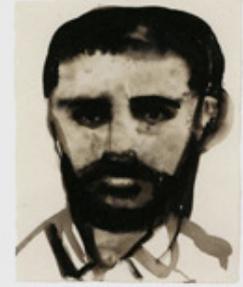


Orizzonti

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

FC



In questo numero

Centri a confronto

- *La popolazione FC adulta in Italia: confronto fra Centri*

Saper fare

- *Requisiti del test del sudore (minimi ed ulteriori)*

Bioetica

- *La grammatica della Bioetica: "sognare/non sognare"*

sommario

EDITORIALE Pag.2

- **Il Report 2021 del Lancet Countdown su salute e cambiamento climatico**

Cesare Braggion

- **Il percorso di miglioramento delle cure dei centri per la cura della fibrosi cistica**

Domenico Tangolo

OPINIONI..... Pag.5

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

Il Centro FC ed il territorio

- M. Russo. Dispensazione sul territorio dei farmaci e della protesica

CENTRI A CONFRONTO Pag.7

A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC

La popolazione FC adulta in Italia: confronto fra Centri

SAPER FARE.....Pag.13

A cura di N. Cirilli

Requisiti del test del sudore (minimi ed ulteriori)

N. Cirilli, CRR Fibrosi Cistica, Ancona

CASI CLINICIPag.16

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 40: 50 anni, primi malanni e...un anno da dimenticare

F. Longo, C. Longo, S. Colella, SS Fibrosi Cistica, Parma

ICONOGRAFIA.....Pag.18

A cura di R. Casciaro

Kafrio® ed il controllo glicemico

V. Cordara, L. Marasini, CRR Fibrosi Cistica, Genova

BIOETICAPag.19

A cura di P. Funghi

La grammatica della Bioetica: “sognare/non sognare”

Narrazioni di P. Iacotucci (medico), Silvia (paziente), Sergio (marito di Silvia)

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag.24

A cura di S. Dioni

Diagnosi genetica preimpianto e fibrosi cistica: per una genitorialità consapevole

S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma

CALEIDOSCOPIO.....Pag.26

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Durata della terapia antibiotica endovenosa/Protocollo diagnostico per lo screening neonatale

F. Lucca, CRR Fibrosi Cistica, Verona

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

T. Manciuilli, S. Bresci, Unit Fibrosi Cistica, Firenze

C. Castellani, CRR Fibrosi Cistica, Genova



MEDICINA DELLE EVIDENZEPag.37

A cura di G.Vieni

Calprotectina fecale e severità del fenotipo nei pazienti affetti da fibrosi cistica: revisione sistematica e metanalisi

G.Vieni, Pediatria, Ravenna

LA CAPSULA DEL TEMPOPag.40

A cura di M. Conese

CRISP activation and interference screens decode stimulation responses in primary human T cells

P. Del Porto, Università La Sapienza, Roma

NOVITÀ DALLA SIFCPag.43

Modulatori e stato nutrizionale: spunti di riflessione sull'evoluzione dell'approccio dietetico in fibrosi cistica tra letteratura e pratica clinica

C. Brignola, S. Rigon, CRR Fibrosi Cistica, Verona

NOVITÀ DALLA LIFCPag.45

L'impegno della Lega Italiana Fibrosi Cistica per la sanità di domani tra Legge 548 e PNRR

Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA FFCPag.47

Raccontare la scienza e la salute

L. Alessio, Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

CINEFORUMPag.48

A cura di A. Bigalli

Nowhere special – Regia di Uberto Pasolini, Italia, Romania, Regno Unito 2020

Drive my car – Regia di Ryusuke Hamaguchi, Giappone 2021

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag.50

A cura di E. Baldo

-Alceo Dossena, un autentico falsario. Qualche riflessione sull'idea di falso, replica, copia

A.Taddia, Museo Arte Moderna e Contemporanea di Trento e Rovereto (MART), Rovereto

In copertina, Young Men (2002-2005) di Marlene Dumas (1953); Amsterdam, Stedelijk Museum

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Natalia Cirilli

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Federico Cresta

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Annamaria Macchiaroli

Maria Chiara Russo

Giuseppe Vieni

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Marco Cipolli

Consiglio Direttivo:

Vicepresidente: Francesco Blasi,

Segretario: Claudia Giust

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

Tel. +39 0702082143

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Amministrazione:

Sardinia COCS s.r.l.

Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari

Tel. 0702082143 Fax 0702081558

sardiniacocs@tiscali.it

Progetto grafico e impaginazione

Alessandro Tosi

at@alexandrotosi.name

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c.,

Via Varalli, 1

20089 Vallembrosia di Rozzano MI,

Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

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



EDITORIALE

IL REPORT 2021 DEL LANCET COUNTDOWN SU SALUTE E CAMBIAMENTO CLIMATICO

Il *Lancet Countdown* è un documento di consensus che riporta i dati relativi alle conseguenze del cambiamento climatico sulla salute (1). Questo documento è stato elaborato da un gruppo indipendente di ricercatori che fanno parte di più di 40 istituzioni accademiche e delle agenzie dell'Organizzazione delle Nazioni Unite. Il Report del 2021 è stato preparato per la *26th Conference of the Parties (COP26)* della Convenzione Quadro delle Nazioni Unite sui Cambiamenti Climatici (*United Nations Framework Convention on Climate Change – UNFCCC*), che si è tenuta a Glasgow nel novembre 2021. Lo scopo di questa conferenza è stato quello di verificare se i diversi paesi aderenti hanno intrapreso e finanziato iniziative per contenere l'aumento della temperatura atmosferica a 1.5° gradi Celsius rispetto ai livelli preindustriali, riducendo le emissioni di gas ad effetto serra (Accordo di Parigi del 2015). I diversi commentatori hanno sottolineato i risultati piuttosto deludenti ottenuti in questo incontro, poiché diversi paesi hanno posticipato al 2050 la realizzazione degli obiettivi prefissati per ridurre la quota di energia prodotta con le fonti fossili.

Il *Lancet Countdown* ha riportato dati relativi a 44 indicatori, che complessivamente descrivono un aumento dell'impatto del cambiamento climatico sulla salute. Ciascuno di questi indicatori descrive gli effetti del cambiamento climatico sulla popolazione complessiva nei diversi paesi, suddivisi in base al reddito. Ovviamente le ripercussioni maggiori del cambiamento climatico interessano i paesi a basso reddito. Benchè quelli ad alto reddito abbiano fatto i maggiori progressi nel ridurre la quota di energia prodotta dalle fonti fossili, questi paesi contribuiscono maggiormente alle emissioni di CO₂ (45% del totale) attraverso la produzione locale di beni e servizi (ad es. riscaldamento e condizionamento, trasporto, produzione di carne animale). L'inquinamento atmosferico da polveri sottili, in particolare quelle a diametro inferiore a 2.5 micron (PM_{2.5}) interessa soprattutto i paesi a reddito intermedio. Se guardiamo però ad aree o città all'interno dei singoli paesi possiamo vedere

come la pianura padana ed alcune aree della Polonia e della Repubblica Ceca abbiano la maggior esposizione alle PM_{2.5} (Figura 1)(2).

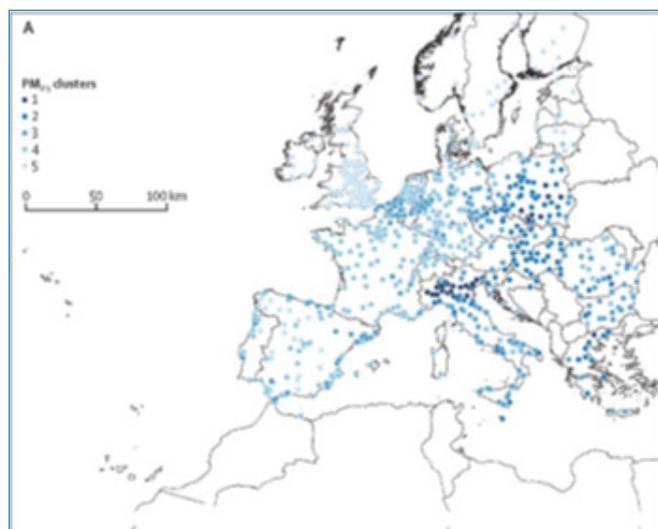


Figura 1 – Sono indicati i clusters di concentrazione delle PM_{2.5} nelle città europee. Il cluster 1 è caratterizzato da una concentrazione mediana di PM_{2.5} di 23.2 microgr/m³, il cluster 2, 3, 4 e 5 da una concentrazione mediana rispettivamente di 17.1, 13.9, 12.6 e 9.2 microgr/m³. Le città della pianura padana e di alcune zone della Polonia e della Repubblica Ceca hanno la concentrazione maggiore di PM_{2.5}.

Il *Lancet Countdown* offre molti spunti e soprattutto un quadro generale della situazione mondiale, comprese le azioni per mitigare gli effetti del cambiamento climatico ed i co-benefici alla salute. Come è da attendersi, il documento riporta pochi dati relativi agli effetti del cambiamento climatico sulle persone più fragili, non solo per l'età (anziani e neonati-lattanti) ma anche quelle con una malattia cronica, come le persone con fibrosi cistica (FC). In questi anni è cresciuto l'interesse per gli effetti degli inquinanti ambientali

soprattutto sulle persone con asma ed in minor misura sulle persone con FC (3). Per la FC l'impatto sulla salute del fumo passivo è quello più studiato. Occorre poi riflettere sugli effetti dell'aumento della temperatura atmosferica e delle ondate di calore, come quella del 2020: bisognerà considerare un probabile aumento dei rischi di disidratazione ed alcalosi metabolica certamente nei più piccoli senza peraltro trascurare gli adulti, nei quali una cronica riduzione dell'apporto salino, la riduzione dello stimolo della sete, una attività lavorativa in ambienti poco condizionati possono concorrere a causare gli stessi fenomeni, seppur con minor gravità rispetto a quanto può avvenire nei primi mesi di vita.

L'aumento della temperatura atmosferica è causa di un aumento di alcuni vettori di infezioni, come alcune varietà di zanzare: queste sono responsabili di un aumento delle infezioni da arbovirus (es. Dengue) soprattutto nei paesi a basso reddito ma queste infezioni hanno avuto il loro maggiore relativo aumento nei paesi ad alto reddito. La malaria, il colera ed infezioni da altri vibrioni sono in aumento nei paesi a basso reddito. Il cambiamento climatico può influire anche sui principali patogeni per la malattia polmonare della fibrosi cistica o favorire nuovi patogeni? In questo ambito le segnalazioni sono



poche, anche se lasciano intravedere delle possibili ripercussioni del cambiamento climatico anche sulle infezioni polmonari in fibrosi cistica. Un primo spunto viene dallo studio sui gemelli e fratelli e dai registri nord-americano ed australiano: una temperatura atmosferica media più elevata era associata ad una maggiore prevalenza di *Pseudomonas aeruginosa* (4). Uno studio retrospettivo australiano ha indicato inoltre una associazione tra la residenza in una zona tropicale ed una maggiore acquisizione di micobatteri atipici (5).

Disponiamo di poche evidenze sugli effetti del clima nelle persone con FC, mentre vi sono sempre maggiori evidenze sulle ripercussioni del cambiamento climatico sulla salute della popolazione generale. Ciò spinge ad aumentare gli investimenti per indirizzare la ricerca anche per la fibrosi cistica verso gli effetti sulla salute del cambiamento climatico e dell'inquinamento atmosferico. Oltre a ciò la comunità FC si può fare promotrice di iniziative di *lobbying* per spingere i decisori politici ad iniziative e scelte concrete per contrastare gli effetti del cambiamento climatico.

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

Riferimenti bibliografici

1. Romanello M, McGushin A, Di Napoli Claudia, et al. The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climate change: code red for a healthy future. *Lancet* 2021; 398:1619-62
2. Khomenko S, Cirach M, Pereira-Barboza E, et al. Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment. *Lancet Planet Health* 2021; 5:2121-34
3. Brugha R, Edmonson C, Davies JC. Outdoor air pollution and cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev* 2018; 28:80-86
4. Collaco JM, McGready J, Green DM, et al. Effect of temperature on cystic fibrosis lung disease and infections: a replicated cohort study. *PLoS ONE* 2011; 6:e27784

IL PERCORSO DI MIGLIORAMENTO DELLE CURE DEI CENTRI PER LA CURA DELLA FIBROSI CISTICA

Per descrivere quale è la situazione relativa ai processi di accreditamento nel nostro paese e la sua evoluzione può essere utile contestualizzarli raccontando in parallelo ciò che è successo e accade anche nel mondo della fibrosi cistica.

Per comprendere l'evoluzione sostanziale del modello di accreditamento istituzionale occorre tornare indietro di più di dieci anni e precisamente al 9 marzo del 2011 quando viene emanata la direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera. Quella direttiva ha, a mio parere, il merito di portare il nostro paese nelle condizioni di dover rivedere l'impianto del processo di accreditamento introdotto nel 1992 con il Decreto Legislativo 502.

In effetti, come noto, la legge di riforma del servizio sanitario nazionale introducendo la libertà di scelta del cittadino ha imposto al Sistema Sanitario di dotarsi di un processo di riconoscimento di requisiti di qualità dei soggetti erogatori, requisiti, appunto, di accreditamento degli stessi. Tuttavia la norma prevede che tale attività sia disciplinata dalle Regioni. L'articolo 8 quater infatti recita "L'accreditamento istituzionale è rilasciato dalla regione alle strutture autorizzate, pubbliche o private (...) che ne facciano richiesta".

Il risultato è stato una notevole difformità di comportamento fra le regioni e quindi l'impossibilità di applicazione "tout court" della direttiva già citata che deve avere valore, in modo omogeneo, su tutto il territorio nazionale. Il recepimento della Direttiva ha quindi comportato il 20 dicembre 2012 l'approvazione (Rep. atti n. 259/CSR) dell'Intesa Stato, Regioni e Province autonome sul documento "Disciplinare per la revisione della normativa dell'accreditamento" - criteri, requisiti ed evidenze per l'accreditamento delle strutture sanitarie, delineando i tratti essenziali di un nuovo modello nazionale.

Ci sarebbero molte cose da dire analizzando questo documento, ma ritengo utile porre l'accento su due aspetti che rappresentano, ancorché con valenza diversa, una discontinuità rispetto al passato. Il primo è quello di affermare che "il modello

viene immaginato sin da subito come un sistema a più livelli (da quello minimo a quello cum laude)". Si passa in sostanza da un modello "dicotomico" (presenza/assenza) ad un modello "incrementale" che consente di rappresentare meglio la complessità delle organizzazioni sanitarie. Il secondo aspetto è rappresentato dalla consapevolezza che non è pensabile osservare nuovamente a difformità regionali, e quindi difformità di diritti dei pazienti, che si traduce nella costituzione dei un Tavolo di coordinamento fra Regioni e enti Nazionali per governare quello che viene definito il "sistema nazionale di accreditamento". Torneremo su questo documento e su altri a questo collegati, ma adesso vorrei spostarmi sul mondo della Fibrosi Cistica

Nel 2010 la Commissione "Standard of Care" di fatto si trasforma in "Commissione Accreditamento", adottando un riferimento logico e metodologico differente da quello dell'Accreditamento Istituzionale allora presente ed orientato al Miglioramento della Qualità.

La messa in pratica di questa affermazione si sostanzia in due elementi: l'individuazione del modello di Donabedian (struttura, processo ed esito) quale base per la valutazione della qualità. Il secondo aspetto è quello di prevedere il coinvolgimento dei pazienti in tutte le fasi del processo di accreditamento (dalla progettazione alla valutazione).

Nel 2012 viene reso disponibile il manuale per l'autovalutazione e la revisione esterna fra pari della qualità dei centri per la fibrosi cistica articolato su cinque ambiti (requisiti generali, di struttura, di processo, di risultato valutato dal paziente e di risultato clinico) e gli strumenti correlati. Successivamente inizia un percorso di valutazione che ha coinvolto, entro il 2016, 10 centri.

Torniamo ora al sul piano "istituzionale": nel 2015 escono 5 documenti di notevole importanza. Il primo è sempre generato dall'*intesa Stato-Regioni* e disciplina modi e tempi dell'accREDITamento. Gli altri quattro, invece, sono prodotti dall'AGENAS e sono proposte di modello per l'accREDITamento istituzionale di ospedali, assistenza territoriale, ambulatori e laboratori.

L'impianto di questi documenti è comune. Vengono identificati otto criteri/fattori di qualità:

1. attuazione di un sistema di gestione delle strutture sanitarie
2. prestazioni e servizi
3. aspetti strutturali
4. competenze del personale
5. comunicazione
6. appropriatezza clinica e sicurezza
7. processi di miglioramento e innovazione
8. umanizzazione

Questi criteri vengono articolati in 28 requisiti. Viene anche identificato il modello di riferimento che è il Ciclo di Deming (PDCA):

- **P** - Plan. Pianificazione: l'organizzazione deve aver predisposto la documentazione necessaria a descrivere le modalità di raggiungimento dell'obiettivo per la qualità definito dal requisito per l'accREDITamento;
- **D** - Do. Implementazione: l'organizzazione deve garantire l'implementazione di quanto definito in fase di progettazione e pianificazione;
- **C** - Check. Controllo, studio e raccolta dei risultati: l'organizzazione deve monitorare in maniera continua la qualità delle strutture, dei processi e degli esiti derivanti dall'erogazione del servizio;
- **A** - Act. Azione per rendere definitivo e/o migliorare struttura/processo/esito: l'organizzazione deve analizzare e valutare i risultati del monitoraggio, effettuare un'analisi delle priorità e definire e mettere in campo iniziative per migliorare la qualità delle strutture, dei processi e degli esiti.

Questo modello è applicato ad ogni requisito che quindi prevede 4 fasi incrementali.

Si tratta, come evidente, di un sistema più complesso rispetto al precedente ma anche maggiormente in grado di "leggere" in chiave di miglioramento della qualità le organizzazioni complesse.

È apparso naturale per la commissione accREDITamento pur consapevoli delle inevitabili difficoltà, adottare quel modello per almeno due motivi: il primo è, per così dire "utilitaristico" l'adozione di una sorta di linguaggio comune avrebbe facilitato il confronto fra comunità di pratica ed istituzioni. Il secondo motivo è invece conseguente alla consapevolezza che è risultato spesso incompleta la valutazione effettuata nei centri che avevano aderito al programma di accREDITamento poiché veniva "fotografata" una realtà senza poter apprezzare il processo dinamico ed in divenire che gli stessi centri mettevano in atto.

Domenico Tangolo, Direzione Sanitaria Ospedale Koelliker, Torino
(domenico.tangolo@gradenigo.it)



IL CENTRO FC ED IL TERRITORIO

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

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

Dispensazione sul territorio dei farmaci e della protesica

Il tema che ci interessa trattare riguarda la dispensazione sul territorio dei farmaci e della protesica per la fisioterapia respiratoria alle persone con fibrosi cistica. Ogni regione italiana presenta alcune peculiarità e differenze: a scopo esemplificativo si porterà l'esempio della attuale situazione nella regione Lombardia (<https://regione.lombardia.it>).

Il sistema socio-sanitario della Lombardia comprende, per effetto della legge regionale n. 23 dell'11 agosto 2015, otto Agenzie di Tutela della Salute (ATS), ventisette Aziende Socio Sanitarie Territoriali (ASST), nonché diversi altri tipi di strutture soggette alla programmazione socio-sanitaria regionale.

Le Agenzie di Tutela della Salute (ATS), istituite nel 2015 in sostituzione delle precedenti Aziende Sanitarie Locali (ASL), sono otto e sono distribuite su tutto il territorio della Lombardia, delle sue undici province e della Città metropolitana di Milano. Ogni ATS è poi suddivisa in diversi dipartimenti specializzati nelle singole funzioni della struttura: dipartimento di igiene e prevenzione sanitaria, dipartimento delle cure primarie, dipartimento per la programmazione - accreditamento - acquisto delle prestazioni sanitarie, dipartimento veterinario e sicurezza degli alimenti di origine animale, dipartimento amministrativo - di controllo e degli affari generali e legali, dipartimento della programmazione per l'integrazione delle prestazioni sociosanitarie con quelle sociali.

Le ASST, che sostituiscono le precedenti aziende ospedaliere (AO), afferiscono alle ATS territorialmente

competenti. Le Aziende Socio Sanitarie Territoriali (ASST) partecipano insieme agli altri soggetti erogatori, sia di diritto pubblico che privato, all'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e di eventuali livelli aggiuntivi definiti dalla Regione con risorse proprie, nella logica della presa in carico della persona.

Le ASST si articolano in due settori aziendali, che rispondono direttamente alla direzione generale:

- rete territoriale
- polo ospedaliero

Al settore aziendale rete territoriale delle ASST fanno riferimento i presidi ospedalieri territoriali (POT) ed i presidi socio sanitari territoriali (PreSST). I presidi ospedalieri territoriali (POT) sono strutture multi servizio deputate all'erogazione di prestazioni residenziali sanitarie e sociosanitarie a media e bassa intensità per acuti e cronici e prestazioni ambulatoriali e domiciliari. I presidi socio sanitari territoriali (PreSST) hanno lo scopo di integrare le attività e le prestazioni di carattere sanitario, sociosanitario e sociale e partecipano alla presa in carico della persona e delle fragilità.

Il settore aziendale polo ospedaliero si articola in presidi ospedalieri e/o in dipartimenti organizzati in diversi livelli di intensità di cura, in coerenza con il regolamento sugli standard ospedalieri. Questo settore è prevalentemente dedicato al trattamento del paziente in fase acuta ed è sede dell'offerta sanitaria specialistica.

La distribuzione dei farmaci e degli integratori è a carico dei presidi ospedalieri territoriali (POT) ai quali viene inviata (modalità fax o e-mail) la prescrizione dei farmaci a carico del Centro Fibrosi Cistica di solito trimestralmente. La prescrizione può essere effettuata contestualmente alla visita o in un altro momento in base alle necessità.

La fornitura al paziente avviene attraverso due modalità: ritiro presso il presidio ospedaliero o consegna al domicilio tramite corriere. Non esiste una modalità preferita, alcune persone preferiscono il ritiro presso il POT perché spesso non hanno la possibilità di avere qualcuno che possa ritirare i farmaci al domicilio, altri preferiscono l'invio al domicilio perché ritengono sia più comodo. Talvolta il ritiro presso il POT è possibile solo in alcuni giorni della settimana, questo può rappresentare un disservizio in caso di farmaci urgenti non programmati, ma di solito si ovvia al problema con prescrizioni dirette per il reperimento nelle farmacie al domicilio o tramite File F (fornitura diretta a carico dell'Ospedale dove si trova il Centro FC di Riferimento) o grazie alla disponibilità dei farmacisti che dispensano i farmaci urgenti anche nei giorni non preposti alla fornitura.

Anche l'invio al domicilio può presentare alcune criticità dovute alla consegna di un pacco sigillato che potrebbe non contenere la fornitura completa. Alcune volte vengono segnalati tempi lunghi o ritardi nella dispensazione, ma in generale, il servizio viene giudicato dai pazienti intervistati molto efficiente, soprattutto perché spesso si instaura una ottima collaborazione tra il servizio farmaceutico, la famiglia del paziente e il paziente stesso.

Nel 2018 la LIFC Lombardia ha avanzato un progetto per *uniformare la distribuzione dei farmaci ai pazienti affetti da Fibrosi Cistica* in tutte le ASST Lombarde prevedendo anche la creazione di un prontuario con i farmaci/integratori di uso più frequente condiviso da tutte le ASST Lombarde e dal CRRFC di Milano e dal Centro di Supporto di Brescia.

Per quanto riguarda i presidi della *protesica per la fisioterapia respiratoria*, la richiesta viene redatta contestualmente alla

visita o in altro momento, una volta all'anno per quanto riguarda i dispositivi consumabili o in base alle varie necessità (modifiche di apparecchi, nuove prescrizioni, sostituzione per rottura). In Lombardia esiste un programma apposito *on line* nel quale vengono inserite le richieste che vengono poi prese in carico direttamente dagli Uffici Protesi dei vari distretti territoriali. I tempi per la dispensazione degli apparecchi possono essere più lunghi, ma in generale anche questo servizio viene considerato efficiente e permette una buona collaborazione tra gli Uffici Protesi e il Centro FC in caso di necessità di chiarimenti. Anche per la consegna della protesica esistono due modalità: ritiro all'Ufficio Protesi o consegna a domicilio. La consegna a domicilio spesso riguarda apparecchi (ad esempio i ventilatori) che richiedono un collaudo da parte della ditta fornitrice.

La dispensazione dei modulatori della proteina CFTR segue al momento il seguente iter: la prescrizione è legata alla compilazione della scheda AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), successivamente viene compilato il File F e la dispensazione avviene da parte della Farmacia Ospedaliera del Centro Fibrosi Cistica. Per alcune ASST è invece già possibile, come in altri Centri italiani, la dispensazione diretta sul territorio come gli altri farmaci.

Questa articolazione dei servizi può risultare piuttosto complessa e creare disservizi. Sarà utile considerare queste attività territoriali nei loro punti di forza e di debolezza, anche nel confronto tra le diverse Regioni.

Maria Russo, Centro Riferimento Regionale Fibrosi Cistica, Policlinico, Milano
(maria.russo@policlinico.mi.it)

CENTRI A CONFRONTO

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



La popolazione FC adulta in Italia: confronto fra Centri

INTRODUZIONE

Questo terzo articolo, frutto della collaborazione fra il Registro Italiano FC (RIFC) e la rivista Orizzonti FC, prosegue sulla scia del confronto tra centri iniziato nel numero 2-2021 concentrandosi, questa volta, sulla popolazione adulta. Dopo aver esplorato la funzione respiratoria e lo stato nutrizionale nella popolazione pediatrica (6-18 anni) con insufficienza pancreatica, questo articolo è dedicato alla popolazione adulta (>18 anni) con insufficienza pancreatica (FC classica con PI) censita dal RIFC.

La popolazione italiana affetta da FC in età adulta costituisce nel 2019 il 58.4% (3261 soggetti) della popolazione totale censita dal RIFC. Nonostante il progressivo aumento della numerosità della popolazione adulta, ancora oggi in Italia i centri FC dedicati esclusivamente alla cura dei soggetti adulti sono un numero limitato e una quota importante di pazienti è tutt'ora seguita in centri FC a gestione mista, pediatrica ed adulta. Tali centri hanno messo in atto diverse procedure e protocolli per la gestione condivisa con medici specialisti dell'adulto dei soggetti di età superiore ai 18 anni.

Scopo del presente lavoro è valutare lo stato di salute della popolazione italiana adulta con FC classica con insufficienza pancreatica.

METODOLOGIA

Abbiamo scelto di utilizzare il database relativo all'anno 2019, anche se è disponibile il dataset relativo al 2020. Tale scelta è dipesa dalla volontà di evitare un possibile fattore confondente generato nell'anno 2020 dalla epidemia di SARS-19 che ha causato una significativa riduzione degli accessi ai Centri di cura dei pazienti in condizioni non gravi, con maggior utilizzo da parte dei Centri di consulti in telemedicina. La situazione pandemica sembra aver determinato una riduzione nei dati riferiti dai Centri al RIFC per i pazienti in condizioni cliniche di media/lieve gravità, con invece l'invio dei dati riferiti ai pazienti più gravi.

Abbiamo preferito approfondire la tematica della popolazione con insufficienza pancreatica, cioè quella che richiede maggior attenzione clinica e il coinvolgimento di più specialisti per la presenza di diverse complicanze (come ad esempio malnutrizione, o diabete). Abbiamo valutato i dati di tutti i Centri FC che inviano i dati al RIFC (28 centri e servizi di supporto); nel corso dell'articolo i centri sono resi anonimi, e identificati con un numero, quello loro assegnato dal RIFC, in modo tale che ogni Centro possa identificare sé stesso. Inoltre, in ogni figura, ogni centro mantiene lo stesso colore.

PAZIENTI

Nella totalità della popolazione italiana di età superiore ai 18 anni sono stati identificati i soggetti con FC classica e insufficienza pancreatica (soggetti che utilizzano enzimi pancreatici), e per ogni centro la numerosità e la percentuale rispetto ai pazienti seguiti, l'età mediana e il suo range (Tabella 1).

Nella totalità della popolazione >18 anni con insufficienza pancreatica è stata valutata anche la suddivisione per diverse fasce d'età (18-29anni; 30-39a; 40-49a; >50a) e il genotipo (Tabelle 2 e 3).

Per permettere un confronto fra tutti i centri è stata poi eseguita una valutazione, per la sola fascia d'età più giovane (18-29 anni), di diversi indicatori clinici (valore mediano, range e IQ di BMI e ppFEV1), microbiologici (percentuale di infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, NTM), presenza di diabete, numerosità di soggetti con "end stage lung disease" (etichetta che identifica i soggetti deceduti o sottoposti a trapianto polmonare nel corso dell'anno in considerazione), utilizzo di terapia con rhDNasi e con modulatori della CFTR. È stata scelta la sola fascia d'età più giovane perché quella interessata dalla problematica "transizione" da un centro di cura pediatrico ad uno per adulti, e soprattutto perché quella nella quale avviene il maggior calo di funzione respiratoria [1].

RISULTATI

Nel 2019 sono riportati al RIFC 3261 soggetti di età >18 anni (il 58.4% della popolazione totale di 5585 soggetti). Di questi, 2220 soggetti (il 68.1% della popolazione adulta e il 39.75% della popolazione italiana totale) presentano una forma classica di

FC con insufficienza pancreatica, hanno una età mediana di 30,96 anni con un range dai 18.04 ai 77.80 anni.

