggiornamento delle linee guida sull'uso delle tecniche di imaging in FC ed auspicare un più diffuso utilizzo della RM come strumento di valutazione della patologia polmonare.

**Calderazzo Maria Adelaide, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale di Lamezia Terme (CZ) (maria.calderazzo@gmail.com)**

**Il commento del metodologo**

Nello studio considerato, al paragrafo sui metodi statistici si leggono i seguenti capoversi:

- “La dimensione del campione proposta di 50 bambini... si basava sul numero di potenziali bambini che si prevedeva fossero disponibili per la partecipazione”.
- “Dato che c'erano informazioni limitate sull'endpoint primario del punteggio globale della risonanza magnetica toracica in questa popolazione di pazienti al momento della progettazione dello studio e che la dimensione del campione si basava sulla fattibilità e non era dimensionata per confronti tra gruppi, sono state condotte analisi bayesiane”.
- La “probabilità a posteriori viene calcolata aggiornando le informazioni precedenti con nuovi dati. La probabilità



*a posteriori bayesiana che LUM/IVA fosse migliore del placebo nel punteggio globale della risonanza magnetica toracica alla settimana 48 è stata calcolata utilizzando una distribuzione normale a priori”.*

- *“Sono state determinate statistiche riassuntive bayesiane, tra cui la differenza media a posteriori bayesiana e i corrispondenti intervalli di credibilità al 95%”.*

*Frequentisti e Bayesiani, due fazioni in lotta...*

Un ricercatore/decisore, che vuole testare un'ipotesi di ricerca, non è tanto interessato

- alla probabilità che si verifichino certi risultati, se è vera una certa ipotesi (esempio: la funzione polmonare è uguale tra i trattati e i non trattati), ma piuttosto
- alla probabilità che tale ipotesi sia vera dati i risultati ottenuti.

Il reverendo Thomas Bayes (1702 – 1761) con il suo celebre teorema ha portato questa “rivoluzione” (da molti ancora oggi non accettata; infatti gli statistici frequentisti considerano che in verità un'ipotesi non possa essere soggetta a probabilità, ma o è vera o è falsa).

Il test dell'ipotesi “classica” presuppone che non vi sia alcuna conoscenza a priori del fenomeno studiato. La statistica Bayesiana, che prende in considerazione anche la conoscenza a priori, permette di passare dall'inferenza intesa come “la probabilità dei risultati data l'ipotesi” alla “probabilità dell'ipotesi dati i risultati”. L'approccio bayesiano dunque

- incorpora le informazioni a priori, con le loro probabilità
- aggiorna le conoscenze, alla luce dei dati osservati, con l'applicazione del teorema di Bayes. In questo modo è possibile ottenere una valutazione aggiornata delle probabilità a posteriori, che rappresentano l'incertezza sui parametri dopo aver acquisito i dati.

Non a caso la diagnostica clinica è tra le più fertili applicazioni del Teorema di Bayes. In presenza di un paziente con una certa sintomatologia, si assegna una probabilità “pre-test” alla presenza di una malattia M; tenendo poi conto dell'esito dei test successivamente eseguiti tale probabilità si modifica (“post-test”) fino ad avvicinarsi nel migliore dei casi a una soglia di “probabile conferma diagnostica” o di “probabile esclusione”. È solo il caso di notare che per un frequentista la malattia in realtà o c'è o non c'è...

Nell'approccio frequentista un intervallo di confidenza al 95% ad esempio di 10–20 significa che, ripetendo il campionamento per un numero elevato di volte, il 95% degli intervalli di confidenza calcolati includerebbe il valore vero del parametro in esame. La probabilità che il parametro sia all'interno di un dato intervallo ad es 10–20) è 1 oppure 0 (il parametro, non casuale, o è all'interno dell'intervallo oppure no). Il parametro è fisso, non può essere considerata una distribuzione di possibili valori.

In statistica bayesiana si utilizza l'intervallo di credibilità. Se questo intervallo al 95% avesse come limiti 10 e 20, il bayesiano sosterebbe che la probabilità che il parametro

studiato sia tra 10 e 20 è pari al 95%.

In generale, gli intervalli di credibilità bayesiani non coincidono con gli intervalli di confidenza in statistica frequentista per il fatto che gli intervalli di credibilità incorporano una informazione specifica sul problema in esame, a partire dalla distribuzione a priori, mentre gli intervalli di confidenza sono basati solo sui dati.

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

## Il commento del ricercatore-specialista

L'articolo riporta i risultati della prima parte (48 settimane) di uno studio di fase 2 condotto in Germania, randomizzato, multicentrico e in doppio cieco, della durata complessiva di 96 settimane. Lo studio ha coinvolto 50 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con Fibrosi Cistica (CF) e genotipo F/F, sottoposti a terapia con Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) o placebo.

I partecipanti sono stati reclutati prima che il trattamento con LUM/IVA fosse disponibile commercialmente o approvato per questa fascia di età (dal 2018 al 2020). Lo studio è stato progettato da Vertex Pharmaceuticals Incorporated in collaborazione con gli autori.

Si tratta del primo studio in cui la risonanza magnetica toracica (MRI) è stata utilizzata come misura di outcome. In particolare, l'endpoint primario di efficacia è rappresentato dal cambiamento assoluto rispetto al basale nel punteggio globale della MRI alla settimana 48. Sulla base dei risultati ottenuti gli autori concludono che il trattamento precoce con LUMA-IVA sia in grado di rallentare la progressione del danno polmonare, e che la risonanza magnetica del torace rappresenti una valida misura di outcome in questo contesto. Nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, valutare la presenza e l'entità del danno polmonare è particolarmente complesso, poiché la spirometria non è sempre praticabile e, in ogni caso, il FEV1 risulta quasi sempre normale. La risonanza magnetica toracica, già ampiamente utilizzata in numerosi studi prospettici e osservazionali su adolescenti e adulti con fibrosi cistica, si è dimostrata uno strumento efficace per valutare le alterazioni funzionali e la progressione della malattia senza esporre i pazienti a radiazioni. Tuttavia, presenta alcuni limiti significativi: è un esame costoso, non disponibile in tutti i centri, e richiede personale specificamente addestrato per l'interpretazione. Il rumore intenso e la durata dell'esame spesso ne compromettono la fattibilità nei pazienti più piccoli, tanto che in questo studio è stato necessario ricorrere alla sedazione.

Per valutare i dati della RMN è stato impiegato il sistema di punteggio semiquantitativo introdotto da Eichinger (Eichinger M, Optazate DE, Kopp-Schneider A, Hintze C, Biederer J, Niemann A, et al. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. Eur J Radiol 2012; 81:1321–1329), che riflette il livello di alterazioni polmonari morfologiche e funzionali. Tra i parametri valutati vi sono bronchiectasie/ addensamento della parete, ostruzione del muco, accessi/ sacculazioni, consolidamento, reperti speciali, pattern a mosaico e alterazioni della perfusione.

Il protocollo utilizzato in questo studio ha incluso alcune sequenze che non acquisiscono immagini in fase

espiratoria. Oltre alla sedazione, è stato previsto l'utilizzo di mezzo di contrasto (mdc) per studiare le aree di ridotta vascolarizzazione, indicative di zone con scarsa ventilazione.

Questo tipo di procedura ha una durata piuttosto lunga, superando i 30 minuti, e i tempi si estendono ulteriormente se si considerano le fasi di sedazione e risveglio. Nel Centro Fibrosi Cistica della Pediatria di Milano, utilizziamo acquisizioni inspiro-espiratorie per rilevare il trapping aereo, analogamente a quanto avviene con la TC. Pochi centri ricorrono all'utilizzo dell'elio iperpolarizzato, una tecnica più precisa ma limitata alla ricerca a causa dei suoi costi elevati. La scelta del protocollo si basa su un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, poiché non esistono linee guida che stabiliscano quale sia la metodologia più appropriata. Nello score qui utilizzato è stata inclusa anche la vascolarizzazione a mosaico, rilevabile sia nelle sequenze di base che nella perfusione con mdc. Tuttavia, le evidenze scientifiche riguardo questo segno in risonanza magnetica sono limitate, e di fatto ricalca la valutazione della perfusione, per la quale il mdc offre maggiore affidabilità. È importante notare che nello score validato di Eichinger la vascolarizzazione a mosaico non è un parametro utilizzato.

Il punteggio massimo nello score di Eichinger è 72, ma raggiungere tale valore è praticamente impossibile. Se si assegna un punteggio doppio alla perfusione, considerando sia quella a mosaico sia quella con mezzo di contrasto, il punteggio complessivo può aumentare rapidamente, poiché si finisce per valutare due volte lo stesso parametro. Nella nostra casistica, ad esempio, manca il dato di perfusione o mosaico; quindi, pur essendo difficile il confronto dei punteggi fra le varie casistiche, il valore di 20 nella coorte di questo studio complessivamente in valore assoluto vale meno rispetto ad altre coorti. Tuttavia, nella nostra esperienza 20 è un punteggio piuttosto alto per bambini così piccoli, sarebbe quindi opportuno fare un'analisi visiva dei diversi parametri e delle loro sedi. È noto che la prima manifestazione della malattia bronchiale sia il 'trapping' aereo, e tutti gli sforzi diagnostici si concentrano proprio su questo aspetto, ad esempio valutando l'espiazione o utilizzando gas iperpolarizzati. Tuttavia, valutare con certezza questo elemento nei bambini piccoli è difficile a causa della mancanza di standardizzazione delle acquisizioni e delle limitazioni legate alla risoluzione spaziale, considerando le ridotte dimensioni dei pazienti.

In merito alla metodologia dello studio, è importante ricordare che eseguire esami sotto sedazione non consente di valutare il polmone in condizioni fisiologiche, poiché la sedazione può causare disventilazioni anche estese, alterando sia la morfologia sia la funzionalità delle aree polmonari coinvolte. Pertanto, riteniamo che i dati qui presentati debbano essere interpretati con estrema cautela, soprattutto tenendo conto della fascia d'età considerata.

Gli autori avevano a disposizione numerosi dati, ma, a causa del numero relativamente basso di alterazioni polmonari osservate, hanno dovuto basarsi principalmente sull'estrapolazione di dati funzionali, per i quali non esistono ancora evidenze certe. Per questo motivo, è sempre necessario associare agli studi un sistema di valutazione funzionale che consenta di confermare i dati ottenuti tramite MRI, soprattutto quando le variazioni non sono evidenti. Gli score forniscono un valore indicativo, ma non esistono cut-off definiti, né fasce di patologia, e gli stessi score possono essere parzialmente soggettivi, basati su esami che possono variare a seconda delle condizioni di acquisizione.

I bambini trattati con LUM/IVA hanno mostrato a 48 settimane un miglioramento dei punteggi nei consolidamenti polmonari, nel pattern a mosaico, nei tappi di muco e nelle anomalie della perfusione rispetto al gruppo placebo. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di accessi/sacculazioni, bronchiectasie/addensamento della parete o in altri risultati specifici.

Valutare se i risultati ottenuti dopo 48 settimane siano sufficienti per determinare l'impatto del farmaco sulla prognosi richiede un'analisi attenta di diversi fattori. Quarantotto settimane rappresentano un periodo significativo, ma che potrebbe non essere sufficiente per valutare pienamente l'impatto a lungo termine sulla prognosi, soprattutto in una fascia di età in cui il danno polmonare, se presente, è comunque quasi sempre modesto. A nostro avviso, per valutare se sia opportuno iniziare il trattamento precoce su tutti i pazienti, è necessario determinare se i benefici osservati si traducono in miglioramenti più a lungo termine nella prognosi della malattia. Ciò è essenziale in questa fascia di età considerando che, con il passare del tempo, aumenta il rischio per i pazienti di acquisire infezioni respiratorie, le quali possono accelerare la progressione del danno polmonare. È comunque sempre più opportuno valutare attentamente la necessità del trattamento, così come il momento più appropriato per iniziarlo, in base alle specificità di ciascun singolo caso.

Lo studio suggerisce anche l'utilità della risonanza magnetica toracica per valutare i benefici del trattamento nei bambini in età prescolare. Tuttavia, al di là dei problemi tecnici già menzionati, riteniamo che non sia giustificato sottoporre bambini con compromissione respiratoria lieve a sedazioni e somministrazioni ripetute di mezzo di contrasto, considerando il rischio di accumulo nei nuclei della base. Pur essendo uno strumento estremamente valido, la risonanza magnetica toracica non è un esame standardizzato né facilmente replicabile in modo identico in ogni acquisizione. Il suo impiego deve tenere conto delle specifiche limitazioni, come problemi legati al segnale sul polmone dovuti alla presenza di aria, alla risoluzione spaziale e ai tempi di acquisizione, che ne riducono l'adeguatezza per lo studio dei bambini più piccoli.

