

Orizzonti

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

FC



In questo numero

Centri a confronto

- Epidemiologia delle colonizzazioni respiratorie in età pediatrica

Caleidoscopio

- mRNA inalatorio in FC/Tecniche di fisioterapia e clearance mucociliare

Medicina, cultura ed arte

- One Health – One Ethics

sommario

EDITORIALE Pag.2

Orizzonti FC: un'impresa di molti

Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC

Due anni più difficili del solito

Giorgio Zoccatelli, Coordinatore del Gruppo Professionale degli Assistenti Sociali

OPINIONI..... Pag.6

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

Il Centro FC ed il territorio

La voce dei Pediatri di Libera Scelta

Alessandro Ciccotosto, Treviso

Erica Giacomelli, Belluno

Francesca Valerio, Bergamo

CENTRI A CONFRONTO Pag.9

A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC

Epidemiologia delle colonizzazioni respiratorie nei soggetti con Fibrosi Cistica in età pediatrica (Dati dal 2018 al 2022 del RIFC)

A. Sepe, G. Taccetti, A. Tosco, A. Amato, G. Campagna e Comitato Tecnico e Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica

SAPER FARE.....Pag.12

A cura di Natalia Cirilli

L'analisi dell'attività di CFTR e della sua risposta ai modulatori attraverso l'uso di cellule nasali derivate da brushing

N. Pedemonte, UOC Genetica Medica, IRCCS Gaslini, Genova

CASI CLINICIPag.15

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 45: Ritorno alle origini...la fibrosi cistica del pancreas

N. Faelli, CRR Fibrosi Cistica, Policlinico, Milano

ICONOGRAFIA.....Pag.17

A cura di R. Casciaro

Atelettasia recidivante in FC: ruolo della fibroscopia

C. Marazzi, Dip. DINO GMI, Scuola Specializzazione in Pediatria, Gaslini, Genova

BIOETICAPag.18

A cura di P. Funghi

La grammatica della Bioetica: "prendere le distanze/non prendere le distanze"

Narrazioni di G.F. Parisi (medico), E. Mulè (fisioterapista), D. Aloisio (psicologa), F. Censabella (paziente), R. Ficarra (volontaria LIFC)

NARRAZIONE E MEDICINAPag.25

A cura di S. Dioni

Kaftrio: questioni etiche di un'opzione terapeutica non ancora per tutti

S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma



In copertina, *Natura morta (1936)* di Giorgio Morandi (1890-1964); *Mamiano di Traversetolo*, Fondazione Magnani-Rocca

CALEIDOSCOPIO.....Pag.27

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

mRNA inalatorio per la fibrosi cistica (studio fase I-2)/Tecniche di fisioterapia e clearance mucociliare

F. Lucca, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale Maggiore B. Trento, Verona

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

A. Di Leonardo, Dip. STEBICEF, Università di Palermo

C. Braggion, Redazione di Orizzonti FC

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag.35

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

Dal Cystic Fibrosis DataBase (CFDB) (www.CFDB.eu): Quando una coppia è a rischio di avere un figlio affetto da fibrosi cistica

LA CAPSULA DEL TEMPOPag.38

A cura di F. Ascenzioni

Dynamic regulation of airway surface liquid pH by TMEM16A and SLC26A4 in cystic fibrosis nasal epithelia with rare mutations

V. Pastore, F. Ascenzioni, Università La Sapienza, Roma

NOVITÀ DALLA SIFCPag.42

Novità dalla SIFC

F. Blasi, Presidente della SIFC

NOVITÀ DALLA LIFCPag.43

Online il nuovo portale www.trovoilmio lavoro.it: un sito rinnovato nella grafica e nei contenuti ideato e realizzato da LIFC per favorire il collocamento mirato dei giovani affetti da malattie rare

Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA FFCPag.44

Un progetto per favorire la genitorialità consapevole

C. Castellani, Direttore Scientifico di Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

CINEFORUMPag.45

A cura di A. Bigalli

Sick of myself – Regia di Kristoffer Borgli, Norvegia/Svezia/Danimarca/Francia 2022

L'imprevedibile viaggio di Harold Fry – Regia di Hattie Macdonald, Gran Bretagna 2023

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag.48

A cura di E. Baldo

Verso una nuova visione del mondo – Una nuova concezione di salute globale "One Health – One Ethics"

E. Baldo, Rovereto

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Fiorentina Ascenzioni

Ermanno Baldo

Rosaria Casciaro

Natalia Cirilli

Isabella Comello

Federico Cresta

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Maria Chiara Russo

Mirco Ros



SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO DELLA FIBROSI CISTICA

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

Presidente: Francesco Blasi

Consiglio Direttivo:

Vicepresidente: Vincenzo Carnovale

Segretario: Claudia Giust

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

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della
Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Amministrazione:

SIFC - Società Italiana per lo studio
della Fibrosi Cistica

Via San Gregorio, 12 – 20124 Milano
segreteria@sifc.it

Progetto grafico e impaginazione

Alessandro Tosi

at@alessandro.tosi.name

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il
pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio
della Fibrosi Cistica

Tutti i diritti sono riservati.

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



EDITORIALE

Orizzonti FC

UN'IMPRESA DI MOLTI



Orizzonti FC ha raggiunto la sua "maturità" ed il merito

è di tutti quelli, che, saliti a bordo, hanno contribuito a mantenere la sua rotta, quella della cultura intorno alla medicina della cronicità. Vorrei ringraziare tutti

coloro che attualmente contribuiscono a costruire la rivista, riportando nella figura il loro insieme, e soprattutto il loro sorriso.

Il viaggio cominciò nel 2004-2005, anno della nascita della SIFC: si scioglieva il Gruppo di Lavoro all'interno della Società Italiana di Pediatria e nasceva una nuova società scientifica, che si caratterizzava per la multidisciplinarietà. Questa rappresentò la bussola anche per la rivista nascente, che si proponeva di offrire spunti per l'aggiornamento e la formazione degli operatori del team multidisciplinare ma anche uno sguardo alle tematiche della cronicità e all'umanesimo in medicina.

Cosa ci attende per il futuro? Continuerà il graduale ricambio delle persone che fanno parte del Comitato di Redazione e dei collaboratori. Bisognerà promuovere l'arrivo di contributi spontanei, da inserire nelle diverse rubriche, anche attraverso una maggiore interrelazione con i gruppi professionali, le commissioni, i gruppi di lavoro. Sarà anche utile un maggiore interscambio con il sito web, anche per ottenere delle informazioni sui lettori della rivista e di quali contenuti.

La fibrosi cistica ha rappresentato e rappresenta un modello per una visione olistica dell'assistenza ed una progettualità per la ricerca a tutto campo e con grande contributo di associazioni e fondazioni. Orizzonti FC continuerà ad essere una finestra aperta su questa realtà.

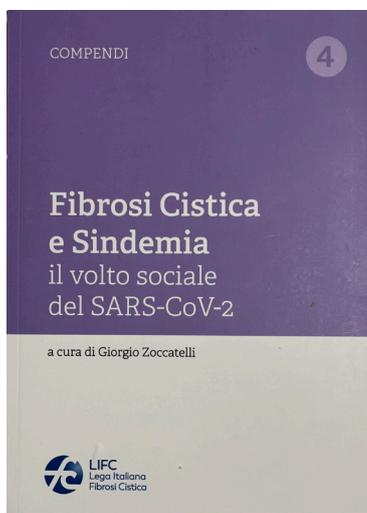
Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC
(cesarebraggion.133@gmail.com)



DUE ANNI PIÙ DIFFICILI DEL SOLITO

La pandemia da Sars-Cov-2 ha fatto danni immensi e non quantificabili sul versante della salute delle persone. Altrettanto grandi e gravi sono stati i riflessi e l'impatto sulla vita sociale e di relazione delle persone. Se è andato in difficoltà chi non aveva in precedenza particolari problemi, possiamo dire che il Covid-19 abbia agito come un moltiplicatore di fragilità pre-esistenti e squilibrato situazioni in precario equilibrio.

La vita di pazienti con FC e familiari era complicata già prima, ma con la pandemia è stata ancora più difficile. Come gruppo professionale di assistenti sociali di SIFC abbiamo voluto fare una ricerca qualitativa che valutasse tale impatto a partire da storie di vita, relazioni, situazioni e conseguenze nella vita di tutti i giorni della diffusione del virus. Si presenterà sinteticamente questo studio multicentrico esitato in una pubblicazione grazie a LIFC, che è possibile chiedere o consultare on line (<https://www.fibrosicistica.it/fibrosi-cistica/pubblicazioni/>).



Disegno della ricerca: raccolta di esperienze di vita, di realtà, di storie singole ma anche di tendenze e orientamenti. A partire da "domande sonda" (non vere e proprie domande ma stimoli che incoraggiano ad approfondire un argomento) su argomenti concreti, 9 assistenti sociali (osservatori attivi e testimoni privilegiati) che hanno aderito alla ricerca, hanno sviluppato riflessioni, considerazioni e tendenze.

Oggetto della ricerca: indagare e cogliere che impatto ha avuto la pandemia nella vita sociale e relazionale in FC: quali cambiamenti sul piano lavorativo, economico, scolastico, familiare, ma anche nel quotidiano (spesa, tempo libero, attività sportive, trasporti, vacanze, ...).

Soggetti della ricerca: pazienti FC (adulti e minori) e familiari, incontrati dalle assistenti sociali coinvolte attraverso colloqui in presenza, telefonate, videochiamate. Si può fare una stima di alcune centinaia di persone.

Periodo di osservazione: quello corrispondente allo "stato di emergenza", 30/01/2020 - 31/03/2022.

Assistenti sociali partecipanti: Chiara Morra CFC Orbassano – TO; Donatella Fogazza - CFC Palermo; Alessandra Monni CFC Roma; Carla Giuliani e Giorgia Romanò, CFC Milano; Gloria Signorini, CFC Ancona; Vanessa Cori - LIFC Roma; Maria Grazia Pannozzo e Giorgio Zoccatelli, CFC Verona.

Si presentano di seguito le principali tematiche e rilevazioni raccolte.

SCUOLA (con varie fasi in base all'andamento della pandemia):

- La scelta (fuori 'zona rossa') di far rimanere a casa i bambini piccoli di materne ed elementari non è stata semplice per chi lavorava: è stata una combinazione tra permessi lavorativi, tipo di contratto, presenza di rete familiare di supporto, spese fisse importanti (es. mutuo, affitto).
- È stata riferita spesso l'indicazione del Centro di tenere i bambini a casa, ma chi lavorava in proprio e chi aveva contratti a tempo determinato o precari, ha dovuto fare attente valutazioni scegliendo se andare a lavorare (con i rischi legati alla frequenza del bambino a scuola), o rimanere a casa (con ripercussioni economiche e lavorative).
- In presenza di più figli, sono state segnalate difficoltà per il bisogno di più PC/tablet e spazi nella casa (che magari servivano anche ai genitori in smart working).
- Alcune classi/scuole hanno iniziato in ritardo la DAD per mancanza strumenti (connessione, altoparlanti, PC).

LAVORO

- Sono arrivate segnalazioni relative ad ambienti non tutelanti per la non applicazione dei protocolli di sicurezza anti-Covid.
- Alcune aziende o comparti non hanno applicato le disposizioni dei DPCM o lo hanno fatto in ritardo, negando diritti e forme di tutele a lavoratori e familiari.
- Molti pazienti con lavori precari o a termine riferiscono che non hanno avuto il rinnovo del contratto alla scadenza.
- I ragazzi che facevano qualche lavoro 'non regolamentato' nella ristorazione, come baby sitter, ripetizioni scolastiche, ... hanno visto l'interruzione delle attività con relative perdite di entrate economiche.
- Bagni, ascensori, spogliatoi, maniglie delle porte, mense, ... hanno rappresentato un "pensiero fisso" per tanti lavoratori in presenza.



CONCILIAZIONE DEI TEMPI DI CURA E DI LAVORO

- Molti hanno riferito, soprattutto nel periodo di lockdown, una maggiore disponibilità di tempo da poter dedicare alla fisioterapia respiratoria, con un miglioramento della situazione clinica.
- Alcuni familiari conviventi di pazienti che non hanno ottenuto lo smart working (SW), hanno scelto di trasferirsi in altre abitazioni per proteggere maggiormente il familiare FC.
- In generale lo SW ha subito un'impennata. Tuttavia, anche qui vi è stata una evoluzione perché all'inizio le aziende non erano preparate a questo e i lavoratori hanno dovuto usare mezzi propri, spesso acquistati a loro spese per l'occasione.

TEMPO LIBERO E SOCIALIZZAZIONE

- La paura di essere contagiati ha limitato notevolmente i contatti con gli amici o il partner non convivente, compensando con i social e i cellulari.
- Si sono evitati in maniera particolare luoghi chiusi e affollati.
- Sono stati segnalati nuovi spunti e idee per impiegare il tempo libero: es. corsi on line di sport, strumenti musicali, cucina, fai da te, ...
- La rinuncia alla dimensione affettiva è un'altra conseguenza negativa riferita, arrivando a chiedere aiuto e supporto psicologico a professionisti.

SPOSTAMENTI E VACANZE

- Moltissimi hanno evitato i mezzi pubblici; alcuni familiari a loro volta hanno modificato le abitudini preferendo mezzi privati.
- Sono state riferite difficoltà negli spostamenti da parte di studenti universitari (soprattutto quelli fuori sede e senza auto): qualcuno ha dovuto chiudere l'affitto e rientrare a casa seguendo le lezioni on-line.
- Per le vacanze estive si sono ridefinite le mete turistiche: sinteticamente, più montagna e camper.

ATTIVITA' SPORTIVE

- Le chiusure di piscine e palestre hanno inciso negativamente sulla condizione di salute di molti, che hanno accusato un peggioramento clinico.
- Tanti hanno dovuto acquistare strumenti/attrezzi per l'allenamento a casa.
- I più abili hanno seguito lezioni e allenamenti on line.

SUPPORTO e AIUTO DAI SERVIZI

- Dai CFC.
- Dalla LIFC di Roma e dalle Sedi Regionali.
- Dai Comuni (in rete con il volontariato) per la spesa a domicilio, il reperimento di farmaci e aiuti economici.
- Dai Patronati territoriali.

SUPPORTO DELLA RETE FAMILIARE

- La rete familiare più stretta ha rappresentato un sostegno cardine nella quotidianità per molte delle attività primarie come la spesa alimentare, il ritiro dei farmaci, l'esecuzione di alcune pratiche burocratiche, ...
- I nonni sono stati meno supportivi rispetto al solito per la riduzione imposta o consigliata di contatti bambini-anziani. Hanno fornito però più aiuti economici.

INPS e DPCM

- Si sono susseguiti vari DPCM e DL che hanno introdotto permessi, congedi parentali e malattia per lavoratori e familiari, ma data la numerosità di contratti e fattispecie (e la loro complessità) c'è stata molta confusione e incertezza.
- Vi sono state segnalazioni di Commissioni INPS che non hanno fatto visite per molti mesi; questo ha determinato gravi difficoltà perché senza invalidità civile e L.104 non si poteva usufruire di congedi e permessi.

A fronte di tante difficoltà in svariati ambiti del quotidiano, sono stati anche rilevati fattori di protezione che hanno fatto la differenza: sanità e Welfare pubblici; misure di sostegno al reddito; permessi / congedi ad hoc per scuola e lavoro; confort domestico; affetti e supporto dei familiari; capacità di usare la tecnologia; smart working; flessibilità delle istituzioni ai cambiamenti; risorse economiche cui attingere; Servizi sociali e associazionismo.

STORIE BONSAI

Tra gli strumenti utilizzati per raccogliere le esperienze di pazienti e familiari ci sono le "storie bonsai": racconti brevissimi, sintetici, in grado di trasmettere e centrare il focus del messaggio, nel rispetto della privacy di chi racconta. Alcuni esempi:

1. Nicola, 35 anni, impiegato. In smart working da subito, soddisfatto perché così si è goduto il suo bimbo piccolo più che se fosse andato al lavoro. Ha sofferto la chiusura della palestra in zona rossa, ma ha compensato comprando attrezzi vari. Lo SW gli ha dato più tempo per la fisioterapia. Spesa: on-line con consegna a domicilio. Nella drammaticità della situazione generale, il bilancio di Nicola è positivo: riorganizzazione, adattamento e resilienza gli hanno permesso di affrontare il periodo.
2. Lisa, studentessa universitaria, 25 anni, costretta a lezioni a distanza; sostiene di avere perso 2 anni su 3 di vita universitaria, "anni che non torneranno". Riferisce di aver perso 10 punti di FEVI per la chiusura della palestra. Ha dovuto interrompere l'attività di baby-sitter (con meno entrate). Per questa ragazza, periodo altamente negativo e stressante.



3. I genitori di un ragazzino, in accordo con PLS e CFC, chiedono che torni alla scuola media in presenza con il gruppo classe (situazione sanitaria buona) per tutelare anche socializzazione e vissuti emotivi. La scuola nega il permesso per la sua condizione di “fragilità” e attiva la DAD. Si innesca una diatriba scuola - famiglia a suon di certificati, leggi, pareri di Uffici vari, denunce, un avvocato e LIFC. Il Ministero dell’Istruzione si esprime dando autonomia di scelta alla Dirigente Scolastica che rimane su posizioni di precauzione. Con il nuovo anno scolastico e per le mutate condizioni pandemiche, l’alunno è tornato regolarmente a scuola: “rifiorito” secondo la mamma, ma con una famiglia provata e sfiduciata delle Istituzioni.

“SINDEMIAM”

Tutto questo richiama un qualcosa che va al di là della mera pandemia: il Covid-19 va visto come malattia in ottica di sistema, non della sola diagnosi. Questa tesi è stata approfondita da The Lancet nella pubblicazione Covid-19 is not a pandemic ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32000-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32000-6/fulltext)), proponendo e approfondendo il concetto di sindemia: il termine si riferisce alla compresenza di più malattie e condizioni sociali difficili o fattori ambientali sfavorevoli che, interagendo, aumentano i rischi per la salute. In quest’ottica alcuni problemi di salute possono essere strettamente interconnessi con condizioni sociali e ambientali sfavorevoli, che a loro volta aumentano le possibilità di ammalare e finiscono per peggiorare malattie e prognosi.

Nel nostro caso la FC (con le sue patologie collegate) e il Covid-19 (come virus e conseguenze sfavorevoli sul contesto di vita) hanno creato una forma di sindemia, in un circolo vizioso in cui si è arrivati a un peggioramento generale delle condizioni di salute e di vita. Come si evince dalle considerazioni presentate relative alla vita quotidiana, non è bastato occuparsi solo della FC e del virus per affrontare questi due anni.

CONCLUSIONI

La prospettiva sindemica ci aiuta perché vuole cambiare la lettura dei fenomeni per modificare il modello organizzativo e pratico. Il rapporto tra FC e Covid-19 ci ha detto e insegnato molte cose: le scelte politiche/strategiche (a partire dal sistema di welfare) incidono sulla prognosi delle persone ammalate e sui percorsi di cura; si lavora poco sulla prevenzione; la visione ospedalocentrica non è sufficiente, occorre sviluppare i Servizi territoriali; bisogna investire sulla integrazione sociosanitaria; il “benessere” deve essere al centro delle politiche sanitarie, ma anche educative, del lavoro, ...; occorre ridurre le disuguaglianze sociali, culturali, economiche, ... lavorando su istruzione, demografia, salute mentale, povertà, accessibilità a cure, igiene, alloggi.

Concludendo, la sanità è punto fermo, assodato. Ma il contesto sociale e territoriale non va sottovalutato o svalutato perché rappresenta il tessuto e la rete che sostiene le persone nelle difficoltà. La visione integrata, di sistema (sindemica) è dunque una sfida che se si vince, fa vincere tutto, ma se si perde, fa perdere tutto. Anche quello che pare assodato.

Giorgio Zoccatelli, Coordinatore del Gruppo professionale degli assistenti sociali
(giorgio.zoccatelli@aovr.veneto.it)



OPINIONI

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

IL CENTRO FC ED IL TERRITORIO

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

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

La voce dei Pediatri di Libera Scelta

Quali sono le sue conoscenze/esperienza in merito alla Fibrosi Cistica?

Mi sono specializzato presso la Clinica pediatrica di Padova, dove ho potuto conoscere questa patologia nel suo aspetto "cronico" avendo a che fare con pazienti spesso quasi adulti. Parliamo di parecchi anni fa quando le conoscenze erano ancora abbastanza "primitive", ma già si poteva traghettare un paziente fino a 40 anni di età. Da allora ho partecipato a pochi aggiornamenti circa le novità

Come avviene la presa in carico di un paziente con Fibrosi Cistica? Si è interfacciato con il Centro FC di riferimento per il paziente?

Appena confermata la diagnosi i genitori vengono contattati dal Centro di riferimento di Verona e chiamati per un colloquio. In un secondo momento vengono affidati alla sezione territoriale più vicina, nel mio caso Treviso. Sono sempre riuscito a colloquiare bene sia con Verona nella fasi iniziali della diagnosi sia poi con Treviso nella persona del collega Mirco Ros.

Con quale frequenza viene contattato dai genitori di un paziente con Fibrosi Cistica? Quali sono le problematiche più frequenti?

I genitori dei bambini con fibrosi Cistica "crescono" molto più velocemente degli altri, perché si abituano da subito a gestire una situazione particolare ma per fortuna quasi mai troppo complessa. Infatti una presa in carico veloce con

un'adeguata istruzione sulla fisioterapia respiratoria e con la terapia vitaminica ed enzimatica riescono nella maggior parte dei casi a stabilizzare o non far peggiorare la condizione. Quindi dopo un comprensibile scoramento reagiscono bene e imparano ad essere obiettivi e precisi sulle caratteristiche della tosse e della respirazione, diventano capaci di gestire in modo autonomo i problemi. Quando vengo chiamato c'è quasi sempre un reale motivo.

La gestione di un paziente FC rispetto ad un bambino sano della stessa età è più complessa? In quali aspetti?

Direi di no, proprio perché alle spalle i genitori e anche noi pediatri di famiglia abbiamo un robusto ed efficiente supporto da parte del Centro di riferimento e delle sedi distaccate. Forse, come ho già spiegato, è la fase iniziale la più critica, quella che vede noi pediatri di famiglia a tranquillizzare e spiegare di non aver paura della diagnosi, oggi più che mai.

Prima di intraprendere una terapia preferisce sentire sempre il Centro FC di riferimento, oppure in quali casi ha avuto bisogno di interagire con il Centro?

Generalmente non appena ho il sospetto di una bronchite comincio immediatamente la terapia antibiotica e solo in caso di mancata risposta clinica mi confronto con il collega a Treviso, con cui ho un filo diretto.

Ha avuto difficoltà a prendere contatti con il Centro FC?

Tutte le volte che ho chiamato sia Verona che Treviso non ho mai avuto difficoltà e ho sempre trovato colleghi disponibili.



Come pediatra di libera scelta si sente di supportare il grado di dare un contributo alla gestione del paziente con Fibrosi Cistica?

Credo e spero di sì soprattutto come primo argine per i frequenti episodi infettivi respiratori a cui vanno incontro i pazienti. Infatti ci è stato spiegato più volte che un trattamento antibiotico tempestivo anche nel solo sospetto di bronchite iniziale può preservare nel futuro la funzionalità polmonare.

Vorrebbe essere più coinvolto al momento della diagnosi e presa in carico del paziente con Fibrosi Cistica da parte del Centro FC?

Mi sento già adeguatamente coinvolto nella presa in carico e riesco ad avere un contatto diretto quando necessario.

Vorrebbe essere aggiornato di più da parte del Centro FC sulla patologia, sui suoi sviluppi e sulle modifiche

terapeutiche del paziente FC da Lei seguito?

Forse con l'introduzione di questo nuovo farmaco Kaftrio® (dai risultati molto promettenti), avrei voluto avere più informazioni anche sul singolo paziente che lo usa. In realtà ne parlo con i genitori che mi spiegano tutto, ma un confronto diretto con lo specialista ospedaliero mi sarebbe d'aiuto.

Quali suggerimenti/possibili soluzioni si sente di dare per migliorare la gestione globale del paziente con Fibrosi Cistica?

Forse sarebbe utile aggiornare più spesso noi pediatri di famiglia su novità nella letteratura scientifica. Per il resto attualmente non colgo altre criticità.

Alessandro Ciccotosto, Treviso
(alessandro.ciccotosto@aulss2.veneto.it)

Quali sono le sue conoscenze/esperienza in merito alla Fibrosi Cistica?

Durante la Scuola di Specializzazione in Pediatria a Verona ho avuto la fortuna di frequentare il Reparto di FC per un mese. Diciamo quindi che ho avuto un assaggio della complessità e della trasversalità (genitori con neonati, adulti più e meno giovani, coppie) della malattia. L'impressione è stata quella di un mondo a sé molto specialistico.

Come avviene la presa in carico di un paziente con Fibrosi Cistica? Si è interfacciato con il Centro FC di riferimento per il paziente?

Finora non ho mai assistito ad una presa in carico de novo, ho infatti una paziente, da voi seguita da tempo, per cui ho perso l'incipit della sua storia clinica presso il Centro Regionale di Verona e il Centro di supporto di Treviso.

Con quale frequenza viene contattato dai genitori di un paziente con Fibrosi Cistica? Quali sono le problematiche più frequenti?

In generale i motivi per cui mi hanno contattato in passato

sono stati diremo per sintomi minori (faringodinia, otite esterna acuta, laringite), solo in due occasioni per sintomi maggiori (riacutizzazione in colonizzazione *S. aureus* e *P. aeruginosa*). In questi ultimi casi, ho avuto risposta celermente dal Centro.

La gestione di un paziente FC rispetto ad un bambino sano della stessa età è più complessa? In quali aspetti?

Rispetto agli altri assistiti, le difficoltà riguardano la compliance alla terapia e l'aggiornamento sull'andamento clinico.

Quali suggerimenti/possibili soluzioni si sente di dare per migliorare la gestione globale del paziente con Fibrosi Cistica?

Circa l'interazione PLS-Centro-Paziente, come implementazione alla comunicazione (ad es. andamento clinico, modifiche terapeutiche) suggerirei di ricevere via mail le relazioni di visita effettuate presso il Centro in modo che anch'io dal Territorio possa camminare al Vostro passo.

Erica Giacomelli, Belluno
(erica.giacomelli.pediatra@gmail.com)

Quali sono le sue conoscenze/esperienza in merito alla Fibrosi Cistica?

Fino a 10 anni fa conoscevo la fibrosi cistica perché l'avevo studiata all'Università e perché durante le guardie effettuate durante la Scuola di Specializzazione in Pediatria, mi era capitato di andare nel reparto di fibrosi cistica a visitare bambini ricoverati per riacutizzazioni respiratorie, che presentavano altri problemi e necessitavano del Pediatra di Guardia e come tutti gli Specializzandi accompagnavo lo Strutturato in reparto o mi recavo io stessa a visitare questi bambini.

A luglio del 2013, una mattina come altre, mentre visitavo nel mio ambulatorio (avevo iniziato da circa due anni a svolgere la mia attività come Pediatra di Famiglia) sono stata contattata telefonicamente da una collega del Centro di FC del Policlinico di Milano, la quale mi informava che una mia nuova paziente (neonata) era risultata positiva allo screening per la Fibrosi Cistica; durante la telefonata la collega mi rendeva anche edotta su tutta la situazione clinica della piccola (la quale oltre alla FC aveva anche un grave RGE, per il quale successivamente è stata anche operata).

Come avviene la presa in carico di un paziente con Fibrosi Cistica? Si è interfacciato con il Centro FC di riferimento per il paziente?

La collega del Centro di FC di Milano che mi aveva contattata, aveva anche specificato che il Centro si rendeva disponibile ad una fattiva collaborazione per la gestione della paziente in questione.

Con quale frequenza viene contattato dai genitori di un paziente con Fibrosi Cistica? Quali sono le problematiche più frequenti?

In generale vengo contattata dai genitori della piccola una volta ogni mese/mese e mezzo adesso che è diventata più grande. Durante i primi anni di vita della mia paziente mi sentivo telefonicamente anche ogni giorno (talvolta anche più volte al giorno) con i genitori e la visitavo anche più volte la settimana perché la piccola i primi mesi di vita ha avuto anche il sondino naso gastrico, che più volte si sfilava e glielo dovevo rimettere in sede. Altre visite venivano effettuate per la patologia respiratoria ed altre ancora per i bilanci di salute che tutti i bambini fanno periodicamente nei primi 2 anni di vita.

Per la verità io e la famiglia in questione, tante volte ci siamo sentiti telefonicamente anche quando ero in vacanza, quando la piccola non stava bene.

Devo precisare però che sia la bambina, sia i genitori hanno sempre riposto una grande fiducia nel mio operato ed io fin da subito mi sono fidata del loro giudizio riguardo i vari sintomi e segni di patologia o di malessere presentati dalla bambina.

