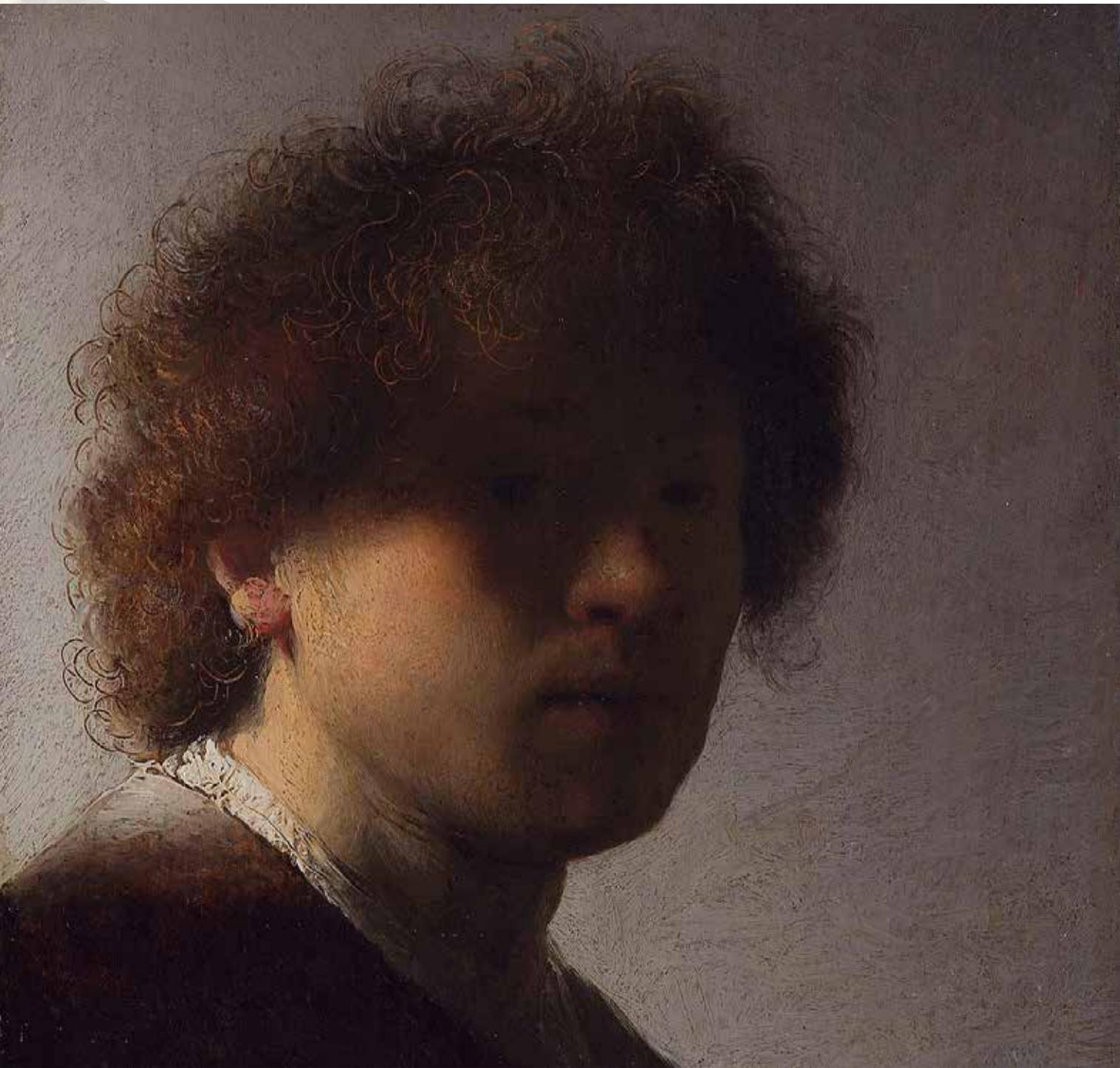


Orizzonti

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

FC



In questo numero



Opinioni

- *Medicina per l'adulto con fibrosi cistica*

Bioetica

- *Maria e il trapianto in "quarantena"*

Medicina delle evidenze

- *I trials pragmatici*

sommario

- EDITORIALE** Pag. 2
Perché riparlare di formazione del personale dei Centri?
C. Braggion, Direttore Editoriale
- OPINIONI**..... Pag. 4
A cura di F. Cresta, P. Iacotucci, A. Macchiaroli, M.C. Russo
Medicina per l'adulto con fibrosi cistica
- L. Zazzeron, C. Colombo. Epatopatia correlata alla fibrosi cistica nell'età adulta.
- P. Iacotucci, V. Carnovale. Una malattia che invecchia.
Il punto di vista di un fisioterapista e di un ginecologo.
- CENTRI A CONFRONTO**Pag. 10
Screening e monitoraggio del diabete – Commento ai dati di 14 CRR o SS
- L. Minicucci, CRR di Genova
E. Mozzillo, V. Fattorusso, A. Franzese, Centro Reg. Diabetologia Pediatrica, Napoli
- SAPER FARE**.....Pag. 14
A cura di N. Cirilli
Diagnostica microbiologica dei campioni delle vie aeree in FC. Focus sui batteri gram negativi non comuni.
P. Morelli, Coordinatrice Gruppo Professionale Microbiologi della SIFC
- CASI CLINICI**Pag. 17
A cura di M. Ros
Caso clinico n. 31: Anemia in lattante: supplementare o trasfondere?
F. Lucca, G. Paiola, CRR di Verona
- ICONOGRAFIA**.....Pag. 19
A cura di R. Casciaro
Quale posto ha oggi la chirurgia toracica selettiva?
G. Cipresso, L. Arcuri, CRR di Genova
- BIOETICA**Pag. 20
A cura di P. Funghi
Bioetica clinica in fibrosi cistica: Maria e il trapianto “in quarantena”
Tre medici, uno psicologo, un fisioterapista e Maria raccontano e riportano le loro considerazioni sulla decisione del trapianto polmonare
- NARRAZIONE E MEDICINA**.....Pag. 27
A cura di S. Dioni
Maternità e fibrosi cistica: l'equilibrio tra desiderio e malattia
S. Dioni, CRR di Parma
- CALEIDOSCOPIO**.....Pag. 29
Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura
Doxycycline for pulmonary exacerbations – Pregnancy in Italian CF women
F. Majo, OPBG, Roma
R. Buzzetti, metodologo, Bergamo
C. Cigana, San Raffaele, Milano
B. Masturzo, G. Menato, Ostetricia e Ginecologia, Torino
- MEDICINA DELLE EVIDENZE**Pag. 36
A cura di G. Vieni
I trials pragmatici

Volume 16, Numero 1 Gennaio - Aprile 2019

NOVITÀ DALLA SIFCPag. 40

Ci avviciniamo alla conclusione del mandato per il triennio 2017-2019

V. Raia, Presidente della SIFC

NOVITÀ DALLA LIFCPag. 41

25 anni di diritti e tutele dalla Legge 548/93: monitoraggio delle risorse e uniformità nelle cure, le nuove sfide per una patologia che cambia

Il consiglio Direttivo della LIFC

NOVITÀ DALLA FFCPag. 42

Screening del portatore di fibrosi cistica: quali strategie possibili oggi in Italia? Un incontro di studio promosso da FFC per fare il punto sull'argomento

G. Borgo, G. Mastella, Direzione Scientifica, FFC

WWW.FCPag. 44

A cura di D. Salvatore

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag. 46

Capsula del tempo - I

Young bone marrow transplantation preserves learning and memory in old mice

M. Conese, Università di Foggia

Voglio decidere della mia vita... Adulti con la fibrosi cistica e aspetti del rapporto medico-paziente

E. Baldo, Rovereto



In copertina, Autoritratto (1628, Rijksmuseum di Amsterdam) di Harmenszoon van Rijn Rembrandt (1606 - 1669)

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Natalia Cirilli

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Federico Cresta

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Annamaria Macchiaroli

Maria Chiara Russo

Giuseppe Vieni

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Valeria Raia

Consiglio Direttivo:

Serenella Bertasi, Marco Cipolli, Emanuele Delfino, Ida Milella, Sergio Oteri, Rita Francesca Padoan, Sara Tomezzolie
mail: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it
Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Amministrazione:

Sardinia COCS s.r.l.
Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari
Tel. 0702082143 Fax 0702081558
sardiniaoccs@tiscali.it

Progetto grafico e impaginazione

Alessandro Tosi
at@alessandro.tosi.name

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c.,
Via Varalli, 1
20089 Vallembrosia di Rozzano MI,
Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

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



EDITORIALE

PERCHÉ RIPARLARE DI FORMAZIONE DEL PERSONALE DEI CENTRI?

Periodicamente si verifica un ricambio generazionale, che con tempi e modalità specifiche riguarda tutte le diverse figure professionali. Senz'altro i medici sono i professionisti del team più stabili nel tempo: nei prossimi 2-3 anni si verificherà per loro un rilevante ricambio. Ciò è naturale e non dovrebbe stupire, anche perché i quarantenni ed i cinquantenni pronti a subentrare nei posti apicali, e non solo, ci sono. C'è un "ma", che è rappresentato dalle contingenze attuali, che potrebbero rendere questa fase "a rischio". Molte regioni alle prese con i propri, talvolta seri, problemi di bilancio si vedono costrette a "contenere" il ricambio di personale. Inoltre, i fondi destinati dalla Legge 548 ai Centri regionali corrono il forte rischio di perdere l'"identità" nei fondi regionali indifferenziati e pertanto di non essere erogati. Molto del personale precario dei Centri è stato pagato con i fondi della legge 548, in attesa di essere stabilizzato. Entrambi questi due aspetti possono mettere a rischio anche le risorse per la formazione del personale. A questi si deve aggiungere che le industrie farmaceutiche preferiscono finanziare proprie iniziative di formazione ed aggiornamento o comunque erogare grant finalizzati. Anche le aziende ospedaliere privilegiano iniziative formative proprie, finalizzate a sostenere gli avanzamenti tecnologici ed organizzativi, a scapito di quelle più specifiche, settoriali. Doppio rischio perciò, di ulteriore carenza di personale e di risorse per la formazione del personale in attività e di quello nuovo da inserire o appena inserito nei Centri. Della situazione generale sopra descritta ne risente anche la progettualità della SIFC, che è nata ed è chiamata a dare concretezza alle esigenze formative del team multidisciplinare dei Centri.

Certamente pazienti e familiari sono coloro che avvertono, prima di altri e con maggiore sensibilità, questi cambiamenti in atto ed i rischi connessi. Dalla LIFC è venuta allora una sollecitazione ad alcuni medici a riparlare di formazione e a ripensarla in chiave attuale. Un gruppo di noi (Quattrucci, Minicucci, Bignamini, Baldo, Tangolo, Braggion) e Valeria Raia, come presidente della SIFC, hanno proposto alla LIFC le linee generali di una proposta formativa, che sia integrativa rispetto a quella dei Centri, della SIFC e delle altre società scientifiche anche internazionali, e delle aziende ospedaliere.

Perché abbia successo questa proposta ha bisogno delle seguenti premesse: i) deve rappresentare il presupposto per favorire l'inserimento di personale nei Centri e la sua

stabilizzazione, diventando perciò un tema di confronto tra associazioni e direzioni aziendali; ii) deve essere pianificata tenendo conto delle diverse realtà nazionali, specie laddove vi sono già evidenti carenze: è anche ovvio che è indispensabile un'analisi di queste ed un piano di proposte conseguenti; iii) deve poter essere pianificata e verificata nei propri esiti, come ad esempio la produzione di percorsi diagnostico-terapeutici prioritari, lo sviluppo di autonomia decisionale per alcuni aspetti professionali, la proposta di piani di adesione ed implementazione dei processi di accreditamento e di miglioramento della qualità e la proposta di progetti di ricerca.

Accanto ai temi di aggiornamento sui diversi aspetti cruciali della malattia, deve essere trainante un nucleo formativo precipuo della fibrosi cistica, che si articola sui seguenti aspetti:

- i) la centralità di una discussione multidisciplinare dei problemi clinici dei singoli individui, con una modalità perciò di supervisione orizzontale al fine di valorizzare un profilo prognostico ed un conseguente trattamento individualizzato;
- ii) la periodica discussione multidisciplinare sulle misure di esito della propria casistica in confronto con la situazione italiana ed internazionale (i Registri), allo scopo di introdurre miglioramenti nell'organizzazione dell'assistenza e della ricerca;
- iii) lo "stile" olistico dell'assistenza, caratterizzante la nascita e lo sviluppo dei centri pediatrici, deve poter aver continuità dall'infanzia all'età adulta, e nella presa in carico della realtà psico-sociale dell'individuo con fibrosi cistica e del suo contesto familiare;
- iv) il processo di "transizione" tra età pediatrica ed età adulta deve fondarsi su procedure ed iniziative per lo sviluppo di autonomia ed autogestione del trattamento del bambino e dell'adolescente e sullo sviluppo di strutture e team peculiari per l'età: è indispensabile che i due "programmi" prima, e "poli" poi, si caratterizzino per una riconosciuta integrazione delle risorse (tecnologie per la telemedicina e video-conferenza, data management, team e progettualità per la ricerca clinica, terapia



- domiciliare) e condivisione di strumenti organizzativi (data-base informatizzato, piano di formazione, procedure e piani diagnostico-terapeutici assistenziali, audit sulla casistica e piano di miglioramento della qualità);
- v) il team multidisciplinare costruisce un'alleanza con il paziente e la sua famiglia, che si caratterizza a seconda dell'età e delle fasi della malattia; a ciò si deve aggiungere una relazione medico-paziente empatica, che superi, specie nell'adulto, il paternalismo, e diventi un "contratto" tra pari.

Una prima iniziativa formativa è stata avviata come Corso di Perfezionamento universitario sull'assistenza all'adulto con fibrosi cistica, che si svolgerà nel periodo aprile-ottobre di quest'anno presso l'Università di Firenze. Questa iniziativa, rivolta ai medici specialisti di recente inserimento nei Centri regionali, è stata completamente finanziata dalla LIFC.

Molte altre iniziative possono essere sviluppate in futuro. Occorrerà certamente prevedere modalità didattiche innovative e soprattutto di partecipazione attiva. Riteniamo sia indispensabile anche una discussione nella comunità italiana della fibrosi cistica sulle priorità da perseguire per una progettualità formativa. Alcune iniziative collaborative già attive, come il processo di accreditamento "tra pari", le iniziative di "empowerment" dei pazienti e familiari nell'ambito dell'assistenza e della ricerca, il Registro nazionale, i gruppi professionali ed interdisciplinari della SIFC, potrebbero rivitalizzarsi con nuove spinte di sviluppo, se affiancate da una progettualità formativa dedicata.

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



OPINIONI

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

MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

In questo e nei prossimi numeri, la rubrica Opinioni vuole proporre agli operatori sanitari del team multidisciplinare di mettere al centro dell'attenzione aspetti assistenziali, organizzativi e relativi alla ricerca che sono prioritari per gli adulti con fibrosi cistica. In una fase in cui si stanno disegnando o assestando le realtà assistenziali italiane per gli adulti, abbiamo elementi epidemiologici, derivati dai Registri, che pongono all'attenzione alcune delle caratteristiche principali della malattia in età adulta, con poco slancio peraltro per orientare la ricerca prospettica o per raccogliere le sfide di domani, come gli esiti a distanza del trapianto polmonare, il ruolo delle comorbidità dipendenti dalle terapie mediche continuative, l'evoluzione della malattia nei diversi organi a cui si sommano gli effetti dell'aging, una progettualità di vita centrata su un nuovo nucleo familiare.

Chiediamo agli operatori di soffermarsi su uno dei tanti aspetti, ritenuto rilevante, tracciando il profilo di ciò che si conosce e si fa ora, di cosa si sente l'urgenza di esplorare domani per riproporre una prassi assistenziale o organizzativa, adeguata alla realtà degli adulti con fibrosi cistica di oggi e di domani.

Epatopatia correlata alla fibrosi cistica nell'età adulta

L'epatopatia associata alla fibrosi cistica (CFLD) ha ricevuto crescente attenzione negli ultimi anni ed è stata riconosciuta come una delle maggiori comorbidità della fibrosi cistica (CF), con un potenziale impatto sulla sopravvivenza dei pazienti affetti. La patogenesi del danno epatico, probabilmente multifattoriale, non è ancora del tutto definita, anche se sembra correlata, almeno in parte, al difetto di base della malattia. Il difetto di espressione della proteina CFTR sulla membrana apicale del colangiocita, con conseguente incremento di viscosità e acidità delle secrezioni, porta ad ostruzione dei dotti biliari, proliferazione ed infiammazione con progressiva fibrosi periportale.

Alcuni studi prospettici hanno ben definito le caratteristiche di CFLD in termini di incidenza, storia naturale e fattori di rischio. Questi studi hanno attentamente monitorato la sua comparsa e la sua evoluzione in coorti relativamente ampie di pazienti seguite presso Centri di Riferimento (1-3). L'incidenza cumulativa di epatopatia è risultata pari a circa il 30%. Questi studi hanno anche indicato che essa tende a svilupparsi più frequentemente nel corso della prima decade di vita o intorno all'adolescenza e comunque prima dell'età adulta.

Contrariamente agli studi trasversali, spesso condotti nei centri di epatologia di terzo livello (4, 5), gli studi prospettici hanno documentato la sua lenta progressione, con sviluppo di cirrosi e ipertensione portale in non più del 10% dei pazienti, oltre alla conservazione a lungo termine della funzione epatica (1-3).

La biopsia epatica è stata poco utilizzata a scopo diagnostico

in quanto procedura invasiva (6) con significativo rischio di complicanze (morbilità 0.3% e mortalità 0.03%) e, in CF in particolare, di errore di campionamento per la distribuzione inizialmente focale delle lesioni. Recentemente uno studio australiano in pazienti con CFLD di età pediatrica ha però documentato il ruolo predittivo dell'istologia epatica circa lo sviluppo di ipertensione portale, che è risultata associata a fibrosi severa, riproponendone il ruolo nell'algoritmo diagnostico (7).

In assenza di uno specifico marker diagnostico, negli studi prospettici sopracitati (1-3) CFLD è stata definita dalla presenza di epatomegalia all'esame clinico, alterazioni persistenti nella biochimica epatica e all'ecografia. Questa definizione, che include quindi la malattia sia precoce che avanzata con cirrosi e ipertensione portale, è stata utilizzata per molto tempo ed inclusa nelle linee guida europee, pubblicate nell'ambito di Eurocare CF (8), tuttavia, i criteri diagnostici di CFLD rimangono controversi (9).

Una definizione alternativa basata sul fenotipo è stata proposta nel 2013 da Flass e Narkewic (10), che considera separatamente cirrosi CF-correlata (con o senza ipertensione portale) da tutte le altre forme di interessamento epatico senza cirrosi (definite genericamente come coinvolgimento epatico CF-correlato), per le quali comunque non sono disponibili dati di prevalenza e di incidenza.

Mentre CFLD in età pediatrica è stata comunque ben caratterizzata, ciò non può dirsi per l'età adulta. Gli studi disponibili sono infatti trasversali e su numeri limitati di pazienti (11-13). L'esordio di malattia epatica significativa è stato descritto come poco frequente in età adulta, e si è osservata un'alta incidenza di complicanze epatiche in pazienti con diagnosi di CFLD nell'infanzia.



Lo studio di Nash et al. ha riportato la presenza di epatopatia nell'adulto in circa il 38% dei pazienti, con relativa stabilità clinica, attribuita dagli autori a maggiore attenzione da parte del team multidisciplinare, al precoce trattamento con UDCA o all'utilizzo di criteri diagnostici di screening capaci di rilevare anche fenotipi "mild" di epatopatia che spesso non sviluppano complicanze nel tempo (12).

Nella casistica di adulti di Desmond et al., con età variabile alla diagnosi (range 8-47 anni, media 23 anni), viene riportata una prevalenza di CFLD pari al 9.7% (con diagnosi nell'infanzia nel 37% dei casi). Anche questo studio descrive un andamento apparentemente benigno, con basso tasso di morbilità e mortalità dei pazienti con epatopatia (11).

Nel lavoro di Chrysostalis et al. l'analisi retrospettiva di una coorte monocentrica di 285 adulti con follow-up annuale ha indicato che CFLD era presente al primo accesso al Centro CF adulti in un terzo dei casi, con marcato rischio di complicanze epatiche durante il follow-up. Inoltre, CFLD veniva identificata come un fattore indipendente associato sia a mortalità precoce che a trapianto di polmone (13).

Infine in uno studio di coorte che ha coinvolto 3.328 pazienti francesi con CF nati dopo il 1985 e arruolati nel French CF Modifier Gene Study dal 2004, ha presentato dati raccolti retrospettivamente fino al 2004 e successivamente in modo prospettico. Lo studio riporta nuovi dati sull'incidenza e sui fattori di rischio di epatopatia (sesso maschile, genotipo, ileo da meconio) e sugli effetti del trattamento con UDCA sull'incidenza della malattia epatica grave (14). Mentre i dati relativi ai fattori di rischio sono coerenti con quelli ottenuti dagli studi prospettici sopracitati, i valori di incidenza durante l'infanzia sono notevolmente inferiori, probabilmente a causa della difficoltà di rilevare epatopatia in stadio precoce nel contesto di uno studio retrospettivo. Anche questo studio ha rilevato che la CFLD può svilupparsi sia pure meno frequentemente anche in età adulta.

Ruolo di nuovi marcatori di CFLD

Recentemente sono stati impiegati altri strumenti diagnostici per CFLD e per la sua valutazione della sua severità, che includono tecniche di imaging (soprattutto RMN), elastografia

Transiente (Fibroscan®) e marcatori non invasivi, quali APRI (aspartate transaminase/platelets-ratio-index) e FIB4 (fibrosis index based on the 4 factors), che consistono in semplici indici basati su dati di laboratorio oggettivi e facilmente disponibili.

Per esempio, APRI consiste nel rapporto tra conta piastrinica e aspartato transaminasi; il rapporto tra questi due parametri, valutato in una casistica di bambini affetti da CFLD ed altre epatopatie (15, 16), sembra essere correlato con lo stadio di fibrosi epatica (17). L'indice FIB4 è invece ricavato da quattro variabili (età, aspartato transaminasi, alanina transaminasi e conta piastrinica) ed ha dimostrato di avere un valore predittivo equivalente per la stadiazione della fibrosi epatica in pazienti affetti da epatite C (18).

Per quanto riguarda l'epatopatia in CF, uno studio multicentrico internazionale su geni modificatori per epatopatia, ha confermato la precoce insorgenza di malattia epatica entro i 10 anni di vita e ha riscontrato valori di APRI e FIB4 più elevati nei pazienti con varici esofagee e nei pazienti trapiantati di fegato (19).

Fibroscan® è un altro strumento diagnostico non invasivo,

basato sull'acquisizione ecografica ad impulsi, che permette di studiare il grado di fibrosi epatica in pazienti con malattie epatiche croniche misurando la elasticità del fegato ovvero il grado di stiffness epatica (20). Recentemente la sua utilità è stata rilevata nel porre diagnosi di CFLD (21-25). Nello specifico due studi condotti su pazienti adulti sono di particolare interesse (26-27). Lo studio di Kitson et al. ha dimostrato la sua utilità come esame di screening e come test diagnostico per epatopatia severa con valori di stiffness significativamente elevati (maggiore di 15.7 kPa) in pazienti con ipertensione portale e varici esofagee (26). Un altro studio di Sadler et al. (27) riporta un dato di prevalenza di CFLD in età adulta di circa il 14% proprio utilizzando marker non invasivi quali Fibroscan®, APRI e FibroTest.

Infine Koh et al. ha recentemente sviluppato un nuovo algoritmo diagnostico che include APRI, FIB-4 e Fibroscan® in aggiunta a test sierologici e radiologici ed era in grado di identificare il 25% in più di pazienti adulti con CFLD, indicando che l'insorgenza di epatopatia potrebbe essere più frequente di quanto riportato in precedenza (28).

Contrariamente ai precedenti studi retrospettivi su pazienti adulti (11-13), lo studio prospettico con follow-up a lungo termine di Koh ha documentato una seconda "ondata" di incidenza di CFLD ad un'età media di 37 anni in pazienti senza evidenze di anomalie epatiche in età pediatrica (28). È stato anche confermato che il declino della contra piastrinica può essere utilizzato come marker precoce di evoluzione in cirrosi ed ipertensione portale (28, 19).

Ipertensione portale senza cirrosi

La patogenesi della malattia epatica che si presenta in età adulta potrebbe essere talvolta diversa da quella dell'infanzia e, in una certa misura, non correlata al difetto di base della CF. Negli studi di Koh e Boelle, alcuni pazienti con epatopatia esordita in età adulta erano affetti da forme dello spettro di ipertensione portale senza cirrosi (Non Cirrhotic Portal Hypertensione: NCPH) associata a venopatia portale obliterativa (14, 28). La prevalenza e l'evoluzione di queste condizioni, già descritte nella Cirrosi Biliari Primitiva e nella Colangite Sclerosante Primitiva, devono essere comunque meglio definite.

Pereira et al. hanno riportato che circa il 27% dei pazienti CF epatopatici presenta ipertensione portale in assenza di cirrosi (30). Uno studio successivo condotto in una piccola coorte, Hillaire et al. hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti aveva NCPH alla biopsia epatica pre trapianto (31).

Recentemente la presenza di NCPH è stata descritta anche nella popolazione pediatrica (29). L'ipertensione portale non cirrotica (NCPH) è dunque una malattia epatica vascolare in cui, in assenza di cirrosi, si sviluppano segni clinici di ipertensione portale (PHT) quali varici esofagee valutate mediante endoscopia (con o senza sanguinamento), trombocitopenia e splenomegalia anche massiva, valutata mediante imaging, con dilatazione della vena porta e sviluppo di circolazione portosistemica collaterale. La complicanza clinicamente più rilevante è l'emorragia da rottura di varici esofagee, per cui è necessaria la sclerosi o la legatura delle varici (4). La sintesi epatica risulta conservata e tale dato è confermato da basso score di insufficienza epatica rappresentato dall'indice MELD (Model for End-Stage Liver Disease compreso tra 7 e 12).

Attualmente il gold standard nel rilevare e quantificare l'ipertensione portale è la misurazione per via transgiugulare delle pressioni del sistema portale epatico. Il gradiente di pressione venosa epatica HVPG può essere normale (≤ 5 mmHg) o leggermente aumentato (5-10 mmHg) ma inferiore al cut-off clinicamente significativo per ipertensione portale nella cirrosi (HVPG > 10 mmHg). Ciò è indicativo di una componente vascolare presinusoidale. In uno studio di Witters, due pazienti hanno eseguito misurazioni emodinamiche che hanno rivelato un gradiente di pressione venosa epatica rispettivamente di 5 e 9 mmHg, nonostante la presenza di complicanze quali varici esofagee, ascite e splenomegalia (32). L'ascite è riportata in oltre metà dei casi e di solito si sviluppa in concomitanza ad altre complicanze come sanguinamento delle varici o infezioni. L'encefalopatia epatica è una rara complicanza.

In considerazione della buona funzione sintetica epatica, la gestione dei pazienti con CF che hanno NCPH è mirata a ridurre l'ipertensione portale mediante procedure di shunt porto sistemico piuttosto che riferire questi pazienti a trapianto epatico (4).

Per quanto riguarda l'eziopatogenesi di NCPH, questa è ancora sconosciuta ed i fattori di rischio includono infezioni, esposizione a sostanze tossiche e farmaci, alterata attivazione della cascata della coagulazione, disordini acquisiti o ereditari del rimodellamento vascolare e danno endoteliale da alterata immunità innata (28, 33). Le ipotesi avanzate per spiegare l'ipertensione portale nei pazienti con NCPH sono l'aumentata resistenza intraepatica da ostruzione vascolare causata da mediatori vasoattivi che determinano vasocostrizione. Nei pazienti adulti con CFLD l'iperplasia nodulare rigenerativa è stata infine riportata e potrebbe essere conseguente all'utilizzo cronico di farmaci epatotossici e di antibiotici a lungo termine (28).