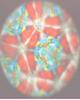
Gli endpoint secondari dello studio comprendevano, oltre ai parametri comunemente considerati negli studi sull'argomento, anche la variazione assoluta del LCI 2.5. Sebbene richieda attrezzature specifiche, personale qualificato e tempi di esecuzione relativamente lunghi, il LCI rappresenta uno strumento utile sia per valutare l'entità del danno polmonare che l'efficacia di un trattamento. Infatti, richiede solo una cooperazione passiva e una respirazione a volume corrente, che lo rende fattibile anche per i bambini della fascia di età considerata, e soprattutto non è invasivo, risultando quindi complessivamente uno strumento meno preciso ma più accettabile rispetto alla risonanza magnetica.

**Daccò Valeria, CRR Fibrosi Cistica – Sezione Pediatrica, Milano**

([valeria.dacco@policlinico.mi.it](mailto:valeria.dacco@policlinico.mi.it))

**Borzani Irene, Radiologia Pediatrica, Milano**

([irene.borzani@policlinico.mi.it](mailto:irene.borzani@policlinico.mi.it))



# IMPACT OF 1-YEAR SUPPLEMENTATION WITH HIGH-RICH DOCOSAHEXAENOIC ACID (DHA) ON CLINICAL VARIABLES AND INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PEDIATRIC CYSTIC FIBROSIS: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CONTROLLED TRIAL

Ayats-Vidal R, Bosque-Garcia M, Cordobilla B, Asencio-De la Cruz O, Garcia-Gonzales M, Loureda-Perez S, Fernandez-Lopez E, Robert-Barriocanal E, Valiente-Planas A, Domingo JC

Nutrients 2024; 16:970 (doi: 10.3390/nu16070970)

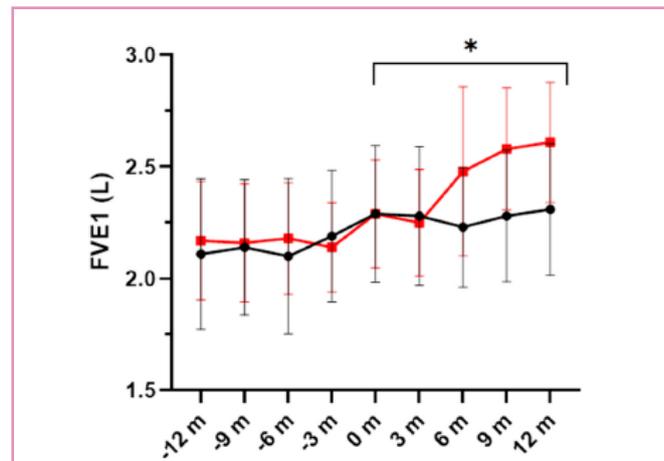
## Riassunto dello studio

Studio randomizzato, placebo controllato, doppio cieco, monocentrico finalizzato a valutare gli effetti della supplementazione di DHA alla dose di 50 mg/kg/die per 12 mesi in pazienti pediatrici dai 6 ai 18 anni, affetti da FC, con FEV1 > 40%, su variabili antropometriche, respiratorie ed infiammatorie.

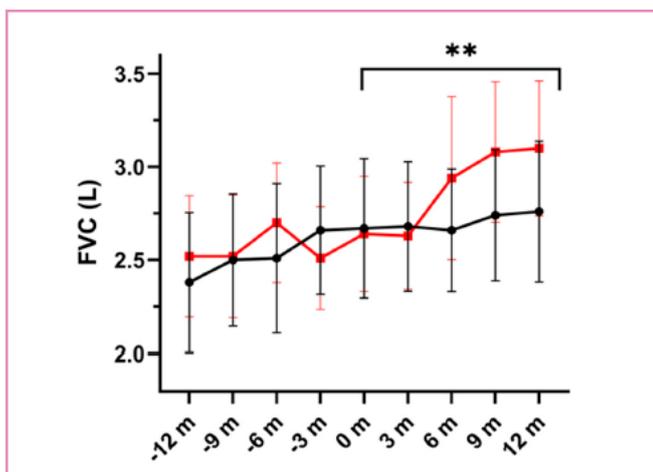
Sono stati inclusi nello studio 22 pazienti affetti da FC, 11 nel braccio DHA e 11 nel braccio placebo. L'età media dei partecipanti allo studio è stata di 11.7 anni. Sono stati esclusi pazienti già in trattamento con DHA, pazienti in trattamento con modulatori del CFTR, pazienti in trattamento con steroidi sistemici e/o FANS nelle 2-4 settimane precedenti lo studio e pazienti in ossigenoterapia.

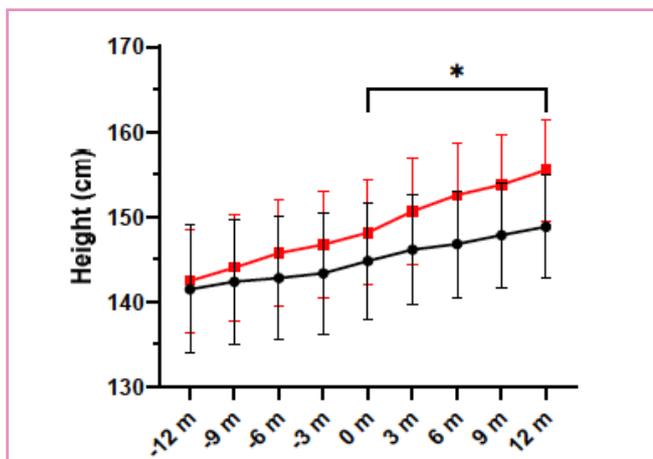
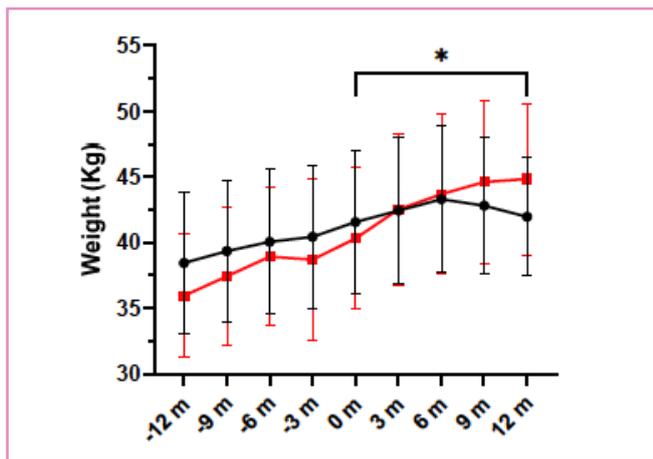
L'obiettivo primario dello studio è stato il confronto tra variabili cliniche quali funzione respiratoria e frequenza delle riacutizzazioni, e variabili antropometriche, tra il gruppo in trattamento con DHA ed il gruppo placebo. Gli obiettivi secondari hanno incluso il confronto tra i due gruppi di alcuni biomarcatori infiammatori nel sangue, nell'espettorato indotto e nelle feci.

Nel gruppo DHA, 4 pazienti sono stati persi al follow up; 7 pazienti hanno concluso lo studio. Nel gruppo placebo 1 paziente è stato perso al follow up ed un altro ha iniziato terapia con modulatore del CFTR; 9 pazienti hanno concluso lo studio. Il 63.6 % dei pazienti in DHA presentava insufficienza pancreatica verso il 45.5 % dei pazienti nel gruppo placebo. Nessun paziente che ha partecipato allo studio aveva malattia epatica FC correlata o diabete.



Per quanto riguarda le variabili respiratorie, nel gruppo DHA si è osservato un aumento significativo dell'FVC, espresso in litri ( $p=0.004$ ), e del FEV1, espresso in litri ( $p=0.044$ ), rispetto al placebo. L'analisi dell'FVC e del FEV1 espressi come % del predetto invece non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi è stata osservata in termini di FEF25-75. La mediana del numero di esacerbazioni nel gruppo placebo, durante lo studio, si è confermata essere di 2 esacerbazioni per anno ( $p=0.785$ ), come era stato nell'anno precedente mentre nel gruppo DHA la mediana del numero di esacerbazioni durante lo studio si è ridotta ad 1 riacutizzazione/anno, a differenza delle 2 riacutizzazioni/anno dell'anno precedente lo studio ( $p=0.492$ ). Nel gruppo DHA è stato osservato un aumento di peso statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo ( $p=0.034$ ). In relazione all'altezza, si è osservato un aumento statisticamente significativo nel gruppo DHA verso il gruppo placebo ( $p=0.026$ ). Nessuna differenza significativa si è osservata in termini di BMI.





Non sono state osservate differenze significative nella cellularità e nei valori di elastasi neutrofila nell'espettorato. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi è stata osservata nei valori di resolvina D1, TNF-alfa ed IL-8 misurati nell'espettorato e nel sangue. I valori di calprotectina fecale sono risultati ridotti a fine studio in entrambi i gruppi senza differenze significative tra gruppo DHA e gruppo placebo. Il trattamento con DHA è stato ben tollerato e si è registrato un unico caso di infezione da Giardia lamblia nel gruppo DHA che è stato interpretato come non correlato al trattamento.

### Commento del clinico

Come è noto l'infiammazione cronica è uno dei meccanismi responsabili della mortalità in FC e l'armamentario terapeutico disponibile per aggredire l'infiammazione risulta estremamente carente se si escludono i farmaci steroidei ed i FANS.

Gli acidi grassi Omega 3 (EPA e DHA) esercitano un ruolo importante nella risposta antinfiammatoria inducendo la riduzione della produzione di mediatori pro-infiammatori (resolvine, protectine). Alcuni studi hanno dimostrato un basso livello di acidi grassi omega 3 nei pazienti affetti da FC. Il potenziale ruolo antinfiammatorio che gli acidi grassi omega possono esercitare in FC è alla base dell'attuale impiego nella pratica clinica.

Questo studio fornisce dati positivi rispetto all'effetto che la supplementazione di DHA può avere sulla funzione respiratoria e sulla crescita staturo-ponderale della popolazione pediatrica FC; tuttavia, non trova riscontro sul piano biochimico non dimostrando effetti sui mediatori

dell'infiammazione presi in considerazione e che sarebbero alla base del razionale per il quale il DHA viene utilizzato.

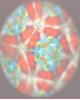
Considerato l'esiguo numero di pazienti coinvolti possiamo concludere affermando che lo studio in oggetto depone a favore di un impiego clinico del DHA in FC, la cui assunzione regolare può fornire benefici a questi pazienti; tuttavia, le evidenze ad oggi disponibili sono ancora limitate e studi clinici randomizzati controllati più a lungo termine sono necessari per confermare l'efficacia della supplementazione con DHA oltre che a stabilirne il dosaggio e la durata del trattamento.

**Calderazzo Maria Adelaide, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale di Lamezia Terme (CZ)**  
(maria.calderazzo@gmail.com)

### Il parere del metodologo

Lo studio presenta a mio giudizio numerosi punti critici per quanto riguarda l'aspetto metodologico:

- Si afferma "l'endpoint primario dello studio era il confronto, tra il gruppo DHA e il gruppo placebo, delle variazioni delle variabili cliniche (funzione respiratoria, tassi di esacerbazione e parametri antropometrici) durante il periodo di studio." Ora, l'outcome primario di uno studio è per definizione uno solo, in rari casi si assumono due "co-primary outcomes". Non è possibile prevedere tutti questi endpoint primari. Anche perché poi si cade nel problema dei test multipli: citando solo le tabelle presentate, vengono riportati
  - 6 test in tab 3,
  - 4 test in tab 4,
  - 8 test in tab 5
  - 2 test in tab 6 (e altrettanti "p-value")
- A proposito di p-value, non è corretto riportare i valori di p nella tabella 2 ("Demographic, anthropometric, and clinical characteristics, and usual medication of the study population."). Il valore di p indica la probabilità di ottenere quei risultati per caso; in questo abbiamo la certezza che sono stati ottenuti per caso, visto che si è proceduto a randomizzare! Inoltre, si dice che "I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale secondo un rapporto 1:1 utilizzando uno schema a blocchi permutati, in cui ogni blocco conteneva 4 o 6 soggetti." Ma allora come si spiega che nel gruppo DHA si hanno 7 maschi su 11 e nel gruppo placebo 3 su 11? I blocchi servono a garantire una bilanciatura tra i due gruppi...
- "La dimensione del campione è stata calcolata in base ai dati di uno studio di coorte longitudinale su 35 bambini con FC sottoposti ad analisi di induzione dell'espettorato annualmente per 3 anni, in cui un aumento di un'unità (log) di NE (elastasi neutrofila) corrispondeva a un calo previsto dell'1,1% all'anno di FEV1 [27]. Sulla base di un calo previsto del 2% all'anno di FEV1, come peggioramento previsto"



della funzionalità polmonare, sono stati considerati pazienti con un aumento (log) di almeno 1,82 unità di NE. Questa definizione, apparentemente basata su un outcome surrogato, appare quanto meno opaca

- “Accettando un rischio alfa del 5% e un rischio beta inferiore al 20% in un contrasto bilaterale, sarebbero necessari 22 partecipanti per gruppo per rilevare una differenza del 40% tra i gruppi di studio”. Differenza del 40% di che? Del delta FEV1? E perché invece dei 22 soggetti per gruppo ne hanno arruolati soltanto 11 per gruppo? Per difficoltà nel reperire i pazienti? Sarebbe sempre augurabile condurre delle multicentriche... Da notare che degli 11 soggetti assegnati al DHA ben 4 hanno abbandonato lo studio, e 2 nel gruppo placebo.