Nella Tabella 1 è presentata per ogni Centro la numerosità, la percentuale rispetto al totale dei pazienti seguiti, l'età mediana e il range. La numerosità per Centro varia da qualche unità in due centri (probabilmente pazienti che non hanno finito la transizione verso il centro adulti collegato) a più di 350 adulti. Un unico centro segue più di 350 soggetti, 7 centri da 100 a 150 pazienti, 8 da 50 a 99 soggetti, 12 meno di 50 soggetti. L'età mediana varia dai 18.58 (di un centro con solo 2 pazienti di età superiore ai 18 anni) ai 40.04 anni di uno dei centri per adulti.

Solo il 34.23% della popolazione presa in esame (760 soggetti/2220) è seguito presso un Centro FC dedicato alla cura degli adulti: Milano, Napoli, Orbassano e Verona*(*Sezione Adulti).

Tabella 1: numerosità pazienti adulti con insufficienza pancreatica per centro percentuale dei pazienti seguiti in ogni centro, età mediana (range min-max)

ID Centro	Pazienti Adulti n (%)	Età Mediana - (min to max)
14	2 (1.46)	18.58 - (18.46 to 18.71)
41	32 (12.90)	21.50 - (18.12 to 26.04)
5	43 (27.39)	23.96 - (18.21 to 62.71)
13	134 (24.32)	24.16 - (18.21 to 48.29)
9	14 (58.33)	25.79 - (18.46 to 51.46)
18	49 (37.98)	27.46 - (18.63 to 56.96)
8	120 (41.09)	27.46 - (18.04 to 56.13)
4	19 (30.64)	28.13 - (18.04 to 54.63)
16	68 (47.89)	29.25 - (18.21 to 52.29)
3	27 (27.27)	29.29 - (18.46 to 56.29)
10	83 (34.87)	29.29 - (18.54 to 60.80)
22	41 (33.88)	29.71 - (19.04 to 55.46)
2	69 (41.32)	29.80 - (18.38 to 55.87)
44	149 (59.36)	29.87 - (18.46 to 63.21)
11	99 (39.13)	30.12 - (18.21 to 63.38)
15	91 (36.69)	30.54 - (18.12 to 64.54)
21	34 (35.41)	30.58 - (19.46 to 58.21)
1	54 (30.16)	31.25 - (18.87 to 54.63)
0	383 (55.51)	31.54 - (18.04 to 74.71)
23	143 (44.00)	32.04 - (18.12 to 61.21)
43	11 (55.00)	32.13 - (19.63 to 47.54)
46	47 (52.80)	32.21 - (19.96 to 54.04)
42	70 (44.87)	32.75 - (18.04 to 56.21)
20	100 (43.10)	34.16 - (18.04 to 72.80)
19	3 (25.00)	34.54 - (19.12 to 35.71)
7	107 (44.96)	34.87 - (18.12 to 62.96)
12	148 (49.00)	38.75 - (21.04 to 68.96)
6	80 (62.99)	40.04 - (20.80 to 77.80)
	2220 (39.75)	30.96 - (18.04 to 77.80)

Tabella 2: Distribuzione per fasce d'età della popolazione adulta con insufficienza pancreatica

Fascia di età	n (%)	F/M n (%)	Età Mediana (min - max)
	2220		
18 to 29 anni	1042 (46.94)	502 (48.18)/540 (51.82)	23.79 (18.04 to 29.96)
30 to 39 anni	627 (28.24)	280 (44.66)/347 (55.34)	34.63 (30.04 to 39.96)
40 to 49 anni	383 (17.25)	162 (42.30)/221 (57.70)	44.38 (40.04 to 49.87)
≥ 50 anni	168 (7.57)	78 (46.43)/90 (53.57)	54.63 (50.04 to 77.8)

Tabella 3: Genotipo: presenza di F508del nella popolazione adulta con insufficienza pancreatica

Mutazione	Pazienti con insufficienza pancreatica per genotipo n (%)
[delta]F508	1708 (77.14)
Omozigoti	656 (29.63)
Eterozigoti	1052 (47.51)
altro	506 (22.86)

Nella Tabella 2 è presentata la distribuzione per fasce d'età e per sesso: il sesso femminile è quello meno rappresentato (46%) in tutte le fasce d'età. Nella popolazione totale italiana è il 48% [1].

Nella Tabella 3 è presentata la prevalenza di soggetti con almeno un allele F508del in omo- ed eterozigosi (77.14%), e la prevalenza di soggetti senza F508del (22.86%). Nella popolazione italiana totale la prevalenza di soggetti con almeno un allele F508del è pari a 68.4% [1].

Sono stati approfonditi i dati clinici (BMI, ppFEV1), microbiologici (prevalenza infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, NTM), terapeutici (prevalenza utilizzo rhDnasi e modulatori della CFTR) nella sola fascia d'età 18-29 anni. I risultati sono presentati nelle Figure 1-8. Nella valutazione delle figure che seguono è però necessario che il lettore tenga presente l'esiguità del numero di pazienti adulti seguiti in alcuni centri (nr. 9, 14, 19 e 43).

Nella Figura 1 è presentata la distribuzione dell'indicatore BMI mediano nei diversi centri, e il dato nazionale (20.78; range: 14.38-31.06). Si osserva che in 17 su 28 centri la mediana del BMI dei pazienti adulti è superiore o quasi uguale a quella nazionale; mentre nei restanti 11 centri la mediana è inferiore a quella nazionale.

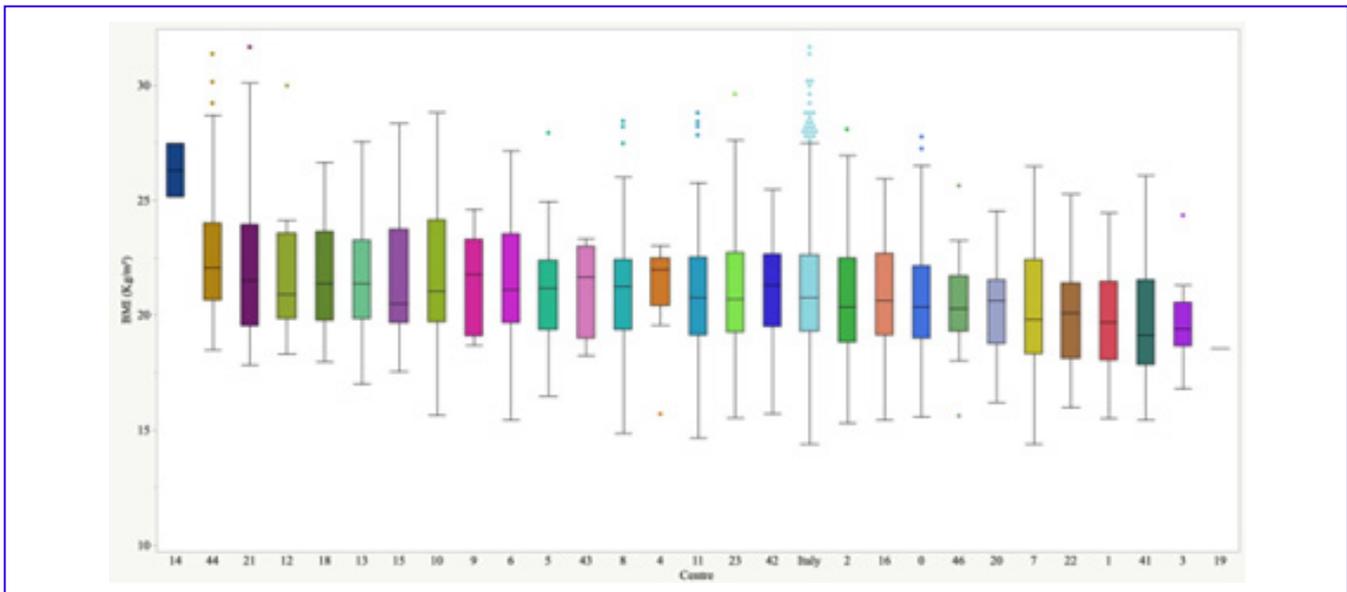


Figura 1: Distribuzione del BMI mediano nei 28 Centri e dato nazionale

Nella Figura 2 è presentata la distribuzione del valore mediano del ppFEV₁ nei 28 centri e il dato nazionale (77.61%; range 11.53-136.94%). Si può notare come la distribuzione del ppFEV₁ è bipartita al 50% rispetto alla mediana nazionale: il 50% dei centri (14) ha una mediana del FEV_{1,pp} superiore alla mediana nazionale e l'altra metà dei centri presenta un valore più basso.

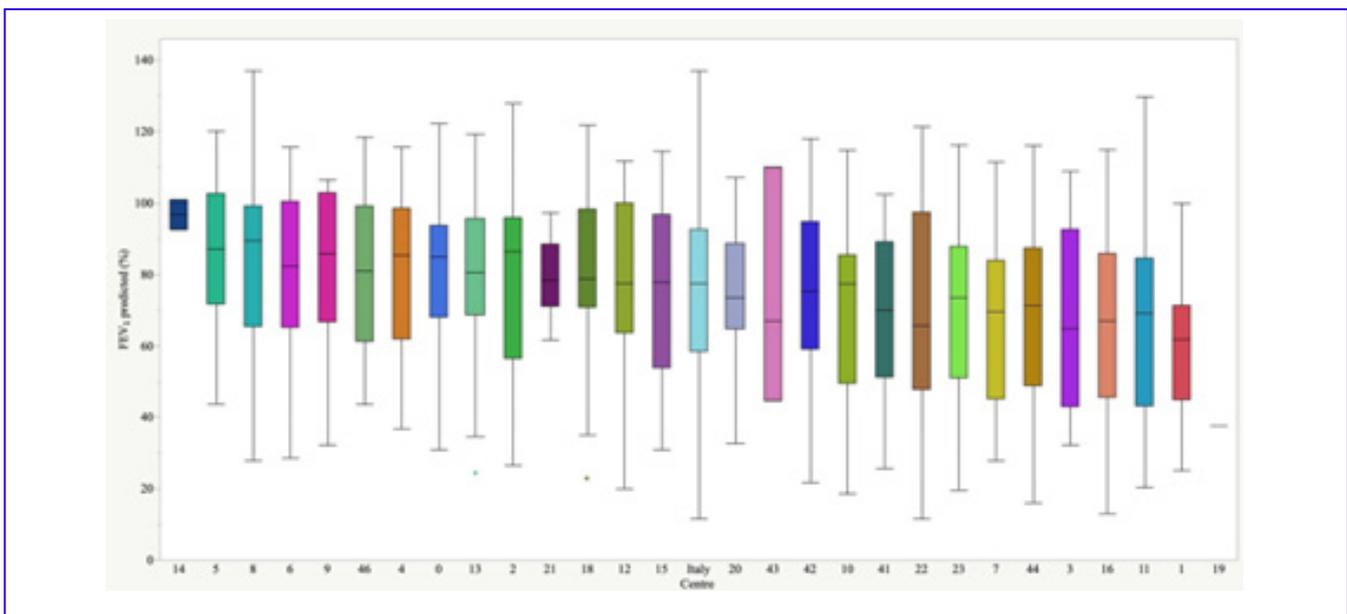


Figura 2: Distribuzione del valore mediano del ppFEV1 nei 28 centri e dato nazionale

Nelle successive Figura 3 e Figura 4 è presentata la prevalenza dell'infezione cronica da Pseudomonas aeruginosa e da MRSA nei 28 centri e il dato nazionale (rispettivamente pari a 47.05% e 9.19%). La prevalenza nazionale dell'infezione da NTM è pari a 1.55%.

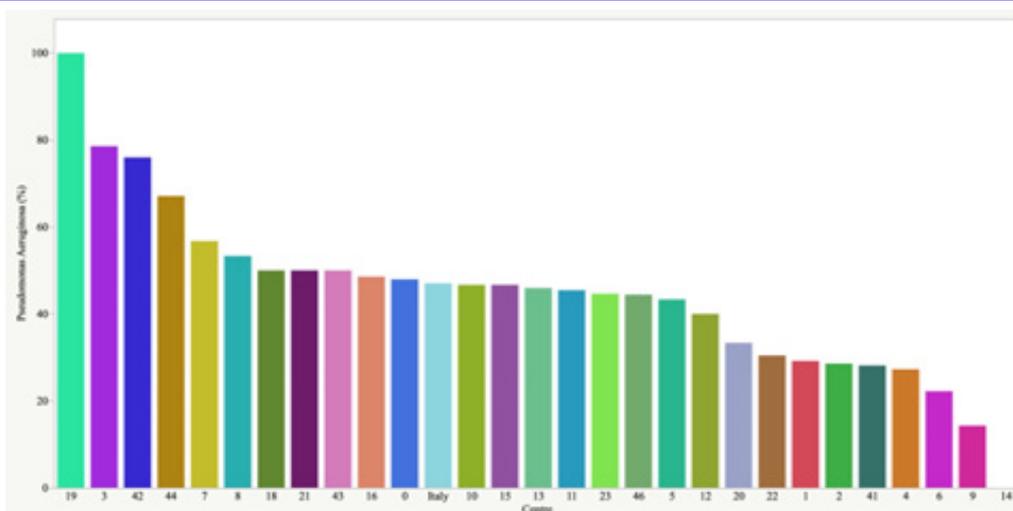


Figura 3: Prevalenza dell'infezione cronica da Pseudomonas aeruginosa nei 28 centri e dato nazionale

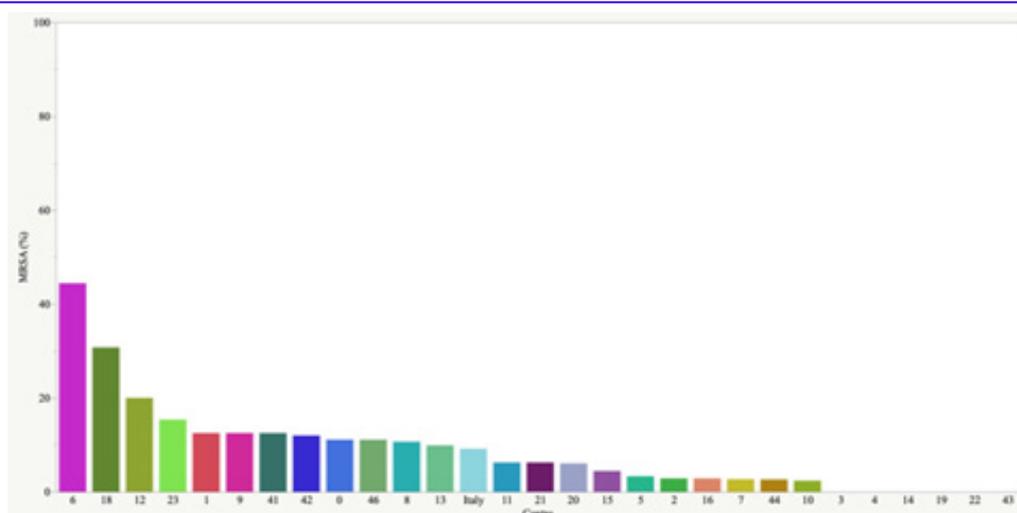


Figura 4: Prevalenza dell'infezione cronica da MRSA nei 28 centri e dato nazionale

Nella Figura 5 è presentata la prevalenza di diagnosi di diabete nei 28 centri e il dato nazionale (23.45%). Nella Figura 6 è presentata la prevalenza di soggetti con "end stage lung disease" nei 28 centri e il dato nazionale (5.47%).

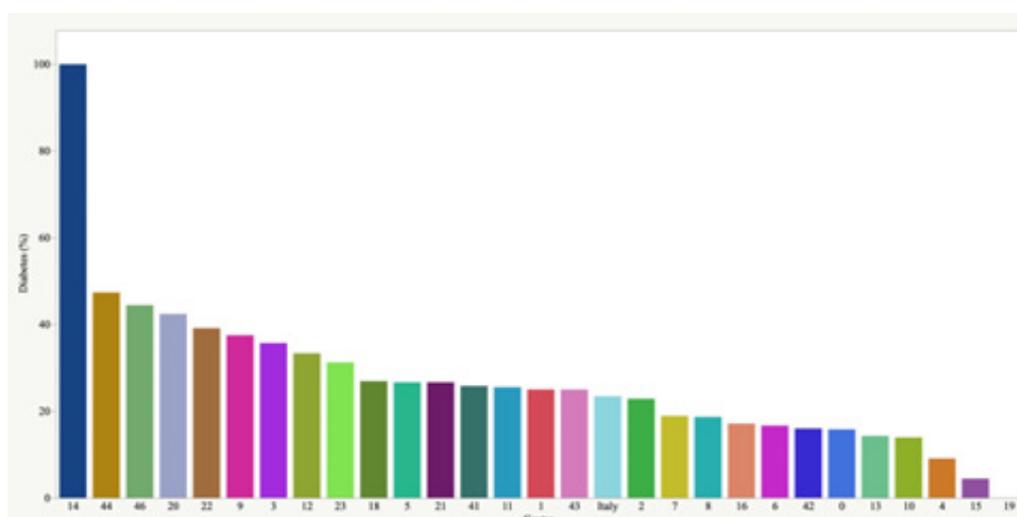


Figura 6: Prevalenza di "End stage lung disease" nei 28 centri e dato nazionale



Per quanto riguarda le terapie, abbiamo preso in considerazione l'utilizzo dell'rhDnasi (Figura 7) confrontando ogni centro con il dato nazionale (pari a 59.54%), mentre per quanto riguarda l'utilizzo dei modulatori della CFTR, abbiamo valutato il solo dato nazionale per Kalydeco (2.02%), Orkambi (21.40%), Simkevi (1.06%) e Kaftrio (2.69%).

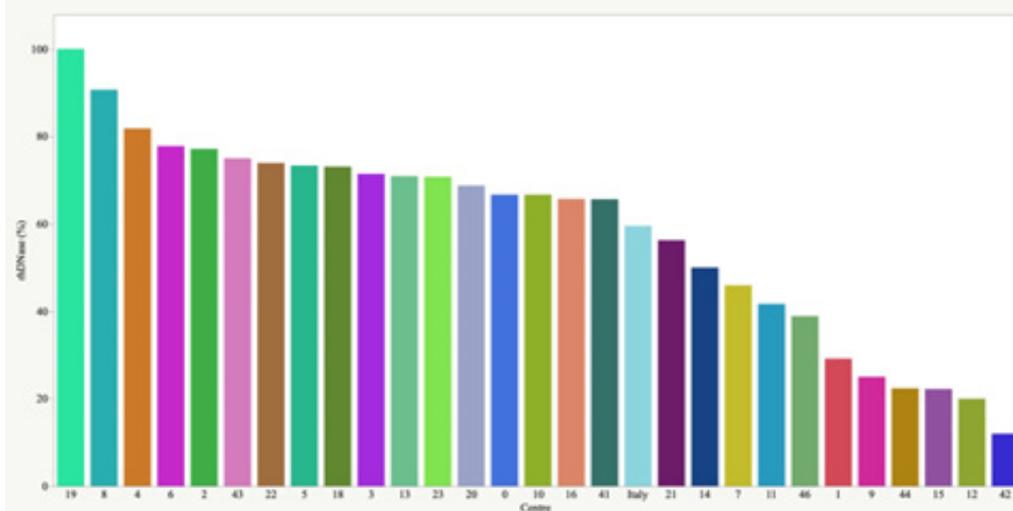


Figura 7: Distribuzione della prevalenza di utilizzo di rhDnasi nei 28 centri e dato nazionale

PUNTI DI DISCUSSIONE, APPROFONDIMENTO E CONCLUSIONI

In questo articolo abbiamo voluto evidenziare le caratteristiche della popolazione FC adulta con PI (FC classica) seguita nei Centri Italiani.

In questa presentazione abbiamo ritenuto opportuno rendere anonimi i Centri, in attesa di una eventuale decisione condivisa con i Direttori sulla opportunità di mettere in chiaro i singoli Centri negli articoli per questa rubrica di *confronto*, al fine di poterne confrontare i dati. Ogni Centro può comunque identificare facilmente i propri dati e la propria posizione rispetto al valore del dato nazionale, essendo caratterizzato dal numero assegnato dal RIFC.

Si è voluto focalizzare l'attenzione sul gruppo di pazienti di età compresa tra i 18 e i 29 anni, ritenendo che questa sia la fascia più a rischio di peggioramento della funzione polmonare, come evidenziato nell'ultimo Report annuale per gli anni 2017-2018 [2], e soprattutto è la coorte di pazienti interessata alla transizione ad un centro per la cura degli adulti. In costoro, la presenza o assenza di un programma di transizione dal Centro Pediatrico a quello Adulti potrebbe influire sulla loro situazione clinica. A questo proposito sarebbe interessante un approfondimento della valutazione delle eventuali differenze tra i diversi indicatori fra i centri dedicati esclusivamente alla cura degli adulti, e i centri misti, pediatrici-adulti, con o senza coinvolgimento di specialisti dell'adulto. Per tale futuro approfondimento rimandiamo ad una decisione condivisa con i diversi Direttori dei Centri.

Possiamo definire discreto lo stato nutrizionale di questa coorte di pazienti: nessun Centro ha un valore mediano di BMI inferiore a 18.5; ma, d'altra parte, nessun centro raggiunge un valore mediano di BMI pari almeno a 22 (considerato il gold standard del BMI per il sesso femminile).

Anche per quanto riguarda la funzione respiratoria ed il valore mediano di ppFEV₁, possono essere considerati soddisfacenti il dato nazionale (77.61%) e la maggior parte dei dati dei diversi Centri, che variano dal 61.84% al 89.44%.

È stata introdotta l'etichetta "end stage lung disease", che individua i soggetti che hanno ricevuto un trapianto polmonare o che sono deceduti nell'anno in esame. È possibile che siano i centri FC collegati ad un centro trapianti a presentare il dato più alto.

Per quanto riguarda la presenza di complicanze, è stata valutata solo la prevalenza di diabete: è emersa una grande disomogeneità del dato fra i diversi centri, la cui causa dovrebbe essere approfondita. Il dato nazionale vede una prevalenza di diabete in questa fascia d'età (18-29 anni) pari al 23.45%. Nei diversi centri (escludendo da questa valutazione i due centri che hanno in follow-up meno di cinque pazienti e hanno il dato rispettivamente di 0% e 100%) la prevalenza di diabete varia dal 4.44% al 47.37%. Le ipotesi che spiegano tali differenze possono essere molteplici, da una sottostima delle diagnosi di diabete in alcuni centri, nei quali non è in atto la politica dello screening annuale con OGTT o non vi è ancora una collaborazione proficua con lo specialista endocrinologo dell'adulto, ad una attenzione particolare alla diagnosi di questa complicanza in altri, che vedono la presenza del diabetologo all'interno del team di cura, ad una possibile eterogeneità genetica regionale.

Il dato nazionale di prevalenza di soggetti a cui viene prescritto rhDnasi si attesta al 59.54%, ma anche in questo caso si osserva una grande variabilità compresa tra il 12% e il 90.67%. In nove centri la prescrizione di rhDnasi è in meno del 50% dei pazienti, nonostante le revisioni Cochrane e le raccomandazioni internazionali sulla terapia della patologia respiratoria indichino appropriato l'utilizzo di rhDnasi sopra i 6 anni di età, dimostrando l'effetto sul miglioramento della funzione respiratoria e sulla diminuzione delle riacutizzazioni polmonari [3-6]. Non possiamo però escludere che vi sia stato un problema nella raccolta di questa informazione e del suo input nel database del RIFC.

Altresì estremamente bassa appare la diagnosi di infezione da micobatteri non tubercolari (NTM), il dato nazionale è pari al 1.55% rispetto ad un dato di prevalenza pari a 13.9% riportato nel Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry del 2019. In

realtà, solo sei centri riportano una prevalenza di NTM, con range dal 2.92% al 6.67%. Interessante capire a cosa è dovuta tale bassa prevalenza in Italia: problematiche relative alla identificazione di NTM dovute alla mancanza di laboratorio competente? caratteristiche della popolazione indagata (è più frequente in soggetti con diverso genotipo o con funzione pancreaticata conservata)?

Altre valutazioni sarebbero possibili su questa coorte di pazienti adulti con FC classica con PI: per esempio non è stato valutato il numero di soggetti trapiantati di polmone, in vita nel 2019, e le loro caratteristiche cliniche; la correlazione fra utilizzo di rhDNasi, l'infezione cronica da PA o MRSA e la funzione polmonare; la presenza di diabete e lo stato nutrizionale. Ogni Centro può fare una valutazione dei propri indicatori e della propria posizione rispetto al dato nazionale e agli altri centri, mettendo in atto attività migliorative nel caso non vengano considerati soddisfacenti i propri risultati.

Ulteriori valutazioni possono essere condotte, confrontando i risultati dei Centri per adulti con quelli dei Centri misti, che, per quanto riguarda la fascia d'età presa in considerazione, sembrano comunque garantire una soddisfacente assistenza clinica con risultati non inferiori a quelli dei Centri per adulti.

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

Riferimenti bibliografici:

1. Report at a glance, 2019
2. Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2017-2018. *Epidemiol Prev* 2021; 45(3 Suppl 1):1-37
3. Yang C, Wallis CE. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3(3):CD001127
4. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 545-553
5. Castellani C, Alistair JA, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17(2):153-178

SAPER FARE

SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli



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

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

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

In questo primo articolo si tratterà dei requisiti del test del sudore (minimi ed ulteriori). Nel secondo articolo si tratterà del controllo di qualità esterno. Nell'ultimo articolo si tratterà del referto del test del sudore.

REQUISITI DEL TEST DEL SUDORE (minimi ed ulteriori)

Il Gruppo di Lavoro SIFC sul test del Sudore (GLTS) è impegnato da sempre con attività formative ed interventi mirati a standardizzare la pratica del test del sudore ed a migliorare la sua performance nei centri/laboratori in Italia¹. Pur operando in linea con le raccomandazioni internazionali il GLTS ha deciso di dare, per alcuni item, indicazioni diverse nel documento italiano² a causa delle scarse evidenze scientifiche a supporto delle raccomandazioni proposte. Va infatti tenuto conto che le raccomandazioni sul test del sudore sono perlopiù derivate dall'opinione di esperti (forza della raccomandazione D), mentre nessuna raccomandazione deriva da studi randomizzati e controllati (forza della raccomandazione A). Una sola raccomandazione ha forza B ed è relativa all'analisi da misurare nel sudore.

A più di 60 anni da quando Gibson e Cooke validarono il metodo di stimolazione chimica del sudore tramite pilocarpina liquida e la sua raccolta su carta da filtro o garza siamo ancora piuttosto lontani da una standardizzazione nell'esecuzione e nella refertazione di questo test diagnostico.

Numerosi audit sia a livello nazionale che sovranazionale hanno nel tempo evidenziato che questo test biochimico non viene sempre effettuato in linea con le raccomandazioni internazionali. È pur vero che nel tempo sono state pubblicate diverse linee guida/consensus³⁻⁶ con un livello di qualità non elevato e raccomandazioni dissonanti, con la conseguenza che le pratiche adottate nei vari centri sono risultate diverse.

A questa situazione va posto rimedio ed il Gruppo Diagnostico Europeo ha avviato nel 2015 un progetto ancora in corso incentrato sul test del sudore con i seguenti obiettivi:

- rilevare le pratiche correnti nei vari centri/laboratori in Europa
- identificare e promuovere le buone pratiche ed individuare le barriere
- sviluppare requisiti minimi ed ottimali per il test del sudore
- creare materiali formativi *ad hoc*

Il primo audit europeo sul test del sudore⁷ ha evidenziato, in sintesi, una notevole variabilità nelle pratiche, che risultavano spesso non coerenti rispetto alle linee guida. In particolare, la raccolta di sudore in doppio è una pratica poco diffusa in Europa mentre lo è negli USA. Gli intervalli di riferimento in uso per interpretare i risultati del test del sudore sono molteplici; inoltre il costo del test sta diventando un problema crescente con rimborsi inadeguati rispetto ai costi reali del test. I risultati di questo audit europeo hanno stimolato corsi di formazione teorico-pratica sia a livello europeo che nazionale in Europa a partire dal 2018. A seguire il Gruppo Diagnostico della ECFS, nell'ambito di un programma di miglioramento della qualità ha recentemente pubblicato gli standard of care per il test del sudore⁸.

Parte centrale ed innovativa di questo documento è la Tabella I che propone i requisiti minimi (o accettabili) ed ulteriori (o ottimali) per eseguire in modo corretto il test del sudore in tutte le sue fasi. Questo utile strumento operativo garantisce a

tutti i centri/laboratori di lavorare in modo standardizzato pur con diverse dotazioni strutturali, strumentali ed economiche e li guida a migliorare la performance del test. Da questa Tabella estrapolerò e discuterò a scopo esemplificativo 3 requisiti del test del sudore.

Gli operatori

<i>Institution and Sweat Test operators</i> ST requirement	Acceptable	Optimal
Minimum number of ST performed in the centre or lab/year Operators	≥80/year Experienced (see details below) and documented specific training <u>For new operators:</u> at least 3 ST in infants (<6 months of age) with no QNS; at least 3 ST in children with no QNS and 2 ST in adults with no QNS. Start with bilateral testing if QNS <u>For skilled operators:</u> at least 3 ST in infants (<6 months of age) with no QNS/6 months; at least 3 ST in children and adults/6 months	>100/year Experienced (see details below) with regular (at least annual) and documented peer review <u>For new operators:</u> at least 5 sweat tests in infants (<6 months of age) with no QNS; at least 3 sweat tests in children with no QNS and 2 sweat tests in adults with no QNS. Start with bilateral testing if QNS <u>For skilled operators:</u> at least 5 ST in infants (<6 months of age) with no QNS/6 months; at least 5 ST in children and adults/6 months

QNS: quantità non sufficiente

Il requisito relativo agli operatori si declina sui 2 livelli proposti. Gli operatori che eseguono il test del sudore devono avere almeno una formazione specifica documentata (meglio se ripetuta annualmente e tra pari) e devono superare un test dopo un periodo di formazione che è specifico e distinto per i neo-assunti e per gli operatori esperti. Questa raccomandazione consente di rivedere ed aggiornare con regolarità la propria formazione sul campo.