Conclusioni

Una delle maggiori sfide nella gestione dei pazienti con CFLD precoce è quella di prevenire la progressione verso cirrosi, ipertensione portale e complicanze associate, quali varici esofagee, con possibile rottura e sanguinamento gastrointestinale, la splenomegalia massiva con ipersplenismo. Sebbene la prognosi dei pazienti con CFLD sia strettamente connessa al declino polmonare e dello stato nutrizionale, CFLD è attualmente la terza causa di morte e la più comune causa non polmonare di decessi correlati alla CF (34). Attualmente, il trattamento medico per la CFLD è limitato alla somministrazione di UDCA e rappresenta un'area di interesse scientifico. Nello studio di Boelle et al. il trattamento con UDCA non sembra aver influenzato l'evoluzione verso la malattia epatica grave (14). Per i pazienti con insufficienza epatica, il trapianto di fegato, da solo o in combinazione con il trapianto di polmone, rappresenta una valida opzione terapeutica con beneficio in termini di sopravvivenza (35).

Sono necessari studi prospettivi che coinvolgano un gran numero di pazienti con endpoint clinicamente rilevanti per caratterizzare meglio l'epatopatia in età adulta, con particolare riguardo alla patogenesi, alla frequenza delle complicanze, all'esito clinico e al possibile trattamento.

Laura Zazzeron e Carla Colombo, CRR di Milano
(laura.zazzeron@policlinico.it – carla.colombo@unimi.it)

Riferimenti bibliografici

1. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999; 30:1151-158
2. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors and outcome. *Hepatology* 2002; 36:1374-382
3. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41:920-29
4. Debray D, Lykavieris P, Gauthier DF, et al. Outcome of cystic fibrosis associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999; 31:77-83
5. Gooding I, Dondos V, Gyi KM, Hodson M, Westaby D. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:522-526
6. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2:165-73
7. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, Greer RM, Williamson R, Pereira TN, Frawley K, Bell SC, Smith JL, Ramm GA. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology* 2011; 53:193-201
8. Debray D, Kelly D, Houven R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10(suppl 2):S29-S36
9. Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirami L. Cystic fibrosis-related liver disease – another black box in hepatology. *Int J Mol Sci* 2004; 15:13529-549
10. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12:116-24
11. Desmond CP, Wilson J, Bailey M, Clark D, Roberts SK. The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. *Liver Int* 2007; 27:1402-408
12. Nash KL, Allison ME, McKeon D, Lomas DJ, Haworth CS, Bilton D, Alexander GJ. A single centre experience of liver disease in adults with cystic fibrosis 1995-2006. *J Cyst Fibros* 2008; 7:252-57
13. Chrysostalis A, Hubert D, Coste J, Kanaan R, Burgel PR, Desmazes-Dufeu N, Soubrane O, Dusser D, Signi PJ. Liver disease in adult patients with cystic fibrosis: a frequent and independent prognostic factor associated with death or lung transplantation. *Hepatology* 2011; 55:1377-382
14. Boelle P, Debray D, Guillot L, Clement A, Corvol H. Cystic fibrosis liver disease: outcomes and risk factors in a large cohort of French patients. *Hepatology* 2018, JUL 30
15. Leung DH, Khan M, Minard CG, Guffey D, Ramm LE, Clouston AD, Miller G, Lewindon PJ, Shepherd RW, Ramm GA. Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. *Hepatology* 2015; 62:1576-83
16. Kim SY, Seok JY, Han SY, Koh H. Assessment of liver fibrosis and cirrhosis by aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:198-201
17. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-26
18. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43:1317-325



19. Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, et al. features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1207-215
20. Castera L, Forns X, Aliberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48:835-47
21. Witter P, De Boeck K, Dupont L, et al. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2009; 8:392-99
22. Menten R, Leonard A, Clapuyt P, et al. Transient elastography in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2010; 40:1231-5
23. Van Biervliet S, Verdier H, Vande Velde S, et al. Longitudinal transient elastography measurement used in follow-up for patients with cystic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42:848-54
24. Breton E, Bridoux-Henno L, Guyader D, et al. value of transient elastography in noninvasive assessment in children's hepatic fibrosis. *Arch Pediatr* 2009; 16:1005-10
25. Aqul A, Jonas MM, Harney S, et al. Correlation of transient elastography with severity of cystic fibrosis related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:505-11
26. Kitson MT, Kemp WW, Iser DM, et al. Utility of transient elastography in the non-invasive evaluation of cystic fibrosis liver disease. *Liver Int* 2013; 33:698-705
27. Sadler MD, Crotty P, Fatovich L, et al. Noninvasive methods, including transient elastography, for the detection of liver disease in adults with cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29:139-44
28. Koh C, Sakiani S, Surana P, et al. Adult-onset cystic fibrosis liver disease: diagnosis and characterization of an underappreciated entity. *Hepatology* 2017; 66:591-601
29. Wu H, Vu M, Dhingra S, et al. Obliterative portal venopathy without cirrhosis is prevalent in pediatric cystic fibrosis liver disease with portal hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 Nov 4 (doi:10.1016/j.cgh.2018.10.046)
30. Pereira TN, Lewindon PJ, Greer RM, et al. Transcriptional basis for hepatic fibrosis in cystic fibrosis-associated liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:328-35
31. Hillaire S, Cazals-Hatem D, Bruno O, et al. Liver transplantation in adults cystic fibrosis: clinical, imaging, and pathological evidence of obliterative portal venopathy. *Liver Transpl* 2017; 23:1342-47
32. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, et al. Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension is common in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 2011; 53:1064-65
33. Schouten JN, Verheij S, Seijo S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:67
34. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, et al. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2019; 23:263-77
35. Mendizabal M, Reddy KR, Cassuto J, et al. Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. *Liver Transpl* 2011; 17:243-50

Una malattia che invecchia

Uno studio condotto nel 2015 in 16 paesi europei ha sottolineato che il numero di pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC) aumenterà di circa il 50% nel 2025. Il numero di adulti affetti aumenterà, invece, di circa il 75%, considerando sia la

transizione dei bambini agli adulti sia le sempre più frequenti nuove diagnosi effettuate in età adulta, mentre il numero di bambini FC mostrerà un aumento del 20% (1).

La sopravvivenza dei pazienti adulti affetti da FC è aumentata progressivamente grazie alla precocità della diagnosi, al migliorato apporto nutrizionale basato sulla disponibilità di nuove formulazioni di estratti pancreatici e di tecniche di nutrizione clinica, al trattamento sistematico ed aggressivo delle infezioni broncopulmonari dovuto all'ottimizzazione delle tecniche di fisioterapia respiratoria e all'introduzione di nuovi e più potenti antibiotici nonché all'istituzione di Centri di Riferimento per la cura ed il follow-up dei pazienti (2-5). Per tale motivo, con l'avanzare dell'età, emerge un numero sempre più elevato di aspetti clinici peculiari derivanti dalla progressione della malattia e dalla "nuova" rilevanza assunta da alcune complicanze tipiche dell'invecchiamento, in passato meno rilevanti per la ridotta sopravvivenza dei pazienti. Negli anni '70 si affermava, infatti, che la FC costituiva la sfida emergente per la Medicina Interna e che nei successivi 20 anni sarebbe diventata la sfida emergente per la Medicina Geriatrica (6-10).

In uno studio condotto presso il nostro Centro al fine di verificare l'eventuale parallelismo clinico tra pazienti adulti con FC e pazienti anziani con le caratteristiche cliniche dell'anziano "fragile", abbiamo comparato i dati dei pazienti adulti con FC afferenti alla nostra Unità Specialistica FC dell'Adulto e quelli derivanti dal "Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology" (SAGE), database che raccoglie i dati dei pazienti anziani delle case di riposo degli Stati Uniti (11).

Dall'analisi dei dati raccolti le caratteristiche cliniche dei pazienti adulti con FC, rappresentate dalla polipatologia, polifarmacoterapia, malnutrizione, dalle frequenti ospedalizzazioni, disabilità e dalla morte precoce, riflettendo la gravità della malattia, l'interessamento multi-organo e la riduzione della sopravvivenza, rendono il quadro clinico sovrapponibile a quello del paziente anziano "fragile" (12, 13) (Tabella 1).

L'incremento della sopravvivenza ha portato, infatti, alla manifestazione di altre patologie estranee alla FC (comorbidità estrinseca) ed in parte collegate all'invecchiamento (14) quali:

- neoplasie in particolare del tratto gastrointestinale;
- complicanze cardiovascolari;
- problemi genito-urinari (insufficienza renale cronica, incontinenza urinaria);
- ansia e depressione maggiore

L'aumento della longevità in FC porterà ad una crescita numerica esponenziale nella popolazione afferente ai centri di Fibrosi Cistica dell'Adulto. Considerando la storia naturale dell'invecchiamento e lo sviluppo di un maggior numero di comorbidità questo si tradurrà in una coorte sempre più complessa di pazienti con più comorbidità estrinseche. Ciò evidenzia la necessità di diffondere e pianificare programmi di screening e di monitoraggio sempre più specifici, una tempestiva prevenzione e la formazione di team multidisciplinari in grado di gestire delle comorbidità tradizionali ed emergenti.

Caratteristiche dell'anziano fragile e degli adulti con FC

PARAMETRI	Anziano fragile (n=1640)	Adulto FC (n=89)	p
Età (anni)	84.9±8.0	26.8±6.1	0.001
Sesso femminile (%)	73.0	44.9	0.01
BMI < 21 (%)	37.2	41.3	0.75 (NS)
n. pazienti con > 4 patologie (%)	73.7	77.5	0.31 (NS)
n. pazienti con > 6 farmaci (%)	71.3	85.4	0.34 (NS)
n. pazienti con attività di base della vita quotidiana (BADL) perse > 4 (%)	86.6	75.3	0.65 (NS)
n. pazienti con attività strumentali della vita quotidiana perse (IADL) > 6 (%)	87.4	95.4	0.11 (NS)
Ospedalizzazioni/anno	1.4±1.6	2.7±2.3	0.08 (NS)

Paola Iacotucci e Vincenzo Carnovale, Napoli
 paola.iacotucci@unina.it

Riferimenti bibliografici

- Burgel PR et al. ERS/ECFS Task Force on Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015; 46(1):133-41
- Registro Italiano per la Fibrosi Cistica. Anno 2001
- Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry Annual Data Report 2001
- Viviani L, Padoan R, Giglio L, Bossi A. The Italian registry for cystic fibrosis: what has changed in the last decade. *Epidemiol Prev* 2003; 27:91-6
- Monti MA, Pizzamiglio G, Gervasini N, Secchi GC. Cystic fibrosis in adults. *Ann Ital Med Int* 2002; 17:229-41
- Pogue RE, Warwick WJ. Cystic fibrosis. A new challenge to internal medicine. *Minn Med* 1969; 52:1551-5
- Warwick WJ, Pogue RE, Gerber HU, Nesbitt CJ. Survival patterns in cystic fibrosis. *J Chronic Dis* 1975; 28:609-22
- Warwick WJ, Pogue RE. Cystic fibrosis. An expanding challenge for internal medicine. *JAMA* 1977; 238:2159-62
- Ninkovic M, Milla CE, Warwick WJ. Cystic Fibrosis: soon to be a geriatric problem. 25° Congresso Europeo di Fibrosi Cistica. Genova, 20-23 giugno 2002
- Warwick WJ, Milla CE, Dodge JA. Aging with Cystic Fibrosis: organization of an international project. 26° Congresso Europeo di Fibrosi Cistica. Belfast, 4-8 giugno 2003
- Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Characteristics of the SAGE database: a new resource for research on outcomes in long-term care. *J Gerontol* 1998; 53A:M1-M9
- Hogan DB, MacKnigh C, Bergman H, on behalf of the Steering Committee, Canadian Initiative on Frailty and Aging. *Aging clinical and experimental research* Vol. 15 n° 3 (suppl.) Giugno 2003
- Collins PS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256:774-9
- Noone PG, Knowles MR. 'CFTR-opathies': disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respir Res* 2001; 332: 1475-80

Il punto di vista di un fisioterapista

Rispondo con entusiasmo all'intervista proposta dalla responsabile del centro fibrosi cistica, ma non nascondo che la mia risposta è arrivata dopo un'attenta riflessione.

Pur non essendo un operatore dedicato a tempo pieno all'assistenza dei pazienti FC, ho acquisito una formazione specifica, che mi ha permesso di lavorare con questa tipologia di paziente. Nel corso del rapporto di collaborazione con il centro fibrosi cistica tuttavia sono emerse alcune problematiche, relativamente nuove, che ho dovuto affrontare senza un'adeguata formazione ed esperienza. Dal confronto con i colleghi degli altri centri ai quali mi sono rivolto, è scaturita la consapevolezza di una necessità condivisa di acquisire nuove competenze in alcune aree dove manca ancora una standardizzazione di protocolli e linee guida assistenziali necessarie agli operatori nell'esercizio della loro professione. Un'area prioritaria nell'assistenza e nella ricerca è rappresentata dalle modalità dell'approccio fisioterapico alla donna in stato di gravidanza. Non meno importante risulta essere il ruolo del fisioterapista nella fase di preparazione al trapianto e di riabilitazione motoria e respiratoria nella fase del post-trapianto. Infine avverto la necessità di una standardizzazione dei criteri da adottare per valutare l'aderenza alla fisioterapia.

Il bisogno di approfondimento e di schemi terapeutici condivisi in relazione al primo tema nasce dall'evidenza che sempre più donne affette da fibrosi cistica si accingono a programmare una gravidanza. Ciò comporta l'emergere di problematiche nuove e in parte diverse da quelle che il fisioterapista incontra nell'attività di tutti i giorni. La gravidanza rappresenta in FC un fattore di rischio sia per la madre che per il feto. Se da un lato, vanno implementate tutte le strategie che un fisioterapista può adottare per scongiurare



un peggioramento della funzionalità respiratoria (ad es. uso di farmaci, tipo di attività fisica, etc.), dall'altro è necessario che siano elaborati protocolli condivisi relativi alle possibili conseguenze sul feto dei farmaci usati per via aerosolica.

In relazione al secondo tema, l'obiettivo principale del fisioterapista, nella delicata fase d'inserimento in lista di trapianto polmonare, è quello di rallentare la progressione della malattia ed ottenere o mantenere delle condizioni cliniche e fisiche il più possibile ottimali, programmando un piano di trattamento adeguato. Infatti dalla letteratura si evince il dato che i programmi di riabilitazione polmonare pre-trapianto possono concorrere a rallentare la progressione della malattia, mantenere il soggetto nelle migliori condizioni possibili e favorire un più rapido recupero fisico dopo il trapianto. Fondamentali risultano essere poi la riabilitazione muscolare e quella respiratoria nella fase del post-trapianto. Sono necessari studi clinici che conducano all'elaborazione di linee guida condivise tra i centri FC al fine di adottare le strategie più efficaci non solo nella fase di preparazione al trapianto ma anche nella riabilitazione post-trapianto.

Infine, nel processo di valutazione dell'aderenza alle prescrizioni fisioterapiche si incontrano non pochi ostacoli legati alla mancanza di tempo (sempre troppo poco), ma anche di criteri adottabili. Come è noto, l'ottimizzazione dell'aderenza terapeutica costituisce una sfida per tutti coloro che si occupano di malattie croniche multiorgano che necessitano di terapie complesse come la FC e noi fisioterapisti in questo campo siamo in prima linea. La valutazione dell'aderenza è quindi un elemento fondamentale per una corretta valutazione dell'entità del risultato terapeutico sia in termini di efficacia che di tollerabilità. La scarsa aderenza alla fisioterapia è influenzata da una moltitudine di variabili quali l'età, il sesso, l'attività lavorativa etc. Vari metodi sono stati proposti per valutare l'aderenza ma una valutazione oggettiva, riproducibile ed accurata dell'aderenza è possibile solo in casi particolari e con notevoli difficoltà nella pratica clinica. Essere dotati di strumenti rapidi e semplici aiuterebbe molto il compito svolto dal fisioterapista.

È necessario pertanto che negli anni a venire queste competenze siano raggiunte e condivise con tutti gli altri operatori del team per assicurare al malato cronico di fibrosi cistica la migliore cura possibile.

Lucio, Campobasso

Il punto di vista di un ginecologo

Non sono un operatore del centro fibrosi cistica ma rispondo all'intervista che mi è stata proposta della responsabile del centro perché, in alcune occasioni, ho collaborato ad una gestione condivisa di pazienti affette da fibrosi cistica in stato di gravidanza. Sicuramente noi ginecologici ci troveremo nel futuro assai più spesso nel corso della nostra professione a incontrare questa tipologia di pazienti. Infatti le nuove terapie e la migliore gestione delle complicanze della malattia hanno contribuito ad aumentare il desiderio di maternità nelle pazienti affette da fibrosi cistica e anche la possibilità che ciò si realizzi. Se la gestione di una gravidanza non è sempre priva di imprevisti e di complicanze

in una donna in buono stato di salute sicuramente si presenta più complessa quando la stessa è affetta da una malattia cronica e invalidante quale è la fibrosi cistica.

Fermamente convinto della necessità che la gestione di questo tipo di paziente deve essere condivisa da un team multidisciplinare, diventa prioritario costruire per il futuro nuove basi per una migliorata conoscenza e assistenza.

La gravidanza infatti, come è noto, è associata a un significativo cambiamento nella funzione respiratoria, cardiovascolare e metabolica; pertanto, se una donna sana è generalmente capace di far fronte a questi cambiamenti senza grossi problemi, una donna con FC potrebbe avere difficoltà maggiori nell'adattamento fisiologico alla gestazione. Una migliorata gestione della funzione respiratoria e di quella nutrizionale restano gli obiettivi prioritari. Infatti, alcuni studi correlano la presenza di malnutrizione e diabete a un peggioramento dell'andamento clinico della malattia in corso di gravidanza. Tutti i presidi per migliorare lo stato nutrizionale e quello metabolico devono essere adottati.

A tutt'oggi poi non sembra ancora stabilito e condiviso un valore soglia di FEV1 capace di predire se l'impatto della gravidanza sulla malattia materna sarà senza conseguenze o negativo, nè sono ancora chiare le evidenze sul numero dei controlli programmati da effettuare nelle donne con una situazione respiratoria critica e quando è necessario un ricovero ospedaliero ed effettuare una terapia antibiotica. Mancano ancora studi clinici di valutazione dell'outcome clinico a distanza dal parto. E' necessario, inoltre, ampliare la raccolta dei dati sugli esiti della gravidanza in pazienti FC nonché studi clinici di verifica dell'impatto sul neonato della gravità della malattia prima del concepimento.

Grande importanza va data infine anche al momento della pianificazione della gravidanza, necessaria perché la donna arrivi a questo momento nelle migliori condizioni cliniche possibili soprattutto in termini di funzione polmonare e stato nutrizionale. Non esistono linee guida concrete per consigliare a una donna con fibrosi cistica se affrontare o no una gravidanza. E' prioritaria pertanto per noi operatori una loro definizione.

In vista di una gravidanza, è importante affidarsi a un'equipe multidisciplinare che possa assistere i cambiamenti dell'organismo femminile sotto tutti i punti di vista: in primo luogo quello ginecologico, ma di pari importanza quello dietologico, diabetologico, fisioterapico, psicologico e così via, perché ogni percorso deve essere personalizzato e calibrato sulle esigenze della gestante. Sarebbe utile pertanto che queste linee guida fossero elaborate con la condivisione di tutti gli operatori coinvolti.

Marco, Campobasso

Riferimenti bibliografici

1. McArdle JR. Pregnancy in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2011 Mar; 32(1):111-20
2. Edenborough FP and Morton AM. Cystic Fibrosis – A Guide for Clinicians in Reproductive And Obstetric Medicine. *Fetal And Maternal Medicine Review* 2010; 21:1 36–54
3. Jones GH, Walshaw MJ. Potential impact on fertility of new systemic therapies for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2015; 16(Suppl 1):25-7



CENTRI A CONFRONTO

SCREENING E MONITORAGGIO DEL DIABETE

Riportiamo in questo numero i commenti sulle esperienze di 14 Centri o Servizi di Supporto (12, se consideriamo unico il Centro Pediatrico con il Centro Adulti), che hanno riportato in questa Rubrica il numero di curve da carico del glucosio (OGTT), eseguite annualmente nelle diverse fasce di età dal 2013 al 2015, il numero di soggetti in terapia insulinica e di questi ultimi il numero con almeno due consulenze/anno presso gli specialisti diabetologi nello stesso periodo di tempo. La Rubrica “Centri a confronto” ha riportato i dati ed i commenti dei Centri nei 3 numeri di Orizzonti FC del 2017 e nei primi due numeri del 2018. Questo confronto di dati è molto prezioso, perché ha richiesto a ciascun Centro di confrontarsi con quanto raccomandato dalle Linee Guida sul diabete in fibrosi cistica e perciò di fare una verifica della propria prassi organizzativa al fine di migliorarla in futuro. Il confronto è prezioso anche perché questi dati, a nostro avviso rilevanti, non sono riportati dal Registro Italiano e dal Registro Europeo.

La Rubrica “Centri a confronto” ha proposto ai Centri Fibrosi Cistica Italiani di registrare a quanti pazienti in follow up, suddivisi per fasce di età, era stata eseguita la curva da carico orale di Glucosio (OGTT) nel triennio 2013-2015 e se, nello stesso periodo di osservazione, i soggetti in insulino-terapia erano stati sottoposti ad almeno due consulenze diabetologiche all'anno. Nell'indagine era compresa anche la richiesta di fornire la percentuale di pazienti in insulino-terapia rispetto alla popolazione seguita di pari età, ma i risultati raccolti non hanno permesso di raggiungere una stima attendibile riferita a questo dato.

Le risposte ottenute dai 12 Centri che hanno dato seguito alla richiesta di informazioni, vanno lette alla luce delle seguenti note condivise nell'ambito della letteratura internazionale:

- L'associazione tra aumentata morbilità e mortalità della malattia di base e metabolismo glucidico alterato è da tempo affermata (Kerem E, 2013 - Bilodeau C, 2016).
- Anche gli stadi più precoci di evoluzione della complicanza metabolica sono stati riconosciuti da tempo (Rolon MA, 2001) come fattori di rischio importanti per la prognosi dei pazienti affetti.
- Al fine di una diagnosi precoce non sono considerati abbastanza sensibili né il valore di emoglobina glicosilata, né il monitoraggio della glicemia a digiuno (Bouddreaux V, 2016).
- Sebbene più recenti modalità diagnostiche, come il monitoraggio continuo della glicemia tramite holter glicemico (Taylor Cousar JL, 2016), potrebbero essere valide alternative alle metodiche diagnostiche tradizionali, le linee guida più recenti della Cystic Fibrosis Foundation USA continuano ad indicare che l'OGTT, secondo le modalità descritte anche in Orizzonti (1-2018), è l'esame diagnostico di scelta a partire dai 10 anni di età in tutti i pazienti FC. L'OGTT deve essere effettuata anche nei pazienti con sufficienza pancreatico, che, sebbene a minor rischio di sviluppare CFRD, hanno comunque un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale di sviluppare la complicanza metabolica (Wooldridge JL, 2015).

Gli ultimi dati del Registro USA riferiti al 2017, riportano che in circa il 60% dei pazienti tra i 10 e i 17 anni e nel 32% dei pazienti con età ≥ 18 anni l'OGTT annuale era stata effettuata e che il dato complessivo di tutti i Centri USA si dimostrava in crescita negli ultimi 10 anni.

Nel 2015, nei 12 Centri che hanno aderito all'indagine, l'OGTT è stata effettuata mediamente nel 37% dei pazienti pediatrici (10-17 anni) e nel 32% nei pazienti ≥ 18 anni, rimanendo sostanzialmente invariata la percentuale nel corso dei tre anni indagati.

Va sottolineato però che le percentuali sono molto variabili tra Centro e Centro (0%-95% per i pazienti 10-17 anni e 0%-76% per i pazienti ≥ 18 anni) e che è evidente una tendenza ad effettuare meno OGTT nei pazienti di età superiore ai 40 anni, forse perché in questa fascia di età la percentuale dei pazienti sufficienti pancreatici aumenta.

Non sono confrontabili con la casistica USA i dati riferiti alla seconda parte dell'indagine. Dai dati italiani si evince che, nella quasi totalità dei casi di diabete conclamato i pazienti vengono seguiti con sufficiente attenzione per quanto riguarda l'evoluzione della patologia e la eventuale comparsa di complicanze ad essa associate. Di fatto, laddove non viene segnalato il rispetto della regola di due consulenze diabetologiche anno, viene affermata una competenza dei Medici del Centro tale da poter fornire al paziente le indicazioni necessarie.

Non sembra quindi che in Italia, almeno per quanto riguarda i Centri dei cui dati siamo a conoscenza, esista un problema di gestione del quadro di CFRD conclamato, pur se sarebbe utile, a questo riguardo, poter disporre dei valori di Hb glicosilata



dei singoli pazienti, al fine di poter affermare che in Italia CFRD è ben gestito.

Più critica sembra invece la situazione italiana, riguardo la procedura diagnostica di CFRD, soprattutto nei confronti degli stadi precoci di malattia, che possono essere tempestivamente diagnosticati e gestiti solo grazie ad una attenta aderenza all'esecuzione di OGTT. Va quindi sottolineato che, anche se, come alcuni Centri hanno segnalato, questa procedura diagnostica non è di facile esecuzione e impone sforzi organizzativi non di poco conto, essa è a tutt'oggi irrinunciabile.

Complessivamente, lo spaccato italiano dimostra margini di miglioramento e questa indagine può essere un punto prezioso di partenza. Come è stato affermato da un Responsabile di un Centro, e a queste parole chi scrive si associa, queste revisioni a posteriori del lavoro fatto sono preziose per confrontare la teoria con la pratica e capire che, anche se si è perfettamente convinti della necessità di mettere in atto determinate procedure, non sempre questo avviene. "Fare i conti in casa propria" è stato di fatto molto utile e ha permesso, in questo caso, di aggiornare la gestione della complicanza metabolica in FC, che tanta parte sembra avere nell'evoluzione della malattia di base.

Laura Minicucci, Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Liguria, Genova
(lauraminicucci@gaslini.org)

Premesse e fisiopatologia:

Il diabete correlato alla Fibrosi Cistica (Cystic Fibrosis Related Diabetes: CFRD) è una delle complicanze più comuni della Fibrosi Cistica (FC). La presenza di CFRD peggiora notevolmente la prognosi, aumenta la mortalità e aggrava il decorso clinico della FC compromettendo parametri nutrizionali e funzionalità polmonare, ed aumentando il numero di riacutizzazioni respiratorie. L'insorgenza del CFRD è spesso insidiosa: infatti, sia la glicemia a digiuno, sia il valore dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) non sono dei buoni test di screening in quanto spesso la glicemia è normale a digiuno ed alterata dopo i pasti; mentre l'HbA1c difficilmente aumenta nel diabete, tranne quando l'esordio non è recente, a causa dell'elevato turn over dei globuli rossi in questi pazienti.

La diagnosi di CFRD viene effettuata attraverso il carico orale di glucosio (OGTT), indicato annualmente a tutti i soggetti di età superiore ai 10 anni, ed in condizioni di "basal health" (assenza di acuzie respiratoria e/o terapia con steroide) (1). Le società scientifiche suggeriscono di fare lo screening, mediante OGTT, anche durante la riacutizzazione respiratoria, mediante monitoraggio delle glicemie a digiuno e post prandiali per almeno 48 ore, prima della gravidanza e dopo il parto, prima e dopo il trapianto (1, 2). Il sistema di monitoraggio glicemico in continuo della glicemia (Continuous Glucose Monitoring System: CGMS) non è uno strumento validato per la diagnosi di diabete, tuttavia è utile nell'individuare le escursioni glicemiche soprattutto post prandiali ed intermittenti. Esso è riconosciuto come utile, ed è validato come uso, in quanto guida efficace nei bambini ed adolescenti affetti da CFRD in trattamento insulinico (1, 3).