I problemi più frequenti sono sempre stati legati all'apparato respiratorio (questa bambina ha anche una componente atopica familiare) ed alla crescita (sempre scarsa/stentata, anche a causa dei problemi di alimentazione, legati al grave reflusso gastro esofageo per il quale ancora oggi, nonostante ormai abbia compiuto 10 anni è ancora portatrice di PEG).

La gestione di un paziente FC rispetto ad un bambino sano della stessa età è più complessa? In quali aspetti?

La gestione di questa bambina è più difficoltosa rispetto ai bambini "sani", in quanto necessita di più visite durante l'anno: per la crescita, per le patologie, per le terapie farmacologiche. In alcune occasioni sono stata coinvolta anche per consigli comportamentali: tipo di sport, tipo di giochi da fare, socializzazione con gli altri bambini, alimentazione.

Prima di intraprendere una terapia preferisce sentire sempre il Centro FC di riferimento, oppure in quali casi ha avuto bisogno di interagire con il Centro?

La maggior parte delle volte, dopo aver visitato la piccola, soprattutto se si tratta di riacutizzazioni respiratorie o altri problemi correlati con la sua patologia mi interfaccio con le colleghe del centro di riferimento di FC e insieme concordiamo il da farsi. Altre volte, se si tratta di patologie o problematiche comuni, risolvo da sola.

Ha avuto difficoltà a prendere contatti con il Centro FC?

La nota estremamente positiva del centro di FC di Milano è che non faccio mai fatica a contattare le colleghe e quando loro sono impegnate in reparto o ambulatorio, mi rivolgo alla segretaria del Centro, la quale prende i miei riferimenti, mi chiede di quale paziente sono la Pediatra (in modo da cercare

la cartella Clinica) e mi fa sempre richiamare dalla collega di turno.

Come pediatra di libera scelta si sente di supportare il grado di dare un contributo alla gestione del paziente con Fibrosi Cistica?

Penso di sì, perché la famiglia in questione segue le mie indicazioni, prescrizioni e consigli. Inoltre, sentendomi supportata dal centro di riferimento, non mi faccio mai problemi a visitare la piccola, anche quando sono loro a contattarmi per chiedermi un controllo in più, magari per evitare un ricovero o per ritardarlo il più possibile.

Vorrebbe essere più coinvolto al momento della diagnosi e presa in carico del paziente con Fibrosi Cistica da parte del Centro FC?

Mi sembra di essere coinvolta in modo adeguato dal Centro di FC di Milano e mi sento sempre supportata. In tutti questi anni non mi sono mai sentita sola con questa paziente/patologia, come capita con altri pazienti che hanno problematiche importanti e i centri di riferimento che li seguono non mi chiamano mai o quasi mai.

Vorrebbe essere aggiornato di più da parte del Centro FC sulla patologia, sui suoi sviluppi e sulle modifiche terapeutiche del paziente FC da Lei seguito?

Onestamente no perché, quando contatto le colleghe del Centro di riferimento, loro mi spiegano sempre come sta la mia paziente, come va dal punto di vista generale e le prospettive (terapeutiche) future della stessa in funzione della sua patologia di base.

Inoltre, le colleghe firmano sempre digitalmente tutti i referti ambulatoriali e i ricoveri effettuati dalla bambina, in modo tale che io sono sempre puntualmente aggiornata sul suo stato di salute.

Quali suggerimenti/possibili soluzioni si sente di dare per migliorare la gestione globale del paziente con Fibrosi Cistica?

Più che dare suggerimenti, vorrei ringraziare le Colleghe del Centro di FC di Milano per vari motivi:

1) non mi hanno mai fatta sentire inadeguata rispetto a questa importante patologia; 2) sono sempre contattabili e disponibili al confronto (a differenza di colleghi di altri Ospedali, di altre branche, che non solo non chiamano per informarmi sullo stato di salute dei miei pazienti, ma tante volte sono difficilmente raggiungibili quando li cerco).

In conclusione, penso che per far stare bene un bambino (in questo caso una deliziosa bambina) affetto da una patologia multiorgano e importante come questa sia necessario un sano rapporto di fiducia e collaborazione tra il Centro di Riferimento, la famiglia, la bambina e il Pediatra di famiglia. Come dice un proverbio Africano: "per crescere bene un bambino serve tutta la tribù"

Francesca Valerio, Bergamo
(francesca.valerio@crs.lombardia.it)

CENTRI A CONFRONTO

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



Epidemiologia delle colonizzazioni respiratorie nei soggetti con Fibrosi Cistica in età pediatrica

(Dati dal 2018 al 2022 del Registro Italiano Fibrosi Cistica)

Nel paziente affetto da Fibrosi Cistica (FC) a livello del polmone si instaura un circolo vizioso caratterizzato da infezione e infiammazione cronica a cui consegue una progressione del danno polmonare con perdita di funzione d'organo. Considerato che le infezioni respiratorie condizionano marcatamente la prognosi della FC, la prevenzione e il trattamento delle stesse rappresentano un punto cardine della terapia. La tipologia e la prevalenza dei principali patogeni che colonizzano il polmone del soggetto con FC si modificano con l'età e con la severità clinica della malattia, come riportato nei principali registri di patologia.

I dati a disposizione riportano una prevalenza dello *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA) di circa il 50% nei bambini di età inferiore ai 2 anni e un incremento fino a circa l'80% nella prima adolescenza, verosimilmente come conseguenza di un'elevata colonizzazione nasale da parte di tale patogeno (fino al 30% nella popolazione generale) [1,2].

Il secondo patogeno che per frequenza colonizza le vie aeree del paziente con FC nelle prime epoche della vita è *Haemophilus influenzae* (HI), un bacillo Gram-negativo che si riscontra in circa il 20% dei pazienti nei primi 5 anni di vita e nella prima adolescenza, riducendosi tra il 5% e il 10% nelle fasce di età successive [2].

Con il progredire della malattia polmonare si registra un cambiamento della microbiologia delle vie aeree e, il patogeno più frequentemente isolato diventa *Pseudomonas aeruginosa* (PA), un Gram-negativo non fermentante che raggiunge una prevalenza di circa il 50% nella popolazione FC adulta. La crescente prevalenza di PA con l'età, nonostante le terapie per evitare la cronicizzazione delle colonizzazioni iniziali, può essere ascrivibile al progressivo danno polmonare.

In passato, in seguito all'aumentata sopravvivenza dei pazienti affetti da FC, nonché al sempre più frequente ricorso alla terapia antibiotica, si è registrato un aumento di patogeni multi-resistenti tra cui *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) (prevalenza tra il 10 e il 20%), *Stenotrophomonas maltophilia* (SM) (prevalenza di circa il 5%), *Achromobacter xylosoxidans* (AX) [1,2]. La prevalenza di ceppi multiresistenti in alcune casistiche si è tuttavia stabilizzata nel corso del tempo, probabilmente per la concomitanza di molti fattori. Parallelamente, per il miglioramento delle tecniche di prevenzione e controllo delle infezioni e del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale fornito al paziente con FC, si è osservata una progressiva riduzione della prevalenza del *Burkholderia cepacia* complex (Bcc), che attualmente è riportata tra l'1 e il 2% della popolazione FC [2].

Questo rappresenta in sintesi il panorama dell'andamento dello stato microbiologico fino all'introduzione della nuova classe di farmaci comunemente indicati come modulatori. L'avvento dei farmaci modulatori della proteina CFTR ha profondamente cambiato il decorso della malattia, sebbene questi non siano in grado di recuperare il danno polmonare già instauratosi. Per tale motivo, anche nell'era dei modulatori la prevenzione, il trattamento e il monitoraggio delle infezioni respiratorie continuano ad essere di cruciale importanza.

Lo scopo di questo studio è stato valutare, nel corso degli ultimi 5 anni, lo status microbiologico dei pazienti FC di età compresa tra 0 e 18 anni, in regolare follow-up presso i Centri di Riferimento Regionali Italiani e colonizzati cronicamente dai principali patogeni.

Dai dati set degli anni 2018-22 del RIFC sono stati selezionati i dati relativi alla colonizzazione cronica da parte dei principali patogeni nei pazienti con FC in età pediatrica. I dati sono stati stratificati per fasce di età (0-6; 6-12; 12-18 anni). La Tab. 1 riporta la numerosità dei pazienti analizzati, per ogni anno di osservazione e per ogni fascia d'età.

Tabella 1 - Numerosità del campione in esame per anno e per fascia d'età

	2018	2019	2020	2021	2022
0-6 anni	724	712	658	593	565
6-12 anni	820	810	838	839	848
12-18 anni	790	800	797	798	810
totale	2334	2322	2293	2230	2223

Nella Tabella 2 riportiamo i dati relativi alla prevalenza delle infezioni croniche sostenute dai principali patogeni nelle varie fasce di età dal 2018 al 2022.

Tabella 2 - Colonizzazione cronica sostenuta dai principali patogeni per fascia di età

		2018	2019	2020	2021	2022
<i>P. aeruginosa</i> N (%)	0-6	18 (2.49)	22 (3.09)	19 (2.89)	10 (1.69)	18 (3.19)
	6-12	75 (9.15)	60 (7.41)	46 (5.49)	49 (5.84)	41 (4.83)
	12-18	145 (18.35)	144 (18.0)	109 (13.68)	106 (13.28)	84 (10.37)
MSSA N (%)	0-6	172 (23.76)	131 (18.40)	136 (20.67)	193 (32.55)	138 (24.42)
	6-12	324 (39.51)	294 (36.30)	323 (38.54)	365 (43.50)	316 (37.26)
	12-18	378 (47.85)	353 (44.13)	338 (42.41)	383 (47.99)	359 (44.32)
<i>Burkholderia cepacia</i> complex N (%)	0-6	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.18)
	6-12	2 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.12)	2 (0.24)	2 (0.24)
	12-18	1 (0.13)	0 (0.00)	1 (0.13)	3 (0.38)	3 (0.37)
<i>Haemophilus influenzae</i> N (%)	0-6	6 (0.83)	191 (26.83)	109 (16.57)	17 (2.87)	51 (9.03)
	6-12	8 (0.98)	192 (23.70)	136 (16.23)	16 (1.91)	81 (9.55)
	12-18	5 (0.63)	97 (12.13)	57 (7.15)	6 (0.75)	70 (8.65)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> N (%)	0-6	15 (2.07)	54 (7.58)	54 (8.21)	3 (0.51)	3 (0.53)
	6-12	18 (2.20)	71 (8.77)	68 (8.11)	7 (0.83)	10 (1.18)
	12-18	27 (3.42)	76 (9.50)	74 (9.28)	16 (2.01)	2 (0.25)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> N (%)	0-6	1 (0.14)	20 (2.81)	13 (1.98)	2 (0.34)	2 (0.35)
	6-12	13 (1.59)	45 (5.56)	30 (3.58)	12 (1.43)	15 (1.77)
	12-18	17 (2.15)	55 (6.88)	60 (7.53)	18 (2.26)	15 (1.85)
MRSA N (%)	0-6	8 (1.10)	44 (6.18)	46 (6.99)	22 (3.71)	14 (2.48)
	6-12	13 (1.59)	78 (9.63)	75 (8.95)	41 (4.89)	39 (4.60)
	12-18	27 (3.42)	102 (12.75)	80 (10.04)	36 (4.51)	25 (3.09)

MSSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

Commenti ai dati

Dall'analisi dei dati si osserva che, nel corso del periodo di osservazione, la prevalenza dell'infezione cronica da PA è stazionaria nella fascia di età 0-6 anni e si riduce nelle fasce di età successive. Tale andamento, in analogia con i dati di altri Registri di patologia, è probabilmente sia il frutto di un'attenzione particolare nel corso degli anni nei confronti dell'infezione iniziale da *P. aeruginosa* sia il risultato delle terapie eseguite.

Per quanto concerne l'infezione cronica da MSSA si è osservata un'alta prevalenza, pressoché stazionaria, nelle diverse fasce di età, con un incremento nell'anno 2021 non confermato successivamente. La prevalenza di MSSA nel nostro Paese risulta elevata rispetto ad altre realtà (come quella del Regno Unito) in cui viene eseguita la profilassi antibiotica dell'infezione da MSSA nei primi anni di vita, prassi che tuttavia non è ritenuta standard di cura.

La prevalenza dell'infezione cronica da HI ha mostrato un andamento fluttuante, con un picco registrato negli anni 2019 e 2020.

In linea con i dati Europei, per Bcc in età pediatrica si è osservata una percentuale di pazienti con colonizzazione cronica molto bassa e stabile nel tempo. Questi dati confermano l'efficacia delle misure di contenimento dell'infezione attuate nel corso del tempo.

Il trend di SM e AX mostra una riduzione negli anni 2021 e 2022 per tutte le fasce di età. Tale dato potrebbe dipendere dal minor uso di antibiotici durante la fase pandemica da SARS-CoV-2 e dal ridotto uso di antibiotici inalatori per la contestuale ridotta prevalenza dell'infezione cronica da PA. Per quanto riguarda MRSA la prevalenza nel nostro Paese è complessivamente



inferiore rispetto alla situazione in altre realtà.

Nell'analisi complessiva dei dati va considerato che la pandemia da SARS-CoV-2 ha determinato un aumento dell'utilizzo di dispositivi di protezione e una riduzione delle visite presso i Centri di Cura. Questo potrebbe aver determinato, da un lato, una ridotta esposizione del paziente ai patogeni e, dall'altro, una riduzione del numero di esami colturali di sorveglianza microbiologica.

Studi recenti ipotizzano per i modulatori un'attività antibatterica nonché un loro ruolo nel potenziare l'azione degli antibiotici [3-4]. In particolare, il trattamento con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI), oltre che a ridurre la percentuale dei pazienti espettoranti, sembrerebbe in grado di diminuire significativamente la carica batterica dei tradizionali patogeni presenti nelle vie aeree pur senza riuscire a determinare la clearance degli stessi [3]. Per quanto riguarda l'effetto di ETI sullo status microbiologico dei pazienti al di sotto di 18 anni l'età eterogenea del campione, la tempistica di introduzione del farmaco nella realtà sanitaria italiana (2021) e la prescrivibilità solo recentemente consentita nei bambini dai 6 ai 12 anni di età rendono attualmente problematica l'interpretazione dei dati. Al fine di valutare l'effetto a lungo termine di tali farmaci sulla prevalenza delle infezioni respiratorie croniche in FC in età pediatrica è necessario continuare la sorveglianza microbiologica e sono auspicabili studi prospettici sui pazienti in trattamento con modulatori.

A. Sepe¹, G. Taccetti², A. Tosco¹, A. Amato³, G. Campagna³ e Comitato Tecnico e Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica
(ornellasepe@hotmail.com)

1. **Centro Reg. di Riferimento Fibrosi Cistica (Sez. Pediatrica), Università Federico II, Napoli**
2. **Centro Reg. di Riferimento Fibrosi Cistica, AOU Meyer, Firenze**
3. **Comitato Tecnico, RIFC, Roma**

Riferimenti bibliografici

- Thornton CS et al. Microbial Epidemiology of the Cystic Fibrosis Airways: Past, Present, and Future. *Semin Respir Crit Care Med* 2023; 44:269-286.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2022.
- Nichols DP et al. Pharmacologic improvement of CFTR function rapidly decreases sputum pathogen density, but lung infections generally persist. *J Clin Invest* 2023; 133:e167957.
- Cigana C et al. Mutual Effects of Single and Combined CFTR Modulators and Bacterial Infection in Cystic Fibrosis. *Microbiol Spectr* 2023; 11:e0408322.



SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli

Cari lettori,

in questo articolo della Rubrica “Saper Fare” ci occuperemo di un’indagine di laboratorio di cui certamente avete sentito parlare: il *theratyping*. La Dr.ssa Nicoletta Pedemonte dell’Istituto Gaslini di Genova, ci spiegherà in questo articolo gli ambiti di applicazione del test, in cosa consiste e l’utilità delle informazioni derivanti dal test, che al momento è applicabile solo per la ricerca.

Natalia Cirilli

L’ANALISI DELLA ATTIVITÀ DI CFTR E DELLA SUA RISPOSTA AI MODULATORI ATTRAVERSO L’USO DI CELLULE NASALI DERIVATE DA BRUSHING

Le cellule epiteliali primarie offrono un’importante opportunità per accrescere le nostre conoscenze sulle funzioni chiave dell’epitelio respiratorio in molteplici contesti, quali:

- la caratterizzazione della variabilità fenotipica nella fibrosi cistica (FC)
- lo studio delle infezioni microbiche,
- ma soprattutto lo studio dell’effetto di strategie terapeutiche.

I modulatori CFTR hanno rivoluzionato il panorama terapeutico della FC negli ultimi anni (Graeber *et al*, 2022). Al momento attuale, tuttavia, questi farmaci non sono stati ancora approvati per quelle persone affette da FC che hanno due mutazioni rare o ultra-rare. La possibilità di studiare il difetto molecolare e funzionale causato da mutazioni rare, nonché il loro recupero da parte dei farmaci modulatori, consente di valutare *ex vivo* i diversi genotipi determinandone la risposta ai modulatori CFTR attuali nonché a composti in sviluppo preclinico, che potrebbero diventare potenziali terapie future. Questa tecnica possiede quindi il potenziale per consentire di espandere il numero di mutazioni trattabili con un determinato farmaco, di particolare rilevanza per le persone con FC con mutazioni più rare.

Le cellule epiteliali nasali umane sono emerse negli ultimi anni come surrogati facili e non invasivi delle cellule epiteliali delle vie aeree per i test *ex vivo* delle terapie con modulatori di CFTR (Pranke *et al*, 2017; Brewington *et al*, 2018; Noel *et al*, 2022; Pedemonte 2022).

Attraverso l’uso di protocolli standardizzati, che permettono l’espansione del numero di cellule nasali e la loro differenziazione in un epitelio, è possibile caratterizzare, in un sistema nativo, i processi molecolari che determinano la perdita di funzione di CFTR, facilitando al tempo stesso l’analisi della risposta ai modulatori di CFTR e ad altri trattamenti di potenziale interesse terapeutico.

Le cellule nasali, recuperate attraverso un *brushing* (spazzolamento) sopravvivono al trasporto a temperatura ambiente, in presenza di un mezzo nutritivo specifico, per 2 o 3 giorni. Nel laboratorio di destinazione, le cellule epiteliali basali, che hanno mantenuto caratteristiche di staminalità, possono essere espanse ottenendo decine di milioni di cellule, che possono essere successivamente differenziate per ottenere un monostrato di cellule nasali che riproduce le principali caratteristiche dell’epitelio delle vie aeree. Le cellule non differenziate possono essere congelate per usi futuri.

Il gold-standard per l’analisi funzionale *in vitro* di CFTR è la misurazione della corrente di corto-circuito negli epitelii di cellule delle vie aeree, una metodica che consente di valutare il trasporto di cloruro mediato da CFTR. È stato dimostrato che l’attività di CFTR misurata in epitelii nasali correla significativamente con l’attività di CFTR valutata *in vivo* mediante le misure di differenza di potenziale nasale (NPD) in pazienti con vari genotipi (Pranke *et al*, 2017; Noel *et al*, 2022). Alcuni studi preliminari, inoltre, hanno dimostrato che il ripristino dell’attività di CFTR da parte dei modulatori, misurato su cellule nasali derivate da paziente, correla con il beneficio clinico osservato dopo terapia con gli stessi farmaci (Pranke *et al*, 2019; Tomati *et al*, 2022). Il range dinamico del saggio, relativamente ampio, consente infatti di stimare accuratamente l’entità di recupero di CFTR che è possibile ottenere con il trattamento farmacologico e di paragonarlo con l’attività osservata nei controlli sani o in soggetti con FC che mostrano risposte cliniche di diversa entità.

L’analisi della attività di CFTR su *brushing* nasale può avere vari scopi. Quello più legato alla ricerca di base e traslazionale, ma



con importanti ricadute cliniche, è che permette di caratterizzare – in un contesto nativo, con cellule primarie delle vie aeree – il tipo di difetto e la risposta alle manovre di correzione di proteine CFTR varianti, fino ad ora studiate solo (o principalmente) in sistemi di espressione eterologa. Questo vuol dire che la proteina CFTR mutata viene fatta esprimere “forzatamente” in cellule che normalmente non la esprimono (o che ne hanno perso la espressione, come nel caso delle cellule bronchiali immortalizzate). È stato però dimostrato che il contesto cellulare influenza in maniera marcata la maturazione, degradazione e attività di CFTR, anche per la presenza di meccanismi di controllo di qualità cellulo-specifici, che possono rilevare in maniera diversa i difetti strutturali dei vari mutanti (Pedemonte et al, 2010, Silva et al, 2022). Ne consegue che l’attività (ed il recupero) di un particolare mutante può differire se analizzato su linee cellulari immortalizzate (cioè che sono state modificate per proliferare indefinitamente) oppure su cellule primarie, cioè che derivano direttamente da un paziente (quali le cellule nasali), con le immaginabili conseguenze in ambito clinico.

Un esempio è quello della proteina G1244E-CFTR, da sempre ritenuto un mutante di classe 3, cioè con un difetto di gating, che mostra, in cellule delle vie aeree, anche un difetto di stabilità sulla membrana che lo rende responsivo a ETI, mentre il trattamento con il solo potenziatore Ivacaftor ha una efficacia (sia *ex vivo/in vitro*, sia clinica) ridotta (Tomati et al, 2022).

In questo contesto si colloca quello che è forse il più “pubblicizzato” degli scopi per cui viene richiesta l’analisi di CFTR da *brushing* nasale, che consiste nel verificare se determinate mutazioni rare o ultra-rare siano responsive ai modulatori. Questo consentirebbe di richiedere il farmaco in modalità off-label nel caso in cui i clinici ritenessero che il paziente non sia nelle condizioni di poter attendere l’eventuale approvazione da parte degli enti regolatori.

Un ulteriore campo di applicazione dei *brushing* nasali è quello dello studio dei pazienti trattati con modulatori che mostrano uno scarso (o addirittura assente) beneficio clinico. In questi casi, l’analisi della attività e del recupero di CFTR *ex vivo/in vitro* consentirà di distinguere i pazienti in due gruppi. Nel primo, ci sarà una risposta su cellule nasali pari all’atteso, suggerendo che i fattori che limitano l’efficacia del farmaco siano imputabili, ad esempio, a una ridotta aderenza alle terapie o una errata modalità di assunzione, ma anche ad un profilo farmacogenetico sfavorevole. Ricordiamo infatti come la presenza di particolari varianti in geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci lo possano rendere più rapido, diminuendo così i livelli di esposizione al farmaco *in vivo* e quindi riducendo l’efficacia clinica della terapia. Nel secondo gruppo si avranno invece pazienti le cui cellule nasali non mostreranno recupero dell’attività di CFTR a seguito di trattamento con modulatori, in linea con il dato clinico. Uno studio di questo tipo ci ha portato recentemente a identificare l’allele complesso F467L-F508del come una delle cause principali di non responsività ai modulatori di CFTR (Sondo et al, 2022).

Considerando l’importanza che l’analisi dell’attività di CFTR su cellule da *brushing* nasali potrebbe rivestire in ambito clinico, esiste un’urgente necessità di standardizzare le tecniche di campionamento, espansione cellulare, differenziazione e analisi delle cellule nasali. La standardizzazione è necessaria in quanto esiste una notevole eterogeneità in termini di tecnica, attrezzatura e mezzi di coltura utilizzati. Il modo in cui viene effettuato il *brushing*, il suo trasporto, i terreni di coltura in fase di espansione e ri-differenziamento cellulare, i mezzi di congelamento e la tipologia e preparazione degli inserti variano fra i vari centri. La *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS), nell’ambito del Comitato di Standardizzazione del Clinical Trial Network, ha recentemente finanziato un gruppo di lavoro, coordinato dal nostro laboratorio all’Istituto Gaslini di Genova assieme al laboratorio di Isabelle Sermet all’ospedale Necker di Parigi, allo scopo di facilitare la condivisione delle migliori pratiche e l’armonizzazione tra i centri per promuovere le applicazioni di questa tecnica in tutta Europa.

Il primo obiettivo principale del gruppo è la redazione di procedure operative standardizzate (SOP), basate su mezzi di coltura commerciali, per facilitare la standardizzazione di raccolta, coltura, espansione, differenziamento e conservazione delle cellule nasali. Saranno poi stilate altre tre SOP che riguarderanno:

1. la valutazione funzionale di CFTR mediante misure di corrente di corto-circuito in camera di Ussing, punto cruciale per quei laboratori che hanno familiarità con le colture cellulari ma non altrettanto con l’elettrofisiologia;
2. la valutazione dell’espressione di CFTR (trascrizione ed espressione proteica);
3. la certificazione dei centri che adottano le SOP sviluppate e approvate dalla ECFS.

Il secondo obiettivo principale del gruppo riguarderà la interpretazione dei dati ottenuti dalle analisi. Si lavorerà sulla validazione dell’intervallo di una risposta “normale” cercando di identificare una soglia per una risposta “ clinicamente” rilevante, come punto di riferimento da raggiungere in teragnostica (intendendo con ciò l’integrazione fra diagnosi e terapia: grazie ad un test “diagnostico” è infatti possibile selezionare l’intervento terapeutico più adatto per un paziente).

Parlando di interpretazione dei dati, è utile ricordare che, quando si parla di varianti rare di CFTR, bisogna considerare anche l’impatto che potrebbero avere sulla farmacologia (in senso lato) di CFTR. Le mutazioni possono infatti cadere in zone della proteina coinvolte nel legame con le molecole utilizzate per modulare CFTR negli studi *in vitro*, alterandone la risposta. Tali effetti possono essere particolarmente insidiosi e difficili da riconoscere, ma possono portare a interpretazioni errate della risposta ai farmaci osservata *in vitro*. Un esempio calzante è quello delle mutazioni che alterano il sito di legame dell’inibitore-I72, un composto che è utilizzato proprio per discriminare l’attività del canale CFTR da quella di altri canali. In questi casi, il mancato effetto del composto potrebbe portare a escludere una attività di CFTR e quindi a sottostimare l’efficacia dei modulatori. Allo stesso modo, non bisogna sottovalutare le competenze necessarie di fisiologia ed elettrofisiologia epiteliale, in quanto dobbiamo ricordarci che CFTR non è l’unico trasportatore presente sulle cellule epiteliali delle vie aeree e che le attività dei vari canali e trasportatori sono coordinate fra loro e influenzate anche dal gradiente elettrochimico che regola la secrezione di cloruro.

Al momento attuale, solo due laboratori italiani fanno parte del gruppo di lavoro della ECFS e hanno già le competenze necessarie per la certificazione:

- il nostro laboratorio all’Istituto Gaslini di Genova (dove è in corso anche un ampio progetto di *therotyping* su scala nazionale)

- il laboratorio del Tigem diretto da Luis Galieta, più focalizzato sulla comprensione dei meccanismi patogenetici e sulla ricerca di nuovi modulatori.