Questi limiti metodologici tendono a inficiare uno studio di per sé interessante e utile ai pazienti.

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

### Il commento del ricercatore-specialista

Gli AA della pubblicazione rappresentano diverse specialistiche, tutti con alta competenza in specifiche problematiche nutrizionali su modelli di patologie che coinvolgono la crescita o altri deficit nutrizionali.

In questo progetto però gli AA si confrontano con una patologia molto più complessa e difficile come la Fibrosi Cistica (FC) in cui, tra l'altro l'assenza di secreto pancreatico sin dalla nascita (anzi a volte anche in fase gestazionale) può determinare carenze nutrizionali significative, quindi malnutrizione, ridotta crescita pondo-staturale e soprattutto carenze specifiche paziente-correlate.

Sono state descritte altrettanto importanti deficit che possono coinvolgere il metabolismo del soggetto aumentando il danno di organi (vedi fegato, polmone, vie respiratorie e seni paranasali) danneggiati anche da infezioni batteriche spesso multiresistenti. Questa premessa è importante per sottolineare le criticità fisiopatologiche e metaboliche che coinvolgono la malattia FC che può esprimersi in una ampia varietà di patologie multiorgano in cui le infezioni delle vie respiratorie e il rischio di malnutrizione ancora oggi rappresentano la maggiore criticità clinica.

La rivoluzione nel trattamento della Fibrosi Cistica è iniziata con l'identificazione del gene responsabile (CFTR) e, soprattutto, per merito delle innovazioni tecnologiche e scientifiche, che hanno permesso di definire l'identità genetica di ogni paziente, passando da una terapia sintomatica e preventiva ad una terapia genica. Il gene CFTR comprende oltre 2.000 potenziali mutazioni, le vere responsabili delle differenti espressioni cliniche paziente-specifiche.

È evidente che l'ampia eterogeneità genetica del gene CFTR è alla base della ampia differenza metabolica e di espressione clinica tra i diversi pazienti.

La ricerca scientifica prima e l'avvento della terapia con modulatori genici mutazione-specifici ha dimostrato il

ruolo terapeutico delle nuove molecole e quindi farmaci mutazione-correlati, chiamati “modulatori genici”, capaci di dare la risposta terapeutica specifica e utile al paziente. “Valutare” l'effetto terapeutico del DHA soprattutto sui pazienti con FC senza tener conto di questa premessa, potrebbe essere non sufficiente/veritiero/esaustivo vista l'enorme variabilità genetica: è quindi essenziale una corretta selezione/descrizione del campione di pazienti CF attraverso la suddivisione in classi di mutazioni presenti nei pazienti selezionati! (la scienza riconosce 7 gruppi di mutazioni differenti, valutate in base al loro ruolo funzionale)! Il progetto è stato strutturato secondo le classiche regole scientifiche (randomizzato, controllato, doppio cieco con placebo) ma non tipizzando i pazienti in base alle mutazioni del CFTR identificate e alla presenza o no di insufficienza pancreatica. È inevitabile per studi su base metabolica poter contare su un numero significativo di pazienti: in questo progetto gli autori selezionano un campione di soli 22 pazienti (11 pazienti con terapia con DHA, 11 pazienti con placebo). Nonostante i risultati statisticamente positivi dell'incremento del FEV1 nei pazienti con assunzione di DHA, è inevitabile porsi dei dubbi.

Per esempio, non viene riportata nessuna informazione sulla presenza di sufficienza o insufficienza pancreatica dei pazienti selezionati. Inoltre la “risposta positiva” che viene sottolineata “nella crescita anche staturale” potrebbe avere altre motivazioni: si tratta di pazienti quasi tutti pre-adolescenti, quindi un periodo storico “positivo” in relazione alla crescita staturale anche se gli AA sottolineano di aver escluso pazienti in fase pre- e post- pubertà!

Non meravigliano neppure le ridotte esacerbazioni infettive polmonari, l'incremento del FVC, del FEV1 riportati come risposta positiva in terapia con DHA (rispetto al placebo): il trial richiede controlli clinici ravvicinati e questo potrebbe favorire la compliance del paziente e la famiglia e quindi maggiore prevenzione delle infezioni polmonari.

Naturalmente tutti noi sappiamo che l'integratore omega-3 ha un effetto anche antinfiammatorio dimostrato in diversi modelli clinici, compresa la FC. Già Farrell nel 1985 identificava una alterazione degli acidi grassi in FC ma l'arrivo terapeutico degli enzimi digestivi gastroresistenti (amilasi/lipasi/tripsina) estratti dai pancreas dei maiali ha favorito una adeguata digestione ed assorbimento intestinale di proteine, zuccheri e grassi anche nei pazienti con FC, favorendo una normale crescita pondo-staturale se associati ad un ottimo controllo dell'infezione /infiammazione polmonare

Sicuramente l'insufficienza pancreatica se non trattata adeguatamente sin dai primi giorni di vita può determinare una evoluzione di squilibrio metabolico carenziale. Nonostante la presenza di una terapia genica paziente specifico gli studi sul metabolismo dei pazienti con FC ed insufficienza pancreatica possono avere ancora un ruolo significativo nelle varie fasi della crescita per definire con maggiore appropriatezza i fabbisogni nutrizionali/metabolici comparando i pazienti con sufficienza pancreatica con FC senza insufficienza pancreatica oppure con correlazione genica. È inevitabile però che studi di questo genere richiedono per la FC (comunque una malattia rara) studi multicentrici, i soli in grado di aggregare una casistica adeguata!

**Lucidi Vincenzina, Roma**  
(vincenzina.lucidi@gmail.com)



# MEDICINA DELLE EVIDENZE

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

## CFDB – WWW.CFDB.EU - FAQ

### Che cosa è CFDB - Cystic Fibrosis DataBase [www.cfdb.eu](http://www.cfdb.eu)

è una raccolta di quasi 1.400 articoli sulla **efficacia clinica degli interventi in fibrosi cistica (FC)**. È attivo dal 2011, finanziato dalla Fondazione per la Ricerca in Fibrosi Cistica.

È strutturato in un **sito web – [www.cfdb.eu](http://www.cfdb.eu)** - accessibile **gratuitamente**. Il sito ha un aspetto estetico e grafico abbastanza gradevole ed un accesso ed una funzionalità intuitivi e di semplice utilizzo; è completamente compatibile con i dispositivi mobili, smartphone e tablet. Inoltre, è attiva una campagna Google di estensione mondiale, finalizzata a far conoscere il nostro sito attraverso i motori di ricerca e dunque ad incrementare gli accessi.

### A chi può essere utile?

- ai **medici** che desiderino conoscere l'efficacia degli interventi (ad esempio: quale schema di terapia antibiotica utilizzare, quali farmaci per l'infiammazione, quale terapia fisica e molto altro);
- ai **ricercatori**, che grazie a CFDB possono documentarsi rapidamente sullo stato dell'arte in alcune aree calde della ricerca in FC;
- ai **pazienti** ed ai loro **familiari**: seppur non ideato per un accesso a non esperti, il database è comunque comprensibile se si ha conoscenza della lingua inglese e della modalità di selezione degli articoli.

### Come funziona?

CFDB offre a tutti la possibilità di:

- eseguire una **interrogazione** per parole chiave o di testo libero, per autore, per anno;
- **consultare cinquanta schede tematiche** riassuntive, su altrettanti temi clinici rilevanti in FC, che sintetizzano criticamente da un lato lo stato dell'arte delle evidenze disponibili ("What is known"), dall'altro quali aspetti sono ancora da chiarire con la ricerca futura. Queste schede sono realizzate e aggiornate dai medici che collaborano al progetto CFDB.

### Perché un database in più? Non è sufficiente Medline?

I normali database vengono alimentati con sistemi semi-automatici, attraverso il continuo aggiornamento di articoli contenuti su riviste bio-mediche. Spesso sovrabbondano di citazioni improprie o non pertinenti. CFDB viene invece aggiornato manualmente da professionisti esperti in Fibrosi Cistica, inserendo soltanto citazioni di articoli che abbiano a che fare con l'efficacia clinica di interventi in FC, selezionati secondo precisi criteri di inclusione / esclusione

### Quale è la caratteristica principale di CFDB?

Criterio guida del CFDB: studi (citazioni) sull'efficacia clinica\* degli interventi\*\* in FC

\*Efficacia clinica: ricerche condotte con pazienti (e non su molecole, meccanismi cellulari, ipotesi pre-cliniche), in cui vengano studiati interventi\*\* attraverso esiti di natura clinica (esempio, funzionalità respiratoria, test del sudore, qualità della vita, ecc)

\*\* Interventi: terapeutici o preventivi farmacologici o non farmacologici (diagnosi, dieta, fisioterapia, dispositivi ed approcci fisioterapici, psicologici, educativi, organizzativi, ecc)



## Che cosa contiene?

Il Database (al 20 agosto 2024), contiene in forma di citazione e riassunto 1374 documenti così suddivisi:

- Revisioni Sistematiche Cochrane (106 terminate + 3 Revisioni in corso)
- Altre Revisioni (36)
- Report di Health Technology Assessment (35)
- Revisioni di studi economici (13)
- Studi randomizzati e controllati (RCT) pubblicati (913)
- Studi non randomizzati, pubblicati (185)
- Abstract di Congressi (11)
- Studi in corso (ongoing): 51 da [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) e 21 da altri registri (vedi sotto)

Vengono selezionati mensilmente gli articoli da includere, secondo i seguenti criteri

### Studi inclusi:

- Revisioni sistematiche CDSR, ultima edizione
- Altre revisioni Cochrane (DARE, HTA, revisioni economiche)
- Studi primari da PubMed. Per farmaci: solo studi randomizzati e controllati, per interventi non farmacologici anche disegni di tipo osservazionale. Qualche eccezione: studi sui farmaci nei pazienti trapiantati anche se non randomizzati, studi di real life effectiveness di farmaci
- Abstract di congressi (da Cochrane Library)
- Ongoing trials da registri (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>), <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>),
- Ongoing trials di fase 2, 3, 4
- Ongoing trials di tipo interventistico, con disegno parallelo e con randomizzazione

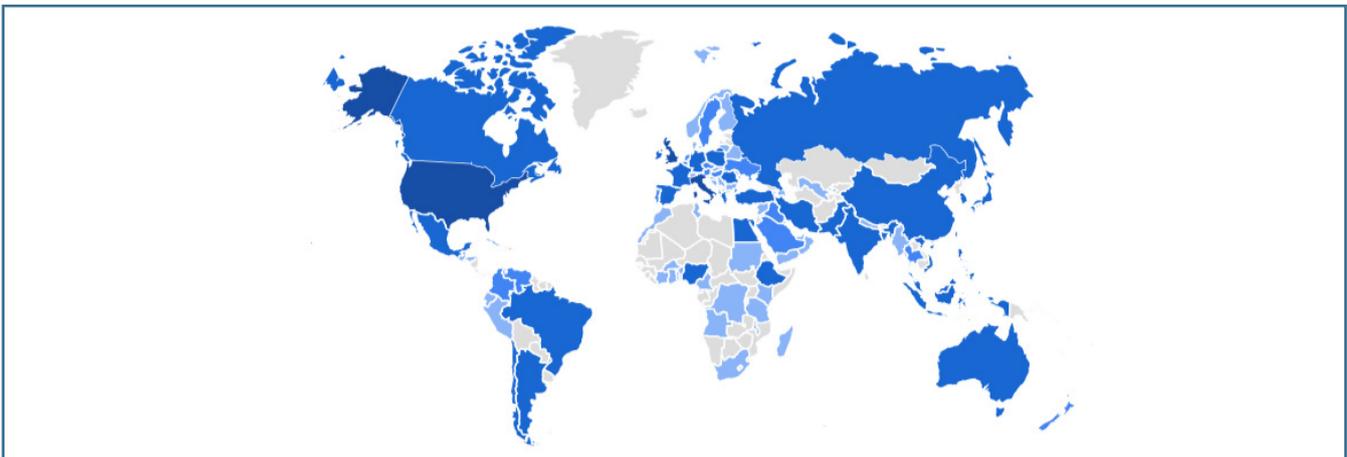
CFDB contiene tutte le revisioni e tutti gli studi pubblicati (senza limite di data). CFDB contiene gli abstract di congressi e ongoing trials solo degli ultimi 10 anni.