In ogni caso, lo spettro delle alterazioni glicometaboliche è estremamente eterogeneo e vi si identificano le seguenti categorie di alterato metabolismo glicidico:

- CFRD Fasting Hyperglicemia (CFRD-FH): glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/L);
- CFRD Non Fasting Hyperglicemia (CFRD-nonFH): assenza di iperglicemia a digiuno (vedi sopra), ma con glicemia ≥ 200 mg/dl (>11.1 mmol/L) dopo 120 min di un test da carico orale di glucosio (OGTT).
- Impaired Glucose Tolerance (IGT): glicemia dopo 120 min di un OGTT compresa tra 140 e 199 mg/dl (7.7 e 11.1 mmol/L);
- Indeterminate (INDET): pazienti classificati come normotolleranti (NGT), ossia con glicemia a digiuno < 126 mg/dL (< 7 mmol/L) e dopo 120 min dell'OGTT < 200 mg/dL (< 11.1 mmol/L), ma che presentano ai tempi intermedi T30 o T60 o T90min di un OGTT una glicemia ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L).

Un'altra categoria di pazienti affetti da CFRD è quella in cui il diabete è intermittente, ossia ricorrente o durante i trattamenti con steroide, o durante le esacerbazioni respiratorie; ma reversibile al di fuori di queste condizioni.

L'insorgenza del CFRD non è altro che lo step finale della compromissione della funzione endocrina pancreatica, probabilmente già inficiata anni prima, come dimostrato in lavori in cui soggetti affetti da FC con insufficienza pancreatica, mostrano ai tempi intermedi dell'OGTT alterazioni precoci del metabolismo glicidico e livelli più bassi di insulina e peptide C (4). Infatti, i parametri clinici di questi pazienti iniziano a deteriorarsi già dai 2 ai 4 anni prima l'insorgenza del CFRD (5). Questo induce a pensare che alterazioni precoci del metabolismo glicidico possono impattare sulla prognosi clinica di questi pazienti. In uno studio del 2007 si dimostrava che già ad una soglia glicemica > 144 mg/dL era presente glucosio nell'85% delle secrezioni bronchiali dei pazienti (6). Infatti, ci sono lavori che dimostrano in pazienti affetti da FC e NGT, e che mostrano valori glicemici > 140 mg/dL al CGM (Continuous glucose monitoring) per oltre il 4.5% del tempo di registrazione, più basso FEV1 e peso rispetto a quelli che non presentavano tali escursioni glicemiche (7). Queste evidenze scientifiche hanno indotto a cercare di individuare il disordine glicometabolico quando è precoce, e non quando è divenuto diabete franco.

L'insieme delle alterazioni glicometaboliche precoci della FC vengono identificate dalla letteratura come Abnormal Glucose Tolerance (AGT). Le alterazioni AGT sono presenti in bambini affetti da FC anche di età inferiore a 10 anni, con prevalenza non trascurabile (8). Nel nostro lavoro del 2009 dimostravamo che dopo 12 mesi di terapia con analogo lento Glargine, il trattamento di tutti i soggetti, compresi alcuni di età < 10 anni, che mostravano delle alterazioni glicometaboliche (CFRD-FH, CFRD-nonFH, INDET e AGT ≥ 140 , ossia NGT con glicemia ai tempi T30, T60, T90 ≥ 140 mg/dL e ≤ 200 mg/dL), otteneva un incremento dell'indice di massa corporea e del FEV1, ed una riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie (9).

Le recenti linee guida dell'ISPAD riconoscono l'insulina come unica terapia per trattare il CFRD, in particolare indicano la terapia con analogo ultrarapido ed analogo lento o con microinfusore per i pazienti con CFRD-FH; e la terapia con solo analogo rapido per i pazienti CFRD-nonFH per controllare i picchi glicemici post-prandiali. Tuttavia, le stesse linee guida prevedono il trattamento anche con solo analogo lento dei pazienti CFRD-nonFH, che non assumono grandi quantità di carboidrati ai pasti, questo perché riconoscono nell'analogo lento una terapia efficace a controllare la perdita di peso per il suo effetto anabolizzante. Data la stretta relazione tra parametri nutrizionali e sopravvivenza in FC, l'obiettivo terapeutico indicato è quello di spingere la terapia insulinica tanto quanto il paziente con CFRD la può tollerare (1).

Evidenze recenti hanno dimostrato, inoltre, che l'iperglicemia altera sia l'immunità innata che la funzione neutrofila in corso di infezioni, questo a sottolineare che il trattamento dell'iperglicemia nei pazienti affetti da FC potrebbe contribuire a migliorare la risposta alle infezioni (10). Ad oggi, tuttavia, non abbiamo evidenze sufficientemente stringenti che impongano di trattare il prediabete in FC.

Indagine dei Centri Italiani che hanno in cura pazienti affetti da FC:

L'indagine conoscitiva, eseguita presso 12 Centri Italiani di riferimento per la cura della Fibrosi Cistica, adulti e pediatrici, e riportata nei numeri del 2017 e del 2018 di Orizzonti FC, prevedeva la raccolta dei seguenti dati per ciascuno degli anni 2013-2014 e 2015:

- numero di OGTT eseguiti nei soggetti di età superiore ai 10 anni, che non erano in terapia insulinica, sia con sufficienza che insufficienza pancreatica, differenziati per fasce di età 10-17, 18-29, 30-39, ≥ 40 anni;
- numero di soggetti in cui l'OGTT era richiesto;
- percentuale di pazienti in cui l'OGTT era stato eseguito;
- numero di soggetti in insulino-terapia;
- numero di soggetti in insulino-terapia, con almeno due consulenze specialistiche diabetologiche per anno.

Ai Centri veniva inoltre chiesto di indicare se i pazienti fossero stati seguiti da un team di diabetologi, quali accertamenti venivano eseguiti per il monitoraggio della nefropatia diabetica e di scrivere un commento sul confronto dei dati del proprio centro rispetto a quanto riportato dal Registro Nord Americano (2014/2015).

La raccolta dei dati è sintetizzata in tabella.

Fasce di età (anni)	OGTT*						Soggetti in insulino-terapia			Soggetti in insulino-terapia con almeno 2 consulenze diabetologiche/anno		
	Soggetti nei quali deve essere eseguito-to			Soggetti nei quali è stato effettivamente eseguito								
	N°			N° (%)§			N°			N° (%)#		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013 ^a	2014	2015
10 – 17	536	553	611	226 (42)	248 (45)	267 (44)	53	53	50	47 (87)	49 (92)	44 (88)
18 – 29	599	613	665	235 (39)	225 (37)	272 (41)	141	145	156	86 (61)	92 (63)	105 (67)
30 – 39	338	349	374	123 (36)	109 (31)	136 (36)	134	130	121	57 (42)	67 (51)	64 (53)
≥ 40	276	304	338	97 (35)	100 (33)	129 (38)	120	141	150	43 (36)	54 (38)	52 (35)

*: curva da carico orale di glucosio; §: numero dei soggetti che ha eseguito OGTT e percentuale (in parentesi); #: numero dei soggetti in insulino-terapia e percentuale (in parentesi)

Dall'analisi emergono i seguenti dati:

- La percentuale di soggetti che fa OGTT si riduce con l'aumentare dell'età e rimane pressoché invariata per ciascuna fascia d'età dal 2013 al 2015. L'OGTT viene eseguito in meno della metà dei pazienti pediatrici e in un terzo degli

adulti per cui è indicato. La difficoltà ad eseguirlo è legata alla scarsa tolleranza da parte dei pazienti, ed è un problema diffuso tra i vari Centri, infatti anche i dati nordamericani mostrano di poco superiore la copertura di tale test nella popolazione dei minorenni. La minore aderenza all'esecuzione del test negli adulti potrebbe essere legata da un lato, al "fisiologico" calo di aderenza alle terapie e ai controlli, che si osserva con l'aumentare dell'età, al progressivo ridursi della presenza genitoriale e al deterioramento clinico che aumenta la difficoltà a programmare il test (aumento delle esacerbazioni, aumento dell'uso degli steroidi); dall'altro, alla scelta di molti adulti di essere seguiti nei Centri Anti Diabete territoriali. Tale dato è confermato dal minore numero di consulenze diabetologiche eseguite negli adulti rispetto ai soggetti pediatrici.

2. Il numero di soggetti in terapia insulinica rappresenta un quarto dei soggetti pediatrici sottoposti a screening con OGTT, a sottolineare che la prevalenza delle alterazioni glicometaboliche individuate dall'OGTT necessitanti il trattamento è elevata. Tale numero in età adulta va ben oltre il numero di soggetti sottoposti a screening, probabilmente perché la terapia insulinica viene iniziata quando il diabete è già clinicamente palese. Sarebbe stato molto utile conoscere con precisione quale fosse l'alterazione glico-metabolica al momento dell'inizio della terapia.
3. Da alcuni commenti si evince che la diagnosi di diabete viene eseguita mediante alterata glicemia a digiuno ed alterata emoglobina glicosilata, quindi, quando il diabete è già esordito in modo franco. È noto, infatti, che l'HbA1c non è indicata come test di screening perché non sempre alterata nel CFRD e, come la glicemia a digiuno, si altera nel diabete conclamato o comunque di non recente insorgenza.

La raccolta di questi dati presso ben 12 centri italiani, sottolinea la volontà dei medici che hanno in cura i pazienti con FC a non ignorare il problema della comorbidità CFRD. Diagnosticare e trattare tale comorbidità rappresenta un problema serio in una categoria di pazienti così delicata e ne rende più complessa la gestione. È auspicabile che l'arrivo di nuovi CGMS, di cui uno approvato per decisioni terapeutiche, quindi molto affidabile sulla determinazione della glicemia, possa cambiare le indicazioni alla modalità dello screening che, ad oggi, rimane da effettuare con un test poco digerito dai pazienti come l'OGTT, che tra l'altro esplora le prestazioni glicometaboliche in condizioni di stimolo. Sarebbe quindi molto più fisiologico avere dati dalla percentuale di ore che il paziente trascorre in iperglicemia mediante CGMS.

L'interazione tra i diabetologi e i medici che si occupano di FC, nei centri dove tale gestione è condivisa, può rappresentare un miglioramento della "Care" di questi pazienti. Un problema aperto da segnalare è la carenza di consulenti diabetologi dedicati. La terapia insulinica è indicata solo nei pazienti con CFRD, ma può migliorare i parametri clinici dei pazienti con alterazioni glicemiche precoci AGT: questo tuttavia va dimostrato con studi che ne validino l'utilizzo.

Le sfide future restano: stabilire la necessità dello screening ad un'età < 10 anni e stabilire il timing del trattamento insulinico.

Enza Mozzillo, Valentina Fattorusso, Adriana Franzese - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università Federico II, Napoli
(mozzilloenza@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

1. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl27):64-74 (doi: 10.1111/peidi.12732)
2. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010; 33(12):2697-708 (doi: 10.2337/dc10-1768)
3. O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:1020-1022
4. Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, Hadjiliadis D, Kubrak C, Rosenfeld NK, Nyirjesy SC, Peleckis AJ, Malik S, Stefanovski D, Cuchel M, Rubenstein RC, Kelly A, Rickels MR. Reduced β -Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes* 2017; 66(1):134-144 (doi: 10.2337/db16-0394) Epub 2016 Aug 5
5. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N, Czernichow P, Polak M. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001; 90(8):860-7
6. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, Holliman R, Baines DL, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007; 6:101-9
7. Hameed S, Morton JR, Jaffé A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, Katz T, Verge CF. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care* 2010; 33(2):221-6 (doi: 10.2337/dc09-1492) Epub 2009 Nov 12.
8. Mozzillo E, Raia V, Fattorusso V, Falco M, Sepe A, De Gregorio F, Nugnes R, Valerio G, Franzese A. Glucose derangements in very young children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Diabetes Care* 2012; 35(11):e78 (doi: 10.2337/dc12-0459)
9. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, Sepe A, De Simone I, Mazzarella G, Ferri P, Raia V. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(3):162-7 (doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00451.x) Epub 2009 Jan 14
10. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci* 2016; 351(2):201-11 (doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.011)



SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli

Cari lettori da questo numero la rubrica “Saper Fare” dedicherà spazio alle attività svolte dalle Commissioni, Gruppi Professionali e Gruppi di Lavoro SIFC, che a turno ci presenteranno i documenti prodotti, sottoforma di linee guida, raccomandazioni, procedure operative standard mirate a standardizzare e migliorare le nostre pratiche.

Iniziamo con il Gruppo Professionale Microbiologi SIFC che ci presenterà alcuni contenuti salienti derivati dalle Raccomandazioni recentemente pubblicate (www.sifc.it), un documento che vuol essere un vademecum per orientarsi nella microbiologia clinica FC, corredato da istruzioni molto tecniche per la gestione delle indagini microbiologiche, nonché per il corretto monitoraggio delle infezioni respiratorie nei pazienti FC. Questo documento costituisce un aggiornamento delle precedenti Raccomandazioni del Gruppo Microbiologi SIFC pubblicate nel 2010 che si è reso necessario per l’acquisizione di nuove conoscenze ed anche per l’avvento di tecniche diagnostiche sempre più sofisticate. I contenuti di questo 2° edizione delle Raccomandazioni Microbiologiche SIFC sono rivolti a tutti i laboratori di microbiologia ma anche ai clinici FC ed agli operatori addetti al prelievo, conservazione e trasporto dei campioni biologici delle vie aeree di pazienti FC.

Il Gruppo Professionale Microbiologi SIFC è composto da colleghi provenienti da gran parte dei laboratori di microbiologia che collaborano con i Centri FC.

Il primo articolo dedicato ai batteri Gram negativi non comuni è curato dal Coordinatore di questo gruppo, la Dr.ssa Patrizia Morelli dell’Istituto Giannina Gaslini di Genova.

DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA DEI CAMPIONI DELLE VIE AEREE IN FC

Focus sui batteri gram negativi non comuni.

Il documento si basa su una revisione non sistematica della letteratura e su un confronto tra esperti, che sono confluiti nel Gruppo Professionale dei Microbiologi della SIFC. E’ stato fatto riferimento anche a documenti internazionali. Il documento rappresenta uno strumento di lavoro, da proporre ai Laboratori che si occupano di microbiologia nella fibrosi cistica.

Gram negativi “non comuni” nell’infezione polmonare FC

L’infezione polmonare in FC è caratterizzata da patogeni peculiari, fra cui *Pseudomonas aeruginosa* rappresenta il principale patogeno causa di maggior morbilità e mortalità. Tuttavia in questa ultima decade numerosi studi hanno mostrato che altri batteri gram negativi, in particolare *Achromobacter xylosoxidans* e *Stenotrophomonas maltophilia* possono avere un’importanza clinica in FC. Diversamente per altri batteri non fermentanti che risultano emergenti nei campioni FC, quali *Ralstonia* e i cosiddetti “*Burkholderia cepacia-like*”, non è stato ancora dimostrato un vero ruolo patogeno.

S. maltophilia e *A. xylosoxydans*

Sebbene l’infezione con *A. xylosoxydans* (ACX) nei pazienti FC sia frequentemente transiente, può verificarsi un’infezione cronica per diversi anni ed è generalmente dovuta alla persistenza dello stesso ceppo (1). Può inoltre spesso accadere che ACX venga erroneamente identificato come *Burkholderia cepacia complex* o *P. aeruginosa* (2). Tuttora risulta però incerto il ruolo dell’infezione cronica da ACX circa la morbilità e mortalità in pazienti affetti da FC. Alcuni studi (3, 4) hanno tentato di approfondire le caratteristiche dell’infezione da ACX nei pazienti FC: da questi sembrerebbe emergere che, nei pazienti già cronicamente colonizzati da *P. aeruginosa*, l’ACX non ricopra un ruolo primario nell’evoluzione del quadro polmonare e che l’infezione cronica da ACX si instauri preferenzialmente in pazienti con una funzionalità respiratoria già particolarmente compromessa. Il ruolo dell’ACX appare invece evidente nei pazienti cronicamente colonizzati solo da tale germe in quanto si nota che la funzionalità respiratoria in questi pazienti sembra peggiorare sensibilmente nel periodo successivo all’esordio dell’infezione cronica e in alcuni casi il deterioramento clinico conseguente rende necessario anche il ricovero ospedaliero.

La *S. maltophilia* è un germe la cui incidenza annuale di nuovi isolamenti appare in lieve e costante incremento nei pazienti affetti da FC; l’infezione appare essere sostanzialmente di tipo intermittente, mentre sono rari i casi di colonizzazione cronica. Non è dimostrato un ruolo patogenetico del batterio nel determinare un declino nella funzionalità polmonare né a breve né a lungo termine; nessun incremento nella mortalità è stato fino ad ora documentato. Rimane quindi da chiarire l’eventuale



utilità di un trattamento diretto contro la *S. maltophilia*, anche nei casi a maggiore persistenza, visto la mancanza di dati a supporto di un effetto negativo anche in questi soggetti (5). Vista la frequente concomitanza d'infezione con *P. aeruginosa*, appare ragionevole orientare la scelta della terapia antimicrobica contro questo germe in caso di presenza concomitante e peggioramento clinico del paziente.

“Burkholderia cepacia-like”

Questo gruppo di batteri non comuni, *Pandora* spp, *Ralstonia* spp., *Cupriavidus* spp, *Inquilinus* spp. e *B. gladioli* possono essere confusi con i membri del gruppo *Burkholderia cepacia complex* (Bcc) (6, 7, 8). Nonostante la patogenicità di tali microrganismi rimanga sconosciuta dati recentemente pubblicati suggeriscono che la colonizzazione possa essere responsabile di un peggioramento della sintomatologia clinica. In quest'ottica è comprensibile la crescente attenzione rivolta a queste specie.

Altre specie batteriche gram negative

Numerose altre specie batteriche di gram negativi non fermentanti sono state isolate da campioni delle vie aeree di pazienti affetti da FC, fra di esse troviamo specie che raramente sono associate ad infezioni umane, quali *Bordetella species* (*B. bronchiseptica/parapertussis*), *Rhizobium radiobacter*, *Chryseobacterium* (*C. meningosepticum*, *C. indologense*, *C. gleum*), *Ochrobactrum* spp, *Sphingomonas* spp. e *Xanthomonas* spp (9).

Sebbene la colonizzazione da parte di patogeni inusuali non abbia ancora un ruolo clinico chiaro, una conoscenza più approfondita della loro diffusione e una maggior caratterizzazione, può aiutare a far luce su questa problematica e agevolare il trattamento di questi pazienti.

Identificazione di specie

L'infezione polmonare FC è caratterizzata da un polimicrobismo e da un adattamento dei batteri al polmone stesso, per cui l'uso di terreni di coltura selettivi formulati in modo specifico per l'isolamento di questi patogeni peculiari, quali *B. cepacia complex*, è imprescindibile per una corretta diagnostica dei campioni FC. Le indicazioni sui terreni selettivi da utilizzare, i tempi e le modalità di incubazione sono riassunte nello schema sottostante; per una maggiore approfondimento rimandiamo alle Raccomandazioni per l'esecuzione delle indagini microbiologiche dei campioni delle vie aeree in pazienti FC, redatte dal Gruppo dei Microbiologi SIFC (10).

Schema riassuntivo per lo screening dei terreni di crescita in campioni delle vie aeree in pazienti FC

Germi da ricercare	Terreni	incubazione 24h	incubazione 48h	incubazione 72h	incubazione 7 giorni	incubazione 15 giorni	incubazione 21 giorni
<i>H. influenzae</i>	Agar cioccolato + Bacitracina	35-37°C in CO ² (5-10%)	se neg a 24h 35-37°C in CO ² (5-10%)				
<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i>	CNA + optochina	35-37°C in CO ² (5-10%)	Se neg a 24h 35-37°C in CO ² (5-10%)				
<i>P. aeruginosa</i> <i>A. xylosoxidans</i> <i>S. maltophilia</i> altri gram- non fermentanti	McConkey agar	-	35-37°C aerobiosi	se neg a 48h 35-37°C aerobiosi			
<i>S. aureus</i>	Agar sale mannite	-	35-37°C aerobiosi	35-37°C aerobiosi (per isolamento di <i>S. aureus</i> SCV)			
<i>B. cepacia complex</i>	Agar selettivo per B. cepacia (BCSA, CM, PC, OFPBL)	-	35-37°C aerobiosi	se neg a 48h 35-37°C aerobiosi	se neg a 72h temperatura ambiente		
Micobatteri a Rapida Crescita (RGM)	Agar selettivo per B. cepacia (BCSA, CM)	-	35-37°C aerobiosi	se neg a 48h 35-37°C aerobiosi	se neg a 72h temperatura ambiente	se neg dopo 7 giorni temperatura ambiente	
Funghi filamentosi	Agar Sabouraud + gentamicina e CAF	-	35-37°C aerobiosi	se neg a 48h 35-37°C aerobiosi	se neg a 72h temperatura ambiente	se neg dopo 7 giorni temperatura ambiente	se neg dopo 15 giorni temperatura ambiente

Oltre alle difficoltà di isolamento spesso anche i sistemi identificativi utilizzati possono dare una misidentificazione di questi batteri, portando ad una sottostima dell'incidenza di alcune specie di gram negativi non comuni. L'importanza di una corretta identificazione è legata non solo allo studio epidemiologico dei nuovi patogeni emergenti isolati in pazienti FC ma soprattutto alla sorveglianza e al monitoraggio di eventuali out-break e allo studio di possibili fenomeni di trasmissione e del loro ruolo in caso di esacerbazione.

I sistemi che si basano su caratteristiche biochimiche, ritenuti test convenzionali, sono stati per molti anni normalmente utilizzati nella routine della microbiologia FC: tali sistemi tuttavia hanno mostrato una scarsa efficienza identificativa soprattutto nei confronti di specie come *Burkholderia cepacia-like*. Nel contesto della diagnostica della microbiologia FC è fondamentale ottenere una precisa e puntuale identificazione dei germi soprattutto nel caso di *B. cenocepacia*, in quanto la segnalazione di questa specie ha una ricaduta molto importante sulla gestione del paziente FC colonizzato, sia in termini di controllo delle cross-infezioni sia per l'accesso alle liste di trapianto polmonare. Risulta quindi indispensabile avvalersi di un sistema identificativo in grado di discriminare le diverse specie appartenenti al complex.

Le metodiche che si avvalgono della spettrometria di massa con tecnologia MALDI-TOF (matrix assisted laser desorption/ionisation – time of flight mass spectrometry) che è stata recentemente introdotta nei laboratori di microbiologia come metodo rapido, accurato ed economico per l'identificazione di batteri, micobatteri, lieviti e funghi, costituisce un'alternativa valida e interessante ai metodi di microbiologia classica e di biologia molecolare ed è applicabile anche nella diagnostica dei campioni FC. In particolare il sistema Maldi-tof è risultato essere un sistema identificativo molto accurato, tuttavia permane un problema legato ai profili presenti nel database di riferimento che possono portare ad una mancata e/o errata identificazione di specie.

Test di Sensibilità agli antibiotici

Questi microrganismi oltre a rappresentare una problematica ancora legata all'identificazione di specie, sono caratterizzati da un pattern di resistenze antimicrobiche che rende la terapia antibiotica una vera sfida per il clinico. Ad oggi l'interpretazione degli antibiogrammi di questi batteri rappresenta una difficoltà, in quanto i criteri interpretativi definiti da EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (11) non prevedono dei breakpoint correlati a queste specie. Tuttavia la conoscenza dei profili di antibiotico-suscettibilità può aiutare il clinico a creare protocolli terapeutici mirati per pazienti colonizzati da questi patogeni. In tal senso nel nostro documento (10) sono state indicate le diverse resistenze intrinseche e acquisite descritte ad oggi in letteratura per questi germi e inoltre sono proposti gli antibiotici da testare per i diversi microrganismi isolati e i criteri di valutazione da seguire per valutare la sensibilità e la resistenza alle molecole testate. Ricordiamo che per questi microrganismi l'unico test che potrebbe fornire risultati riproducibili è la microdiluzione in brodo.

Patrizia Morelli, Coordinatrice del Gruppo Professionale Microbiologi della SIFC
(patriziamorelli80@libero.it)

Bibliografia

1. Krzewinski JW, Nguyen CD, Foster JM, Burns JL. Use of random amplified polymorphic DNA PCR to examine epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* and *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans* from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3597–3602
2. Peltroche-Llacsahuanga H, Haase G, Kentrup H. Persistent airway colonization with *Alcaligenes xylosoxidans* in two brothers with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:132–134
3. Saiman L, Chen Y, Tabibi S, et al. Identification and antimicrobial susceptibility of *Alcaligenes xylosoxidans* isolated from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3942-945
4. Miossenet D, Baculard A, Valcin M, et al. Colonization by *Alcaligenes Xylosoxidans* in children with cystic fibrosis: a retrospective clinical study conducted by means of molecular epidemiological investigation. *Clin Infect Dis* 1997; 24:274-275
5. Conway SP, Brownlee KG, Denton M, Peckham DG. Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. *Am J Respir Med* 2003; 2:321-32
6. Coenye T, Goris J, De Vos P, Vandamme P, LiPuma JJ. Classification of *Ralstonia pickettii*-like isolates from the environment and clinical samples as *Ralstonia insidiosa* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2003; 53:1075–1080
7. Coenye T, Falsen E, Hoste B, Ohlén M, Goris J, Govan JR, et al. Description of *Pandoraea* gen. nov. with *Pandoraea apista* sp. nov., *Pandoraea pulmonicola* sp. nov., *Pandoraea pnomenus* sp. nov., *Pandoraea sputorum* sp. nov. and *Pandoraea norimbergensis* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000; 50:887–99
8. Pitulle C, Citron DM, Bochner B, Barbers R, Appleman MD. Novel bacterium isolated from a lung transplant patient with cystic fibrosis. *Clin Microbiol* 1999; 37:3851-855
9. Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:299-323
10. Le raccomandazioni per le indagini microbiologiche dei campioni delle vie aeree di pazienti affetti da Fibrosi Cistica sono scaricabili al seguente link <https://www.sifc.it/documenti/altri>
11. EUCAST: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

CASO CLINICO

A cura di: M. Ros

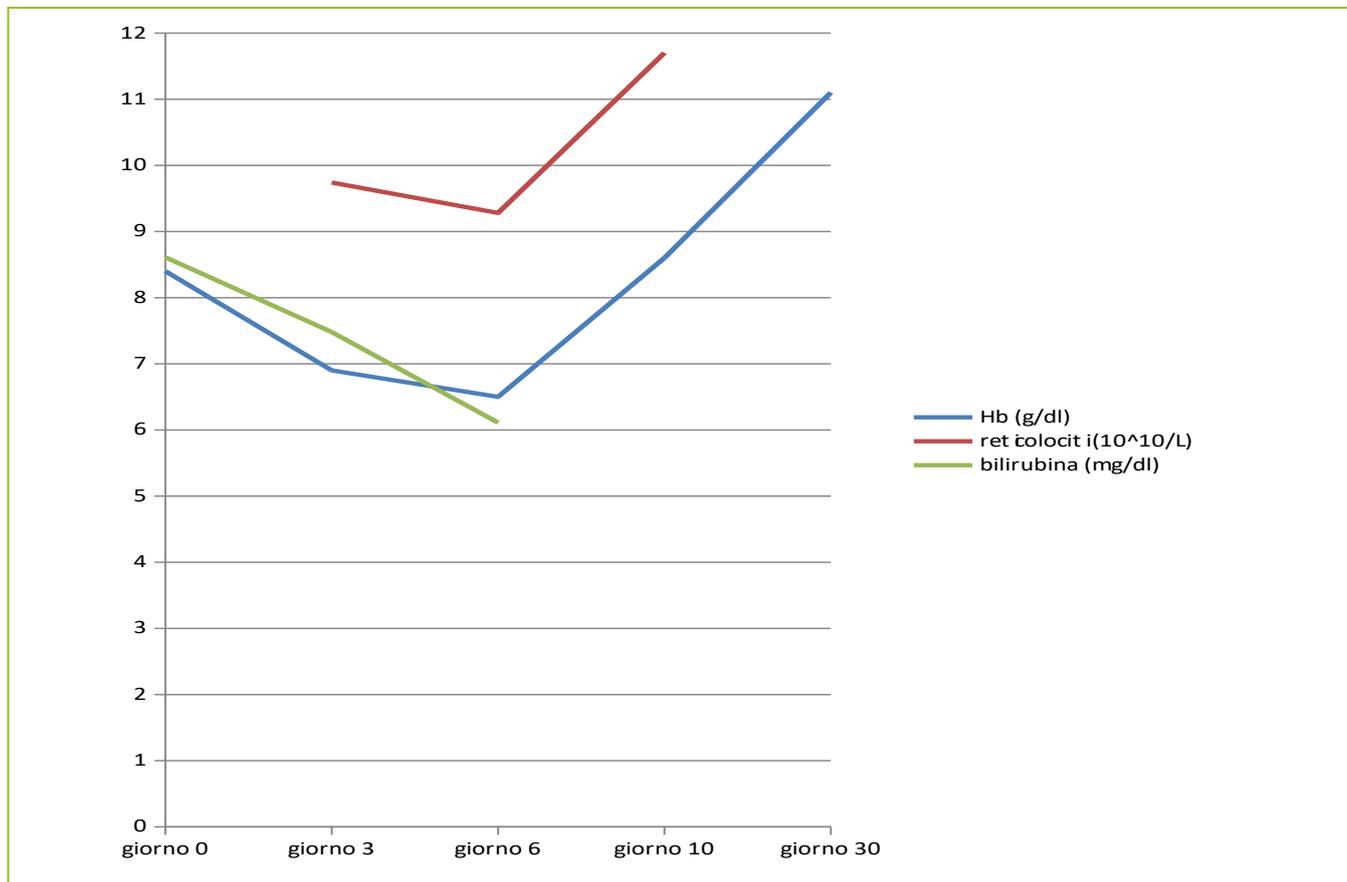


Caso clinico n° 31 Anemia in lattante: supplementare o trasfondere?