Nicoletta Pedemonte, UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova
(nicolettapedemonte@gaslini.org)

Riferimenti bibliografici

- Brewington JJ, Filbrandt ET, Larosa FJ, Moncivaiz JD, Ostmann AJ, Strecker LM & Clancy JP Brushed nasal epithelial cells are a surrogate for bronchial epithelial CFTR studies. *JCI Insight* 2018; 3: e99385
- Graeber SY, Renz DM, Stahl M, Pallenberg ST, Sommerburg O, Naehrlich L, Berges J, Dohna M, Ringshausen FC, Doellinger F, Vitzthum C, Röhm J, Allomba C, Hämmerling S, Barth S, Rückes-Nilges C, Wielpütz MO, Hansen G, Vogel-Claussen J, Tümmler B, Mall MA, Dittrich AM. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Aug 1; 206(3):311-320. doi: 10.1164/rccm.202201-0219OC. PMID: 35536314
- Noel S, Serval N, Hatton A, Golec A, Rodrat M, Ng DRS, Li H, Pranke I, Hinzpeter A, Edelman A, Sheppard DN, Sermet-Gaudelus I. Correlating genotype with phenotype using CFTR-mediated whole-cell Cl⁻ currents in human nasal epithelial cells. *J Physiol*. 2022 Mar; 600(6):1515-1531
- Pedemonte N. Nasal epithelial cells as a gold-standard predictive model for personalised medicine in cystic fibrosis. *Jl of Physiol*. 2022; 600(6): 1285-6
- Pedemonte N, Tomati V, Sondo E, Galieta LJ. Influence of cell background on pharmacological rescue of mutant CFTR. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010 Apr; 298(4):C866-74
- Pranke IM, Hatton A, Simonin J, Jais JP, Le Pimpec-Barthes F, Carsin A, Bonnette P, Fayon M, Stremmer-Le Bel N, Grenet D, Thumerel M, Mazonq J, Urbach V, Mesbahi M, Girodon-Boulandet E, Hinzpeter A, Edelman A & Sermet-Gaudelus I. Correction of CFTR function in nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients predicts improvement of respiratory function by CFTR modulators. *Sci Rep* 2017; 7: 7375
- Pranke I., Hatton A., Masson A., Flament T., Le Bourgeois M., Chedeveigne F., Bailly C., Urbach V., Hinzpeter A., Edelman A., et al. Might Brushed Nasal Cells Be a Surrogate for CFTR Modulator Clinical Response? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199:123–126
- Silva IAL, Laselva O, Lopes-Pacheco M. Advances in Preclinical In Vitro Models for the Translation of Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *J Pers Med*. 2022 Aug 16; 12(8):1321
- Sondo E, Cresta F, Pastorino C, Tomati V, Capurro V, Pesce E, Lena M, Iacomino M, Baffico AM, Coviello D, Bandiera T, Zara F, Galieta LJ, Boccardi R, Castellani C, Pedemonte N. The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 15; 23(6):3175. doi: 10.3390/ijms23063175. PMID: 35328596; PMCID: PMC8952007
- Tomati V, Costa S, Capurro V, Pesce E et al. Rescue by elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor of the G1244E cystic fibrosis mutation's stability and gating defects are dependent on cell background. *J Cyst Fibr*. 2022; <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.12.005>

CASO CLINICO

A cura di: M. Ros

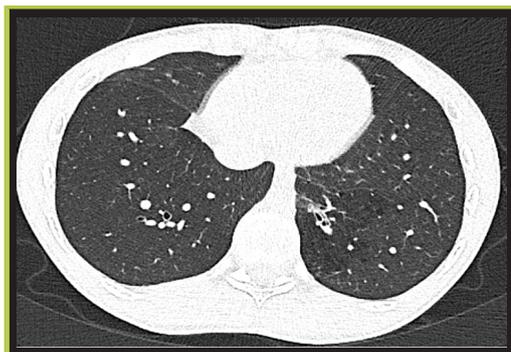
CASO CLINICO N. 45: RITORNO ALLE ORIGINI...LA FIBROSI CISTICA DEL PANCREAS

NV è un ragazzo di 14 anni diagnosticato alla nascita come portatore sano di fibrosi cistica (ipertripsinemia neonatale, test del sudore negativo – 26 mEq/L – mutazione identificata: F508del). RGE nei primi mesi di vita, senza necessità di terapia medica, a 3 anni legatura del dotto peritoneo vaginale dx e idatidectomia di Morgagni. Sempre benessere, mai particolari infezioni delle vie respiratorie inferiori, ottima crescita, pratica calcio agonistico.

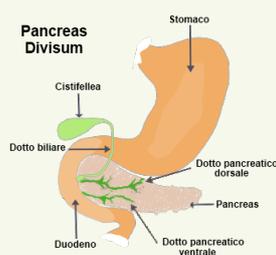
A 13 anni, primo ricovero per episodio di pancreatite (amilasi 2089 U/ml, lipasi 600 U/ml). Alla RMN in sede pancreatica riscontro di dotto dorsale ectasico con sbocco nella papilla minore (sospetto di pancreas divisum), presenza di formazione a contenuto fluido a morfologia bilobata al passaggio corpo coda (raccolta flogistica) senza segni di comunicazione con il dotto di Wirsung. Alla dimissione al controllo ecografico riduzione delle dimensioni della tumefazione della coda pancreatica, dotto di Wirsung non dilatato, amilasi e lipasi sempre mosse anche se in calo. Successivamente 3 episodi di pancreatite acuta in 4 mesi. Ripetuta dopo 2 mesi RMN in benessere: confermata la diagnosi di pancreas divisum e per una stenosi filiforme (1-1,5 mm) del Wirsung dove sbocca nella papilla minore, è stato sottoposto a posizionamento di stent del Wirsung. Successivi controlli clinici nella norma, ma persistenza di iperamilasemia e iperlipasemia. Dalla diagnosi di pancreas divisum è stato sottoposto a ripetute ERCP, eventuali dilatazioni pneumatiche e sostituzione di stent ogni 3-6 mesi per occlusione dello stent/stenosi del Wirsung, in totale 4 volte in un anno (ultima a giugno 2023).

Effettuata la ricerca genetica per Spink1, PRSS1-2 che ha mostrato esiti negativi e analisi genetica estesa per FC che ha evidenziato la variante L997F. Tale variante è stata confermata nel padre. L997F è definita in CFTR2 come non CF causing, che associata a una variante CF causing può dare al massimo un quadro di CFTR-RD. In letteratura sono descritti case report in cui L997F associata ad 1 variante CF causing determina quadri caratterizzati da bronchiectasie disseminate, ipertripsinemia alla nascita, pancreatiti ricorrenti, spesso test del sudore negativo. Il ruolo di L997F rimane quindi controverso (4, 6, 7). Test sudore: Cl 29-43 mEq/L, elastasi fecale 120-188 microgr/g feci (vr > 200), steatocriti normali, spirometria e LCI normali. La TAC del torace ha evidenziato "...piccolo addensamento nel LIS...parenchima circostante con bronchioloectasie ed aree di relativa maggiore diafania riferibili ad air trapping...bronchioloectasie a livello del lobo medio con segni di ispessimento delle pareti e sottile stria di aspetto fibrodisventilatorio...".

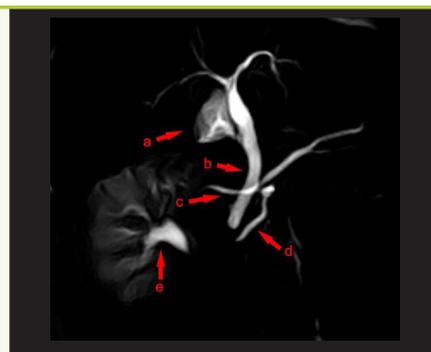
A questo punto per stadiare la malattia il paziente esegue TC del torace che descrive nel segmento postero-basale-mediale del LIS piccolo addensamento parenchimale, di aspetto fibro-distelettatico, nel cui contesto si apprezzano alcune bronchiectasie cilindriche parzialmente obliterate da materiale ipodenso di significato mucoso in sede distale. Il parenchima circostante a tali bronchi presenta altre settoriali bronchioloectasie con piccole areole finemente addensate come per minima reazione flogistica locoregionale. Nel parenchima circostante apprezzabili delle aree di relativa maggior diafania parenchimale riferibili a zone di air trapping. A livello del lobo medio, in sede declive, qualche bronchioloectasia con segni di ispessimento delle pareti e sottile stria di aspetto fibrodisventilativo. Viene posta diagnosi di fibrosi cistica. Non dolori addominali, asintomatico, a parte l'iperamilasemia.



Tac del torace alla diagnosi di FC



Disegno schematico di pancreas divisum (= 2 dotti, uno dorsale ed uno ventrale)



RM - a: colecisti; b: dotto biliare comune; c: dotto dorsale (di Santorini); d: dotto ventrale corto

Quesito clinico: Nel caso presentato inseriresti in terapia cronica un modulatore come Kaftrio®?

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. No, al momento no, perché il paziente sta bene, deve solo cambiare lo stent periodicamente per evitare le ostruzioni e ridurre la frequenza delle stenosi, anche se papillotomia e la sostituzione dello stent nei pazienti con pancreas divisum sono soluzioni controverse. Gli episodi di pancreatite possono essere ridotti in frequenza con idratazione e dieta. Intanto si propone solamente fisioterapia respiratoria con PEP mask oltre allo sport che già svolge in regime agonistico.
2. No, perché non è possibile fare diagnosi di FC con quell'assetto genetico (F508del/L997F).
3. No, perché la diagnosi di interessamento polmonare è molto dubbia: le alterazioni alla TAC sono infatti minime, forse presenti anche in rapporto solo ad infezioni respiratorie e non ad una malattia evolutiva come la fibrosi cistica. Prima di fare una diagnosi di fibrosi cistica bisogna assicurarsi della cronicità dei sintomi e segni respiratori e di una evolutività, anche se modesta della malattia polmonare. Né è necessario, in chi non espettora ed ha un danno polmonare poco significativo, proporre un programma di fisioterapia.
4. Sì, perché vista la situazione gastrointestinale caratterizzata da pancreatiti ricorrenti (variante L997F) anche dopo il posizionamento dello stent la terapia con modulatori comporterebbe già solo un miglioramento dei sintomi gastrointestinali come dimostrato dagli studi su pazienti FC con sufficienza pancreatica trattati con ivacaftor. A maggior ragione in pazienti con pancreas divisum nei quali è nota la relazione tra malfunzionamento della CFTR e pancreatiti acute ricorrenti.
5. Sì, visto che è possibile porre diagnosi di fibrosi cistica classica con dimostrazione dell'interessamento pancreatico e anche respiratorio mediante TC torace, nonostante la funzione respiratoria sia ancora nella norma.
6. La terapia con modulatore può essere intrapresa per un periodo iniziale limitato (6-12 mesi), verificando la frequenza degli episodi di pancreatite, l'andamento degli enzimi pancreatici, della funzione pancreatica e la situazione anatomica del pancreas in particolare a livello della stenosi del dotto. Solo se la risposta è da giudicarsi soddisfacente il modulatore può essere proseguito.

Nadia Faelli, CRR Fibrosi Cistica (Sez. Pediatrica), Milano
(nadia.faelli@policlinico.mi.it)

Riferimenti bibliografici:

- Zachary M, Sellers MD. Pancreatic complications in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2020; 32(5):661-667
- Angyal D, et al. Bicarbonate transport in cystic fibrosis and pancreatitis. *Cells* 2022; 11: 54
- Gelrud A, Sheth S, et al. Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1557-1562
- Conklin L, Zeitlin L, Cuffari C. Cystic fibrosis presenting as recurrent pancreatitis in a young child with normal sweat test and pancreas divisum: a case report. *J Med Case Reports* 2008, 2:176
- Dixon J, Rowe SM. The effect of CFTR modulators on a cystic fibrosis patient presenting with recurrent pancreatitis in the absence of respiratory symptoms: a case report. *Gastroenterology* 2019; 19:123
- Strom CM, Redman JB, et al. The dangers of including nonclassical cystic fibrosis variants in population-based screening panels: p.L997F, further genotype/phenotype correlation data. *Genetics in Medicine* 2011; 13 (12):1042-1044
- Tkemaladze T, et al. Genotype-phenotype correlations of cystic fibrosis in siblings compound heterozygotes for rare variant combinations: review of literature and case report. *Respir Med Case Rep* 2022; 40:101750



Atelettasia recidivante in FC: ruolo della fibroscopia

D.N. femmina, 11 mesi, diagnosi di fibrosi cistica per screening neonatale (genotipo CFTR: F508del/F508del). Effettuato Rx torace di routine alla diagnosi con riscontro di ipodiafania apicale destra ad aspetto addensante. Avviata terapia antibiotica con amoxicillina-clavulanato e fisioterapia respiratoria drenante con con PepMask. Al controllo radiologico dopo un mese, sospesa la terapia antibiotica, riscontro di persistenza di addensamento in sede apicale destra (Figura 1). Al termine di un ricovero (piperacillina/tazobactam ev), il controllo TAC con mezzo di contrasto (Figura 2) evidenziava “consolidamento ad aspetto atelettasico a carico del lobo medio e del lobo superiore di destra, con broncogramma aereo nel contesto, bronco lobare superiore e bronco per il lobo medio assottigliati ma pervi e limitati segni di air trapping a carico del restante parenchima d’ambo i lati”.



Figura 1



Figura 2

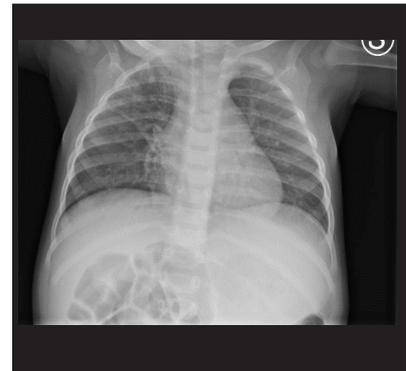


Figura 3

Dopo un primo tentativo di fibro-broncoscopia diagnostica e disostruttiva non riuscita per IOT difficoltosa, il secondo esame, dopo un mese, ha evidenziato “secrezioni puruloidi in trachea. Si visualizzava imbocco del lobare superiore destro che risultava normale, ma presentava tre bronchi segmentari molto ristretti anche per edema di parete. Effettuato broncolavaggio con acetilcisteina e Pulmozyme”. Durante il ricovero è stata effettuata terapia antibiotica con ceftazidime e un programma di fisioterapia respiratoria con NIV durante il giorno e CPAP di notte.

Dal punto di vista microbiologico la bambina era colonizzata da MSSA. Recente isolamento di *Pseudomonas Aeruginosa* per cui la paziente sta effettuando terapia eradicante. Ai controlli successivi (luglio e ottobre), per recidiva del quadro atelettasico è stata effettuata nuova fibrobroncoscopia terapeutica con instillazione di acetilcisteina e Pulmozyme e, durante i ricoveri terapia antibiotica infusionale. Al controllo in novembre si apprezzava netta riduzione dell’area atelettasica alla RX del torace (Figura 3).

L’atelettasia lobare è una complicanza nota nei pazienti con Fibrosi Cistica e attribuibile ad ostruzione mucosa e/o a severo danno parenchimale; nella maggior parte dei casi risponde bene a trattamento antibiotico intensivo unito a fitto programma di fisioterapia respiratoria. L’uso della broncoscopia terapeutica in atelettasia lobare in FC, con instillazione di DNase, è descritto in pazienti che non rispondono al trattamento conservativo. Il nostro caso testimonia come, nonostante l’uso di questo trattamento, le recidive possano comunque verificarsi. Per questo motivo riteniamo che il trattamento antibiotico intensivo unito ad un programma di fisioterapia respiratoria disostruttiva e una ventilazione a scopo di reclutamento delle vie aeree possano portare ad un miglior controllo in casi di difficile gestione come questo riportato.

Camilla Marazzi, Dip. DINOEMI, Scuola Specializzazione in Pediatria, Gaslini, Genova (c.marazzi7@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. Daccò V, Sciarabba CS, Corti F, Rosazza C, Malfitano A, Borzani I, Colombo C. A successful treatment of a lobar atelectasis in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2022; 57(11):2868-2871
2. Januska MN, Langfelder-Schwind E, Vicencio AG, Berdella MN. Persistent lobar atelectasis in an infant with cystic fibrosis: the role for flexible bronchoscopy and poractant alfa. *Pediatr Pulmonol* 2023, Nov 17, doi:10.1002/ppul.26757
3. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, O’Mahony M, Greally P. Bronchoscopically administered recombinant DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31(5):383-388



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

BIOETICA

La grammatica della Bioetica: “prendere le distanze/non prendere le distanze”.

Introduzione

PRENDERE o NON PRENDERE LE DISTANZE? In questo numero rifletteremo su questo verbo, ma prima di metterci in ascolto delle narrazioni di quanti hanno accettato di condividere con noi le proprie storie, proveremo a contestualizzare meglio questa espressione di per sé un po' generica.

Seguendo il consueto schema grammaticale, applicandolo poi alla bioetica, ci troviamo di fronte a dei “soggetti” (soggetti morali delle storie narrate) che hanno compiuto l'azione del **PRENDERE/NON PRENDERE LE DISTANZE**; ciò che differenzia le narrazioni è il “complemento di distanza” (da cosa prendono le distanze?), il “complemento di causa” (perché prendono le distanze?) e il “complemento di fine” (a quale scopo mi distanzio o meno da qualcosa/qualcuno?) e il “complemento di vantaggio o svantaggio” (il prendere le distanze o il non prenderle ricade a vantaggio o a svantaggio dei vari soggetti morali della storia narrata?).

Questo verbo ha una profonda valenza psicologica che risulta evidente nelle narrazioni; scopo della nostra analisi però è anche quello di fare emergere la valenza etica, che, seppur nascosta tra le pieghe delle storie, è una dimensione fondamentale sia della vita professionale dei sanitari, che dell'esistenza di coloro che ogni giorno devono fare i conti con la FC o per sé stessi o per i propri familiari.

I. LE STORIE

I.1 Le storie del personale sanitario FC

MEDICO FC (Giuseppe F. Parisi, Centro Fibrosi Cistica - Catania)

*Mi chiamo Giuseppe Parisi e sono un giovane medico appassionato che si occupa di pazienti affetti da fibrosi cistica. Fin da quando ho iniziato la mia carriera, ho avuto l'opportunità di lavorare con persone coraggiose e determinate che lottano quotidianamente contro questa malattia cronica. La fibrosi cistica presenta molte sfaccettature e richiede una gestione complessa e una molteplicità di trattamenti, che vanno dall'assistenza medica alla terapia farmacologica e alla fisioterapia. In questa realtà complessa, mi sono confrontato spesso con una scelta cruciale: **PRENDERE LE DISTANZE** o **NON PRENDERE LE DISTANZE**. Mi sono sempre chiesto quale fosse il modo migliore per avvicinarmi ai pazienti, sostenendoli nelle loro battaglie e garantendo loro la migliore assistenza possibile. Questo dilemma mi ha spinto ad approfondire non solo le conoscenze scientifiche sulla fibrosi cistica, ma anche a sviluppare una connessione empatica con i pazienti e le loro famiglie. Sono consapevole che il mio ruolo di medico va oltre la semplice prescrizione di farmaci e il trattamento delle complicanze fisiche. Essere un supporto emotivo per i pazienti e per le loro famiglie è altrettanto importante quanto fornire cure mediche di qualità. Nella mia narrazione, vorrei condividere con voi un episodio significativo che mi ha fatto riflettere sulla scelta di **PRENDERE** o **NON PRENDERE LE DISTANZE** in relazione alla fibrosi cistica e sulle conseguenze che questa scelta può avere sulla vita dei pazienti e sul mio ruolo di medico.*

*P. era un giovane ragazzo di trent'anni che ha lottato con determinazione contro la fibrosi cistica. Egli aveva una personalità vivace e un sorriso contagioso nonostante le sfide quotidiane imposte dalla sua condizione. Durante i suoi ricoveri, ho cercato di instaurare un rapporto di fiducia con lui, trascorrendo molto tempo a parlare, ad ascoltare le sue **paure**, i suoi **desideri** e le sue **speranze**. Ho appreso dai suoi racconti le difficoltà che affrontava ogni giorno e non potevo fare a meno di ammirare la sua forza interiore e la sua resilienza nel non farsi sopraffare dalla malattia.*

*Nonostante la sua giovane età, P. aveva già sviluppato una certa saggezza e una grande sensibilità nei confronti degli altri. Durante l'ultimo ricovero in ospedale, mi confidò le sue preoccupazioni sulla sua malattia e il futuro incerto che gli riservava. Era evidente che aveva bisogno di supporto e conforto in quei momenti di fragilità. In quel momento, ho avvertito la necessità di **NON PRENDERE LE DISTANZE**, ma di avvicinarmi a lui come persona. Ho deciso di condividere con lui quanto più possibile, con empatia e con una comprensione senza riserve. Mentre lui parlava delle sue **paure future**, ho cercato di rassicurarlo e di offrirgli tutto il sostegno di cui aveva bisogno.*



Nonostante le ricadute e i momenti **difficili**, P. non si lasciava abbattere. Era un giovane che affrontava la sua vita con **coraggio** e senza mai **PRENDERE LE DISTANZE** dalla realtà.

Nel corso degli ultimi mesi della sua **vita**, mi sentii travolto da un'ondata di emozioni contrastanti. Avevo **paura** di perdere P., uno dei miei pazienti più giovani e coraggiosi. Ero triste per il suo calvario, per tutta la sofferenza che aveva dovuto affrontare. Non potevo fare a meno di chiedermi se avessi fatto abbastanza, se ci fosse stato qualcosa di più che avrei potuto fare per lui. Avevo dubbi sulle mie capacità, sulle scelte che avevo fatto durante la sua terapia.

La **morte** di P. fu un momento straziante, ma la sua storia continuerà ad essere un faro di **speranza** per coloro che combattono contro la fibrosi cistica. La sua famiglia mi ringraziò per tutto il mio supporto e mi assicurò che non avremmo potuto fare di più. In quel momento, mi resi conto che nonostante la **tristezza**, era importante accettare che alcune battaglie potevano essere perdute, ma ciò che conta è il modo in cui siamo presenti e ci prendiamo cura delle persone durante il loro percorso.

Questo episodio mi ha insegnato che **PRENDERE LE DISTANZE** emotive avrebbe significato privarsi dell'opportunità di condividere la gioia, il dolore, la **paura** e la **speranza** dei miei pazienti. È un privilegio poter accompagnare le persone nei momenti più difficili delle loro vite, e il rigore professionale non dovrebbe mai significare distacco emotivo. La fibrosi cistica è una malattia crudele e impietosa, ma è attraverso la compassione, la **solidarietà** e l'impegno che possiamo fare la differenza, anche quando siamo costretti ad affrontare la **morte** di un paziente.

FISIOTERAPISTA (Enza Mulé, Centro fibrosi Cistica - Catania)

La mia storia vuole raccontare di una esperienza professionale e personale iniziata con la presa incarico di una paziente di 25 anni con fibrosi cistica. G. si presenta ribelle, oppositiva alle proposte terapeutiche ma con tanta voglia di vivere, con tanti sogni nel cassetto, tanti progetti ma con **difficile** rapporto genitoriale ed affettivo.

Durante il nostro primo incontro, per le condizioni cliniche parecchio severe e per il racconto della sua storia parecchio complessa, ho avuto la sensazione di non avere la possibilità di creare una alleanza terapeutica tale da modificare lo stato di ribellione e di opposizione che viveva interiormente G. che, dentro di sé, sapeva che prima o poi sarebbe accaduto qualcosa di grave.

La nostra conoscenza è durata tre anni, sino ad aprile 2020 quando le condizioni di G. iniziarono a peggiorare dal punto di vista respiratorio, con l'introduzione di ventilazione non invasiva. Nell'arco dei 3 anni G. inizia ad avere un comportamento costantemente aderente a tutte le richieste terapeutiche, in linea con l'alleanza terapeutica; le condizioni cliniche però erano così compromesse da rendere necessario, nel febbraio 2020, un invio in emergenza al centro **trapianti**. Eravamo nel periodo del COVID, periodo di chiusura, in cui l'unico strumento di comunicazione erano le videochiamate e i messaggi. Dopo circa 60 giorni di ECMO, periodo in cui le azioni più banali sembravano montagne **difficili** da scalare, il mio ruolo di operatore sanitario "forse" distaccato si modificò in sostenitore per lottare contro una malattia feroce ed un periodo incerto (COVID). Da operatore, pur avendo la consapevolezza della gravità delle condizioni cliniche, non ho avuto il **coraggio** di esplicitare le **paure**, i dubbi, le incertezze su ciò che da lì in poi sarebbe potuto accadere. Contrariamente G., con il sorriso sulle labbra, con i suoi grandi occhi faceva intendere la sua perplessità di farcela.

Durante la degenza nel centro trapianti era usuale sentirsi e vedersi mediante videochiamate, durante le quali scherzavamo e drammatizzavamo sul periodo di chiusura che stavamo vivendo, parlavamo dell'ambiente, del personale che l'assisteva e del **tempo** che stava passando nella **speranza** di ricevere la donazione di un polmone. Dai suoi occhi traspariva la **paura** di affrontare un'ulteriore battaglia, forse sentiva di perdere, di non riuscire a sopportare quell'intervento, pur sapendo che avrebbe potuto rappresentare un importante cambiamento e una svolta della propria **vita**. Quando gli fu annunciato l'arrivo di un donatore, in lei aumentò così tanto la **paura** che mi inviò solo questo messaggio dicendo: "È arrivato il polmone" e nessuna altra considerazione. In quel momento io fui sommersa di **speranza** e **paura** per quello che G. stava per affrontare; non ebbi il **coraggio** di chiamare o fare una videochiamata per salutarla e incoraggiarla.

Ricordo che parlai con la madre, la quale era impietrita e felice per la notizia, a tal punto che quando G. stava per andare in sala operatoria, lei stessa non ha avuto il **coraggio** di abbracciare la figlia per farle sentire il suo calore, la sua forza, la sua energia, il suo amore.

G. andò via con gli occhi sbarrati, in silenzio, senza dire nulla, neanche un cenno, forse perché sapeva che era arrivato il suo momento.

L'intervento durò oltre sette ore, un tempo infinito senza informazioni; l'ansia aumentava ed amplificava la paura di qualcosa che non stava andando bene. La sera del **trapianto**, nonostante l'équipe medica avesse informato i genitori che l'intervento era andato bene, nell'aria si respirava **incertezza**, stato di confusione, ma tutti eravamo in attesa di rivedere sveglia la nostra G.

Nei giorni seguenti, lo stato di confusione ed incertezza iniziò a prendere forma, l'incertezza divenne **certezza** e la confusione si trasformò in chiarezza, con un nome ben definito: la **morte** di G.

Questa sua **morte** ha scatenato in me molta rabbia e delusione, dandomi la **certezza** di non poter essere in grado di aiutare e proteggere. La mia sofferenza per la perdita e la sconfitta subita mi ha rinforzato nella mia attuale gestione cercando di **MANTENERE LE DISTANZE**. Probabilmente la **morte** di G. mi ha insegnato che è importante e fondamentale creare un'alleanza terapeutica, vista la cronicità della malattia, ma nello stesso tempo che non bisogna legarsi affettivamente ad un paziente per non stare male. La mia sofferenza interiore mi ha indotta a lavorare sempre con entusiasmo, con precisione e a lottare insieme al paziente e se quest'ultimo è un paziente ribelle, guidarlo verso una scelta giusta, equilibrata per la gestione della sua malattia, della sua vita, delle sue speranze e dei suoi progetti.

PSICOLOGA (Donatella Aloisio, Centro fibrosi Cistica - Catania)

9 Giugno 2023. È un venerdì, mi trovo in sala parto ad assistere a quanto di più bello possa esserci. È nato Leonardo. Sua mamma, Francesca, ha scelto di **NON PRENDERE PIÙ LE DISTANZE** dal suo essere una donna con la fibrosi cistica ed ha abbracciato la

Vita. Stringe tra le braccia il frutto del suo amore con Mario ed ancora di più, il frutto dell'amore per sé stessa e per il suo essere al mondo.

Ho conosciuto Francesca nel 2015. Si presentò irruenta e sbarazzina. Ricordo ancora il primo nostro incontro "Secondo me ho bisogno di lei". Francesca è cresciuta con un grande segreto, avere la fibrosi cistica. Nessuno l'ha mai saputo e lei ha cercato di mantenere le **distanze** dalla malattia provando ad ignorarla in tutti i modi possibili così da farla scomparire. Francesca saltava le terapie, ignorava le prescrizioni e nascondeva quella data di scadenza che sembrava incombere su di lei. Ci siamo incontrate nella **solitudine** della sua negazione. Mi ha investita con il suo entusiasmo dirompente ed insieme siamo entrati nei meandri della **paura** e della **tristezza**. Insieme abbiamo riconosciuto la rabbia che si portava dentro da tanto tempo; l'abbiamo guardata in faccia per poi accoglierla e trasformarla. Non è stato **facile**. Il mio senso di impotenza spesso è stato difficile da gestire. I risultati sono arrivati **lentamente** in un contesto dove il **tempo** non aspetta, va **veloce**. Ho difeso l'irruenza di Francesca nei confronti di tutta l'équipe che l'ha sempre avuta in cura. Insieme abbiamo fatto sì che la sfiducia si trasformasse in fiducia, il dubbio in **certezza**, il rimprovero in ascolto. L'ascolto reciproco è stato un traguardo grande per lei così come per tutti noi dello staff medico. Ci ha insegnato la potenza del dialogo.

La **Vita** è stata **ingiusta** nei confronti di Francesca, presentandole numerose sfide non solo dal punto di vista della malattia ma anche personale e familiare. Impresa nella mia mente è la preoccupazione della madre quando, l'ultima volta che ci incontrammo mi chiedeva come avesse fatto la figlia quando loro genitori non ci sarebbero più stati. Loro che avevano custodito il suo segreto e cercavano di garantirne la sopravvivenza e sussistenza. Il peso di quelle **paure** mi ha accompagnato nei mesi successivi ed è diventato enorme quando la mamma di Francesca morì improvvisamente. Ricordo che ero a Napoli con la mia famiglia, incinta della terza figlia. Pioveva. Sentii l'urgenza di sostenere questa ragazza cui la **Vita** aveva presentato una situazione poco sostenibile. Ci incontrammo qualche giorno dopo. Lei era ricoverata. Io nascondeva la mia gravidanza e i fastidi annessi. Ho cercato di esserci, di sostenerla, di creare uno spazio in cui potesse sentirsi accolta, libera di esprimere le sue emozioni. Francesca ha iniziato a guardare in faccia la realtà, accoglierla, affrontarla. Ha iniziato a curarsi, nonostante le terapie non facessero l'effetto desiderato. Ha avuto accesso ai nuovi farmaci, i **modulatori**. Piano piano l'ho vista rinascere ed io con lei ho avuto la sensazione di aver accompagnato qualcuno nel percorso di **Vita**, **speranza** ed **autonomia**.