Pilocarpina

<i>Sweat test procedure</i> <i>1. Sweat Stimulation</i> ST requirement	Acceptable	Optimal
Pilocarpine for iontophoresis	<u>If gauze or filter paper pads:</u> pilocarpine nitrate solution (2–5 g/L) at positive electrode (red), magnesium sulphate (0,05 mmol/L) at negative electrode(black) or pilocarpine nitrate solution (2–5 g/L) at both electrodes. Solutions can be prepared “in house” as pharmaceutical grade formulations. Do not use unbuffered solutions to reduce the risk of burns <u>If capillary tube system:</u> not expired pilogel disks without crackles or any evidence of deterioration that fit perfectly the electrodes WARNING: do not combine different methods	

Per questo requisito non sono stati distinti i 2 livelli (accettabile ed ottimale) in quanto si tratta di un requisito tecnico metodo-specifico infatti viene posta attenzione sul divieto di combinare metodi differenti.

Assicurazione di Qualità

<i>5. Quality Assurance (see Appendix A)</i> ST requirement	Acceptable	Optimal
Responsibility for training, assessment of competence and certification for all staff undertaking sweat tests	A consultant (or equivalent) clinical chemist	
Responsibility for sweat testing (both collection and analysis)	A consultant (or equivalent) clinical chemist	
Internal Quality Control (IQC) materials	Aqueous simulated human sweat matrix samples prepared in house as pharmaceutical grade formulations 3 different concentrations: - normal level concentration; chloride <30 mmol/L - borderline level concentration; chloride 30–59 mmol/L - abnormal level concentration; chloride ≥60 mmol/L The Nanoduct system is equipped with the Nanoduct Patient Simulator	Commercial aqueous simulated human sweat matrix samples
Internal Quality Control (IQC) samples concentrations	2 levels (including always the normal level)/sample batch; one level before patient’s samples and one level after patient’s samples	3 levels/sample batch; at least one level before patient’s samples and one level after patient’s samples
Internal Quality Control Coefficient of variation (CV%)	Between batch CV% between 7 and 10% at normal chloride concentration Between batch CV% between 5 and 7% at borderline and abnormal chloride concentrations Between batch CV% between 2 and 3% for NaCl equivalents at 50 mmol/L	Between batch CV% <7% at normal chloride concentration Between batch CV% <5% at borderline and abnormal chloride concentrations Between batch CV% ≤2% for NaCl equivalents at 50 mmol/L
Internal Quality Control (IQC) tools External Quality Assessment (EQA) scheme; criteria to make a choice	Levey-Jennings charts EQA scheme characteristics Quality material: sweat like matrix N° of participants; low for the same method N° of analytical methods; only 1 Analytical and clinical ranges; covered Frequency of samples; fixed Reports; regular Education; at least 1 meeting/round Troubleshooting support	Levey-Jennings charts and Westgard rules EQA scheme characteristics Quality material: sweat like matrix; blind samples N° of participants; high for the same method N° of analytical methods; >1 Analytical and clinical ranges; covered Frequency of samples; flexible Reports; with a rapid turnaround time Education; > 1 meeting/round Troubleshooting support
EQA performance EQA participation Quantity Not Sufficient (QNS) samples	Sufficient Once a year Between 10–15% in the total population Between 5–10% in children over 6 months of age Between 20–25% in children under 6 months of age	High Each round of EQA scheme <10% in the total population <5% in children over 6 months of age <20% in children under 6 months of age



Questo paragrafo si declina su diversi punti: alcuni declinati nei 2 livelli, altri invece proposti in un unico livello. Grande enfasi viene data al capitolo sulla qualità non solo dal punto di vista strettamente laboratoristico, ma anche dal punto di vista organizzativo e strutturale e si rimanda il lettore all'Appendice A di approfondimento. Ad esempio, per il controllo di qualità interno (CQI) non solo viene indicato come scegliere i materiali di controllo, come processarli, ma anche come analizzare i dati. Per la partecipazione a schemi di valutazione esterna di qualità (EQA), come il CQI fortemente raccomandata, ugualmente viene indicato come scegliere uno schema di EQA, la frequenza di partecipazione e la performance.

A questo proposito non va dimenticato nel contesto normativo italiano anche la Legge Gelli (*"Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie"*, pubblicata in *Gazzetta Ufficiale, serie Generale, n. 64 del 17 marzo 2017* ed entrata in vigore il 1 aprile 2017) che all'Art 5 disciplina le **buone pratiche clinico-assistenziali e le raccomandazioni previste dalle linee guida** prevedendo che gli esercenti le professioni sanitarie nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida.....". Pertanto diventa un obbligo di legge attenersi alle raccomandazioni contenute nelle Linee Guida/consensus ed in tal senso il documento europeo guida i centri/laboratori in questo compito.

Nei prossimi mesi sul sito della SIFC sarà disponibile la 3° Edizione delle Raccomandazioni SIFC sul Test del Sudore che costituisce un aggiornamento del documento pubblicato nel 2017.

Natalia Cirilli, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Ancona
(natalia.cirilli@ospedaliriuniti.marche.it)

Riferimenti bibliografici:

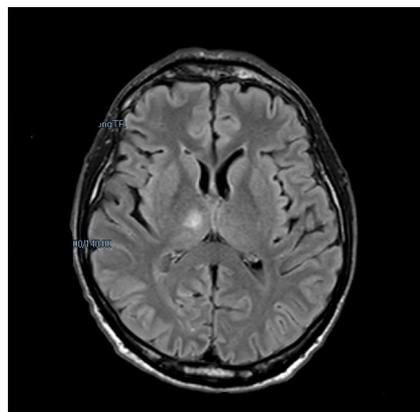
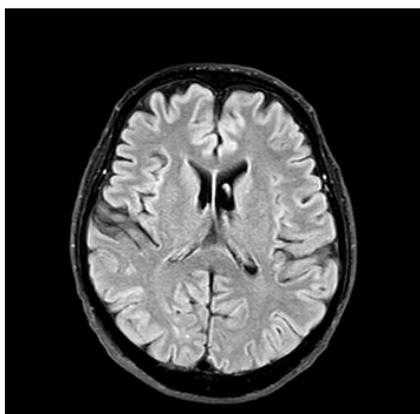
1. Cirilli N. Il test del sudore: un test tanto vecchio quanto essenziale da meritare un gruppo di lavoro dedicato. *Orizzonti* 2018, 15(2):44-5
2. Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore. Test del Sudore: raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati (Seconda Edizione). Settembre 2017 (www.sifc.it)
3. Massie J, Greaves R, Metz M, Wiley V, Graham P, Shepherd S, Mackay R. Australasian Guideline (2nd Edition): an Annex to the CLSI and UK Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Clin Biochem Rev.* 2017 Nov;38(3):115-130. PMID: 29332976; PMCID: PMC5759161
4. LeGrys VA, Briscoe D, McColley SA. Sweat Testing: Specimen Collection and Quantitative Chloride Analysis. CLSI Guideline C34. 2019
5. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Nutrición; Comité Nacional de Gastroenterología; Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización [Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update]. *Arch Argent Pediatr.* 2021 Feb;119(1):s17-s35. Spanish. doi:10.5546/aap.2021.s17. PMID: 33459002
6. Guidelines for the performance of sweat test for the investigation of Cystic Fibrosis in the UK 2nd version. An evidence-based guideline (March 2014) (www.acb.org.uk)
7. Cirilli N, Southern KW, Buzzetti R, Barben J, Nährlich L, Munck A, Wilschanski M, De Boeck K, Derichs N; of the ECFS Diagnostic Network Working Group. Real life practice of sweat testing in Europe. *J Cyst Fibros.* 2017 Sep 27;S1569-1993(17)30881-0. doi: 10.1016/j.jcf.2017.09.002. Epub ahead of print. PMID: 28964647
8. Cirilli N, Southern KW, Barben J, Vermeulen F, Munck A, Wilschanski M, Nguyen-Khoa T, Aralica M, Simmonds NJ, De Wachter E; ECFS Diagnostic Network Working Group. Standards of care guidance for sweat testing; phase two of the ECFS quality improvement programme. *J Cyst Fibros.* 2022 Jan 19;S1569-1993(22)00025-X. doi: 10.1016/j.jcf.2022.01.004. Epub ahead of print. PMID: 35063396

CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

CASO CLINICO n. 40: 50 ANNI, PRIMI MALANNI E... UN ANNO DA DIMENTICARE

Nel gennaio 2001 M. (F508del/F508del – insufficienza pancreatica - diabete). Dopo alcuni anni di terapia con Orkambi, mal tollerato per disturbi intestinali, inizia ad assumere Symkevi. Pochi giorni dopo viene ricoverato per subocclusione intestinale che si risolve faticosamente con terapia medica. Appena dimesso a febbraio, per festeggiare M. esegue l'ennesimo tatuaggio, tanto che ormai non si contano più. Nel marzo 2021 si vaccina per il Covid (I° dose il 30/03 e II° dose il 21 Aprile). Il 15 aprile 2021 ha iniziato la terapia con Kafrio. Quindici giorni dopo l'inizio del Kafrio e 9 giorni dopo la seconda somministrazione del vaccino anti-Covid accusa i primi sintomi neurologici con ipostenia della parte sinistra della bocca con deviazione della rima buccale, migliorati spontaneamente, con residua lieve disartria. Ci riferisce tutto ciò a maggio in visita ambulatoriale. Perciò esegue consulenza neurologica urgente, TAC encefalo, RM encefalo ed EcoTSA con esito sostanzialmente negativo. Inizia a scopo preventivo terapia con ASA 100 mg.



Nel mese di giugno continua a lamentare astenia in assenza di sintomi neurologici. A metà luglio compaiono febbre, stato soporoso associato a strabismo convergente e diplopia. Accede al PS della sua città e nel sospetto di encefalite viene ricoverato presso l'UO di Malattie Infettive. Gli esami eseguiti escludono l'encefalite ma la RM encefalo rileva un quadro suggestivo per embolizzazione settica cerebrale in sede talamo mesiale bilaterale e le emocolture risultano positive per *Streptococcus bovis* per cui inizia terapia antibiotica mirata. All'ecocardiogramma trans-toracico evidenza di endocardite su valvola mitrale con insufficienza mitralica moderata che si conferma all'ecocardiogramma trans-esofageo, con presenza di vegetazione adesa alla valvola aggettante in atrio sinistro (15x5x13 mm). Allo studio coronarografico: stenosi del 70% al tratto medio della coronaria destra codominante. Per la presenza di sangue occulto fecale esegue pancolonscopia con asportazione di due polipi sessili a livello del sigma.

Visto il quadro clinico e strumentale viene posta indicazione a intervento cardiocirurgico d'urgenza, eseguito il 6 agosto, con sostituzione valvolare mitralica mediante impianto di bioprotesi, riposizionamento di muscolo papillare antero-laterale per evidenza di impianto anomalo dello stesso e bypass aorto-coronarico in vena grande safena su arteria coronaria destra. Nel post operatorio persistenza di diplopia e difficoltà deambulatorie con riscontro alla TC encefalo di ipodensità talamica destra e del braccio posteriore della capsula interna sinistra compatibile con esito ischemico lacunare. Il 31 agosto viene dimesso in terapia con terapia anticoagulante orale per 3 mesi. Successivi follow up in settembre e ottobre negativi con lento miglioramento clinico. In novembre esegue seconda colonscopia di follow up con asportazione di due polipi a livello del colon trasverso (adenoma tubulare) e del cieco (tubulo villosa) con displasia di basso grado. Consigliato follow up endoscopico a 2-3 anni. In dicembre esegue la terza dose del vaccino anti-Covid.

Quesito clinico: Quali dei seguenti elementi potevano permettere di prevenire o prevedere l'endocardite da Streptococcus bovis?

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. M. ha tanti tatuaggi quanti sono i suoi anni. È noto che la pratica dei tatuaggi è un fattore di rischio per lo sviluppo di endocardite. Tuttavia non sembra il nostro caso in quanto il germe isolato non era lo Staphylococcus aureus, tipico responsabile di questo tipo di endocarditi.
2. Un'altra causa molto importante di endocarditi è l'uso di droghe per via endovenosa, che va sempre indagato in anamnesi. Tuttavia, oltre al fatto che M. nega categoricamente di aver mai fatto uso di droghe, il coinvolgimento della valvola mitralica andrebbe contro tale ipotesi in quanto in genere in questi casi sono coinvolte le sezioni destre del cuore.
3. Lo Streptococcus Bovis, cocco gram positivo, è presente nella flora intestinale del 10% dei pazienti sani. Tale percentuale aumenta fino al 55% nel caso di pazienti con malattie intestinali croniche o neoplasie del colon. Eseguire una coprocoltura o uno studio del microbioma intestinale potrebbe essere utile, soprattutto perché la disbiosi intestinale nella fibrosi cistica è molto frequente.
4. In letteratura è descritta l'associazione tra positività per Streptococcus Bovis all'emocoltura (anche in pazienti che hanno avuto endocardite) e poliposi intestinale/cancro del colon. Il nostro paziente è stato sottoposto a due colonscopie immediatamente successive all'insorgenza dell'endocardite, per il riscontro di sangue occulto fecale, con asportazione di 4 polipi adenomatosi con displasia di basso grado. Se la colonscopia fosse stata eseguita in precedenza probabilmente si sarebbe potuta prevenire la disseminazione batterica che ha causato l'endocardite.
5. Il vaccino anti-covid potrebbe aver amplificato i meccanismi umorali che portano alla disseminazione ematica dello Streptococcus Bovis presente a livello intestinale. Questa è solo un'ipotesi nel caso si volesse collegare la catena di eventi successi a M. alla somministrazione del vaccino. Ma nonostante tutto il nostro paziente si è coraggiosamente sottoposto alla somministrazione della terza dose dopo 4 mesi dall'intervento cardiocirurgico.

**Francesco Longo, Chiara Longo, Simona Colella, SS Fibrosi Cistica, Parma
(flongo@ao.pr.it)**

Riferimenti bibliografici:

1. Chongprasertpon N, Cusack R, Coughlan JJ, Chung WT, Leung CH, Kiernan TJ. Streptococcus bovis endocarditis after colonic polypectomy. *EJCRIM* 2019;6: doi:10.12890/2019_001110.
2. Ferrari A, Botrugno I, Bombelli E, Dominioni T, Cavazzi E and Dionigi P. Colonoscopy is mandatory after Streptococcus bovis endocarditis: a lesson still not learned. *Case report World Journal of Surgical Oncology* 2008, 6:49
3. Alozie A, Köller K, Pose L, et al. Streptococcus bovis infectious endocarditis and occult gastrointestinal neoplasia: experience with 25 consecutive patients treated surgically. *Gut Pathogens* (2015) 7:27
4. Deng Q, Wang C, Yu K, et al. Streptococcus bovis contributes to the development of colorectal cancer via recruiting CD11b+TLR-4+ cells. *Medical Science Monitor*. Published 1/8/2020
5. Paritsky M, Pastukh N, Brodsky D, Isakovich N, Peretz A. Association of Streptococcus bovis presence in colonic content with advanced colonic lesion. *World J Gastroenterol* 2015 May 14; 21(18): 5663-5667

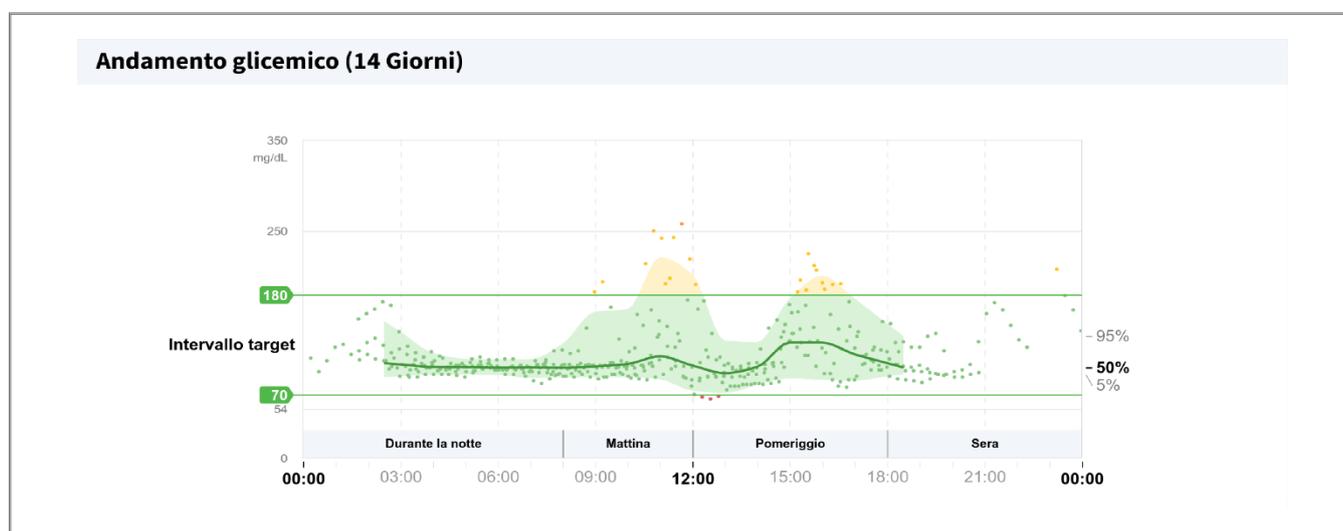


ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

Kaftrio® ed il controllo glicemico

È il caso di una donna di 31 anni con FC (f508del/f508del) e intolleranza glucidica FC-correlata, in insulinoterapia a lento rilascio (Tresiba 12 UI/die) da 8 anni. Dopo un mese dall'avvio di Kaftrio sono stati registrati diversi episodi di ipoglicemia, di cui due gravi. L'insulina è stata progressivamente ridotta e infine sospesa con persistenza di alcuni episodi di ipoglicemia sintomatica. Poiché il profilo glicemico estemporaneo non era completamente esplicativo dell'andamento glicemico, veniva posizionato nel sottocute un sensore per il monitoraggio continuo della glicemia (Continuous Glucose Monitoring – CGM) (Freestyle Libre[®]). Il grafico mostra un trend glicemico pressochè ottimale, per cui si è deciso, in accordo con i diabetologi, di mantenere la sospensione del trattamento insulinico.

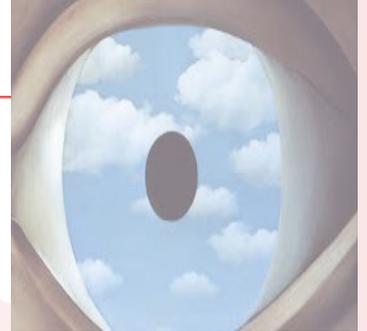


Interpretazione generale dei dati: euglicemia in verde (Time in Range 70-180 mg/dl), iperglicemia lieve in giallo (180-250 mg/dl) severa in arancione (>250 mg/dl), ipoglicemia in rosso (<70 mg/dl).

Vittorio Cordara, Lucia Marasini, Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Genova
 (vittoriocordara@yahoo.com)(lucia.marasini92@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. Christine L Chan , Katie Larson Ode, Andrea Granados, Amir Moheet, Antoinette Moran, Shihab Hameed. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis - A practical guide. *J Cyst Fibros* 2019; 18(Suppl 2):S25-S31
2. Rajesh Naidu Janapala, Joseph S Jayaraj, Nida Fathima, Tooba Kashif, Norina Usman, Amulya Dasari, Nusrat Jahan, Issac Sachmechi. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in Type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Cureus* 2019; 11(9):e5364



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

Introduzione

Questa nuova tappa del nostro percorso di “grammatica della Bioetica” ci aiuterà a riflettere sul verbo SOGNARE/NON SOGNARE. Ci lasceremo guidare dai contributi di un medico FC, di una donna FC e di suo marito, cercando di cogliere ed ascoltare le sfumature positive e negative che traspariranno dalle loro parole.

Come di consueto, ci avviciniamo alla parola chiave prescelta mediante una sintetica analisi etimologica: SOGNARE, dal latino *somnium*, derivato di *somnus* “sonno”.

Nella cultura greca il Sonno (*Hypnos*) e la Morte (*Thanatos*) venivano rappresentati come divinità gemelle, figli della Notte (*Nyx*); questo stretto legame con la morte è interessante, ma analizzarlo ci porterebbe fuori dal nostro itinerario. Noi vogliamo indagare i sogni che non hanno a che fare con il sonno e desideriamo, anche attraverso di essi, inoltrarci nella quotidianità della vita, dove lo sguardo resta proteso verso vasti orizzonti, nonostante la presenza di “siepi” e a volte di “muri” (Leopardi, *L'Infinito*: “...Ma sedendo e mirando, interminati spazi di là da quella, e sovrumani silenzi, e profondissima quiete io nel pensier mi fingo, ove per poco il cor non si spaura...”).

Può essere interessante ricordare che alcune lingue hanno sentito l'esigenza di ricorrere ad una parola specifica per indicare il sognare “di giorno”, da svegli, proprio per distinguerlo dall'attività ben distinta del sognare “di notte”, ad occhi chiusi (l'inglese: *to daydream* o *to stargaze*; il tedesco: *tagträumen*; lo spagnolo: *soñar despierto*; la perifrasi italiana: *sognare ad occhi aperti*; il finlandese: *hävällä* in cui il suffisso *-illa*, indica un'azione che dura a lungo nel tempo, oltre la notte).

Anche per un'analisi etica del verbo sognare risulta fondamentale questa distinzione: l'etica si basa sulla libertà della scelta, quindi solo un comportamento libero, cosciente, responsabile può essere valutato.

I contributi che andremo a leggere tratteranno quindi di sogni ad occhi aperti, spesso addirittura spalancati oppure di sogni fatti ad occhi chiusi ma con mente vigile, dove gli occhi si chiudono solo per veder meglio dentro se stessi.

I.1 Le storie del personale sanitario FC

MEDICO FC (Paola Iacotucci, Centro di Fibrosi Cistica dell'Adulto di Napoli)

*Il SOGNO di tutti noi medici, il motivo per cui ci impegniamo quotidianamente nel nostro lavoro è quello di poter offrire ai nostri pazienti le nostre conoscenze, la migliore assistenza e le migliori terapie che permettano loro di condurre una **vita** quanto più normale possibile.*

*Seguire pazienti affetti da malattie croniche, nel corso degli anni, ti rende sicuramente parte del loro percorso di **vita**.*

Mi ricordo ancora quando, una mattina di circa 7 anni fa, ricoverammo presso il nostro reparto C., un paziente di 19 anni in trasferimento da un altro ospedale con recente diagnosi di Fibrosi Cistica. Noi “adultologi” spesso ci troviamo di fronte ad adulti con diagnosi tardive e che presentano tutti i segni dei danni accumulati negli anni.

*Sia il paziente che la sua famiglia erano completamente **spaesati, impauriti** da questa malattia di cui non avevano mai sentito parlare prima di allora. E in momenti del genere la cosa più **difficile** è riuscire a combinare il giusto grado di chiarezza e **incoraggiamento** utili a fornire tutte le informazioni necessarie.*

*All'inizio del ricovero C. era stanco, sfiduciato, **triste**. Tutti i suoi SOGNI si erano d'improvviso infranti. Nei giorni successivi, però, cercammo di creare con lui quell'“alleanza terapeutica” così tanto importante per la nostra equipe e C., pure se frastornato dalle tante novità, ci dimostrò una grande fiducia, affidandosi completamente al nostro team, praticando e apprendendo tutte le terapie che gli venivano di volta in volta somministrate ed insegnate. Mi colpì moltissimo la sua tenacia e il suo coraggio. La forza che lo muoveva in un momento così **difficile** era la voglia e la **speranza** di rialzarsi, di sentirsi meglio e di tornare presto a casa.*

*Questo episodio mi è tornato alla mente qualche giorno fa quando C. è tornato a visita dopo 18 mesi dall'inizio dell'assunzione di un farmaco ad uso compassionevole. La sua vita, così **scovolta** da questa diagnosi, è totalmente cambiata con l'assunzione di questo farmaco.*

*La vita di un paziente FC non è **facile** ma a distanza di 18 mesi C. dice di aver ricominciato a vivere, di aver visto dei cambiamenti della sua quotidianità che mai avrebbe pensato di vedere.*

Molti dei SOGNI che erano stati temporaneamente messi nel cassetto adesso sono ritornati alla mente e si stanno pian piano

realizzando. E anche per noi medici poter assistere a tutto questo è stata una gioia indescrivibile, una grandissima spinta per continuare a fare il nostro lavoro con la giusta motivazione a cercare di poter offrire una concreta **speranza** a tutti i nostri pazienti.

1.2 Le storie dei pazienti FC

PAZIENTE FC (Silvia, San Giorgio a Cremano – Napoli)

Protagonisti: La mia vita da FC, il mio dottore, mio marito e i miei figli ed un binario...

Quando mi chiedono di parlare di me e della mia malattia rimango sempre interdetta perché è difficile far capire cosa essa significhi e come mi senta veramente. Mi domando da dove iniziare, dal momento della diagnosi quando avevo 5 anni o da oggi che ne ho quasi 47 e potrei non finire più!

Beh di sicuro chi legge conosce la malattia ed è consapevole dei tanti risvolti che la mia compagna di viaggio si porta con sé e come varia da ognuno dei suoi accompagnatori prescelti. Scelgo di parlarvi della mia **vita** degli ultimi anni, soprattutto quando ripenso alle parole del mio dottore che ormai per me è più di un medico: è un fratello, un amico, una spalla su cui contare, fa parte della mia **vita**. Le sue parole possono spiegare benissimo il viaggio che sto percorrendo da quel 13 novembre 2019. Il mese successivo a quella data, al mio controllo, nell'emozione che avvolgeva la stanza e tutto l'ambulatorio, guardandomi con gli occhi emozionati mi disse: "Silvia, abbiamo preso l'ultimo vagone del treno e sono sicuro che andremo lontano al di là di quello che prospettavamo fino a ieri, questo binario, incrociando le dita, ti porterà verso nuovi orizzonti."

In quel periodo le mie aspettative su un **futuro sereno** non c'erano né SOGNAVO di pensare a nuovi orizzonti, anzi ero tormentata dal pensiero che il **tempo** per vivere dei sorrisi dei miei figli e dei loro traguardi iniziava a vacillare; credo che neanche mio marito avesse percepito quanto **dolore** e **angoscia** avessi dentro di me. Per affrontare i periodi **bui** della mia vita e darmi **forza** ho sempre pensato di trascorrere le mie giornate vivendo sempre giorno per giorno, mai soffermandomi a progettare **un domani**. Ciò non vuol dire non aver **mai** SOGNATO ad occhi aperti, ma per gran parte della mia **vita** ho sempre riso sui sogni di un **futuro roseo**, quasi fossero delle storielle da dirsi o da dire per non sminuire le aspettative di chi mi stava vicino e sono stata un'adolescente molto scettica riguardo la ricerca, soprattutto per la **paura** di rimanere delusa.

Quando i miei medici mi dissero che avrei potuto far parte dei pazienti che avrebbero assunto il Trifakta, oggi Kaftrio, sono rimasta senza parole, pensavo che non era possibile, i medici contenti, mio marito felicissimo (lui da sempre come mio padre grande sostenitore dei progressi scientifici) ed io **incredula**. Poi quel giorno è arrivato e tutto ha preso una forma diversa: il mio vagone della **speranza**, senza che me ne accorgessi, mi stava portando su un binario inesplorato ma ricco di sorprese entusiasmanti e inimmaginabili, con alcune fermate sorprendenti. Ad esempio la mia voce: dopo un mese e mezzo, un sabato pomeriggio, mio marito mi disse: "Silvia, ma la tua voce è diversa". Senza accorgermene sotto la doccia cantavo a squarciagola e la mia voce saliva, saliva, saliva senza tosse e senza sopraffato... wow!

Tutto prende forma in modo diverso, mi sento **strana**, inizio ad avere giornate **normali**. Normali? Certo la normalità intesa da noi pazienti FC rispetto a quella dei comuni mortali, ovviamente! Sì, riesco a fare mille cose senza stancarmi, senza tossire, senza cacciare sangue, senza affanno, ho fame come se non mangiassi da decenni, posso nuotare **senza paura** di non farcela, posso saltare e rincorrere i miei figli e inizio a credere di poter SOGNARE veramente in grande... Esiste però l'altra faccia della medaglia ed è quella che spesso bussa dentro di me; ebbene sì, ho una paura infinita ed è quella di trovarmi all'improvviso ferma al binario di due anni e mezzo fa e sapere che non sarò più in grado di SOGNARE e di poter andare oltre. Se quel vagone all'improvviso iniziasse a muoversi all'indietro, cosa significherebbe per me? Un baratro di **paura**, di **angoscia**, di **se**, un senso di **inadeguatezza** di non essere stata in grado di saper godere di quell'occasione e di lasciare ancora nuovi semini di vita ai miei figli, così il sogno si trasforma in incubo.