Carlo, nato a 36 + 4 settimane da taglio cesareo urgente per anomalie del ritmo cardiaco fetale, piccolo per l'età gestazionale (peso alla nascita 2000 gr), Indice di Apgar 8/8/9. Ricovero alla nascita in Patologia Neonatale e eseguita CPAP per 3 giorni per distress respiratorio. Screening neonatale positivo per FC (RI I162X, I898+3A>G), test del sudore positivo, ricoverato a 34 giorni di vita nel nostro Centro per presa in carico. Allattamento materno esclusivo. Accrescimento inferiore al 5° centile per peso; colorito subitterico. Verificata un valore di chimotripsina fecale < 3 U/g feci, è stata avviata opoterapia sostitutiva (5000 U a pasto) e supplementazione con vitamine liposolubili.

Ai primi accertamenti ematologici riscontro di anemia normocromica, normocitica (Hb 8.4 g/dl, MCV 102.3 fL, MCHC 315 g/l, RDW 15,5%), iperbilirubinemia indiretta (bilirubina tot 146 umol/L, diretta 8.6 umol/L), albumina 30 g/L (vn albumina 38-54 g/L), indici di flogosi negativi. Le indagini di approfondimento hanno dato i seguenti risultati: 1) ferro 14 umol/L (vn 10-14 umol/L), transferrina 1.72 g/L (vn 2-3.6 g/L), ferritina 140 ug/L (vn 20-320 ug/L); 2) LDH 249 U/L (vn 85-245 U/L), aptoglobina 0.13 g/L (vn 0.3-2 g/L); 3) TSH 7.34 mUI/L (vn 0.3-4.2 mUI/L), fT4 18.2 pmol/L (vn 12-22 pmol/); 4) lo striscio periferico evidenziava lieve poichilocitosi.

Veniva aumentata la supplementazione di ferro (fino a 2,45 mg/kg) e avviata supplementazione con acido folico. Progressiva ulteriore anemizzazione, fino ad un valore minimo di Hb 6.5 g/dl, con graduale riduzione della bilirubina, e rialzo lento ma progressivo dei reticolociti, motivo per cui si soprassedeva alla trasfusione di emazie, data la stabilità dei parametri vitali e le buone condizioni del piccolo. Le emoglobine frazionate evidenziavano una frazione fetale del 65%. Regolare accrescimento ponderale durante la degenza. Ad una settimana dall'avvio dei folati e dall'aumento della supplementazione marziale, abbiamo registrato un valore di emoglobina in rialzo, fino Hb a 8.6 g/dl, reticolociti 117.000/mmc, per cui veniva inviato a domicilio. Il controllo dell'emocromo a un mese dalla dimissione mostrava Hb 11.1 g/dl.



Quesito clinico: Quale approccio terapeutico avreste scelto riscontrando un valore di Hb di 6.5 g/dl e reticolociti 92.800/mmc a 6 giorni dall'adeguamento della supplementazione marziale e dall'avvio dell'opoterapia?

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. Un approfondimento ematologico nel sospetto di una anemia non associata alla FC.
2. Si doveva procedere con un ulteriore aumento dell'apporto marziale e/o dell'opoterapia nel sospetto di malassorbimento non adeguatamente gestito con un controllo dell'emocromo e dei reticolociti dopo 7 giorni.
3. Si deve escludere una anemia in rapporto a perdite, come il sanguinamento, procedendo con una ecografia transfontanellare, ricerca di sangue occulto fecale e sticks delle urine.
4. Si doveva procedere con una trasfusione di emazie, anche nel sospetto di emolisi.
5. Concordo con l'atteggiamento di attesa, tenuto conto che il nadir fisiologico dell'Hb è proprio intorno al 7 gg di vita e che erano state avviate supplementazione marziale di folati e somministrazione di enzimi pancreatici in una condizione di malnutrizione neonatale ed avvio delle supplementazioni alla diagnosi fatta a circa 1 mese di vita.

**Lucca Francesca e Paiola Giulia, CRR di Verona
(francesca.lucca@hotmail.it)**

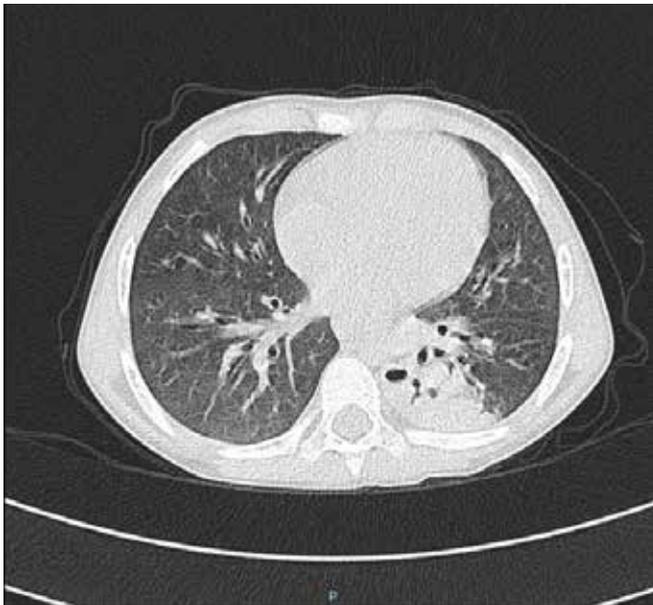
Riferimenti bibliografici:

- Sismanlar T, Aslan AT, Köse M, Pekcan S, Ezgü FS, Budakoğlu İ, Yenicesu İ. Early severe anemia as the first sign of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2016; 175(9):1157-1163
- Fustik S, Jacovska T, Spirevska L, Koceva S. Protein-energy malnutrition as the first manifestation of cystic fibrosis in infancy. *Pediatr Int* 2009; 51(5):678-83



Quale posto ha oggi la chirurgia toracica selettiva?

Matteo, 5 anni, diagnosi da screening neonatale (genotipo: F508del/F508del), insufficienza pancreatica esocrina; colonizzazione cronica da *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile; non altre comorbidità FC-correlate. E' presente tosse tendenzialmente cronica sin dai primi mesi di vita, senza mai necessità di una terapia antibiotica ev. con modeste esacerbazioni dei sintomi, trattate con antibiotici per os. Nell'ultimo semestre il ricorso alla terapia antibiotica per os è stato più frequente e la risposta alla terapia con meno intervalli liberi. Ha effettuato un ciclo antibiotico ev. in novembre in ricovero e ripetuto nell'aprile di quest'anno. La TC (vedi figura) eseguita per la prima volta ha evidenziato un addensamento con bronchiectasie nel contesto a carico dei segmenti postero-basali del lobo inferiore sx. Le radiografie del torace eseguite in precedenza non avevano segnalato rilievi degni di nota. Ha eseguito una fibrobroncoscopia diagnostico-terapeutica con lavaggio con N-acetil-cisteina e instillazione finale di Rh-DNase. Il trattamento di base fisioterapico e aerosolico (Rh-DNase) è stato intensificato.

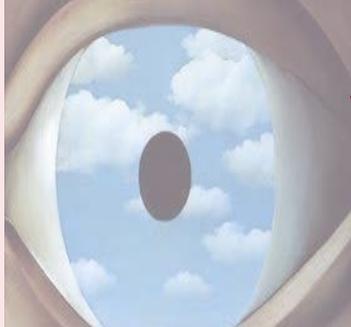


Il dibattito ha riguardato l'opportunità di una lobectomia o segmentectomia per rimuovere l'area atelettasica del polmone sx, nell'ipotesi di asportare un focolaio infettivo, poiché il restante parenchima polmonare risulta indenne. La letteratura è contraddittoria: da una parte la chirurgia toracica rischia di rendere più complesso un futuro trapianto polmonare; peraltro si sostiene che in presenza di patologia localizzata (atelettasie, dilatazione selettiva delle arterie bronchiali ed emottisi recidivanti, fistole bronco-pleuriche) la chirurgia polmonare selettiva può avere un impatto positivo sull'andamento della malattia polmonare. L'avvento dei nuovi farmaci modulatori potrebbe trovare un "terreno" polmonare migliore dopo una lobectomia. Noi abbiamo adottato un atteggiamento conservativo.

Cipresso Gaia e Arcuri Luca, CRR di Genova
(gaiacipresso@gmail.com - arcuri.luca@libero.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Shahid IS, et al. Lobectomy in patients with Cystic Fibrosis. *Can Respir J* 2014; 21(4)
2. Adde FV et al. Indications for lung resection surgery and lung transplant in South American children with Cystic Fibrosis. *Ped Resp Reviews* 2018; 25:37-42



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica: Maria e il trapianto “in quarantena”

Introduzione

Nel presente numero di Orizzonti torniamo a riflettere sul trapianto d'organo, da una visuale non ancora esplorata: non ci soffermeremo sul classico tema del consenso-dissenso, ma cercheremo di indagare alcune criticità della fase che precede la messa in lista, in cui i vari soggetti coinvolti hanno ruoli e responsabilità diverse. Il caso proposto può essere intitolato “un trapianto in quarantena”, dato che qualcosa sembra aver bloccato il percorso intrapreso. Attraverso le narrazioni di un Centro FC, e questa volta anche della paziente, cercheremo di riavvolgere il nastro degli eventi, nella speranza di individuare un punto da cui ripartire: occorre ridefinire gli obiettivi ed elaborare strategie per raggiungerli.

Maria ha 56 anni ed è affetta da Fibrosi Cistica (DelatF508 + 2789 +5G > A), infezione respiratoria cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium apiospermum*, insufficienza respiratoria cronica in ossigenoterapia domiciliare notturna, sufficienza del pancreas e storia di emottisi recidivanti con ripetute embolizzazioni delle arterie bronchiali. Da segnalare anche una pregressa infezione polmonare da *M. avium*, trattata con successo.

La presa in carico da parte del Centro FC è avvenuta all'età di 45 anni, nel 2008: la diagnosi è stata posta in età adulta l'anno precedente, dopo una lunga storia di broncopolmoniti ricorrenti con rilievo di bronchiectasie. Dopo qualche anno di follow up clinico le condizioni di salute si sono aggravate: la funzionalità respiratoria si è ridotta, i cicli antibiotici endovenosi sono diventati sempre più frequenti, il controllo infettivo è diventato difficile anche per la scarsissima tollerabilità alla terapia inalatoria e orale, le emottisi sono state sempre più rilevanti ed hanno richiesto tre sedute di embolizzazione. Anche la qualità di vita è fortemente compromessa per la scarsa tolleranza allo sforzo e le necessità di cura, difficili da conciliare con il lavoro fisicamente molto impegnativo di Maria (artiere ippico).

Viene perciò offerta la prospettiva del trapianto polmonare: Maria l'accoglie. Nel Settembre 2016 viene proposta al centro trapianti della città dove vive il fratello, unico parente di riferimento dopo la recente perdita del marito. Dopo una lunga attesa la richiesta viene accolta, ma il chirurgo del CT espone con chiarezza gli elevati rischi dell'intervento chirurgico, legati principalmente all'asimmetria dei polmoni di Maria (ipoespansione marcata del polmone dx), e l'elevata probabilità di poter trapiantare un solo polmone.

Stante i rischi elevati, Maria è perplessa sulla decisione da prendere. La firma all'immissione in lista viene rimandata, perché Maria è sola al momento del colloquio, mentre il chirurgo richiede una condivisione di responsabilità con altri.

Viene chiesta una seconda opinione: altra città, altro centro trapianti, altro chirurgo, che questa volta sembra più possibilista.

Sono passati ormai quattro anni dalla prima ipotesi di trapianto, tre dalla proposta al primo centro trapianti, uno dalla richiesta di un'altra valutazione.

Maria adesso è in pensione, la sua situazione è stabile, grazie soprattutto alla terapia con Kalydeco iniziata circa un anno fa: il deficit polmonare è moderato-severo, le emottisi si sono fermate, la necessità di antibiotico è minima.

Di fronte a questa cornice clinica e psicosociale, il team curante si domanda se ha ancora senso percorrere la strada del trapianto

Quesito: Nel caso in cui ad un paziente adulto FC sia stata prospettata l'opzione terapeutica del trapianto, ma a distanza di anni non sia ancora avvenuto l'inserimento in lista, cosa può fare il Centro FC per sbloccare questa situazione stagnante?

I. I CONTRIBUTI DEI PROFESSIONISTI DEL CENTRO FC E DELLA PAZIENTE

MEDICO I

Conosco Maria ormai da qualche anno, donna forte che sa di poter contare solo su stessa e che certamente non ha mai chiesto niente al sistema, una persona mai conflittuale che rende facile stabilire un patto terapeutico che sia costruttivo per entrambe le parti. Rileggendo la sua storia mi sento di dire che “tutti NOI le dobbiamo qualcosa di più...”. Il suo caso solleva irrisolte controversie con cui ci scontriamo tutti i giorni, alcune di natura medica, altre pratiche, altre ancora etiche.



Dalla diagnosi, avvenuta tardivamente, è stato un trend in continua discesa e, nonostante i vari tentativi di ottimizzazione delle cure, la Fibrosi Cistica ha posto delle limitazioni in Maria, fino al pensionamento avvenuto dopo almeno due anni di ossigenoterapia pressoché continua; questa condizione non le ha mai impedito di lavorare, dato che “doveva” guadagnare.

“Sta troppo bene per averne diritto” si è sentita dire Maria anche quando ha semplicemente chiesto aiuto per essere accompagnata alle visite di controllo, alle quali giunge dopo un viaggio di due ore e mezza per soli 50 km percorsi, un cambio di due treni e una “passeggiata” di 20 minuti. Che stia allora troppo bene anche per essere considerata per l’inserimento in lista di trapianto polmonare? La proposta è giunta dopo molte collegiali discussioni e critica accettazione da parte di Maria. Sappiamo quanto sia difficile stabilire il timing per l’inserimento in lista trapianto e questa storia ne è nuovamente la conferma perché, dopo 3 anni dalla presentazione al primo Centro trapianti, siamo ad interrogarci se meriti ancora percorrere questa strada, stante la stabilità clinica e rischi prospettati. È realmente importante un “paracadute” se le cose dovessero subire un tracollo? E soprattutto per chi lo è? Per noi medici curanti? Per lei?

Allora mi sento solo di dire “Maria GRIDA FORTE...” perché qualcuno possa dare risposta alle TUE richieste!

MEDICO 2

Quando l’ho conosciuta, Maria era già in una fase avanzata di malattia; la richiesta di immissione in lista trapianto è infatti arrivata dopo poco. Ho conosciuto una persona che, nonostante tutte le vicissitudini e le peripezie della vita, è riuscita sempre a mantenere un’estrema calma, ad affrontare con forza e dignità ogni nuova situazione che le si è presentata. Prendersi cura di un malato cronico, in particolare dei pazienti con FC, richiede un’importante capacità di ascolto e di comprensione. Maria non ha mai nascosto le sue emozioni, ha sempre parlato delle sue difficoltà e delle sue paure: i troppi scogli da superare, le rinunce da fare (vedi il lavoro) e, a volte, la troppa solitudine, trovando nel team curante la piena comprensione e l’aiuto necessario. Noto, tuttavia, che con il tempo il susseguirsi di difficoltà ed ostacoli ha portato Maria ad un cambiamento: non riesco a vedere più in lei la donna “guerriera” che ho conosciuto all’inizio. Questo aspetto desta molta preoccupazione: non vorrei che una donna così forte un tempo, si lasciasse trascinare dagli eventi e li vivesse solo da spettatrice.

MEDICO 3

La diagnosi di fibrosi cistica è stata un sollievo per Maria: un nome, un’“etichetta” per una lunga storia di infezioni e malattia, la possibilità concreta di fare qualcosa di più, di iniziare una terapia efficace per controllare i sintomi. Anche la proposta del trapianto è stata in linea con la sua attitudine, fiera, di aspirare ad una migliore qualità di vita.

Uno dei suoi hobbies preferiti, il lavoro a maglia, riassume l’atteggiamento che Maria ha sempre avuto nei confronti delle richieste, faticose, della sua malattia e del sistema che avrebbe dovuto accogliere e contenere i suoi bisogni: paziente, tenace, lento, costruttivo.

La storia mi porta a pensare che, nonostante tutto, Maria ci ha indicato e sta continuando ad indicarci la strada da percorrere: malgrado i dubbi, legittimi, che come curanti possiamo avere rispetto all’opzione del trapianto, dobbiamo perseguire la scelta, attiva, di accogliere e intraprendere questo percorso, nonostante i rischi.

È stata messa ripetutamente e brutalmente di fronte alla “morte”: le emottisi continue e difficili da contenere, l’elevato rischio di “morte” legato al trapianto esposto dal chirurgo, la “morte” anagrafica dettata dall’errore dell’INPS. Nonostante questo, Maria non ha perso fiducia nei confronti della vita, forse ne ha persa nei confronti del sistema, legittimamente.

Anche il lavoro ai ferri, invecchiando, è più difficile: la vista cala, i movimenti fini richiedono più attenzione e coordinazione, si procede con maggior lentezza e forse, invece di un maglione o di una coperta, ci si potrà indirizzare su una bella sciarpa. Il trapianto certamente non è una sciarpa, non consente sconti...

Continuo a domandarmi se, nonostante tutto, si possa continuare ad essere ambiziosi. Rimane il punto fondamentale: l’opzione del trapianto è possibile e la scelta finale è di Maria. Il nostro compito è quello di supportarla comunque e forse anche quello di provare a dare una scossa ad un sistema che non si è dimostrato minimamente adeguato ad una malattia che sempre più spesso si complica e sposta la scelta del trapianto ad un’età non più giovanile.

PSICOLOGO

Se dal punto di vista biologico della malattia Maria ha trovato una stabilità, seppur precaria, gli aspetti psicologici e sociali in questa fase assumono un ruolo predominante. Maria è una persona di 55 anni, vedova, senza una reale rete familiare e sociale, con una malattia invalidante. A questo quadro psicosociale si intrecciano quelli di natura economica. A causa di alcuni problemi burocratici, non riesce ancora ad avere l’assegno di reversibilità della pensione del marito, dato che all’INPS la signora risulta “deceduta”: questo crea a Maria problemi anche di autosufficienza economica.

Alle complicazioni socioeconomiche vanno aggiunte quelle legate allo stress derivante dalla procedura del trapianto. L’elemento principale di Maria è la prospettiva di vita, il non riuscire a vedersi in un futuro che la gratifica: sola, con problemi economici e con tanta sofferenza in corpo. A tutto questo Maria aggiunge l’aspettativa di vita post trapianto.

La buona riuscita del trapianto è subordinata oltre che agli elementi più strettamente biologici, alla capacità del paziente di fare fronte anche alle difficoltà psicologiche e di adattamento che una simile procedura comporta. Maria non si sente più giovane e non si sente in grado di affrontare da sola la sofferenza e la fatica.

MARIA

Innanzitutto una precisazione: l’assegno di reversibilità c’è, 211 euro dall’Italia e 76 euro dalla Francia. Quello che manca è la pensione di invalidità. Ho ottenuto il 100% a dicembre 2017 (dopo un ricorso, la domanda era del gennaio 2016) ma non riesco a farmi pagare la pensione.

La fibrosi cistica è una malattia che ti scandisce la vita: la giornata è fatta di obblighi (fisioterapia, medicinali, cyclette ecc) ed il resto va incastrato come si può. È una malattia progressiva e nel suo progredire pian piano ti riempie la vita e non resta più molto altro.

Ho dovuto lasciare il lavoro nel 2016 quando, per il peggioramento clinico, ho iniziato l'ossigenoterapia.

Quando mi hanno proposto il trapianto ho accettato, nonostante la fifa, nella speranza di ritrovare un po' di "normalità". La strada si è rivelata più impervia del previsto: tra attese e complicazioni sto ancora aspettando di entrare in lista e non so ancora se mai ci entrerò. Probabilmente il mio è un caso limite, comunque la procedura di ammissione in lista dovrebbe essere più veloce: se ti rivolgi ad un centro trapianti, tanto bene non stai e non è detto che tu abbia 5 o 6 anni di tempo. Forse se non mi avessero prescritto il Kalydeco non ce li avrei avuti neanche io.

FISIOTERAPISTA

Fin dal primo incontro in ricovero Maria si è sempre fatta trovare seduta sul suo tavolino intenta ad eseguire la sua fisioterapia respiratoria, con un ritmo calmo e costante. Vicino a lei una radiolina vintage che gradiva ascoltare quando leggeva o lavorava a maglia. Educata, mai scomposta, si è sempre dimostrata propositiva nel discutere del programma fisioterapico domiciliare. "Faccio tutto spostandomi a piedi, in bicicletta o in treno con il mio ossigeno portatile. Questa è la mia principale attività fisica". Certe volte mi confidava che pure quella era molto impegnativa. Nonostante avessimo tutti ritenuto comprensibile per lei interpretare il ricovero come un momento di cura ma anche di "riposo" dal vorticoso trantran quotidiano, Maria ha sempre accettato e condiviso le proposte di ricondizionamento allo sforzo, i monitoraggi dell'allenamento, le altalenanti necessità di ossigenoterapia a seconda delle condizioni. Tutto ciò è sempre stato accompagnato da una preoccupata rassegnazione nei confronti di un difficile controllo e previsione delle eventuali emfiole/emottisi e di un senso di inadeguatezza ad un sistema che solo inizialmente le ha trasmesso sicurezza e speranza, ma che poi progressivamente l'ha condotta verso incertezze e rassegnazione.

2. ANALISI BIOETICA DEL CASO

2.1 A Maria

Gentile Maria,

dalla lettura dei contributi ricevuti dai Suoi curanti, ho tentato di farmi un'idea sulla Sua storia, ma visto che Lei stessa ha accettato di condividerla con noi, ho sperato di essere avvantaggiata rispetto alle volte precedenti. Per prima cosa sento il desiderio di ringraziarLa, perché sono certa che non sia stato indolore scrivere di sé e tanto meno lo sarà leggere ciò che altri, me compresa, avranno scritto di Lei. Questa volta l'analisi bioetica del "caso clinico" è più delle altre volte analisi di una "storia": Lei non è solo la protagonista in quanto ha generosamente offerto alla comunità dei professionisti FC un prezioso materiale di riflessione, ma potrebbe essere anche, e me lo auguro, la stessa beneficiaria di questa condivisione di idee. Intendo dire che l'articolo di *Orizzonti FC* potrebbe essere l'occasione per introdurre qualcosa di nuovo nella Sua vita e nella Sua relazione con i curanti, un soffio di vento che potrebbe scompigliare un po' le carte ed i capelli dei vari protagonisti della Sua storia. A volte occorre trovare il coraggio di agitare le acque e di sopportare il fastidio di vederle intorbidite dalla sabbia o dal fango, per poterne poi nuovamente apprezzare la trasparenza e la bellezza. Occorre saper aspettare che si depositi sul fondo ciò che è pesante, ingombrante e che rischia di oscurare ogni cosa.

2.2 Maria: punti di forza e fragilità

Vi presento Maria, attraverso le parole dei suoi curanti.

E' descritta come "una donna forte che sa di poter contare solo su stessa e che certamente non ha mai chiesto niente al sistema, una persona mai conflittuale che rende facile stabilire un patto terapeutico che sia costruttivo per entrambe le parti" (Medico I).

Il contributo dello Psicologo evidenzia delle fragilità legate non solo alla malattia, ma anche agli aspetti sociali: vedovanza e ridotta rete familiare. Anche la sua situazione economica non è brillante, ma Maria ci tiene a puntualizzare: "Innanzitutto una precisazione: l'assegno di reversibilità c'è, 211 euro dall'Italia e 76 euro dalla Francia. Quello che manca è la pensione di invalidità. Ho ottenuto il 100% a dicembre 2017 (dopo un ricorso, la domanda era del gennaio 2016) ma non riesco a farmi pagare la pensione".

Ci viene raccontato anche che, a causa di alcuni problemi "burocratici", Maria ha più volte sperimentato la fatica di chiedere e attendere risposte proporzionate ai suoi bisogni (diritti?): per l'INPS è risultata addirittura "deceduta" e alla richiesta di un aiuto per essere accompagnata alle visite di controllo, si è sentita rispondere di star troppo bene per averne diritto.

Devo ammettere che questa vicenda ha suscitato in me non poche riflessioni e mi ha fatto pensare al *Fu Mattia Pascal* di Pirandello, in cui il protagonista si ritrova per varie vicende ad affermare: "...io sono ancora vivo per la morte e morto per la vita" (cap. XI).

Spesso la letteratura ci offre storie che, siano esse vere o verosimili o fantastiche, contengono comunque potenti sintesi e stimoli utili per la vita dei lettori e per lo sviluppo delle loro capacità empatiche. Consapevole di questo, la medicina, dalla fine degli anni '60 in America e dagli anni '80 anche in Europa, ha cercato di attingere dalle arti espressive (letteratura, teatro, arti figurative) ciò che poteva contribuire a ricondurre la pratica delle sanità alla sua finalità originaria, ossia essere medicina per l'uomo (<http://www.arcodigiano.org/medical-humanities>).

Ritornando alla nostra storia, lo Psicologo ce ne offre una sintesi efficace: "Maria non si sente più giovane e non si sente in grado di affrontare da sola la sofferenza e la fatica" e aggiunge che la criticità maggiore è legata all'aspettativa di vita: "il non riuscire a vedersi in un futuro che la gratifica: sola, con problemi economici e con tanta sofferenza in corpo".