Oggi Francesca è una donna, una mamma. Ripenso a sua madre e vorrei poterle dire che ce l'ha fatta; sua figlia è una donna autonoma e responsabile. In cuor mio so che lei lo sa. Cuore di mamma sa sempre. Io devo ringraziare Francesca per tutte le emozioni che mi ha regalato nel bene e nel male, nei momenti più difficili e in quelli più gioiosi. Le dico che conosco anche il "suo utero", un po' perché è vero, un po' perché sa che in me ha sempre un contenitore infinito dove adagiare le sue emozioni.

1.2 Le storie dei pazienti FC

PAZIENTE FC (Francesca Censabella, Catania)

Mi chiamo Francesca, ho 33 anni e a soli 5 mesi di vita mi hanno diagnosticato la Fibrosi Cistica.

Inizio con il dire che non ho mai considerato la Fibrosi come una "nemica" da reprimere a tutti i costi, ma convivere resta una lotta con un avversario imprevedibile. A lungo ho negato a me stessa di essere malata. La Fibrosi c'era, ma era una cosa alla quale non dovevo pensare. Uscivo con il raffreddore, con la bronchite, saltavo le terapie, bevevo drink finché ho iniziato ad avere spesso febbre, affanno e difficoltà respiratoria, a stare davvero male. Così sono iniziati i ricoveri frequenti per i cicli in vena, i broncodilatatori e le ventilazioni polmonari, sono diventati i miei migliori amici e, all'improvviso, mi sono ritrovata dentro un tunnel buio dal quale non riuscivo a scorgere nessun barlume di luce.

La situazione è peggiorata con la **morte** di mia madre. Ed è da lì che ho **PRESO LE DISTANZE** dalla vita sregolata che avevo condotto fino a quel momento, ho guardato in faccia la verità ed ho deciso di fare quanto in mio potere per vivere dignitosamente.

Settembre 2020 ha segnato l'inizio di una nuova fase della mia esistenza, oserei dire la mia rinascita. Ho avuto la possibilità di provare uno dei nuovi farmaci, il **modulatore** Kaftrio, grazie al quale ho ridotto il tempo delle cure quotidiane, dimenticando ogni tanto di essere affetta da questa grave malattia. Ma il mio "miracolo" è stato conoscere il mio compagno, scoprire l'amore vero, che mi ha dato la spinta giusta per mettere definitivamente da parte la **paura**, abbassare ogni freno inibitorio e decidere di **NON PRENDERE LE DISTANZE** anche dalla possibilità di diventare madre. Dopo aver discusso con i medici del centro su tutti gli aspetti legati ad una gravidanza in termini di rischi per il nascituro e le conseguenze per la mia salute e aver fatto sottoporre il mio compagno a specifiche indagini genetiche rivolte a scongiurare ogni eventuale stato di "portatore sano", a settembre 2022 ho scoperto di essere incinta. Ho vissuto la mia gravidanza meravigliosamente, senza complicanze particolari. Ho avuto un ricovero di qualche settimana all'ottavo mese per liquido amniotico in eccesso, dovuto al diabete correlato alla Fibrosi Cistica. Il 9 giugno 2023 è nato Leonardo, il bimbo più bello e sano del mondo e io sono rinata come madre.

Il cammino per arrivare a raccontare la mia storia è stato tortuoso e non sarei riuscita a percorrerlo senza la guida costante dei miei medici e dei miei familiari. La mia bussola in questi anni complessi e densi di cambiamenti è sempre stata la mia psicologa, la dott.ssa Aloisio, senza la quale non avrei mai trovato la forza di superare i momenti più bui, non avrei saputo reinventarmi e non sarei la Donna di cui oggi vado tanto fiera.

La **paura** è come un freno e con i freni abbassati non si può percorrere la strada della **vita**. Perciò dico: abbiate il **coraggio**, siate positivi e troverete nella "non normalità" la vostra meravigliosa normalità.



1.3 Le storie dei volontari FC

PAZIENTE FC E VOLONTARIA LIFC (Rosa Ficarra – Presidente LIFC di Catania)

Ho iniziato anni fa come volontaria della Lega Italiana Fibrosi Cistica pensando di dover **TENERE UNA DISTANZA** bella ferma tra me, i genitori ed i pazienti, non lasciarsi troppo coinvolgere. Vedersi soltanto nelle assemblee, durante la raccolta fondi e poi sentirsi fino al prossimo appuntamento.

L'esperienza mi ha insegnato tante cose, come è **giusto** che sia. La **DISTANZA** è uno spazio che diamo all'altro, è quindi indice di riconoscimento e rispetto altrui, ma forse quando ho iniziato era più la **paura** di portarmi dietro troppa sofferenza a regolare questa distanza, soprattutto in quelle situazioni in cui il dolore era molto intenso.

Si dovrebbe usare la freddezza per difendersi, si dovrebbero usare corpi e non persone, si dovrebbe essere asciutti e stringati, ma non è facile e non rientra nel mio modo di essere. Io sono una paziente di 55 anni affetta da fibrosi cistica, da 6 anni sono Presidente LIFC Sicilia comitato di Catania, non riesco facilmente a **MANTENERE LA DISTANZA** emotiva con i miei bimbi, ragazzi ed i loro genitori. Non poter stare accanto tra noi pazienti, non poter abbracciare i miei bimbi mi pesa tantissimo, ma riusciamo ad abbracciarci con gli occhi e con il cuore.

Sento in questi anni la cosiddetta “cumpatiar” in latino, “soffro con”, ovvero essere con la sofferenza dell'altro. Stare lì insieme, con la consapevolezza di non poter risolvere né intervenire in modo risolutivo sulla malattia, ma ho imparato che la cura non è sempre l'eliminazione del problema, a volte la cura è l'accompagnamento e il sollievo che si può donare a chi ne ha bisogno, facendo quindi il meglio possibile in quel momento, ascoltare i genitori ed i pazienti, dare a loro conforto, sicurezza così da non farli sentire soli nella lotta per migliorare la qualità di vita dei propri cari, trasmettere a loro tutto il mio affetto.

Questa consapevolezza anni fa non ce l'avevo soprattutto i primi mesi dalla mia diagnosi avuta in età adulta e forse per questo certe situazioni erano molto pesanti da sopportare, proprio per la sensazione di impotenza che sentivo. Ma questa mia fragilità non l'ho rifiutata, l'ho sentita. Mi sono buttata in questa esperienza così e non sapevo cosa ne sarebbe uscito, essere entrata in Associazione mi ha fatto conoscere persone stupende, genitori e pazienti impegnati costantemente con grande dedizione. Per questo penso che una sana **DISTANZA** dal paziente non significhi freddezza ma esserci senza perdersi, ascoltare senza scomparire, senza darsi colpe o attribuzioni magiche che non esistono.

Concludo scrivendo che comunque per chi come me ha un senso di maternità innato non è facile **MANTENERE LA DISTANZA** con i miei ragazzi e con i miei bimbi, li abbraccerei tutti, prenderei i miei bimbi in braccio, ma la fibrosi cistica non ce lo permette, allora siamo riusciti a stare vicini con i nostri sguardi ed i nostri sorrisi.

2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

DILEMMA PROFESSIONALE: PRENDERE LE DISTANZE O CONDIVIDERE?

La narrazione del giovane medico apporta un significativo contributo alla “grammatica della bioetica”, poiché per analizzare il verbo proposto, elabora degli *identikit* dei soggetti della relazione di cura, mediante un generoso repertorio di nomi, aggettivi e verbi. Di seguito ne ripropongo un quadro sintetico.

PAZIENTE:

essere coraggioso, determinato, vivace, sorridente, forte, resiliente, saggio, sensibile verso gli altri, preoccupato, bisognoso di conforto e supporto nei momenti di fragilità, aderente alla realtà da cui non **PRENDERE LE DISTANZE**.

CURANTE:

- **con i pazienti:** Avvicinarsi ai pazienti, Essere presente, Sviluppare connessione empatica con pazienti e famiglia, Condividere quanto più possibile, Garantire la migliore assistenza possibile, Fornire cure mediche e supporto emotivo (rassicurare, comprendere), Prendersi cura, Instaurare un rapporto di fiducia, trascorrere molto tempo a parlare, ad ascoltare (paure, desideri e speranze), Provare ammirazione verso i pazienti;

- **con sé stesso:** Provare emozioni contrastanti, Avere paura di perdere, Essere triste per la sofferenza dei pazienti, Chiedersi se si è fatto abbastanza, Avere dubbi sulle proprie capacità di curante e sulle scelte terapeutiche, Accettare di perdere battaglie nella lotta contro la malattia e affrontare la morte dei pazienti.

medico accende i riflettori sul fatto che **PRENDERE O NON PRENDERE LE DISTANZE** per il curante deve essere una scelta (parola etica per eccellenza) e non una tendenza caratteriale; scegliere comporta una preventiva fase di riflessione sulle conseguenze delle scelte che, come si legge nella narrazione, si estendono sia sulla vita dei pazienti che sul proprio ruolo professionale.

Narrando la storia di P. il medico ci restituisce con chiarezza la convinzione che prendersi cura dei pazienti e “accompagnare le persone nei momenti più difficili delle loro vite” è un privilegio, un'opportunità, mentre **PRENDERE LE DISTANZE** emotive equivale a “privarsi dell'opportunità di condividere la gioia, il dolore, la paura e la speranza dei pazienti”.

In conclusione, “il rigore professionale non equivale al distacco emotivo” e pertanto il bilanciamento costi/benefici risulta a favore del **NON PRENDERE LE DISTANZE**.

Di contro, la narrazione della fisioterapista sembra propendere per la soluzione contraria: *“La mia sofferenza per la perdita e la sconfitta subita mi ha rinforzato nella mia attuale gestione cercando di **MANTENERE LE DISTANZE**. Probabilmente la **morte** di G. mi ha insegnato che è importante e fondamentale creare un’alleanza terapeutica, vista la cronicità della malattia, ma nello stesso tempo che non bisogna legarsi affettivamente ad un paziente per non stare male”*.

La sofferenza subita sembra aver delineato un itinerario professionale; quindi, possiamo affermare che **NON PRENDERE LE DISTANZE** dall’esperienza, può voler dire anche riconoscerle un ruolo pedagogico.

Parlando con medici di “lungo corso” ho sentito più volte dire che durante gli anni il loro atteggiamento è cambiato: spesso, dopo un iniziale slancio di forte vicinanza ai pazienti, non è raro che sia subentrato un certo distacco, come reazione di difesa per l’eccessiva sofferenza provata; con il tempo è stato possibile capire che il distacco non è una vera soluzione al problema del dolore e produce distorsioni che impoveriscono e limitano la relazione terapeutica.

Il problema sembrerebbe risolversi riuscendo ad individuare una “distanza di sicurezza”: ci vorrebbe, come per la guida automobilistica, una formula da applicare nella varietà dei contesti oppure un algoritmo in grado di attivare particolari sensori inseribili su “camici e pigiami”.

In attesa di tutto ciò, sicuramente anche la psicologia può essere di aiuto, come per esempio in alcuni contesti descritti nelle narrazioni: gestione della paura nel momento del trapianto (silenzi, mancanza di abbracci, persone congelate, bloccate); gestione del tempo sospeso (assenza di informazioni: la vita sembra **PRENDERE LE DISTANZE** da noi, dal nostro respiro).

Anche l’etica può fare la sua parte, purché non la si riduca ad un manuale di principi astratti con cui valutare a posteriori comportamenti e persone.

CHE TIPO DI SUPPORTO PUO’ OFFRIRE L’ETICA?

È bene ricordare che scopo dell’analisi etica delle narrazioni, come più volte abbiamo sottolineato nei precedenti numeri di *Orizzonti FC*, non è il giudizio dei soggetti morali coinvolti. Nella mia analisi opero solo su parole scritte: esse rappresentano un fertile spazio di libertà per la riflessione, a condizione che chi non ha vissuto quella storia non si erga a giudice dei protagonisti, e chi l’ha narrata la doni, distaccandosene e rendendo possibile l’ascolto e l’utilizzo a scopo formativo.

Occorre inoltre tenere presente che le narrazioni non dialogano tra loro e i termini usati possono perfino essere fraintesi. Ciò premesso, attraverso le parole scritte ci immergiamo in frammenti di realtà, ripercorriamo in punta di piedi il viaggio di altri soggetti, sfiorando anche limiti ed ambivalenze.

Al termine della lettura etica di una narrazione non abbiamo trovato ricette da inserire nel manuale del perfetto curante, ma dovremmo ritrovarci arricchiti e soprattutto più consapevoli.

In questo numero di *Orizzonti* non stiamo riflettendo solo genericamente sulla **DISTANZA** (**PRENDERE/NON PRENDERE**), l’etica si interroga sulla “**GIUSTA DISTANZA**”: è fondamentale e prioritario individuare il giusto obiettivo, prima di interrogarci sul come perseguirlo (le modalità possono anche variare in base ai soggetti coinvolti, ai contesti e a tante altre variabili) e “misurare” la distanza da esso.

Per misurare/valutare occorre un “metro etico”: la valutazione dovrà essere di tipo “formativo”, personalizzata, dovrà tenere presente il punto di partenza e non solo quello di arrivo, dovrà considerare i mezzi a disposizione per procedere verso la direzione stabilita (la valutazione formativa è un metodo di valutazione continuo che aiuta a monitorare i progressi, identifica le sfide da affrontare e fornisce un feedback sulle prestazioni mentre i soggetti imparano). Il “metro etico” fornisce informazioni utili per capire se si è o no fuori pista, in un percorso di cui spesso si intravedono solo parziali segmenti. Pur avendo consapevolezza della meta, non è escluso che si debba procedere per tentativi ed errori, “provando e riprovando”, senza per questo essere giudicati “insufficienti” e venire bocciati.

IL METRO ETICO NELLE NARRAZIONI

Proviamo ad applicare il “metro etico” alla frase *“La mia sofferenza interiore mi ha indotta a lavorare sempre con entusiasmo, con precisione e a lottare insieme al paziente e se quest’ultimo è un paziente ribelle, guidarlo verso una scelta giusta, equilibrata per la gestione della sua malattia, della sua vita, delle sue speranze e dei suoi progetti”*.

Restando aderenti ai termini usati, sembra di poter affermare che la sofferenza del professionista sanitario ha avuto un ruolo positivo nell’influenzare il suo modo di lavorare e nella scelta di lottare “insieme” al proprio paziente, **NON PRENDENDO LE DISTANZE** da lui”. Subito dopo però si afferma che *“se quest’ultimo è un paziente ribelle” - la sofferenza ha indotto il professionista a - “guidarlo verso una scelta giusta, equilibrata per la gestione della sua malattia, della sua vita, delle sue speranze e dei suoi progetti”*.

Analizzando letteralmente le parole usate (non avendo la certezza di cosa intendesse il narratore), il metro etico segnalerebbe la necessità di una distanza maggiore, i sensori attiverrebbero l’allarme sonoro, le spie luminose lampeggerebbero e sul display apparirebbe la scritta **PRENDERE LE DISTANZE!** Ma da chi? Dal paziente o da sé stessi?

Per la nostra riflessione può essere di aiuto il concetto di confine/limite, rappresentabile non come muro invalicabile, ma come recinto con cancelli e possibili aperture. Il confine è necessario per costruire l’identità e non permettere la fusione tra i due soggetti della relazione terapeutica; come afferma la volontaria: *“una sana **DISTANZA** dal paziente non significhi freddezza ma esserci senza perdersi, ascoltare senza scomparire, senza darsi colpe o attribuzioni magiche che non esistono”*.

Guidare il paziente verso la scelta giusta: giusta per chi? L’aggettivo “giusta” attiene all’etica, è frutto di un giudizio, di una valutazione, e in questo contesto viene attribuita al sostantivo “scelta”, termine dalla forte valenza etica, fondato su libertà, autonomia e consapevolezza. L’espressione “guidare un altro”, tanto più se ribelle, in virtù del ruolo professionale di curante, è adeguata, è eticamente corretta? Guidarlo verso dove? Chi ha deciso la meta? La meta deve necessariamente avere



l'approvazione del curante? Il professionista sanitario ha il diritto/dovere di avvicinarsi alla "gestione della malattia, della vita, delle speranze e dei progetti" del paziente?

Indipendentemente da quanto il narratore volesse trasmetterci con le sue parole, questi termini ci ripresentano il tema classico della bioetica, tante volte affrontato anche in questa rivista: il curante deve **PRENDERE LE DISTANZE** da quella visione di se stesso che, seppur "a fin di bene" (quale bene?), rischia di trasformarlo in un gestore delle vite altrui, finanche dei loro sogni e progetti.

La bioetica propone come obiettivo, come orizzonte a cui tendere, proprio il superamento del paternalismo, che induce i curanti a rapportarsi con i pazienti come con dei figli minori non ancora in grado di darsi responsabilmente obiettivi da raggiungere.

PRENDERE LE DISTANZE dai pazienti, come anche dai figli, permette di lasciarli liberi per poter crescere in autonomia (non necessariamente da soli), diventando protagonisti della propria esistenza: le parole della dottoressa evidenziano che per Paolo, l'autonomia decisionale e l'accettazione della sua malattia sono state precedute da una fase fondamentale così riassumibile: *"Ora invece, da solo, si sente libero di..."*.

A volte i pazienti sono oppositivi, perché cercano di **PRENDERE LE DISTANZE** dalla malattia per affermare sé stessi, perfino negando la realtà (situazione ben descritta nella narrazione della paziente: *"A lungo ho negato a me stessa di essere malata. La Fibrosi c'era, ma era una cosa alla quale non dovevo pensare. Uscivo con il raffreddore, con la bronchite, saltavo le terapie, bevevo drink finché ho iniziato ad avere spesso febbre, affanno e difficoltà respiratoria, a stare davvero male"*).

In questi casi il metro etico del curante segna una **DISTANZA** finalizzata a non confondersi con la persona curata: **PRENDERE LE DISTANZE** serve per poter continuare a fornire al paziente una visione "altra", senza diventare sinonimo di "ergersi a guide esistenziali", possedendo il catalogo del senso della vita. Al curante è richiesto di camminare **CON**, accanto, di fianco, né sopra né sotto, nella consapevolezza del limite non solo delle proprie possibilità, ma anche del limite etico dell'identità professionale (*"ho avuto la sensazione di aver accompagnato qualcuno nel percorso di Vita, speranza ed autonomia"* - afferma la psicologa nella sua narrazione).

Ci sono pazienti che **NON PRENDONO/PRENDONO LE DISTANZE** dalla malattia e delle sue gravose esigenze, e lo fanno aderendo o non aderendo alle terapie.

Ci sono altri che scelgono consapevolmente di **NON PRENDERE LE DISTANZE** dalla Vita, e così cercano di superare i limiti imposti dalla patologia, inseguendo con coraggio ambiziosi progetti, come quello di maternità narrato dalla paziente e dalla psicologa.

Questi percorsi non si presentano quasi mai come rigidamente coerenti. Spesso si verificano dei cambiamenti di rotta causati da fatti che scuotono: *"...la morte di mia madre. Ed è da lì che ho PRESO LE DISTANZE dalla vita sregolata che avevo condotto fino a quel momento, ho guardato in faccia la verità ed ho deciso di fare quanto in mio potere per vivere dignitosamente"*. Qualche volta sono i sentimenti che donano il coraggio di osare: *"Ma il mio "miracolo" è stato conoscere il mio compagno, scoprire l'amore vero, che mi ha dato la spinta giusta per mettere definitivamente da parte la paura, abbassare ogni freno inibitorio e decidere di NON PRENDERE LE DISTANZE anche dalla possibilità diventare madre"*.

Anche i curanti possono scegliere di **PRENDERE LE DISTANZE** dalla realtà, accettando il "gioco" del paziente, diventando suo complice nello "scherzare, sdrammatizzare"; così, insieme, **PRENDONO LE DISTANZE** dalla realtà per non soccombere, per regalarsi energie proprio quando l'unica alternativa sembrerebbe essere quella di arrendersi alla fine ineluttabile.

In questo caso il metro etico ha un'unica giusta misura? Prendersi cura dell'altro in un contesto di verità, non implica violenza e in certi casi **PRENDERE LE DISTANZA** dalla realtà non equivale necessariamente a dare spazio alle bugie.

Troppa complessità per muoversi con regole certe, misure fisse, anche se frutto di numerose esperienze. L'etica non ha copioni già scritti, non ha casi ma storie che necessitano di letture sempre attuali, seppur attraverso sguardi resi ricchi dal passato. Ci sono però anche dei punti fermi, utili per orientarsi, come la stella polare, dei valori efficacemente sperimentati come ricchezza e come tali da onorare, non in astratto, a prescindere dal contesto: *"L'ascolto reciproco è stato un traguardo grande per lei così come per tutti noi dello staff medico. Ci ha insegnato la potenza del dialogo"*; *"Ho cercato di esserci, di sostenerla, di creare uno spazio in cui potesse sentirsi accolta, libera di esprimere le sue emozioni"*; *"in me ha sempre un contenitore infinito dove adagiare le sue emozioni"*.

Lo stesso evento viene narrato dalla paziente con queste parole: *"Il cammino per arrivare a raccontare la mia storia è stato tortuoso e non sarei riuscita a percorrerlo senza la guida costante dei miei medici e dei miei familiari. La mia bussola in questi anni complessi e densi di cambiamenti è sempre stata la mia psicologa"*.

2.2 Conclusione...in fiaba

A conclusione di queste nostre riflessioni sul **PRENDERE LE DISTANZE**, ci viene in aiuto anche un grande filosofo tedesco, Arthur Schopenhauer, che nel XIX secolo elabora un apologo per parlare del rapporto tra individuo e società, conosciuto come "dilemma del porcospino". Questa sua storiella si è diffusa anche al di fuori dei contesti filosofici, in quanto percepita come immagine potente delle dinamiche relazionali quotidiane.

Credo che tale metafora possa risultare utile anche per il nostro scopo: «Una compagnia di porcospini, in una fredda giornata d'inverno, si strinsero vicini, vicini, per proteggersi, col calore reciproco, dal rimanere assiderati. Ben presto, però, sentirono le spine reciproche; il dolore li costrinse ad allontanarsi di nuovo l'uno dall'altro. Quando poi il bisogno di riscaldarsi li portò di nuovo a stare insieme, si ripeté quell'altro malanno; di modo che venivano sballottati avanti e indietro fra due mali, finché non ebbero trovato una moderata distanza reciproca, che rappresentava per loro la migliore posizione. – Così il bisogno di società, che scaturisce dal vuoto e dalla monotonia della propria interiorità, spinge gli uomini l'uno verso l'altro; le loro molteplici

repellenti qualità e i loro difetti insopportabili, però, li respingono di nuovo l'uno lontano dall'altro. La distanza media, che essi riescono finalmente a trovare e grazie alla quale è possibile una coesistenza, si trova nella cortesia e nelle buone maniere. [...] – Con essa il bisogno di calore reciproco viene soddisfatto in modo incompleto, in compenso però non si soffre delle spine altrui. – Colui, però, che possiede molto calore interno preferisce rinunciare alla società, per non dare né ricevere sensazioni sgradevoli» (A. Schopenhauer, *Parerga e Paralipomena*, vol. II, cap. 31, sez. 396, p.884, Ed. Adelphi, 2017).

Passando dal piano della metafora a quello della realtà, il contenuto non cambia, come possiamo constatare attraverso la narrazione della volontaria-paziente: *“L’esperienza mi ha insegnato tante cose, come è giusto che sia. La **DISTANZA** è uno spazio che diamo all’altro, è quindi indice di riconoscimento e rispetto altrui, ma forse quando ho iniziato era più la **paura** di portarmi dietro troppa sofferenza a regolare questa distanza, soprattutto in quelle situazioni in cui il dolore era molto intenso”*.

Auguriamoci che la differenza sia nel finale: i soggetti con “tanto calore interno”, cui fa riferimento Schopenhauer, **PRENDONO LE DISTANZE** dagli altri come soluzione al problema della sofferenza. Ogni volta che questo si verifica in un contesto assistenziale, è come assistere ad una tempesta in mare aperto, in cui il **PRENDERSI CURA** naufraga e il **CURARE** sopravvive.

E di questo è bene essere consapevoli: *“Ho imparato che la cura non è sempre l’eliminazione del problema, a volte la cura è l’accompagnamento e il sollievo che si può donare a chi ne ha bisogno, facendo quindi il meglio possibile in quel momento... Questa consapevolezza anni fa non ce l’avevo”*.

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

NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni



KAFTRIO: QUESTIONI ETICHE DI UN'OPZIONE TERAPEUTICA NON ANCORA PER TUTTI

La bioetica medica ha progressivamente enfatizzato l'importanza di rispettare e incoraggiare l'autonomia decisionale di pazienti e famiglie; requisito fondamentale per perseguire questo obiettivo è che i sanitari riescano a fornire le informazioni più rilevanti in modo comprensibile e accurato, affinché si possa condividere una presa di decisione che sia realmente informata.

Nello specifico, le decisioni molto complesse sullo stato di salute richiedono che i diretti interessati siano al corrente di quali siano opzioni e limiti dei trattamenti disponibili, rischi e benefici, esiti stimati con o senza quel determinato trattamento. Si tratta di poter allineare i trattamenti con gli obiettivi del paziente, i suoi valori, le sue preferenze.

Purtroppo, in particolare nelle situazioni di grave compromissione dello stato di salute, questo non è sempre possibile, per una quantità di motivi: informazione insufficiente dei pazienti, incertezza rispetto ai fattori prognostici e alla risposta individuale ai trattamenti, poca comunicazione circa le preferenze dei pazienti stessi nelle situazioni complesse. La cura delle situazioni cliniche ad alta complessità richiederebbe viceversa che il paziente venga incoraggiato ad esaminare con i clinici le proprie condizioni e l'impatto dei sintomi sulla propria qualità di vita.

Tutto ciò è complicato dal fatto che spesso il decorso di diverse malattie severe rimane in parte imprevedibile, ed è anche per questo che ai clinici è richiesto di saper elicitarle, oltre agli aspetti biomedici, le esigenze del paziente, i suoi valori, le sue caratteristiche di personalità, in modo da poter garantire un trattamento che soddisfi le esigenze, le speranze, le preoccupazioni di quella persona specifica e che garantisca per quanto possibile ciò che lei stessa ritiene essenziale per sé e per mantenere una buona qualità di vita.

L'arrivo del triplice modulatore Kaftrio ha posto alcuni ulteriori problemi di ordine etico ai clinici, in particolare nei casi in cui la malattia sia già clinicamente avanzata, il paziente sia un minore o sussistano caratteristiche di fragilità psicosociale del nucleo familiare. Allo stato attuale si pone ad esempio il dilemma rispetto a quale tra due possibili opzioni terapeutiche (trapianto polmonare o modulatore) prediligere, considerato che non sono ancora disponibili dati longitudinali di esito del Kaftrio®, in particolare rispetto alla somministrazione in uno stadio già avanzato di malattia.

La mancanza di dati certi sugli effetti a medio-lungo termine pone ai clinici, che giocano un ruolo di facilitatori e guide nel processo di presa di decisione, un problema di comunicazione e di orientamento delle scelte laddove si decida di promuovere un'opzione terapeutica piuttosto che un'altra.

Un altro tema di ordine etico (oltre che di politica economico-sanitaria) riguarda l'approccio a tutti quei pazienti che hanno mutazioni diverse da F508del e dalle mutazioni di gating (circa il 30% delle persone con FC residenti in Italia) e che ad oggi non risultano candidabili alla prescrizione di Kaftrio, con l'unica eccezione delle somministrazioni off-label.

Rispetto a quest'ultimo tema ci siamo confrontati con Antonella, paziente di 44 anni affetta da Fibrosi Cistica e che nel 2014, per le gravissime condizioni cliniche, è stata sottoposta a trapianto polmonare e che ha condiviso insieme ai suoi curanti la decisione di non procedere al momento con l'assunzione del modulatore, per quanto portatrice della mutazione F508del.

L'arrivo di Kaftrio è stato accolto con speranza ed entusiasmo dai pazienti portatori di almeno una mutazione F508del, ma non dobbiamo dimenticare che in Italia esiste un'ampia percentuale di pazienti FC a cui è preclusa la prescrizione di questo farmaco.

In attesa dei risultati sulla sicurezza e la farmacodinamica di Kaftrio anche sui pazienti non candidabili all'uso del modulatore, tanti pazienti non possono quindi giovare dei suoi potenziali benefici.