E allora mi rimane un'unica soluzione tra la possibilità di SOGNARE e NON SOGNARE: nonostante le insicurezze della vita e della malattia, posso solo continuare a vivere giorno per giorno con molta testardaggine e senza pensare in negativo e credere che SOGNARE fa bene all'anima e ti rende ancora più forte. Del resto nonostante i tanti fossi in cui sono caduta, in questi 47 anni ho realizzato il più grande SOGNO che una donna con fibrosi cistica possa custodire gelosamente nel cassetto del proprio cuore. Ho dato la vita al miracolo più sensazionale che si possa concretizzare: sono diventata mamma di due gemelli, Francesco e Lucia, divenuti la medicina migliore che abbia mai provato e che mi auguro di assumere per ancora **tantissimo tempo**. Quindi ogni giorno continuo a sperare nella ricerca, l'unica alleata che potrà regalare tanti arcobaleni ai tanti piccoli pazienti FC, come ai tanti pazienti adulti FC; per questo sono diventata volontaria della FFC e testimonial per i tanti increduli come lo ero io. Alla fine Silvia è andata avanti costruendo una corazza di NON SOGNO per custodire dentro di lei i più bei SOGNI della vita e gelosamente, lo confesso, ne ho ancora altri, ma i desideri non si dicono a gran voce finché non si realizzano e quindi incrocio le dita e continuo a viaggiare sul vagone della **speranza** e vedremo dove mi porterà. Nel frattempo mi godo gli arcobaleni che la vita mi offre, cullata spesso dalla canzone che a me piace tanto e che vale la pena ascoltare ogni giorno, soprattutto quando ti senti un po' giù o dopo una tempesta a cui la Fibrosi Cistica ci ha ormai abituati ad essere travolti: vi parlo di Over the Rainbow nella versione di Israel Kamakawiwo'ole.

1.3 Le storie dei familiari FC

MARITO FC (Sergio, marito di Silvia)

In fondo, a pensarci bene, ti ho conosciuta prima ancora che amassi Silvia.

Lei, la tua ospite, alla quale in oltre quarant'anni di lotta non sei riuscita ad erodere neanche un centimetro di **coraggio**, quella sera



alla Brasserie volle dirmi di te, iniziando dal tuo nome, che trovai alquanto strano e lì per lì neanche minaccioso.

“Sono affetta da una malattia genetica che si chiama fibrosi cistica”. In quell’atmosfera di confessioni intime, in cui inspiegabilmente abbassammo il volume delle nostre voci nonostante la musica del locale forse richiedesse il contrario, mi infilai con naturalezza e dopo pochi minuti anche tu sapevi di avere di fronte un trapiantato di midollo osseo. Accadeva ventitré anni fa. Da allora, naturalmente, hai sempre vissuto con noi. Hai tirato la corda con potenti strattoni, ma per quanto ti ci sia messa d’impegno, non sei mai riuscita a fare andare a gambe all’aria la **speranza**. Ci hai marcato a uomo, specialmente nell’impedire che si realizzasse il nostro più grande desiderio, ma ti sei dovuta arrendere alla nostra tenacia che ti ha costretto ad assistere impotente alla scena che si svolse in quella stanza dell’Ospedale San Carlo di Potenza, con il dottore che alza l’indice e il medio mentre sul monitor lampeggiano due puntini verdi, i cuori di quelli che diventeranno Francesco e Lucia.

Avevamo iniziato a SOGNARE malgrado te, fin dal nostro primo timido intrecciarsi delle mani. Oggi, molti di quei SOGNI divenuti realtà, sono travasati nella sporta dei ricordi, che si presenta ricca di quella formidabile spinta che ci aiuta a fronteggiare le insidie che continui a porre al nostro cammino comune. Adesso però siamo ancora più forti, una vera armata, visto che a Francesco e Lucia si sono uniti i reparti felini con Micky e Sally.

A volte mi capita di pensare: chissà come sarebbe stata la nostra **vita** senza di te. E se un senso di gioia mi prende nell’immaginare Silvia libera dai tuoi condizionamenti, mi vergogno ad ammettere che da qualche parte si infila un pensiero che mi provoca turbamento e che cerco di rigettare. Si tratta di quei momenti in cui arrivo a riconoscerti un ruolo nell’aver forgiato la mia Silvia, proprio nel modo in cui è, ossia quell’essere fatto di uno straordinario equilibrio tra tenerezza e forza, tra naturalezza nel rapportarsi alla **vita** e gravità delle circostanze in cui essa la pone.

Con i nuovi **farmaci** correttori e potenziatori, la tua stretta su Silvia si è fatta meno pressante. Chissà che effetto fa su di te, oggi, questa meravigliosa donna. Non ti nascondo che inizio a pensare che anche tu subisca il suo fascino semplice, con il **tempo** che, pur non mutando di molto il suo viso di ragazzina, le ha conferito quella sorta di maturità calma, frutto di mille battaglie e di un saper ricominciare a costruire anche sulle macerie.

È notte. Nella testa echeggiano le note di quel meraviglioso brano di Rodgers ed Hart immortalato dai più grandi interpreti, come Frank Sinatra, Ella Fitzgerald, Tony Bennett e tanti altri. Where or when. Dove o quando, si chiede il narratore. Dove o quando lui e la persona amata si sono già visti. Dove o quando i loro sorrisi si sono incrociati. Se lo chiede. Si sforza. Ma proprio non ricorda. Forse in un’altra **vita**?

È notte e mentre le ultime note di quella splendida canzone si spengono insieme alla luce del comodino, penso che un’esistenza non basta a preparare il terreno della felicità comune che ci è toccata in sorte.

Il sonno forse ha già introdotto una parte di inconscio, perché mi convinco che quella **vita** che abbiamo vissuto, non è che una parte del tutto. Una sorta di fase operativa. Altrove deve annidarsi la fase preparatoria. Chissà, forse in una notte come questa, nel fervido SOGNARE di due amanti mai incontratisi nella realtà. Ma, se così fosse, dove o quando questo sia accaduto, proprio non ricordo.

2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

MEDICO FC

“Il SOGNO di tutti noi medici, il motivo per cui ci impegniamo quotidianamente nel nostro lavoro è quello di poter offrire ai nostri pazienti le nostre conoscenze, la migliore assistenza e le migliori terapie che permettano loro di condurre una vita quanto più normale possibile”.

Queste prime parole della dottoressa Iacotucci evidenziano il forte legame tra l’idea di SOGNO e di vita. Da esse emerge un concetto interessante: curante e curato hanno sogni che risultano essere non solo comuni, ma interconnessi. Quando i sogni dei pazienti si infrangono, ecco che il curante può essere un abile artigiano in grado di fornire il necessario per poter incollare i pezzi rotti, per poter aiutare a valorizzare ciò che sembra aver perso valore, a estrarre concentrati di essenze là dove non scorrono più abbondanti fluidi profumati.

Come è possibile che questo si realizzi? La narrazione ci indica la fiducia come l’ingrediente imprescindibile per una buona riuscita dell’impresa.

Avere fiducia nel curante però non equivale a passività. Questo concetto credo sia il cuore di ogni relazione, compresa quella di cura: la bioetica, anche nelle sue teorie, predica con forza il valore dell’autodeterminazione del paziente e il superamento del paternalismo medico, non certo per alimentare una lotta di potere o la sfiducia verso i curanti, ma per costruire un’alleanza terapeutica equilibrata, capace di portare frutti nel rispetto dei diritti e dei doveri di tutti.

Il segreto della cura sta proprio in quell’alleanza che viene descritta nella narrazione del Medico FC: non può bastare che il paziente si affidi passivamente al curante. “Mi colpì moltissimo la sua tenacia e il suo coraggio. La forza che lo muoveva in un momento così difficile era la voglia e la speranza di rialzarsi, di sentirsi meglio e di tornare presto a casa”.

Occorre che la forza, il coraggio e la speranza imparino a dialogare tra i vari soggetti della relazione di cura, occorre imparare a SOGNARE insieme SOGNI comuni, senza dare per scontato di sapere già cosa SOGNARE.

Dalle parole della narrazione traspare anche un altro importante concetto: il curante non è un venditore di SOGNI preconfezionati, sa bene che non esistono “tagli uniche” neppure per i SOGNI; l’abito della salute va sapientemente personalizzato sulla base di molteplici fattori che rendono necessaria la collaborazione di tutti i soggetti interessati.

Credo che potrebbe essere molto utile riflettere anche sulla capacità di SOGNARE dei curanti.

Nella narrazione leggiamo queste parole relative alla rinascita del paziente, grazie al successo di un nuovo farmaco: “E anche

per noi medici poter assistere a tutto questo è stata una gioia indescrivibile, una grandissima spinta per continuare a fare il nostro lavoro con la giusta motivazione a cercare di poter offrire una concreta speranza a tutti i nostri pazienti”.

Il curante ha bisogno di spinte, di stimoli che alimentino la sua capacità di SOGNARE e sperare, per poter a sua volta trasmettere speranza.

La dottoressa Iacotucci non ha fatto riferimento alla difficoltà di SOGNARE o a momenti in cui SOGNARE è risultato quasi impossibile; sono certa però che tutti i curanti vivono momenti in cui il dolore degli altri e non ultima la presenza diretta o indiretta della morte, rischiano di spegnere la capacità di SOGNARE, inoculando nella mente e nella pelle il sottile dubbio della propria inutilità. In quei momenti forse è bene ricordarsi reciprocamente (da soli non è facile farlo!) che costruire SOGNI, per quanto bello e impegnativo possa essere, non equivale a garantirne la realizzazione. Essere consapevoli di questo, non deve però condurre a sminuire il grande valore del SOGNO e il ruolo dei suoi costruttori.

Il SOGNO non si esaurisce mai nella realtà, è qualcosa di più grande proprio perché l'ha generata e che continua ad esistere e a portare frutto nonostante tutti i limiti del reale. Al contrario, una realtà NON SOGNATA, non costruita insieme con fatica e passione, ma subita senza troppa consapevolezza, finisce quasi sempre per esaurirsi in se stessa con l'uso, senza generare altra vita.

Il SOGNO di chi si prende cura di un altro non può diventare un delirio di onnipotenza ed è destinato ad essere coniugato al modo condizionale (*vorrei fare per te... e non farò per te...*): proprio per questo ha un valore grandissimo, perché è generato dal proprio desiderio (*de-siderare... polvere di stelle!*) e non è acquistabile a peso in nessun mercato, né confezionato su nessun sito on line.

Auguro ad ogni curante di poter guardare sempre i propri pazienti con lo sguardo di un SOGNATORE, ripetendo ad ognuno di loro, singolarmente, le parole attribuite al poeta Neruda: *“Vorrei fare con te quello che la primavera fa con i ciliegi”*.

PAZIENTE FC E MARITO

Anche la narrazione di Silvia, paziente FC, come quella del curante, inizia sottolineando la parola vita. Qui il tema del SOGNO entra con vibrante emozione attraverso le parole del suo medico: *“Silvia, abbiamo preso l'ultimo vagone del treno e sono sicuro che andremo lontano al di là di quello che prospettavamo fino a ieri, questo binario, incrociando le dita, ti porterà verso nuovi orizzonti.”*

Questa frase richiama quanto scritto nel paragrafo precedente e in un certo qual modo dà maggior concretezza alle riflessioni già elaborate. “SOGNARE insieme” comporta l'uso del plurale in ogni verbo del percorso del rapporto di cura: *abbiamo preso..., andremo lontano..., prospettavamo...* Anche i tempi verbali contenuti in questa frase, percepita da Silvia come un fulcro narrativo/esistenziale, attraversano tutto l'arco temporale possibile: passato, presente, futuro. Insomma, una condivisione a tutto tondo.

Silvia non nasconde che la realtà della sua malattia, nella fase di un dolore e di una angoscia spesso incommunicabili anche agli affetti più cari, ha determinato un NON SOGNARE: *“In quel periodo le mie aspettative su un futuro sereno non c'erano né SOGNAVO di pensare a nuovi orizzonti, anzi ero tormentata dal pensiero che il tempo per vivere dei sorrisi dei miei figli e dei loro traguardi iniziava a vacillare”*.

In certi momenti progettare, spostare la mente sul futuro equivale a soffrire e così il NON SOGNARE diventa una forma di difesa. Nella narrazione però emerge con forza anche l'irresistibile tendenza al SOGNO che fa parte dell'essere umano; forse, come scriveva Shakespeare nella Tempesta, *“noi siamo fatti della stessa sostanza dei sogni, e nello spazio e nel tempo d'un sogno è raccolta la nostra breve vita”* (W. Shakespeare, *La tempesta*, atto IV, scena I). Questa naturale tendenza al SOGNO che ci proietta verso un futuro migliore è stata contrastata da Silvia con un riso molto amaro: *“gran parte della mia vita ho sempre riso sui SOGNI di un futuro roseo, quasi fossero delle storielle da dirsi o da dire per non sminuire le aspettative di chi mi stava vicino e sono stata un'adolescente molto scettica riguardo la ricerca, soprattutto per la paura di rimanere delusa”*. Queste parole ci offrono la possibilità di mettere a fuoco un aspetto da non trascurare: non si può SOGNARE per procura, ma si può dire di SOGNARE il SOGNO richiesto da altri, non certo per falsità ma per amore, tenerezza, riconoscenza verso di loro. Forse molti ammalati portano e sentono il peso del SOGNO che altri mettono sulle loro spalle. Stare vicino a chi non spera e NON SOGNA un futuro migliore può essere molto difficile: si può finire così per creare un DOVERE DI SOGNARE.

Questa dinamica mi ricorda la congiura del silenzio che spesso si crea intorno ad un malato oncologico. Il non dare parole al dolore diventa una strategia messa in atto reciprocamente da malato e familiari: tutti sanno, ma si proteggono reciprocamente con un silenzio che vuol far credere all'altro di essere all'oscuro dell'ineluttabile fine.

Le parole rendono reale ciò che esprimono e così non parlare di morte sembra essere spesso l'unica difesa possibile. Come “non dire la morte” sembra tenerla lontano, così anche “il non sognare la vita” può produrre conseguenze che meritano un'attenta riflessione: non è detto che sia una strategia vincente.

La realtà però può far invertire la rotta e così grazie ad un nuovo farmaco la paura di sperare e di avere fiducia nella ricerca, si trasforma in un nuovo percorso positivo sorprendente: *“E inizio a credere di poter SOGNARE veramente in grande”*. Inutile illudersi che la capacità di SOGNARE sia una competenza acquisita una volta per tutte: la paura di veder trasformati i propri SOGNI in incubi bussava spesso alla porta di Silvia, ma lei ne è consapevole e per questo può mettere in atto di volta in volta la strategia che percepisce come efficace: *“continuare a vivere giorno per giorno con molta testardaggine e senza pensare in negativo e credere che SOGNARE fa bene all'anima e ti rende ancora più forte”*. Dopo essere passata dalla paura di SOGNARE alla convinzione che SOGNARE può essere addirittura una “cura”, Silvia fa un salto di qualità di grande valore che è quello di volere essere una creatrice di SOGNI per gli altri. Abbiamo precedentemente detto che non è possibile SOGNARE “su commissione/al posto di” e che non è possibile “vendere” SOGNI; l'esperienza del volontariato però dimostra come sia possibile SOGNARE con altri. Questo genera un percorso virtuoso in cui il SOGNO inizia a circolare per contagio, moltiplicandosi, rafforzandosi e



risultando in grado di diventare rifugio e accoglienza sia per chi si aggiunge alla carovana, che per coloro che ogni tanto hanno bisogno di una sosta. Chi ha fatto esperienza della forza “strabordante” della vita, non può che generare vita in abbondanza (non solo nella carne come è stato per Silvia con i suoi due gemelli), ma occorre non smettere mai di “viaggiare sul vagone della speranza”, custodendo magari in silenzio i SOGNI più grandi.

Anche il marito di Silvia è convinto della forza della speranza: grazie ad essa hanno insieme sfidato ogni avversità fin dall’inizio della loro storia. La malattia è presentata nella sua narrazione come un’entità a cui “dare del tu” dopo 23 anni di convivenza, come l’avversaria ostinata della Speranza, tenuta a bada dalla tenacia del loro amore e dalla forza del loro più grande SOGNO di genitorialità. Con parole molto evocative, la narrazione ci regala una sorta di bilancio familiare: “*Oggi, molti di quei SOGNI divenuti realtà, sono travasati nella sporta dei ricordi*”. Anche Silvia è descritta con parole bellissime, dettate non solo dall’amore ma anche da una notevole capacità di osservare e leggere tra le pieghe del tempo: la malattia ha plasmato questa donna facendo scaturire in lei la forza della resistenza, donandole, insieme all’azione del tempo, una “*maturità calma, frutto di mille battaglie e di un saper ricominciare a costruire anche sulle macerie*”.

La narrazione del marito di Silvia si conclude con la percezione di essere parte di una storia troppo grande e profonda per essere solo la loro storia, limitata ad un semplice “qui ed ora”: ecco che anche qui viene in aiuto il SOGNARE, ad occhi socchiusi, mentre il conscio e l’inconscio si trasmettono il testimone al suono di una canzone che pone ripetutamente domande (Dove? Quando?) senza saper offrire risposte.

Così è per la vita di ognuno di noi: SOGNARE non genera risposte, ma mette in moto percorsi di vita, dove i viaggiatori possono procedere insieme, non più interessati alla meta ma solo alla bellezza del viaggio.

“*E come i semi sognano sotto la neve, il vostro cuore sogna la primavera. Fidatevi dei vostri sogni, perché in essi è nascosto il passaggio verso l’eternità*” (Khalil Gibran).

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

PICNIC NARRATIVO

ASCOLTARE:

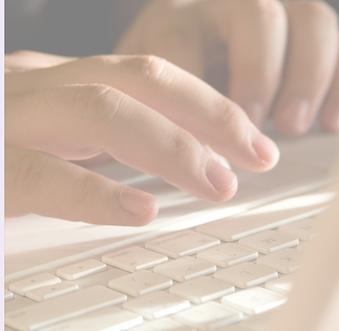
- Beatles, Here comes the sun
- Harold Arlen (musica), E.Y. Harburg (testi), Over the Rainbow (1939), cantata da Israel Kamakawiwo'ole nel 1993 https://www.youtube.com/watch?v=Z26BvHOD_sg
- Richard Rodgers (musica), Lorenz Hart (testi), Where or when (1937), cantata da Frank Sinatra nel 1958 <https://www.youtube.com/watch?v=sA2wkej7DFE>

LEGGERE:

- Neruda (attribuzione incerta): Ti manderò un bacio nel vento https://www.libriantichionline.com/divagazioni/pablo_neruda_bacio
- G. Leopardi: L’Infinito, 1819 https://www.giacomoleopardi.it/?page_id=6343

GUARDARE:

- Il sogno di Francesco, 2016*, <https://www.raiplay.it/programmi/ilsognodifrancesco>



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni

DIAGNOSI GENETICA PREIMPIANTO E FIBROSI CISTICA: PER UNA GENITORIALITÀ CONSAPEVOLE

Nel 2015 la Corte Costituzionale ha stabilito che le coppie fertili portatrici di patologie genetiche hanno diritto ad accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita e alla Diagnosi genetica preimpianto (PGD). La diagnosi genetica dell'embrione, prima che esso venga impiantato, è oggi quindi un metodo a disposizione delle coppie a elevato rischio genetico perché rappresenta l'unico modo sicuro di avere figli liberi dalla malattia.

Il test genetico preimpianto (TGP) è la chiave per rilevare malattie ereditarie durante la fecondazione in vitro; questo test, precedentemente chiamato Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD), permette infatti di selezionare solo embrioni sani prima di trasferirli nell'utero e di avviare una gravidanza. Questo tipo di diagnosi pre-impianto sull'embrione è finalizzata, nello specifico, alla ricerca della presenza di anomalie genetiche negli embrioni di coppie a rischio in quanto portatrici di alterazioni geniche o alterazioni cromosomiche. Le coppie candidate a tale procedura diagnostica sono pertanto le coppie a rischio di trasmissione alla prole di una delle malattie genetiche note e diagnosticabili, tra le quali la Fibrosi Cistica figura come una delle patologie a maggior frequenza, insieme alla beta-talassemia, la distrofia muscolare spinale, l'X fragile, la neurofibromatosi, l'emofilia.

Abbiamo raccolto la testimonianza della mamma di una bambina di 10 anni affetta da Fibrosi Cistica con infezione polmonare da *Pseudomonas aeruginosa* e che qualche anno dopo la nascita della prima figlia ha deciso, insieme al marito, di intraprendere una seconda gravidanza avvalendosi della tecnica della Fecondazione Assistita e del Test Genetico Preimpianto.

Mi racconti la sua esperienza di genitore di una bambina affetta da FC

La diagnosi è arrivata a pochi giorni dalla nascita e un vortice ci ha travolti, non solo perché non eravamo per nulla preparati sull'argomento (questo è comune a molte famiglie) ma soprattutto perché non c'è stato il tempo di rimettermi dal parto (un parto complicato) e di godersi quel momento di felicità estrema. Subito siamo stati travolti da questa notizia.

Eravamo comprensibilmente increduli, smarriti, percepivamo attorno a noi dinamiche in assoluta antitesi rispetto alla sensazione di serenità che vivevamo guardando nostra figlia crescere e stare bene.

Abbiamo impiegato molti mesi per renderci completamente conto di cosa significava quella diagnosi anche se da subito, fin dai primi giorni, superati i primi momenti di confusione, non siamo rimasti fermi a guardare, ci siamo rimboccati le maniche e abbiamo iniziato a lavorare... per lei! Non conoscevamo un altro modo di essere genitori; abbiamo recuperato il sorriso e siamo andati avanti, crescendo al suo fianco, di pari passo insieme a lei, imparando a capire e riconoscere le sue esigenze, adottando ogni precauzione per non esporla a infezioni.

Agli occhi degli altri, di chi ci ama e ci accompagna nel nostro percorso, siamo stati da sempre considerati dei genitori coraggiosi ma credo che non sia l'aggettivo corretto: noi eravamo semplicemente noi ed il nostro modo di essere genitori non è stato condizionato dalla malattia. Ci siamo subito posti un obiettivo: fare di tutto per crescere nostra figlia nelle migliori condizioni e soprattutto serena.

Come è nata la decisione di ricorrere alla diagnosi pre impianto e come vi siete orientati per poter intraprendere questo percorso?

Il desiderio di allargare la famiglia ci ha sempre contraddistinti, quando ci siamo sposati avevamo immaginato una famiglia numerosa, armoniosa e l'idea che nostra figlia potesse rimanere "da sola", viziata nella sua veste di figlia unica, di bambina "speciale" senza un amore puro al suo fianco ci faceva paura.

La decisione di affrontare il percorso di PMA non è arrivata gradualmente ma in fretta ed è stato casualmente che una mattina, recandomi al lavoro, dalla radio ho appreso che il Senato aveva approvato la legge per consentire alle famiglie portatrici di malattie genetiche rare di ricorrere alla fecondazione assistita con indagine genetica pre-impianto. Era l'estate del 2014 e da lì si è avviato il mio percorso.

Il primo periodo è stato di riflessione, di confronto con mio marito che, del tutto comprensibilmente, mi ha lasciata riflettere, esplorare i miei stati d'animo. Abbiamo valutato di far passare qualche anno, affinché i centri specializzati ed i laboratori genetici avessero tempo di prendere dimestichezza con le procedure, di maturare esperienze, finché nel 2017 ci siamo rivolti ad un centro pubblico di PMA (dato che rivolgerci a centri privati non ci rendeva sereni), in particolare al centro PMA dell'Ospedale Regina Elena – Ca Granda di Milano, già consolidato nelle operazioni di FIVET.

Quali sono state le maggiori paure e preoccupazioni durante il processo decisionale e nella fase di trattamento?

I primi incontri si sono svolti con una Genetista del centro, che per pura coincidenza collaborava anche con il centro



Telethon proprio per la ricerca sulla Fibrosi Cistica. Ci siamo sentiti per questo molto rassicurati perché il nostro interlocutore conosceva benissimo (forse meglio di noi, ancora novelli genitori) l'approccio alla patologia e a tutte le sue infinite sfaccettature.

Un approccio cordiale, delicato. Una volta che i primi test hanno confermato la mia idoneità ad intraprendere il percorso, ho conosciuto lo staff del centro PMA; sono tutti entrati nella nostra vita, ed in particolare nella mia, con profonda delicatezza e rispetto, in punta di piedi, senza mai imporsi, lasciandomi il tempo di metabolizzare, di comprendere il lungo percorso che avrei dovuto affrontare (fatto di continue visite, viaggi anche giornalieri verso Milano, tensioni emotive, sbalzi ormonali) ma un percorso che da subito è stato sereno, senza contraccolpi.

Una figura cruciale di tutto il percorso è stato certamente il Ginecologo: un uomo di poche parole, che parlava con lo sguardo, uno sguardo che ti penetrava e che ti faceva percepire esattamente di aver compreso quali fossero le nostre paure, le nostre aspettative, i nostri desideri. Credo (anzi ne sono certa) che la componente decisiva per giungere presto ad un esito positivo del trattamento sia stata proprio la fiducia, la sensazione di pragmaticità che ci trasmetteva il Ginecologo: lui per primo non ha mai mostrato il minimo dubbio che la PMA sarebbe andata a buon fine (aveva 30 anni di esperienza e, soprattutto, si fidava del suo staff e dei colleghi genetisti). Ed io, neanche a dirlo, l'ho seguito nel suo ottimismo.

Come ha vissuto il periodo della fecondazione assistita e l'attesa dell'esito delle blastocisti?

Le settimane delle analisi e dei vari test preparatori si sono susseguiti velocemente, non ho avuto il tempo di realizzare cosa stava accadendo, anche perché avevo a casa una bambina piccola che aveva bisogno di me, di tante attenzioni e nel contempo lavoravo senza sosta. Forse il fatto di avere tante "distrazioni" esterne e di non potermi quindi focalizzare solo ed esclusivamente su quell'obiettivo è stato un altro fattore che ci ha condotti ad ottenere un buon risultato.

Ricordo il giorno del *pick up* come un momento molto doloroso (dal punto di vista fisico) ma era tanta la voglia di procedere che, come ogni esperienza poco piacevole, l'ho dimenticata in fretta. Poi ci sono state le settimane di attesa per l'esito dell'esame genetico delle blastocisti, quella telefonata tanto attesa, una speranza che sempre di più prendeva forma e sostanza.

Cinque blastocisti erano sane, geneticamente esenti da mutazioni FC: potevamo procedere all'impianto. Anche questo passaggio si è svolto con naturalezza, la Biologa e la Genetista, insieme al Ginecologo sono stati sempre al mio fianco e ripeto, sempre positivi, certi (loro per primi) che tutto sarebbe andato bene. E così è stato!

Quali sono state le persone più significative e qual'è stato il loro atteggiamento (famigliari, amici, operatori sanitari) rispetto a questa scelta? Come ha influito?

I nostri affetti ci hanno sempre considerato delle Persone, dei Genitori, una Coppia determinata, unita, inscalfibile. Hanno avuto il garbo di non intromettersi, di assecondare le nostre aspettative ma anche di aiutarci concretamente nell'affrontare questo percorso, durato sei mesi (oltre i nove mesi di gravidanza, una gravidanza preziosa, che si doveva a tutti i costi proteggere). Mesi intensi, durante i quali l'unico attimo di smarrimento fu il dover decidere se eseguire o meno anche l'amniocentesi al quarto mese di gravidanza. È stata l'unica occasione in cui ci siamo sentiti "soli", messi davanti ad una decisione importante, ma credevamo fermamente (dentro di noi ne eravamo certi) che l'analisi genetica pre-impianto fosse stata eseguita con scrupolo ed attenzione, senza trascurare alcun dettaglio. Abbiamo quindi deciso di non effettuare quell'accertamento invasivo, poiché la percentuale di rischio di aborto sarebbe stata pari alla percentuale di falso negativo dell'analisi genetica.

Qual è il messaggio che desidera trasmettere tramite la condivisione della sua esperienza?

Sono passati cinque anni da quel percorso e dieci dalla nascita della mia primogenita affetta da FC. Durante tutto questo tempo ho conosciuto tante famiglie che come noi lottano quotidianamente per il benessere dei propri figli "speciali". Sono entrata in contatto con vari centri di ricerca clinica e di cura della Fibrosi Cistica, frequentando anche le realtà associative. Ho spesso percepito quanto l'argomento di una seconda gravidanza successiva ad una diagnosi di FC sia ancora un po' un "tabù".

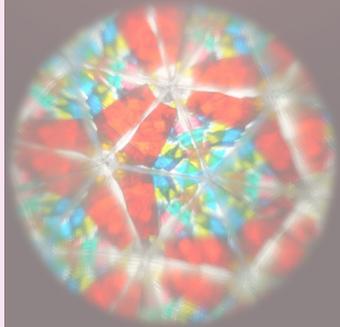
Ecco, vorrei lasciare un messaggio positivo, soprattutto per gli operatori sanitari, che raramente si spingono a discutere con le famiglie dei pazienti con FC la possibilità di affrontare un percorso di diagnosi genetica preimpianto.

Certo, resta ferma ed indiscutibile la scelta individuale, soggettiva di ogni coppia e famiglia. Tuttavia ritengo sia un dovere etico e deontologico per gli operatori sanitari fornire una corretta informazione sull'argomento, che sia priva di eccessivi allarmismi. Credo fortemente nell'importanza che le coppie di genitori portatori FC abbiano piena consapevolezza di questo tema e siano pertanto liberi di fare una scelta informata, ponderata ed autonoma.

La fecondazione geneticamente assistita è segno anche di prevenzione: dobbiamo affiancare le coppie che sanno di essere portatrici e che spesso, spaventate dal rischio, rinunciano al desiderio di avere un bambino.

La scienza ci aiuta, è al nostro fianco. Facciamoci aiutare!

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



CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Anche in questo numero della rivista, come nei precedenti, abbiamo pensato che la rubrica Caleidoscopio potesse arricchirsi allargando il confronto a comprendere, oltre al clinico e al metodologo della ricerca clinica, anche il ricercatore o lo specialista per un problema clinico ben specifico. Il ricercatore-specialista può aiutarci a ragionare sullo specifico aspetto clinico, sulle diverse linee di ricerca, i loro vantaggi ed i loro limiti, nel settore della ricerca che ha prodotto il trial clinico che è oggetto di commento. Crediamo che questo confronto avvicini i tre interlocutori nella direzione della ricerca traslazionale.