A questo quadro problematico il Medico 2 aggiunge una nota significativa circa la percezione di un cambiamento: Maria è una persona capace di esprimere le proprie emozioni, paure, difficoltà ed è in grado di instaurare con i curanti una buona relazione, ricevendo da essi la comprensione e l'aiuto necessari (*n.d.r. Maria, Lei lo conferma vero?!?*); tuttavia "ora appare diversa dalla donna 'guerriera' del primo periodo ed il timore è che si lasci trascinare dagli eventi, vivendoli da spettatrice".

Il Medico 3 invece, attraverso l'efficace metafora del lavoro a maglia (hobby della paziente), accende dei riflettori su alcuni punti di forza di Maria; metterli a fuoco potrebbe essere il primo passo da cui ripartire per un nuovo slancio:

- "la proposta del trapianto è stata in linea con la sua attitudine, fiera, di aspirare ad una migliore qualità di vita";
- le caratteristiche del lavoro a maglia identificano Maria: paziente, tenace, costruttiva;
- "Maria, nonostante un impegnativo e frequente faccia a faccia con la morte, non ha perso fiducia nei confronti della vita";
- "Maria ci ha indicato e sta continuando ad indicarci la strada da percorrere".

Il Fisioterapista contribuisce ad aggiungere ulteriori dettagli positivi: sempre collaborativa, calma, educata, mai scomposta, diligente nell'eseguire la fisioterapia respiratoria e addirittura propositiva nel discutere del programma fisioterapico domiciliare.

Oltre alla descrizione della paziente, i contributi pervenuti evidenziano anche alcune fragilità del "sistema salute" che si ripercuotono inevitabilmente su Maria:

- "un senso di inadeguatezza ad un sistema che solo inizialmente le ha trasmesso sicurezza e speranza, ma che poi progressivamente l'ha condotta verso incertezze e rassegnazione" (Fisioterapista);
- "Maria non ha perso fiducia nei confronti della vita, forse ne ha persa nei confronti del sistema, legittimamente" (Medico 3).

2.3 Maria e la prima proposta di trapianto

Dalla lettura dei contributi emerge una certa nebulosità relativamente all'opzione trapianto. Non è chiaro chi sia veramente responsabile della mancata presa di posizione definitiva: Maria? i curanti FC? il primo o il secondo centro trapianti? le fragilità sociali che potrebbero rappresentare delle controindicazioni (assolute o relative)? il rischio di non riuscire ad ottenere supporti socio-assistenziali adeguati ai bisogni del trapianto e del post trapianto? la complessa condizione clinica che comporta rischi troppo elevati?

Nella presentazione del "caso" (prima pagina) si segnala un evento che sembra poi adombrarsi nei successivi contributi: nel 2016 Maria accoglie, non senza titubanze, la prospettiva del trapianto apertale dal centro FC; viene così contattato il centro trapianti che, dopo una lunga riflessione, convoca Maria per inserirla in lista. Qui accade qualcosa che arresta il percorso.

Ritengo utile non sorvolare su questo evento e, in mancanza di una narrazione della stessa protagonista, proverò a fare comunque delle sottolineature di natura bioetica sui fatti.

Il chirurgo, dopo aver esposto alla paziente gli alti rischi del trapianto, dovuti anche alla specifica condizione clinica, non ha ritenuto opportuno accettare un consenso espresso da una paziente giunta da sola al colloquio, richiedendo una condivisione di responsabilità con altri.

Quante volte abbiamo trattato di *consenso informato* anche nella rivista *Orizzonti FC*, quante volte abbiamo sottolineato che la validità del consenso non è data solo da una semplice firma posta su un foglio dall'avente diritto (paziente adulto/ rappresentante legale di paziente minore/fragile)? Maria ha presumibilmente ricevuto informazioni esaustive, veritiere e con modalità adeguate (requisiti per una validità del consenso), ma la "pesantezza" dei contenuti ha provocato in lei più che naturali perplessità. Che cosa è accaduto dopo?

Ipotesi A: il chirurgo ha individuato elementi di fragilità tali da non rendere valido quel consenso, pur formalmente possibile. Fragilità psicologiche di Maria (capace di "intendere" ma non sufficientemente in grado di "volere") oppure fragilità della rete familiare/sociale, tali da non garantire un adeguato supporto dei bisogni di Maria nella fase del trapianto e del post trapianto. I due tipi di fragilità necessitano di interventi specifici e non sovrapponibili.

Ipotesi B: il centro trapianti ha stabilito nelle proprie procedure di non inserire in lista pazienti che giungono da soli al colloquio e/o non supportati da una valida rete familiare/sociale, imprescindibile garanzia per il successo del trapianto.

Non avendo sufficienti elementi per conoscere la realtà, mi limito ad elaborare un quesito e a condividerlo con voi: è giusto che un paziente FC debba rinunciare all'opportunità del trapianto, poiché la vita, oltre ad averlo privato della salute, è stata anche poco generosa nell'elargirgli sostegni familiari?

Il diritto alla salute è per tutti e quindi, a fronte di alcune fragilità, dovrebbe e deve scattare il dovere di "altri" di fornire concrete risposte, realmente adeguate ai bisogni. Chi sono gli "altri"? Poiché non si tratta di volontari gesti caritatevoli, ma di ben precisi doveri, occorre che l'ambito sanitario e quello sociale si attivino e si coordinino per non essere gravemente inadempienti. E qui ognuno deve fare la sua parte, senza che Maria debba mettersi anche a gridare; la Costituzione garantisce il diritto alla salute anche ai muti e a quanti non sanno alzare la voce.

Le fragilità sociali (tipologie eterogenee) in alcuni contesti, ad esempio in quello statunitense, sono di fatto controindicazioni assolute al trapianto, ma in Europa e in Italia, pur non essendo ignorate dalle Linee guida, non sembrerebbero rappresentare a priori un criterio di esclusione. A questo proposito si consiglia la lettura del contributo di Borgo G., *La valutazione clinica pre trapianto polmonare: i criteri dei medici per proporlo e le risposte dei pazienti del 2017* (<https://www.fibrosicisticaricerca.it/progresso-di-ricerca/la-valutazione-clinica-pre-trapianto-polmonare-criteri-dei-medici-proporlo-le-risposte-dei-pazienti/>). Nell'articolo si afferma che dai dati del Registro FC americano emerge che la valutazione pre-trapianto, in molti pazienti che dovrebbero affrontarla, o non viene fatta o viene differita, prevalentemente per i seguenti motivi: la decisione dei pazienti, la loro scarsa aderenza alle terapie e la presenza di problemi sociali nonché assicurativi ed economici. Borgo sottolinea un aspetto interessante della ricerca, che potrebbe render ragione del maggior numero di trapianti del Canada e dell'Europa rispetto agli USA: i medici statunitensi affermano che il *timing* fa parte dell'arte della cura, ma non comprendono in quest'arte

anche il farsi carico dei problemi complessivi del paziente, e quindi anche la ricerca delle cause della scarsa aderenza alle terapie e dei supporti possibili in caso di problemi sociali e/o economici.

2.4 Il trapianto è ancora un obiettivo per Maria e il suo Centro FC?

Maria cosa ne pensa?

“Quando mi hanno proposto il trapianto ho accettato, nonostante la fifa, nella speranza di ritrovare un po’ di ‘normalità’. La strada si è rivelata più impervia del previsto: tra attese e complicazioni sto ancora aspettando di entrare in lista e non so ancora se mai ci entrerò. Probabilmente il mio è un caso limite, comunque la procedura di ammissione in lista dovrebbe essere più veloce: se ti rivolgi ad un centro trapianti, tanto bene non stai e non è detto che tu abbia 5 o 6 anni di tempo. Forse se non mi avessero prescritto il Kalydeco non ce li avrei avuti neanche io”.

E i suoi curanti?

Secondo il Medico 1 “l’opzione del trapianto è possibile e la scelta finale è di Maria. Il nostro compito è quello di supportarla comunque e forse anche quello di provare a dare una scossa al sistema”.

Il Fisioterapista infatti imputa al sistema e non direttamente a Maria la perdita progressiva di sicurezza e speranza e il sopraggiungere di incertezze e rassegnazione.

Il Medico 3 sembra concordare con il Medico 1: “malgrado i dubbi, legittimi, che come curanti possiamo avere rispetto all’opzione del trapianto, dobbiamo perseguire la scelta, attiva, di accogliere e intraprendere questo percorso, nonostante i rischi”.

Lo Psicologo evidenzia il fatto che “la buona riuscita del trapianto è subordinata oltre che agli elementi più strettamente biologici, alla capacità del paziente di fare fronte anche alle difficoltà psicologiche e di adattamento che una simile procedura comporta. Maria non si sente più giovane e non si sente in grado di affrontare da sola la sofferenza e la fatica”.

Credo che nessuno si senta in grado di affrontare in solitudine la dimensione del dolore e della paura. Non dobbiamo richiedere a nessuno di diventare od essere come il giovane Davide di fronte al gigantesco Golia, questi grande e ben protetto dalla sua armatura, l’altro un giovinetto vestito di una semplice tunica senza alcuna protezione, “armato” solo di fede e di intelligenza, di una piccola fionda e di 5 ciottoli di fiume conservati nella bisaccia. A ben guardare, in questa scena biblica (*Bibbia, Primo libro di Samuele*) tanto raffigurata dagli artisti nel corso dei secoli (Donatello, Verrocchio, Ghiberti, Michelangelo, Caravaggio, Guido Reni, Rubens, Bernini, Chagall), i 5 sassi sono quelli che fanno la differenza: non si può andare a mani nude verso il gigante Vita/Morte e quindi occorre ben organizzare la strategia, per quanto modesta e inadeguata possa sembrarci.

I Curanti FC sono sicuramente uno di quei cinque sassi per Maria, ma occorre trovarne altri 4; due li cercherete voi curanti (Centro trapianti ritenuto più adeguato al suo caso; attivazione dei supporti psicologici e socio-assistenziali possibili) e gli altri due li dovrà trovare Maria (a lei la fatica della scelta, in un contesto relazionale in cui il rispetto dell’autonomia non deve mai trasformarsi in solitudine/abbandono).

2.5 Ritardi e progetti

Il contributo del Medico 1 è quello che maggiormente offre stimoli per una riflessione sul ruolo dei curanti. Un’espressione in particolare: “tutti NOI le dobbiamo qualcosa di più...”.

La storia di Maria sembra essere caratterizzata da un costante “ritardo”:

- diagnosi avvenuta tardivamente (45 anni);
- ritardo nel poter godere dei diritti economici inerenti alle questioni della pensione di reversibilità (all’INPS è risultata deceduta) e dell’invalidità (pensione non ancora riscossa nonostante il riconoscimento del diritto dal 2017);
- proposta di trapianto avvenuta “dopo molte collegiali discussioni” (difficoltà di stabilire il *timing* per l’inserimento in lista);
- ritardo del secondo centro trapianti nel fornire una risposta definitiva (consultato circa un anno fa);
- ritardo nel raggiungimento di un parere definitivo dei curanti circa l’appropriatezza del trapianto all’attuale situazione di Maria (“Siamo ad interrogarci se meriti ancora percorrere questa strada, stante la stabilità clinica e i rischi prospettati. È realmente importante un ‘paracadute’ se le cose dovessero subire un tracollo? E soprattutto per chi lo è? Per noi medici curanti? Per lei?”);
- conseguente ritardo nel comunicare tale parere a Maria.

A fronte di tutto ciò, il Medico 1 rivolge un appello alla sua paziente: “Maria, GRIDA FORTE... perché qualcuno possa dare risposta alle TUE richieste!”

La riflessione del Medico 3 aggiunge due considerazioni interessanti e potenzialmente utili, su cui vorrei richiamare l’attenzione:

- “nonostante tutto, Maria ci ha indicato e sta continuando ad indicarci la strada da percorrere: malgrado i dubbi, legittimi, che come curanti possiamo avere rispetto all’opzione del trapianto, dobbiamo perseguire la scelta, attiva, di accogliere e intraprendere questo percorso, nonostante i rischi”;

- “l’opzione del trapianto è possibile e la scelta finale è di Maria. Il nostro compito è quello di supportarla comunque e forse anche quello di provare a dare una scossa ad un sistema che non si è dimostrato minimamente adeguato ad una malattia che sempre più spesso si complica e sposta la scelta del trapianto ad un’età non più giovanile”.

Entrambi i curanti intravedono la necessità di rompere un silenzio che sta ovattando ma non risolvendo i problemi. Il grido è sempre uno slancio vitale, ma affinché possa essere efficace occorre che il messaggio venga udito ed accolto dalle persone giuste.

Non lasciate che Maria sia la sola a gridare: se decidesse di farlo, magari alzando al massimo il volume della sua radiolina



vintage, gridate anche voi curanti nella direzione giusta, organizzando una sorte di staffetta per dar voce ai suoi bisogni inevasi.

2.6 Letture consigliate

Suggerisco la lettura di un articolo in cui si esaminano quattro categorie di pazienti che rifiutano il trapianto (in modo definitivo oppure con modalità ondivaga). Lo scopo di un'analisi delle differenti tipologie è quello di aiutare i professionisti FC ad individuare l'atteggiamento più appropriato per accompagnare (prenderci cura e non solo curare) i propri pazienti. Riporto di seguito la conclusione del contributo segnalato: "I pazienti che rifiutano il trapianto polmonare possono attenersi a questa decisione o cambiare idea; la decisione deve essere vista come un fattore reversibile ed in un contesto di estrema vulnerabilità fisica e psicologica da parte del paziente. Perciò né i professionisti della salute, né i pazienti sanno che direzione prenderà la loro decisione. È pertanto davvero importante che il team di cura rimanga neutro e flessibile, che sia in grado di riconoscere il potenziale cambiamento, rispetti decisioni a volte contraddittorie e regoli il suo servizio alle rispettive circostanze" (Götz I.: Survival without transplant, *Journal of Cystic Fibrosis* 2003;2:55-57, [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(03\)00003-1/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(03)00003-1/pdf)).

Inoltre suggerisco di prendere visione del materiale elaborato dall'Ospedale canadese di Ottawa per aiutare i pazienti sia in un generico processo decisionale (<https://decisionaid.ohri.ca/docs/das/OPDG.pdf>), che nella specifica scelta dell'opzione trapianto polmonare in FC (il box riporta uno schema del processo decisionale) (https://decisionaid.ohri.ca/francais/docs/CF_group_a.pdf e https://decisionaid.ohri.ca/docs/das/CF_group_a.pdf).

Sono procedure decisionali abbastanza agili che il paziente può compilare autonomamente oppure con il supporto dei curanti; come precisato dagli stessi autori, esse non sono un'alternativa al colloquio in presenza con i membri dell'équipe di cura.

Potrebbe essere utile anche per voi elaborare qualcosa di simile?

PROCESSO DECISIONALE DEL PAZIENTE

Trapianto sì - Trapianto no

- Tappa 1:** Individua le opzioni possibili e i relativi vantaggi e svantaggi
- Tappa 2:** Individua le ragioni per te più importanti del SÌ e del NO
- Tappa 3:** Quale ruolo vuoi avere nella scelta? (autonomo, dietro consiglio di altri, insieme ad un altro, delego ad altri la scelta)
- Tappa 4:** Individua ciò di cui hai ancora bisogno per poter scegliere (sicurezza, informazioni, bilanciamento rischi-benefici, incoraggiamento/sostegno)
- Tappa 5:** Definisci un piano d'azione (E ora come procedo?)

3. CONCLUSIONE

Se l'opzione del trapianto è ritenuta possibile, come è stato giustamente sottolineato nei contributi del centro FC, la scelta finale è di Maria. Ella dovrà soggettivamente riesaminare la propria attuale condizione, le alternative che realisticamente ha davanti e di ognuna, con l'aiuto dei suoi curanti, bilanciare rischi e benefici. Maria sembrerebbe aver già fatto la sua scelta in passato, ma a distanza di anni occorre sicuramente rinnovare il percorso, assumendosi la fatica di una nuova valutazione e di una definitiva decisione. Una volta compiuto questo necessario passaggio, anche i curanti non potranno più restare in attesa della risposta del secondo centro trapianti (che per sconosciuti motivi non si è ancora definitivamente espresso).

Non credo abbia alcun senso continuare ad attendere, occorre semmai chiedere di nuovo.

E Lei Maria, potrebbe da subito iniziarsi ad intrecciare i fili con i suoi ferri per una sciarpa davvero speciale: sciarpa modello "Fine Quarantena". Potrebbe scegliere un bellissimo colore, meglio ancora una lana dai colori sfumati, come sfumata ed ambivalente è sempre la realtà.

A Lei la scelta della lunghezza: come Penelope potrà "tessere di giorno e disfare di notte", a suo insindacabile piacimento, fintanto che non arriverà al centimetro stabilito. Quello sarà il "tempo" della scelta: trapianto o non trapianto.

Potrebbe poi portare la sciarpa al suo centro FC, affinché resti ben visibile la Sua scelta. Se avrà scelto il sì, la consegnerà ai curanti che si impegneranno a custodirla, come segno visibile del vostro "patto", della vostra alleanza terapeutica. Se sceglierà il no, la potrà riportare a casa e servirà a Lei per ricordarle che la Sua scelta è stata il frutto di un percorso libero, faticoso e graduale, elaborato in prima persona con coraggio e non comprato ai saldi o preso in prestito da altri.

Personalmente, mi piacerebbe vedere la foto di questa "sciarpa della scelta": potrebbe scaldare me e molte altre persone che si dibattono tra paralizzanti indecisioni e che, come Penelope, procrastinano scelte importanti per la propria vita.

La storia di Maria, come ho precedentemente accennato, mi ha fatto venire in mente Pirandello, e così con Pirandello concludo:

"E questo sentimento della vita [...] era appunto come un lanternino che ognuno di noi porta in sé acceso; un lanternino

che ci fa vedere sperduti su la terra e ci fa vedere il male e il bene; un lanternino che proietta tutt'intorno a noi un cerchio più o meno ampio di luce, di là dal quale è l'ombra nera, l'ombra paurosa che non esisterebbe, se il lanternino non fosse acceso in noi, ma che noi dobbiamo purtroppo creder vera, fintanto ch'esso si mantiene vivo in noi" (da *Il fu Mattia Pascal*, capitolo XIII).

L'ombra creata dal "lanternino" rappresenta l'insicurezza e l'indefinito che inevitabilmente caratterizza la vita di tutti, se si spegne il lanternino sparirà l'ombra ma con lei anche tutto il visibile. Occorre quindi avere sempre strategie per alimentare la nostra piccola luce, che ci renderà sicuro il cammino nel tragitto breve, nel tempo breve.

Quando però capita di trovarsi davanti ad una finestra da cui può aprirsi una visuale su un orizzonte più vasto, può succedere di non sapere "se appressarci a quella finestra né per richiuderla né per vedere che cosa ci fosse di là" (da *Il fu Mattia Pascal*, capitolo XI).

La paura è legata al timore dell'ignoto, ma allo stesso tempo può essere presente il desiderio di cambiamento. La finestra quindi ci costringe ad una "scelta".

E si può anche scegliere di voler vedere nuovi orizzonti.

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

NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni



MATERNITÀ E FIBROSI CISTICA: L'EQUILIBRIO TRA DESIDERIO E MALATTIA

*Tra i compiti che lo sviluppo dell'umanità dovrà
più urgentemente affrontare vi è quello di
descrivere l'esperienza della vita adulta
femminile dal punto di vista della donna stessa.*

Carol Gilligan

Il miglioramento dell'aspettativa di vita per le persone affette da fibrosi cistica e i progressi della medicina riproduttiva hanno fatto sì che l'opportunità di avere figli sia diventata sempre più reale, anche per chi è affetto da questa patologia. Ad oggi non sono molti gli studi che si sono occupati di esaminare quest'area emergente nell'ambito della cura della fibrosi cistica ed è pertanto auspicabile iniziare a promuovere una riflessione che sia appunto relativa alla dimensione della genitorialità, al processo decisionale che questa sottende e alle possibili buone prassi per i team di cura (Thomlinson, 2002).

In generale la prospettiva di diventare genitori implica un insieme di sentimenti contrastanti, connotati da gioia ed eccitazione da una parte ma anche da ansie e preoccupazioni dall'altra; se questo vale per le persone che godono di buona salute è facile immaginare quanto possano essere ambivalenti i sentimenti dei giovani adulti, e in particolare delle future madri, che sono affetti da una grave malattia cronica.

Avere un figlio costituisce un evento irreversibile, senza ritorno, una scelta che comporta un'assunzione di responsabilità per l'esistenza e la crescita di un'altra persona; si impone, in particolare per la donna con fibrosi cistica, la necessità di immaginare un compromesso tra cambiamenti naturali e ineludibili e i limiti imposti dalla patologia. Questo può implicare il rischio che il naturale processo genitoriale assuma contorni coercitivi, a discapito degli aspetti di desiderabilità.

Occorre considerare che i sentimenti di negazione, rabbia e tristezza che le donne con fibrosi cistica talvolta nutrono rispetto all'idea di diventare madri si legano strettamente alle proprie esperienze familiari e di vita, alla percezione soggettiva di malattia e alla personale disposizione rispetto all'essere madre e al proprio stato di salute.

La letteratura si è concentrata principalmente sull'indagine dei potenziali costi, fisici e psicologici, relativi alla genitorialità in presenza di fibrosi cistica; i fattori che incidono significativamente sembrano essere il sostegno percepito da parte del nucleo familiare, il rapporto con i medici e con gli altri pazienti, la consapevolezza di dover coniugare cura di sé e cura di un figlio, il fragile equilibrio tra scelte e rischi (Mitmansgruber et al., 2016).

Nonostante ad oggi ci siano scarse evidenze in merito all'atteggiamento delle donne con fibrosi cistica verso gravidanza e maternità, è stato riscontrato che una buona parte di loro riesce ad instaurare relazioni sentimentali durature e ad intravedere nella genitorialità un esito naturale e desiderato, nonostante i vincoli legati alla patologia (Fair et al., 2000). I timori che accompagnano la decisione di pianificare una gravidanza riguardano il rischio di trasmettere la malattia, di dover assumere farmaci pericolosi per il feto, l'idea di avere a disposizione un tempo limitato per prendersi cura del proprio bambino e il timore di imporre ai figli l'esperienza dell'aggravamento o di una morte prematura, che possa avere sequele negative sul piano emotivo e comportamentale (Johannesson et al., 1998; Alridge & Becker, 1999; Lemke, 1992).

Gli studi si sono anche occupati di indagare una possibile correlazione tra maternità e aderenza terapeutica, e i dati ad oggi disponibili sono piuttosto contrastanti: alcuni autori ipotizzano che le esigenze connesse alla crescita di un bambino rischiano di costringere le donne a trascurare la cura di sé, mentre studi più recenti evidenziano al contrario come il desiderio di vivere al meglio e il più a lungo possibile per poter accudire il proprio bambino possa favorire una migliore aderenza ai programmi terapeutici (Wilson, 2007).

In questo contributo abbiamo raccolto la testimonianza di una paziente affetta da fibrosi cistica e portatrice di una mutazione Delta F508 e di una con funzione residua. La paziente, che oggi ha 47 anni, è diventata madre quindici anni fa.

Avevo quattordici anni quando, per la prima volta, capii che la fibrosi cistica avrebbe potuto impedirmi di avere un figlio. Banalmente trovai un volume medico e iniziai a sfogliarlo; rimasi sconvolta, quel testo parlava non solo dei problemi di fertilità ma anche di aggravamento e di aspettativa di vita. Per me fu uno shock perché i miei genitori non mi avevano mai spiegato granché sulla fibrosi cistica, dato che loro per primi non avevano ben capito di che cosa si trattasse. Mia madre è sempre stata molto assorbita dai propri problemi di salute, mio padre cercava di essere presente il più possibile ma era anche oberato di lavoro. Anche se oggi riconosco che i miei genitori hanno fatto del loro meglio per starmi vicina e sostenermi nel mio percorso di malattia ricordo di essermi sempre sentita

un po' sola, disorientata, oltretutto ho dovuto fare da mamma prima alle mie due sorelle più piccole e poi, con l'aggravarsi delle sue condizioni, anche a mia madre, che a sua volta ha avuto bisogno di cure.

A volte penso che proprio da questa mia insolita esperienza famigliare io abbia maturato una vocazione all'accudimento, che ha alimentato il mio forte desiderio di avere un figlio; devo anche dire che gli operatori del centro sono stati per me un grande sostegno, una seconda famiglia, e insieme a loro le ragazze che quando ero ragazzina ci tenevano compagnia, giocavano con noi, ci portavano fuori dall'ospedale a mangiare un gelato.

Quando mi sono sposata e ho deciso con mio marito di fare gli accertamenti genetici per pianificare una gravidanza i medici hanno subito cercato di scoraggiarmi: mi dicevano che le mie condizioni erano gravi, che avrei dovuto dedicare il tempo e le energie alla cura di me stessa, che un figlio avrebbe corso il rischio di rimanere orfano molto presto.

Malgrado questo ho deciso di fare di testa mia e di provarci ugualmente; in generale io sono così, se mi prefiggo un obiettivo cerco di non soffermarmi troppo sulle difficoltà, mi dico che strada facendo in qualche modo farò, giorno per giorno, con l'aiuto di chi ho vicino.

La gravidanza è andata bene, è stato un periodo sereno, eccetto una brutta influenza proprio a ridosso del parto che ha richiesto la cura antibiotica e che mi ha fatto effettivamente temere per il mio bambino. Certo, i primi tempi sono stati un po' faticosi, ma come credo possa esserlo per tutti. Ci è bastato tornare a casa per prendere il nostro ritmo, io e mio figlio ci siamo sintonizzati con facilità, non mi è mai pesato conciliare le mie cure e quelle per lui, forse complice il fatto che aveva un temperamento molto tranquillo.

Le preoccupazioni legate alla malattia non hanno mai prevalso sulla gioia di aver realizzato il mio sogno di avere un figlio, l'unica cosa che riusciva ad angosciarmi profondamente era la morte di qualcuno dei ragazzi con fibrosi cistica con cui ero cresciuta.

In quei momenti sentivo davvero di dover fare i conti anche con la mia stessa fragilità e con il fatto che questa malattia avrebbe potuto improvvisamente bussare alla porta e presentarmi il conto.

Per il resto, quella con il mio bambino è stata un'esperienza bellissima e normale. Non ho mai pensato che la maternità mi togliesse qualcosa (tempo, energie, spazi per la cura) ma al contrario ho avuto persino la sensazione che mi abbia fatta stare meglio. In questo sono stata ovviamente anche fortunata, c'è chi magari desidererebbe un figlio quanto me ma la malattia, oggettivamente, non glielo permette.

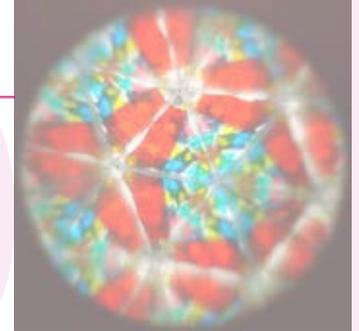
L'essere diventata mamma mi ha anche fatto avvicinare in un modo del tutto diverso, più intimo e confidenziale, ai medici del centro, che negli anni mi hanno sempre supportata e guidata, nonostante le perplessità che avevano espresso all'inizio rispetto alla mia decisione di avere un bambino. Man mano che mio figlio cresceva l'ho messo pian piano al corrente di che cos'è la fibrosi cistica; se ad esempio venivo ricoverata, o se in casa dovevo effettuare delle cure particolari, mi accertavo che lui capisse che cosa mi stava succedendo, per evitare che si facesse delle fantasie.

Essendo cresciuta nell'ignoranza rispetto alla mia malattia so bene quanto il non sapere e il non capire amplifichino la paura e l'incertezza. Per il resto, viviamo gli stessi problemi che può avere qualsiasi altra famiglia; vado in crisi solo quando qualcuno a cui io voglio bene sta male o quando il mio corpo dà segnali di cedimento che esulano dalla solita routine. Ma anche in quei casi cerco di non abbattermi, reagisco agendo: mi preparo, prendo la macchina, esco e vado a mangiare un gelato.