### Studi esclusi:

- Vecchie versioni di revisioni;
- Studi non prettamente di efficacia clinica (studi pre-clinici, studi aventi per outcome solo parametri di fisiopatologia o di laboratorio, studi sulla farmacocinetica o solo sulla tossicità dei farmaci, studi su eziologia o su associazioni tra fattori di rischio, studi su prevalenza o incidenza di FC, editoriali, lettere, ecc);
- Linee guida;
- Studi ongoing di fase I, Studi ongoing osservazionali, o interventistici ma con single group assignment;
- Protocolli di studi, pubblicati in PubMed ma non ancora terminati;
- Studi eseguiti su più malattie, tra le quali la FC;
- Abstract di congressi e ongoing trials vecchi di più di 10 anni.

## Chi consulta CFDB?

Nell'ultimo anno (21 agosto 2023 – 20 agosto 2024) CFDB ha avuto circa 14.000 visite da parte di 702 utenti. IL 20,7% di questi provenienti dall'Italia; seguono USA (17,7%), UK, India, Germania, Brasile, Turchia, Giappone, Spagna, Argentina, per citare i primi 10 stati (in totale il 60% circa degli utenti). La mappa seguente rende bene l'idea della diffusione di CFDB.



Il sito viene visitato anche tramite mobile (22% delle visite totali) e non solo da personal computer.

**Le 50 schede tematiche**

| Nome  | Categoria   |
|---|---|
| Screening in cystic fibrosis                          | Prevention  |
| General nutrition recommendations in cystic fibros... | Diet  |
| Calorie supplements in cystic fibrosis                | "   |
| Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fi... | Pancreatic enzyme supplementation                     |
| Agents which reduce gastric acidity in cystic fibr... | "   |
| Vitamin D supplementation                             | Vitamin - mineral and other supplementation           |
| A, E, K vitamins supplementation                      | "   |
| Antioxidants in cystic fibrosis                       | "   |
| Omega-3 fatty acids, zinc and probiotics supplemen... | "   |
| Exercise and physical training in cystic fibrosis     | Physical therapy                                      |
| Chest physical therapy in cystic fibrosis             | "   |
| Oscillating devices in cystic fibrosis                | "   |
| Active cycle of breathing technique in cystic fibr... | "   |
| Positive expiratory pressure in cystic fibrosis       | "   |
| Non-invasive ventilation (NIV)                        | Non Invasive Ventilation                              |
| Oxygen therapy  | O2 therapy  |
| Psychological interventions for cystic fibrosis pa... | Counseling  |
| Chronic use of dornase alfa (pulmozyme) in patient... | Inhaled medication other than antibiotics             |
| Chronic use of inhaled hypertonic saline              | "   |
| Inhaled bronchodilators                               | "   |
| Inhaled antibiotics in cystic fibrosis                | Antibiotics for prevention of respiratory exacerba... |
| Antibiotic treatment of early pseudomonas aerugin...  | "   |
| Prophylactic use of oral antistaphylococcal antibi... | "   |
| Scheduled antibiotics every 3-4 months / symptom-b... | "   |
| MRSA eradication in CF                                | "   |
| Antibiotics for pulmonary exacerbations               | Antibiotics for pulmonary exacerbations               |
| Antibiotic treatment for stentrophomonas maltophi...  | "   |
| Mycobacteria in cystic fibrosis                       | Therapy for lung infection by agent other than bac... |
| Fungi in cystic fibrosis                              | "   |
| Azithromycin  | Anti-inflammatory therapy                             |
| Oral steroids in cystic fibrosis                      | "   |
| Inhaled corticosteroids                               | "   |
| Non-steroidal anti-inflammatory therapy               | "   |
| Palivizumab for the prevention of rsv infection in... | Immunizations   |
| Vaccination program in cystic fibrosis                | "   |
| Pneumothorax in cystic fibrosis                       | Bronchopulmonary complications therapy                |
| Hemoptysis in cystic fibrosis                         | "   |
| Allergic bronchopulmonary aspergillosis (abpa) in...  | "   |
| Pancreatitis in cystic fibrosis                       | Gastrointestinal complications therapy                |
| Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis              | "   |
| Liver diseases  | Hepathobiliary therapy                                |
| Abnormal glucose metabolism therapy                   | Abnormal glucose metabolism -CFRD- IGT therapy-       |
| Bisphosphonate therapy                                | Osteoporosis-osteopenia therapy                       |
| Sinusitis therapy                                     | Otorinolaryngologic therapy                           |
| Nasal polyposis therapy                               | "   |
| Arthropathy therapy                                   | Management of osteo arthritis                         |
| Growth hormone therapy                                | Other interventions                                   |
| Lung transplantation                                  | Lung transplantation                                  |
| CFTR modulators therapy                               | CFTR therapy  |
| Gene therapy  | Gene therapy  |

**Punti di forza e criticità di CFDB**

Questo strumento di semplice e rapido utilizzo presenta dei punti di forza ma anche di debolezza.

**Punti di forza:** il team di professionisti FC che gestisce CFDB è un team che collabora ormai da 13 anni ed è quindi ben collaudato; questo strumento è costantemente aggiornato e contiene informazioni ristrette ad un ambito specifico: efficacia clinica degli interventi in fibrosi cistica. Lo strumento è accessibile via web con qualsiasi dispositivo; il suo utilizzo è intuitivo e fornisce due livelli di ricerca: per studi o per temi. Lo strumento è in lingua inglese, lingua ormai riconosciuta a livello internazionale per la ricerca e le scienze biomediche.

**Criticità:** le schede tematiche andrebbero ampliate così da poter includere studi attualmente di difficile collocazione. Inoltre, la lingua inglese, punto di forza in quanto qualifica CFDB a livello internazionale, può essere un ostacolo per coloro che non la padroneggiano.

**Altre domande?...**

Infine, preme qui ricordare che ogni suggerimento, critica, consiglio proveniente dagli utenti sarebbe molto ben accetto, così da rendere CFDB uno strumento ancora più duttile ed efficace. A questo fine può essere utile la sezione Contatti che propone la possibilità di discutere via email.

**R. Buzzetti, N. Cirilli, V. Raia, D. Salvatore, A. Daniele - CFDB**  
**(robuzze@gmail.com)**

# CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: F. Ascenzoni



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

Le nuove terapie ad alta efficacia, in particolare la triplice combinazione di modulatori della CFTR Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI/Kaftrio) hanno cambiato la malattia della fibrosi cistica (FC) per molte persone con FC. Tuttavia, mentre i sintomi respiratori sono migliorati, persistono le infezioni polmonari da *Pseudomonas aeruginosa*. In particolare, ci si chiede se e come *P. aeruginosa* risponda ai cambiamenti indotti dalla terapia. Armbruster e collaboratori, nel loro recentissimo lavoro che vi raccontiamo, hanno esaminato le popolazioni batteriche del tratto respiratorio con metodi molecolari mettendo in luce, non solo la persistenza di *P. aeruginosa*, ma anche una sua continua evoluzione in risposta al Kaftrio.

Fiorentina Ascenzoni

## Persistence and evolution of *Pseudomonas aeruginosa* following initiation of highly effective modulator therapy in cystic fibrosis

Armbruster CR, Hilliam YK, Zemke AC, Atteih S, Marshall CW, Moore J, Koirala J, Krainz L, Gaston JR, Lee SE, Cooper VS, Bomberger JM.

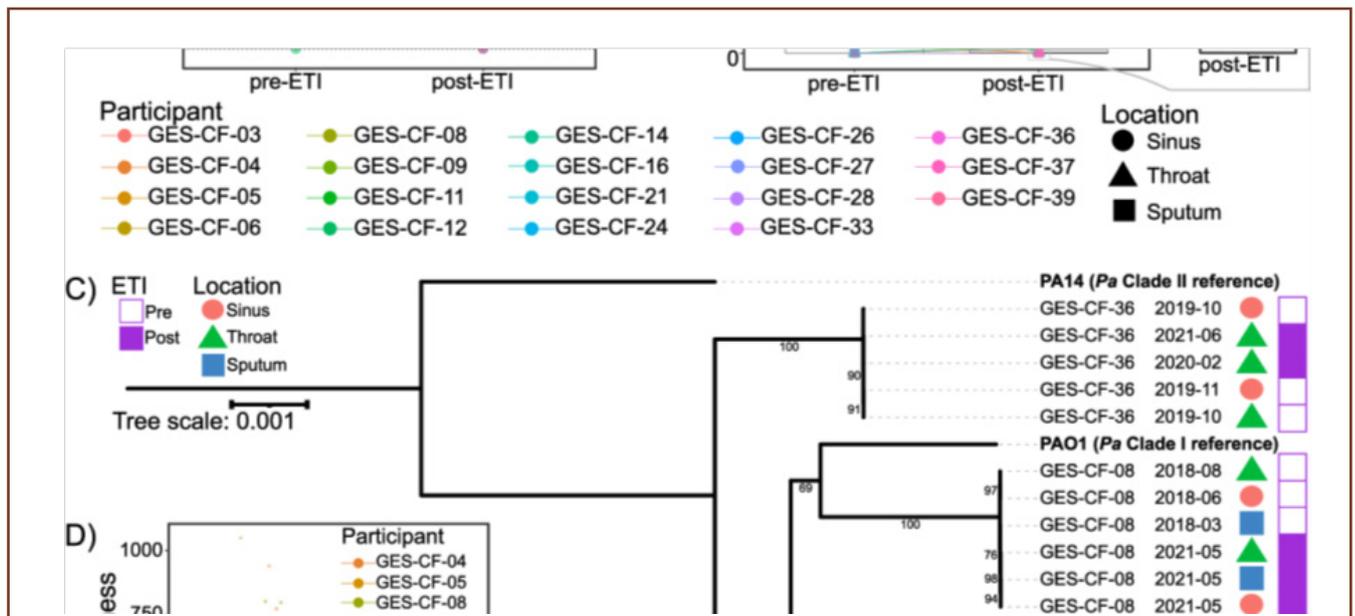
*mBio*. 2024 May 8; 15(5):e0051924. doi: 10.1128/mbio.00519-24

La terapia ad alta efficacia basata sulla combinazione di tre modulatori della CFTR, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI/Kaftrio), è ora approvata per oltre il 90% degli adulti affetti da fibrosi cistica. Il Kaftrio riduce drasticamente i sintomi delle vie respiratorie superiori e inferiori e migliora la funzionalità polmonare. Tuttavia, non è chiaro se questo miglioramento porta anche a una eradicazione delle infezioni batteriche nelle vie aeree (1–3). Uno studio precedente ha mostrato come *P. aeruginosa* non veniva eradicato in soggetti trattati con la monoterapia con Ivacaftor, che tuttavia mostravano un miglioramento dei sintomi respiratori (4). Inoltre, si dimostrò che gli individui erano rimasti infettati con lo stesso ceppo di *P. aeruginosa*.

Una sfida di questa nuova era è che molti pazienti con FC non riescono a produrre l'espettorato necessario per monitorare la presenza di infezioni batteriche. Per superare a questa difficoltà, si possono utilizzare tecniche molecolari di sequenziamento genico, ovvero di singoli geni, e dei genomi (l'intero genoma delle varie popolazioni batteriche) che sono molto sensibili e indipendenti dalla coltivazione in laboratorio dei batteri (5). In questo lavoro gli autori utilizzano questo approccio, per determinare se *P. aeruginosa* persiste nel tratto respiratorio dei pazienti con FC dopo l'inizio dell'ETI e come esso si evolve per persistere nella nuova nicchia caratterizzata da una CFTR corretta.

I campioni per lo studio sono stati raccolti da 19 adulti con FC, prima e dopo l'inizio della terapia. Sono stati effettuati tamponi nasali, ed è stato raccolto lo sputo spontaneo. Per i partecipanti non in grado di produrre espettorato, venivano raccolti tamponi faringei. In tutti i casi, sono stati effettuati due tamponi, uno per il sequenziamento del gene rRNA 16S e l'altro per la coltura batterica. In 16 individui su 19, dopo la terapia, erano disponibili solo tamponi nasali e/o faringei perché questi individui non erano più in grado di espettorare spontaneamente.

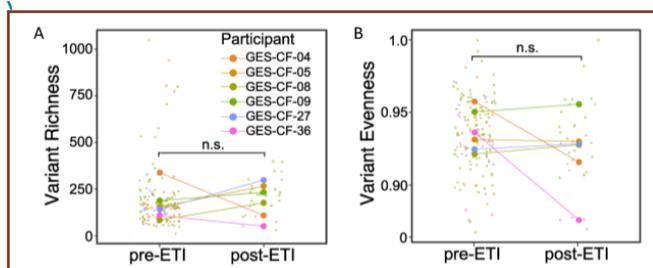
Il primo risultato che ci viene mostrato riguarda la carica batterica totale, misurata attraverso il sequenziamento dell'amplicone 16S, che è risultata più bassa negli individui post-ETI, con *P. aeruginosa* che tuttavia restava rilevabile in 18 su 19 individui (Fig. 1A e 1B). L'effettiva presenza di *P. aeruginosa* è stata ulteriormente confermata con il sequenziamento di altri geni specifici di questo batterio.