Il Comitato di Redazione

A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF ANTIMICROBIAL DURATION FOR CYSTIC FIBROSIS PULMONARY EXACERBATION TREATMENT

Goss C, Heltshe SL, West NE, Skalland M, Sanders DB, Jain R, Barto TL, Fogarty B, Marshall BC, VanDevanter DR and Flume PA; on behalf of the STOP2 Investigators

Am J Respir Crit Care Med 2021; 204(11):1295-1305 (doi: 10.1164/rccm.202102-0461OC)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

L'articolo riporta i dati relativi al trial STOP2 (standardized treatment of pulmonary exacerbation). Si tratta di un trial multicentrico condotto negli USA e in Canada dal luglio 2016 al gennaio 2020, con un disegno particolare che ha previsto una valutazione ad interim per guidare in modo divergente la randomizzazione ai bracci di osservazione.

Nello specifico il lavoro ha previsto una visita 1 (V1), che ha valutato 1062 pazienti adulti con esacerbazione polmonare e necessità di antibiotico terapia endovenosa, una visita 2 (V2) dopo 7-10 giorni di trattamento, in cui a seconda della precoce risposta al trattamento, 982 pazienti sono stati divisi in "early robust responders" (ERR) e "non early robust responders" (NERR), sulla base di due criteri (aumento a V2 di ppFEV1 di almeno 8 punti di percentuale predetta, e del punteggio clinico CRISS di sintomi respiratori di almeno 11 punti); in V2 gli ERR sono stati randomizzati a proseguire il trattamento ev per 10 (± 1) o 14 (± 1) giorni, mentre i NERR sono stati randomizzati a proseguire il trattamento ev per 14 (± 1) o 21 (± 3) giorni. Infine, la visita 3 (V3) è stata organizzata a due settimane dal completamento dell'antibiotico previsto dalla randomizzazione.

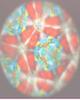
L'outcome primario valutato è stato considerato la variazione assoluta di ppFEV1 tra V1 e V3 (Figura 2). Per gli ERR è stata ipotizzata una non inferiorità del trattamento di 10 giorni rispetto a quello di 14 giorni, basandosi sulla popolazione *per-protocol* - PP (155 pazienti per braccio per una potenza del 93% assumendo un margine di non inferiorità di 3.5 punti di ppFEV1); per i NERR è stata ipotizzata una superiorità del ciclo di 21 giorni rispetto a quello di 14 giorni, basandosi sulla popolazione *intent-to-treat* - ITT (285 pazienti per braccio per una potenza del 91% nell'identificare una differenza di 2.5 punti di ppFEV1).

Considerando le deviazioni dal protocollo registrate, la PP popolazione è stata di 107 e 256 pazienti in ciascun braccio ERR e NERR, rispettivamente. I bracci sono risultati uniformi per caratteristiche baseline.

L'analisi della popolazione ERR ha mostrato tra V1 e V3 un aumento di ppFEV1 di 12.8 e di 13.4 punti di percentuale predetta rispettivamente per il gruppo di 10 e 14 giorni di trattamento, che consente di rifiutare l'ipotesi nulla di 3.5 punti di ppFEV1 di inferiorità di 10 giorni rispetto ai 14 giorni (differenza -0.7, 95%IC [da -3.3 a -2], $p=0.0164$).

L'analisi della popolazione NERR ha mostrato tra V1 e V3 un aumento di ppFEV1 di 3.4 e 3.3 punti rispettivamente per il gruppo di 14 e 21 giorni di trattamento, che consente di escludere una differenza tra i due gruppi (differenza media -0.1, 95% IC [da -1.3 a 1.1], $p=0.568$).

Gli outcome secondari hanno considerato la variazione dello score CRISS per i sintomi respiratori e l'aumento di peso, entrambi migliorati alla visita V3, ma senza variazioni significative tra i due bracci nelle due popolazioni (Figura 2).



La necessità di un trattamento per PEx successivo a quello dello studio, valutato come tempo prima della successiva Pex è stato valutato con la curva di Kaplan-Meier: questo non è stato diverso tra i vari gruppi (gruppo ERR HR 1.14 10 vs 14 giorni; gruppo NERR HR 0.9 14 vs 21 giorni) (Figura 4).

Gli eventi avversi nel gruppo ERR sono stati simili tra i due bracci, invece nei soggetti NERR, vi è stato un eccesso di eventi avversi nel braccio dei 21 giorni (73 vs 40).

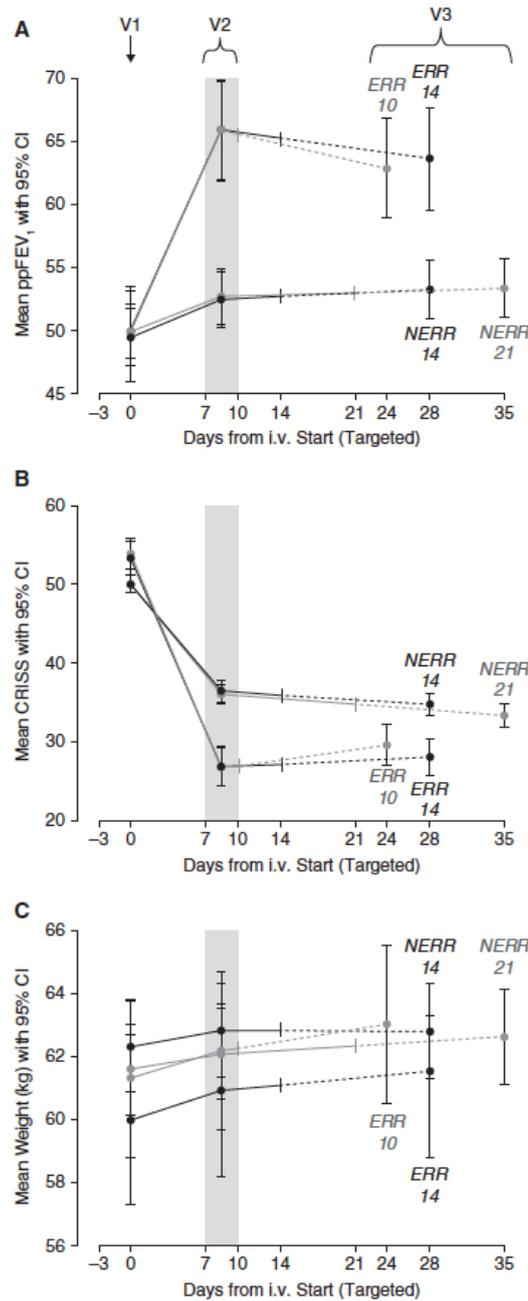


Figure 2. Outcomes by visit, allocation, and antimicrobial treatment duration: (A) Primary outcome ppFEV₁. (B) Chronic respiratory infection symptom score (CRISS). (C) Weight. V1 = visit 1 at start of intravenous antimicrobials; V2 = visit 2 when randomization occurs; and V3 = visit 3 was targeted for 14 days after scheduled end of intravenous antimicrobial treatment. Table E1 in the online supplement provides realized timing of each visit by allocation and duration assignment. CI = confidence interval; ERR = early robust responder; NERR = non-early robust responder; ppFEV₁ = percent of predicted FEV₁.

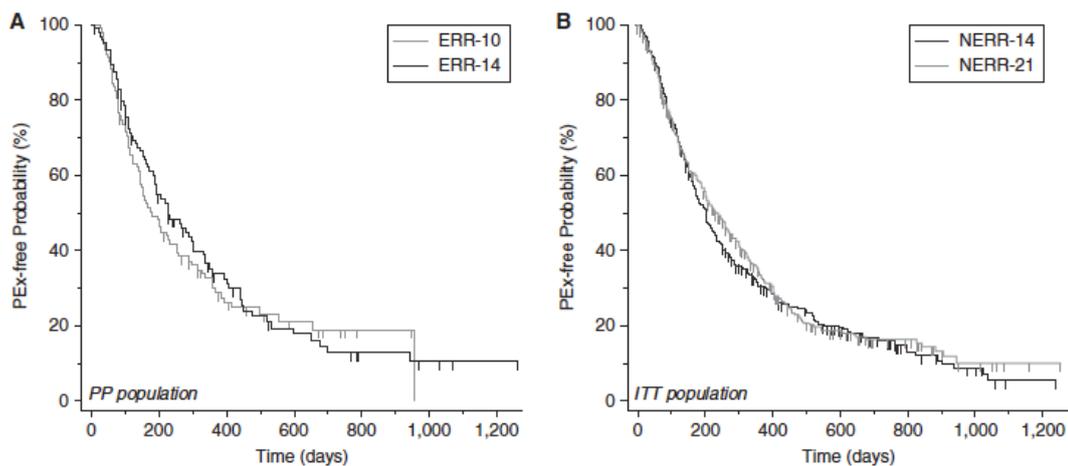


Figure 4. Kaplan-Meier survival curves of time to next PEX requiring intravenous antimicrobials ascertained from the U.S. Cystic Fibrosis Foundation patient registry: (A) Early robust responders per protocol (10 d, $n=104$; 14 d, $n=105$). (B) Non-early robust responders, intent to treat (14 d, $n=346$; 21 d, $n=343$). ERR = early robust responder; ITT = intent to treat; PEX = pulmonary exacerbations; PP = per protocol; NERR = non-early robust responder.

COMMENTO DEL CLINICO

Si tratta di un interessante studio su larga scala che cerca una risposta all'interrogativo clinico sull'ottimale durata della terapia antibiotica endovena in caso di esacerbazione respiratoria. Sicuramente nella pratica clinica la variabilità di questa scelta è ampia, e l'intento di questo lavoro è di uniformare le scelte cliniche. Disporre di una durata "fissa" e raccomandata di un trattamento antibiotico endovena mostra vantaggi applicabili anche in un setting di ricerca con oggetto trattamenti antibiotici di diversa natura.

Con un disegno randomizzato controllato, lo studio dicotomizza i pazienti con esacerbazione in un gruppo a pronta risposta al trattamento, e in un gruppo senza robusta e precoce risposta al trattamento. Prolungare nel primo gruppo il trattamento da 10 a 14 giorni non porta a maggior giovamento sulla funzione respiratoria, così come prolungare da 14 a 21 giorni il trattamento nei pazienti che non mostrano una robusta e precoce risposta.

In sintesi, in corso di esacerbazione e necessità di trattamento antibiotico endovena, lo studio ci vuole suggerire che prolungare oltre i 14 giorni la durata della terapia non ha un vantaggio sulla funzione respiratoria, e che per alcuni soggetti, ridurre la durata a 10 giorni, conduce ai medesimi risultati rispetto ad una durata di 14 giorni. Questo risultato è esteso anche agli outcome secondari, quali il guadagno di peso, il miglioramento dei sintomi e la prevenzione di una successiva riesacerbazione.

La numerosità della popolazione inclusa è sicuramente notevole, eccedente la numerosità prevista per il gruppo NERR, al di sotto di quella prevista per il gruppo ERR, come conseguenza a perdita di dati e deviazioni dal protocollo; la scelta di analizzare per gli ERR la popolazione trattata secondo protocollo (PP) e non la ITT ha però probabilmente consentito un più rigido rispetto delle caratteristiche desiderate in fase di disegno per la suddetta popolazione, ma la scelta di applicare due analisi diverse può sicuramente suscitare dubbi metodologici. Il disegno dello studio prevedeva un cieco "aperto", e questo può aver portato a qualche influenza sui risultati in particolare il punteggio dei sintomi soggettivi (CRISS).

Un limite clinico è l'assenza di una definizione rigorosa di esacerbazione: vengono infatti inclusi i pazienti che per un'esacerbazione polmonare sono clinicamente candidati a ciclo endovena.

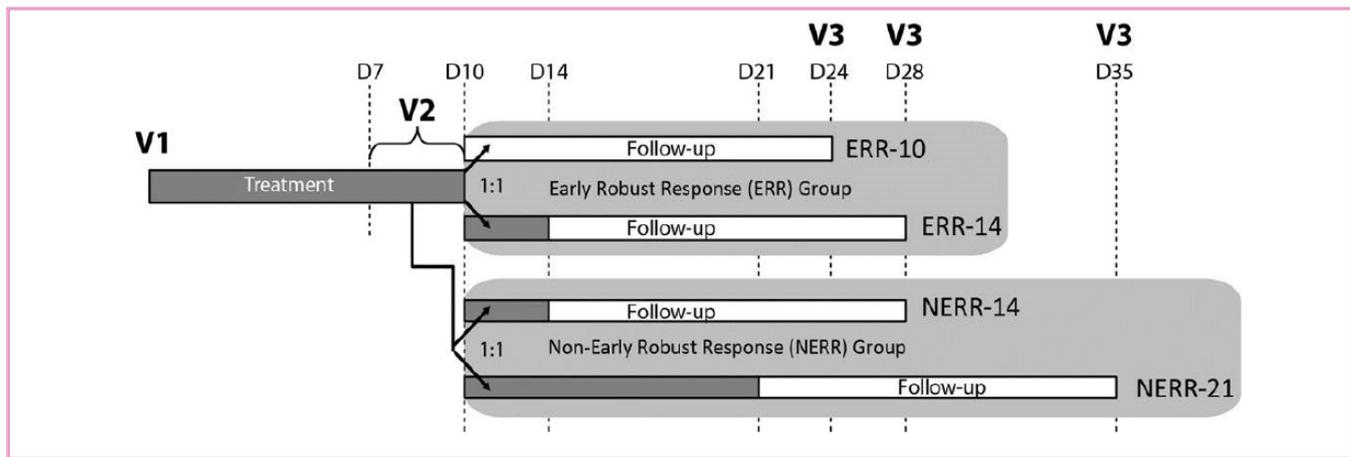
In conclusione, si tratta di un lavoro ambizioso, su grande popolazione, che ci dà ragione, forse in modo più chiaro ed esportabile, di quanto già nella nostra pratica clinica conoscevamo.

Francesca Lucca, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Verona
(francesca.lucca@aovr.veneto.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Studio multicentrico (previsti nel protocollo 58 centri USA), randomizzato e controllato. Viene definito come "divergent pragmatic clinical trial" in quanto i soggetti vengono suddivisi, secondo il risultato della terapia antibiotica nei primi 7-10 giorni, tra quelli che rispondono bene già in questa prima fase della terapia (*Early Robust Responders*, ERR), e quelli con una risposta meno valida (*non-Early Robust Responders*, NERR).

All'interno di ognuno dei due gruppi così identificati i soggetti vengono poi randomizzati a diverse durate della terapia antibiotica, come da seguente schema, tratto dal protocollo dello studio:



Per i metodi, gli autori rimandano a un articolo pubblicato in precedenza (2018 – ref 31) e al materiale supplementare. La randomizzazione era a blocchi, con stratificazione secondo il luogo del trattamento (esclusivamente a casa rispetto a qualsiasi giorno in ospedale), il ppFEV1 all'inizio del trattamento (<50 vs ≥50), la storia di trattamenti antimicrobici EV nell'anno precedente (0–1 vs 2+) e l'uso corticosteroidi sistemici prima della randomizzazione. I partecipanti e i medici curanti non erano in cieco per quanto riguarda il diverso trattamento (durata della terapia).

- Non mi risulta chiaro per quale motivo
- per gli ERR sia stato disegnato uno studio di non inferiorità (con margine pari a 3.5 punti di ppFEV1; cioè l'ipotesi nulla di inferiorità veniva rifiutata se il limite inferiore dell'IC 95% dell'esito misurato* fosse >-3.5. In effetti tali limiti sono risultati da -3,3 a +2,0)
 - * differenza tra: la variazione (change) tra visita 3 e visita 1 nel gruppo ERR-10 e la variazione (change) tra visita 3 e visita 1 nel gruppo ERR-14
- per i NERR si sia invece fatto ricorso allo studio di superiorità (con margine pari a 2.5 punti di ppFEV1; cioè l'ipotesi nulla di non superiorità veniva rifiutata se il limite inferiore dell'IC 95% dell'esito misurato** fosse > 2.5. Superiorità non dimostrata.
 - ** differenza tra: la variazione (change) tra visita 3 e visita 1 nel gruppo NERR-21 e la variazione (change) tra visita 3 e visita 1 nel gruppo NERR-14

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Nel lavoro che ci viene chiesto di commentare, Goss e collaboratori hanno condotto un trial clinico randomizzato nel tentativo di stabilire se sia possibile ridurre la durata della terapia antibiotica nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC) colpiti da una riacutizzazione polmonare (PEx). Questo è da sempre un argomento di grande rilevanza nella cura della FC: le riacutizzazioni infettive coinvolgono circa il 40% dei pazienti adulti, che effettuano almeno un trattamento antibiotico endovenoso all'anno e rappresentano il maggior determinante di morbidità associato a perdita di funzione polmonare, ridotta qualità di vita e ridotta sopravvivenza. La letteratura ha mostrato come gli schemi terapeutici adottati possano essere molto diversi da centro a centro, nella scelta, nelle modalità di somministrazione e nella durata della terapia, con risultati attesi molto variabili e durate complessive che superano la media convenzionale dei 14 giorni, talvolta dei 21. Appare cruciale ottimizzare e uniformare la scelta della terapia antibiotica, le terapie complementari, il setting di cura e, non ultima, l'ottimale durata della terapia stessa. Nonostante la rilevanza dell'argomento mancano evidenze solide, prima tra tutte una definizione condivisa di riacutizzazione polmonare *primum movens* di una prescrizione terapeutica; viene spesso fatto ricorso alla definizione utilizzata negli studi dell'RhDnase (criteri di Fuchs).

Il protocollo è stato adeguatamente anticipato da una fase preparatoria che ha visto i ricercatori rivolgersi alla comunità di medici esperti di FC per l'elaborazione di pratiche basate sull'esperienza clinica più recente. È stato inoltre eseguito un trial pilota (studio STOP) e delle analisi statistiche per determinare gli outcome migliori. Su questa base i colleghi hanno costruito un protocollo di terapia standardizzato, sostanzialmente in linea con le ultime linee guida della *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) americana. Per uniformare l'approccio microbiologico si è tenuto conto dei pregressi isolamenti dei pazienti e sono state previste monoterapie e terapie di combinazione mirate; ad esempio, nei confronti di *P. aeruginosa* sono state consigliate due molecole attive (beta lattamico +/- florochinolone e aminoglicoside). Da notare l'assenza della fosfomicina come partner di associazione ai beta-lattamici: questo farmaco è spesso utilizzato in Europa in virtù del risparmio di tossicità renale e della disponibilità in formulazione endovenosa, al contrario degli USA dove il farmaco è disponibile solo per via orale.

In breve, lo studio ha arruolato pazienti per cui era già previsto il trattamento di una Pex; i pazienti sono stati rivalutati a intervalli di tempo predefiniti (7° giorno con randomizzazione, poi 14esimo giorno, poi a due settimane di distanza dal



termine della terapia). In tutti e tre i momenti la valutazione è stata effettuata mediante la somministrazione di un questionario (CRISS, a genesi americana, validato in altri studi come strumento di misura dei sintomi respiratori in FC) e la misurazione della funzionalità respiratoria, con determinazione di FEV1, indice fondamentale perchè ripetibile e facilmente misurabile nella ricerca in FC. I pazienti sono stati divisi in due gruppi al giorno 7: i pazienti con un miglioramento del CRISS score >11 punti e un miglioramento del FEV1 >8 punti di percentuale predetta sono stati definiti *Early Robust Responders* (ERR), mentre i pazienti che non avevano sperimentato tale miglioramento sono stati definiti *Non-Early Robust Responder* (NERR). I pazienti ERR sono stati successivamente randomizzati a ricevere un regime di terapia di dieci o quattordici giorni di antibioticotterapia, mentre i pazienti NERR sono stati randomizzati a ricevere quattordici o ventuno giorni di antibioticotterapia. In tutti i casi la randomizzazione è avvenuta in aperto (e non in cieco, ossia senza che il medico e/o il paziente sappiano quale regime di terapia viene impiegato). Questa scelta è legata all'impossibilità di condurre lo studio in cieco, in quanto un blinding dei pazienti e dei medici avrebbe comportato costi che avrebbero reso il trial insostenibile dal punto di vista economico.

Sono numerosi a nostro avviso i punti di forza da sottolineare. Questo studio ci mostra come in questo setting sia possibile condurre trial clinici con risultati soddisfacenti in termini di deviazioni dal protocollo (percentuali variabili tra il 6 e il 16% dei pazienti arruolati, pertanto vicine a quanto succede nella pratica quotidiana). È stata raggiunta una buona numerosità di campione grazie al coinvolgimento di numerose strutture cliniche (58 centri negli Stati Uniti e un centro canadese) e l'analisi di un migliaio di episodi di Pex. Lo studio ha arruolato due coorti clinicamente comparabili: non sono state rilevate differenze nelle caratteristiche anagrafiche, di funzionalità respiratoria, di prevalenza di varie comorbidità (infezioni da NTM, diabete insulino-dipendente), uso di modulatori del canale CFTR e nell'uso di steroidi (circa il 10% nei quattro gruppi vi ha fatto ricorso). È stata garantita l'aderenza alle linee guida della CFF in merito alla continuazione o intensificazione delle terapie fisiche e mucolitiche.

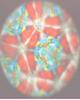
È stato richiesto ai medici di scegliere se usare corticosteroidi prima della randomizzazione dei pazienti nei diversi gruppi di trattamento. Tuttavia non è chiaro se il successivo impiego di steroidi sia stato considerato una deviazione dal protocollo. È invece chiaro che il cambio della terapia antibiotica abbia costituito una deviazione dal protocollo, al pari dell'uso di antibiotici per via inalatoria.

I risultati complessivi del lavoro svolto sono in accordo con la letteratura esistente sulla durata delle terapie antibiotiche. Recentemente è infatti emerso il concetto "*shorter is better*" (traducibile in "più breve è meglio") per quanto concerne la durata della terapia antibiotica nell'ambito di tutte le politiche di *stewardship* antimicrobica. Un approccio centrato su terapie di più breve durata ha numerosi vantaggi: riduzione dei costi diretti e indiretti, minore selezione di germi resistenti a più antibiotici, riduzione degli effetti collaterali in cronico (ad esempio tossicità renale e uditiva) e dello sviluppo di reazioni allergiche. Questi vantaggi risultano preziosi nella popolazione di adulti con FC, la cui aspettativa di vita media sta incrementando, in cui sono presenti multiple comorbidità e nel cui orizzonte terapeutico rimane il trapianto polmonare.

In entrambi i gruppi di trattamento sono stati raggiunti gli obiettivi di non-inferiorità o superiorità per il confronto tra regimi; ovvero, nel Gruppo ERR non sono emerse differenze significative di efficacia nell'uso di terapia per 10 o 14 giorni, mentre nel Gruppo NERR tali differenze non si sono evidenziate comparando 14 o 21 giorni di terapia. È sicuramente notevole il fatto che la maggior parte delle persone valutate per l'arruolamento fossero inquadrabili nel gruppo dei NERR: questi pazienti hanno faticato a raggiungere il benessere clinico dopo terapia antibiotica, a fronte di una perdita di FEV1 minore rispetto alla coorte ERR. Un elemento non chiaro del protocollo è relativo alla latenza tra l'inizio dei sintomi e il momento di inizio della terapia. È verosimile che la decisione di trattare il paziente sia stata assunta in tempi brevi, tuttavia riportare in maniera sistematica questo dato avrebbe potuto aiutare a capire una eventuale differenza tra i due macrogruppi studiati. Lo studio ha anche evidenziato come i pazienti NERR siano stati caratterizzati da una perdita minore di FEV1 rispetto al basale (2.5 punti di % predetta) e un recupero proporzionale (3.6 punti di % predetta) rispetto agli ERR (9.2 punti di FEV1 perso, 12.5 punti di FEV1 recuperato). Questo dato sembra suggerire che il gruppo ERR sia stato composto da soggetti in cui la componente infettiva ha un ruolo più rilevante nella patogenesi della Pex. Ciò spiegherebbe anche la loro migliore risposta all'uso degli antibiotici.

Sarebbe interessante avere informazioni più dettagliate su alcuni aspetti: i setting di cura (ospedale/domicilio), la modalità di somministrazione dei farmaci (infusione estesa per le beta lattamine), la latenza per l'inizio del ciclo dal momento della comparsa dei sintomi, l'uso e il dosaggio dello steroide. Un commento a parte merita l'assenza di una definizione di Pex, non specificata dagli autori.

Tommaso Manciuoli, Silvia Bresci, Unit Fibrosi Cistica, SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi, Firenze (brescis@aou-careggi.toscana.it)



FINAL RESULTS OF THE SOUTHWEST GERMAN PILOT STUDY ON CYSTIC FIBROSIS NEWBORN SCREENING – EVALUATION OF AN IRT/PAP PROTOCOL WITH IRT-DEPENDENT SAFETY NET

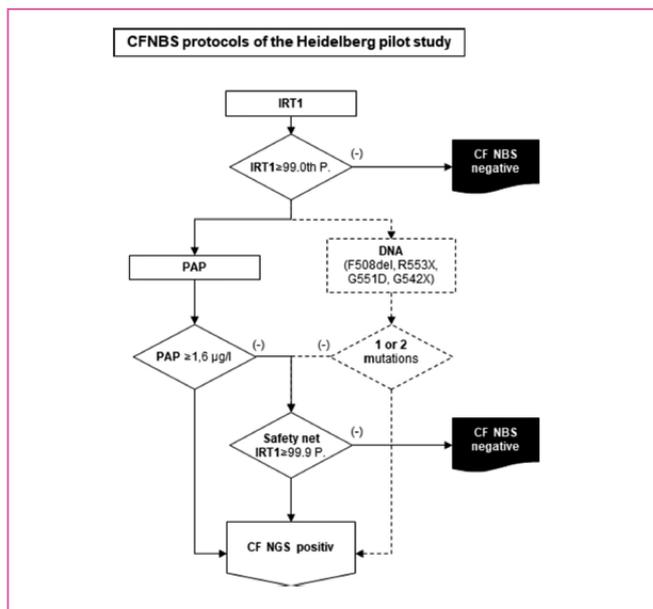
Sommerburg O, Stahl M, Haemmerling S, Gramer G, Muckenthaler MU, Okun J, Kohlmüller D, Happich M, Kulozik AE, Mall MA, Hofmann GF

J Cyst Fibros 2021; November 21 (doi: 10.1016/j.jcf.2021.10.007)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

L'articolo riporta i dati relativi a uno studio pilota condotto nel centro di screening neonatale (NBS) di Heidelberg (bacino di afferenza sud-ovest della Germania) tra il 2008 e il 2016 sul NBS per la Fibrosi cistica.

Lo studio pilota ha condotto in ogni neonato, in parallelo due protocolli di NBS tra le 36 e le 72 ore dopo la nascita: il primo (IRT/PAP+SN) ha utilizzato rispettivamente IRT e PAP come primo e secondo livello, il secondo (IRT/DNA(4)+SN), ha utilizzato IRT come primo livello e le 4 mutazioni più frequenti sul territorio interessato (F508del, R553X, G551D, G542X) come secondo livello. Per entrambi il valore di IRT che conduceva al secondo livello di NBS era $\geq 99^{\circ}$ percentile. Il valore soglia per PAP è stato 1.6 $\mu\text{g/L}$. Entrambi i protocolli disponevano di una rete di sicurezza (Safety Net, SN), basata sull'IRT $> 99.9^{\circ}$ percentile. In caso di positività del NBS, veniva eseguito il test del sudore (vedi diagramma diagnostico). Durante la durata dello studio, i centri FC sono stati regolarmente interrogati in merito a diagnosi per sintomi di falsi negativi allo screening.



Lo studio mirava a determinare la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo, i casi FC mancati, il numero di neonati classificati come CFSPID e il rapporto CF/CFSPID.

I neonati coinvolti sono stati 480151, di cui 3388 hanno presentato un IRT $\geq 99^{\circ}$ percentile. Con il protocollo IRT/PAP+SN, 726 hanno mostrato PAP al di sopra del valore soglia; tra i neonati con PAP entro il valore soglia, 175 avevano un IRT $> 99.9^{\circ}$ percentile; in totale 901 (0.19%) sono stati considerati positivi al NBS. Il test del sudore ha classificato come FC 92 soggetti, CF-SPID 1 soggetto (CF/CF-SPID 92). Con il protocollo IRT/DNA(4)+SN, 343 neonati hanno presentato riscontro di almeno una mutazione; tra i neonati senza mutazioni riscontrate, 239 avevano un IRT $> 99.9^{\circ}$ percentile; in totale 582 (0.12%) sono stati considerati positivi al NBS. Il test del sudore ha poi classificato come FC 95 soggetti, come CF-SPID 5 soggetti (CF/CF-SPID 19). Inoltre 248 portatori sani sono stati identificati.

I dati combinati dei NBS, delle interrogazioni rivolte ai centri FC, dei dati di ileo da meconio, hanno portato a diagnosticare 101 pazienti con FC e 5 bambini classificati come CFSPID.

Tra i falsi negativi, un caso si presentava con IRT al di sotto del cut-off e veniva quindi perso da entrambi i protocolli, 5 casi venivano persi nel protocollo IRT/PAP+SN per PAP al di sotto della soglia (visti invece con il secondo protocollo), 3 venivano persi per assenza delle 4 mutazioni cercate dal protocollo IRT/DNA(4)+SN, rintracciati invece da PAP nel primo protocollo. Quattro casi con ileo meconio sono risultati falsamente negativi (3 con protocollo IRT/PAP+SN, 1 con protocollo IRT/DNA(4)+SN).

La sensibilità del protocollo IRT/PAP+SN è stata del 94%, quella del protocollo IRT/DNA(4)+SN è stata del 95%, escludendo i neonati definiti come CF-SPID e i falsi negativi con ileo meconio; includendo invece questi, le sensibilità scendevano rispettivamente al 88% e al 94%. Il PPV è stato rispettivamente di 10.3% e di 17.2% (Tabella 3).

Gli autori vedono un vantaggio nel protocollo IRT/PAP+SN nel non identificare portatori sani, diagnosticando minor numero di CF-SPID; il limite di tale protocollo è però il basso PPV con un grande numero di falsi positivi.