Dioni Silvia, CRR di Parma
(sdioni@ao-pr.it)

Riferimenti bibliografici

- Aldridge J., Becker S. (1999) Children as carers: the impact of parental disability on children's caring role. *Journal of family therapy*, 21 (3), 303-320
- Fair A., Griffiths K., Osman L.M. (2000) Attitudes to fertility issues among adults with cystic fibrosis in Scotland. *Thorax*, 55, 672-677
- Johannesson M., Carlson M., Brucefors A.B., Hjelte L. (1998) Cystic fibrosis through a female perspective: psychosocial issues and information concerning puberty and motherhood. *Patient Education and Counseling*, 34(2), 115-123
- Lemke A. (1992) Reproductive issues in adults with cystic fibrosis: implications for genetics counseling. *1(3)*, 211-218
- Mitmansgruber H., Smrekar U., Rabanser B., Beck T., Eder J., Ellemunter H. (2016) Psychological resilience and intolerance of uncertainty in coping with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 15(5), 689-95
- Thomlison, E. H. (2002) The lived experience of families of children who are failing to thrive. *Journal of Advanced Nursing*, 39, 537-545
- Wilson S., (2007) "When you have a childern, you're obliged to live": motherhood, chronic illness and biological disruption. *Sociology of Health and Illness*, 29(4), 610-626



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 uno 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 nello sforzo di caratterizzare la ricerca traslazionale.

Il Comitato Redazionale

DOXYCYCLINE IMPROVES CLINICAL OUTCOMES DURING CYSTIC FIBROSIS EXACERBATIONS

Xu X, Abdalla T, Bratcher PE, Jackson PL, Sabbatini G, Wells JM, Lou X-Y, Quinns R, Blalock JE, Clancy JP, Gaggar A

Eur Respir J 2017; 49:1601102

RIASSUNTO

L'ipotesi sperimentale dello studio di Xu e colleghi era che l'aggiunta di doxiciclina (DC) orale alla terapia antibiotica endovenosa durante una riacutizzazione polmonare (RP) in fibrosi cistica (FC) poteva migliorare gli outcomes clinici. Lo studio infatti partiva dal presupposto che la DC, antibiotico appartenente alla classe delle tetracicline, possedesse una attività anti MMP-9 (metalloproteasi di matrice 9), molecole coinvolte nei processi infiammatori e di rimodellamento polmonare.

Si tratta di un RCT di fase II in pazienti FC adulti, riacutizzati secondo Fuchs e colonizzati da *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Sono stati esclusi pazienti colonizzati da *Burkholderia species* e/o da micobatteri. Gli outcomes primari erano i livelli totali di MMP-9 e la sicurezza. Outcomes secondari erano la modifica dei livelli di MMP-9, la funzione polmonare misurata come FEV₁ %pred., lunghezza dell'ospedalizzazione, tempo alla successiva riacutizzazione, marcatori di attività di MMP-9 e di infiammazione. Sono stati dunque arruolati 40 pazienti adulti (circa 28 anni, FEV₁ medio all'ingresso circa 45% pred.) e randomizzati a DC o placebo per 8 giorni in aggiunta a terapia antibiotica endovenosa con aminoglicoside + beta lattamico. La durata del ricovero era stabilita dai curanti, che erano in cieco rispetto al trattamento, in base a criteri clinici.

I risultati mostravano una significativa riduzione dell'attività totale di MMP-9 nel gruppo trattato rispetto al placebo ed un profilo di eventi avversi simile nei due gruppi. Entrambi i gruppi mostravano un aumento del FEV₁ che tuttavia era significativamente maggiore nel gruppo trattato con DC (Figura 1).

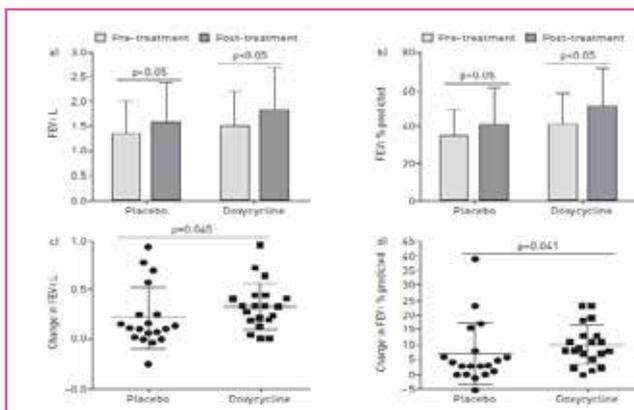


Figura 1. Variazione dopo il trattamento del FEV₁ in valore assoluto (a) e del percento del predetto del FEV₁ (b) in pazienti trattati con DC e placebo

Il gruppo trattato con DC mostrava, inoltre, una durata inferiore dell'ospedalizzazione rispetto al gruppo placebo (rispettivamente 13.4 vs 14.2 giorni, $p=0.17$) ed un aumento significativo del tempo alla successiva riacutizzazione con il 40% circa dei pazienti trattati con DC liberi da riacutizzazione a 150 giorni vs il 5% circa dei pazienti trattati con placebo (Figura 2).

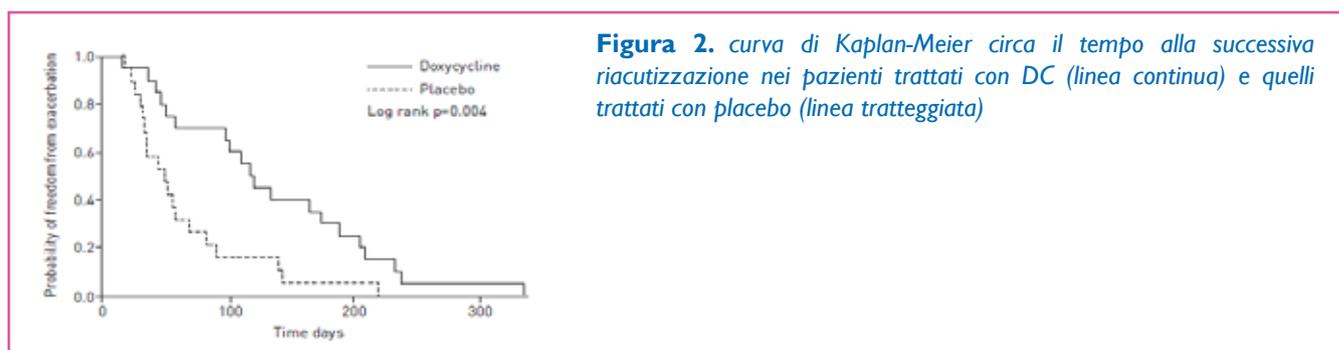


Figura 2. curva di Kaplan-Meier circa il tempo alla successiva riacutizzazione nei pazienti trattati con DC (linea continua) e quelli trattati con placebo (linea tratteggiata)

IL COMMENTO DEL CLINICO

Lo studio di Xu e colleghi affronta un tema molto importante e molto sentito dai clinici, come l'efficacia del trattamento di una riacutizzazione respiratoria. È noto, infatti, che il 25% dei pazienti FC non recupera il FEV₁ basale dopo una riacutizzazione respiratoria (Sanders DB et al, Am J Crit Care Med, 2010). Una terapia antibiotica orale in aggiunta alla terapia antibiotica endovenosa potrebbe rappresentare un approccio semplice, economico e ben accetto dai pazienti per migliorare gli outcomes di una riacutizzazione. I pazienti trattati con DC nello studio di Xu mostravano un migliore incremento del FEV₁, un allungamento importante del tempo alla prossima riacutizzazione ed un profilo di sicurezza accettabile.

Da segnalare che la coorte dello studio è costituita da pazienti con insufficienza respiratoria moderata-severa e colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* (che rappresentava un criterio di inclusione). Queste caratteristiche limitano l'applicabilità dei risultati a pazienti con migliore funzione polmonare e diversa colonizzazione respiratoria.

Sarebbe senza dubbio interessante studiare l'effetto del trattamento in uno studio più ampio, di fase III, che includa pazienti con migliore funzione polmonare e diversa colonizzazione respiratoria. Sarebbe inoltre interessante, tra gli outcomes, studiare la proporzione di pazienti che recupera il FEV₁ basale, dato non descritto in questo lavoro.

Fabio Majo, CRR Fibrosi Cistica, OP Bambino Gesù, Roma
(fabio.majo@opbg.net)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Si tratta, a mio avviso, di un bell'esempio di studio di fase II, randomizzato, controllato con placebo, con una valida giustificazione della piccola dimensione del campione (non sempre è richiesta la presenza di campioni di grandi dimensioni! purché sia chiaramente esplicitato il calcolo di n, come in questo caso); l'outcome primario è il livello di MMP-9 nell'espettorato e la safety/tolerability del trattamento, mentre le variazioni a livello clinico sono considerate tra gli outcomes secondari.

Vengono eseguite le analisi statistiche corrette: si rinuncia ai test più classici e potenti come il t di Student optando, probabilmente per la non gaussianità delle distribuzioni, per test non parametrici come Wilcoxon (per i confronti entro paziente) e Mann-Whitney (per i confronti tra gruppi). Molto interessante anche il "time to event" (come evento, la prima ricaduta) analizzato con le tecniche della analisi di sopravvivenza. Forse l'unica perplessità è data dal tentativo di eseguire un'analisi multivariata in presenza di numeri veramente esigui.

Una nota critica riguarda il fatto che l'outcome primario (MMP-9 nell'espettorato) viene valutato solo ENTRO paziente, separatamente nel gruppo di intervento (nel quale si produce una variazione significativa) e nel gruppo placebo (nel quale invece la variazione non è significativa). Questa non è una condizione sufficiente a dedurre che il confronto TRA gruppi di trattamento, che non viene presentato, possa mostrare una significativa differenza tra trattamento e placebo.

I grafici sono semplici da leggere e interpretare, e permettono al lettore più attento di fare le proprie considerazioni personali. Ad esempio guardando la figura 4d, è possibile tracciare una linea orizzontale in corrispondenza di una variazione clinicamente rilevante del FEV₁%pred, come un miglioramento assoluto di 10%, e vedere come 4 soggetti su 19 (21%) nel gruppo placebo e 9 su 20 (45%) nel gruppo trattamento vadano oltre questa soglia. Nonostante i piccoli numeri è possibile eseguire un test CHI quadrato, che mostra una non significatività statistica ma comunque una differenza degna di ulteriori indagini. Provando a eliminare per un attimo il soggetto che raggiunge l'improbabile miglioramento di +40% di FEV₁, il confronto diventerebbe anche statisticamente significativo.

Poco si può dedurre invece sul secondo outcome primario, la safety. 20 trattati sono (in questo caso sì) troppo pochi per dire che non vi sia nessun effetto avverso grave. Ma su questo punto converrebbe rifarsi alle conoscenze su una molecola già ampiamente utilizzata nel passato. Si veda in proposito la tabella qui sotto riportata, sugli effetti avversi noti.



https://www.torrinomedica.it/schede-farmaci/bassado_100mg_cpr/#SP8

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100 a <1/10	Non comune ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1.000
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia, anemia emolitica, neutropenia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni anafilattiche (compresi ipersensibilità, porpora di Schönlein- Henoch, ipotensione, <u>pericardite</u> , angioedema, riacutizzazione di lupus eritematoso sistemico, dispnea, reazione da siero, edema periferico, tachicardia ed orticaria)		Rash da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)
Patologie endocrine				Microscopiche pigmentazioni brune della tiroide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Anoressia, porfiria
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Fontanelle bombate, ipertensione endocranica, benigna negli adulti
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Tinnito
Patologie vascolari				Rossore
Patologie gastrointestinali		Nausea/vomito	Dispepsia (Piroisi/gastrite)	Colite pseudomembranosa, diarrea da <i>C.Difficile</i> , ulcere esofagee, esofagite, enterocolite, lesioni infiammatorie (con candidiasi) nella zona anogenitale, dolore addominale, diarrea, disfagia, glossite
Patologie epatobiliari				Epatotossicità, epatite, alterazioni della funzionalità epatica, ittero, <u>pancreatite</u>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee di fotosensibilizzazione	Eruzioni di tipo eritematoso o maculopapulare		Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, foto-onicolisi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Artralgia, mialgia, esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie				Aumento dell'azotemia (BUN)

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE

Le esacerbazioni polmonari sono eventi comuni in fibrosi cistica (FC) e hanno un profondo impatto sulla qualità della vita del paziente. Nel 2016, secondo i dati del Registro dei pazienti della Fondazione Fibrosi Cistica Americana, un paziente su tre ha avuto bisogno di almeno un ciclo di antibiotici per via endovenosa per trattare un'esacerbazione polmonare (1). In seguito ad una esacerbazione polmonare, una percentuale significativa di pazienti non riesce a recuperare la funzionalità polmonare iniziale nonostante i trattamenti. Sono quindi comprensibili gli sforzi continui dei ricercatori FC per migliorare la gestione di questi eventi clinicamente rilevanti.

Sebbene siano stati fatti piccoli ma continui progressi nella nostra comprensione delle esacerbazioni polmonari in FC sulla base di studi osservazionali, permangono molte lacune nelle conoscenze, e si rendono necessari studi interventistici per guidare la pratica basata sull'evidenza. In questo studio, gli autori hanno valutato se la somministrazione della doxiciclina possa rappresentare una terapia adiuvante di quella standard grazie alla sua funzione di inibire la metalloproteinasi 9 della matrice (MMP-9), nota per essere implicata nella patofisiologia delle vie aeree FC, in particolare durante le esacerbazioni polmonari. A questo riguardo, la doxiciclina è un antibiotico ad ampio spettro appartenente alla famiglia delle tetracicline, che presenta, infatti, un'attività "collaterale" di grande interesse per la FC: è stato dimostrato che è in grado di inibire l'espressione e l'attivazione delle MMP riducendo la severità di patologie interessate da rimodellamento di tessuti specifici (2). In FC, l'infiammazione esagerata tipica delle vie aeree è causa di danno al tessuto, che rappresenta una componente importante dell'aumento della morbilità osservata nei pazienti con FC. Questo danno strutturale è principalmente il risultato dell'attività di proteasi, in particolare l'elastasi neutrofilica e le MMP, rilasciate dalle cellule infiammatorie presenti nel polmone. La famiglia delle MMP include varie metalloproteinasi che possono degradare diversi componenti della matrice cellulare, come, ad esempio, il collagene e l'elastina, contribuendo alla fibrosi. L'organismo risponde a questa aggressione producendo delle molecole che funzionano come antiproteasi endogene, come ad esempio TIMP-1, che però non sono in grado di neutralizzarle efficientemente in episodi acuti come le esacerbazioni polmonari.

Questo studio clinico randomizzato monocentrico ha assegnato 39 pazienti FC con esacerbazione polmonare al trattamento con 100 mg di doxiciclina o con placebo per via orale due volte al giorno per otto giorni, in aggiunta alla terapia standard. Rispetto al gruppo placebo, il gruppo trattato con doxiciclina ha mostrato una diminuzione significativa dei livelli di MMP-9 totale e della sua forma attivata nell'espettorato, un miglioramento dello squilibrio proteasi-antiproteasi nelle vie aeree, un miglioramento della FEV₁ rispetto a quella misurata all'ammissione e un tempo più lungo prima dell'esacerbazione successiva.

A prescindere dai risultati, tra l'altro molto incoraggianti, da questo studio origina una serie di spunti di riflessione per i ricercatori sia di base sia clinici. Per esempio, sarebbe utile capire se l'uso della doxiciclina possa far diminuire altri prodotti della degradazione della matrice extracellulare del tessuto polmonare, derivanti dal collagene e/o dall'elastina. Da ricercatore, sarei anche interessata a capire se altre MMP, coinvolte nella fisiopatologia della FC ed associate alle esacerbazioni polmonari, come ad esempio MMP-1 e MMP-8 (3), vengano inibite dalla doxiciclina. Sicuramente, questo studio spinge a verificare in una coorte più ampia se MMP-9 o TIMP-1 possano essere utilizzati come potenziali bio-marcatore utili nella valutazione degli esiti del trattamento. A questo riguardo, l'MMP-9 può essere considerata non solo un marcatore di infiammazione, dal momento che viene prodotta soprattutto da cellule infiammatorie, ma anche di danno del tessuto polmonare a causa della sua attività proteolitica. Inoltre, i livelli di MMP-9 correlano con quelli dell'elastasi neutrofilica, una proteasi nota per essere un marcatore fortemente predittivo di progressione delle bronchiectasie in FC, anche se, in questo studio, l'azione della doxiciclina sembra essere specifica per l'MMP-9 dal momento che i livelli di elastasi neutrofilica non vengono modulati dal trattamento. Recentemente è stato infatti dimostrato che l'elastasi neutrofilica è in grado di attivare l'MMP-9, che a sua volta correla con la progressione delle bronchiectasie (4), a riprova di come infiammazione e danno del tessuto polmonare siano intrinsecamente associate. Infine, questo studio stimola ad indagare ulteriormente i meccanismi di degradazione del tessuto polmonare. Questo ambito di ricerca, finora particolarmente negletto in FC, potrebbe in realtà fornire nuovi target per terapie che possano preservare la matrice che compone il polmone, diminuendone la degradazione e la progressiva fibrosi.

Uno dei maggiori limiti di questo studio è che si basa un numero ridotto di pazienti di un singolo centro. Inoltre, non è chiaro se la doxiciclina abbia effetti diretti sull'attività sregolata della MMP-9 o se al contrario il miglioramento dello stato clinico si possa ascrivere ad effetti indiretti dovuti a cambiamenti nel microbioma, ossia nel complesso di microorganismi che popolano il polmone. Bisogna infatti tenere in considerazione che la doxiciclina rimane un antibiotico che potrebbe aver modificato il microbioma polmonare. Non è possibile neppure escludere, al momento, che i benefici clinici possano essere legati alla diretta attività anti-infiammatoria della doxiciclina (5). In ogni caso, questo studio monocentrico, pur non essendo conclusivo, ha posto le basi per un studio clinico randomizzato multicentrico più controllato che possa chiarire questi dubbi e confermare il potenziale terapeutico della doxiciclina.

Si attendono con impazienza i risultati di studi clinici randomizzati che valutino varie durate di trattamento con antibiotici per via endovenosa, e l'uso aggiuntivo di doxiciclina, ma anche di corticosteroidi, per migliorare gli esiti delle esacerbazioni (6). Ciononostante è comunque necessaria una maggiore comprensione della sequenza di eventi che portano ad una esacerbazione polmonare a livello molecolare. È auspicabile quindi una maggiore integrazione con la ricerca di base per guidare lo sviluppo di trattamenti più mirati e migliorare il disegno di nuovi studi clinici.

Cristina Cigana, Unità di Infezioni e Fibrosi Cistica, Ospedale San Raffaele, Milano
(cigana.cristina@hsr.it)



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2015 Annual Report. Bethesda, Maryland. 2016. Cystic Fibrosis Foundation
2. Jung JJ, Razavian M, Kim HY, Ye Y, Golestani R, Toczek J, Zhang J, Sadeghi MM. Matrix metalloproteinase inhibitor, doxycycline and progression of calcific aortic valve disease in hyperlipidemic mice. *Sci Rep* 2016; 6:32659
3. Roderfeld M, Rath T, Schulz R, Seeger W, Tschuschner A, Graf J, Roeb E. Serum matrix metalloproteinases in adult CF patients: Relation to pulmonary exacerbation. *J Cyst Fibros* 2009; 8(5):338-47
4. Garratt LW, Sutanto EN, Ling KM, Looi K, Iosifidis T, Martinovich KM, Shaw NC, Kicic-Starcevic E, Knight DA, Ranganathan S, Stick SM, Kicic A; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). Matrix metalloproteinase activation by free neutrophil elastase contributes to bronchiectasis progression in early cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 46:384-94
5. Krakauer T, Buckley M. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(11):3630-3
6. Skolnik K, Quon BS. Recent advances in the understanding and management of cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *F1000Res* 2018 May 14;7 (doi: 10.126888/f1000research)

A CASE-CONTROL STUDY ON PREGNANCY IN ITALIAN CYSTIC FIBROSIS WOMEN. DATA FROM THE ITALIAN REGISTRY

Giordani B, Quattrucci S, Amato A, Salvatore M, Padoan R

Respiratory Medicine 2018; 145:200-205

RIASSUNTO DELLO STUDIO

La gravidanza non rappresenta più una condizione infrequente in fibrosi cistica (FC) ed il continuo miglioramento della salute e della longevità dei pazienti promette ulteriori miglioramenti in futuro in questo ambito. La gravidanza resta tuttavia un fenomeno ancora poco studiato in FC ed in particolare circa la popolazione delle donne italiane.

Lo studio di Giordani e colleghi è uno studio retrospettivo, basato sui dati presenti nel Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC), che si propone di descrivere le condizioni cliniche delle donne italiane affette da fibrosi cistica (FC) che hanno sostenuto almeno una gravidanza tra il 2010 ed il 2015. Per valutare l'effetto della gravidanza sulle condizioni cliniche è stato effettuato uno studio caso-controllo rispetto a donne che non hanno mai mostrato gravidanze appaiate per età e genotipo secondo classi funzionali (funzione minima, funzione residua, funzione non determinata).

Sono stati raccolti i dati di 84 gravidanze in 81 donne. Di queste, 9 sono state escluse per mancato rispetto dei criteri diagnostici tra i dati presenti nel RIFC (2 pazienti) o per genotipi molto rari per cui non era possibile effettuare appaiamento con controlli (7 pazienti). Le 72 pazienti restanti hanno un'età media alla gravidanza di 31 anni, un BMI medio di 21,8 kg/m² ed un FEV₁ medio di 72,6% predetto. Il confronto tra i due gruppi di donne non evidenzia differenze significative in termini di FEV₁, BMI, FVC, prevalenza di insufficienza pancreatica, microbiologia, complicanze (ABPA, diabete, epatopatia, emottisi) sebbene sia presente una maggior frequenza, non significativa, di diabete ed epatopatia nei controlli. Dopo la gravidanza i casi mostrano una significativa riduzione del BMI (1.9%) e del FEV₁ 7.3% (v. Tabella 3 dello studio).

Tabella 3 Declino di BMI, FEV₁ ed FVC nell'anno successivo alla gravidanza rispetto alle donne che non hanno mai partorito

	pregnant			never pregnant		
	N	change (95% CI)	p-value	N	change (95% CI)	p-value
Body Mass Index (kg/m ²)	64	-1.91 (-3.67 to -0.15)	0.034	128	0.94 (-0.19 to 2.06)	0.102
FEV ₁ (in liters)	64	-7.32 (-11.27 to -3.38)	< 0.001	128	-2.08 (-5.81 to 1.66)	0.273
FVC (in liters)	62	-6.23 (-9.94 to -2.54)	0.001	124	-2.04 (-4.50 to 0.42)	0.104

Nel lavoro di Giordani e colleghi è anche presente una interessante analisi delle altre coorti di donne FC gravide presenti in letteratura da cui si evince come tra le donne FC gravide in Italia sia presente una maggiore prevalenza di mutazioni a funzione residua e, conseguentemente, di pazienti con sufficienza pancreatica (Tabella 4). Questo potrebbe giustificare le migliori condizioni cliniche in termini di FEV₁ e BMI e la minore prevalenza di complicanze (in particolare diabete) in questo lavoro rispetto alle altre coorti.

Tabella 4 Dettagli demografici e dati clinici di donne con FC prima della gravidanza: diverse serie di casi

Author (ref.)	Year	Country	Nr.	mean age (years)	Mean FEV ₁ %	Mean FVC %	mean BMI	CFRD %	Pancreatic Insufficiency (%)	Ps.aer. (%)
Edenborough [18]	2000	UK	55	22.8	71.0	87.0	20.3	14.0	89.0	
Odergaard [24]	2002	NORV/SW	23					17.0		
Gillet [12]	2002	France ^a	80	27.4 ^b	61.8	70.5	19.31	49.0	68.3	64.3
Goss [13]	2003	USA ^a	680		67.5					
McMullen [19]	2006	USA ^c	216	24 (median)	74.5	87.3		9.3		
Burden [22]	2012	UK	15	28.9	63.6		21.9	57.0		
Thorpe-Beeston [20]	2012	UK	48	29.5	60.9		21.9	35.4	54.2	68.7
Ahwuriala [21]	2014	USA	22	30.5	68.2	87.5	21.5	31.8	68.2	62.5
Renton [23]	2015	UK	8	26.9	68.1	84.1	24.0	13.3	73.3	86.7
Girault [17]	2016	France	33	28.7 ^b	57.0	75.0	19.5	30.3	79.3	82.7
Heltshe [16]	2016	USA ^a	1726	27	70.4		23.1	21.7	77.8	62.8
Giordani	2018	Italy	72	31	72.6	85.8	21.8	12.5	55.6	55.6

^a National Registry.
^b At delivery.
^c Epidemiologic Cystic Fibrosis Study.

COMMENTO DEL CLINICO

Il lavoro di Giordani e colleghi è molto importante, particolarmente in questo periodo storico, in quanto evidenzia quanto stia diventando diffusa la maternità in FC e quanto sia possibile, per le pazienti e per i loro curanti, affrontare con serenità questo percorso. Restano da approfondire i motivi del declino dello stato nutrizionale e della funzione polmonare osservato nel presente lavoro e non presente nelle altre coorti. La mancanza del dato sulle riacutizzazioni, non raccolto in quanto non presente nel RIFC, non aiuta a chiarire meglio questo aspetto. Ulteriori studi permetteranno inoltre di chiarire l'impatto a lungo della gravidanza nelle donne con FC

Fabio Majo, CRR Fibrosi Cistica, OP Bambino Gesù, Roma
 (fabio.majo@opbg.net)

IL PARERE DEL METODOLOGO

Questo studio italiano, costruito con i dati del registro nazionale FC, ha il pregio di presentare alcuni aspetti epidemiologici della gravidanza tra le donne malate di fibrosi cistica.

Particolare attenzione va posta sui due obiettivi ben distinti:

1) comprendere se le donne che hanno avuto una gravidanza erano inizialmente più sane delle altre (mai gravide). Questo quesito si traduce in uno studio retrospettivo, giustamente denominato "caso-controllo": si parte dall'outcome (gravidanza) e si misurano le esposizioni presenti a monte; ed è ben rappresentato dalla tabella 1 (mutazioni) e dalla tabella 2 (variabili misurate nell'anno del concepimento).

2) valutare l'eventuale effetto della gravidanza sulle condizioni cliniche materne.

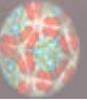
Questo secondo obiettivo conduce invece a considerare la gravidanza come esposizione e tutto ciò che viene successivamente come outcome. Ciò costituisce una seconda parte dello studio che andrebbe più correttamente inquadrato come prospettico su coorte storica (qualcuno direbbe "studio di coorte retrospettivo"), ma è costruito sulla logica della coorte e non del caso-controllo. Si tratta di una sottigliezza definitoria, che talvolta conduce (non in questo studio) a pericolose confusioni.

Una nota critica in merito alla tabella 3, sopra riprodotta. Ogni esito viene valutato solo come differenza ENTRO paziente, separatamente nel gruppo gravidanza (in cui si riscontrano variazioni significative) e nel gruppo controllo (nel quale invece le variazioni non sono significative). Questo di per sé non è sufficiente a dedurre che il confronto TRA gruppi di trattamento, che non viene mostrato, rilevi una significativa differenza tra gravide e non gravide.