Sono Antonella, vivo a Reggio Emilia ed ho 44 anni; l'arrivo del Kaftrio è stato un evento che ha cambiato radicalmente la vita dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica. Le prospettive sono finalmente cambiate.

Io sarei portatrice della mutazione idonea all'assunzione del modulatore, ossia la F508del, ma non posso assumerlo in quanto nel 2014 a causa delle condizioni terminali della mia malattia sono stata sottoposta a trapianto bipolmonare in urgenza ed ora, non essendoci studi in merito e date le condizioni di benessere di cui godo, non sono candidata all'assunzione di Kaftrio. Nella mia mente si sono accumulati molti pensieri in questi anni, il primo dei quali è stato: accidenti, se avessi resistito un po' di più, o se il Kaftrio fosse arrivato prima... Forse non sarebbe stato necessario un trapianto, non avrei sottoposto la mia famiglia, mio marito ad una sofferenza così grande come quella di affrontare un intervento così complesso e così incerto, che cambia radicalmente la vita di tutte le persone coinvolte e che lascia cicatrici profonde che restano per sempre.

Rispetto a questa tema come sono stati per lei il confronto e la comunicazione con gli operatori sanitari? Ha sentito di ottenere risposte adeguate e che chiarivano tutti i suoi dubbi?

Dopo l'uscita del farmaco ed il diffondersi degli ottimi risultati diversi interrogativi mi hanno spinto a confrontarmi con i medici sull'ipotesi di assumere o meno il modulatore, in quanto le domande restano tante. Mi sono chiesta ad esempio se potrei migliorare il mio stato pancreatico, e di conseguenza assumere meno insulina, migliorare lo stato del fegato e dell'intestino, ridurre la sudorazione salata, aspetto che negli anni a volte mi ha messo a disagio.

Il confronto con i sanitari è sempre stato aperto e costruttivo, mi hanno fatto capire che non essendoci dati certi rispetto alla possibile interazione del modulatore con i farmaci antirigetto non ritenevano auspicabile che io lo provassi, spiegandomi che la cosa più importante nel mio caso è il buon funzionamento polmonare, che ora dopo il trapianto è effettivamente garantito.

Hanno insomma valutato che fosse preferibile non rischiare ed io sono d'accordo con loro al cento per cento. La porticina però rimane sempre aperta.

In che modo le sue caratteristiche di personalità incidono, nel bene e nel male, nella sua esperienza di paziente che al momento non può avere accesso ad una importante opzione terapeutica?

Non sono preoccupata per il fatto di non poterlo assumere, le motivazioni ci sono e sono più che giustificate, ho da sempre un carattere solare e spontaneo, prendo quello che viene con pazienza e gratitudine. Guardo al futuro e mi accontento di quello che sono e che ho. Che è tantissimo.

Nelle situazioni sfidanti il supporto delle persone significative e che in qualche modo si prendono cura di noi ha una grande importanza; in che modo l'aiuto e l'empatia di chi le è accanto, ma anche le loro stesse fatiche e preoccupazioni condizionano ogni giorno la sua capacità di far fronte a questa situazione tutt'ora di incertezza terapeutica?

Le persone che mi sono vicine, gli amici, la mia famiglia e la mia mamma, sono per me un supporto fondamentale; lo sono stati nel momento peggiore, in particolare è anche grazie a mio marito Corrado, alla sua sofferenza, al suo supporto costante, ma anche alla gioia nei suoi occhi anche quando motivi di gioire non ce n'erano più, che sono riuscita a resistere e sono ancora qui. Tutti loro sono concordi nel non rischiare una cura che potrebbe non essere ideale per me. Va bene sfidare la sorte, ma penso che una volta basti.

Nella sua esperienza personale che cosa l'ha aiutata di più a superare i momenti di maggiore difficoltà e cosa viceversa ha rischiato di inasprirei?

La risposta alla domanda precedente dice già tutto, ho avuto tanta, tantissima fortuna. Che io ricordi non c'è stato nessun momento particolare, ad eccezione forse di un'adolescenza un po' disastrosa, che abbia inasprito il mio percorso di vita e di malattia. Il Cocco (mio marito), il suo sorriso, l'empatia, il pensare che ci può essere sempre qualcosa di peggio, mi hanno sempre aiutata ad essere positiva.

In che misura la dimensione spirituale (non intesa in senso religioso ma in termini di attribuzione di significato alla sofferenza e di valutazione di priorità e valori personali) le è di supporto?

Come detto prima, l'empatia e la sofferenza mi hanno resa molto sensibile ma anche forte nell'affrontare con ottimismo tutto ciò che capita.

Sono molto fortunata: l'amore, inteso in senso lato, ha sempre avuto un ruolo fondamentale e da questo ho tratto beneficio e ristoro nei momenti più duri, e mi impegno a cercare di restituire quello che mi viene donato in tutti i campi della vita.

Per me quella terapeutica è una scelta un po' "obbligata" ma ci tengo a porre l'attenzione su tutti quei pazienti che non possono assumere il farmaco perché non candidabili a causa delle loro mutazioni. In questo caso è molto diverso, i risvolti psicologici e fisici sono molto pesanti, si sentono spaventati, abbandonati, le domande che si fanno sono tantissime e legittime: ma per noi?! Quando arriverà? Quanto ci vorrà? Chiedono a gran voce di poterlo provare sulla loro pelle senza paura, in quanto le evidenze scientifiche dimostrano che il modulatore è efficace anche in presenza di mutazioni diverse dalla F508del.

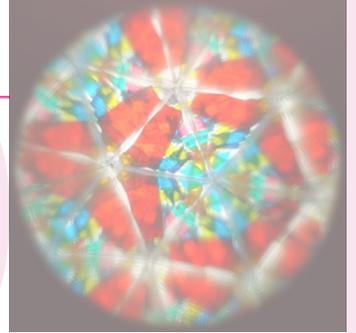
Io sono con loro, ho lasciato per strada tanti amici importanti e tanti pezzi del mio cuore sono volati via, vorrei tanto che questo non succedesse più.

Tanti passi sono stati fatti e si stanno facendo ma bisogna agire in fretta perché ogni giorno con la Fibrosi Cistica è molto faticoso.

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

Bibliografia

- Rosa WE et al. Advance Care Planning in Serious Illness: A Narrative Review. *J Pain Symptom Manage.* 2023 Jan;65 (1): e 63-e78
- Breuer O et al. Ethical Dilemma: Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor or Lung Transplantation in Cystic Fibrosis and End-Stage Lung Disease? *Chest.* 2022 Mar;161(3):773-780



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

INHALED MRNA THERAPY FOR TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS: INTERIM RESULTS OF A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE I/2 CLINICAL STUDY

Rowe SM, Zuckerman JB, Dorgan D, Lascano J, McCoy K, Jain M, Schechter MS, Lommatzsch S, Indihar V, Lechtzin N, McBennett K, Callison C, Brown C, Liou TG, MacDonald KD, Nasr ZS, Bodie S, Vaughn M, Meltzer EB, Barbier AJ

J Cyst Fibros 2023; 22:656-664 (doi: 10.1016/j.jcf.2023.04.008)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

L'articolo riporta i risultati ad interim dello studio RESTORE-CF uno studio di fase I-2 condotto negli Stati Uniti tra maggio 2018 e febbraio 2021. Si tratta del primo trial su uomo e su pazienti di MRT5005, un mRNA biosintetico con ottimizzazione dei codoni codificante per CFTR, prodotto per essere nebulizzato come aerosol protetto da nanoparticelle lipidiche.

Lo studio è stato disegnato come randomizzato, controllato con placebo in doppio cieco e consisteva di 3 parti: la parte A con dosi singole incrementali (8-16-20-24 mg), la parte B con multiple dosi incrementali (5 dosi settimanali con 4 dosaggi, 8-12-16-20 mg), la parte D con dosi giornaliere ripetute (4 mg al giorno per 5 volte).

L'analisi ad interim ha riguardato i dati e le osservazioni raccolti nel primo mese successivo all'ultima dose assunta dai pazienti.

L'obiettivo primario è stato la sicurezza e la tollerabilità di MRT5005.

Sono stati inclusi e randomizzati 42 pazienti con ppFEV1 tra 50 e 90, con due mutazioni severe di classe I e/o II (31 pazienti trattati con MRT5005, 11 pazienti con placebo, Tabella I)..

Il trattamento concomitante con la triplice combinazione di modulatori è stato consentito nella parte D, mentre lumacaftor/ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor sono stati consentiti durante tutte le parti.

Demographics.

Characteristic	MRT5005 (n = 31)	Placebo (n = 11)
Age, mean (SD)	27.8 (7.41)	29.3 (13.27)
Sex, n (%)		
Female	17 (54.8)	6 (54.5)
Race, n (%)		
White	31 (100)	10 (90.9)
Black or African-American	0	1 (9.1)
Genotype		
Class I/Class I	2 (6.5)	3 (27.3)
Class I/Class II	8 (25.8)	5 (45.5)
Class II/Class II	20 (64.5)	3 (27.3)
Class II/Undetermined ^a	1 (3.2)	0
CFTR modulator use at baseline, n (%)	19 (61.3)	4 (36.4)
Percent predicted FEV ₁ at baseline, n (%) ^b		
< 70	20 (64.5)	7 (63.6)
≥ 70	11 (35.5)	4 (36.4)

Tabella 1

Sono stati riportati 249 eventi avversi (AE) in 29 pazienti trattati con MRT5005, e 48 in 10 pazienti in placebo. Il gruppo trattato ha riportato più eventi di tipo moderato (Tabella 2). Un singolo evento avverso grave (SAE) potenzialmente correlato al trattamento è stato riportato (esacerbazione severa 23 giorni dopo la singola dose incrementale da 20 mg). Gli AE più frequentemente osservati sono stati tosse, cefalea, piressia, brividi, *discomfort* toracico, esacerbazione respiratoria e wheezing.

Vi è stata interruzione anticipata del trattamento in 4 partecipanti (nel gruppo MRT5005 2 partecipanti hanno interrotto a causa di AE, 1 a causa della pandemia; nel gruppo placebo vi è stata una sola interruzione a causa della pandemia).

Sono state riportate 14 reazioni febbrili in 10 partecipanti, tutti del gruppo di trattamento, soprattutto ad alto dosaggio. Sono state riportate inoltre 2 reazioni di ipersensibilità di grado moderato, non associate ad anomalie laboratoristiche.

Dal punto di vista farmacocinetico è stata indagata la presenza su sangue del mRNA e di uno dei lipidi protettivi; occasionalmente entrambi sono stati riscontrati in 14 partecipanti. Il ritrovamento di mRNA o di uno dei lipidi in circolo non è risultata associata alle reazioni febbrili o di ipersensibilità.

Non è stata evidenziata immunogenicità al CFTR con sporadici riscontri di anticorpi e cellule T attivate, anche nel gruppo placebo o al baseline.

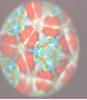
Un pannello di markers infiammatori è stato aggiunto al protocollo dopo l'osservazione di reazioni febbrili in alcuni partecipanti, ma nessun pattern infiammatorio è stato evidenziato.

Le spirometrie seriate eseguite nelle diverse coorti di trattamento non hanno mostrato effetto costante e coerente sul ppFEV₁.

Safety overview of RESTORE-CF.

TEAE through 1 Month Post-Dose ^a	Pooled MRT5005 (n = 31)		Pooled Placebo (n = 11)	
Patients with any TEAE	29 (93.5)		10 (90.9)	
Mild, n (%)	11 (35.5)		7 (63.6)	
Moderate, n (%)	16 (51.6)		3 (27.3)	
Severe^b, n (%)	2 (6.5)		0 (0.0)	
Patients with serious TEAE^c, n (%)	1 (3.2)		0 (0.0)	
Patients with TEAE Leading to Discontinuation, n (%)	2 (6.5)		0 (0.0)	
TEAE by Preferred Term (with ≥ 10 events in Pooled MRT5005 group)	Number of Events	Patients n (%)	Number of Events	Patients n (%)
Cough	29	16 (51.6)	3	2 (18.2)
Headache	26	16 (51.6)	2	2 (18.2)
Pyrexia	15	9 (29.0)	0	0 (0.0)
Chills	14	10 (32.2)	0	0 (0.0)
Chest Discomfort	11	4 (12.9)	1	1 (9.1)
Pulmonary Exacerbation	10	9 (29.0)	1	1 (9.1)
Wheezing	10	6 (19.4)	2	2 (18.2)

Tabella 2



Commento del clinico

La possibilità di veicolare mRNA codificante per CFTR alle cellule epiteliali rappresenta un obiettivo di primario interesse alla luce del segmento di pazienti FC che non ha mutazioni tali da consentire il trattamento con i modulatori.

Il limite intrinseco dato dall'instabilità di mRNA è recentemente stato superato dall'introduzione nella formulazione di nanoparticelle lipidiche protettive; l'espressione della proteina resta comunque transitoria e di fatto l'ulteriore limite di questa metodica è la necessità di ripetute dosi.

Si tratta del primo trial su uomo e su pazienti affetti da FC con MRT5005, precedentemente studiato in vitro e in vivo in roditori non FC e in primati non umani ottenendo l'espressione di CFTR nelle vie aeree prossimali e distali, e in cellule embrionali renali con espressione di CFTR; nelle cellule bronchiali umane di pazienti FC non vi era stata invece sostenuta risposta al trattamento.

Quello proposto, è un trial ibrido tra fase 1 e fase 2, coinvolgente volontari affetti da FC, non soggetti sani, avente come obiettivo la sicurezza e la tollerabilità, con valutazione di diversi livelli di dosaggio.

Inizialmente era stata prevista una valutazione anche di efficacia (valutazione di CFTR mRNA esogeno e dell'espressione di CFTR nelle cellule epiteliali raccolte e coltivate tramite broncoscopia); questa parte dello studio non è però stata condotta per rapporto rischio-beneficio considerato sfavorevole in questa epoca precoce di sviluppo del medicinale.

Il trial è stato disegnato per studiare la somministrazione singola di 6 dosaggi crescenti, la somministrazione di multipli dosaggi crescenti e la somministrazione singola giornaliera di un singolo dosaggio, con un follow up previsto fino a un anno; si è scelto però di dare un report ad interim dopo il primo mese dopo l'ultima dose assunta per evitare, secondo le intenzioni degli autori, eventi confondenti stocastici.

Le misure di *outcome* scelte sono volte a indagare la sicurezza e la tollerabilità di MRT5005. Gli eventi avversi di tipo moderato o severo sono stati più prevalenti nel gruppo dei trattati; l'unico evento avverso grave si è verificato nel gruppo dei trattati. Tra gli eventi più frequentemente riportati, gli unici avvenuti esclusivamente nel gruppo dei trattati sono stati la reazione febbrile e i brividi.

La reazione febbrile non era stata prevista dagli autori in base agli studi preclinici di tossicità, tant'è che il pannello di indagini infiammatorie è stato approntato in corsa dopo le prime reazioni, con emendamento del protocollo. I dati risultanti non hanno mostrato pattern di anomalie, forse anche a causa di questo ritardo, e dell'utilizzo di una misura puntuale e non seriata delle citochine. Si è trattato di una reazione più frequente a dosaggi maggiori del farmaco, quindi questo aspetto meriterà ulteriori verifiche in ambito preclinico e tossicologico per ottimizzare la formulazione.

Vi sono state inoltre due reazioni di ipersensibilità in un paziente a distanza di 2 ore dalla dose singola di 20 mg e in un altro paziente dopo la terza dose ripetuta da 4 mg. In questi due casi il dosaggio più elevato non contribuisce a spiegare l'evento avverso, che non si è mostrato comunque correlare a riscontro di anticorpi o cellule T attivate in risposta al farmaco. Gli anticorpi e cellule T attivate contro componenti del farmaco sono però stati evidenziati anche al baseline e in alcuni pazienti trattati con placebo, ad indicare che il test va sicuramente ottimizzato.

La spirometria non ha evidenziato broncospasmo nei partecipanti.

Pur con i limiti riportati e con la necessità di valutare *outcome* di efficacia, una volta ottimizzata la formulazione con verifiche pre-cliniche di tossicità, questo trial resta di fatto un passo nella direzione della terapia con mRNA per CFTR.

Francesca Lucca, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale Maggiore di B. Trento, Verona
(francesca.lucca@aaovr.veneto.it)

Il commento del metodologo

Lo studio, non semplice da seguire per i complicati aspetti organizzativi, sembra ben costruito. Si segnala la mancanza di un paragrafo di spiegazione della scelta della numerosità campionaria, anche nel materiale supplementare; salvo poi dire in discussione "due to limited sample size...".

Vorrei concentrarmi sulla tabella 2, che riporta i principali effetti avversi riscontrati in entrambi i gruppi. Questa tabella si limita a elencare le frequenze assolute (n° di casi) e relative ($100 \times n. \text{casi} / \text{totale dei trattati}$). La tabella che segue presenta anche i **limiti di confidenza** di queste frequenze (elaborazioni personali; limiti di confidenza esatti al 95%):

Pooled MRT5005 (n = 31)				Pooled Placebo (n = 11)			
TEAE through 1 Month Post-Dose	Patients n	(%)	95% I C	Patients n	(%)	95% I C	
Patients with any TEAE	29	93,5	(da 78,6 a 99,2)	10	90,9	(da 58,7 a 99,8)	
Mild	11	35,5	(da 19,2 a 54,6)	7	63,6	(da 30,8 a 89,1)	
Moderate	16	51,6	(da 33,1 a 69,9)	3	27,3	(da 6,0 a 61,0)	
Severe	2	6,5	(da 0,8 a 21,4)	0	0,0	(da 0,0 a 28,5)	
Patients with serious TEAE c	1	3,2	(da 0,1 a 16,7)	0	0,0	(da 0,0 a 28,5)	
Patients with TEAE Leading to Discontinuation	2	6,5	(da 0,8 a 21,4)	0	0,0	(da 0,0 a 28,5)	

TEAE by Preferred Term (with ≥ 10 events in Pooled MRT5005 group)							
Patients n	(%)	95% I C		Patients n	(%)	95% I C	
Cough	16	51,6	(da 33,1 a 69,9)	2	18,2	(da 2,3 a 51,8)	
Headache	16	51,6	(da 33,1 a 69,9)	2	18,2	(da 2,3 a 51,8)	
Pyrexia	9	29,0	(da 14,2 a 48,0)	0	0,0	(da 0,0 a 28,5)	
Chills	10	32,3	(da 16,7 a 51,4)	0	0,0	(da 0,0 a 28,5)	
Chest Discomfort	4	12,9	(da 3,6 a 29,8)	1	9,1	(da 0,2 a 41,3)	
Pulmonary Exacerbation	9	29,0	(da 14,2 a 48,0)	1	9,1	(da 0,2 a 41,3)	
Wheezing	6	19,4	(da 7,5 a 37,5)	2	18,2	(da 2,3 a 51,8)	

Si nota l'ampiezza notevole degli intervalli (dovuti allo scarso numero di soggetti studiati). Ad esempio: una frequenza di "Severe TEAE" pari a 2 casi su 31 ha un I.C.95 che arriva al 21,4%!

Nelle figure qui di seguito, tali intervalli vengono rappresentati graficamente.

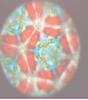


Sembrirebbe imperativo riportare in questo genere di studi non solo la stima puntuale della frequenza degli eventi, ma anche i limiti dell'Intervallo di Confidenza di tale stima.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

Il commento del ricercatore-specialista

Negli ultimi anni, con l'avvento dei vaccini a RNA (COVID-19), è cresciuto l'interesse per lo sviluppo di possibili terapie basate sull'uso di molecole di RNA. Queste terapie sono potenzialmente un armamentario aggiuntivo per la cura della Fibrosi Cistica, in particolare quando questa patologia è causata da mutazioni di classe I prive attualmente di cure farmacologiche approvate. Diversi approcci sono allo studio per l'utilizzo di molecole di RNA per correggere il difetto genetico di base. Tra questi



L'RNA *editing* è un nuovo strumento che mira a modificare la singola base di un codone di stop prematuro (PTC) e ripristinare il senso corretto del 'messaggio' e quindi una proteina CFTR funzionante. Negli ultimi anni sono stati descritti differenti metodi di *editing* dell'RNA sito-specifico (REPAIRv2, mini xABE e RESTORE) che utilizzano specifici enzimi cellulari per correggere la base sbagliata dell'RNA messaggero bersaglio, lasciando il DNA intatto, in modo da ripristinare la corretta sequenza codificante. La ripetuta somministrazione necessaria per mantenere la correzione dell'RNA messaggero da parte dell'RNA *editing* può essere vista come uno svantaggio. In realtà la sua natura transitoria limita grandemente eventuali effetti collaterali negativi come quelli che possono verificarsi con l'*editing* genomico che risultano in una modifica permanente dell'informazione genetica dell'individuo. L'RNA *editing* apre dunque un ventaglio di opportunità per terapie innovative, anche se alcuni ostacoli devono essere superati con molti laboratori e aziende biotecnologiche impegnati in questa direzione, per trasferire il potenziale terapeutico dell'RNA *editing* ai pazienti.

Un altro metodo basato su RNA utilizza molecole di RNA di trasporto (tRNA) modificate per correggere la lettura del codone di stop prematuro presente sull'RNA messaggero (mRNA). L'utilizzo di RNA messaggero come approccio terapeutico si basa sul fatto che anche un RNA messaggero esogeno può essere tradotto nella cellula bersaglio e produrre una proteina intera e funzionante. Oltre ai vaccini per il COVID-19 questa metodica è stata utilizzata per indurre una risposta immunitaria specifica e distruggere cellule tumorali di melanoma.

In ultimo è stato descritto l'utilizzo dell'intero RNA messaggero del gene CFTR incapsulato in particelle lipidiche per la correzione di qualsiasi mutazione del gene CFTR. Questi ultimi due approcci, tRNA modificati e mRNA, sono attualmente studiati da diverse aziende negli Stati Uniti (tra queste ReCode Therapeutics e VERTEX) finanziate dalla fondazione Fibrosi Cistica statunitense.

Comunque diversi aspetti sono ancora da definire per l'utilizzo in clinica di questi potenziali approcci terapeutici che hanno mostrato efficacia in vari studi preclinici. In questo percorso si inserisce l'articolo di S.M. Rowe et al. sugli effetti di medio termine della somministrazione di RNA messaggero del gene CFTR in pazienti adulti con Fibrosi Cistica. Lo studio in doppio cieco, è stato condotto in USA su un numero limitato di pazienti adulti (42) con mutazioni di classe I e II nel gene CFTR, a cui è stato somministrato per aerosol la formulazione di RNA messaggero chiamata MRT5005 (31 pazienti) o placebo (11 pazienti). Il *trial* di fase I-2 mirava a valutare il profilo di sicurezza e confermare i risultati positivi osservati in cellule in vitro e in vivo, ma non in cellule bronchiali da pazienti FC. MRT5005 somministrato su base giornaliera o settimanale e a dosi crescenti appare ben tollerato. Comunque alcuni partecipanti al *trial* hanno mostrato reazioni febbrili, nausea e vomito risolti in un paio di giorni. Complessivamente dai dati dello studio non sono confermati i risultati positivi osservati in studi preclinici in animali sani e in cellule in coltura. Ciò potrebbe essere attribuito alla presenza di muco che ostacola la penetrazione nelle cellule bronchiali o alla formulazione delle particelle lipidiche necessarie alla veicolazione di MRT5005. Sebbene a oggi la veicolazione efficiente e specifica ad alcuni organi bersaglio rimane ancora problematica i molti vantaggi delle cosiddette 'RNA drugs' e gli sforzi della comunità scientifica, fanno ben sperare nel loro sviluppo e di metodi sempre più efficienti e specifici per la loro veicolazione. Riguardo questo aspetto l'azienda ReCode Therapeutics (USA) vanta il possesso di formulazioni di particelle lipidiche (SORT, Selective Organ Targeting) altamente specifiche per veicolare RNA ai tessuti colpiti in Fibrosi cistica.

Aldo Di Leonardo, Dipartimento STEBICEF, Università di Palermo
(aldo.dileonardo@unipa.it)

EFFECT OF AIRWAY CLEARANCE THERAPIES ON MUCOCILIARY CLEARANCE IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Trimble A, Zeman K, Wu J, Ceppe A, Bennett W, Donaldson S

PLoS ONE 2022; 17(5):e0268622 (doi: 10.1371/journal.pone.0268622)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

L'articolo riporta i dati relativi a uno studio crossover pilota condotto al Centro adulti dell'Università del North Carolina nel 2017. Nello studio, disegnato come un crossover multiplo in open, sono stati arruolati 10 pazienti adulti con ppFEV1 >30%, che non si trovassero in stato di gravidanza o che avessero avuto un'esacerbazione respiratoria nelle ultime 4 settimane.

Nello specifico veniva prevista una visita di screening, cui seguivano 4 visite di studio, distanziate 3-21 giorni; durante la prima visita venivano eseguiti come tecnica di drenaggio delle espirazioni forzate e tosse (2 espirazioni forzate da capacità polmonare totale a volume residuo, seguite da tosse ed espettorazione ripetute per 6 volte); in ciascuna delle 3 visite successive veniva eseguita secondo uno schema di randomizzazione, una tecnica di drenaggio diversa abbinata alle espirazioni forzate: con strumento Aerobika® (pressione positiva espiratoria oscillante OPEP), strumento Vest® (oscillazione ad alta frequenza

della parete toracica HFCWO), strumento Power Plate® (vibrazione corporea WBV). Il controllo era rappresentato dalla sola esecuzione delle espirazioni forzate.

Durante la visita il paziente inalava un radiotracciante marcato con Tc^{99m} nebulizzato; nei successivi 274 minuti venivano somministrate due sessioni da 34 minuti di fisioterapia con la tecnica selezionata (6 cicli di utilizzo dello strumento di 4 minuti, seguiti da due manovre di espirazione forzata, seguita da tosse ed espettorazione e da due minuti di acquisizione delle immagini tramite gamma scintigrafia).

L'outcome primario è stato la clearance mucociliare (MCC) media (di 2 misure) misurata tramite la percentuale di clearance dell'attività di Tc^{99m} dall'intero polmone destro dopo 274 minuti dall'inalazione (ave274Clr). Outcome secondario è stata la MCC dell'intero polmone in 90 minuti (corrispondente a una sessione di drenaggio da 34 minuti e ai tempi di acquisizione delle immagini e analisi), la MCC delle regioni di interesse periferico e centrale e gli indici di deposizione dell'isotopo.

Sono stati inoltre misurati prima e dopo l'esecuzione del drenaggio, a ciascuna visita, FeNO e il livello di diversi metaboliti nel condensato dell'aria esalata.

Il pannello B della figura 2 riporta graficamente l'outcome primario, mentre il pannello A riporta la curva della % di clearance rapportata al tempo: non si evidenziano differenze tra i diversi metodi di drenaggio studiati. Anche la comparazione appaiata tra le diverse tecniche e il baseline costituito dal drenaggio tramite espirazione forzata e tosse non osserva differenze. Non si sono evidenziate differenze nella deposizione dell'isotopo tra le diverse visite di studio che potessero confondere l'interpretazione dell'outcome primario.

La misurazione del FeNO non è stata condotta in un numero sufficiente di campioni per raggiungere la significatività; gli autori segnalano comunque un piccolo decremento del valore di FeNO dopo il drenaggio. L'analisi del condensato dell'aria esalata ha mostrato un decremento di adenosina, nicotinamide e fenilalanina; il decremento viene riportato come di minima portata per cui gli autori ritengono di mettere in dubbio la veracità di questo risultato vista la difficoltà di interpretazione di segnali deboli con molte variabili in esame. Un decremento di portata maggiore è stato invece visto nei livelli di lattato.