Table 3
Performance of the different screening strategies performed during the pilot study.

	Pure biochemical PAP-based protocol with ultra-high IRT based safety net IRT/PAP+SN	Protocol with search for 4 CFTR mutations with ultra-high IRT based safety net IRT/DNA(4)+SN
Detected, CF	92	95
Detected, CF without MI	75	80
Detected, CFSPID	1	5
CF/CFSPID ratio	92	19
False positive, all (including SN positive)	809	482
False positive, carriers	0	248
False negative, CF	9	6
False negative, CF without MI	6	5
Negative, CFSPID	4	0
Sensitivity, % (CI), calculated without negatively tested CFSPID and without false negative MI	94 (87-97)	95 (89-98)
Sensitivity, % (CI), calculated without MI, with CFSPID	88 (80-93)	94 (87-97)
Sensitivity, % (CI), calculated with MI, with CFSPID	88 (80-93)	94 (88-97)
Specificity, % (CI)	99.83 (99.82-99.84)	99.90 (99.89-99.91)
PPV, % (CI)	10.3 (8.5-12.5)	17.2 (14.3-20.5)

COMMENTO DEL CLINICO

Il lavoro descrive i risultati di uno studio pilota di NBS per FC condotto su quasi 500000 neonati. La numerosità è in linea con altri studi di NBS, pur essendo riportate recenti casistiche che hanno coinvolto numerosità maggiori (Paesi Bassi, USA). Lo studio è stato condotto negli otto anni che hanno preceduto l'avvio di un programma nazionale in Germania di NBS.

Il protocollo che viene valutato è un protocollo biochimico (IRT/PAP+SN), che ha il vantaggio economico e logistico di non includere lo step di analisi genetica, né di necessitare di un secondo prelievo di completamento. Il confronto è stato un protocollo biochimico e genetico (IRT/DNA(4)+SN). L'attribuzione ad entrambi i protocolli di una rete di sicurezza basata sui valori elevati di IRT al di sopra del 99.9° percentile ha consentito ad entrambi i protocolli di limitare i falsi negativi (è attribuibile alla rete di sicurezza la diagnosi del 14% e del 5% dei casi FC, rispettivamente, per il protocollo IRT/PAP+SN e per il protocollo IRT/DNA(4)+SN). Dati presenti in letteratura mostravano per altri protocolli IRT/PAP senza rete di sicurezza una sensibilità del 76%.

Il protocollo misto con l'analisi genetica ha individuato un maggior numero di CF-SPID. Il protocollo biochimico ha limitato questo numero. Nella casistica riportata, non vi è stata per 4 casi su 5 passaggio dalla condizione di SPID a quella di CF, un caso è stato perso invece al follow-up.

Lo studio ha registrato anche dei falsi negativi; la causa più frequente di falso negativo (5 casi su 9) è stato il livello di PAP al di sotto della soglia cut-off, mentre solo 1 caso era attribuibile a un IRT basso.

Il confronto con le raccomandazioni dello "Standard of care" dell'ECFS mostra per entrambi i protocolli un valore di sensibilità subottimale pur se molto vicino alla soglia suggerita del 95%, soprattutto includendo i falsi negativi legati all'ileo meconio e i CF-SPID. Inoltre il PPV è risultato al di sotto del 30% raccomandato dall'ECFS per entrambi i protocolli, con valori molto più bassi per il protocollo biochimico. Questo dato potrebbe essere migliorabile, come suggerito dagli stessi autori dall'introduzione di un terzo livello di analisi (genetica o retesting di IRT).

Il protocollo biochimico che ha sicuramente caratteristiche allettanti in termini di costi, logistica, non si è mostrato dunque sufficiente per essere applicato come strategia di NBS. Dal 2016, quando è stato chiuso lo studio pilota, la Germania impiega infatti un protocollo misto biochimico e genetico di NBS a 3 step IRT/PAP/3I mutazioni CFTR.

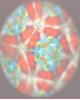
Francesca Lucca, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Verona
(francesca.lucca@aovr.veneto.it)

IL PARERE DEL METODOLOGO

La Tabella EI di questo articolo si presenta come un vero e proprio database con tutte le informazioni individuali e ci permette dunque una ricostruzione precisa dei risultati dello studio, eseguito su mezzo milione di nati per circa otto anni, con l'obiettivo di confrontare due procedure di screening neonatale. La seguente "tabella generale", per entrambe le procedure studiate, presenta sulle righe il risultato dello screening e sulle colonne la patologia, di gravità decrescente da sinistra a destra (dalla presenza di ileo da meconio ai soggetti qui designati come "sani" per esclusione di tutte le altre categorie).

Tabella generale

		IRT / PAP + SN						IRT / DNA (4) + SN					
		CF ileo mec	CF no ileo mec	CFSPID	carrier	sani	tot	CF ileo mec	CF no ileo mec	CFSPID	carrier	sani	tot
screening	pos	18	74	1	0	808	901	20	75	5	248	234	582
	neg	3	6	4	0	479.237	479.250	1	5	0	479.563		479.569
tot		21	80	5	0	480.045	480.151	21	80	5	480.045		480.151



Per analizzare la performance delle due strategie di screening, consideriamo ora quattro diversi casi. Nelle tabelle che seguono, le celle a sfondo verde designano i casi di corretta classificazione (veri positivi e veri negativi), mentre quelle a sfondo rosso indicano gli errori (falsi positivi e falsi negativi). Seguono le stime dei valori di sensibilità, specificità e predittività del test positivo (VPP) e negativo (VPN). I risultati possono apparire leggermente differenti da quelli presentati nello studio.

La strategia “IRT / DNA (4) + SN” appare sempre superiore per sensibilità, specificità e predittività. Naturalmente questo va risultato va soppesato anche alla luce dei costi e all’importanza attribuita alla scoperta di casi CFSPID. Un difetto evidente della strategia “IRT / PAP + SN” è l’elevato numero di falsi positivi.

È stato anche considerato, nei 4 diversi casi, il numero di diagnosi concordanti (celle a sfondo azzurro) e discordanti tra i due metodi (celle a sfondo giallo).

Caso 1 - Condizione considerata patologica: tutti i casi di CF + CFSPID, compresi ilei da meconio

		IRT / PAP + SN					
		CF ileo mec	CF no ileo mec	CFSPID	carrier	sani	tot
screening	pos	18	74	1	0	808	901
	neg	3	6	4	0	479.237	479.250
tot		21	80	5	0	480.045	480.151

sens 87,7% spec 99,83% VPP 10,3% VPN 99,997%

		IRT / DNA (4) + SN					
		CF ileo mec	CF no ileo mec	CFSPID	carrier	sani	tot
screening	pos	20	75	5	248	234	582
	neg	1	5	0	479.563		479.569
tot		21	80	5	480.045		480.151

sens 94,3% spec 99,90% VPP 17,2% VPN 99,999%

		IRT / DNA (4) + SN		
		neg	pos	tot
IRT / PAP + SN	neg	2	11	13
	pos	4	89	93
tot		6	100	106

Caso 2 - Condizione patologica: tutti i casi di CF + CFSPID, non vengono considerati gli ilei da meconio (nel presupposto che l’ileo da meconio sia una condizione sufficiente a porre diagnosi di FC)

		IRT / PAP + SN					
		CF ileo mec	CF no ileo mec	CFSPID	carrier	sani	tot
screening	pos	18	74	1	0	808	883
	neg	3	6	4	0	479.216	479.247
tot		21	80	5	0	480.024	480.130

sens 88,2% spec 99,83% VPP 8,5% VPN 99,994%

		IRT / DNA (4) + SN					
		CF ileo mec	CF no ileo mec	CFSPID	carrier	sani	tot
screening	pos	20	75	5	248	234	562
	neg	1	5	0	479.542		479.568
tot		21	80	5	480.024		480.130

sens 94,1% spec 99,90% VPP 14,2% VPN 99,995%

		IRT / DNA (4) + SN		
		NO	SI	tot
IRT / PAP + SN	NO	2	8	10
	SI	3	72	75
tot		5	80	85

Caso 3 - Condizione patologica: tutti i casi di CF, compresi ilei da meconio; i CFSPID non sono considerati patologici

		IRT / PAP + SN					
		CF ileo mec	CF no ileo mec	CFSPID	carrier	sani	tot
screening	pos	18	74	1	0	808	901
	neg	3	6	4	0	479.237	479.250
	tot	21	80	5	0	480.045	480.151
		sens	spec	VPP	VPN		
		91,1%	99,83%	10,2%	99,998%		

		IRT / DNA (4) + SN					
		CF ileo mec	CF no ileo mec	CFSPID	carrier	sani	tot
screening	pos	20	75	5	248	234	582
	neg	1	5	0	479.563		479.569
	tot	21	80	5	480.045		480.151
		sens	spec	VPP	VPN		
		94,1%	99,90%	16,3%	99,999%		

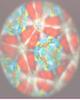
		NO	SI	tot
IRT / PAP + SN	NO	2	7	9
	SI	4	88	92
	tot	6	95	101

Caso 4 - Condizione patologica: tutti i casi di CF; non sono considerati patologici i CFSPID e vengono esclusi gli ilei da meconio (nel presupposto che l'ileo da meconio sia una condizione sufficiente a porre diagnosi di FC)

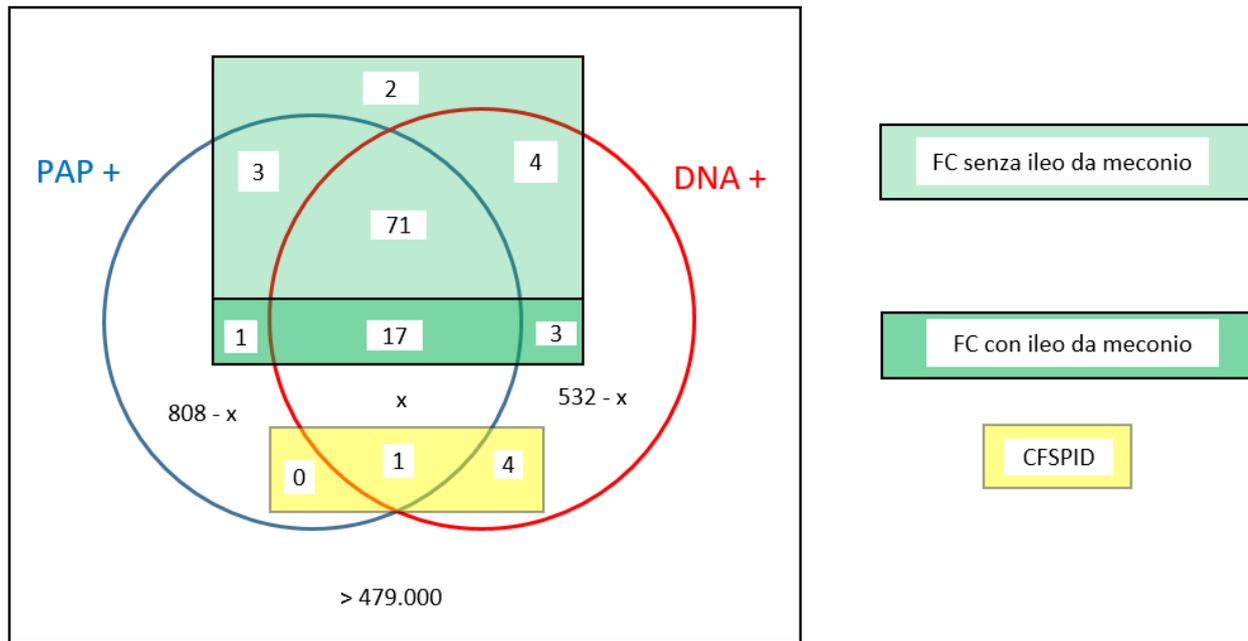
		IRT / PAP + SN					
		CF ileo mec	CF no ileo mec	CFSPID	carrier	sani	tot
screening	pos	18	74	1	0	808	883
	neg	3	6	4	0	479.216	479.247
	tot	21	80	5	0	480.024	480.130
		sens	spec	VPP	VPN		
		92,5%	99,83%	8,4%	99,994%		

		IRT / DNA (4) + SN					
		CF ileo mec	CF no ileo mec	CFSPID	carrier	sani	tot
screening	pos	20	75	5	248	234	562
	neg	1	5	0	479.542		479.568
	tot	21	80	5	480.024		480.130
		sens	spec	VPP	VPN		
		93,8%	99,90%	13,3%	99,995%		

		IRT / DNA (4) + SN		
		NO	SI	tot
IRT / PAP + SN	NO	2	4	6
	SI	3	71	74
	tot	5	75	80



Il grafico qui riportato riassume tutti i casi possibili



Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Lo studio si aggiunge alle ormai abbastanza numerose pubblicazioni scientifiche che valutano l'inclusione del dosaggio della Pancreatitis Associated Protein (PAP) nei protocolli di Screening Neonatale (NewBorn Screening, NBS). L'autore principale e coordinatore del progetto, il dottor Olaf Sommerburg, ha una lunga esperienza nel campo dell'NBS, ed in particolare nell'applicazione di PAP in questo contesto. Il disegno dello studio ed i risultati sono stati ampiamente descritti dai colleghi che hanno contribuito a questa rubrica di Orizzonti. In sintesi, si parla della comparazione di due protocolli, entrambi ovviamente con partenza dal dosaggio del tripsinogeno immunoreattivo (IRT) su cartoncino di Guthrie (Dried Blood Spot, DBS). Ad uno dei due è associato PAP, il secondo utilizza un secondo step basato sull'analisi di 4 mutazioni CFTR frequenti nell'area in esame. Entrambe le strategie tutelano ulteriormente la sensibilità del sistema adottando un classico modello del tipo Safety Net (SN), che prevede che i neonati con IRT alla nascita superiore al 99.9 centile, cioè uno su mille, vengano avviati al test del sudore anche se PAP od analisi genetica siano risultati negativi. I due protocolli possono riassumersi con le sigle IRT/PAP+SN e IRT/DNA(4)+SN.

Come sempre in questo tipo di analisi sono presenti varie sfumature che differenziano le due strategie ed i loro risultati, ma sostanzialmente quello che emerge dal confronto delle due è che entrambe presentano alcuni specifici vantaggi.

Nell'esperienza riportata, IRT/PAP+SN consente di identificare un numero minore di neonati con le caratteristiche di incertezza diagnostica tipica dei CFSPID (Cystic Fibrosis Screening Positive, Inconclusive Diagnosis): 1 rispetto a 5 di IRT/DNA(4)+SN. Inoltre, ed ovviamente, il sistema non identifica nessun portatore, a differenza di IRT/DNA(4)+SN, che ne trova 248.

Viceversa, l'esclusione di PAP e l'utilizzo dell'analisi genetica consente quasi di dimezzare il numero dei falsi positivi (482 vs 809) e di ridurre i falsi negativi (6 vs 9, 5 vs 6 nel caso di ileo da meconio). Di conseguenza risultano migliori la sensibilità (95 vs 94), la specificità (99.90 vs 99.83) ed il potere predittivo positivo (PPV), cioè il rapporto tra veri positivi e veri più falsi positivi (17.2 vs 10.3).

L'interpretazione di questi risultati è fortemente dipendente dal valore che si attribuisca alle variabili chiave dell'outcome dell'NBS, cioè sensibilità, specificità, PPV, rapporto tra neonati con FC e con CFSPID e numero di portatori identificati. Semplificando, e prescindendo da altri fattori che sono comunque molto rilevanti nella progettazione di un protocollo di NBS per FC, quali ad esempio l'accessibilità a strutture in grado di eseguire adeguatamente il test del sudore, la variabilità allelica di CFTR nella popolazione locale ed i costi, la qualità di una strategia di NBS si può valutare in base a:

- quanti affetti da FC il sistema identifica e quanti ne perde (sensibilità e specificità);
- quante famiglie di non affetti vengono chiamate al test del sudore, spaventandole "inutilmente" (PPV);
- quanti outcome non desiderati sono identificati (CFSPID e portatori).



Va detto che, mentre il valore dei primi due punti è incontestabile, l'ultimo si può prestare ad una discussione su pro e contro. I bambini identificati come CFSPID potrebbero sviluppare già in età pediatrica una vera e propria FC, e quindi beneficiare di un sistema di controlli seriali in grado di riconoscere tempestivamente il viraggio clinico. Nei bambini non identificati alla nascita come CFSPID, la verosimile modesta espressività clinica FC potrebbe ritardare notevolmente la diagnosi e l'accesso alle cure. Analogamente, anche se questa posizione sembra ultimamente scomparsa dal dibattito scientifico ed etico, l'identificare portatori tra i neonati oltre all'indubbia inopportunità di un test nei minori (ma comunque accettato dal consenso informato alla nascita) presenta il vantaggio di una potenziale individuazione di coppie di genitori ad alto rischio.

Per quanto riguarda invece sensibilità, specificità e PPV, questo studio aggiunge poco alla consapevolezza ormai diffusa che l'analisi genetica consenta performance di NBS migliori rispetto a PAP. Di fatto, una recente indagine tra i programmi NBS europei (dati ancora non pubblicati) ha evidenziato che i protocolli che utilizzano, con varie combinazioni e detection rate, un secondo step DNA sono nettamente i più utilizzati, mentre sono sempre più rari i più antichi approcci con l'IRT alla nascita seguito da un secondo IRT su resampling e a cut-off modificato. PAP viene usato solamente in sei protocolli, di cui metà associa SN e metà integra con analisi genetica, e spesso in paesi che per motivi culturali e/o storici hanno legislazioni molto restrittive sull'utilizzo dell'analisi genetica.

La realizzazione di programmi NBS ad esclusiva analisi biochimica, cioè con il solo utilizzo di IRT e PAP, rimane un'opzione complessivamente attraente, ma allo stato attuale ancora poco competitiva rispetto alle strategie che integrano l'analisi genetica. Quest'ultime possono probabilmente essere ottimizzate, limitando l'identificazione di portatori e neonati con CFSPID, anche grazie all'integrazione di PAP in protocolli spesso di notevole complessità.

Carlo Castellani, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Genova
(carlocastellani@gaslini.org)



CALPROTECTINA FECALE E SEVERITA' DEL FENOTIPO NEI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA: REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI

La calprotectina fecale (Calf) è un marker che è stato ed è ampiamente utilizzato per determinare la presenza di infiammazione intestinale. Gli autori di una recente revisione sistematica e metanalisi (1) hanno voluto dosarla nei pazienti con fibrosi cistica (FC) e metterla in correlazione con la severità clinica della malattia, vista l'infiammazione cronica a carico di diversi distretti corporei che la caratterizza, conseguente alla disfunzione della proteina CFTR e a fattori esogeni rappresentati principalmente dalle infezioni prolungate. La proteina CFTR non funzionante favorisce la flogosi attraverso diversi meccanismi, che comprendono una disregolazione della risposta immunitaria innata e acquisita, l'alterazione dei segnali di vari fattori di trascrizione, l'alterazione della risposta dei *toll-like receptors*. In aggiunta alla disfunzione del CFTR, l'insufficienza pancreatica e la malattia polmonare cronica possono indipendentemente innescare e perpetuare l'infiammazione.

La Calf è una proteina rilasciata nell'intestino da granulociti e monociti, ha funzione di regolazione dei processi infiammatori e funzione antibatterica e anti-proliferativa. Pertanto il suo dosaggio nelle feci è indicativo del grado di flogosi intestinale, con una sensibilità alta (95-100%) e una specificità variabile (44-93%). L'ipotesi testata nella metanalisi è se la Calf possa essere considerato un marker attendibile di deterioramento clinico nei pazienti FC, visti i dati contrastanti pubblicati fino a questo momento.

Sono stati inclusi nell'analisi solo 6 studi clinici, di cui un trial clinico randomizzato e 5 studi di tipo *cross-sectional*. Complessivamente i 6 studi analizzati hanno arruolato 229 pazienti, 121 maschi e 108 femmine, range di età 0-61 anni.

Come *outcome* primario è stato considerato il livello medio di Calf nei pazienti FC. Il risultato della metanalisi ha indicato un valore di 256.5 mg/dl (range 144.1-398.9), che va ben oltre il range di normalità, come evidenziato nella figura 1.

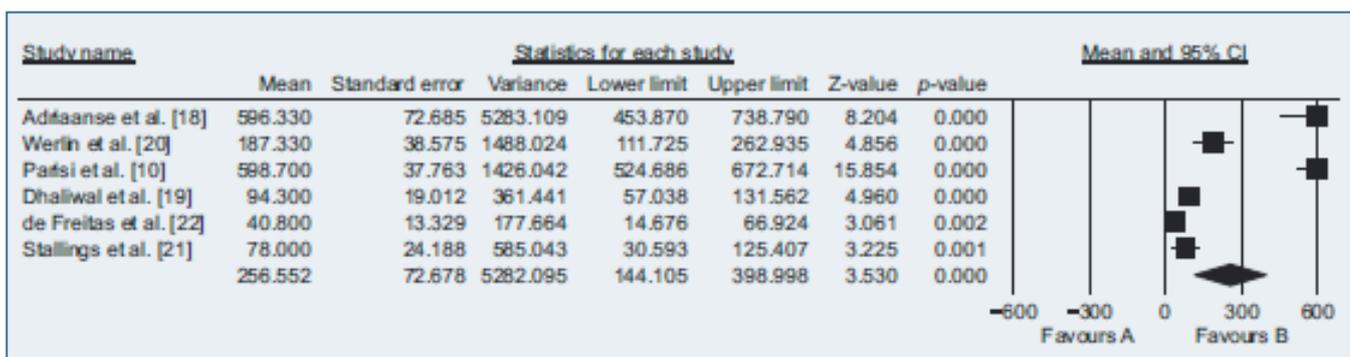


Figura 1. valore medio, limite superiore e limite inferiore di calprotectina fecale nei pazienti FC. CI = Intervallo di Confidenza

Sono stati considerati come *outcome* secondari le correlazioni dei livelli di Calf con parametri clinici di severità di malattia, quali insufficienza pancreatica, test di funzionalità polmonare (FEV_1), stato nutrizionale, colonizzazione da *pseudomonas*.

Insufficienza pancreatica e livelli di CF

La metanalisi di 4 studi *cross-sectional* mostra che i livelli mediani di Calf sono significativamente correlati al grado di insufficienza pancreatica dei pazienti FC, con valore medio 243 (IC 95% 74.3-411.6; $p=0.005$) (figura 2A). Il chi statistico (I^2) uguale a 0 indica l'assenza di eterogeneità di risultati tra gli studi.

Stato nutrizionale e livelli di CF

La metanalisi di 2 studi *cross-sectional* mostra che i livelli mediani di Calf sono inversamente correlati al BMI dei pazienti FC ($r= -0.276$; IC 95% $-0.501-0.017$; $p=0.03$; $I^2= 0$). La r (indice di Pearson) è un indicatore statistico della forza di correlazione tra le due variabili e indica la dimensione dell'effetto relativo alla loro associazione (*effect size*). Può variare da -1 a 1, con il valore

di -1 che indica una perfetta correlazione lineare negativa tra le due variabili, +1 una perfetta correlazione lineare positiva, 0 indica l'assenza di correlazione. La figura 2B della metanalisi mostra che tale correlazione (negativa) è statisticamente significativa. Il valore di $I^2=0$ (nulla eterogeneità dei dati degli studi analizzati) da ulteriore forza a tale associazione.

Test di funzionalità polmonare e livelli di CF

La metanalisi di 4 studi *cross-sectional* mostra che i livelli mediani di Calf sono inversamente correlati al FEV₁ dei pazienti FC ($r= -0.39$; IC 95% da -0.58 a -0.15; $p=0.002$; $I^2= 60\%$) (figura 2C). Del significato di r abbiamo già detto, da notare in questo caso una moderata eterogeneità dei dati degli studi analizzati.

Colonizzazione da pseudomonas e livelli di CF

La metanalisi di 2 studi *cross-sectional* mostra che i livelli mediani di Calf sono significativamente correlati con la colonizzazione cronica polmonare da *Pseudomonas aeruginosa* dei pazienti FC, con valore medio 174.77 (IC 95% 12.5-337.02; $p=0.035$) (figura 2D). Anche in tal caso i dati degli studi presentano una moderata eterogeneità ($I^2= 71\%$).

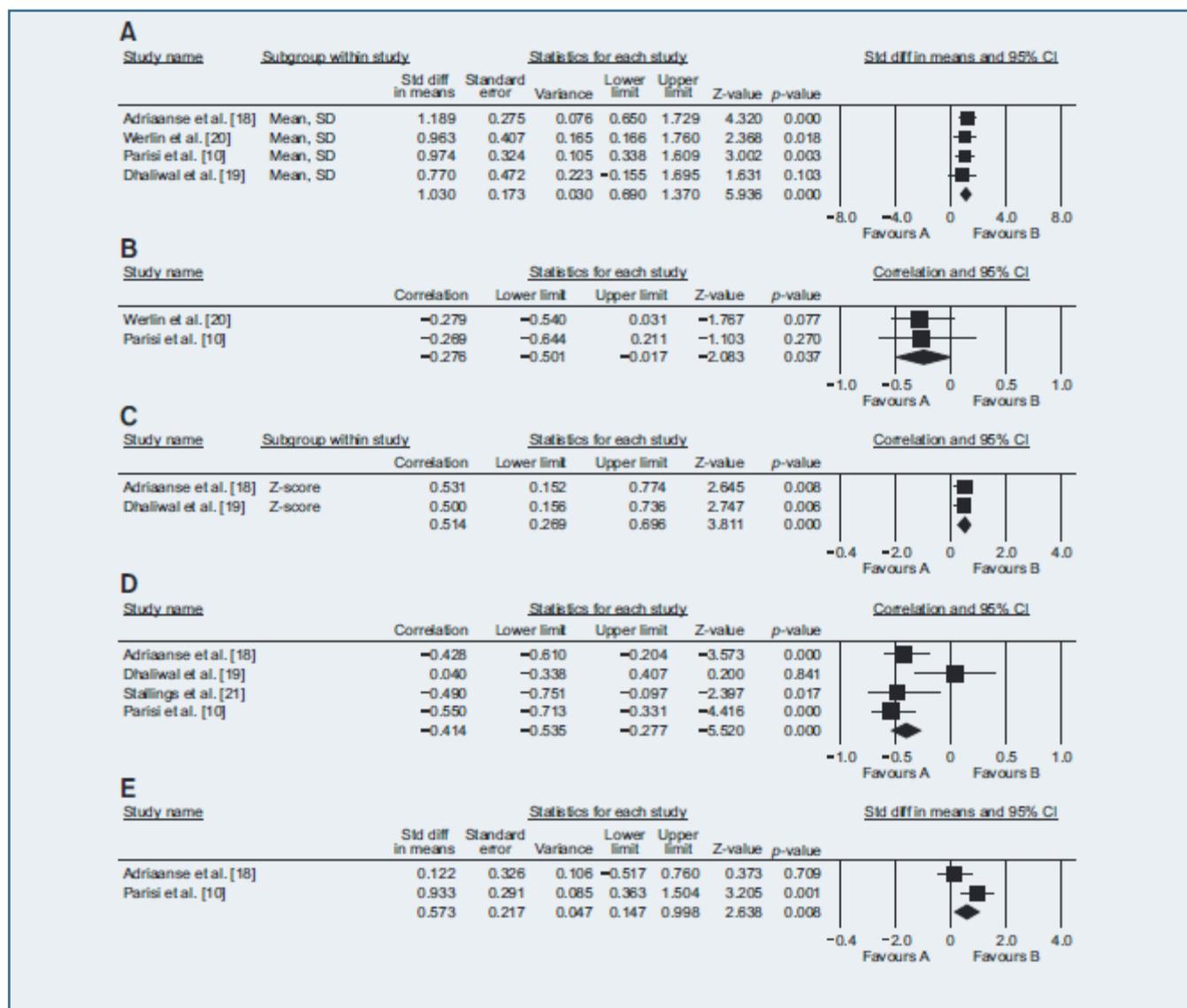


Figura 2. differenza media tra la calprotectina fecale dei pazienti FC con sufficienza e insufficienza pancreaticca (A). Correlazione tra BMI (B) e BMI Z-score (C) e calprotectina fecale nei pazienti FC. Correlazione tra test di funzionalità polmonare e calprotectina fecale nei pazienti FC (D). Differenza media tra calprotectina fecale nei pazienti FC con e senza colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* (E).

Discussione

I risultati della metanalisi mostrano come i pazienti FC abbiano alti livelli di calprotectina fecale e che questi correlano significativamente con i più importanti parametri indicatori di maggiore severità di malattia, quali l'insufficienza pancreaticca, la



malnutrizione, i bassi valori di FEV₁ e la colonizzazione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa*.

L'associazione con l'insufficienza pancreatica potrebbe essere determinata da un'alterazione della flora batterica e da un'alterata permeabilità della parete intestinale di questi pazienti, determinata dalla disfunzione della proteina CFTR, che comporterebbe un'aumentata penetrazione di batteri attraverso la mucosa, colonizzazione della parete e conseguente innesco di flogosi cronica.

L'associazione tra funzionalità polmonare, frequenza delle riacutizzazioni infettive e infiammazione intestinale è più controversa, poiché alcuni report precedenti non l'avevano confermata. I meccanismi restano ignoti, sebbene l'ipotesi più accreditata come elemento fisiopatologico comune sia quella dell'alterazione del microbiota intestinale e dei metaboliti da questo prodotti, come ad esempio acidi grassi a catena corta capaci di indurre alterazioni della risposta immune, alterazioni (innesco) dei processi infiammatori e sviluppo di malattia polmonare. Un precedente studio ha mostrato come la riduzione dei *Parabacteroides* intestinali correla con il rischio di colonizzazione respiratoria da *Pseudomonas aeruginosa*, mentre un altro ha mostrato che alti livelli di *Bacteroides* correlano con più bassi livelli di infiammazione intestinale.