**Figura 1.** *P. aeruginosa* persiste nelle vie respiratorie di soggetti FC dopo l'inizio della terapia con ETI. Nel pannello A è riportata la carica batterica totale come numero medio di geni 16S. In B si riporta la percentuale dei ceppi di *Pseudomonas* nella carica batterica totale; il riquadro mostra un ingrandimento della parte bassa del grafico che evidenzia la presenza di *Pseudomonas*. I diversi soggetti da cui sono stati prelevati i campioni sono rappresentati dai diversi colori; la forma dei simboli indica la sede del prelievo.

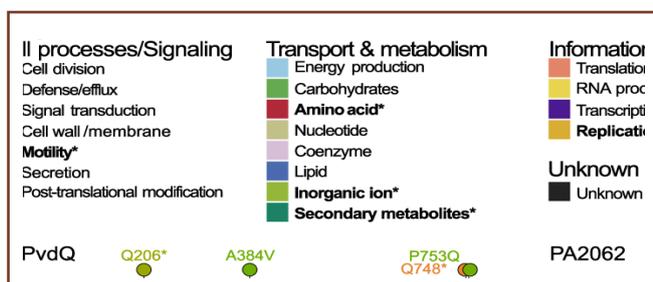
Successivamente gli autori hanno cercato di determinare se i soggetti FC post-ETI rimanessero infettati dagli stessi ceppi di *P. aeruginosa* che ospitavano prima dell'ETI oppure, se avessero acquisito nuovi ceppi dall'ambiente. *P. aeruginosa* è stato quindi coltivato dagli appositi campioni respiratori pre- e post-ETI in sette individui e sottoposto a sequenziamento dell'intero genoma. Le analisi filogenomiche hanno rivelato che sei dei sette individui erano rimasti infettati dallo stesso *P. aeruginosa* pre-ETI. In un individuo, le popolazioni di *P. aeruginosa* si erano divise in due gruppi separati prima dell'ETI, uno solo dei quali venne identificato dopo l'ETI. È possibile che la terapia abbia favorito la persistenza di solo uno dei due gruppi, anche se non si può escludere che il gruppo non rilevato sia rimasto a livelli molto bassi e quindi non rilevabili. In due partecipanti sono stati rilevati nuovi ceppi: un soggetto mostrava una sostituzione del ceppo di *P. aeruginosa* in coincidenza con l'inizio dell'ETI; il secondo soggetto mostra l'acquisizione di un nuovo ceppo ed il mantenimento del ceppo pre-ETI. Nel complesso, la maggior parte dei soggetti esaminati aveva mantenuto la propria linea genetica originale di *P. aeruginosa* dopo aver iniziato la terapia ETI.

Considerato ciò, ci si è chiesto se e come i cambiamenti nelle vie aeree post-ETI alterano il corso dell'evoluzione in queste popolazioni persistenti di *P. aeruginosa*. Una prima ipotesi poteva essere quella di una perdita di diversità genetica dovuta al brusco cambiamento dell'ambiente delle vie aeree post-ETI. Con sorpresa degli autori, non sono state trovate differenze significative nella ricchezza di SNP (conta delle varianti) o nell'uniformità (distribuzione delle varianti nelle popolazioni) delle



**Figura 2.** Ricchezza (pannello A) e uniformità (pannello B) delle varianti genetiche nelle popolazioni di *P. aeruginosa* pre- e post-ETI. Le analisi statistiche mostrano che non ci sono differenze significative (n.s.) tra i gruppi pre- e post-ETI.

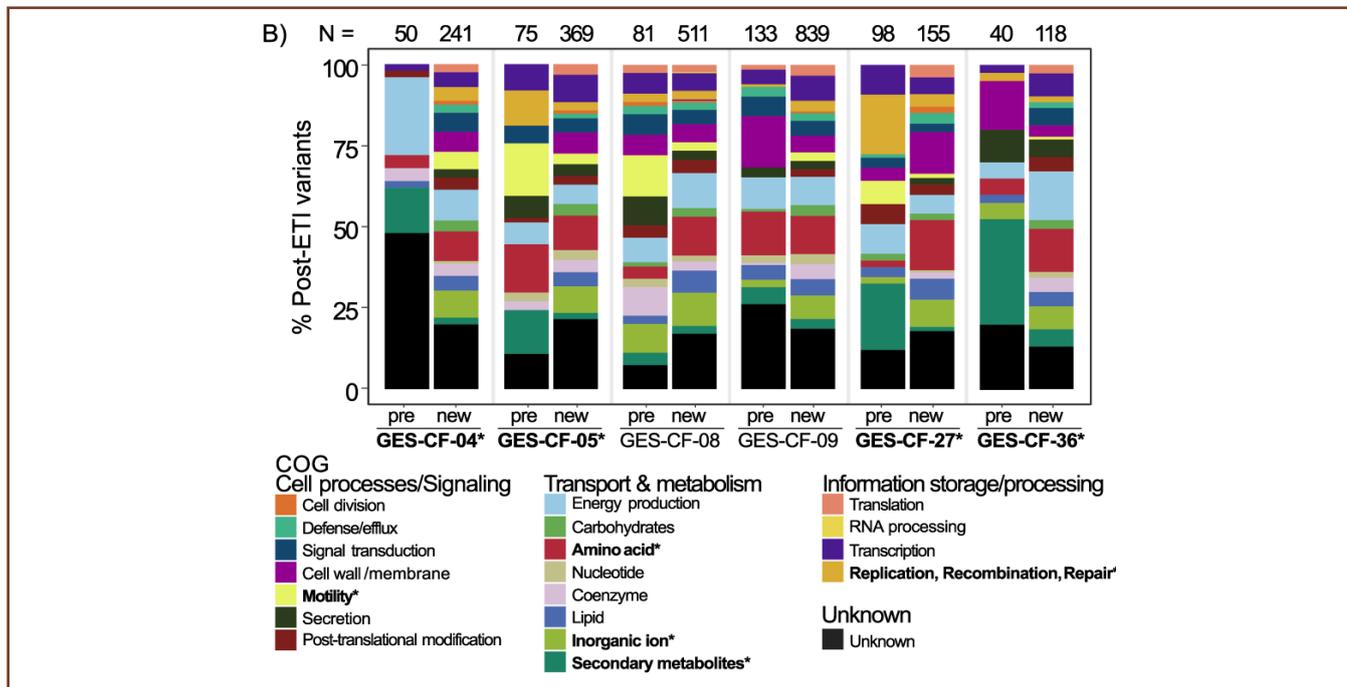
Inoltre, le popolazioni di *P. aeruginosa* trovate in tutti i partecipanti allo studio hanno continuato a sviluppare nuove varianti genetiche dopo l'ETI (Fig. 3A). La stessa analisi, effettuata su un gruppo di controllo costituito da soggetti FC che non hanno assunto ETI, ha rilevato un numero più basso di nuove varianti in un arco di tempo simile. Questa scoperta suggerisce che *P. aeruginosa* si adatta rapidamente alle nuove pressioni selettive nell'ambiente delle vie aeree con la CFTR corretta dall'ETI.



**Figura 3.** La maggior parte delle varianti post-ETI non erano state rilevate prima dell'ETI. Rosso, percentuale di varianti post-ETI non rilevate prima dell'ETI. Verde acqua = percentuale di varianti post-ETI che erano presenti anche nelle popolazioni batteriche pre-ETI. Ogni barra corrisponde ad un partecipante (GES-CF-XY). Sopra ogni barra è riportato il numero delle varianti post-ETI uniche.



Successivamente, gli autori hanno cercato di capire quali cambiamenti fossero avvenuti nei ceppi post-ETI. Per fare ciò si sono serviti dell'analisi delle categorie funzionali, ovvero di gruppi di geni associati a determinate funzioni batteriche. Questa analisi ha evidenziato che le variazioni nelle categorie funzionali dei ceppi post-ETI erano diverse da quelle dei ceppi pre-ETI in quattro dei sei partecipanti. Nella figura 4, il codice a colori, utilizzato per rappresentare questi risultati, permette di visualizzare bene le differenze che ci sono tra le varianti pre-ETI e quelle nuove (new) sviluppatesi dopo l'ETI. Ad esempio, i geni necessari per la produzione dei siderofori ploverdina e/o piochelina, importanti sistemi di acquisizione del ferro, erano mutati post-ETI in tre soggetti, suggerendo un cambiamento delle strategie di acquisizione del ferro post-ETI.



**Figura 4.** Categorie funzionali delle varianti pre- e post-ETI. Le barre mostrano la proporzione di varianti che sono assegnate a ciascuna categoria funzionale (COG) identificate dai diversi colori. Per ciascun partecipante: la barra di sinistra (pre) riporta le varianti post-ETI; la barra di destra (new) riporta le varianti post-ETI. I numeri sopra ogni barra sono i conteggi delle varianti post-ETI uniche. I soggetti GES-CF-04, -05, -27 e -36 (in grassetto con asterisco) mostrano differenze significative nelle categorie funzionali nelle varianti pre e new.

I risultati sopra descritti fanno quindi ipotizzare una evoluzione parallela indotta dall'ETI. Effettivamente gli autori identificano tre geni, mutati esclusivamente dopo l'ETI, in tre o più individui. Due di questi geni sono coinvolti nell'acquisizione del ferro dall'ambiente (*pvdQ* e *feoB*), il terzo è implicato nel metabolismo della tiamina, una vitamina importante per la crescita batterica. L'evoluzione parallela di questi geni esclusivamente dopo l'ETI suggerisce che essa possa essere guidata da cambiamenti nella disponibilità di nutrienti o dalla competizione per questi nutrienti (ad esempio, quando le dimensioni della popolazione microbica sono più piccole) nell'ambiente delle vie aeree FC corrette dall'ETI.

In conclusione, è stato scoperto che la carica batterica totale e l'abbondanza relativa di *P. aeruginosa* si riducono in seguito all'inizio dell'ETI. Tuttavia, questo importante patogeno resta rilevabile da metodi molecolari. Inoltre, le analisi genomiche hanno evidenziato la persistenza degli stessi ceppi di *P. aeruginosa* dopo l'ETI. Questo risultato ha un importante risvolto per la pratica clinica in quanto suggerisce che i seni nasali possano fungere da sito alternativo per il monitoraggio dei microbi respiratori in soggetti che non espettorano.

È stato scoperto che *P. aeruginosa* subisce una restrizione della popolazione che coincide con l'inizio dell'ETI, che a sua volta è seguita da drastici cambiamenti negli spettri mutazionali dovuti alle nuove pressioni selettive nell'ambiente delle vie aeree post-ETI.

L'uso diffuso e il successo delle nuove terapie combinate nella FC hanno suscitato interesse per cambiamenti nella gestione della malattia FC, in particolare verso la riduzione del carico di farmaci nelle persone che assumono ETI (6). Tuttavia, questo studio rivela che i soggetti FC in terapia con ETI rimangono infettati da *P. aeruginosa* che continua a evolversi dopo l'ETI. Inoltre, nuovi ceppi possono infettare i soggetti FC dopo l'ETI. Pur restando da stabilire se e come queste popolazioni batteriche persistenti e in evoluzione andranno ad influenzare le manifestazioni cliniche della FC nei prossimi anni, questi dati suggeriscono che il potenziale cambiamento delle infezioni nella FC non dovrebbe essere sottovalutato nell'era delle terapie ad alta efficacia.

**Bibliografia essenziale**

1. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et al.; PROMISE Study group. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Mar 1;205(5):529-539. doi: 10.1164/rccm.202108-1986OC.
2. Schnell A, Hober H, Kaiser N, et al. Elexacaftor - Tezacaftor - Ivacaftor treatment improves systemic infection parameters and *Pseudomonas aeruginosa* colonization rate in patients with cystic fibrosis a monocentric observational study. *Heliyon.* 2023 Apr 24;9(5):e15756. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15756.
3. Sheikh S, Britt RD Jr, Ryan-Wenger NA, et al. Impact of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on bacterial colonization and inflammatory responses in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2023 Mar;58(3):825-833. doi: 10.1002/ppul.26261.
4. Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, et al. Restoring Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People with Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jun 15;195(12):1617-1628. doi: 10.1164/rccm.201609-1954OC.
5. Long DR, Holmes EA, Goss CH, et al. Cell-Free DNA Detects *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Modulator-treated People with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Nov 1;208(9):944-947. doi: 10.1164/rccm.202305-0844LE.
6. Mayer-Hamblett N, Nichols DP, Odem-Davis K, et al. Evaluating the Impact of Stopping Chronic Therapies after Modulator Drug Therapy in Cystic Fibrosis: The SIMPLIFY Clinical Trial Study Design. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Aug;18(8):1397-1405. doi: 10.1513/AnnalsATS.202010-1336SD.

# NOVITÀ DALLA SIFC



**Presidente:** Francesco Blasi  
**Vicepresidente:** Vincenzo Carnovale  
**Segretario-Tesoriere:** Maria Cristina Lucanto  
**Consiglieri:** Federica Carta, Riccardo Ciprandi, Porcaro Luigi, Pamela Vitullo, Sonia Volpi

I primi sei mesi del 2024 hanno visto l'impegno di SIFC su diversi fronti.