Roberto Buzzetti, Bergamo
 (robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DELLO SPECIALISTA

L'articolo pubblicato da Giordani e collaboratori è un importante documento per analizzare gli esiti della gravidanza in una popolazione di donne italiane affette da fibrosi cistica (FC). Negli anni abbiamo imparato ad eseguire counselling sempre più permissivi nei confronti del progetto gravidanza in pazienti affette da FC. Tale atteggiamento scaturisce dai risultati ottenuti da studi scientifici internazionali che mostrano come la gravidanza, se iniziata in una fase di stabilità clinica e seguita con un approccio multidisciplinare può condurre a buoni risultati senza importante peggioramento delle condizioni cliniche di base della paziente. Nel panorama europeo, tuttavia, mancava una fotografia dello scenario italiano. Dall'articolo emerge come il progetto gravidanza per le pazienti affette da FC sia ormai una realtà consolidata anche in Italia e gli esiti materni e neonatali



incoraggiano in tale direzione.

La lettura dell'articolo, da un punto di vista ostetrico, richiede 3 differenti momenti di analisi:

- il periodo pregravidico
- il decorso della gravidanza, il timing e la modalità del parto
- il puerperio

Periodo pregravidico:

Nella casistica italiana, le donne affette da FC che affrontano la gravidanza risultano in buon compenso clinico; le condizioni respiratorie e lo stato nutrizionale nei 6-12 mesi prima del concepimento risultano migliori rispetto al gruppo di controllo. Questo dato potrebbe essere legato al corretto counselling che viene svolto alle pazienti ed all'attenzione che si dedica alla fase pregravidica, dissuadendo le stesse dalla ricerca di figli se non in fase di stabilità clinica. Come sottolineato nelle linee guida prodotte nel 2008, il progetto gravidanza deve essere rinviato fino al momento di buona stabilità clinica al fine di ottenere un esito favorevole della gravidanza, riducendo il rischio di peggioramento delle condizioni cliniche materne. Si deve tuttavia sottolineare che nel gruppo delle donne con gravidanza, rispetto al gruppo di controllo, l'età media al momento della diagnosi di FC è 8 anni. Questo dato, come sottolineato dagli stessi autori è legato ad una forma meno aggressiva di FC e pertanto più tardivamente diagnosticata. Tale osservazione potrebbe concorrere a giustificare le migliori condizioni cliniche registrate nel gruppo dei casi rispetto ai controlli.

La gravidanza

L'età media delle pazienti risulta più alta rispetto alle casistiche riportate da altri studi internazionali, tuttavia questo può essere legato al trend osservato nella popolazione gravida italiana.

In corso di gravidanza, le pazienti presentano una bassa incidenza di ricorso ad insulina per diabete gestazionale rispetto ad altre casistiche internazionali, questo probabilmente è dovuto a forme di FC meno aggressive.

Il dato che purtroppo fa riflettere è l'alta percentuale di tagli cesarei rilevata nella popolazione italiana se confrontata con dati di altre casistiche internazionali. Le pazienti italiane risultano avere una minor incidenza di insufficienza pancreatica, una buona condizione clinica, uno stato nutrizionale adeguato ed un buon compenso respiratorio. Tutto ciò contrasta con la percentuale di tagli cesarei rilevata dalla casistica italiana.

Bisognerebbe estrapolare il dato per comprendere qual è la percentuale di tagli cesarei elettivi, e pertanto ingiustificati. Tale dato, se confermato richiederebbe una riflessione per attuare una politica clinica di prima scelta verso il parto vaginale che risulta essere la via elettiva in queste pazienti al fine ridurre il rischio di infezioni postoperatorie che possono complicare il quadro clinico di base.

L'epoca gestazionale al parto risulta essere mediamente 37 settimane, questa scelta è in linea con altri studi ed è giustificata dal fatto che in queste pazienti si tende ad anticipare il parto al fine di evitare una sovradistensione addominale eccessiva che potrebbe agire negativamente sulla funzionalità respiratoria. L'epoca gestazione al parto giustifica inoltre il peso medio dei neonati che risulta adeguato e non classificabile con basso peso alla nascita.

Puerperio

L'articolo segnala come nelle donne con FC che hanno affrontato una gravidanza vi è una differenza nel BMI e funzionalità respiratoria rispetto al gruppo di controllo a distanza di un anno dal parto. In queste pazienti si registra, infatti, un lieve decremento della funzionalità respiratoria e del BMI rispetto al gruppo di controllo. Questo dato è difficilmente analizzabile.

Nell'articolo non è riportata la percentuale di pazienti che ha effettuato un allattamento al seno, né la percentuale di depressione postpartum. Tali dati potrebbero influenzare il lieve decremento di BMI registrato in queste pazienti. Le linee guida pubblicate nel 2008, alle quali tutt'ora si fa riferimento nella gestione clinica della gravidanza in pazienti affette da FC, segnalano come il puerperio sia da considerare un periodo particolarmente a rischio per queste pazienti (carenza di sonno, depressione postpartum, rischio di riattivazione di infezioni polmonari con necessità di terapia e controlli clinici seriati, spesso disattesi dalla paziente che è più concentrata sul nascituro). Questi dati non sono disponibili nell'articolo e dovrebbero essere oggetto di un futuro lavoro, per valutare l'influenza di queste variabili sullo stato nutrizionale dei casi rispetto ai controlli.

In conclusione, la popolazione italiana con FC che affronta la gravidanza sembrerebbe ben selezionata nella fase pregravidica, la ridotta incidenza di eventi avversi e complicanze in gravidanza dimostrerebbe una buona conduzione clinica. La modalità di parto richiede un'analisi ulteriore al fine di comprendere il motivo dell'alta incidenza di tagli cesarei registrata in questa popolazione se paragonata alle casistiche internazionali.

Il puerperio si conferma un periodo a rischio; la corretta valutazione della depressione post-partum dovrebbe essere effettuata in tutte le pazienti, ma soprattutto in quelle donne affette da patologie croniche, inclusa la FC. I dati fanno riflettere sulla realizzazione di un'assistenza più attenta in questa fase ed un supporto maggiore alle pazienti valutando anche la possibilità di un'assistenza ostetrica al domicilio, già diffusa in altre realtà ostetriche europee.

Dall'analisi dei dati ottenuti dal registro italiano, si evince, in ultima analisi, come la paziente con fibrosi cistica adeguatamente assistita può affrontare una gravidanza; il lavoro multidisciplinare tra pneumologo, ginecologo, nutrizionista e psicologo risulta essere la chiave di volta per un esito favorevole della gravidanza.

Bianca Masturzo e Guido Menato, II Clinica Universitaria Ostetrica e Ginecologia, Torino
(bmasturzo@cittadellasalute.to.it)



MEDICINA DELLE EVIDENZE

a cura di: G. Vieni

I TRIALS PRAGMATICI

Il concetto di pragmatismo nei trials clinici sulla fibrosi cistica nasce dal fatto che molti di questi studi non danno informazioni sufficienti per la pratica clinica, poiché mirati alla valutazione dell'*efficacy* e non dell'*effectiveness*. I primi sono stati definiti "*trials esplicativi*", ossia trials che confermano un'ipotesi fisiopatologica o clinica, ma essendo stati condotti in setting specifici, su piccoli campioni di pazienti, su partecipanti selezionati, possono sovrastimare o sottostimare i benefici misurati di un intervento. E' proprio questo che ha portato alla necessità di trials più "*pragmatici*", disegnati in maniera tale da mostrare l'*effectiveness* degli interventi, ossia la loro efficacia quando applicati nella *real life*, in contesti clinici più globali e più realistici.

Questo concetto è stato ripreso dagli autori di un articolo pubblicato nel 2016 sul NEJM, che rievocano il cosiddetto PRECIS (Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary), strumento ideato negli anni precedenti per fornire ai ricercatori una guida sulle caratteristiche che un trial pragmatico deve avere, aggiornato nel 2015 (PRECIS 2).

Le caratteristiche da considerare per determinare la pragmaticità di un trial, secondo il PRECIS 2, riguardano diversi livelli: reclutamento di ricercatori e pazienti, intervento e modalità di somministrazione, follow-up, determinazione degli *outcome*.

RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI PER LO STUDIO

È fondamentale arruolare in un trial pragmatico pazienti che siano il più possibile simili a quelli che riceveranno l'intervento nella pratica clinica (tipologia di pazienti e setting). Inoltre bisogna superare alcune problematiche relative all'arruolamento dei gruppi controllo. Infatti, in generale, meno del 10% dei pazienti a cui viene richiesta la partecipazione ad uno studio come controllo accetta l'arruolamento. Si tratta inoltre di persone che sono mediamente "più sane" rispetto alla popolazione generale, ciò da origine al cosiddetto "effetto da volontario sano", che può rappresentare un *bias* nella valutazione comparativa degli *outcomes* fra trattati e controlli. A ciò si aggiungono la competizione nell'arruolamento di persone sane in diversi trials come controlli, in particolare nei centri universitari, e la penalizzazione che i trials con meno incentivi economici possono subire (ad esempio quelli non sponsorizzati dalle case farmaceutiche). Possibili soluzioni per superare questi limiti ed aumentare/incentivare la partecipazione agli studi possono essere:

- restringimento dei criteri di inclusione ed esclusione
- riduzione del numero e della complessità delle visite e delle procedure o dei questionari previsti durante il corso dello studio
- eliminazione del consenso informato, quando possibile. È stato visto che il consenso informato per la partecipazione ad uno studio in alcuni casi rappresenta una barriera per l'arruolamento. Pertanto, solo quando possibile, viene suggerito di eliminarlo o modificarlo, cosa che si può fare solo con il coinvolgimento del comitato etico. Ad esempio ciò si può fare in trials che non interferiscono con la normale cura clinica, che non aggiungono attività o raccolte dati diverse da quelle di routine, in contesti a basso rischio in cui il paziente può essere assegnato in maniera random a trattamenti alternativi senza la necessità di firmare un consenso specifico
- utilizzo dei registri di malattia, che forniscono coorti di pazienti che hanno già dato il consenso all'inserimento dei loro dati sul registro, e quindi possono aiutare molto nell'arruolamento di negli studi di intervento e di follow up; la necessità di firma di ulteriori consensi c'è solo per pazienti eventualmente sottoposti a nuove cure ma non in quelli sottoposti alle cure standard.

RECLUTAMENTO DEI RICERCATORI

I trial necessitano di ricercatori che si assumano la responsabilità di arruolamento, trattamento e follow-up dei pazienti. Molti professionisti che lavorano al di fuori del contesto universitario rifiutano questo ruolo sia per i carichi assistenziali a cui sono sottoposti sia perché non considerano la ricerca parte della loro attività lavorativa. Avere come ricercatori coinvolti nei trial solo universitari fa venir meno quella eterogeneità clinica e quel mix di esperienza e di *setting* che invece sono presenti nella pratica clinica usuale e che sono presupposti importanti per trials pragmatici di buona qualità.

Offrire incentivi ai medici che si vogliono impegnare nella ricerca può essere una strategia in questo contesto, per pagare loro il tempo extra da dedicare alla ricerca e spingerli ad una maggiore partecipazione. Sarebbe ideale creare dei network clinici e delle comunità di ricerca malattia-specifiche, capaci di promuovere da un lato l'arruolamento di medici ricercatori e metodologi che collaborano nella creazione e realizzazione di trials, dall'altro una ricerca pragmatica e qualitativa.



Nei trials multicentrici bisogna però evitare quel tipo di eterogeneità nociva per la buona qualità degli studi, potenziale fonte di *bias*. Ad esempio, l'eterogeneità che deriva dall'arruolamento di pazienti di nazioni diverse con diversa qualità dell'assistenza sanitaria. Se questo tipo di eterogeneità fosse presente, il problema andrebbe superato con la realizzazione di trial di grandi dimensioni, con tanti partecipanti, in modo tale da poter effettuare analisi per sottogruppi più omogenei di pazienti arruolati.

L'INTERVENTO E LA SUA MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE ALL'INTERNO DEL TRIAL

Nei trials non sempre è possibile il mascheramento dell'intervento per pazienti e operatori. In tali casi bisogna cercare di minimizzare i potenziali *bias* conseguenti, ad esempio, con la scelta di *outcomes* focalizzati su eventi maggiori quali mortalità e ricoveri ospedalieri urgenti. La cecità dell'intervento resta comunque l'approccio ottimale nei trials, che riduce il rischio di *bias* del trial "aperto". Negli interventi complessi ove questa non fosse possibile, spesso risulta possibile la cecità nella determinazione degli *outcomes* come alternativa. Nei trials pragmatici l'intervento dovrebbe essere somministrato come nella pratica clinica di routine, da equipe con esperienza in materia, che a volte può anche avere potere decisionale circa l'intervento da somministrare e la dose. È importante il supporto dei pazienti in modo da garantire la costante aderenza al trattamento, poiché la scarsa aderenza è uno dei principali limiti di un trial. L'aderenza si può favorire con visite periodiche che prevedano discussione sull'assunzione del trattamento ed eventuale esecuzione di indagini per testarne la sicurezza, senza eccedere in ciò (il che potrebbe favorire la perdita al *follow up* dei pazienti).

IL FOLLOW UP NEI TRIALS

Il poter determinare vari *outcomes* nei trials è un aspetto di interesse. Questo lo si può ottenere solo nel caso in cui nei sistemi sanitari coinvolti sia presente un registro elettronico da cui ricavare i dati. Questo sistema ha il grande vantaggio di ridurre il carico che uno studio comporta sia per i pazienti arruolati che per i ricercatori. Altro grande vantaggio è la maggiore opportunità di indagare l'efficacia e la sicurezza e la costo-efficacia di un intervento più a lungo termine. I registri elettronici malattia-specifici e intervento-specifici in cui siano stati ben registrati tutti i dati dei pazienti in maniera dettagliata offrono anche la potenziale possibilità di testare interventi alternativi che siano stati eventualmente effettuati. Quindi i registri elettronici rappresentano una preziosissima fonte di opportunità per la realizzazione di trials pragmatici.

NATURA, DETERMINAZIONE E ANALISI DEGLI OUTCOMES DEI TRIALS

È importante che gli *outcomes* dei trials siano pragmatici, rilevanti e non surrogati. Esempi di questi sono: mortalità, ricoveri urgenti in ospedale, disabilità, qualità di vita, sintomi rilevanti inclusi i *patient-reported outcome* (sintomi riferiti dal paziente), analisi di costo-efficacia.

I trials pragmatici sono spesso realizzati su gradi campioni, analizzano un numero limitato (ma rilevante) di effetti del trattamento senza tralasciare i *patient-reported outcome*, non si perdono alla ricerca di *outcome* surrogati, valutano sempre la sicurezza degli interventi, sono semplici e minimizzano le procedure e le raccolte dati da effettuare nel corso dello studio. Ad esempio, a volte, possono ricorrere a questionari o procedure elettroniche per ridurre o evitare le visite in corso di studio. Con queste modalità non solo viene ridotto l'impegno richiesto a pazienti e ricercatori, con conseguente incentivo alla partecipazione allo studio, ma vengono anche ridotti i costi dello stesso. Il rovescio della medaglia è rappresentato dal fatto che così facendo a volte si rischia di incorrere nella mancanza di dati adeguati per l'analisi finale. Pertanto bisogna porre attenzione a questo aspetto. Si possono elaborare sistemi per ridurre la necessità di visite di controllo ma allo stesso tempo aumentare la quantità di dati raccolti e necessari, attraverso nuovi sistemi quali ad esempio i dispositivi mobili, di facile e rapido utilizzo e quindi capaci di aumentare il tasso di risposte ottenute dai pazienti.

La *Tabella 1* riassume le principali differenze fra i trials con attitudine "esplicativa" e quelli pragmatici.

La *Tabella 2*, riportata in originale (2), elenca in dettaglio linee guida per la realizzazione di trials pragmatici, secondo quanto definito da un'estensione del *CONSORT statement* per i trials clinici.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Per le loro caratteristiche i trials pragmatici sono ideali da realizzare durante la fase di implementazione di un intervento o nella fase post-marketing di valutazione di un farmaco, per aiutare a comprendere gli effetti complessivi sulla salute pubblica (nella *real life*) che l'intervento o il farmaco hanno avuto e la loro sicurezza quando adoperati su larga scala e per un certo periodo di tempo.

Solo pochi trials, in realtà, si riescono a condurre in maniera pragmatica. Infatti solo alcuni trial, in virtù del tipo di interventi studiati e dei loro contesti, riescono ad essere più pragmatici di altri. Per esempio i trial che studiano interventi a basso costo, meno complessi e che comportano minori rischi per i partecipanti rispetto a quelli su interventi più complessi e ad alto costo. I trials pragmatici devono avere la caratteristica di essere semplici da realizzare, di favorire l'aderenza di pazienti arruolati e ricercatori, devono essere a più basso costo, analizzare pochi *outcomes* rilevanti e non surrogati, devono fornire risultati generalizzabili e applicabili alla pratica clinica.

Ci sono dei limiti in cui si può incorrere con tale "pragmaticità", primo fra tutti la ridotta "sensibilità" dei risultati ottenuti, che ne limita l'interpretazione. Questo può derivare da fattori quali l'eterogeneità dei pazienti inclusi, la mancanza di cecità,

l'assenza di gruppo placebo, l'aderenza non ottimale alla terapia, la carenza nella raccolta costante dei dati clinici rilevanti o di *patient-reported outcome*, per mancanza di sistemi adeguati.

Gli autori concludono affermando che un approccio pragmatico ed equilibrato sarebbe quello di adottare le caratteristiche dei trials pragmatici solo quando è possibile farlo, mantenendo un'adeguata sensibilità, validità interna e validità esterna dello studio, quando le caratteristiche di pragmaticità non compromettono la qualità del trial e la sua capacità di dare risposta ai principali obiettivi per i quali è stato realizzato, incluso quello di fornire preziose informazioni per la pratica clinica.

Tabella 1: differenze fra i trials con attitudine "esplicativa" e quelli pragmatici

	Trials esplicativi	Trials pragmatici
Quesito	Valutano l' <i>efficacy</i> : può l'intervento funzionare?	Valutano l' <i>effectiveness</i> : può l'intervento funzionare quando usato nella pratica clinica quotidiana?
Setting	Setting ben definito, "ideale"	Pratica clinica quotidiana (<i>real life</i>)
Partecipanti	Altamente selezionati. I partecipanti scarsamente aderenti o quelli con condizioni che possono attenuare l'effetto dell'intervento sono spesso esclusi	Scarsa o nulla selezione a parte l'indicazione clinica di interesse
Intervento	Rigorosamente imposto, con stretto monitoraggio dell'aderenza	Contemplata la flessibilità esattamente come avviene nella pratica clinica
Outcomes	Spesso surrogati e a breve termine o indicatori di processo	Rilevanti per partecipanti, finanziatori, operatori sanitari, comunità
Rilevanza per la pratica clinica	Indiretta – scarsi sforzi vengono fatti per correlare il disegno dello studio ai fabbisogni della pratica clinica e della <i>real life</i> in cui successivamente l'intervento dovrà essere implementato	Diretta – il trial è disegnato per andare incontro ai fabbisogni della pratica clinica e della <i>real life</i> in cui successivamente l'intervento dovrà essere implementato

Tabella 2: linee guida per la realizzazione di trials pragmatici – estensione del CONSORT statement

Section	Item	Standard CONSORT description	Extension for pragmatic trials
Title and abstract	1	How participants were allocated to interventions (eg, "random allocation," "randomised," or "randomly assigned")	
Introduction			
Background	2	Scientific background and explanation of rationale	Describe the health or health service problem that is intended to address and other interventions that may be aimed at this problem
Methods			
Participants	3	Eligibility criteria for participants; settings and locations where the data were collected	Eligibility criteria should be explicitly framed to show which they include typical participants and/or, when typical providers (eg, nurses), institutions (eg, hospital communities (or localities eg, towns) and settings of different healthcare financing systems)
Interventions	4	Precise details of the interventions intended for each group and how and when they were actually administered	Describe extra resources added to (or resources removed) in order to implement intervention. Include efforts made to standardise the intervention if intervention and its delivery were allowed to vary between participants, practitioners, or study sites Describe the comparator in similar detail to the intervention
Objectives	5	Specific objectives and hypotheses	
Outcomes	6	Clearly defined primary and secondary outcome measures and, when applicable, any methods used to enhance the quality of measurements (eg, multiple observations, training of assessors)	Explain why the chosen outcomes and, when relevant, follow-up are considered important to those who will be affected by the results of the trial
Sample size	7	How sample size was determined; explanation of any interim analyses and stopping rules when applicable	If calculated using the smallest difference considered by the target decision maker audience (the minimally important difference) then report where this difference was obtained
Randomisation—sequence generation	8	Method used to generate the random allocation sequence, including details of any restriction (eg, blocking, stratification)	
Randomisation—allocation concealment	9	Method used to implement the random allocation sequence (eg, numbered containers or central telephone), clarifying whether the sequence was concealed until interventions were assigned	
Randomisation—implementation	10	Who generated the allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to their groups	
Blinding (masking)	11	Whether participants, those administering the interventions, and those assessing the outcomes were blinded to group assignment	If blinding was not done, or was not possible, explain why
Statistical methods	12	Statistical methods used to compare groups for primary outcomes; methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
Results			



Participant flow	13	Flow of participants through each stage (a diagram is strongly recommended)—specifically, for each group, report the numbers of participants randomly assigned, receiving intended treatment, completing the study protocol, and analysed for the primary outcome; describe deviations from planned study protocol, together with reasons	The number of participants or units approached to the trial, the number which were eligible, and reason participation should be reported
Recruitment	14	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
Baseline data	15	Baseline demographic and clinical characteristics of each group	
Numbers analysed	16	Number of participants (denominator) in each group included in each analysis and whether analysis was by "intention-to-treat"; state the results in absolute numbers when feasible (eg, 10/20, not 50%)	
Outcomes and estimation	17	For each primary and secondary outcome, a summary of results for each group and the estimated effect size and its precision (eg, 95% CI)	
Ancillary analyses	18	Address multiplicity by reporting any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, indicating which are prespecified and which are exploratory	
Adverse events	19	All important adverse events or side effects in each intervention group	
Discussion			
Interpretation	20	Interpretation of the results, taking into account study hypotheses, sources of potential bias or imprecision, and the dangers associated with multiplicity of analyses and outcomes	
Generalisability	21	Generalisability (external validity) of the trial findings	Describe key aspects of the setting which determine results. Discuss possible differences in other settings: clinical traditions, health service organisation, staff; resources may vary from those of the trial
Overall evidence	22	General interpretation of the results in the context of current evidence	

Giuseppe Vieni, UO di Pediatria, Ravenna
(giuseppevien@libero.it)

Riferimenti bibliografici

1. Drazen JM, Harrington DP, Mc Murray JJV, et al. Pragmatic trials. *N Engl J Med* 2016; 375:454-63
2. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008; 337:a2390



NOVITÀ DALLA SIFC

CI AVVICINIAMO ALLA CONCLUSIONE DEL MANDATO PER IL TRIENNIO 2017-2019

Alcuni traguardi sono stati raggiunti, quali l'implementazione del lavoro delle Commissioni e dei Gruppi Professionali, altri invece necessitano di un maggiore impegno da parte di tutti i soci, in particolare l'elaborazione di raccomandazioni italiane condivise dovrebbe rappresentare uno dei principali obiettivi del futuro, essendo la Società stata abilitata a produrre linee guida o comunque le buone pratiche clinico-assistenziali, in risposta all'articolo 6 della Legge Gelli.

In questi ultimi mesi il Consiglio Direttivo della Società ha ritenuto di offrire il patrocinio a numerose attività congressuali e di aggiornamento che si sono tenute in questi mesi (*“La Fibrosi Cistica dell'Adulto 2.0: attualità e proposte del network italiano, Roma”*) o che sono in programmazione (*1st Adult Cystic Fibrosis International Workshop, 5-6 Settembre, Milano*) con l'obiettivo di rafforzare l'interazione tra gli operatori specialisti per identificare il migliore percorso assistenziale in Fibrosi Cistica, dall'età pediatrica a quella adulta.

In tal senso il “Corso di Perfezionamento Universitario: Assistenza all'Adulto con Fibrosi Cistica”, che si è avviato proprio in questi giorni, organizzato con la partnership tra Università di Firenze, la Lega Italiana Fibrosi Cistica e la SIFC, sottolinea l'impegno da parte della Società di sostenere costantemente le attività di aggiornamento professionale e di formazione, che rappresentano uno degli obiettivi principali enunciati nello Statuto della SIFC.

Altri patrocini sono stati concessi all'ARIR nell'ambito del “4th International Conference on Respiratory Physiotherapy” e al Network IRENE, un osservatorio nazionale sull'andamento delle infezioni da micobatteri non tubercolari in età adulta, coordinato dall'Università di Milano/Fondazione IRCSS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico.

Il prossimo XV Meeting nazionale della SIFC, che si terrà il 3 e 4 Maggio a Rimini, vedrà ancora una volta impegnati numerosi esperti in Fibrosi Cistica per confrontarsi prima nell'ambito dei lavori dei singoli Gruppi professionali, Gruppi di lavoro e Commissioni e poi per condividere le novità nella ricerca e, in generale, nella gestione di alcune importanti complicanze in Fibrosi Cistica.

Il Meeting sarà preceduto da un importante corso di perfezionamento sulla ventilazione polmonare e ci sarà spazio per un aggiornamento sugli avanzamenti del Registro Italiano FC, che ha ulteriormente migliorato la piattaforma informatica e consentito di formulare interessanti lavori scientifici relativi ai dati della nostra popolazione italiana pubblicati su riviste internazionali indicizzate.

Infine, il 3 Aprile a Roma, presso una sede del Senato della Repubblica, grazie al contributo della LIFC, la SIFC ha partecipato al tavolo istituzionale per festeggiare i 25 anni della Legge Nazionale 548/93, che ha rappresentato un momento di confronto con le istituzioni in merito alla corretta applicazione della Legge.

Le attività della Società ed eventuali comunicazioni sono puntualmente aggiornate attraverso gli strumenti telematici disponibili (Home Page Sito SIFC e/o Newsletters).

Valeria Raia, Presidente della SIFC

Nota della Redazione

A partire da questo numero abbiamo messo a disposizione una Rubrica per illustrare novità, iniziative, proposte, oltre che alla SIFC, anche della Lega Italiana Fibrosi Cistica – Onlus (LIFC) e alla Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica (FFC). L'iniziativa è in linea con la mission della rivista di fungere da “finestra” sulla comunità italiana della fibrosi cistica. Ci auguriamo che l'iniziativa contribuisca a favorire il dibattito e la discussione comune.



25 ANNI DI DIRITTI E TUTELE DALLA LEGGE 548/93: MONITORAGGIO DELLE RISORSE E UNIFORMITÀ NELLE CURE, LE NUOVE SFIDE PER UNA PATOLOGIA CHE CAMBIA

L'aspettativa di vita per le persone con fibrosi cistica è aumentata. Ora la sfida sta nel migliorare sempre di più la qualità e la durata della vita, centrando l'attenzione soprattutto sui pazienti adulti e su temi come l'assistenza e le cure. Questo il messaggio lanciato dalla Lega Italiana Fibrosi Cistica-LIFC, nel corso del convegno in Senato per i 25 anni dalla legge 548 del 1993, sulle *Disposizioni per la Prevenzione e la Cura della Fibrosi Cistica*.

Precedentemente all'entrata in vigore della Legge, tra il 1988 e il 1991, l'età media di sopravvivenza si attestava sui 14,7 anni (+152 per cento al 2016).

“La legge – ha evidenziato **Gianna Puppo Fornaro**, Presidente LIFC – rappresenta ancora oggi un modello di welfare per il livello di assistenza che assicura ai pazienti e alle loro famiglie. Bisogna fare però un passo avanti per garantire alle persone in età adulta la migliore qualità di vita che passa anche dalla realizzazione professionale e dalla possibilità di curarsi presso strutture adeguate, non più pensate a misura di bambino”.