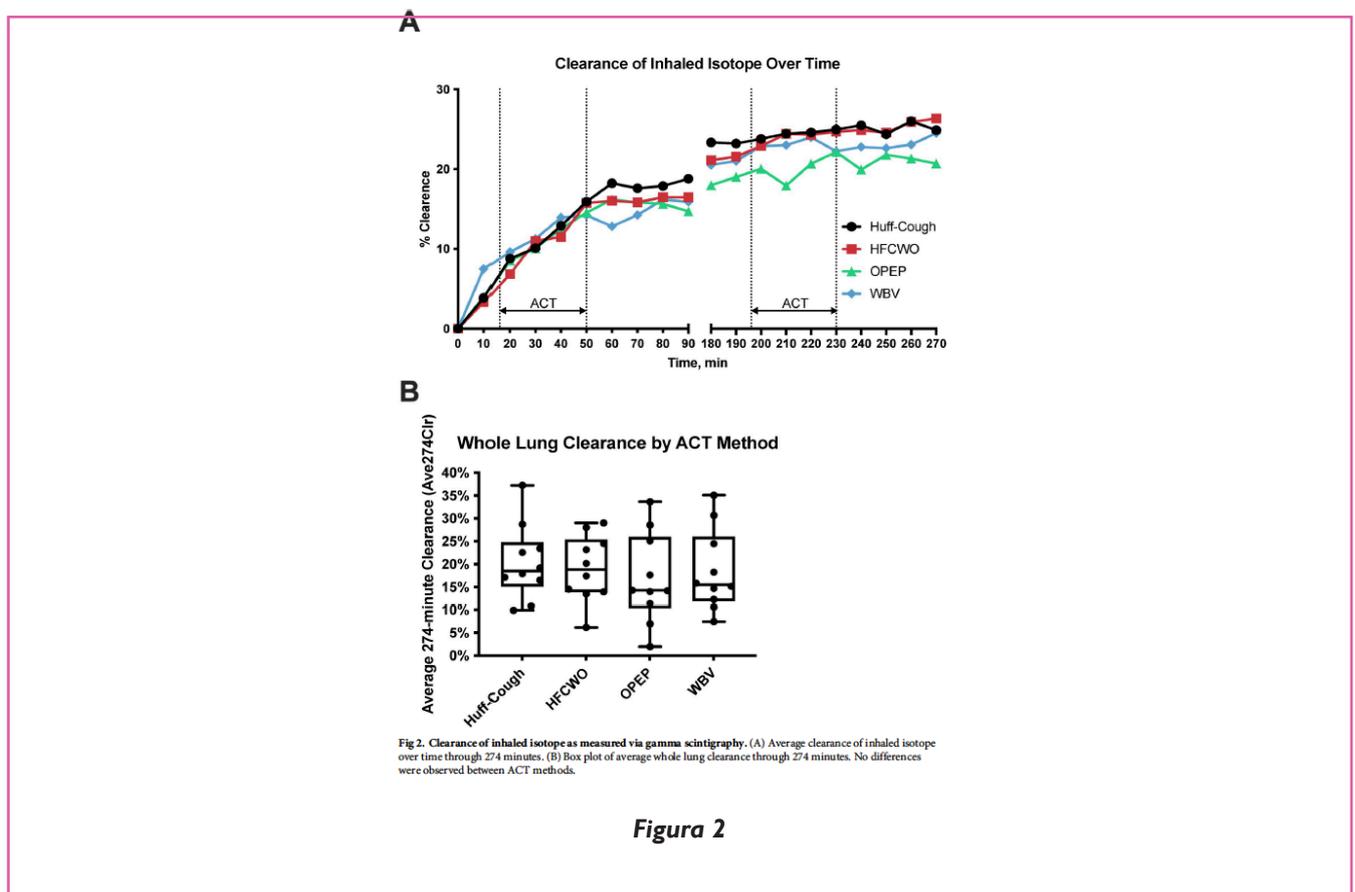


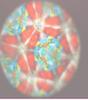
Figura 2

Commento del clinico

Si tratta di uno studio pilota con disegno di studio rigoroso, con numerosità molto piccola, che si inserisce nel panorama dei pochi studi volti a decretare la superiorità di una tecnica di drenaggio sulle altre, aggiungendo però forse poco a quanto già conosciuto sull'argomento.

Lo studio della clearance del tracciante radiomarcato non sembra differire tra le tecniche studiate: nello studio, infatti, nessuna delle tecniche studiate sembra portare ad un aumento dell'effetto dato dalla espirazione forzata e tosse da sola.

La possibilità che le tecniche di drenaggio usate non portino beneficio aggiuntivo alle manovre di espirazione forzata e tosse da sola è una conclusione alla quale per diversi motivi è pericoloso giungere. Il campione piccolo è indubbiamente un limite, come anche l'eterogeneità delle condizioni di tale campione (ppFEV1 range 32-113), che non rende generalizzabile il dato. La mancanza dei dati sul peso/volume dell'escreato non consente di avere un quadro della malattia respiratoria, né di poter interpretare il dato sulla clearance qui misurato.



Gli autori stessi aprono una possibilità di dubbio sull'appropriatezza della tecnica utilizzata per misurare la MCC e sul timing dell'acquisizione delle immagini. Il tracciante si deposita infatti nelle aree ventilate, ma in questo modo non vi può essere stima dell'effetto delle tecniche di drenaggio sull'apertura di vie aeree ostruite da minuti tappi di muco al momento dell'inalazione. Manca nello studio, inoltre, un vero baseline, con la clearance del tracciante spontanea.

Non è poi chiaro se i pazienti conoscessero già tutte le tecniche eseguite o se abbiano avuto un'istruzione solo al momento della visita di screening; sappiamo bene che l'esperienza della tecnica di drenaggio può aiutare il paziente a sentire fiducia e ad adattarsi con coinvolgimento e consapevolezza.

Sicuramente la lente attraverso la quale le metodiche sono presentate e studiate è quella della visione statunitense; vengono infatti confrontate le due tecniche più diffuse negli USA (OPEP e HFCVO) con la espirazione forzata e tosse da sola ed uno strumento commerciale non primariamente destinato alla fisioterapia (WBV). Ciò rende meno generalizzabile alla nostra popolazione di pazienti i risultati ottenuti.

Le indagini sulle molecole all'interno del condensato dell'esalato hanno natura speculativa. L'ipotesi degli autori che lo stress sulla parete delle vie aeree portato dalle diverse tecniche di drenaggio potesse aumentare il rilascio di ATP e l'aumento dei metaboliti purinici, non trova prova nello studio; viceversa, le molecole sembrano diminuire. La diminuzione del lattato speculativamente potrebbe per gli autori rappresentare una migliore aerazione delle vie aeree con un'attività metabolica aerobica conseguente alla rimozione da parte del drenaggio di tappi mucosi.

In conclusione, l'articolo appare come un esercizio di stile, ben condotto, ma per i motivi sopraspecificati non può portare a modifiche delle nostre attuali indicazioni alla fisioterapia respiratoria

Francesca Lucca, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale Maggiore di B. Trento, Verona
(francesca.lucca@aaovr.veneto.it)

Il parere del metodologo

Come è noto, il disegno crossover (applicato in questo studio) è un disegno sperimentale nel quale i soggetti arruolati sono sottoposti a tutti i trattamenti allo studio (in questo caso tre) secondo una sequenza casuale. I pazienti possono essere randomizzati a diverse sequenze di trattamento e sono possibili anche disegni più complessi (molteplicità di periodi e sequenze).

Il grande vantaggio del disegno crossover è il fatto che ogni soggetto fa da controllo di sé stesso, eliminandosi così una gran parte dei fattori di variabilità legati alla differente composizione dei gruppi di pazienti. Il disegno crossover è possibile solo per alcune condizioni, come le malattie croniche non guaribili; tra un periodo terapeutico e l'altro è necessaria la sospensione del trattamento studiato per evitare interferenze tra i diversi trattamenti (*washout*).

Nel caso qui studiato, 10 soggetti sono stati randomizzati a tre diverse sequenze, tre periodi di trattamento senza replica.

- 3 soggetti sono stati avviati per randomizzazione alla sequenza OPEP – WBE – HFCWOV
- Altri 3 sono stati sotto posti in sequenza a WBE – HFCWOV - OPEP
- Gli altri 4 a HFCWOV - OPEP – WBE.

Solitamente vengono utilizzate le stime di differenti fattori potenzialmente in grado di influire sul risultato, in particolare:

- l'effetto periodo (talvolta le cose vanno meglio nel primo piuttosto che nel secondo o nel terzo, indipendentemente dal trattamento somministrato)
- l'effetto sequenza (la sequenza con cui vengono somministrate le diverse terapie può di per sé influire sul risultato)
- l'effetto trattamento (quello che il ricercatore spera di far emergere)

Nel nostro caso, a dispetto della complicatezza della rilevazione degli *outcome* e della sofisticatezza dell'analisi statistica, l'estrema scarsità di soggetti non fa emergere alcun risultato di rilievo. Gli autori avevano denominato "pilota" il loro studio. Ma resta una certa convinzione che certi interventi potrebbero (dovrebbero?) essere testati su un numero decisamente più consistente di soggetti, per sperare di osservare un minimo effetto.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

Il commento del ricercatore-specialista

Le tecniche per mobilizzare le secrezioni bronchiali (*airway clearance techniques* – ACT) sono una complessa sequenza di posture, tecniche ed impiego di diversi strumenti, dai più semplici ai più sofisticati. Per esemplificare, una ACT consiste di manovre per rimuovere le secrezioni dalle piccole vie aeree verso quelle medie e centrali e di una o più manovre di espirazione forzata + tosse (o solo tosse) per rimuovere le secrezioni dalla trachea e perciò indurre l'espettorazione delle stesse.

L'effetto detergente della tosse è noto: la rimozione delle secrezioni è legata agli alti flussi espiratori prodotti dalla contrazione dei muscoli espiratori, dalla semichiusura della glottide e dalla compressione dinamica delle vie aeree, quando la pressione intratoracica diventa molto positiva (1, 2). L'espirazione forzata, per gli anglosassoni *huff* o *huffing*, avviene con gli stessi meccanismi, ma è modulata dall'individuo e prolungata quanto più è possibile come singola manovra.

Le diverse ACT sfruttano diversi principi di fisiopatologia polmonare per ottenere una detersione delle vie aeree più periferiche: non entriamo nel merito di questi principi, tutti con un loro preciso razionale fisiopatologico. Se si vuole comparare delle ACT tra loro considerando i risultati ad immediato e breve termine, è importante standardizzare la componente di

espirazione forzata e tosse, che è la componente finale di ogni ACT, che porta all'espettorazione. Ciò è quello che è stato fatto nello studio: ognuna delle 3 ACT prevedeva 6 fasi, di cui ciascuna consisteva nell'esecuzione della tecnica vera e propria per 4 minuti e poi di 2 espirazioni forzate seguite da tosse ed espettorazione. Il controllo è stato rappresentato da 6 ripetizioni di 2 espirazioni forzate, tosse ed espettorazione.

Quando l'endpoint di un confronto tra ACT nel breve periodo è il volume di espettorato, e la componente di tosse è standardizzata, è già stato dimostrato che le diverse ACT non presentavano differenze tra loro (3, 4). Questo studio dimostra che anche utilizzando la misura della clearance di un radioisotopo, non vi è differenza tra le 3 ACT e tra queste e la tecnica di controllo, rappresentata da espirazione forzata e tosse, quando espirazione forzata e tosse sono standardizzate. Evidentemente anche la clearance di un radioisotopo è molto influenzata dalla espirazione forzata e dalla tosse e ciò non permette di tener conto, di misurare ciò che avviene a livello delle piccole vie aeree. A mia conoscenza questo è il primo studio che valuta la clearance mucociliare utilizzando il tecnezio nel confronto di diverse ACT, permettendo che tutte siano omogenee nel numero di espirazione forzate e tosse.

Al momento non disponiamo perciò di una misura che sia sufficientemente sensibile per evidenziare se le piccole vie aeree si aprono e/o si detergono delle secrezioni bronchiali, quando si valuta nel breve termine una ACT. Anche una misura promettente della omogeneità della ventilazione, come l'indice di clearance polmonare, utilizzando l'azoto, SF₆ o altri gas, non ha dimostrato questa sensibilità (5, 6). Risulta perciò inutile proporre studi di confronto tra ACT nel breve termine.

Conviene invece considerare un periodo di tempo prolungato di 12, 24, 36 mesi per il confronto tra diverse ACT, e le misure di esito convenzionali, utilizzate nei trial farmacologici, come il FEV₁, il numero di esacerbazioni respiratorie, lo stato nutrizionale. Ciò è stato fatto per misurare l'efficacia dei programmi di allenamento allo sforzo ma non mi risulta vi siano studi nel lungo termine per la valutazione di una o più ACT (7).

Per studi nel lungo termine oggi è anche fattibile, perché sufficientemente standardizzato, l'uso della TAC ad alta risoluzione del torace, che permetterebbe di valutare l'intrappolamento d'aria, l'impatto mucoide endobronchiale, l'entità delle bronchiectasie e le densità parenchimali in rapporto all'esecuzione di una ACT (8, 9). Nell'epoca di introduzione dei modulatori della proteina CFTR uno studio prolungato di questo genere è meno proponibile e fattibile. Sarebbe però possibile proporre uno studio con randomizzazione delle persone che stanno assumendo un modulatore, come il Kaftrio®, in due gruppi: quello di coloro che continuano ad eseguire una ACT e quello che la sospendono, come è stato già fatto per l'inalazione di RhDnase e ipertonica salina. Nel caso della sospensione di una ACT lo studio andrebbe prolungato per almeno 12 mesi ed eseguito in un gruppo di persone con fibrosi cistica abbastanza omogeneo per età e severità della malattia polmonare: accanto alle misure di esito utilizzate per l'efficacia dei farmaci, bisognerebbe valutare l'impatto della sospensione di una ACT sulle caratteristiche strutturali della malattia polmonare, come l'impatto mucoide endobronchiale e l'intrappolamento d'aria, valutati con la TAC del torace. Uno studio questo non facile da organizzare, ma oggi fattibile e che potrebbe meglio definire il ruolo di una ACT nel periodo di tempo medio o prolungato.

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

Riferimenti bibliografici

1. Beardsmore CS, Wimpress SP, Thomson AH, Patel HR, Goodenough P, Simpson H. Maximum voluntary cough: an indication of airway function. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23(5):465-472
2. *Handbook of Physiology* 1986; Vol III, Part 1:315-335, Oxford University Press, New York, Oxford
3. Placidi G, Cornacchia M, Polese G, Zanolla L, Assael BM, Braggion C. Chest physiotherapy with positive airway pressure: a pilot study of short-term effects on sputum clearance in patients with cystic fibrosis and severe airway obstruction. *Respir Care* 2006; 51(10):1145-1153
4. Flume PAA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand D-B, White TB, Marshall BC, and the Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. *Respir Care* 2009; 54(4):522-537
5. Pfleger A, Steinbacher M, Schwantzer G, Weinhandl E, Waagner M, Eber E. Short-term effects of physiotherapy on ventilation inhomogeneity in cystic fibrosis patients with a wide range of lung disease severity. *J Cyst Fibros* 2015; 14(5):627-631
6. Livnat G, Yaari N, Stein N, bentur L, Hanna M, harel M, Adyr Y, Shteinberg M. 4-week daily airway clearance using oscillating positive-end expiratory pressure versus autogenic drainage in bronchiectasis patients: a randomized controlled trial. *ERJ Open Res* 2021; 7(4):00426-2021
7. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11:CD002768
8. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, Moss RB. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease. A quantitative analysis. *Chest* 2005; 128:2327-2335
9. Tiddens HAWM, Chen Y, Andrinopoulou E-R, Davis SD, Rosenfeld M, Ratjen F, Kronmal RA, Stukovsky KDH, Dasiewicz A, Stick SM, on behalf of the SHIP-CT Study Group. The effect of inhaled hypertonic saline on lung structure in children aged 3-6 years with cystic fibrosis (SHIP-CT): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10:669-678

MEDICINA DELLE EVIDENZE

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



DAL CYSTIC FIBROSIS DATABASE (CFDB): QUANDO UNA COPPIA E' A RISCHIO DI AVERE UN FIGLIO AFFETTO DA FIBROSI CISTICA

IL CASO

Mario e Luisa sono una coppia che intende avere un figlio. Un figlio di amici, Sergio, è affetto da fibrosi cistica. I genitori di Sergio, che ha ormai 10 anni, gliene parlano spesso. Quando Sergio era stato diagnosticato alla nascita, tramite screening neonatale, la mamma di Sergio aveva raccomandato a Luisa di eseguire le indagini genetiche per fibrosi cistica se avesse avuto intenzione di avere un figlio, in quanto la malattia è ereditaria. Luisa ricordando questa informazione ricevuta dall'amica, decide con suo marito Mario di parlarne con il ginecologo di fiducia e con il medico di famiglia.

LA LETTERATURA

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

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

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

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

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

Entrati in www.CFDB.eu, proviamo a inserire il termine “screening” nella barra di ricerca (che aiuta a comporre la parola). CFDB fornisce 60 risultati: 1 Cochrane Review, 2 “Other Reviews”, 6 Health Technology Assessment reports, 4 Economic study or review, 20 published RCT, 26 published non-RCT, 1 congress abstract. Di ognuno degli studi selezionati, si può leggere l'abstract strutturato e dunque farsi una rapida idea dei risultati.

Un'altra ricerca possibile è quella con la voce “Topics” (menu in alto a destra). Dopo avere selezionato la voce “screening”, viene segnalata una scheda sintetica dal titolo

SCREENING IN CYSTIC FIBROSIS

Riportiamo di seguito i risultati della ricerca. La scheda è molto articolata e ricca di informazioni. Qui ci limitiamo a presentare (in italiano) la parte relativa al Carrier Screening.

Background

Non vi sono molti dati sulla percentuale di donne gravide alle quali viene probabilmente offerto lo screening del portatore di fibrosi cistica e sulla proporzione di quante accetterebbero il test offerto gratuitamente dal proprio medico. Nel caso di una donna risultata portatrice, segue generalmente il test al partner e, in caso di rischio, la diagnosi prenatale. Le donne non propense all'interruzione della gravidanza generalmente rifiutano lo screening.

Ulteriori vantaggi potrebbero derivare dal testare genitori e familiari come portatori e individuare possibili futuri fratelli affetti.

I potenziali svantaggi dello screening condotto invece a livello individuale sarebbero la identificazione di neonati come “portatori”, con conseguente ansia ingiustificata tra i genitori sulla salute del bambino, e problemi etici riguardanti le future

scelte riproduttive del bambino. In parecchi casi lo screening può rivelare che il padre presunto non è il padre biologico.

Vi è quindi un urgente bisogno di sviluppare una guida chiara su queste questioni. Recentemente è stata pubblicata una revisione delle attuali indicazioni per lo screening dei portatori di fibrosi cistica (Hopkins MK et al, 2022), compresi due pareri di comitati di società mediche, e 15 ulteriori articoli di riviste peer reviewed. L'American College of Obstetricians and Gynecologists raccomanda di ampliare le informazioni corrette sulle opzioni per lo screening dei portatori FC e sono state delineati i problemi complessi associati, comprese le indicazioni per l'invio a consulenti genetici certificati o specialisti in ambito materno-fetale.

Resta irrisolta la questione se gli eterozigoti corrano un rischio maggiore per molte delle stesse condizioni degli omozigoti per le mutazioni che causano FC, tra cui pancreatite cronica, infezioni micobatteriche atipiche e bronchiectasie. È necessario stimare il rischio reale nei portatori di FC nell'arco della vita, come recentemente discusso (Polgreen PM e Comellas AP, 2022).

Problemi rilevanti (“Issues”)

- Identificare modalità accettabili per rivelare o non rivelare lo stato di portatore, a seconda della condizione per la quale viene offerto lo screening.

Che cosa sappiamo (“What is known”)

Non sono stati trovati studi controllati sulla rivelazione dello stato di portatore.

Una Revisione Sistemática Cochrane aggiornata al 2008 intendeva valutare se gli interventi psicologici per la fibrosi cistica forniscano significativi benefici psico-sociali e fisici oltre alle cure standard: solo un articolo riportava consulenza educativa pre-test genetico all'interno di un programma di screening per parenti di individui con diagnosi di fibrosi cistica. L'indicatore di outcome primario era il livello di conoscenza mantenuto nel tempo sugli aspetti genetici della fibrosi cistica.

Sono incoraggiati programmi di screening basati sulla popolazione piuttosto che test di screening selettivi per individui già noti per essere ad alto rischio. Le informazioni per i portatori potrebbero risultare di non immediato beneficio per la loro salute o per decidere il loro trattamento.

In un articolo che riporta l'esperienza di un Centro italiano di diagnosi prenatale per beta-talassemia (BT), fibrosi cistica e altre malattie genetiche rare (Maruotti GM et al, 2013) tutte le coppie inviate al centro dal gennaio 1993 al maggio 2013 sono state analizzate retrospettivamente per l'indicazione alla diagnosi prenatale. Sono state eseguite 1.269 diagnosi prenatali per malattie genetiche. La maggior parte delle persone è stata sottoposta a screening per lo stato di portatore di fibrosi cistica dopo la nascita di un bambino affetto nella stessa famiglia o attraverso lo screening a cascata se avevano una storia familiare positiva per fibrosi cistica.

Il test di screening pre-concezionale dei portatori di FC viene solitamente eseguito utilizzando pannelli mirati (in base all'etnia) di mutazioni selezionate. Pannelli allargati, etnicamente indifferenti, su tutta la popolazione per i test di screening pre-concezionale dei portatori potrebbero raggiungere tassi di rilevamento pre-concezionale più elevati, come rivelato da uno studio israeliano in cui le popolazioni hanno un'ampia gamma eterogenea di mutazioni CFTR oltre a quelle incluse nel database CFTR2 (Behar DM, 2017). Le raccomandazioni sullo screening genetico dei portatori canadesi aggiornate al 2016 (Wilson RD, 2016) comprendono non solo i costi di questi programmi per il sistema sanitario nazionale, ma anche i costi sociali, finanziari, psicologici ed emotivi per le famiglie.

Quali quesiti ancora aperti (“Unresolved questions”)

È necessario valutare gli effetti degli interventi a supporto della divulgazione dello stato di portatore a genitori e parenti in seguito allo screening neonatale, concentrandosi sulla consulenza genetica e sull'epidemiologia, nonché sulla diminuzione dell'incidenza della fibrosi cistica (Castellani C, 2009).

C'è qualche difficoltà in più per la divulgazione dello stato di portatore per mutazioni lievi (Castellani C, 2016).

Non sono disponibili studi riguardanti i benefici dal punto di vista clinico, sociale ed etico. Viene tenuta presente l'ampia variabilità nel modo in cui lo screening dei portatori riproduttivi viene offerto in tutto il mondo, compresi fattori che contribuiscono a tale variabilità, come la situazione geografica, l'assistenza sanitaria locale, i fattori economici, culturali e religiosi (Delatycki MB et al, 2020).

Sono necessari ulteriori studi per definire il miglior metodo di screening dei portatori, per valutare il costo netto dello screening, l'effetto sulla qualità della vita in termini di ansia associata al test, i potenziali benefici legati alle informazioni sul rischio di un'eventuale gravidanza successiva e alla comunicazione con i parenti (Castellani C, 2016).

COMMENTI FINALI

Lo screening del portatore di fibrosi cistica (FC) è uno strumento utile nell'aiutare gli individui e le coppie a prendere decisioni informate sulla pianificazione familiare e sulle scelte riproduttive. Forti delle conoscenze acquisite, le coppie possono prendere in considerazione varie opzioni, come la consulenza genetica, la diagnosi genetica pre-impianto o l'adozione, per prendere decisioni in linea con le loro circostanze e valori personali.

È fondamentale riconoscere e affrontare gli eventuali rischi associati allo screening. Innanzitutto, l'impatto emotivo derivante dal ricevere un risultato positivo, come eventuali sentimenti di ansia, senso di colpa e incertezza. La consulenza genetica e il supporto psicologico sono componenti essenziali del processo di screening per aiutare gli individui e le coppie a gestire queste emozioni complesse.

Inoltre, lo screening del portatore, come qualsiasi test medico, non è infallibile. Può produrre falsi positivi o falsi negativi,



portando rispettivamente ad ansia inutile o ad un falso senso di sicurezza. L'interpretazione dei risultati dei test deve essere sempre effettuata consultando gli operatori sanitari che possono fornire informazioni e indicazioni accurate.

Vi sono anche importanti considerazioni etiche come il rischio di stigmatizzazione o discriminazione nei confronti degli individui identificati come portatori, con un potenziale impatto sulle loro relazioni personali, sul lavoro o sulla copertura assicurativa. Tutte queste considerazioni sono state attentamente valutate anche da apposite giurie di cittadini, che dopo avere vagliato pro- e contro dello screening hanno deliberato sulla sua opportunità.

Lo screening viene oggi promosso attivamente e sostenuto finanziariamente dalla Fondazione per la Ricerca in Fibrosi Cistica. Tra l'altro un approfondito report di Health Technology Assessment è stato da poco pubblicato a questo proposito, vedi nel sito

https://www.fibrosicisticaricerca.it/?s=I+su+30&_gl=I*16wjqzw*_up*MQ..&gclid=Cj0KCQiA67CrBhCIArIsACKAa8SLdFOsAdRHySa8sUK2sjG7IzLcVxZ42VUUqCjoKwDtTSpI70r6ZLEaAq-EEALw_wc

Luisa e Mario, nonostante qualche piccola perplessità espressa anche dai medici consultati e qualche dubbio del quale hanno discusso con i loro amici, decidono di sottoporsi entrambi allo screening del portatore di FC. Ne hanno ragionato insieme e preferiscono conoscere in anticipo la loro situazione genetica. Sono consapevoli del fatto che una negatività non è garanzia assoluta di assenza di FC nel nascituro; ritengono anche che il risultato del test orienterà, anche se non in modo categorico, le loro scelte riproduttive.

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



CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: F. Ascenzi

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 lungo 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.

Il liquido che bagna le superfici aeree, denominato ASL, ha un ruolo importante per il corretto funzionamento della clearance mucociliare, fondamentale per garantire la sterilità delle vie aeree. Nella Fibrosi Cistica (FC) l'ASL risulta denso, disidratato e acido. Queste alterazioni impediscono l'efficiente rimozione dei patogeni e delle eventuali particelle inalate, da parte della clearance mucociliare, e la sua attività antimicrobica. È stato quindi proposto che un riequilibrio dell'ASL possa contribuire a migliorare sia la clearance mucociliare che l'attività battericida dell'ASL stesso, più legata al suo pH. Gli autori di questo lavoro hanno quindi pensato che il pH dell'ASL possa essere un buon candidato per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Queste appaiono particolarmente interessanti per i soggetti FC che non rientrano nella prescrizione farmacologica dei modulatori della CFTR. Tra questi, i soggetti con varianti della CFTR di classe I, caratterizzati da una totale assenza della CFTR. In questo lavoro, si è indagando quindi il ruolo di alcuni trasportatori nella regolazione del pH dell'ASL. In particolare, gli autori hanno individuato TMEM16A e SLC26A4, come trasportatori in grado di aumentare il pH dell'ASL in cellule prive di CFTR, aprendo quindi la strada allo sviluppo di terapie mirate ad aumentare il pH dell'ASL nella FC.

Dynamic regulation of airway surface liquid pH by TMEM16A and SLC26A4 in cystic fibrosis nasal epithelia with rare mutations

Delpiano L, Rodenburg LW, Burke M, Nelson G, Amatngalim GD, Beekman JM, Gray MA
Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Nov 21; 120(47):e2307551120, doi: 10.1073/pnas.2307551120

Le cellule epiteliali delle vie respiratorie sono ricoperte da un sottile strato di liquido ($\approx 8-10 \mu\text{m}$) denominato ASL (Airway Surface Liquid) (1). L'ASL rappresenta la principale difesa innata contro i patogeni inalati e lo fa attraverso il trasporto attivo del muco, in cui restano intrappolati i patogeni, lungo l'albero bronchiale, attraverso la clearance mucociliare (2).

Per assicurare il corretto funzionamento di questo sistema, e quindi mantenere vie respiratorie sterili e pulite, è fondamentale che l'ASL abbia una appropriata composizione (1). La composizione dell'ASL, e il suo volume, sono strettamente regolati dal trasporto di sali, sia dall'assorbimento di sodio attraverso il canale epiteliale del sodio (ENaC), sia dalla secrezione di cloruro e bicarbonato mediata dalla CFTR. In particolare, il bicarbonato ha un ruolo diretto nella regolazione del volume e della viscosità del muco, nell'uccisione dei batteri in esso intrappolati, nonché funge da tampone di pH (3). Queste funzioni appaiono compromesse nelle vie respiratorie di persone con Fibrosi Cistica (FC) in quanto è stato dimostrato che l'ASL è più acido rispetto a quello non-FC (4). Va inoltre considerato che l'acidità è ulteriormente aumentata dalle infezioni batteriche delle vie respiratorie (5).

Sono stati individuati diversi trasportatori presenti nella membrana apicale delle cellule epiteliali respiratorie che potrebbero modulare il pH dell'ASL (6). Tra questi TMEM16A, che interagisce con la CFTR (7) e sembra lavorare in sinergia con il trasportatore SLC26A4. Quest'ultimo è uno scambiatore accoppiato di cloro e bicarbonato (8, 9) che regola anche la secrezione di cloro dipendente dalla CFTR (11). Nelle cellule delle vie respiratorie non-FC è stato identificato anche SLC26A9 come regolatore del pH dell'ASL. Questi trasportatori potrebbero avere un ruolo nella modulazione del pH dell'ASL in condizione infiammatorie, in quanto la loro espressione aumenta in presenza di alcune citochine come IL-4 e IL-13 (8, 13, 14).