In Aprile abbiamo avuto l'occasione di incontrarci allo Spring Meeting a Milano con quattro corsi paralleli, organizzati dai nostri gruppi di lavoro, che hanno affrontato la salute mentale nell'era dei modulatori, le attualità della microbiologia nella nuova gestione del paziente FC, il test del sudore e la valutazione dell'esercizio fisico in FC. Tutti i corsi hanno avuto molte più richieste di partecipazione di quanto previsto ed è stato un piacere vedere le aule piene e una interazione molto attiva tra docenti e discenti.

A Maggio abbiamo avuto il piacere di organizzare con la LIFC il 1° workshop nazionale a Cagliari. Il vicepresidente SIFC, Vincenzo Carnovale, aveva già anticipato i temi del meeting nello scorso numero di Orizzonti. La riunione ha visto tra il pubblico il Presidente del Consiglio Regionale Sardegna, dott. Piero Comandini, che ha presenziato alle prime due relazioni e tra i relatori la presidentessa LIFC, dott.ssa Gianna Puppo Fornaro. È stata una bella occasione di confronto tra personale sanitario e pazienti e di incontro tra pediatri e pneumologi di Sassari, Alghero e Cagliari che si sono impegnati a rivedersi per concordare le azioni di miglioramento per il centro regionale FC.

Questo primo workshop apre idealmente nuove opportunità di collaborazione tra SIFC e LIFC per approfondire le problematiche dei diversi centri di riferimento regionali e per condividere azioni politico-istituzionali e assistenziali che permettano un sempre più incisivo intervento per il miglioramento della gestione e della applicazione della 548.

Da ultimo voglio ricordarvi il prossimo congresso nazionale che si terrà a Napoli l'8-10 Novembre 2024. Vi aspettiamo numerosi e contiamo sul contributo di tutti i soci per un congresso innovativo e interdisciplinare come nella nostra tradizione. Per contribuire al programma utilizzate la mail della segreteria SIFC [segreteria@sifc.it](mailto:segreteria@sifc.it) e per conoscere le prossime attività della SIFC collegatevi al sito <https://www.sifc.it>

**Francesco Blasi,**  
**Presidente della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC)**  
**([francesco.blasi@unimi.it](mailto:francesco.blasi@unimi.it))**



# NOVITÀ DALLA LIFC

## La telemedicina: un alleato importante per i pazienti con FC

La fibrosi cistica è la malattia genetica grave più diffusa, colpisce in particolare l'apparato respiratorio e quello digerente, e costringe la maggior parte dei pazienti a faticosi trattamenti terapeutici e a frequenti ricoveri.

Le persone con FC infatti devono sottoporsi a terapie quotidiane molto impegnative. Allo stesso tempo sono costretti a controlli periodici presso i Centri di Cura di riferimento, necessari a monitorare costantemente le loro condizioni di salute. Spesso però si riscontra una difficoltà oggettiva a recarsi frequentemente al Centro medico specializzato in Fibrosi Cistica, sia per la possibile lontananza dalla propria abitazione sia per motivi legati al lavoro o allo studio.

Fortunatamente scienza e tecnologia si sono incontrate e grazie al primo progetto pilota di Telemedicina promosso da LIFC a partire dal 2016, è possibile mantenere un contatto a distanza tra il paziente e il proprio Centro di Cura.

Questo si concretizza nella dotazione ai pazienti adulti affetti da fibrosi cistica di un sistema diagnostico di monitoraggio, e dei dispositivi di misurazione dei parametri biomedici fondamentali della malattia allo scopo di scambiare dati, informazioni, opinioni e suggerimenti tra il paziente e la équipe terapeutica del suo Centro di Cura, per osservare a distanza, le condizioni di salute e gestire le eventuali criticità più tempestivamente. La Telemedicina non sostituisce la prestazione sanitaria tradizionale nel rapporto personale medico-paziente, ma la integra per migliorare potenzialmente efficacia, efficienza e appropriatezza.

Il progetto in particolare prevede l'utilizzo di un'App da scaricare direttamente sul dispositivo mobile del paziente. Tramite uno spirometro che verifica la funzionalità respiratoria e un pulsossimetro che rileva la frequenza cardiaca e la concentrazione di ossigeno nel sangue, il paziente può inviare i suoi parametri vitali su una piattaforma Cloud direttamente da casa. Questi dati vengono visualizzati ed elaborati dall'équipe medica del Centro di Cura che monitora lo stato di salute del malato, oltre a valutare l'andamento della terapia, evitando che il paziente debba recarsi in ospedale.

Poiché la telemedicina rientra tra gli aspetti essenziali per la cura e la riabilitazione a domicilio dei malati di fibrosi cistica, secondo l'art.3 della Legge 548/93, e quindi di competenza delle singole regioni, non essendo applicato nella maggior parte di esse, come Associazione di pazienti ci siamo impegnati dal 2016 affinché questo servizio potesse essere assicurato a quanti più pazienti possibile.

In particolare è previsto per:

**Pazienti maggiorenni non trapiantati:** per questo progetto sono stati arruolati e seguiti costantemente pazienti provenienti dai centri di Roma Ospedale Bambino Gesù, Potenza e Firenze.

**Pazienti maggiorenni trapiantati:** il periodo post-trapianto è sicuramente un momento particolarmente delicato per un paziente; si ha la necessità di monitorare costantemente il paziente in modo tale da intercettare precocemente eventuali fasi di pericolo di rigetto. L'obiettivo del progetto infatti è proprio quello di poter intervenire tempestivamente con le cure necessarie. Questo progetto di telemedicina è attivo presso il Centro Trapianti di Milano e si stanno attivando le procedure per coinvolgere anche il Centro Trapianto di Torino e di Padova.

Tra gli obiettivi principali di LIFC c'è proprio quello di impegnarsi per un miglioramento della qualità della vita e delle cure dei pazienti con FC, per questo motivo crediamo profondamente nello sviluppo e potenziamento di questo progetto da attivare in tutti i Centri di Cura FC.

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

# NOVITÀ DALLA FFC



## ESPANDERE GLI ORIZZONTI DELLA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA: L'IMPEGNO DI FONDAZIONE

La storia di Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica è sempre stata caratterizzata da una visione che prevedeva una crescita continua, sia pure con gradualità e nei limiti del possibile e del ragionevole, dell'impegno nel conseguire gli obiettivi che sin da subito si era data, e cioè formazione, informazione e soprattutto ricerca. A proposito di quest'ultima, si era partiti selezionando un gruppo di ricercatori di qualità, che fino ad allora non avevano utilizzato le loro competenze nell'ambito della fibrosi cistica, per poi allargarlo gradualmente, prevedendo finanziamenti più prolungati, creando servizi dedicati alla ricerca, ed investendo anche in progetti strategici, tra cui più di recente studi post-marketing e di terapia genica.

Oggi Fondazione si sente pronta ad un altro passo avanti, su cui di fatto abbiamo iniziato ad investire da qualche tempo. Crediamo che fare ricerca di qualità significhi anche collaborare e confrontarsi in un contesto di più ampio respiro, senza limiti geografici, coinvolgendo anche ricercatori ed istituti oltre i confini nazionali. Di fatto, questo atteggiamento di apertura ha già iniziato a manifestarsi in una serie di azioni e proposte:

- Nei bandi annuali di ricerca dall'anno scorso sono ammessi Principal Investigators europei che collaborino con ricercatori italiani. Inoltre, i grant per lo sviluppo della carriera di giovani ricercatori (Gianni Mastella Starting Grant e Gianni Mastella Research Fellowship) consentono un percorso formativo anche presso strutture all'estero.
- Il più recente progetto strategico di Fondazione (GenDelCF) è un multicentrico sul tema terapia genica che coinvolge anche laboratori in Canada e Norvegia.
- Sono in corso richieste per brevetti internazionali derivati da collaborazioni tra ricercatori internazionali e italiani finanziati da Fondazione.

A questo si aggiungono due iniziative per aumentare la visibilità esterna delle attività di Fondazione. La prima si realizza nell'ambito della Convention annuale di Fondazione, una tre giorni in cui tutti i ricercatori che hanno avuto un progetto supportato che sia appena iniziato, in corso o da poco terminato lo presentano e lo discutono. È un'occasione importante di condivisione, confronto e crescita, e da quest'anno si svolgerà totalmente in inglese. La diffusione via streaming ed in seguito la disponibilità di Highlights dell'evento renderà comprensibile e crediamo apprezzabile la qualità di questa iniziativa a tutti i ricercatori interessati, indipendentemente dalla loro nazionalità. Un'altra iniziativa in questo senso, che potrà rendere nota non soltanto l'attività di ricerca ma anche l'organizzazione, gli eventi, gli impegni formativi di Fondazione, è la creazione di un sito web in inglese che riporterà tutti questi contenuti.

Sono progetti che andranno monitorati nel tempo per valutarne i risultati, ma è importante sottolineare che costituiscono non solamente parte di una strategia di sviluppo di Fondazione, ma anche interessanti opportunità di collaborazione per i ricercatori che già lavorano con noi.

**Carlo Castellani, Direttore scientifico di Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC Ricerca)**  
([carlocastellani@gaslini.org](mailto:carlocastellani@gaslini.org))



# CINEFORUM

a cura di: **A. Bigalli**



## IL SALE DELLA TERRA

Regia di Wim Wenders e Juliano Ribeiro Salgado, Brasile, Italia, Francia 2014  
 Soggetto e sceneggiatura di Wim Wenders, Juliano Ribeiro Salgado, David Rosier, Camille Delafon  
 Con Sebastiao Salgado, Wim Wenders, Juliano Ribeiro Salgado, Hugo Barbier, Jacques Barthelemy, Lelia Wanick Salgado

## PERFECT DAYS

Regia di Wim Wenders, Giappone, Germania 2023  
 Sceneggiatura di Wim Wenders e Takuma Takasaki  
 Con Koji Yakusho, Tokio Emoto, Arisa Nakano, Tomokazu Miura, Aoi Yamada



Le caratteristiche che portano a un autore o un'autrice la qualifica di maestro\maestra del cinema sono innumerevoli. La principale è legata al concetto di arte, intesa, al di là della competenza tecnica, come capacità di tradurre il significato delle proprie opere in una dimensione ampia, che comprenda anche la prospettiva storica, pur sapendo procedere oltre. Si raccontano vicende che illustrano i passaggi di consapevolezza, coscienza e responsabilità nel corso della propria vita, con la capacità di dirne cose che abbiano significato anche per altri. Talvolta si trascende anche il livello della contemporaneità, divenendo artisti che possono legittimamente ritenere di aver lasciato una traccia del proprio pensiero oltre le contingenze dei contesti storici. Esprimendo i termini di un umanesimo assoluto.

Il regista tedesco Wim Wenders, classe 1945, può essere annoverato nel novero di costoro. La sua filmografia abbonda di titoli che hanno segnato la cinematografia a cavallo di questi due secoli. Personalmente devo alla visione de *Lo stato delle cose* (1982), che visto a vent'anni fu una folgorazione, la decisione di studiare il cinema con serietà e impegnarmi a diffondere quello migliore.



Scelgo tra i suoi film due delle opere più recenti, che illustrano i suoi grandi mezzi come documentarista e autore di opere di fantasia. Due titoli da ricondurre a una tematica urgente e cogente a questi nostri giorni: quella ambientale. Sono due ricognizioni sugli ecosistemi umani, o meglio su come gli esseri umani devono riflettere su quali tipologie di comportamento mettere in atto nel relazionarsi con la realtà del proprio esistere e del mondo in cui sono inseriti, non come presenze assolute, ma relative e consapevoli.