Gli autori concludono, sulla base dei loro dati, che il dosaggio della Calf è un utile marker non invasivo il cui monitoraggio nel tempo permette di valutare l'andamento dell'infiammazione intestinale, che a sua volta è direttamente correlata con l'andamento della severità della malattia nei pazienti FC.

Giuseppe Vieni, Pediatria, Ravenna
(giuseppevieni@libero.it)

Riferimenti bibliografici:

Talebi S, Day AS, Rezaian MK, et al. Fecal calprotectin and phenotype severity in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2022; 25:1-12



CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: **M. Conese**

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

In questo numero, Paola Del Porto, professore associato presso l'Università "La Sapienza" di Roma, discute un nuovo approccio diretto alla conoscenza delle risposte immunitarie orchestrate dai linfociti T. Mediante CRISPR, che più che una tecnica si può considerare una vera e propria piattaforma per capire le funzioni dei geni e dei loro prodotti (le proteine), gli autori hanno effettuato uno screen per comprendere come l'attivazione dei linfociti si traduca in una specifica risposta genica e così rivelare i circuiti che portano all'espressione delle citochine dell'immunità. Le ricadute future saranno sulle malattie a base immunitaria, tra cui cancro e malattie autoimmunitarie. Paola Del Porto ha una notevole expertise nell'immunità: ha studiato inizialmente il fenotipo e funzione dei linfociti T gamma/delta umani (con fellowship in Francia) e poi il suo interesse si è focalizzato sull'interazione ospite-patogeno in infezioni virali (HCV) e parassitarie (*Toxoplasma gondii*), e sulle interazioni ospite-patogeno nella fibrosi cistica.

Massimo Conese

CRISPR activation and interference screens decode stimulation responses in primary human T cells

Ralf Schmidt, Zachary Steinhart, Madeline Layeghi, Jacob W Freimer, Raymund Bueno, Vinh Q. Nguyen, Franziska Blaeschke, Chun Jimmie Ye, Alexander Marson.

Science. 2022; 375, eabj4008; doi: 10.1126/science.abj4008

Utilizzo del sistema CRISPR-Cas9 e delle sue variazioni per modulare i geni nei linfociti T umani e studiarne l'effetto sulla proliferazione e sulla produzione delle citochine

La possibilità di modificare o sostituire con precisione l'informazione genetica di una cellula è fondamentale per studiare la funzione dei geni. Diversi approcci genetici permettono di modificare gli acidi nucleici. Negli organismi più semplici, come i batteri, la manipolazione del genoma viene eseguita da diversi anni mentre nelle cellule dei mammiferi questa si è diffusa grazie allo sviluppo di nuove tecniche. Fra queste la più promettente è la tecnologia CRISPR-Cas che ha rivoluzionato la ricerca sia di base che applicata alla medicina.

Il sistema CRISPR-Cas in natura è un meccanismo utilizzato dai batteri per difendersi dai virus [1]. Questo sistema consiste in frammenti di RNA guida denominati CRISPR in grado di appaiarsi a sequenze complementari di DNA estraneo. In seguito all'appaiamento l'RNA direziona su di esso la endonucleasi Cas (CRISPR-associated) che, funzionando come un paio di forbici, taglia il DNA intruso. Si tratta quindi di una forbice molecolare in grado di modificare il materiale genetico in modo specifico.

Applicando la tecnologia CRISPR alle cellule umane attraverso il trasferimento di RNA guida e della proteina Cas9 per inattivare i geni dei linfociti T umani è stato possibile identificare una serie di geni in grado di promuovere la proliferazione cellulare [2]. L'interesse nell'identificazione dei geni che svolgono un ruolo chiave nelle funzioni dei linfociti T deriva dall'importante funzione svolta da tali cellule sia nella difesa del nostro organismo contro i patogeni e le cellule tumorali ma



anche nell'autoimmunità e nella possibilità di manipolare tali geni per futuri fini terapeutici.

Partendo dal presupposto che per individuare i geni critici in un particolare processo biologico è necessario applicare degli approcci sperimentali che prevedano sia la sistematica inattivazione dei geni nella cellula (perdita di funzione) che la loro attivazione (acquisizione di funzione), nell'articolo di interesse Schmidt et al. hanno aumentato o represso l'espressione della quasi totalità dei geni nei linfociti T umani per identificare i geni coinvolti nella produzione delle citochine IL-2 e IFN-g in seguito a stimolazione. Per questo hanno utilizzato le metodiche denominate attivazione CRISPR (CRISPRa) e interferenza CRISPR (CRISPRi) che utilizzano una Cas9 modificata che non è più in grado di tagliare il DNA ma è fusa o ad attivatori (CRISPRa) o a repressori (CRISPRi) in grado di aumentare o reprimere l'espressione dei geni [3]. La figura 1 illustra il procedimento generale utilizzato dagli autori.

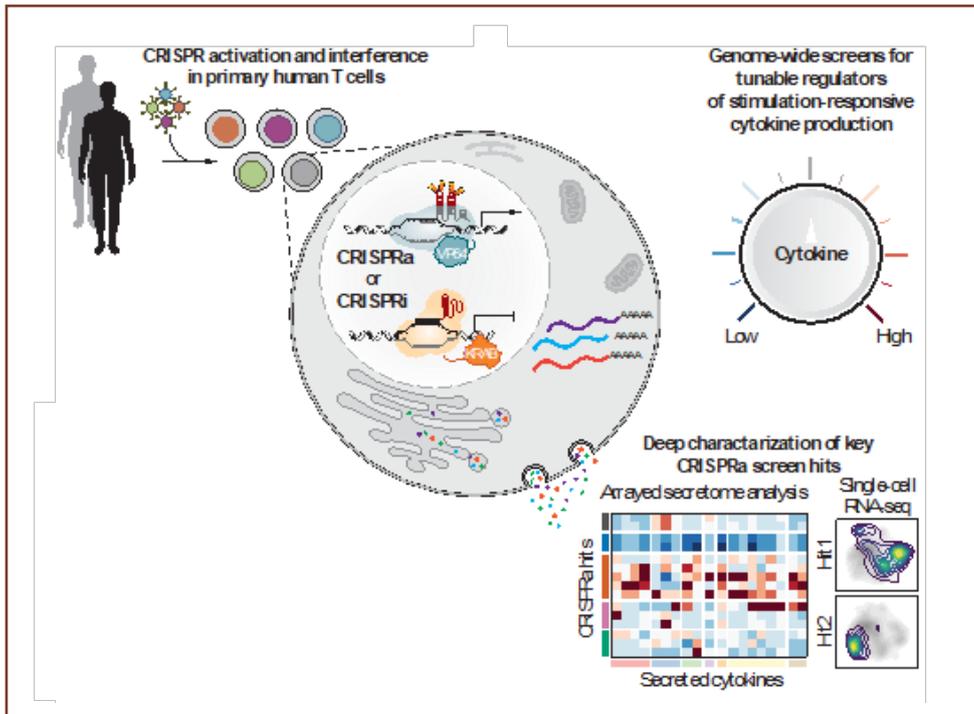


Figura 1. Approccio utilizzato per identificare i regolatori della produzione di citochine nei linfociti T umani mediante screening CRISPRali di tutto il genoma e successiva caratterizzazione degli elementi selezionati.

Identificazione dei regolatori della produzione delle citochine IL-2 e IFN-g nei linfociti T umani attraverso attivazione genica CRISPR mediata

Ottimizzando la metodica CRISPRa per i linfociti T umani, gli autori hanno potuto valutare l'effetto dell'attivazione di più di 18.000 geni sulla produzione di IL-2 e IFN-g in tali cellule mediante l'utilizzo di 112.000 singoli RNA guida (Figura 2).

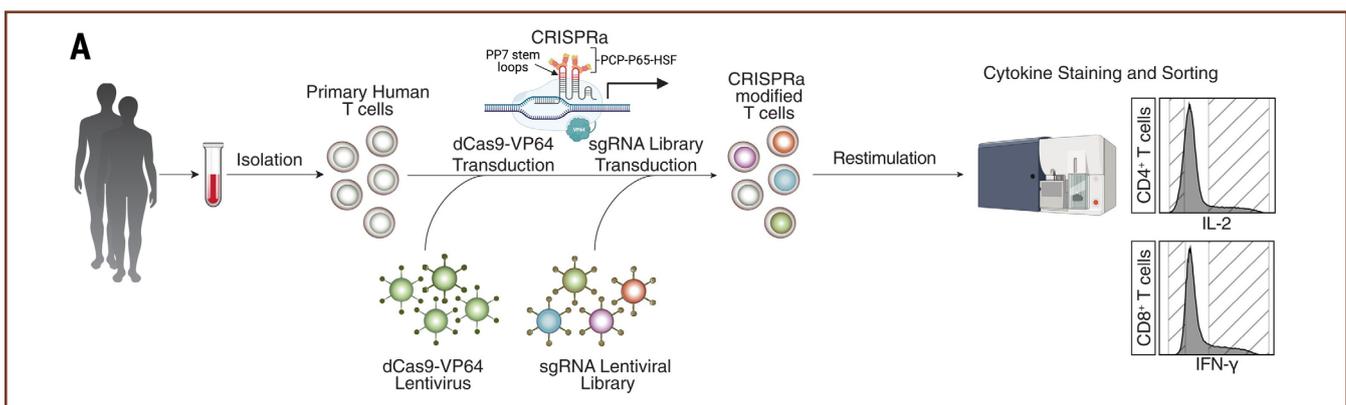


Figura 2. Schema della metodica CRISPRa.

IL-2 e l'IFN-g sono citochine fondamentali nella risposta immunitaria, infatti l'IL-2 è necessaria nel differenziamento e nella proliferazione dei linfociti T mentre l'IFN-g favorisce l'eliminazione dei microrganismi attraverso l'attivazione dei macrofagi, la stimolazione dell'espressione delle molecole responsabili della presentazione degli antigeni e promuove la produzione di particolari classi di anticorpi.

Le cellule in cui erano stati trasferiti gli RNA guida e il macchinario Cas9 modificato sono state quindi separate in base alla capacità di produrre alti o bassi livelli di IL-2 e IFN-g in seguito a stimolazione.

L'analisi dei geni modulati nelle cellule producenti elevati livelli di citochine ha evidenziato un arricchimento in geni codificanti

per molecole responsabili della segnalazione del recettore dei linfociti T per l'antigene (TCR) quali *VAV1*, *CD28*, *LCP2*, ed una deplezione di molecole con modulazione negativa sul TCR. Quindi, la metodica CRISPRa permette di identificare dei geni specifici essenziali nella modulazione dell'attivazione dei linfociti T e della secrezione di citochine.

L'approccio complementare e cioè l'inibizione sistematica dei geni nei linfociti T mediante la metodica CRISPRi ha permesso di identificare diversi geni necessari per la produzione di IL-2 e di IFN-g che includevano ad esempio geni codificanti per le molecole appartenenti al complesso CD3 che sono proteine associate al TCR. Quindi dall'analisi integrata dei geni identificati da entrambi gli screening CRISPRi e CRISPRa è stato evidenziato un numero ristretto di geni corrispondenti a regolatori chiave della produzione di citochine indotta dalla stimolazione dei linfociti T.

Caratterizzazione degli effetti di RNA guida selezionati attraverso CRISPRa sulla produzione di citochine e sul differenziamento dei linfociti T

Attraverso esperimenti mirati di CRISPRa, utilizzando RNA guida selezionati per essere specifici per 14 molecole regolatrici dei linfociti T fra cui *VAV1*, *MAP4K1*, *FOXQ1*, è stata confermata la capacità delle sequenze sintetiche di RNA di aumentare i livelli di mRNA dei geni bersaglio in modo specifico nei linfociti T umani. Successivamente, è stato valutato l'effetto degli RNA guida selezionati sulla produzione di IL-2, IFN-g e TNF- α sia nei linfociti T CD4⁺ che nei linfociti T CD8⁺ in seguito a stimolazione, dimostrando che 13 dei 14 geni modulati dagli RNA sintetici inducevano un cambio significativo della proporzione di cellule produttrici almeno una delle tre citochine. Inoltre, è stato osservato che la modulazione di alcuni di questi geni aveva anche un effetto sul differenziamento delle cellule T. In particolare, l'aumento di espressione di *FOXQ1* e *TNFRSF1A* favoriva il differenziamento dei linfociti T effettori. In questo modo è stato possibile attribuire all'attivazione di alcuni geni un ruolo chiave sia nella produzione di citochine che nel differenziamento dei linfociti T.

Caratterizzazione delle modificazioni molecolari indotte dai regolatori delle citochine nei linfociti T umani.

Sono state inoltre definite le modificazioni molecolari conseguenti all'attivazione di specifici geni coinvolti nella produzione di citochine nei linfociti T accoppiando la metodica di CRISPRa con il sequenziamento dell'RNA a livello di singola cellula (CRISPRa Perturb-seq) [4]. La caratterizzazione molecolare approfondita mediante CRISPRa Perturb-seq è stata effettuata su circa 56.000 linfociti T umani utilizzando circa 150 RNA guida in grado di riconoscere circa 70 geni bersaglio.

I risultati ottenuti hanno dimostrato che il profilo molecolare delle cellule in cui erano stati attivati i geni che agivano da regolatori positivi della produzione di citochine corrispondeva al profilo delle cellule T in un elevato stato di attivazione suggerendo che alcuni di essi agiscano da regolatori dell'attivazione delle cellule T. Inversamente i regolatori negativi della produzione di citochine agivano diminuendo l'intensità della stimolazione della cellula. Ulteriori analisi di cluster di tipi cellulari con diversi profili di espressione permettevano di capire come i geni regolatori della produzione di citochine possano modulare l'attivazione delle cellule T in uno spettro di diversi "stati", identificando un livello di complessità nella risposta dei linfociti T mai identificata finora.

Conclusioni

L'utilizzo combinato di metodi di screening CRISPRa e CRISPRi ha permesso di elucidare i programmi genetici che regolano la produzione delle citochine in risposta ad uno stimolo nei linfociti T umani. Mentre il CRISPRi ha permesso di identificare i regolatori necessari alla produzione di citochine, il CRISPRa ne ha identificati altri che non sono necessariamente attivi nelle cellule T *ex vivo*. La possibilità di modulare la produzione di citochine nei linfociti T potrà essere sfruttata per aumentare la capacità delle cellule T di combattere il cancro in quelle terapie che utilizzano la re-infusione dei linfociti T ingegnerizzati del paziente. Sempre con questo obiettivo, altri studi di screening simili a questo potranno identificare i regolatori di altre importanti funzioni dei linfociti T. Inoltre, le tecnologie sviluppate in questo studio potranno essere applicate ad altre cellule primarie umane per comprendere i meccanismi biologici cellulari e identificare i potenziali bersagli molecolari di future terapie.

Paola Del Porto, Università La Sapienza, Roma
(paola.delporto@uniroma1.it)

Riferimenti bibliografici

1. Barrangou, R. et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science* 315:5819 (2007); 1709-1712 (2007).
2. Shifrut, E. et al. Genome-wide CRISPR Screens in Primary Human T Cells Reveal Key Regulators of Immune Function. *Cell* 175, 1958-1971.e15 (2018).
3. Pickar-Oliver, A. & Gersbach, C.A. The next generation of CRISPR-Cas technologies and applications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 20,490-507 (2019).
4. Replogle, J.M. et al. Combinatorial single-cell CRISPR screens by direct guide RNA capture and targeted sequencing. *Nat Biotechnol.* 38:954-961 (2020).



MODULATORI E STATO NUTRIZIONALE: SPUNTI DI RIFLESSIONE SULL'EVOLUZIONE DELL'APPROCCIO DIETETICO IN FIBROSI CISTICA TRA LETTERATURA E PRATICA CLINICA

L'esistenza di una stretta interdipendenza tra lo stato nutrizionale e la funzionalità respiratoria nella fibrosi cistica è stata confermata da numerosi studi nel corso degli ultimi decenni di ricerca clinica. Il dispendio energetico elevato, unito all'insufficienza pancreatica e alla presenza di numerosi fattori che determinano un carente *intake* alimentare, fa sì che le persone affette da fibrosi cistica siano esposte ad un rischio elevato di sviluppare uno stato nutrizionale inadeguato caratterizzato da malnutrizione.

La denutrizione non dovrebbe mai essere sottovalutata in quanto può comportare, nei bambini, un rallentamento nello sviluppo e, ad ogni età, un declino della funzionalità polmonare, con un conseguente peggioramento delle condizioni cliniche. Le linee guida più recenti suggeriscono una dieta ipercalorica e iperlipidica al fine di trattare e prevenire la malnutrizione, ricorrendo all'impiego degli enzimi pancreatici per contrastare il malassorbimento nei pazienti con insufficienza pancreatica. Inoltre, le stesse linee guida sottolineano l'importanza dell'integrazione con vitamine liposolubili e con altri micronutrienti, in base alle specifiche necessità, per prevenire e trattare stati carenziali.

Recentemente, grazie alla presenza di trattamenti farmacologici sempre più efficaci, stiamo assistendo ad una sostanziale modifica di quello che era il trend dello stato nutrizionale dei pazienti affetti da fibrosi cistica, anche se per alcuni il raggiungimento di fabbisogni calorici adeguati rimane ancora molto difficile. Di conseguenza, si stanno aprendo nuovi scenari nel trattamento dietetico della patologia che mettono in discussione quella che è stata la gestione alimentare fino ad oggi. Tra le nuove terapie che sembrano migliorare maggiormente lo stato nutrizionale vi sono i modulatori della proteina CFTR, i quali agiscono sul difetto di base che causa la fibrosi cistica. Verosimilmente quindi, i pazienti in terapia con i modulatori CFTR potrebbero risultare, dal punto di vista del dispendio energetico, più simili alla popolazione generale e quindi meno predisposti alla malnutrizione.

Dall'unica review presente ad oggi in letteratura emerge che gli effetti dei modulatori sui parametri antropometrici variano a seconda del tipo di modulatore o delle combinazioni di modulatori utilizzati. Tra gli studi in cui è stata utilizzata la triplice combinazione (elixacaftor-tezacaftor-ivacaftor), gli unici due considerati eleggibili secondo i criteri della review riportavano nel breve termine un significativo incremento del peso corporeo e del BMI.

La valutazione nutrizionale nell'era dei modulatori

In questo contesto in rapida evoluzione ci è sembrato interessante valutare l'andamento dello stato nutrizionale dei pazienti in terapia con i modulatori, prendendo in considerazione vari indicatori oltre a quelli storicamente citati nelle linee guida (peso e BMI). Nella raccolta di questi dati siamo venute in contatto, in modo concreto, con le preoccupazioni espresse dai pazienti rispetto ai cambiamenti conseguenti l'inizio della terapia con i modulatori, riguardanti soprattutto l'abbinamento di una fonte alimentare di grassi all'assunzione del farmaco e il possibile impatto della terapia sul peso. In relazione a ciò, ci siamo trovate spesso a riflettere con i pazienti in merito alla variabilità fisiologica del peso corporeo: basti pensare alla differenza che esiste tra un peso rilevato a digiuno o dopo un pasto, la presenza di una minore o maggiore ritenzione idrica, l'aver svuotato o meno la vescica o l'intestino.

È altrettanto importante tenere a mente che, a priori e senza ulteriori considerazioni, l'incremento ponderale non è indicativo né di un peggioramento né di un miglioramento delle condizioni cliniche o dello stato di salute generale, per quanto in realtà vi sia una tendenza comune molto radicata a giudicare in modo negativo l'aumento di peso. L'incremento ponderale non corrisponde per forza ad un aumento della massa grassa ma può bensì essere dovuto, in parte o del tutto, ad un'aumentata massa muscolare. Da qui deriva l'importanza di indagare la composizione corporea al di là del peso e del BMI. Sono le stesse linee guida ESPEN a sottolineare come sia la massa magra, e non il mero BMI, a correlarsi con la prognosi. Inoltre, una recente review definisce il BMI come un mediocre indicatore dello stato nutrizionale in quanto non indicativo della percentuale di massa grassa presente nell'organismo e della sua distribuzione nei vari distretti corporei. Le strumentazioni ad oggi disponibili che permettono di valutare la composizione corporea sono la bioimpedenziometria (BIA) e la densitometria a raggi X (DEXA). Potrebbe avere un significato rilevare anche la misurazione della plica tricipitale (TSF) e della circonferenza del braccio (MAC) per stimare la quantità di massa muscolare del braccio (MAMC) e la misurazione della forza tramite dinamometro (hand-grip strength).

Un altro aspetto da considerare è la già nota presenza, nella popolazione affetta da fibrosi cistica, di alterazioni del comportamento alimentare e della percezione della propria immagine corporea. È plausibile che queste problematiche siano



sempre più presenti, soprattutto in quei pazienti che assistono a rapidi cambiamenti di peso e forme corporee dopo l'inizio della terapia con modulatori.

È necessario quindi che l'intervento nutrizionale tradizionale focalizzato sul raggiungimento di target di peso o di BMI si ampli e, tenendo in considerazione gli aspetti psicologici collegati all'alimentazione e alla nutrizione, indaghi quali informazioni e percezioni ha ogni singolo paziente rispetto al cibo e alla propria forma corporea. Il fine ultimo di tutto ciò, perseguito nel contesto della presa in carico multidisciplinare, rimane la salute e il benessere del paziente.

Cecilia Brignola, Silvia Rigon, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Verona
(dietiste.fibrosi.cistica@aovr.veneto.it)

Riferimenti bibliografici:

- Volkova N, Moy K, Evans J, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros* 2020; 19(1):68-79
- Castellani C, Duff A, Bell S et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17(2):153-178
- Bailey J, Rozga M, McDonald C, et al. Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J Academ Nutrit Diet* 2021; 121(7):1364-1378
- Turck D, Braegger C, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutrition* 2016; 35(3):557-577
- Nuttall F. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutrition Today* 2015; 50(3):117-128
- Kutney K, Sandouk Z, Desimone M, et al. Obesity in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol* 2021; 26:100276

NOVITÀ DALLA LIFC



L'IMPEGNO DELLA LEGA ITALIANA FIBROSI CISTICA PER LA SANITÀ DI DOMANI TRA LEGGE 548 E PNRR

Quando si parla di fibrosi cistica in ambito normativo non si può assolutamente prescindere dal fatto che la patologia di cui ci occupiamo si trova in una condizione quasi unica nel panorama italiano. Mi riferisco naturalmente alla legge 548/93, che dimostra di essere stata capace di anticipare bisogni e necessità, tematiche e prospettive di cui oggi si parla come se fossero novità. Mi riferisco alle indicazioni che la legge fornisce rispetto alla prevenzione e alla diagnosi precoce, all'assistenza domiciliare, all'educazione e informazione del paziente e dei familiari e, non per ultimo, alla formazione e aggiornamento del personale socio-sanitario. Sono tematiche queste che ricorrono in tanti discorsi e ritornano sui tavoli istituzionali con molta frequenza quando si affrontano gli argomenti legati al Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) e al Piano nazionale cronicità, oggi quanti mai strettamente correlati.

È chiaro a tutti che i fondi del PNRR sono considerati la chiave di volta per dare effettivo compimento a progetti mai portati a termine o realizzati in maniera non del tutto uniforme in tutte le Regioni italiane. Finora le mancanze e i ritardi in questo senso sono stati colmati dall'impegno, e dai fondi, messi a disposizione da Lega Italiana Fibrosi Cistica, ma la nuova prospettiva delineata dal PNRR è finalmente quella di raggiungere gli obiettivi prefissati già da alcuni anni: potenziare l'assistenza domiciliare grazie alla telemedicina e la digitalizzazione di alcuni processi, migliorare l'assistenza territoriale con nuove strutture.

Crederci però che realizzare e costruire le strutture sanitarie sia la soluzione definitiva è fuorviante e potrebbe paradossalmente rappresentare un nuovo problema. Non sono le stanze d'ospedale a fornire le cure e l'assistenza di cui i nostri pazienti hanno bisogno – e diritto – ma il personale, anzi di più, il personale qualificato. E qui vengono al pettine altri due nodi che sono appunto la carenza di medici, infermieri e altre figure sanitarie e la necessità di prevedere formazione e aggiornamento professionale. Lo ha ricordato negli scorsi giorni anche Paolo Petralia, vicepresidente della Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere (FIASO), come riporta il Quotidiano Sanità: "...serviranno soprattutto professionalità. Chi ha pensato al PNRR lo sa bene, prevedendo 18 milioni di euro per la formazione di questo tipo". È questo allora il treno che l'Italia non può permettersi di perdere, ne sono convinta. E LIFC lo ribadisce sempre nelle occasioni di confronto che si creano con le Istituzioni, Parlamentari e tutti quelli che saranno protagonisti dell'iter realizzativo del PNRR che dovrebbe portarci, entro il 2026, ad una nuova Sanità sempre più vicina alle esigenze del paziente.

Negli anni LIFC ha confermato il suo ruolo attivo di sostegno e integrazione alle necessità e alle mancanze del Sistema Sanitario Nazionale finanziando progetti di telemedicina e corsi di perfezionamento per personale medico, facendo attività di informazione e formazione ai malati e ai caregiver – anche loro soggetti da tenere in massima considerazione quando si vuole prevedere il sistema del futuro – e sarà sempre in prima linea nel garantire supporto agli Enti, ma non si deve rischiare di sprecare risorse che, mai come oggi, rappresentano un'opportunità unica di cambiamento e di recupero del tempo perduto.

L'esperienza della pandemia si può rivelare preziosa in questo senso, poiché ci ha mostrato chiaramente che quello che abbiamo non è più sufficiente e che dobbiamo fare uno sforzo in più, tutti insieme, per ottenere standard adeguati e soprattutto uniformi in tutto il Paese. Con questa consapevolezza LIFC sta già perseguendo un obiettivo ambizioso in questo senso: la revisione del "Manuale per l'autovalutazione e la revisione esterna fra pari della qualità dei Centri per la Fibrosi Cistica" del 2021 punta a raggiungere livelli di prestazioni elevati che riescano a soddisfare in pieno i bisogni e le esigenze dei pazienti, da sempre il fulcro di tutto ciò per cui ci impegniamo quotidianamente.

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



NOVITÀ DALLA FFC

RACCONTARE LA SCIENZA E LA SALUTE

Mai come in questi ultimi anni ci siamo resi conto di quanto l'informazione scientifica sia cruciale per il benessere della società e per i comportamenti, lo stile e le scelte di vita di ognuno di noi. E mai come in questi anni ci siamo resi conto di quanto sia difficile raccontare la scienza in maniera chiara, accurata, imparziale.

Se il **rapporto tra scienza e società** non è nuovo e pone le sue radici nei secoli passati (1), quando si parla di argomenti come la salute e la medicina far sì che questo rapporto cresca nell'interesse del bene individuale e pubblico e apra la strada allo sviluppo di una società della conoscenza può diventare una sfida. Lo sanno bene coloro che si occupano oggi di **divulgazione e comunicazione della scienza** e che si trovano a dover individuare nuovi codici linguistici per raccontare la pandemia da COVID-19, le preoccupazioni per le nuove tecnologie (dall'intelligenza artificiale alla manipolazione genetica con CRISPR/Cas), i nuovi traguardi delle terapie per la fibrosi cistica (FC).

La semplice trasmissione di informazioni scientifiche da chi sa a chi non sa non funziona più in un mondo in cui il **pubblico è estremamente eterogeneo** e di certo non ignorante. Un pubblico che non si limita a consumare le informazioni relative alla scienza, ma vi partecipa in prima persona, si crea opinioni e genera i propri contenuti. Un pubblico che nutre sempre maggiori aspettative dalla scienza e vuole essere informato, coinvolto, guidato verso scelte consapevoli.

Il **public engagement** è così subentrato al modello top-down, o deficit-model (2) per usare le parole di chi studia comunicazione della scienza, a rimarcare un impegno pubblico con la scienza, un apprendimento a due vie basato sull'ascolto e sull'interazione. Se fatto con valore educativo, culturale e di sviluppo della società, il **public engagement** è infatti capace di generare un **vantaggio reciproco** per tutti gli attori coinvolti e di migliorare la qualità dell'informazione scientifica e il suo impatto sulle nostre vite.

Coinvolgimento, interazione, cooperazione e confronto sono diventate parole chiave nel rapporto tra scienza e società, e hanno aperto nuove e interessanti prospettive per chi si occupa di comunicazione scientifica nel mondo delle istituzioni, università, associazioni e centri di ricerca.

Raccontare la salute

L'ambito sanitario offre una moltitudine di opportunità per la comunicazione scientifica. Innanzitutto perché porta a **ripensare il ruolo degli esperti** come unici detentori del sapere e dei pazienti come interlocutori passivi. L'accesso alle informazioni, oggi, è praticamente illimitato: la diffusione di Internet, l'apertura degli archivi di letteratura scientifica, la possibilità di rivolgersi a organizzazioni e strutture sanitarie permettono di recuperare facilmente le conoscenze desiderate. Le persone sono più aperte alla **condivisione e alla discussione** reciproca di dati riguardanti la salute: ci sono associazioni che raccolgono esperienze e buone pratiche condivise da pazienti e famiglie, che contribuiscono a colmare specifici bisogni informativi. La comunità scientifica produce un'enorme quantità di **nuove conoscenze**, che aumentano esponenzialmente di anno in anno e incidono sulla società e sulla salute pubblica. Infine, gli attori coinvolti sono molteplici: pazienti, operatori sanitari, scienziati, enti governativi, amministrativi e regolatori, volontari di associazioni, e la popolazione generale. Un pubblico talmente diversificato e con livelli e competenze così differenti, che va considerato non più come un'unica entità ma come gruppi di interesse diversi. A cui bisognerebbe riferirsi col termine di **"pubblici", al plurale**, e a cui bisognerebbe rivolgersi con una comunicazione adeguata, tramite canali funzionali al messaggio veicolato.