Negli ultimi anni, terapie molto efficaci, basate sull'utilizzo di modulatori della CFTR, si sono rese disponibili per una porzione considerevole, circa il 90%, di persone con CF. Tuttavia, persistono fasce di soggetti che, per diverse ragioni, tra cui mancata produzione della proteina CFTR, risposte variabili o effetti collaterali, non possono beneficiare di questa terapia.



Persiste pertanto l'urgenza dello sviluppo di nuovi approcci terapeutici. Tra questi, è stato proposto che il miglioramento della secrezione di bicarbonato, con conseguente modulazione del pH dell'ASL e miglioramento della clearance mucociliare, costituisca una valida alternativa terapeutica per la fibrosi cistica. Di notevole interesse il fatto che questo tipo di approccio terapeutico è indipendente dal tipo di mutazioni della CFTR e quindi applicabile a tutti i soggetti con FC (15). Pertanto, gli autori, con questo lavoro, si sono posti l'obiettivo di indagare il ruolo di TMEM16A, SLC26A4 e SLC26A9 nella regolazione del pH dell'ASL in cellule epiteliali FC, sia in condizioni normali che infiammatorie. Inoltre, sono stati valutati farmaci, già approvati dalla Food and Drug Administration, atti a ripristinare la secrezione di bicarbonato, e quindi migliorare il pH dell'ASL in FC.

Per testare la loro ipotesi, gli autori hanno sviluppato un modello cellulare, *in vitro*, costituito da cellule di epiteliali nasali ottenute da 3 donatori FC con mutazioni di classe I, differenziate *in vitro* a formare epitelii artificiali. Questi epitelii artificiali sono in grado di formare un ASL che riveste la loro superficie, del tutto analogo a quello che riveste le vie respiratorie (Figura 1A). Utilizzando una opportuna sonda fluorescente, sensibile al pH, gli autori sono stati in grado di misurare il pH dell'ASL che risultava più acido in condizioni infiammatorie, ovvero in presenza di IL-4 (Figura 1). Inoltre, trattando gli epitelii artificiali con composti che aumentano la concentrazione intracellulare di calcio (carbacolo) e di cAMP (forskolina) è stato chiaramente osservato un aumento del pH in presenza di IL-4. In particolare, si è registrato un aumento maggiore nelle cellule trattate con forskolina con il raggiungimento di valori di pH simili a quelli dell'ASL non-FC (figura 1). Sulla base di questi risultati gli autori hanno ipotizzato che i trattamenti effettuati andassero ad attivare una via alternativa di secrezione del bicarbonato, non CFTR-dipendente, perché osservata in cellule prive di questo canale.

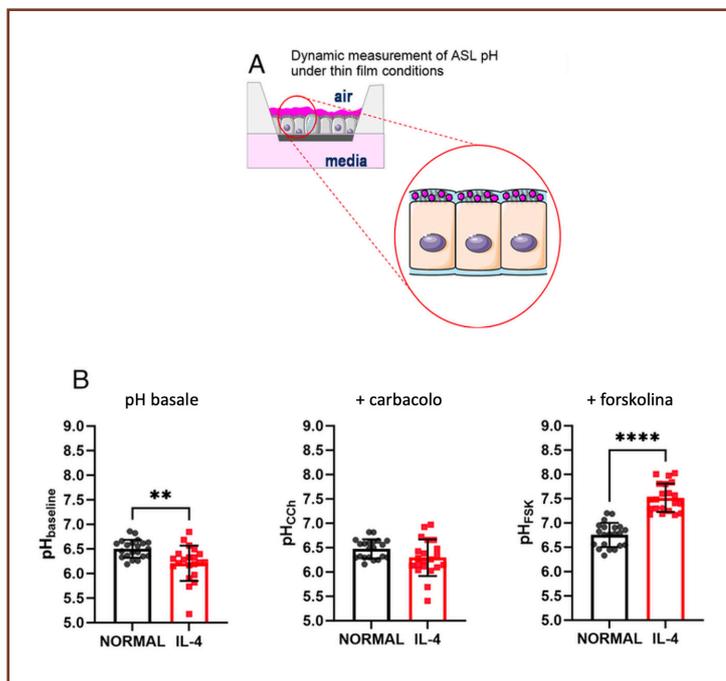
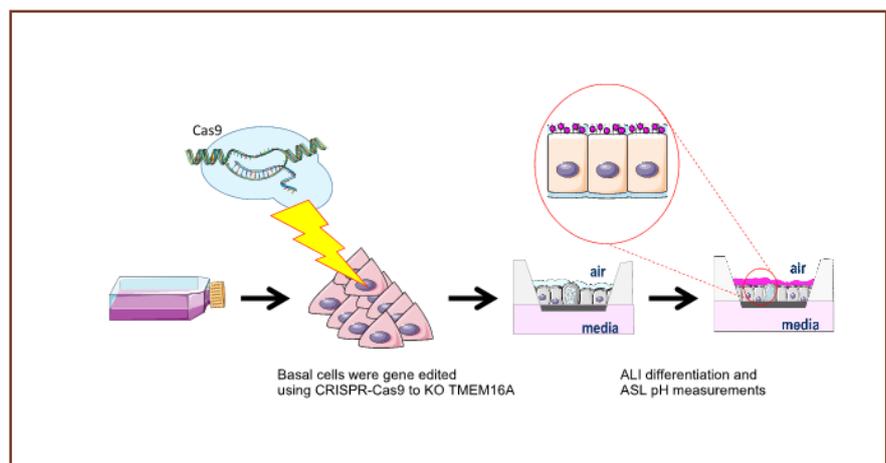


Figura 1. (A) Rappresentazione schematica della colorazione fluorescente dell'ASL con colorante sensibile al pH impermeabile alle cellule.

(B) Effetti differenziali di carbacolo e forskolina sul pH dell'ASL negli epitelii nasali FC in condizioni normali (barra nera) o infiammatorie (IL-4, 10 ng/mL per 48 ore, barra rossa). I dati sono presentati come media \pm DS; ** $P < 0,01$ e **** $P < 0,0001$

Gli autori hanno quindi indagato il ruolo dei tre trasportatori TMEM16A, SLC26A4 e SLC26A9, precedentemente descritti. Come riportato in figura 2, cellule epiteliali nasali di donatori FC con diverse mutazioni di classe I, sono state ingegnerizzate per introdurre singole delezioni dei trasportatori TMEM16A (TMEM16A KO), SLC26A4 (CF-26A4 KO) o SLC26A9 (CF-26A9 KO). Queste sono state quindi differenziate a formare epitelii artificiali e i cambiamenti di pH dell'ASL sono stati misurati in condizioni normali e infiammatorie (+IL-4).

Figura 2. Rappresentazione schematica dello schema sperimentale. Le cellule KO per i trasportatori sono state prodotte, utilizzando la tecnologia CRISPR-Cas9, a partire da cellule epiteliali nasali di donatori FC con diverse mutazioni di classe I. Analogamente, sono state trattate cellule di soggetti sani. Le cellule sono state quindi differenziate (ALI differentiation) e sono state misurate le variazioni di pH dell'ASL



Il candidato più promettente è stato individuato nel trasportatore SLC26A4, uno scambiatore cloruro/bicarbonato, che è iper-espresso in presenza di IL-4 (14) ed è attivato dalla forskolina (10). A sostegno di questa ipotesi, gli autori hanno osservato che il pH dell'ASL in condizioni normali non mostrava differenze tra le cellule di controllo (CF-CTRL), e le cellule FC prive di SLC26A4 (CF-26A4KO). Diversamente, in condizioni infiammatorie (+IL-4), l'assenza di SLC26A4 determinava una marcata acidifica del pH dell'ASL (Figura 3A). Inoltre, l'aggiunta di forskolina determinava uno spiccato aumento del pH in condizioni infiammatorie nelle cellule con SLC26A4 (CF-CTRL), ma non nelle cellule delete per questo canale (CF-26A4KO) (Figura 3B), dimostrando chiaramente il ruolo che il canale SLC26A4 ha nella regolazione del pH dell'ASL, sia in condizioni normali, ma ancor più in condizioni infiammatorie dopo stimolazione con forskolina. In quest'ultima condizione, il pH dell'ASL nelle cellule CF-CTRL è stato riportato a valori simili a quelli delle cellule non-FC (Figura 3A e B).

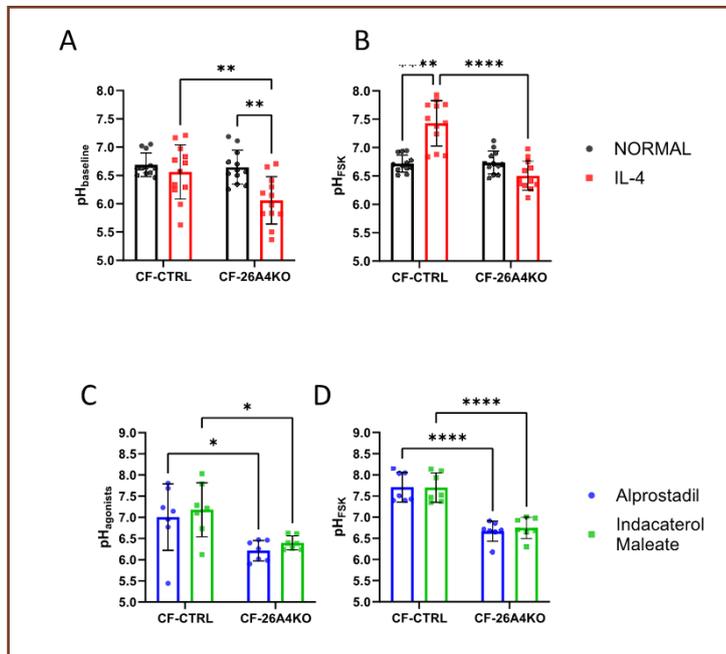


Figura 3. (A) pH basale dell'ALS. (B) pH dell'ASL trattato con forskolina. Il pH è stato misurato dopo 2 ore dall'aggiunta di forskolina. In C e D sono riportati i valori di pH dell'ASL dopo trattamento delle cellule con alprostadil (C) e indacaterolo maleato (D). I dati sono presentati come media \pm DS; * $P < 0,05$ e **** $P < 0,0001$.

Questo risultato era inatteso in quanto lavori precedenti suggerivano che l'attività di SLC26A4 richiedeva la presenza di una CFTR funzionale (9). Probabilmente, altri trasportatori quali SLC26A3, o A6, che richiedono una CFTR attiva, erano responsabili del fenomeno precedentemente osservato (9). Analogamente, il trasportatore SLC26A9, la cui attività richiede l'espressione di CFTR sulla membrana plasmatica, non ha mostrato nessuna attività nelle cellule epiteliali con mutazioni CFTR di classe I, analizzate in questo lavoro.

Per quanto concerne il trasportatore TMEM16A i dati riportati dagli autori mostrano che il pH basale è sorprendentemente più alcalino nelle cellule epiteliali CF-T16AKO in condizioni infiammatorie, contrariamente a quanto misurato nelle cellule epiteliali CF-CTRL (Figura 4A). Tuttavia, il trattamento con l'inibitore della pompa protonica, SERCA CPA, che aumenta l'attività di TMEM16A, aumenta il pH dell'ASL nelle cellule epiteliali CF (CF-CTRL) in condizioni infiammatorie, ma non in quelle prive di TMEM16A (CF-T16AKO). Questi risultati dimostrando chiaramente che TMEM16A è in grado di regolare il pH dell'ASL, ma solo quando è iper-regolato (Figura 4D). Ulteriori studi sono necessari per identificare molecole che potrebbero agire direttamente su TMEM16A, in modo tale da mimare l'effetto ottenuto con CPA in condizioni infiammatorie.

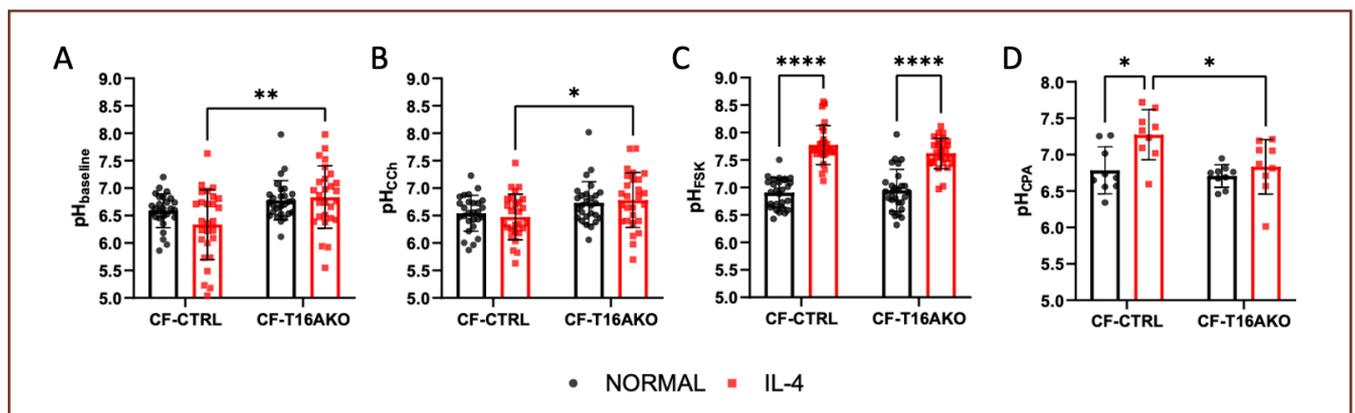


Figura 4. TMEM16A regola transitoriamente il pH dell'ASL in condizioni infiammatorie. pH dell'ASL basale (A) e dopo stimolazione con carbaccol (CCh) (B). (C) Il pH misurato dopo stimolazione con forskolina (C). pH misurato dopo l'aggiunta di CPA (D). I dati sono presentati come media \pm DS; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ e **** $P < 0,0001$



Dato che il trasportatore SLC26A4 è stato implicato nella risposta del recettore β -adrenergico nelle cellule renali (16), gli autori hanno valutato se ciò fosse valido anche per le vie aeree (12). Sono stati quindi testati in condizioni infiammatorie: i) un agonista del recettore delle prostaglandine, l'alprostadil; ii) l'agonista del recettore β_2 , il maleato di indacaterolo. Entrambi i farmaci hanno determinato un aumento significativamente di pH dell'ASL nelle cellule epiteliali CF di controllo, ma non nelle cellule epiteliali con delezione di SLC26A4, CF-26A4KO, (Figura 3C e D) suggerendo un coinvolgimento diretto di questo scambiatore di anioni nella risposta.

In sintesi, questo lavoro mostra che SLC26A4 è attivo nelle cellule epiteliali CF con mutazioni di classe I, dove regola direttamente l'alcalinizzazione dell'ASL in condizioni infiammatorie, sia in condizioni basali che dopo stimolazione con forskolina. Inoltre, i risultati ottenuti dagli stessi autori utilizzando organoidi di cellule nasali degli stessi pazienti, non hanno fornito prove che questo trasportatore abbia un effetto negativo sulla secrezione di fluido dipendente dal cAMP.

Nel complesso, questi risultati mostrano che SLC26A4 ha un ruolo importante nella regolazione dell'omeostasi dell'ASL in assenza di un CFTR attivo. Inoltre, il lavoro ha dimostrato che anche TMEM16A ha un ruolo, sia diretto che indiretto, nella regolazione del pH dell'ASL in condizioni infiammatorie che potrebbe essere comunque considerato un buon bersaglio per lo sviluppo di terapie volte a regolarizzare il pH dell'ASL in FC. Sarà necessario svolgere ulteriori ricerche per valutare l'esistenza di una potenziale interazione tra SLC26A4 e TMEM16A nelle cellule CF con mutazioni di classe I, poiché entrambi potrebbero agire sinergicamente per migliorare il pH dell'ASL in condizioni infiammatorie.

V. Pastore, F. Ascenzioni, Università Sapienza, Roma
(valentina.pastore@uniroma1.it) (fiorentina.ascenzioni@uniroma1.it)

Riferimenti bibliografici:

1. M.A. Mall, Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: Lessons from mouse models. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 21, 13–24 (2008)
2. Y. Xie et al., Mucociliary transport in healthy and cystic fibrosis pig airways. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 15, S171–S176 (2018)
3. K. Kunzelmann, R. Schreiber, H. B. Hadorn, Bicarbonate in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 16, 653–662 (2017)
4. R. D. Coakley et al., Abnormal surface liquid pH regulation by cultured cystic fibrosis bronchial epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100, 16083–16088 (2003)
5. T. Rehman, M. J. Welsh, Inflammation as a regulator of the airway surface liquid pH in cystic fibrosis. *Cells* 12, 1104 (2023)
6. X. Li et al., V-Type ATPase mediates airway surface liquid acidification in pig small airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 65, 146–156 (2021)
7. J. Lérias et al., Compartmentalized crosstalk of CFTR and TMEM16A (ANO1) through EPAC1 and ADCY1. *Cell. Signal.* 44, 10–19 (2018)
8. G. Gorrieri et al., Goblet cell hyperplasia requires high bicarbonate transport to support mucin release. *Sci. Rep.* 6, 36016 (2016)
9. J. Simonin et al., Airway surface liquid acidification initiates host defense abnormalities in cystic fibrosis. *Sci. Rep.* 9, 6516 (2019)
10. J. P. Garnett et al., Novel role for pendrin in orchestrating bicarbonate secretion in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-expressing airway serous cells. *J. Biol. Chem.* 286, 41069–41082 (2011)
11. J. Bajko, M. Duguid, S. Altmann, G. D. Hurlbut, J. S. Kaczmarek, Pendrin stimulates a chloride absorption pathway to increase CFTR-mediated chloride secretion from Cystic Fibrosis airway epithelia. *FASEB Bioadv.* 2, 526–537 (2020)
12. D. Guidone et al., Airway surface hyperviscosity and defective mucociliary transport by IL-17/TNF- α are corrected by beta-adrenergic stimulus. *JCI Insight* 7, e164944 (2022), [10.1172/jci.insight.164944](https://doi.org/10.1172/jci.insight.164944)
13. J. Ousingsawat, R. Centeio, R. Schreiber, K. Kunzelmann, Expression of SLC26A9 in airways and its potential role in Asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 2998 (2022)
14. S. Vanoni, G. Scantamburlo, S. Dossena, M. Paulmichl, C. Nofziger, Interleukin-mediated pendrin transcriptional regulation in airway and esophageal epithelia. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 731 (2019)
15. X. X. Tang et al., Acidic pH increases airway surface liquid viscosity in cystic fibrosis. *J. Clin. Invest.* 126, 879–891 (2016)
16. A. Azroyan et al., Regulation of pendrin by cAMP: Possible involvement in beta-adrenergic-dependent NaCl retention. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 302, F1180–87 (2012)



NOVITÀ DALLA SIFC

Nel mese di Novembre abbiamo avuto una bella occasione di incontro della comunità scientifica, delle associazioni pazienti e della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica durante il XIX Congresso SIFC di Palermo.

Sono convenuti 58 relatori (di cui due internazionali) e moderatori e 142 partecipanti, sono state presentate 53 ricerche in forma di presentazioni orali e poster e abbiamo assegnato 3 premi rising star in Fibrosi Cistica.

Nei 4 giorni del Congresso, il programma scientifico ha affrontato i molteplici problemi che tutti i giorni ci troviamo ad affrontare dalla diagnosi nel bambino e nell'adulto, alle comorbidità e la nuova gestione dell'adulto, ai problemi dell'adolescente, alla gestione pre- e post-trapianto. Largo spazio è stato dato alle terapie innovative e al futuro della ricerca con un simposio gestito dalla Fondazione Ricerca dove sono stati presentati alcune delle ricerche più importanti finanziate dalla Fondazione stessa e con una lettura sui nuovi approcci di integrazione di multibiotica e gli effetti dei modulatori sulle interazioni tra batteri, virus e miceti nelle vie aeree. Abbiamo avuto anche l'occasione di discutere molteplici aspetti dei dati raccolti nel Registro Italiano (RIFC) e le nuove prospettive di collaborazione SIFC-LIFC-RIFC.

Un momento importante e a tratti commovente è stato l'incontro con le pazienti trapiantate di polmone che hanno raccontato la loro storia e hanno condiviso con i partecipanti le ansie, le difficoltà ma anche le gioie della loro vita pre- e post-trapianto.

Credo che il XIX Congresso SIFC di Palermo sia stato un evento di successo anche se penso che tutto sia migliorabile e quindi vi invito tutti a inviare al Direttivo proposte e suggerimenti per il prossimo Congresso Nazionale che si terrà a Napoli l'8-10 Novembre 2024, utilizzando la mail della segreteria SIFC segreteria@sifc.it.

Mi corre poi l'obbligo di ringraziare le aziende che ci hanno supportato e reso possibile la realizzazione dell'evento, in ordine strettamente alfabetico BIOMEDICA, CHIESI ITALIA, DMF Pharma FoodAR, EP MEDICA, MEDICAIR, MEDIGAS, NEUPHARMA, NUCLEAR LASER MEDICINE, PIAM FARMACEUTICI, VERTEX, VITALAIRE.

Da ultimo un aggiornamento sui soci SIFC, al 30 Novembre 2023 risultano 219 soci attivi.



Francesco Blasi, Presidente della SIFC
(francesco.blasi@unimi.it)

NOVITÀ DALLA LIFC



Online il nuovo portale www.trovoilmio lavoro.it: un sito rinnovato nella grafica e nei contenuti ideato e realizzato da LIFC per favorire il collocamento mirato dei giovani affetti da malattie rare

Era il 2017 quando Lega Italiana Fibrosi Cistica, Associazione che rappresenta e tutela i pazienti e le famiglie, ha lanciato il portale www.trovoilmio lavoro.it rispondendo all'esigenza di collocamento lavorativo dei pazienti affetti da fibrosi cistica e da altre patologie rare, facilitando l'incontro diretto tra domanda e offerta di lavoro nell'ambito del collocamento mirato.

Partito come progetto pilota, il portale **Trovoilmio lavoro.it** è stato pensato per fornire ai pazienti uno strumento di autovalutazione delle proprie competenze e costruzione di un profilo professionale completo delle esperienze personali e professionali: un vero e proprio bacino di curricula per le aziende iscritte che hanno potuto nel tempo visionare i profili e contattare la persona ritenuta più idonea ad una eventuale posizione aperta.

Nel tempo, grazie ai suggerimenti degli utenti e alla preziosa collaborazione con **Randstad**, primo operatore a livello mondiale nel settore delle risorse umane; **Seltis Hub**, società di ricerca e selezione specializzata nell'ambito Diversity & Inclusion e **Andel**, agenzia nazionale per la Disabilità e il lavoro, il portale ha ampliato il proprio raggio di azione fornendo agli iscritti momenti di formazione ad hoc ed incontri con gli esperti per supportare i giovani anche nella preparazione ad un colloquio di lavoro.

Nel frattempo, anche la gestione quotidiana della fibrosi cistica è profondamente cambiata, offrendo ai giovani che oggi possono usufruire delle nuove terapie la possibilità di valutare percorsi lavorativi diversi potendo gestire meglio i tempi di cura e i tempi lavorativi. Questo nuovo scenario, unito all'esigenza di coinvolgere maggiormente il mondo delle aziende e di raccontare l'esperienza diretta dei giovani con FC nel mondo del lavoro, ha portato ad una profonda revisione dello strumento così da renderlo maggiormente fruibile sia per gli utenti alla ricerca di un lavoro che per le aziende alla ricerca di personale qualificato appartenente alle categorie protette.

Il nuovo portale contiene sezioni dedicate alla normativa di riferimento per il collocamento mirato; annunci di lavoro e opportunità di formazione, fornendo un servizio completo ed esaustivo con l'obiettivo di rendere gli utenti sempre più consapevoli delle opportunità e delle tutele offerte dal contesto lavorativo e stimolare nelle aziende l'interesse verso candidati appartenenti alle categorie protette affinché la loro assunzione non sia soltanto un adeguamento normativo ma la valutazione positiva di una valida risorsa lavorativa.

Ad accompagnare gli utenti nella navigazione anche 5 testimonianze di ragazzi con FC, ognuno dei quali racconta la propria esperienza nel mondo del lavoro e di come essere abituati a confrontarsi quotidianamente con la patologia e la sua gestione si sia rivelato un punto di forza anche nell'ambito lavorativo.

A corredo del portale verrà realizzato materiale informativo di supporto che verrà distribuito sul territorio a cura delle Associazioni Regionali LIFC.

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





NOVITÀ DALLA FFC

UN PROGETTO PER FAVORIRE LA GENITORIALITÀ CONSAPEVOLE

Per anni Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica ha investito in progetti mirati a valutare se un'offerta estesa del test del portatore fosse possibile e accettabile da parte della popolazione generale. Il più recente è un progetto strategico che mira ad approfondire vantaggi e rischi di un'offerta diffusa del test del portatore e a migliorare la consapevolezza delle caratteristiche della malattia e del test. Il progetto "I su 30 e non lo sai - Una campagna di informazione e sensibilizzazione sul test del portatore sano di fibrosi cistica" comprende due obiettivi principali, uno di valutazione di tecnologia sanitaria, l'altro di informazione.

Il primo obiettivo è stato realizzato tramite un'analisi secondo le metodiche di *Health Technology Assessment* (HTA), che ha considerato efficacia, sicurezza ed impatti in termini organizzativi, economici, etici, sociali e legali dello screening del portatore di fibrosi cistica rivolto alla popolazione generale. Il processo è stato condotto da un gruppo metodologico dell'Istituto Mario Negri e della LIUC Università Cattaneo, supportato da un team multidisciplinare. Sono stati esaminati scenari diversi di screening, a seconda della tempistica di offerta (prenatale o preconcezionale), dell'analisi genetica e dell'offerta del test nella realtà italiana.

Attraverso questionari e interviste semi-strutturate a esperti della tematica e stakeholder, quali professionisti sanitari, persone con fibrosi cistica, familiari e popolazione target, è emersa una generale attitudine positiva, motivata dai risultati attesi dello screening del portatore di fibrosi cistica. Tra questi, la miglior conoscenza della malattia e sull'offerta del test e la possibilità di scelte riproduttive più consapevoli che evitino l'impatto di una diagnosi inaspettata. L'accesso più equo al test potrebbe costituire un modello per iniziative analoghe per altre malattie genetiche. La modellistica applicata ha mostrato che, a fronte di un importante impegno economico iniziale, lo screening è sostenibile economicamente - considerando i soli costi diretti sanitari - a partire dal sesto anno dall'inizio del programma.

A fronte di questo quadro, articolato e complesso ma nell'insieme favorevole allo screening, sono emerse potenziali criticità, quali i limiti organizzativi e dei servizi sanitari disponibili, a partire dalla carenza di medici di base e pediatri di libera scelta, considerati il punto di contatto tra cittadini e servizi, di laboratori di genetica e di strutture per la consulenza genetica. Potrebbe essere problematico raggiungere fasce svantaggiate dal punto di vista socio-economico e culturale e non è noto quale sarebbe l'effettiva adesione al programma di screening da parte della popolazione. È stato anche espresso il timore che le persone con fibrosi cistica possano sentirsi escluse dalla società e venire stigmatizzate.

Nel contesto di una valutazione complessivamente positiva, l'analisi conclude che alcune incertezze riguardo alle migliori modalità di attuazione dello screening potrebbero essere affrontate conducendo uno studio pilota su largo campione di popolazione che esamini setting e modalità organizzative.

Queste ed altre informazioni sono riportate in un ampio documento (<https://zenodo.org/record/8359728>) che contribuisce alla discussione sull'opportunità di uno screening del portatore offerto dal SSN, e potrebbe costituire uno strumento utile per i decisori a livello nazionale e/o regionale, in grado di orientare nelle scelte di politica sanitaria.

Il secondo obiettivo era la creazione di un servizio facilmente accessibile ed in grado di consentire alle coppie che desiderino avere figli di decidere in maniera pienamente informata se richiedere il test del portatore di fibrosi cistica. In collaborazione con l'agenzia di informazione scientifica Zadig è stato ideato un sito web (www.testfibrosicistica.it) che spiega, attraverso la storia di una coppia e del suo percorso di scelta, cosa è la fibrosi cistica, come si trasmette, come si può capire il proprio rischio di avere figli con questa malattia. Il sito aiuta anche ad interpretare correttamente il risultato dell'analisi genetica e contribuisce alla conoscenza della fibrosi cistica nella popolazione generale e alla sensibilizzazione alle problematiche ed alle necessità di chi ne sia affetto. Il sito viene per ora diffuso attraverso alcuni social media, monitorando quali risposte questa proposta stia suscitando e se e come migliorarla.