Sebastiao Salgado è uno dei protagonisti della fotografia contemporanea. Strano destino, quello della sesta arte: quando nacque sembrò decretare la fine delle arti figurative (ha senso rappresentare la realtà quando un nuovo strumento tecnologico lo sa fare meglio di qualunque artista, almeno dal punto di vista della mera efficacia della riproduzione di un soggetto?), nei fatti la trasformò (l'astrattismo e le seguenti correnti pittoriche nacquero anche in conseguenza a ciò), per divenire considerata a sua volta una forma di espressione artistica. E ciò è tanto più vero quanto le foto sono riuscite a fermare istanti di mondo, vita, azione, nella quotidianità di ciò che può accadere: la storia che viviamo collettivamente in scatti di verità, sentimento, bellezza. Salgado, nato in Brasile nel 1944, viene sottratto al suo destino iniziale di economista e statistico per la passione di viaggiare: nel documentare i suoi transiti con la fotografia, ne capirà la prospettiva documentativa e militante (sarà esule dal Brasile durante la fase del regime totalitarista militare). Diverrà il suo mestiere dal 1973: negli anni seguenti si farà conoscere non solo per capacità artistica e tecnica, ma anche per il fortissimo afflato umanista e egualitario. Non a caso sarà tra i membri della mitica agenzia *Magnum photos* già dal 1975. Le sue foto sul lavoro umano (anche attraverso lo strumento fondamentale delle mani umane, raffigurate in più contesti), sulle ingiustizie sociali, sulla condizione delle classi più umili, sulle guerre, sulle migrazioni, diventano con il tempo riflessioni sul rapporto tra l'umanità e il suo destino, di fronte al grande mistero del rapporto con la natura. Wenders – con l'ausilio del figlio di Salgado, Juliano Ribeiro – nel documentario *Il sale della terra* (2014) ci colloca al centro del lavoro di questo artista, ci fa capire come il fotoreporter debba divenire parte integrante, al di qua della camera, dell'ambiente circostante, per realizzare lo scatto che cristallizzi e renda decifrabile un preciso momento storico, un tempo dell'essere. Il documentario vibra della sintonia tra Wim e Sebastiao, raccontando un'utopia generazionale di pace (i due sono coetanei) che non si è mai esaurita e ora si traduce particolarmente nella lotta per la salvezza del pianeta. Il film si conclude raccontando l'esperienza della riforestazione della Mata Atlantica, la foresta atlantica brasiliana, a cui Salgado si dedica da anni in prima persona insieme alla moglie Lélia Deluiz, in un'area boschiva da loro acquistata e una volta sterile, con risultati straordinari di ritorno alla vita. Un atto di speranza militante, segno che l'agire personale ha ancora un senso. I macrosistemi, da quello ambientale a quello politico, si articolano a partire dai microsistemi, ivi compreso quello che ci attiene personalmente, definito dai nostri comportamenti, gli stili di vita che possiamo e vogliamo mettere in atto. Oltre a dare dignità alle nostre esistenze, è l'unico modo che io conosca per uscire dall'angoscia dell'impotenza: di fronte all'atrocità dei conflitti, il massacro neoliberista dei sistemi del lavoro e della tutela sociale, di un ecosistema violentato dalle logiche di un miope e criminale intento predatorio, si erge la determinazione a costruire sistemi di gestione di altro segno. Salgado passa da un vedere e un documentare, che è già scelta etica forte e determinata, all'azione concreta di seminare vita.

Se il Wenders della sua ultima fase produttiva lavora più sul documentario che sulla fiction – a dire il vero con migliore risponidenza della critica – nel 2023 ha fatto una piccola sorpresa al suo pubblico regalandoci un film originale e di grande presa emotiva, che ho potuto verificare con molti amici e amiche, assai entusiaste di questa opera. In *Perfect Days* (Lou Reed c'entra, eccome: 2023) si racconta l'ordinaria esistenza di un uomo intorno ai 60 anni, Hirayama, che lavora alla pulizia dei bagni pubblici di Tokyo: lo svolgersi delle sue giornate è condotto secondo uno schema che sembra permanente e immutabile, di grande precisione e ripetitività. Le sole cose che cambiano, giorno dopo giorno, sono le canzoni (dal grande rock anni 60/70), rigorosamente ascoltate su audio cassette del mangianastri del suo furgoncino e i libri alla cui lettura si dedica prima del riposo. Gli elementi di coscienza dal mondo esterno sembrano non cambiare e tutto si ripete secondo un'armonia che rende i suoi giorni *perfetti*, ma una perfezione che sembra da scontarsi con la solitudine. La rete degli incontri e delle relazioni però non può lasciare in pace Hirayama: il suo passato si fa presente, definendo con pochi e frammentari particolari quanto sta vivendo adesso. Da quel che possiamo capire – soprattutto per quanto emerge dall'incontro con nipote e sorella – è legittimo pensare che qualcosa di molto doloroso debba essere accaduto perché la sua esistenza si sia ridotta a questi elementi così minimali... ma la sequenza finale del film – un lungo primo piano sul volto dell'eccezionale interprete – ci dà da pensare che non esistono vite inutili, in ciò che decidi possa orientare le tue scelte risiede comunque un significato per quel che sei. Piangendo e sorridendo nello stesso tempo: come così di frequente ci accade.

Wenders gira un film dai presupposti molto interessanti. In realtà l'amministrazione del quartiere Shibuya di Tokyo gli aveva commissionato un documentario sulle loro toilette pubbliche, progettate da architetti famosi, a quel che si vede davvero qualcosa di straordinario. Nel corso della preparazione del lavoro, Wenders si è reso conto come da questo contesto potesse uscire qualcosa di altro genere: una storia. Quella di un uomo che vive una esistenza dimessa, marginale, che sembra segnata da un minimale ripetersi. Eppure, tessuta di ricerca. Il regista tedesco, da sempre laicamente interessato ai temi della spiritualità, si cala in una cultura che peraltro conosce da tempo (per la formazione, che lo ha portato a studiare a fondo il cinema giapponese; per un precedente lavoro del 1985, *Tokyo Ga*, dedicata alla figura del maestro di questa cinematografia Yasuijro Ozu), strutturando la vicenda del protagonista secondo i principi dello zen. Il quale richiede consapevolezza di sé attraverso piena coscienza di quanto si agisce, la ricerca di una impossibile perfezione a cui aspirare momento dopo momento, come un ideale regolativo per il proprio crescere.

Un autore europeo che realizza un film nei presupposti culturali giapponese: alla sceneggiatura ha contribuito Takuma Takasaki (anche produttore con l'attore che interpreta Hirayama, il prodigioso Koji Yakusho, non a caso premiato a Cannes per questo ruolo), ma alcuni tratti del film ce lo fanno riferire chiaramente a Wenders, già autore di opere come *Alice nelle città* (1973), *Falso movimento* (1975) (1987), film sulla difficile ricerca di quanto ci muove alla vita.

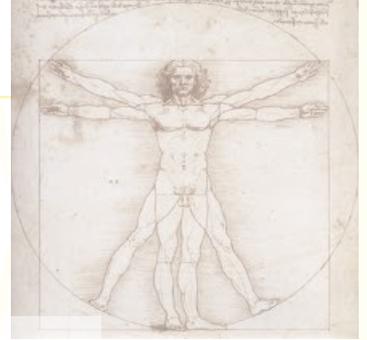


In particolare un elemento diviene oggetto di una bella prospettiva: Hirayama ama fotografare (rigorosamente in analogico) e ciò che conserva di molti scatti lo custodisce in grandi scatole: sono foto dei momenti delle sue giornate, ma in particolare ama raffigurare gli alberi, in specie la luce che passa tra i loro rami. Pare un passaggio narrativo di poco conto, segno dell'apparente bizzarria di un uomo che sembra aver rinunciato a troppi elementi di una vita *normale*. In realtà si fa riferimento al *Komorebi*, alla lettera "la luce che filtra tra gli alberi", parola composta dai segni grafici che significano albero, splendore e sole. Non una fenomenologia, ma la descrizione di uno stato d'animo: la volontà di cercare elementi che diano equilibrio anche nei momenti difficili, quelli più oscuri, la "goccia di splendore" da consegnare alla morte mentre si "viaggia in direzione ostinata e contraria", come ci insegnava Fabrizio De André. Perché ciò che sappiamo del tempo in realtà è poco, di certo è breve quel che ne abbiamo per i nostri giorni. E si deve provare a viverlo al meglio, nonostante ferite, fatiche, errori. Hirayama dice alla nipote "un'altra volta è un'altra volta, ma adesso è adesso". In questo adesso si gioca l'elemento della nostra possibile dignità. Wenders, ne *Il cielo sopra Berlino* ci chiedeva di pensare il nostro possibile essere angeli, per le difficili strade delle nostre città: in questo film ce ne racconta uno, fragile e segnato dal passato, ma non per questo meno capace di conservare memoria e documentazione del possibile *Komorebi* che si contempla in alto, ma soprattutto tra gli umani.

**Andrea Bigalli, Firenze**  
([andrea.bigalli@gmail.com](mailto:andrea.bigalli@gmail.com))

# MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo



## RIFLESSIONI E CONTRIBUTI SUL VOLONTARIATO E LA FIBROSI CISTICA

Con la convinzione che la Rivista Orizzonti possa essere luogo di confronto e condivisione, abbiamo proposto e chiesto alcuni contributi a questa riflessione sul Volontariato che avevamo introdotto con il primo numero del 2024. Ci siamo chiesti come raccogliere opinioni/risposte ed abbiamo scelto di chiedere dei commenti e dei contributi sui punti che ci pare siano emersi anche dai progetti, dalle azioni, dai siti web del volontariato per la fibrosi cistica in Italia.

Avevamo notato e siamo partiti dall'osservazione che il Volontariato anche per la Fibrosi Cistica si è ispirato agli stessi principi di fondo, sanciti dalla "Carta dei Valori del Volontariato" (vedi Orizzonti FC n. 1 del 2024):

- i. riconoscere una comunità di appartenenza;
- ii. riferimenti sono l'umanesimo e la costruzione di un mondo migliore;
- iii. l'azione è gratuita (assenza di guadagno economico, libertà da ogni forma di potere e rinuncia ai vantaggi diretti e indiretti);
- iv. centrali sono la relazione e la condivisione con l'altro;
- v. il volontariato è scuola di solidarietà.

Ma il volontariato in F C con grande concretezza e determinazione si è attivato nel tempo anche per stimolare, indirizzare le scelte pubbliche (es. Legge 548/93) e l'attività dei Centri di cura, per migliorare la cura e sconfiggere la malattia. Anche grazie a questo impegno ora la realtà della fibrosi cistica è in cambiamento, con un ulteriore prolungamento della sopravvivenza, in rapporto ai nuovi modulatori, e il quadro attuale è quello di adulti che possono invecchiare. Alla comunità della fibrosi cistica tutta, persone con la malattia, loro famigliari, operatori sanitari, ricercatori e volontari, partecipano e contribuiscono. L'operare di tutti ha al centro le persone con fibrosi cistica e la loro vita. Ora è su questi aspetti che abbiamo chiesto contributi ed osservazioni per una riflessione che ci pareva importante. Per questo ringraziamo gli Autori, poichè crediamo, che il tema e gli aspetti di questo dibattito, che volevamo favorire, possano risultare più chiari e stimolanti. Restiamo infatti convinti, che per le tante cose che sono cambiate nel tempo una riflessione condivisa sia necessaria, anche sul ruolo e i compiti del volontariato in FC. Con la consapevolezza che lo sviluppo tecnologico e scientifico e le loro ricadute cliniche cammineranno dentro il futuro solo con il contributo di tutti, pazienti, famiglie, personale sanitario, ricercatori e medici. Alle Associazioni del volontariato spetta oggi, come in passato, il compito di favorire la sintesi e le scelte condivise, mettendo al centro gli ammalati e la loro vita in tutti i suoi aspetti.

### **Dr.ssa Natalia Cirilli – Centro Fibrosi Cistica, Ancona**

Mi è stata gentilmente chiesta una riflessione sul tema del volontariato con un particolare focus sul volontariato in Fibrosi Cistica. Questo è un tema a me particolarmente caro.

Se ben gestito il volontariato può offrire un validissimo aiuto in diversi settori (sanitario, ambiente e animali, servizio civile, cultura, musica, religione, sport, ecc). Partirei dal motivo che dovrebbe spingere una persona a fare volontariato: fare volontariato non è un obbligo, ma una scelta. Quanto più questa scelta è consapevole, tanto più l'esperienza del volontariato sarà vissuta appieno, senza nulla pretendere e con il solo fine di mettere a disposizione i propri "talenti" ed il proprio tempo libero. Chi decide di fare volontariato è una persona orientata al prossimo, con una naturale predisposizione al lavoro di gruppo; è anche una persona estroversa, empatica ed ottimista.

Spesso si sceglie di fare volontariato in un settore di interesse e che sia compatibile con gli impegni di lavoro/studio/familiari e le proprie attitudini. Il volontariato può essere un'esperienza occasionale, o durare tutta la vita; può essere in un settore o più settori. Il volontario tuttavia non opera individualmente, ma all'interno di un'organizzazione con una sua struttura ed un suo regolamento; la sua opera, quindi, è finalizzata agli obiettivi dell'organizzazione (mission) e si svolge secondo i principi della stessa (vision).

Il volontariato arricchisce chi lo pratica. Sostenendo una buona causa il volontario sa di fare la differenza, di rendere il mondo un posto migliore aiutando le persone in difficoltà, rimediando alle ingiustizie, sensibilizzando l'opinione pubblica o proteggendo l'ambiente. Il volontario si assume la responsabilità sociale di dare il buon esempio agli altri. Il volontario si apre a nuove prospettive, acquisendo nuove competenze. Il volontario utilizza i propri talenti e le sue capacità per un fine nobile. Il volontario che ha a che fare con persone e compiti nuovi, ha l'opportunità di scoprire lati di sé finora sconosciuti. Nel



corso della sua attività di volontario incontra molte persone con i suoi stessi ideali e con cui può stabilire nuovi contatti. Fare volontariato offre la possibilità di fare nuove esperienze e cimentarsi in qualcosa di nuovo. Il volontario può acquisire nuove competenze (organizzative, comunicative o pratiche) e può aprirsi a nuove prospettive occupazionali.