Raccontare la fibrosi cistica

La conoscenza del proprio pubblico (pubblici), delle sue esigenze e richieste e la **scelta del linguaggio** più adatto con cui interagire sono temi centrali nella comunicazione scientifica di FFC Ricerca.

Le attività della Fondazione coinvolgono una vasta gamma di interlocutori, che parlano lingue completamente diverse tra loro e hanno bisogni comunicativi diversi. Ci sono i **volontari, le persone con fibrosi cistica e i loro familiari** che la malattia la conoscono bene e hanno interesse nell'essere sempre aggiornati sugli avanzamenti della ricerca scientifica. C'è la **popolazione generale** che di fibrosi cistica ha sentito parlare poco o nulla, ma il cui supporto può contribuire alla sconfitta della malattia. Ci sono **gli scienziati e le scienziate** che di questa malattia studiano i meccanismi d'azione e producono conoscenza grazie al sostegno di tutta la comunità FC e alla collaborazione con varie figure professionali.

Per raccontare la fibrosi cistica in modo efficace è indispensabile **mettersi nei panni** di ciascuno di loro, usare un tipo di linguaggio e delle strategie comunicative diversificate e instaurare rapporti basati sull'ascolto, sul dialogo e sulla collaborazione. Il **public engagement** può diventare un meccanismo di approfondimento e condivisione del sapere capace di generare vantaggi reciproci a scienza e società.

In questo scenario, un particolare aspetto della comunicazione scientifica di FFC Ricerca riguarda il rapporto tra i ricercatori e la community della Fondazione. Da un lato, i volontari, le persone con FC e i loro familiari svolgono un ruolo fondamentale a **sostegno della ricerca** e hanno bisogno di informazioni scientifiche per sensibilizzare sulla malattia, promuovere i progetti di ricerca e, perché no, stimolare l'avvio di nuovi studi. Inoltre, l'accesso e la comprensione al sapere scientifico permette loro di prendere decisioni libere, informate e consapevoli sulla loro vita e sulla loro salute, e rappresenta una straordinaria opportunità di partecipazione attiva alla costruzione della cittadinanza scientifica.

Dall'altro lato, **informare e ispirare la community** sui progressi della ricerca è un aspetto necessario anche per i ricercatori e le ricercatrici, affinché le loro ricerche possano essere comprese e accettate, e dunque supportate; affinché i successi e gli insuccessi che inevitabilmente costellano il percorso di scoperta scientifica possano essere interpretati come stimoli e prospettive e non fallimenti; affinché le nuove conoscenze possano raggiungere esperti di aree diverse, magari lontane dalle proprie, con i quali poter interagire. Tutto ciò apre le porte a una questione essenziale per la comunicazione e la divulgazione scientifica di FFC Ricerca: l'**accessibilità dei contenuti**, ovvero l'uso di un linguaggio comprensibile alla community di riferimento. Non un linguaggio semplice e superficiale, ma un linguaggio chiaro in cui ognuno possa ritrovarsi. I termini specialistici tipici della ricerca scientifica, doverosi e indispensabili all'interno di determinate cerchie professionali, rischiano di tagliare fuori i volontari, le persone con FC e i loro familiari dalle conoscenze di cui avrebbero bisogno. Al contrario, adattando strumenti e linguaggi ai **diversi livelli e competenze dei destinatari**, è possibile condividere con successo le nuove conoscenze scientifiche, nonché interessare e creare curiosità: presupposti essenziali per la creazione di una comunità informata e consapevole.

Un inciso: adattare il linguaggio a chi si ha di fronte non ha nulla a che vedere con il livello di istruzione, ognuno di noi è competente nel proprio campo ma può non esserlo in un altro. Ha piuttosto a che vedere con i diversi livelli di approfondimento sulle tematiche, le convinzioni e le esperienze individuali, le reazioni e le **emozioni suscitate**, la percezione di parole, immagini, oggetti.

La comunicazione non è ciò che si dice, ma ciò che gli altri sentono.

Non esiste una **formula universale** per raccontare la scienza, non esiste una formula universale per raccontare la fibrosi cistica. La sfida per chi si occupa di divulgazione e comunicazione scientifica è aperta. Personalmente non vedo l'ora di valorizzare ancora di più il rapporto tra scienza e società.

Luisa Alessio, Responsabile Comunicazione scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
(luisa.alessio@fibrosicisticaricerca.it)

Riferimenti bibliografici:

1. *The Royal Society Report (1985). The Public Understanding of Science.* https://royalsociety.org/~media/royal_society_content/policy/publications/1985/10700.pdf
2. *Ziman, J. (1991). Public Understanding of Science. Science, Technology, & Human Values, 16(1), 99–105.* <http://www.jstor.org/stable/690042>



CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

SENTIMENTI, ED ALTRI RICATTI

NOWHERE SPECIAL – Una storia d'amore

Regia di Uberto Pasolini, Italia, Romania, Regno Unito 2020

Soggetto e sceneggiatura di Uberto Pasolini

Con James Norton, Daniel Lamont, Eileen O'Higgins



Il cinema è – tra l'altro – il grande opificio delle storie a livello globale. Lo è stato dal suo nascere, prendendo il posto o affiancandosi alle altre realtà preposte a ciò: le comunità, le arti, il giornalismo, la letteratura, successivamente i fumetti.

Lavorando con e sulle storie, la cinematografia ne ha bisogno in quantità industriale. E dovendo tener d'occhio il mercato, ne deve avere di efficaci, capaci di colpire il grande pubblico. I sentimenti sono un ambito privilegiato per l'identificazione di narrazioni di successo: se poi si va su vicende che riguardano l'infanzia, si sommano due fattori di assai probabile incasso. Il cinema "strappalacrime" può essere spesso accusato di strumentalizzazione dei sentimenti del dolore, dove questo fa rima con banalizzazione. Eppure, la narrazione del soffrire ha il suo peso nell'importanza del condividere i racconti della vita; non c'è consolazione senza espressione del dolore, senza il saper dire il proprio soffrire. Come per altri sentimenti, in questa contemporaneità sovente mancano i linguaggi per tradurre in pensieri e parole, in coscienza e autocoscienza, quel che si rischia di vivere senza identificarlo. Ed esprimere il dolore, come ogni altro moto di sé, aiuta a gestirlo.

Quando arrivano film che sanno dire i sentimenti degli umani, in modo veritiero e senza cedere alla retorica, è bene non farseli scappare. Queste storie diventano elementi delle possibili narrazioni tra persone, materia di consolazione reciproca e condivisa insieme al molto altro che ci aiuta a mettere in moto quello che Ivano Fossati definisce "Il motore del sentimento umano". Il con\sentire sociale si sostiene anche di ciò che si racconta da una generazione all'altra, condiviso intorno a un falò o a uno schermo.

Uberto Pasolini (nessuna parentela con Pier Paolo, ma al di là del nome, con Luchino Visconti, invece) è un produttore cinematografico che talvolta si consente di realizzare delle regie, con molta attenzione ai soggetti: famoso per *Full Monty – Squattrinati organizzati*, sua produzione del 1997 con la regia di Peter Cattaneo, esordisce alla regia nel 2007 con *Machan – La vera storia di una falsa squadra*, sulla fuga in Europa di un gruppo di abitanti dello Sri Lanka che si fingono giocatori di pallamano, per poi regalarci il delizioso *Still Live* (2013), sempre ispirato a vicende reali, che incentrava la narrazione sulla storia di un addetto di un'amministrazione comunale che si occupa dei funerali delle persone sole. Ma è con il suo ultimo film, *Nowhere Special – Una storia d'amore*, del 2020 (quindi sicuramente penalizzato nella diffusione da una difficile distribuzione, per i tempi non favorevoli), che Pasolini libera del tutto una tenerezza narrativa preziosa, ed ulteriormente efficace.

John è un giovane padre, che la moglie ha lasciato subito dopo la nascita del figlio, Michael, quattro anni. Un lavoro precario, il lavavetri, una routine difficilissima come genitore unico, ma difficilmente sostenibile da quando una diagnosi infausta gli ha prospettato una malattia terminale. Il film narra gli incontri di padre e figlio con chi si dà disponibile per l'adozione, per il tramite di Shoon, un'assistente sociale volenterosa ma che sembra sempre essere di fronte a un compito più grande di lei. Il panorama umano che ci viene presentato è variopinto e definisce tipologie di famiglia sovente atipiche: gli spaccati sociali che ne emergono sono il tratto più felice del film. E il regista non si esime dall'usare anche una chiave di lettura sociale; da un lato c'è la dignità di un padre che lavora, dall'altro si incontra anche la cultura di chi pensa che un figlio sia un bene acquisibile, come tanti altri. Pasolini è bravissimo a presentarci le dinamiche di rapporto tra John e Michael, contenendo il sentimento per stereotipi a favore di una assoluta credibilità.

Il tempo stringe i suoi lacci e sembra difficile trovare chi sia davvero idoneo: e peraltro anche John non sa decidersi a spiegare al figlio che si dovranno separare...

Pasolini ha lavorato anche qui, come nei suoi soggetti precedenti, su di una storia vera: vedendo i suoi film, la sensazione è quella di un umanesimo risolto senza artifici sentimentalisti, in una capacità di tenerezza verso i suoi protagonisti che rimanda alla necessità di guardare sempre con attenzione chi incrocia la tua strada. Come deve fare John per provare a capire da pochi

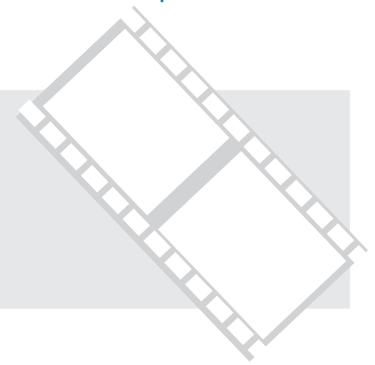


elementi chi possa ricevere come un dono il piccolo Michael: nei bozzetti delle famiglie candidate c'è l'analisi di contesti sociali ed esistenziali diversi, che illustrano le fragilità di un tempo in cui farsi carico e prendersi responsabilità appare sempre più difficile. Se entrerete in sintonia con il regista non vi sarà difficile intuire chi sceglierà John al termine del film... In parallelo il suo compito più arduo è spiegare al figlio la necessità del congedo: ci riuscirà con gli strumenti della memoria – che diviene la profezia della costruzione dell'identità futura di Michael –, anche quella negata (in primis a sé stesso) della madre che è fuggita. Una scatola contiene i segni della vita che fu e che rimane nelle simboliche dell'amore, costituite anche da piccole cose, preziose perché a sacramento di quanto non si è potuto esprimere fino in fondo nelle modalità della vita, perché non ci si è riusciti o – come qui – perché è mancato il tempo. E quest'ultimo, lo sappiamo bene noi che seguiamo le persone anche nel cammino verso la morte, manca comunque, sempre. Ci resta la dignità del lottare contro i fattori avversi, per amore. Finché narriamo la vita, la morte deve arretrare un passo.

DRIVE MY CAR

Regia di Ryusuke Hamaguchi, Giappone 2021

Sceneggiatura di Tamasaka Oe e Ryusuke Hamaguchi dal racconto omonimo di Murakami Haruki, contenuto nella raccolta "Uomini senza donne", 2014
Con Hidetoshi Nishijima, Misaki Watari, Masaki Okada, Reika Kirishima



Le ferite dell'anima non sono a facile diagnosi. Quasi mai. E soprattutto richiedono interventi terapeutici di ardua definizione. Della fatica di vivere, delle solitudini che ne affliggono il corso, della difficoltà di capire chi si è, scrive da molto Murakami Haruki, uno degli scrittori più talentuosi della sua generazione. Capace di analisi acutissime, introdotte attraverso storie sovente molto originali, ha dato più volte al cinema soggetti di indubbio interesse.

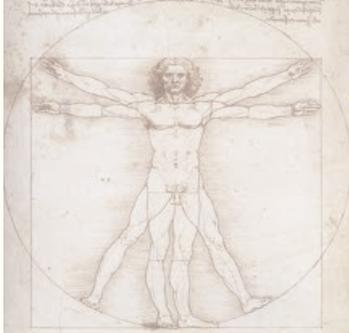
L'attore e regista teatrale Yusuke Kafuku sta elaborando il lutto per la morte improvvisa della moglie Oto, sceneggiatrice di serie tv: un amore fortissimo tra i due, benché la donna lo abbia tradito più volte. Mentre recita "Zio Vanja", Yusuke ha una crisi e deve interrompere lo spettacolo. Non riesce più a recitare. Un ente teatrale di Hiroshima gli propone di mettere in scena proprio il testo di Anton Čechov. Trasferitosi là, la produzione gli chiede di non guidare personalmente negli spostamenti tra il teatro e la sua residenza, visto anche un problema agli occhi di cui soffre. Per questo gli propone un'autista, la giovane Misaki Watari. Inizialmente tra i due corre molto silenzio, ma complice l'ascolto del testo di Čechov, che Yusuke ascolta su nastro durante gli spostamenti in auto e che Misaki segue con attenzione, si arriva a un momento di profonda confidenza. Un viaggio di memoria affrontato insieme definirà la possibilità che due percorsi esistenziali possano riprendere, ripartendo dalla verità che reciprocamente si è riusciti a evocare.

I livelli di lettura di questo pregevole film sono innumerevoli. Il valore della narrazione, che Oto realizza con le sue storie, intrecciate con l'amore per Yusuke e i suoi amanti, si rispecchia nella magia di quella teatrale. Il regista mette in scena un allestimento di "Zio Vanja" in cui gli interpreti recitano in lingue diverse, perché l'arte sa superare più barriere di quanto non pensiamo, persino quella del silenzio (una delle attrici, muta, si esprime con il linguaggio dei segni). Gli incontri, messi in atto in circostanze che rimandano all'imprevedibilità che contrassegna il vivere, sono porte spalancate su di un mistero che può aprirsi sui tesori del comprendere. Nel cast teatrale Yusuke ha voluto inserire anche il giovane Kōji Takatsuki, già amante di Oto: nel loro dialogare al bar in cui bevono insieme, egli rivela il suo amore per la moglie del regista, che ha regalato anche a lui una di quelle storie che rappresentavano la sua arte di narratrice e che Yusuke pensava fossero una esclusiva dell'intimità tra di loro, prima che arrivassero al pubblico. Kōji incarna la possibilità di conoscere storie non espresse: una di queste era ignota al regista. Tra le persone si muove il grande spazio delle storie non narrate, le vicende che non evolvono per fatalità o volontà imperfette. Qualcosa di noi resta dov'è, non trova luce, né edizione. Murakami ha fatto di ciò parte consistente del suo raccontare, forse l'elemento principale del suo stile. Ciò che si legge nel racconto *Drive my car* (il riferimento è a una canzone dei Beatles: lo scrittore giapponese fa sovente un uso significativo della musica nei suoi libri) è poca materia rispetto alla sceneggiatura, molto ricca, che trova riferimenti anche in altri due racconti della raccolta *Uomini senza donne*, *Shahrazad* e *Kino*. Come scriveva Ernest Hemingway una prosa onesta e diretta sugli esseri umani è ciò che chiediamo alla letteratura, perché il compito di scrittrici e scrittori è proprio quello: dirci *La verità, vi prego, sull'amore*, come recita il titolo dell'opera poetica di Wystan Hugh Auden. Anche se ciò comporta la descrizione del fallimento e il tramonto delle speranze. Come, in fondo, ci dice l'opera di Čechov.

E il film sembra raccontare qualcosa di analogo: ma l'evoluzione finale dice altro. Se la narrazione del proprio esistere sembra sovrastata ed impedita dall'immane tragedia che tutti assedia, quella della morte e della sua incubatrice, la solitudine, solo una comunicazione che abbia il coraggio della verità a sé stessi può aprire varchi verso il futuro.

Forse bisogna avere il coraggio di consegnare la propria vettura a qualcuno che la guidi per noi, rinunciando a pensare che sia solo nostra. La strada che si percorre insieme può portarci lontano dal passato cattivo, le sue ombre, le sue negazioni.





MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

ALCEO DOSSENA, UN AUTENTICO FALSARIO

Qualche riflessione sull'idea di falso, replica, copia

Si è appena conclusa al Mart di Rovereto una mostra dedicata al tema della copia e del falso nell'arte. La falsificazione dell'arte è un tema affascinante e molto più complesso di quanto si possa pensare, e ciò appare con maggiore evidenza se solo riflettiamo sul concetto di falso in riferimento al passato. Infatti nei secoli antecedenti al 1900 la copia, il copiare dall'antico o dal precedente non era percepito come parte di un processo di falsificazione, ma come la normale fortuna nella diffusione di un modello efficace.

Nell'800 si sviluppa quindi lo studio della produzione artistica in senso diacronico, nasce la prospettiva storico –artistica, e si organizzano i primi percorsi diacronici non solo nella didattica, ma anche nelle istituzioni museali, nelle pinacoteche, nelle gipsoteche che raccolgono le testimonianze plastiche dell'arte antica. È qui che più sovente, le opere antiche vengono integrate da interventi moderni, senza distinzione dagli stessi, per colmare quelle lacune che ne rendono difficile la comprensione e per poterle restituire integre alla nostra percezione. Tali integrazioni, effettuate dagli artisti contemporanei con le tecniche antiche, non vengono percepite come falsificazioni ma come un processo che facilita la comprensione dell'opera. Nasce una vera industria della replica in gesso che spesso è anche una replica di studio che consente di studiare meglio l'originale, così come la fotografia viene in soccorso nella copia di molti dipinti antichi e nella diffusione di un gusto neo-rinascimentale che caratterizza l'Italia umbertina e che verrà esportato in Inghilterra, Germania e soprattutto negli States che stavano costruendo la memoria di un passato artistico sul modello occidentale.

Il concetto di falso, diversamente da quello della copia o della replica, a seconda del grado di fedeltà all'originale, prenderà piede in parallelo con l'espandersi del mercato e ovviamente in riferimento alle quotazioni raggiunte dalle opere autentiche dei grandi maestri. A considerare tale prospettiva e a conoscerla meglio ci aiuta quindi il percorso espositivo della mostra dedicata a Alceo Dossena, curata da Vittorio Sgarbi con Dario Del Bufalo e Marco Horak, che prende in considerazione alcuni casi "eccellenti" di falsificazioni in epoche differenti: dalle opere di Alceo Dossena realizzate fra la fine dell'800 e gli anni Trenta, alle copie di celebri quadri antichi ma dipinti nel 2020 da Lino Frongia passando per il celeberrimo caso mediatico delle "false teste di Modigliani" fatte rinvenire nei fossi di Livorno negli anni '80.

La mostra al Mart si apriva con la suggestione dello studiolo con gli attrezzi del mestiere dello scultore Alceo Dossena, nato a Cremona nel 1878 e morto a Roma nel 1937, un "autentico falsario" che aveva dato vita a una ricchissima produzione di opere scultoree realizzate nello stile e con le tecniche dei maestri antichi e rinascimentali.



Figura 1 Ricostruzione dell'atelier di Dossena nella mostra "Il Falso nell'Arte. Alceo Dossena e la scultura italiana del Rinascimento". Mostra a cura di V. Sgarbi, D. Del Bufalo, M. Horak, Rovereto, Mart.



La sua maestria aveva potuto ingannare l'occhio dei più esperti che avevano attribuito i suoi lavori a Donatello, Simone Martini, Giovanni e Nino Pisano, Andrea Verrocchio. Molti grandi musei del mondo avevano acquisito per il tramite degli antiquari le sue opere che arricchivano le grandi collezioni americane e tedesche grazie al gusto neorinascimentale di fine Ottocento.

Infatti gli ultimi anni dell'800 erano stati caratterizzati dalla ripresa di modelli rinascimentali, sia in pittura che in scultura che in architettura. Firenze era diventata una capitale culturale che affascinava con il suo passato e i suoi monumenti l'élite borghese europea e extraeuropea che vi soggiornava e che desiderava, una volta rientrata in patria, rimutuare nelle proprie residenze i fasti della cultura italiana rinascimentale. La richiesta di opere pittoriche e scultoree medievali e rinascimentali determinò infatti l'ingresso nel mercato antiquario di numerose copie uscite dalle mani di valenti pittori (Giovanni Bastianini, Gildo Pedrazzoni, allievo di Dossena, Icilio Federico Joni) e artigiani, eredi delle storiche botteghe. Anche Dossena si inserì, a pieno diritto, in questo clima, assecondando gli antiquari e i collezionisti tra cui figurava Carlo Francesco Ansaldi, acquirente munifico di opere neo-quattrocentesche comprese quelle devozionali di uso privato che caratterizzerà la produzione del Nostro prevalentemente negli anni Trenta. Gran parte della collezione Ansaldi è stata ritrovata da chi scrive nel museo di Pescia che oggi conserva il più grande nucleo di bozzetti di Dossena.

Figura 2. Alceo Dossena. *Madonna con bambino*, primo quarto del XX secolo. Marmo, 45 x 34 cm, Musei Civici di Pescia.



Ma come riusciva Dossena a creare opere così verosimili? Egli era diventato un maestro nella tecnica di anticare le sue sculture, di creare una patina che derivava dallo sviluppo e dalla sperimentazione di una tecnica particolare ben descritta dallo studioso Giuseppe Cellini nella voce dedicata a Dossena nel *Dizionario biografico degli italiani*, “non è una sovrapposizione di materiali, come quella che si trova nelle sculture di scavo, ma è una tonalità di colore sottostante all'epidermide, penetrata all'interno per gradi, fissatasi indelebile nei sottosquadri, come appunto si verifica nei marmi medievali e rinascimentali. Non si tratta di un imbratto dato e ritolto al lavoro finito, secondo il metodo usato dagli altri falsari: il suo procedimento geniale era quello di scolpire le composizioni sin quasi a compimento, con piani lisciati dalla gradina, e a quel punto applicare una patina liquida a base di permanganato, acqua di ruggine e terra di quercia essiccata al calore della fiamma a gas. In tal modo si veniva a mascherare l'intera superficie con una crosta nerastra; successivamente, sulla rifinitura, con gli scalpelli piani ed i calcagnoli egli mondava la superficie stessa e, come ad un frutto, scopriva la polpa del marmo, con l'alone interno di patina, come nell'antico. Quando poi le parti in oggetto venivano polimentate con piombo e acido ossalico, e si aggiungevano le fratture ed i danni accidentali, il maquillage era perfetto”.

Il valore delle copie, delle contraffazioni e dei rifacimenti di opere celebri era stato un tema già dibattuto in passato, da Vasari, Baldinucci e anche dal Milizia. Quest'ultimo aveva distinto puntualmente tre “sorti” di copie: a) fedeli e servili, b) facili e infedeli, c) fedeli e facili, ovvero quando alla facilità della resa esecutiva si associava un'imitazione precisa dello stile dell'originale che gettava nel dubbio anche i più grandi conoscitori. È quello che è accaduto, per certi versi, con le realizzazioni di Dossena, che, è bene sottolinearlo, ci giungono non come semplici copie o pedissequi imitazioni di opere celebri, bensì come “modelli originali creati ex novo”; infatti in esse la variegata imitazione stilistica va di pari passo con la rielaborazione o meglio la rimediazione personale di temi, stilemi, gesti e apparati decorativi mutuati dalla tradizione classico-medievale e rinascimentale.

Da un certo punto di vista, Alceo Dossena può essere definito, usando un termine caro allo studioso Massimo Ferretti, come un «pasticheur», ossia come un copista/imitatore molto abile che è, nel contempo, pittore, scultore, perito d'arte nonché profondo conoscitore degli stili al massimo grado tanto da riuscire a padroneggiarli con estrema facilità come gli appartenessero quasi di diritto, avendoli profondamente interiorizzati.

La mostra, a partire da questo caso clamoroso si confronta con altri due casi di falsificazione più recenti: nel primo caso, le sculture ispirate ad Amedeo Modigliani realizzate, a mò di scherzo, da Pietro Luridiana con l'aiuto di alcuni amici. Sulla scia della leggenda che quelle autentiche, mai rinvenute, sarebbero state gettate nel Fosso reale di Livorno dallo stesso Modigliani, egli



ne produsse di altrettante false gettandole nello stesso fossato. Una volta ripescate, furono attribuite, senza ombra di dubbio, al grande pittore morto prematuramente a Parigi nel gennaio del 1920. La scoperta della contraffazione intenzionale da parte di Luridiana e dei suoi amici suscitò molto scalpore e interesse intorno a quella singolare “performance scultorea” divenuta ormai epocale, nota come la “beffa delle false teste di Modi”. Il secondo confronto nella mostra roveretana pone al centro dell’attenzione alcune opere del pittore Lino Frongia, da intendersi come tappe della rilettura da parte dell’artista emiliano dei grandi autori della storia dell’arte. Frongia, in anni poco lontani, è stato accusato di aver prodotto e contribuito alla vendita di falsi acquistati da alcuni musei francesi. La causa legale è ancor oggi in corso.

La mostra dunque ci induce a soffermare la nostra attenzione sull’interessante tema della contraffazione ma soprattutto dell’imitazione, introducendo a questo proposito un quesito molto interessante, ovvero il ruolo dell’imitazione all’interno del processo artistico. Chi imita, chi copia con abilità tecnica è un artista o un artigiano?

Nella produzione artistica vale di più l’ispirazione creatrice o la perizia tecnica? Ovvero la valutazione dell’artisticità riguarda l’idea sottesa all’opera o l’esecuzione dell’opera? Il talento sta nella concezione dell’opera o nella sua messa in opera?

La storiografia artistica ha dato sempre meno importanza alla realizzazione dell’opera, dalle avanguardie artistiche in poi, con il depotenziamento dell’alunnato accademico, o meglio il ridimensionamento della parte pratica in favore dell’improvvisazione, mutuata in parte dalle arti musicali, fino ad arrivare all’esaltazione del gesto nell’arte gestuale e performativa degli anni 70 e quindi dell’arte concettuale, in cui l’opera si riduceva a una traccia, un’orma di un evento artistico già consumato e evaporato. La grammatica della modernità artistica prevedeva il progressivo assottigliamento della parte esecutiva, manuale, del mestiere, a favore di una dimensione concettuale ed evocativa, slegata dall’esperienza tecnica.

Tale riflessione coinvolge naturalmente anche il tema della copia, e conseguentemente dell’originale. Rubens copiava: per molti suoi ritratti guardava ai quadri di 100 anni prima; così Rembrandt che riprendeva le modalità esecutive di Dürer nelle sue incisioni, che a sua volta era stato ispirato da Mantegna.

L’arte si rifà all’arte precedente, in un’alternanza che si era avviata fin dal Rinascimento che aveva ripreso i modelli della Classicità antica, reinterprestandoli attraverso un lessico figurativo che poneva l’uomo al centro della creazione, creando così una sorta di matrice universale, un codice in cui la cultura occidentale poteva riconoscersi e continuare ad autocelebrarsi.

Sarà la Modernità a mettere in crisi tali sicurezze con l’introduzione del concetto di improvvisazione. La velocità dei tempi di esecuzione dell’opera procede di pari passo con la minor definizione del soggetto, basti pensare all’Impressionismo, alla pittura *en plein air* che deve essere veloce, repentina, che preferisce la tecnica dell’acquarello alle lunghe preparazioni delle tele a olio, per fermare il momento, trattenere l’impressione prima che la luce cambi, prima che quel momento svanisca.

Rappresentare la realtà sarà sempre meno un fatto oggettivo e la sua restituzione verrà sempre più filtrata dalla soggettività dell’artista, dai suoi sentimenti e dal suo temperamento. L’esperienza artistica subirà una sempre maggiore accelerazione nella direzione del dinamismo pittorico del Futurismo e della scomposizione formale attuata dal Cubismo, e il ruolo della tecnica nella rappresentazione si assottiglierà per far prevalere l’intuizione, l’ideazione, l’originalità del pensiero creativo, l’evocazione al posto della raffigurazione, che si mostrerà all’occhio talvolta incredulo del fruitore sempre più svincolata dalla necessità di un rapporto mimetico con la realtà.

Alessandra Tiddia, capo curatore presso il Museo di Arte Moderna e Contemporanea (MART) di Trento e Rovereto
(a.tiddia@mart.tn.it)

Alessandra Tiddia:

storico dell’arte e curatrice al Mart, Museo di arte moderna e contemporanea di Trento e Rovereto. Alessandra Tiddia è nata a Bolzano e si è laureata nel 1989 presso l’Università degli Studi di Padova in Storia dell’arte contemporanea con una tesi dedicata alla cultura figurativa della Mitteleuropa nelle ex provincie asburgiche, tema che ha avuto modo di approfondire in occasione del Dottorato in Storia dell’arte contemporanea presso l’Università di Venezia
Dal 1990 al 1993 è stata curatrice free lance a Trieste, presso il Museo Revoltella, quindi dal 1993, presso il Mart di Rovereto, dove segue progetti espositivi e di ricerca legati ai temi della Modernità.

CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the 'Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus' and contact information: '+39 045 812.34.38' and 'info@cfdb.eu'. The main header features the title 'CFDB - Cystic Fibrosis DataBase' in a large, bold, green font. Below the header, there is a search section titled 'SEARCH ARTICLES (7)' with a search input field, radio buttons for 'at least one term' (selected) and 'all terms', and a green 'Search' button. To the right of the search section, a welcome message reads: 'Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)! This is a web-based, free access tool for health care professionals, researchers and students to evaluate in real time what are the current evidences about clinical efficacy of interventions in CF. You'll find more than 2,000 studies divided in 8 sections, including Cochrane reviews, Cochrane protocols, DARE, HTA and Economic reviews, published RCT, published non-RCT, congress abstracts and ongoing trials.' Below this, the 'Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' is listed: '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.' A 'QUICK MENU' is located on the left side, listing 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. At the bottom of the main content area, there is a section for '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.