Il rapporto HTA ed il sito sono strumenti importanti e oggi necessari, ma che nei prossimi anni potrebbero dover essere rivalutati ed aggiornati in seguito ai profondi cambiamenti a cui sta andando incontro la fibrosi cistica. La disponibilità di farmaci in grado di recuperare parzialmente la funzione compromessa della proteina CFTR ha portato ad un miglior controllo della malattia, ad una netta riduzione dei sintomi ed in generale ad un considerevole miglioramento della qualità di vita in un gran numero di persone con fibrosi cistica. Non abbiamo però ancora chiari dati che ci dicano quale sarà l'effetto sulla sopravvivenza e se eventi avversi potranno emergere nel lungo periodo, e purtroppo una quota consistente di malati ha difetti nella proteina CFTR non trattabili dai modulatori. Se la ricerca darà risposte positive ai problemi ancora aperti è possibile che modalità ed obiettivi dello screening del portatore vadano riconsiderati secondo diversi scenari. Uno di questi potrebbe condurre a considerare non più opportuna un'offerta diffusa del test. Alternativamente, essere consapevoli della propria condizione di portatore e di attendere un bambino malato potrebbe consentire una presa in carico ancora più precoce rispetto allo screening neonatale e forse la possibilità di trattamenti in utero in grado di prevenire manifestazioni di malattia già presenti alla nascita, come l'ileo da meconio, l'insufficienza pancreatica e l'atresia dei dotti deferenti.

(Contributo da un articolo su *Quaderni ACP* Luglio/Agosto 2023, parzialmente modificato ed aggiornato)

Carlo Castellani, Direttore Scientifico della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
(carlocastellani@gaslini.org)

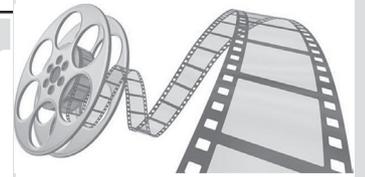
Riferimenti bibliografici:

- Mosconi P, Colombo C, Roberto A, Candiani G, Greco MT, Satolli R, Castellani C. Deciding on cystic fibrosis carrier screening: three citizens' juries and an online survey. *Eur J Public Health*. 2018; 28:973-977. doi: 10.1093/eurpub/cky032.
- <https://www.fibrosicistica.it/progetto/progetto-strategico-ffc-ricerca-2021-2023-1-su-30-e-non-lo-sai-una-piattaforma-per-conoscere-meglio-il-significato-del-test-del-portatore-sano-di-fibrosi-cistica/>
- Massie J, Castellani C, Grody WW. Carrier screening for cystic fibrosis in the new era of medications that restore CFTR function. *Lancet*. 2014 Mar 8;383(9920):923-5. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61092-2.

CINEFORUM

CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

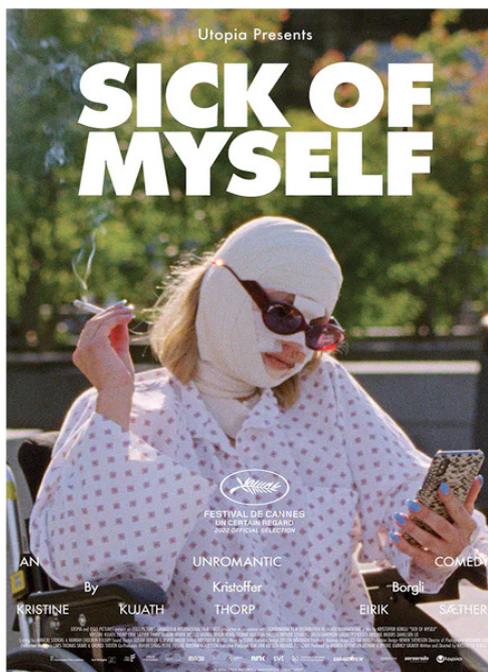
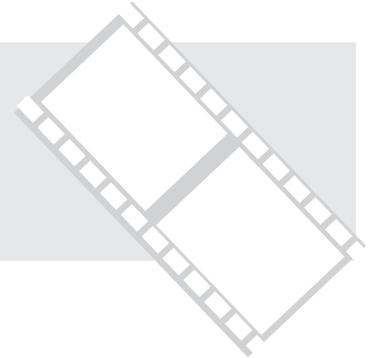


SICK OF MYSELF

Regia di Kristoffer Borgli, Norvegia/Svezia/Danimarca/Francia 2022

Sceneggiatura di Kristoffer Borgli

Con Kristine Kujath Thorp, Eirik Saether, Fanny Vaager, Anders Danielsen



Il cinema ha una sua libertà di espressione variamente conquistata, sovente minacciata dai sistemi politici che governano i paesi che lo producono, da tutelare con tutte le forze come presa di coscienza dell'importanza degli strumenti artistici di comunicazione. In ultima analisi la dinamica più importante che lo governa è il gusto del pubblico. Sta ad esso decretare le possibilità e le evoluzioni del sistema produttivo: perché il cinema, non dimentichiamo, è un'industria, sia pur a prospettiva artistica. Se è vero che le preferenze dei consumatori possono essere orientate, rimane la sovranità di chi assiste: sugli schermi arrivano le storie che vogliono vedere i più. Non so dirvi del tutto perché un certo modo di affrontare alcune tematiche sia più gradito di un altro. Finché malattia e sofferenza, ad esempio, vengono narrate in maniera evidentemente più consona allo spettatore medio, con criteri spettacolari e quindi esasperati o espressione di dinamiche sentimentali ricattatorie, sono spesso occasione di grandi successi: se invece cercano realismo e descrivono un dolore credibile, una sofferenza di cui posso ritrovare i segni anche dentro di me, è molto probabile che ciò si traduca in un film destinato a determinati circuiti minori d'essai, che al di là del suo valore viene presto dimenticato. La realtà è sovente sgradevole: la malattia comporta isolamento e marginalità. Il film che voglio presentarvi appartiene alla seconda tipologia: è aspro e ben poco conciliante. Ma trasmette un preciso senso di immedesimazione, anche se i personaggi non lo favorirebbero proprio.

Signe è una ragazza come tante altre, ma vorrebbe essere al centro dell'attenzione, sempre e comunque. Il suo compagno Thomas è un artista: quando comincia a farsi notare dai media, Signe soffre il fatto di non ricevere sufficiente attenzione da chi conosce entrambi. Nel bar in cui lavora come cameriera irrompe una donna sanguinante, ferita da un cane. Dapprima il fatto diviene materia di racconti in cui si sposta sempre più al centro del fatto stesso, diventandone protagonista. Da qui, una intuizione: la condizione di malattia suscita atteggiamenti di premura, fa sì che tu sia notata e compatita. Procuratasi in rete, e illegalmente, uno psicofarmaco con effetti collaterali terribili, ritirato dal mercato ufficiale (capace di provocare devastanti eruzioni cutanee, deformazione dei tratti somatici, emorragie, alterazioni di vario genere), Signe raggiunge il suo scopo, sia pur ridotta in condizioni quasi mostruose: finisce in cronaca, addirittura viene ingaggiata da un'agenzia di modelle con disabilità. Ma le conseguenze non si limiteranno a quelle che fanno raggiungere fama e successo...

Nel mostrare la patologia di un qual certo narcisismo, associato a una sindrome da brama di notorietà mediatica e all'invidia come motore di sé, il regista Kristoffer Borgli traccia la strada di una discesa agli inferi: ed è molto abile nel variare dal piano

del racconto dei fatti a quello della percezione della realtà (sempre più distorta e confusa) di Signe. Ne seguono piani sequenza in cui lo spettatore deve sforzarsi di capire quale sia la verità narrata e quando invece la protagonista la ritraduce nelle sue fantasie e nella sua continua menzogna. La donna è descritta come un normale soggetto patologico, non molto diversa da altri soggetti, quali se ne incontrano sovente, che non sembrerebbero di per sé così devianti. Anche Thomas non è proprio quel che sembra di arguire dall'articolo di un famoso periodico che gli dedica la copertina: vi si racconta la sua vicenda artistica, ma non sembra che contenga poi molti elementi positivi... per chi vedrà il film la prima scena è emblematica della psicologia dei due protagonisti.

Assistendo a quest'opera mi sono spesso chiesto se in alcuni contesti non si corra il rischio di comportarsi allo stesso modo, alla ricerca spasmodica dell'essere al centro del punto focale collettivo. La società di cui facciamo parte, ci dice il regista, non è solo iper-mediatizzata, ma è soprattutto una incessante occasione di falsificazione di sé, di ricostruzione di un io non solo ipertrofico, ma essenzialmente soffocato dalla mediocrità di quanto desideriamo, corrotto dall'adulterazione di noi stessi.

Signe (interpretata molto bene da Kristine Kujath Thorp) è descritta nella totale avversione che si può provare nei confronti di persone che spostano ciò che le circonda alla periferia del proprio ego: sicuramente ha una personalità deviata, ma pone allo spettatore, con insistenza, un salutare allerta, se cioè non viviamo un'analogia determinazione alla conquista di un baricentro assolutamente autocentrato.

La vicenda si sospende in un finale aperto. Scoperto il suo inganno, la ragazza perde tutto, a partire da una credibilità sociale così duramente conquistata, compresa una salute e un'integrità fisica che sembrano assai compromesse. La comunità olistica di cui aveva rifiutato in precedenza l'aiuto, l'accoglie e forse le donerà un cammino di guarigione. La fermezza con cui si dichiara al leader della comunità in riacquistato e pieno equilibrio appare molto simile a quella con cui mostrava al mondo vittima innocente. E peraltro, l'abilità di Borgli sta proprio nel farci dubitare sulla pericolosità della ragazza (e non solo per lei stessa), visto il quasi candore con cui mente e distorce la propria condizione. Per cui le immagini finali non lasciano del tutto ben sperare. Intanto possiamo sospettare come sia tutta una società a essere consegnata a questa malattia di sé: qualcosa di più complesso e letale dello stesso narcisismo, che diviene materia di una falsità costitutiva di questa contemporaneità. Dilatata nella misura di un intero sistema sociale ed economico, c'è sicuramente da averne paura. Ma, attenzione: è una patologia di cui siamo portatori (in)sani più o meno tutti...

L'IMPREVEDIBILE VIAGGIO DI HAROLD FRY

Regia di Hattie Macdonald, Gran Bretagna 2023

Sceneggiatura di Rachel Joyce dal suo omonimo romanzo

Con Jim Broadbent, Penelope Wilton, Earl Cave, Linda Bassett, Daniel Frogson



Credo che nessuno possa pensare di non aver mai compiuto azioni irrazionali. Il problema è capire se ne siano scaturiti eventi lieti o rovinosi, svolte esistenziali fallimentari o decisive.

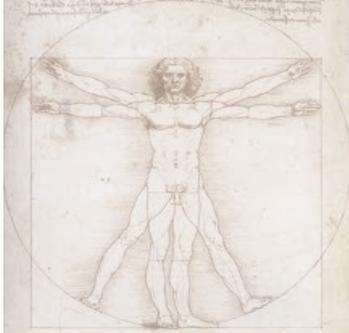
Harold Fry è un anziano pensionato che vive una vita guidata dalle ferree routine, proprie e della moglie Maureen. Ricevuta una lettera da una ex collega di lavoro, Queenie, che gli comunica il suo ricovero in un hospice dove sta attendendo la morte per cancro, Harold le scrive la risposta ed esce per andare a imbucarla. La causale conversazione con una giovane commessa lo convince che Queenie non morirà fintanto che lui non la raggiungerà; finché camminerà la donna resterà in vita. Partito di punto in bianco, senza niente dire alla moglie se non a viaggio già iniziato, Harold intraprende un percorso dal Devon a



Berwick-upon-Tweed, di molte miglia. All'inizio soggiorna in pensioni, poi si fa ospitare ma, in un progredire di essenzialità, cammina senza bagaglio o riferimenti economici, dormendo all'aperto e mangiando quanto riceve in dono. Vari incontri costellano l'itinerario. Molte persone, conosciuto il suo caso dai media, decidono di seguirlo, costituendo una composita comunità itinerante. Il tratto conclusivo del cammino, però, Harold lo percorrerà da solo. L'incontro finale con la donna sarà l'ultimo passaggio di un itinerario nella sua stessa anima, attraverso il dolore di una vita fino ad allora passiva, soffocata d'inerzia e abitudine, che lo ha visto smarrire relazioni importanti...

Contesto e motivazione alla partenza a parte, l'assunto del film pare molto simile a uno dei passaggi della sceneggiatura di *Forrest Gump* (di Robert Zemeckis, 1994: che peraltro era assai più efficace nel raccontare la varia umanità che lo segue nella sua corsa da una costa all'altra degli USA). L'opera della Macdonald prende un'altra strada rispetto alla brillante e geniale rievocazione storica del film di Zemeckis. Quel che di questo film mi interessa trattare è la correlazione tra fede e guarigione altrui, in una sorta di sacrificio personale da compiere per la salvezza di una persona a cui si è legati. Il tema esonda assai da come lo può trattare un film e lettori e lettrici sanno bene che siamo di fronte a una prospettiva oggetto di studi di alto livello, assai importanti. Che la salute si tuteli e la malattia si affronti attraverso la relazione con altri esseri viventi (non dimentichiamo la pet therapy) è un dato acquisito. Penso da tempo al valore terapeutico della parola umana, che non va enfatizzato oltre misura, ma rappresenta un approccio di valore alla sofferenza umana. Non solo per il malato, ma anche per chi lo segue e lo assiste: se non altro per gestire il senso di impotenza e di resa, con conseguente disperazione, che può attanagliare l'uno e l'altro e che è realtà con cui fare i conti, all'interno del grande paradigma di quella che si è tentati di definire l'inevitabile sconfitta di ognuno di noi di fronte alla morte.

Non chiediamo troppo a un film, sicuramente non un capolavoro, ma di certo espressione di una scuola cinematografica, quella inglese, che ha un suo stile, cast di livello (Jim Broadbent è un grande attore) e uno sguardo raramente banale sulla società che descrive. *L'imprevedibile viaggio di Harold Fry* rinuncia a riflettere sul valore della parola, preferisce il livello esistenziale, rimane a un livello relativo, ma mette in testa domande interessanti su quanto siamo disposti a fare per coloro che amiamo, se questo serva loro, e come, e se, possiamo curare le ferite delle nostre storie. Del resto il titolo originale parla di un *Unlikely Pilgrimage*, di un *improbabile\inverosimile pellegrinaggio*: non solo di un viaggio imprevedibile o inaspettato. La differenza tra viaggiare e fare un pellegrinaggio è rilevante: se già viaggiare è dare per scontato che a casa non si tornerà comunque – perché in ogni caso è il viaggiatore che è cambiato e con lui la casa\patria verso cui si fa vela, se non altro per l'occhio stesso con cui la guarderà. Ulisse docet -, il pellegrinaggio è una ricerca di assoluto, comunque si voglia intendere quest'ultimo, espressione del divino o del puro trascendere umano. L'importante è non essere un turista della vita, nel terrore che quest'ultima ci costringa a evolvere, a cambiare, ad affrontare il sublime rischio della relazione. Come racconta *Turista per caso* (*The Accidental Tourist*: di Lawrence Kasdan, 1988), è meglio rischiare di precipitare oltre le Colonne d'Ercole che vegetare nelle abitudini.

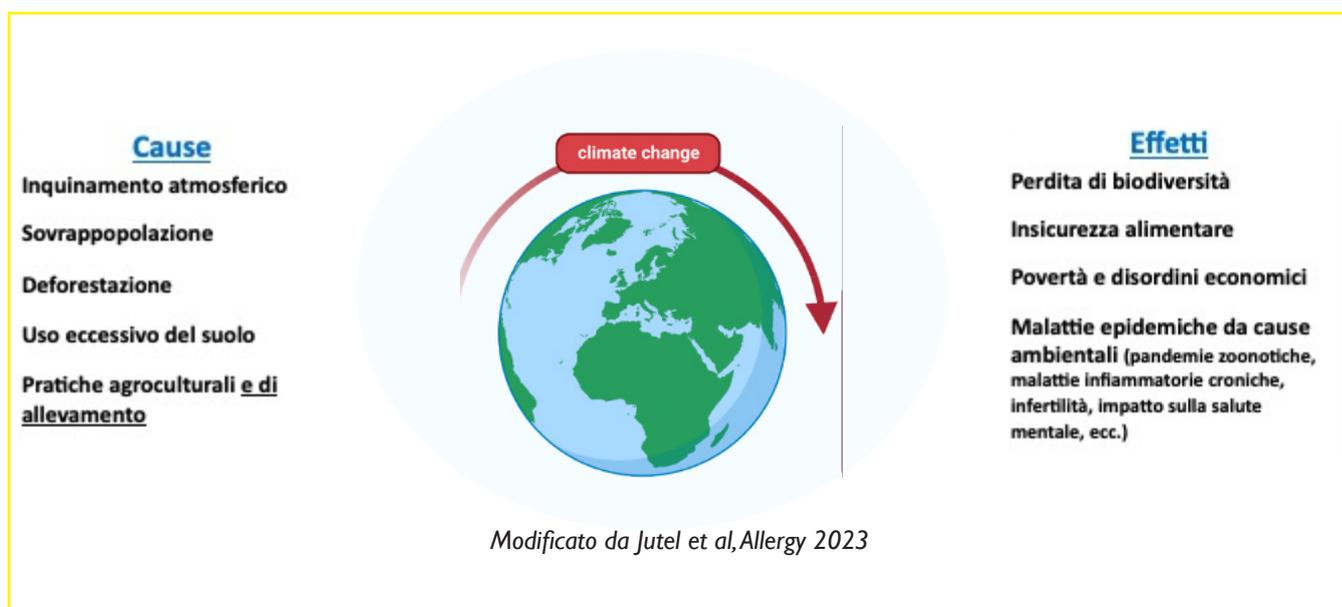


MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

VERSO UNA NUOVA VISIONE DEL MONDO UNA NUOVA CONCEZIONE DI SALUTE GLOBALE: “ONE HEALTH – ONE ETHICS”

Una rubrica che si occupa di Medicina e Cultura credo sia obbligata a confrontarsi con l'emergere di una nuova visione del mondo e del concetto stesso di salute su scala mondiale e dei principi etici che questa visione porterà inevitabilmente con sé. Le recenti epidemie e pandemie, in particolare il COVID-19, hanno proposto, il concetto che la salute umana, animale, vegetale e ambientale non possono essere affrontate separatamente, ma nell'ambito di un approccio definito “one Health” in cui le interdipendenze devono essere meglio riconosciute. Queste ultime richiedono un lavoro di lunga lena alle interfacce, in un approccio multisettoriale, transdisciplinare e integrato, capace di proporre in maniera coerente metodologie interpretative e quindi soluzioni che solo in questa dimensione potremmo individuare e prevedere per rispondere meglio alle minacce per la salute globale sia a livello mondiale che a livello continentale e nazionale.



Da “La salute del Mondo” – Paolo Vineis, Luca Savarino – Feltrinelli Edit, 2021, riprenderei e sintetizzerei alcune osservazioni: “La crisi ambientale mette in discussione molte certezze. La terra vista dallo spazio è diventata il simbolo del pianeta fragile, l'unico pianeta che abbiamo a disposizione...”

- la Pandemia ci ha definitivamente ricordato la precarietà della nostra condizione di abitanti di un pianeta le cui risorse non sono illimitate e il ruolo della contingenza nelle vicende umane...

- Ora l'attenzione è puntata sugli allevamenti intensivi di animali per i Virus, l'Influenza NIHI e per l'Influenza Aviaria, ma ancora più pericolosa appare la diffusione dell'antibiotico resistenza legata all'uso irresponsabile degli antibiotici per trattare le malattie infettive ma utilizzati su larga scala anche come stimolatori della crescita negli animali.

- Se a tutto questo aggiungiamo: la deforestazione, l'aumentato contatto fra la specie umana e le altre specie e la progressiva espulsione delle altre specie animali dai loro habitat naturali, da tutte queste considerazioni nasce il concetto di ONE HEALTH, che dovrebbe stimolare anche una ONE ETHICS come adesione e consenso diffuso ad una nuova visione del mondo e della salute. Il cambiamento climatico come componente dell'Antropocene (* epoca geologica attuale, in cui l'ambiente terrestre, nell'insieme delle sue caratteristiche fisiche, chimiche e biologiche, viene fortemente condizionato su scala sia locale, sia globale dagli effetti dell'azione umana) può amplificare tutte le questioni, poiché non si esaurisce nei mutamenti ambientali ma riguarda anche la salute umana e oltre alle modificazioni ambientali si associa anche alle modificazioni del nostro ambiente interno – la microflora o microbiota – a causa dei



mutati stili alimentari, così come dell'abuso di antibiotici.

- Oggi, anche grazie ai numerosi studi sul microbiota umano e batterico, che convivono in ogni essere vivente non possiamo più parlare solo di singoli individui in senso stretto ma di olobionti (colonie di cellule umane e cellule batteriche) e di ologenomi (costituiti dal genoma umano e da quello batterico). Il fenotipo di una specie dipende dall'interazione con altre specie come quelle batteriche intestinali, a testimonianza dell'interdipendenza reciproca fra i viventi. Queste simbiosi si sono realizzate nel corso dell'evoluzione ed il turbamento di questo equilibrio storico può generare malattie di cui possiamo solo intuire l'origine...

- In passato la Medicina era basata sullo sguardo del Medico incentrato sul Paziente e i suoi sintomi e la malattia era pensata come qualcosa che si impadroniva del corpo invadendolo dall'esterno. Oggi pensiamo che ogni animale esiste in quanto organismo composito, composto da cellule eucariotiche e residenti microbici che nel loro insieme costituiscono l'organismo vivente, che dipende dal mantenimento di un ordine che include l'omeostasi metabolica nella comunicazione fra le due componenti. La nutrizione e l'immunologia sono i fattori principali che hanno un impatto su questo flusso comunicativo che influisce sugli stati di salute e sulle interazioni sociali."

Su questi temi e da diversi punti di vista sono state prodotte negli ultimi anni molte ricerche, lavori scientifici e importanti Reviews, che hanno trovato spazio sulle più autorevoli Riviste Scientifiche e Mediche, con le scoperte e gli studi che hanno documentato l'impatto dell'ambiente sullo sviluppo immunitario e sull'aumentato rischio per le malattie infiammatorie croniche, mediate dalla dieta e dalle moderne tossine ambientali, legate all'urbanizzazione.

Alcuni di questi lavori devono essere citati. Fra questi, una review pubblicata nel 2022 su *Allergy*: "Exiting the Anthropocene: achieving personal and planetary health in the 21st century" affronta il tema della salute planetaria in una prospettiva di interdipendenza ecologica fra la salute degli individui, delle comunità e dei sistemi naturali della terra: "ecological interdependence includes the social, political, and economic ecosystems that influence both individuals and whole societies. In an era of interconnected grand challenges threatening health of all systems at all scales, planetary health provides a framework for cross-sectoral collaboration and unified systems approaches to solutions. The field of allergy is at the forefront of these efforts. Allergic conditions are a sentinel measure of environmental impact on human health in early life—illuminating how ecological changes affect immune development and predispose to a wider range of inflammatory non communicable diseases (NCDs). This shows how adverse macroscale ecology in the Anthropocene penetrates to the molecular level of personal and microscale ecology, including the microbial systems at the foundations of all ecosystems. It provides the basis for more integrated efforts to address widespread environmental degradation and adverse effects of maladaptive urbanization, food systems, lifestyle behaviors and socioeconomic disadvantage".

Una successiva ed ampia review pubblicata nel 2023 come EAACI Position Paper, ma frutto di un lavoro e di una collaborazione più ampia definite come: "Consensus document elaborated by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) and American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) under the Practical allergy (PRACTALL) series, we provide insights into the One Health approach aiming to provide a framework for addressing the complex and multifactorial nature of allergic diseases and asthma". The "One Health approach for allergic diseases and asthma, *Allergy*, 2023" propone una chiara definizione della "one health strategy" ma anche la sua rilevanza, oltre che sul piano interpretativo, anche per l'approccio clinico olistico e interdisciplinare nella salvaguardia della salute: "The One Health approach is a collaborative and interdisciplinary strategy with focal point on human, animal, and environmental health interconnections. One Health can support the advanced management of allergic diseases and asthma, as complex, multifactorial diseases driven by interactions between the resilience response to the exposome. According to the One Health concept allergic diseases and asthma arising from exposures to a wide range of allergens, infectious agents and irritants (such as pollutants) occurring indoors and outdoors, can be heavily influenced by environmental health (air, water, and soil quality) intermingled with animal health. These are currently heavily impacted by climate change, land use, urbanization, migration, overpopulation, and many more. Thus, a coordinated response to address the underlying factors that contribute to the development of allergic diseases and asthma needs to focus on the environment, human, and animal health altogether. Collaborative efforts across multiple sectors, including public health, veterinary medicine, environmental science, and community engagement are thus needed."

Considerando poi il concetto di *metaesposoma* nella visione immunologica, ci si riferisce all'insieme dei fattori ambientali che impatta sugli olobionti ed agisce reciprocamente all'interno dell'ambiente ecologico dove esiste tutta la vita. Così da una visione centrata sull'umano, il *metaesposoma* arriva a considerare anche le politiche e le pratiche che modellano l'ambiente attraverso i cambiamenti climatici, le infezioni, il rumore, lo stress sociale, la povertà e gli inquinanti indoor e outdoor, capaci di condizionare anche il microbiota del singolo e dei singoli organi. Questo rende però necessaria una vasta gamma di attività, ed il monitoraggio e la sorveglianza dei dati ambientali e sanitari, specie durante l'infanzia.

Altri dati sugli effetti diretti dei cambiamenti climatici e della temperatura, sulle patologie respiratorie e le influenze dei cambiamenti climatici sull'inquinamento atmosferico, sugli allergeni, sui biocontaminanti sono stati discussi in un altro lavoro del 2023: "Environmental influences on childhood asthma: Climate change, che si è concentrato sull'impatto del cambiamento climatico nella perdita di biodiversità e sullo stato di salute di bambini migranti, come modello da studiare assieme ai molteplici ruoli del cambiamento climatico sull'asma infantile. Il cambiamento climatico agisce infatti direttamente con gli eventi meteorologici e indirettamente attraverso la sua influenza sull'inquinamento atmosferico, sugli allergeni, sulla biodiversità, sui biocontaminanti e sulla loro interazione, che nell'infanzia favorisce lo sviluppo, la progressione e l'esacerbazione dell'asma. Questi fattori interconnessi possono agire direttamente sull'asma nelle popolazioni pediatriche anche attraverso modificazioni genetiche/epigenetiche, ma il cambiamento climatico può essere una delle cause che costringono le persone a migrare e può anche essere responsabile dello sviluppo o del peggioramento dell'asma". Ecco come l'approccio "One Health approach comprises human, animal, and environmental health interconnections. In order to advance the field, a better understanding of mechanisms contributing to the development of asthma and allergy by utilizing advanced monitoring and surveillance networks is crucial. Integrated targeted interventions will minimize the negative effects of modified exposomes on living organisms".

Questa nuova visione del mondo e della salute affonda le sue radici in una grande quantità di osservazioni e ricerche che



sottolineano l'importanza della biodiversità, ampliano le conoscenze sull'interdipendenza fra le diverse specie che abitano il nostro pianeta e mostrano anche, come "la nostra sopravvivenza come specie dipende più che mai dalla lotta nei confronti del degrado ambientale planetario e si basa sul riconoscimento che la salute umana, quella animale e quella dell'ecosistema sono intrinsecamente legate".

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

Riferimenti bibliografici:

- Vineis Paolo, Savarino Luca. *La salute del mondo. Ambiente, società, pandemie. Serie Bianca. Feltrinelli Edit., 2021*
- Prescott SL, Logan AC, Bristow J, et al. *Exiting the Anthropocene: achieving personal and planetary health in the 21st century. Allergy 2022; 77:3498-3512*
- Jutel M, Mosnaim GS, Bernstein JA, et al. *The One Health approach for allergic diseases and asthma. Allergy 2023; 78:1777-1793*
- Biagioni B, Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. *Environmental influences on childhood asthma: climate change. Pediatr Allergy Immunol 2023; 34(5):e13961*

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 navigation menu includes 'Home', 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The main heading is 'CFDB - Cystic Fibrosis DataBase'. Below this, there is a search section titled 'SEARCH ARTICLES (7)' with a search input field, radio buttons for 'at least one term' (selected) and 'all terms', and a 'Search' button. To the right of the search section, there is a welcome message: 'Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)!'. This is followed by a paragraph describing the database as a free access tool for health care professionals, researchers, and students. Below this, there is a section titled 'Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' which lists two bullet points: 'which interventions are effective, in which groups of CF patients and for which outcomes?' and 'to what extent do the results of the literature allow to make decisions for specific clinical issues? What issues need to be studied further?'. A 'QUICK MENU' is located on the left side, listing 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The background of the page features a blurred image of a stethoscope and a microscope.

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.