Anche nella fibrosi cistica dobbiamo molto all'impegno quotidiano e costante di tutti i volontari che hanno un fine comune: la tutela del malato. Ma chi sono i volontari in fibrosi cistica? Sono tutti coloro che operano nella Lega Italiana Fibrosi Cistica, nella Fondazione Ricerca sulla Fibrosi Cistica. Ma ci sono anche i volontari del Servizio Civile che operano nei Centri Fibrosi Cistica e tutti gli operatori sanitari e i ricercatori (in attività ed in pensione) che sono attivamente coinvolti in gruppi di lavoro/commissioni all'interno della Società Italiana Fibrosi Cistica. Gran parte delle progettualità svolte in questi contesti sono possibili grazie all'attività dei volontari. La fibrosi cistica, grazie ai progressi della scienza, ma anche a sforzi organizzativi pionieristici che già negli anni '70 puntavano a modelli di cura imperniati su equipe multidisciplinari e multiprofessionali, oggi è una malattia dell'adulto/anziano e non più solo una malattia pediatrica.

Questo nuovo scenario impone dei cambiamenti organizzativi, non solo nei centri di cura, ma anche nelle organizzazioni di volontariato dedicate a questa patologia. Io credo che solo unendo le forze ed interagendo si potranno affrontare efficacemente le nuove sfide in uno scenario in continua evoluzione. Un esempio vissuto in prima persona, testimonia che l'interazione e la cooperazione sono possibili: nel 2022 i Centri di cura hanno dovuto fronteggiare uno scenario difficile determinato da un vincolo normativo europeo che ha interrotto per un periodo piuttosto lungo la fornitura dei reagenti per eseguire il test del sudore, test gold standard per la diagnosi della fibrosi cistica e per la prescrizione dei farmaci modulatori ai pazienti che usufruiscono della dispensazione in regime commerciale. Solo lo sforzo comune tra Società Italiana Fibrosi Cistica, Società Europea Fibrosi Cistica, Lega Italiana Fibrosi Cistica, produttore dei reagenti e Ministero della Salute ha consentito di trovare una soluzione soddisfacente e duratura per garantire il servizio del test del sudore presso i centri fibrosi cistica. Io credo che l'uomo sia un essere sociale e che si debba vivere come arcipelago e non come isole. I volontari ne danno testimonianza.

### **Serena Quattrucci – Lega Italiana Fibrosi Cistica – Roma**

Quali rischi si evidenziano nello scenario assistenziale per i pazienti FC?

Le scelte politiche che si stanno concretizzando in tema di sanità potrebbero in un futuro molto vicino penalizzare i pazienti affetti da malattie croniche riguardo la gratuità di farmaci costosi come i modulatori nella FC e la possibilità di poter disporre rapidamente di accertamenti diagnostici indispensabili nel follow-up della patologia.

Inoltre, stiamo assistendo sempre più spesso, forse nell'erronea convinzione da parte dei nostri politici che la fibrosi cistica sia divenuta una malattia guaribile grazie alle innovative terapie con i modulatori, al progressivo accorpamento dei Centri FC con reparti di medicina interna, pneumologia, infettivologia etc. Ciò comporta però la perdita della peculiarità della assistenza specialistica per i malati FC in reparti ad essi dedicati e dotati di personale specializzato. Tutto ciò al fine di ottenere un risparmio di spazi e personale nella sanità pubblica.

È vero che l'avvento dei farmaci modulatori della proteina CFTR, ha comportato una minore necessità di ricoveri per riacutizzazioni broncopolmonari ma rimane indispensabile il ricovero al momento della prima diagnosi quando è necessario effettuare l'inquadramento diagnostico e terapeutico e la creazione del legame medico/fisioterapista/ dietista/ psicologo con la famiglia/paziente per stabilire le basi della futura "aderenza terapeutica". Inoltre, mentre molti pazienti adulti sottoposti a trapianto polmonare devono poter usufruire di percorsi dedicati per il follow-up e posti letto per eventuali improvvise complicanze, altri pazienti non sensibili all'azione dei modulatori e non iscrivibili in lista trapianto per complicanze che ne controindicano la fattibilità, necessitano di frequenti ricoveri per terapie antinfettive e controlli metabolici.

I progressi terapeutici hanno portato ad un sensibile aumento della sopravvivenza dei pazienti FC e i team di cura devono ulteriormente specializzarsi per prepararsi ad affrontare anche le complicanze della patologia legate all'avanzare dell'età.

L'aumento della sopravvivenza e il miglioramento della qualità della vita dei pazienti ha portato questi ultimi a partecipare attivamente alle attività della Lega Italiana FC causando un cambiamento radicale nella sua composizione non più costituita da genitori e sostenitori ma sempre più da pazienti adulti che vogliono esprimere i loro punti di vista su: la qualità dell'assistenza, gli effetti dei nuovi farmaci, gli indirizzi della ricerca clinica, le possibilità dell'inserimento nel modo del lavoro, la procreazione, le difficoltà nell'inserimento sociale, etc.

Come potrà intervenire La Lega FC nello scenario descritto?

I compiti per la Lega Italiana Fibrosi Cistica sono sempre più complessi, infatti oltre a vigilare costantemente sulla corretta applicazione della legge 548/93, dovrà continuare a:

- dialogare con esponenti del Governo per mantenere alti livelli assistenziali in tutti i Centri FC che devono rimanere autonomi anche a tutela dei pazienti che non possono trarre vantaggio dai modulatori o dal trapianto polmonare;
- sostenere i Centri con carenza di personale /attrezzature;
- vigilare sulla corretta fornitura dei farmaci a tutti i pazienti di qualsiasi regione;
- aiutare i Centri Regionali/di Supporto a partecipare, ove possibile, alla ricerca clinica;

Infine, particolare attenzione andrà rivolta alle conseguenze della legge n.86 del 26/6/2024 sulla "autonomia differenziata delle regioni", che potrebbe portare ad una disparità di trattamento assistenziale tra pazienti residenti in "regioni più ricche" e pazienti residenti in "regioni meno ricche" con gravissime ricadute sui questi ultimi.



### **Fabio Cabianca - Resp. Fundraising e Rapporti con il territorio FFC Ricerca**

In quasi 15 anni di attività di coordinamento dei circa 5.000 volontari della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica – ETS, ho avuto il privilegio di collaborare con una community straordinaria per generosità, impegno, motivazione e passione. Il volontario che si avvicina alla Fondazione è spesso, ma non sempre, un familiare di una persona con fibrosi cistica che intende, nelle maniere più diverse, porsi al nostro fianco con l'obiettivo di vedere scomparire, attraverso i progressi che solo la ricerca può dare, la malattia.

In questi anni di significativi progressi scientifici, la speranza di un domani senza fibrosi cistica si è rafforzata grazie alla scoperta di farmaci innovativi come i modulatori di cui come si sa stanno beneficiando il 70% dei malati. Questa svolta epocale sorprendentemente non ha per nulla attenuato l'energia dei volontari, nemmeno di coloro che operano a beneficio di familiari per i quali si è presentata una cura. Anzi, proprio in ragione di una sfida a beneficio di tutti, i volontari si sono ulteriormente attivati, per trovare appunto “una cura per tutti”, *claim* ricorrente nelle Campagne di sensibilizzazione della Fondazione.

Il volontariato in fibrosi cistica è ancora di più. In questi anni abbiamo incontrato genitori che hanno perso un figlio, che continuano a finanziare la ricerca (“tutti i malati di fibrosi cistica sono come dei figli per me”); ricercatori che, dopo aver conosciuto qualche volontario, diventano loro stessi volontari (“ritengo quantomeno doveroso contribuire con la mia presenza nelle piazze con i ciclamini della ricerca”); persone distanti dalla malattia, che riconoscono comunque nella solidarietà un aspetto fondamentale (“voglio fare anch'io la mia parte”) e nella trasparenza dell'organizzazione, dal 2008 certificata dall'Istituto Italiano della Donazione, che ne attesta efficienza e credibilità, una garanzia.

Oggi ci troviamo a un punto di svolta per il volontariato in fibrosi cistica: oltre a finanziare la ricerca e a garantire l'assistenza, la comunità dei volontari sarà chiamata tra le altre cose a diffondere la conoscenza della malattia presso la popolazione generale, a supportare la formazione dei giovani medici, a garantire assistenza, anche psicologica, a famiglie e a malati che fortunatamente riescono a diventare adulti, a trovare nuove e migliori terapie, a diffondere una cultura della ricerca come valore universale. Una sfida complessa che coinvolge le tre realtà istituzionali che in Italia si occupano a vario titolo della malattia da condurre, ciascuno per la propria parte, con coraggio e spirito di collaborazione perché, come sanno bene i malati e i volontari a loro supporto, la malattia è una sola.

### **Cesare Braggion, Direzione scientifica FFC Ricerca**

Preciso che la seguente è una mia opinione, che può non corrispondere, in questo momento, a quella delle diverse realtà all'interno di FFC Ricerca, dove sono inserito.

Il volontariato per la fibrosi cistica ha una lunga storia e si è strutturato in organizzazioni nazionali ed internazionali, diverse tra loro pur con finalità comuni. Negli ultimi anni è diventato prioritario il tema di come realizzare concretamente la centralità del paziente. Una prima fase, comune alle diverse organizzazioni, è stata sicuramente caratterizzata dall'ascolto delle esigenze, delle necessità, dei vissuti, dei desideri dei pazienti. Ciò si è concretizzato, dal punto di vista operativo, nella creazione di diversi organismi, dove operatori sanitari e pazienti con i loro famigliari, utilizzando diverse metodologie, hanno insieme definito, ad esempio, le priorità della ricerca, le linee-guida o altri documenti assistenziali di consenso. Gruppi di lavoro, fatti da pazienti e loro familiari, vengono certamente consultati dalle organizzazioni di volontariato.

È sufficiente tutto ciò? Credo di no. La vera centralità del paziente si realizza quando il paziente può entrare negli organismi direttivi delle organizzazioni di volontariato per contribuire alle scelte sulle priorità e all'attività di lobbying verso le istituzioni sanitarie e pubbliche, per poter incidere sull'organizzazione dell'assistenza e le linee di ricerca. La realizzazione di questo obiettivo è difficile e complessa, ma passa attraverso almeno due step. Occorre che un gruppo di loro vada oltre il vissuto di malattia, come chiave interpretativa della realtà della fibrosi cistica. Il vissuto individuale ha certo un suo valore, ma va arricchito con la conoscenza della realtà assistenziale e di ricerca: solo con questo retroterra il dialogo con le organizzazioni di volontariato, con gli operatori sanitari ed i ricercatori diventa alla pari. Il paternalismo ha fino ad ora regolato il rapporto tra i pazienti, loro famigliari e gli organismi sopra indicati. Il secondo elemento indispensabile per un cambio di prospettive è un reale collegamento tra il gruppo di pazienti “esperti” e la comunità dei pazienti e dei loro famigliari. Probabilmente servono diverse modalità di interazione: una è quella di organizzare la formazione per figure di “esperti” anche nelle diverse realtà locali; una seconda è rappresentata da diverse modalità di raccolta degli input che vengono dalla periferia.

Un processo è stato avviato: le diverse organizzazioni di volontariato lo devono alimentare con costanza per realizzare una vera centralità dei pazienti.



# CFDB ... PER TUTTI

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

CFDB - Cystic Fibrosis DataBase

SEARCH ARTICLES (7)

Search

at least one term  all terms

Search Advanced search

QUICK MENU

Database

Topics

About

Help

Contact

Welcome in **CFDB** (Cystic Fibrosis DataBase)!

This is a web-based, free access tool for health care professionals, researchers and students to evaluate in real time what are the current evidences about clinical efficacy of interventions in CF.

You'll find more than 2,000 studies divided in 8 sections, including Cochrane reviews, Cochrane protocols, DARE, HTA and Economic reviews, published RCT, published non-RCT, congress abstracts and ongoing trials.

**Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)**

CFDB is a database and was ideated to classify clinical studies to get answers to specific questions:

- which interventions are effective, in which groups of CF patients and for which outcomes?
- to what extent do the results of the literature allow to make decisions for specific clinical issues? What issues need to be studied further?

This tool may help clinicians, researchers, students to have a faster updated view of clinical research in CF by using queries on the main topics in CF care. It could also be helpful to anyone going to design new studies, as it provides a concise description of what is currently known and what issues, on the contrast, need additional research.

**Latest articles**

Il sito è stato completamente ridisegnato ed anche il sistema di ricerca delle informazioni è stato modificato, in modo da essere più rapido ed intuitivo.

Saranno disponibili le schede su numerosi topics, che riassumono le conoscenze su specifici argomenti e che verranno aggiornate più volte nell'anno, nonché gli articoli più recenti e rilevanti sulle terapie in FC. E' inoltre possibile iscriversi ad una newsletter che invierà periodicamente notizie sulle novità della letteratura scientifica relativa alle terapie della FC.