A venticinque anni dall'entrata in vigore della Legge, infatti, è giusto chiedersi a che punto siamo: cosa è stato fatto, quanto resta da costruire. Senza sottovalutare la necessità di ridisegnare i pilastri dell'assistenza e delle cure in funzione delle nuove sfide che i pazienti si trovano ad affrontare. È per rispondere a questi interrogativi che, su iniziativa della Senatrice **Paola Binetti**, il 3 aprile, LIFC ha riunito a Roma presso la sala ISMA del Senato della Repubblica, rappresentanti del mondo delle istituzioni, di quello scientifico e delle associazioni di pazienti, chiamati a un confronto costruttivo e indispensabile.

Un incontro quindi, non solo celebrativo, ma di interlocuzione con le istituzioni, in linea con il bisogno di garantire, su tutto il territorio nazionale, la corretta applicazione della Legge.



E se 25 anni fa, grazie all'impulso decisivo di **Maria Pia Garavaglia**, allora Ministro della Salute e alla tenacia del professor Gianni Mastella, che della 548/93 è stato il padre, si sono poste le basi di un modello assistenziale unico in Europa, oggi la responsabilità delle nuove sfide è in carico all'associazione di pazienti che in questi 25 anni ha tutelato e difeso la legge e, con essa, i diritti di pazienti e famiglie.

Anche l'allungamento dell'aspettativa di vita deve essere gestito – ha affermato **Rossana Boldi** Vicepresidente della Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati - i pazienti adulti devono poter avere spazi dedicati per le cure, supporto psicologico dedicato e anche un supporto per poter vivere una vita il più normale possibile anche lavorativa e familiare. Dello stesso parere l'onorevole **Andrea Giaccone**, Presidente della Commissione Lavoro Pubblico e Privato in quanto - l'inserimento nella società deve essere completo -ha spiegato- e credo che su questo ci sia ancora da lavorare.

L'evento si è concluso con un tavolo di lavoro tecnico-scientifico, coordinato da Cesare Braggion con **Francesco Blasi**, **Carlo Castellani**, **Valeria Raia** e **Luigi Santambrogio**, per sottolineare quanto lavoro ci sia ancora da fare per combattere questa patologia e far sì che i pazienti possano vivere una vita normale.





NOVITÀ DALLA FFC

SCREENING DEL PORTATORE DI FIBROSI CISTICA: QUALI STRATEGIE POSSIBILI OGGI IN ITALIA?

Un incontro di studio promosso da FFC per fare il punto sull'argomento

La Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica si sta chiedendo se e come stia cambiando il problema dello screening del portatore di fibrosi cistica in Italia. Per fare il punto sulla situazione ha organizzato a Verona il 5 aprile scorso un incontro di studio, con la partecipazione di un gruppo ristretto di esperti e figure coinvolte a vario titolo: oltre ad alcuni genetisti, un ginecologo, un medico di base, un economista sanitario, un eticista, un esperto di comunicazione, un genitore con figli affetti da FC. Ha coordinato e preparato l'incontro il dott. Carlo Castellani (Centro regionale FC, Genova)

Era importante come primo obiettivo condividere le conoscenze: a questo scopo è stata esaminata sia la letteratura scientifica disponibile che l'esperienza sul campo dei partecipanti. La discussione è stata impostata in base a tre capitoli tematici: tutto quello che avviene o sarebbe da implementare prima del test genetico (fase pre-test, con particolare attenzione all'informazione fornita con modalità e tempi diversi); il test stesso (quale test ideale oggi in Italia, quale la sensibilità, quale il rapporto costi/benefici nel caso di utilizzo su larga scala); infine tutto quello che dovrebbe avvenire dopo l'esecuzione del test (fase post-test: consulenza genetica, come e dove, quali servizi sanitari).

Ci si è chiesto preliminarmente quali condizioni fossero oggi cambiate rispetto al passato per affrontare il problema dello screening del portatore FC. Tra queste, è emersa la rilevanza delle nuove terapie del difetto di base FC, che in futuro potrebbero modificare sostanzialmente la storia naturale della malattia. Non secondario poi il crescente numero di malati che si presentano con forme lievi di FC e con forme cosiddette "FC correlate", il cui riscontro è facilitato dai programmi sempre più diffusi di screening neonatale e dal ricorso diagnostico al sequenziamento del gene.

Sul pre-test

La realtà italiana è molto disomogenea riguardo alla conoscenza della malattia FC, che è tuttavia aumentata rispetto al passato, pur restando ancora modesta. Inoltre, non esistono, come negli USA, delle linee-guida ufficiali che orientino o vincolino medici e ginecologi a informare dell'esistenza del test le coppie che intendono affrontare una gravidanza o l'hanno appena avviata. In Italia s'informano sul test soprattutto le donne con una certa istruzione e con possibilità di poterlo pagare presso laboratori privati, visto che in nessuna regione, tranne che nel Veneto, il suo costo in caso di rischio generico per FC è coperto dal Servizio Sanitario. Perciò, molto correttamente nelle "Raccomandazioni SIFC 2014", è stato sottolineato che l'eliminazione di barriere e ostacoli all'utilizzo del test è problema di equità sociale. È in fase di elaborazione, sempre da parte di SIFC, un documento di consenso sull'analisi genetica in FC che esamini in dettaglio indicazioni e possibili risultati del test, ma non si è dato in partenza lo scopo di affrontare dal punto di vista generale il problema dello screening del portatore. Né certamente può farlo da sola un'organizzazione per la ricerca, come FFC, che pure ha avuto da sempre, diversamente da altre organizzazioni che tendono ad astenersi sull'argomento (ad esempio, Vaincre la Mucò, UK CF Trust, US CFF), un occhio di riguardo sul tema della prevenzione della malattia, sia a livello di informazione diffusa sia sostenendo ricerche dedicate, fra cui progetti inerenti lo screening del portatore FC in Sardegna e nel Veneto.

Nell'incontro è stata riportata anche un'iniziativa del recente passato, rivolta a valutare la disponibilità e l'attitudine dei cittadini all'attuazione dello screening (un progetto, sostenuto da FFC, basato sulla "Giuria dei cittadini").

C'è anche un aspetto particolare della realtà italiana: poiché non c'è dubbio che l'informazione sul test dovrebbe raggiungere la donna o la coppia in epoca preconcezionale, quando ancora tutte le scelte riproduttive sono aperte, non si saprebbe bene come e dove il ginecologo potrebbe intercettarle, visto che arrivano da lui in genere quando la gravidanza è già avviata. Occorrerebbero interventi più precoci, ma verso chi? dove e come? Una vera campagna informativa nazionale non è mai stata realizzata. L'informazione programmata via web potrebbe essere una strada?

Sul test e sul post-test

Alcune esperienze di campagne di screening del portatore FC realizzate fuori d'Italia sembrano indicare chiaramente che le coppie della popolazione generale, quando adeguatamente informate, utilizzano largamente il test. Però, manca spesso nei relativi studi l'analisi di correlazione fra la diffusione del test e l'andamento dell'incidenza della malattia FC, nonché la

descrizione delle scelte riproduttive delle coppie a seguito del risultato del test. Nulla si sa, a questo riguardo, della realtà americana, dove nel corso di un ventennio sono ormai stati eseguiti milioni di test per il portatore FC nella popolazione generale. I progetti pilota svolti nel Veneto hanno dimostrato che se il test è ben sostenuto da una campagna informativa, organizzativa e di copertura finanziaria l'incidenza della malattia diminuisce in maniera importante; per contro riprende a salire quando il test è meno attivamente promosso e il benessere sociale è in crisi.

Comunque, si potrebbe oggi offrire un test migliore che in passato: attraverso tecniche NGS è possibile confezionare un pannello di mutazioni adatto al territorio nazionale, dotato di una sensibilità (*detection rate*) non lontana da quella ideale del 95% e nello stesso tempo di maggiore specificità (escludendo l'identificazione di varianti geniche dal significato sconosciuto) ed inoltre di duttilità al sequenziamento dell'intero gene CFTR, quando necessario. Eseguendolo su grandi numeri, i costi attuali potrebbero essere molto abbassati. Sicuramente la sostenibilità dei costi da parte della sanità pubblica è un aspetto cruciale del problema, però una valutazione socioeconomica dovrebbe tener conto di due nuovi elementi: il primo è che potrebbe essere allestito un test di screening (con tecnica di genetica molecolare) per identificare i portatori non solo di FC, ma anche di altre malattie genetiche di particolare rilievo per frequenza e gravità, come ad esempio l'atrofia muscolare spinale (SMA) e la sindrome dell'X-Fragile. Questo approccio potrebbe avere anche il vantaggio di riequilibrare il ruolo della fibrosi cistica nei confronti delle altre malattie genetiche. Ci sono esperienze di questo genere realizzate con successo in altri paesi. Altro elemento: non sappiamo in che termini graveranno sulla spesa sanitaria i costi dei nuovi farmaci destinati ad entrare nella farmacoterapia ufficiale della malattia FC. Da che parte della bilancia sarebbe utile intervenire, pur tenendo fermo il principio che l'obiettivo "primario" dello screening è quello di favorire nelle coppie scelte procreative consapevoli, e non tanto diminuire il numero dei nati affetti?

Anche nella fase del post-test il problema della compatibilità con il SSN di un programma di screening del portatore emerge con forza. La mancanza a livello pubblico di strutture e di professionalità indispensabili per la gestione delle coppie ad alto rischio di figli affetti da fibrosi cistica (pensiamo, per esempio, non solo all'assoluta scarsità di professionisti in grado di fornire consulenza genetica, ma anche alla carenza di centri per la diagnosi prenatale e la diagnosi genetica preimpianto) sottolinea l'eventualità di indurre, con la promozione dello screening, un bisogno cui non c'è possibilità di dare risposta qualificata. Ma da qualche parte bisogna pur cominciare, anche con obiettivi di piccola/media portata.

FFC intende continuare e allargare il dibattito, augurandosi che nascano tra le organizzazioni FC italiane altre riflessioni e proposte, utili a elaborare comuni strategie d'intervento, passando anche attraverso nuovi percorsi, tutti da ideare nel campo dell'informazione, della formazione e della ricerca.

Graziella Borgo e Gianni Mastella

Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

http://www

WWW.FC

a cura di: D. Salvatore

In questa occasione esploriamo alcune risorse nella categoria “video”

<https://elit.dkbmed.com/programs/2/volumes/2>

The screenshot displays the YouTube channel page for 'eCFReview'. The channel has 48 subscribers and is categorized under 'VIDEO'. The page features a grid of video thumbnails with the following titles and view counts:

- Changing HIV Regimens**: 4 visualizzazioni • 4 mesi fa (3:54)
- Initiating HIV Therapy**: 4 visualizzazioni • 4 mesi fa (1:41)
- Screening for HIV**: 8 visualizzazioni • 4 mesi fa (5:12)
- Cystic Fibrosis Innovation Lab**: 337 visualizzazioni • 5 mesi fa (15:19)
- Portraits of Adherence – Ending**: 59 visualizzazioni • 3 anni fa (4:29)
- Amy – Visit with clinician**: 91 visualizzazioni • 3 anni fa (2:17)
- Amy – Adult with cystic fibrosis**: 304 visualizzazioni • 3 anni fa (2:38)
- Collin – Visit with clinician**: 16 visualizzazioni • 3 anni fa (1:37)
- Collin – Child with cystic fibrosis**: 3 visualizzazioni • 3 anni fa (2:45)
- Jamie – Visit with clinician**: 30 visualizzazioni • 3 anni fa (1:50)
- Key Takeaways**: 1:11 (2:34)
- Portraits of Adherence**: 5 (0:21)
- CFB**: 6:17
- CFB**: 6:42

Sul canale YouTube sono disponibili migliaia di video sulla FC. Segnalo questa raccolta, in parte ricca di contenuti educazionali, in parte di racconti ed esperienze di pazienti o loro familiari. Basta cercare su YouTube la stringa “eCFReview”. Tale raccolta fa parte del sito eCysticFibrosis Review (<https://elit.dkbmed.com/programs/2/volumes/2>) che ho segnalato in precedenza.

<http://www.mbwtraining.com/index.html>



Choose which part of this training site to go to based on the links below...



First time here...



Test my knowledge...



Revising - Video's only please...

This eLearning resource has been developed by the MBWtraining.com teaching team with recommendations made by a steering group. Please see [contacts page](#) for full details.

Funded by the Health & Social Care Research & Development Division of the Public Health Agency (HSC R&D Division)

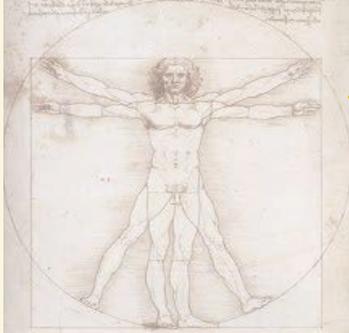
The MBW test central, over reading facility in Belfast (Doverreading@qub.ac.uk) linked to this eLearning resource has received support from the Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking under grant agreement n° 115721, resources of which are composed of financial contribution from the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) and EFPIA companies' in kind contribution.



Copyright © 2015/16 MBWtraining.com. All rights reserved.

Design & development: Office For Digital Learning, HSC, Ulster University 2015.

Negli ultimi anni si sta dando sempre maggiore importanza al ruolo del Lung Clearance Index, per la valutazione della disomogeneità della ventilazione alveolare, sia nel setting della ricerca clinica sia nella pratica clinica in FC. Segnalo questo sito <http://www.mbwtraining.com/index.html> con video e documenti utili su LCI.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

CAPSULA DEL TEMPO - I

Questa nuova serie intende portare all'attenzione della comunità scientifica e laica nuovi sviluppi nelle scienze mediche e biologiche, non necessariamente e direttamente collegate alla fibrosi cistica. Alcune scoperte presentate da studi comunque rigorosi devono passare il vaglio, è vero, di conferme a breve e a largo raggio, in altri laboratori di ricerca e in studi clinici applicativi, ma possono presentare dei risvolti e delle conseguenze che, talvolta, non sono al momento prevedibili.

Pertanto questa rubrica vuole essere davvero una "capsula" del tempo, in cui chiunque è benvenuto a includere e conservare nuove scoperte o nuovi sviluppi di vecchi studi, in modo da prospettare un futuro avanzamento nella medicina, quando verrà aperta al momento giusto.

Massimo Conese

SANGUE GIOVANE PER CERVELLI GIOVANI

Das MM, Godoy M, Chen S, Moser VA, Avalos P, Roxas KM, Dang I, Yáñez A, Zhang W, Bresee C, Arditi M, Liu GY, Svendsen CN, Goodridge HS.

Young bone marrow transplantation preserves learning and memory in old mice

Commun Biol. 2019 Feb 20;2:73. doi: 10.1038/s42003-019-0298-5. eCollection 2019.

Fu Hans Driesch (1867-1941), a cavallo tra XIX e XX secolo, a dimostrare le capacità rigenerative di organismi pluricellulari più primitivi dell'uomo. Allorquando amputò al tritone, appartenente alla classe delle salamandre, una zampa, affermò che la nuova zampa si sarebbe riformata: grandezza e forma della nuova zampa dipendeva da quella della parte amputata. Interessanti sono anche le sue ricerche sui sistemi armonici equipotenziali in *Clavelina* e sulla rigenerazione di questa ascidia.¹ Driesch fu quindi uno dei pionieri dell'embriologia sperimentale, che egli chiamò fisiologia dello sviluppo (*Entwicklungsphysiologie*). Il fatto è che tentò di spiegare i fenomeni biologici da egli osservati con una forza agente, ritornando al concetto dell'"entelechia" aristotelica. Ma questa è un'altra storia: pensiamo però alla forza rigenerativa, così individuata, e che oggi sappiamo essere dovuta a cellule che si differenziano in cellule staminali-simili (come nel blastema delle planarie e salamandre) o alle stesse cellule staminali.

Benché gli organismi superiori, come l'uomo, abbiano perso queste ampie capacità rigenerative, le cellule staminali adulte hanno conservato la proprietà di poter dar luogo ad una progenie differenziata e, in qualche misura, riparare i tessuti. Da molti decenni si pensa che le cellule staminali ematopoietiche (HSC) conservino delle proprietà ancora più plastiche. Negli anni '60 del XX secolo, Till e McCulloch dimostrarono la presenza delle cellule staminali del sangue nel midollo osseo e che queste presentavano le caratteristiche che ancora oggi le caratterizzano: auto-rinnovo e differenziazione. Un lavoro seminale sulla plasticità di queste cellule fu quello di Krause e collaboratori del 2001, in cui fu dimostrata la differenziazione delle HSC verso linee non ematiche (epitelio respiratorio, del tratto gastro-enterico, epatociti ed epidermide).² Tali risultati furono poi messi in discussione da altri studi e l'utilizzo delle HSC al di fuori delle classiche applicazioni è stato messo in mora, se non respinto. Un "revival" di queste conoscenze è derivato dalla cosiddetta "parabiosi eterocronica" (si veda il mio articolo su *Orizzonti FC*, Volume 14, n°2 – 2017). Nella parabiosi eterocronica, e cioè quando si uniscono chirurgicamente un topo vecchio con uno giovane così che essi condividano lo stesso sistema circolatorio, si è osservato un ringiovanimento nel topo vecchio ed una senescenza accelerata in quello giovane.³ Si ipotizza che questo ringiovanimento del cervello, cuore, fegato e pancreas nei topi vecchi da parte del sangue giovane sia dovuto ad effetti sulle popolazioni residenti di cellule staminali. Ad esempio, si attribuisce l'aumento delle funzioni cognitive ad un aumento della neurogenesi, della plasticità sinaptica come anche ad una migliore vascolarizzazione e mielinizzazione. Basta un singolo scambio di sangue tra topi vecchi e giovani, senza interventi di tipo chirurgico ed eventuali complicanze, per avere lo stesso effetto.⁴ Eppure, la neurogenesi nei topi vecchi viene

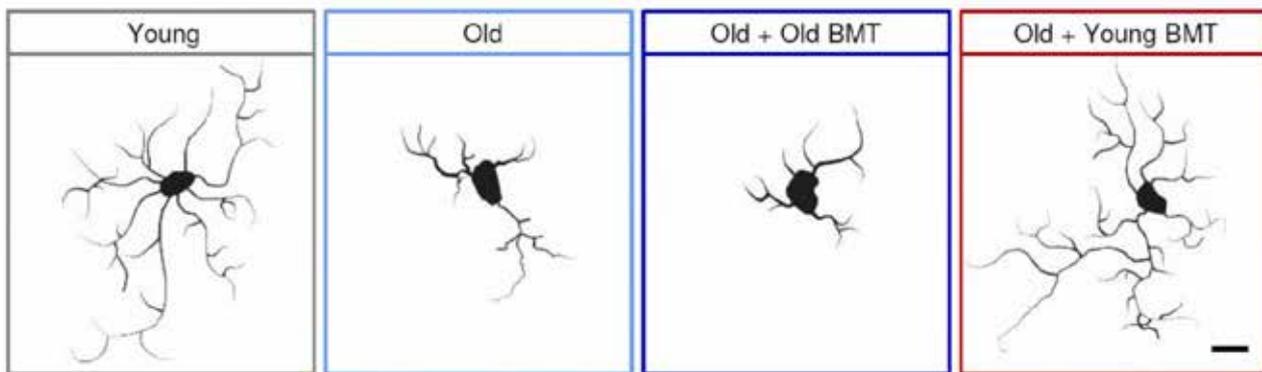
1. [it/enciclopedia/hans-driesch_%28Enciclopedia-Italiana%29](#). Si veda anche W. LEIBBRAND, *Medicina romantica*, Gius. Laterza & Figli, Bari 1939, p. 22, in cui si inserisce Driesch in una sorta di rigurgito del vitalismo.
2. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*. 105, 369-77 (2001).
3. Conboy, I. M. & Rando, T.A. Heterochronic parabiosis for the study of the effects of aging on stem cells and their niches. *Cell Cycle* 11, 2260–2267 (2012); Eggel, A. & Wyss-Coray, T.A. revival of parabiosis in biomedical research. *Swiss Med Wkly*. 144, w13914 (2014).
4. Rebo, J. et al. A single heterochronic blood exchange reveals rapid inhibition of multiple tissues by old blood. *Nat. Commun.* 7, 13363 (2016)



solo parzialmente ripristinata se paragonata a quella di un topo giovane, ed il suo ruolo nel cervello adulto è controverso e di minima importanza per il mantenimento delle funzioni ippocampali. Pertanto, altri meccanismi possono essere responsabili per le funzioni cognitive ringiovanite in topi vecchi in seguito alla parabiosi eterocronica o al semplice trasferimento di plasma, inclusi quelli che coinvolgono le cellule gliali.

Lo scopo dello studio che qui presentiamo è stato dunque quello di determinare il ruolo del sistema ematopoietico nel ripristinare le funzioni cognitive in un topo vecchio, andando a studiare le cellule gliali dell'ippocampo. Questo è stato ottenuto trapiantando un midollo di topo giovane in un individuo vecchio (trapianto eterocronico), facendo prima posto alle nuove cellule staminali irradiando previamente il topo ricevente. Come controllo, è stato trapiantato nel topo vecchio un midollo di un topo altrettanto vecchio. Come ulteriore misura per capire il ruolo del midollo esogeno, durante l'irradiazione non si è provveduto a schermare l'encefalo in modo da evitare un contributo della neurogenesi endogena. I risultati mostrano che i topi vecchi recipienti di un midollo giovane hanno un comportamento motorio di orientamento in uno spazio aperto molto simile a quello di un topo giovane, ed i test di memoria ed apprendimento mostrano lo stesso effetto "ringiovanente". Nell'insieme questi dati stanno a significare che un sistema ematopoietico giovane rallenta il declino associato all'età nelle funzioni ippocampali.

La valutazione delle componenti neuronali dell'ippocampo rivela che la preservazione delle funzioni di memoria ed apprendimento non dipende dalla formazione di nuovi neuroni ma, molto probabilmente, da un'aumentata plasticità neuronale a livello delle sinapsi, un effetto dovuto alla ridotta fagocitosi delle terminazioni sinaptiche da parte della microglia, una sorta di macrofago del sistema nervoso centrale. La microglia è importante nel mantenimento dello stato di salute dei neuroni, ma può essere troppo attivata e partecipare alla disconnessione delle sinapsi. Nella figura sottostante si può notare come la microglia di topi vecchi abbia un corpo cellulare più grande e diramazioni più corte e minori di numero rispetto a quelle di un topo giovane. La microglia di un topo vecchio che ha ricevuto un trapianto di midollo osseo (BMT) da un topo giovane rassomiglia molto a quella di un topo giovane, mentre il trapianto da un topo vecchio non ha lo stesso effetto. In poche parole, la microglia, che appare attivata nei topi anziani, ritorna ad uno stato quiescente nei topi vecchi recipienti di un trapianto eterocronico.



Fonte: Cedars-Sinai Medical Center

Al fine di comprendere il meccanismo sottostante alla riduzione dell'attivazione microgliale, si è dapprima appurato che le cellule ematopoietiche non infiltravano il parenchima cerebrale, indicando che era in azione un meccanismo indiretto. Due proteine del sistema immunitario, la $\beta 2$ -microglobulina e la chemochina CCL11, sono state implicate precedentemente nell'invecchiamento cerebrale nei topi e negli uomini, attraverso la soppressione della neurogenesi, anche negli esperimenti di parabiosi chirurgica.⁵ CCL11, ma non la $\beta 2$ -microglobulina, si riduceva nei suoi livelli plasmatici in seguito al trapianto eterocronico, indicando che è la riduzione di CCL11 a determinare il ripristino delle funzioni ippocampali nei topi vecchi con trapianto di midollo giovane. In effetti, la somministrazione sistemica di CCL11 riproduce la perdita sinaptica e la reattività microgliale osservata nei topi vecchi. CCL11 presenta dei recettori specifici proprio sulla microglia.

Gli effetti ringiovanenti del trapianto eterocronico sono stati ottenuti fino a 6 mesi ed è interessante notare che, a discapito di quanto poteva essere intuitivo, tali risultati sono stati ottenuti in assenza di un effetto "ringiovanente" sulla nicchia di cellule staminali neuronali adulte. I dati su CCL11, inoltre, indicano che sono fattori solubili, prodotti o direttamente dal midollo giovane o indirettamente da altri tipi cellulari sotto l'influenza delle cellule staminali giovani, a causare la ridotta presenza sinaptica e quindi il declino delle funzioni cognitive. Tutto ciò ha delle implicazioni terapeutiche. In primo luogo, sulla base dei dati precedentemente citati sull'effetto del plasma, è in corso un trial clinico con somministrazioni settimanali di plasma di individui giovani in pazienti con malattia di Alzheimer (The PLASMA Study, ClinicalTrial.gov NCT02256306).⁶

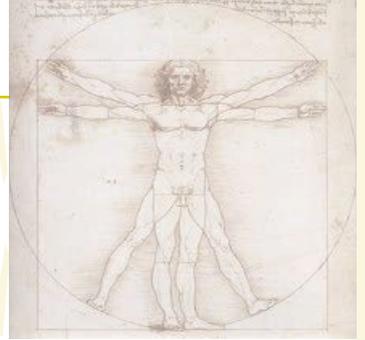
Dai risultati ottenuti nello studio descritto appare invece possibile che un trapianto di midollo giovane possa avere un effetto a medio-lungo termine sulle funzioni cognitive di un soggetto invecchiato. Ci sarebbe però sempre il rischio della incompatibilità tra donatore e ricevente e quello di infezioni dovute all'immunosoppressione. Secondo gli autori dello studio, si dovrebbe esaminare la possibilità di un trattamento "personalizzato" mediante la generazione in vitro di cellule staminali pluripotenti

5. Villeda, S.A. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 477, 90–94 (2011); Smith, L. K. et al. beta2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nat. Med.* 21, 932–937 (2015).
6. Sha, S. J. et al. Safety, tolerability, and feasibility of young plasma infusion in the plasma for Alzheimer Symptom Amelioration Study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 76, 35–40 (2019).

indotte che andrebbero poi differenziate in HSC e contemporaneamente “ringiovanite”. La loro somministrazione nel soggetto in quantità idonee potrebbe rimpiazzare le cellule “vecchie” nel midollo e avere pertanto effetti positivi sull’invecchiamento cerebrale nonché rallentare la progressione del processo patologico nei soggetti con malattia di Alzheimer o con morbo di Parkinson.

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

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



VOGLIO DECIDERE DELLA MIA VITA...

Adulti con la Fibrosi Cistica e aspetti del rapporto medico-paziente

Decidere della propria vita con la fibrosi cistica vuol dire che sei diventato grande, perché questo non è un singolo desiderio, è una somma di desideri, simile ad un grido liberatorio, ad una sfida in cui non si rispecchiano solo le vite dei malati, ma anche quelle di medici, infermieri, fisioterapisti, psicologi e di tutti quelli che con fibrosi cistica hanno imparato a confrontarsi e a vivere ogni giorno. Come è cambiata questa malattia soprattutto negli ultimi anni è tema che meriterebbe di essere affrontato da molti punti di vista. Ma dopo aver coinvolto dei malati adulti, per avere il loro punto di vista, questa riflessione è diventata qualcosa di molto simile ad un racconto a più mani, a più voci. Eravamo solo pediatri, bambini e famiglie e associazioni ma ora gli adulti con la fibrosi cistica sono diventati più numerosi dei bambini e degli adolescenti. Sono persone e pazienti con una malattia diversa, con desideri e problemi diversi, come diversa è la loro vita e più complessi i problemi anche per chi deve curarli o accompagnarli nella vita. Così dopo aver coinvolto ed ascoltato un gruppo di pazienti adulti è persino cambiato il titolo di questo lavoro, che deve iniziare con questa sintesi che Claudia ci ha inviato.

“I nostri ragazzi raggiungono FINALMENTE l’adolescenza - quante volte da piccola e fino ai 12 anni circa ricordo di aver sentito dire questa frase e di essa ciò che mi terrorizzava era quel ‘finalmente’. Significava che non era così automatico nemmeno raggiungere l’adolescenza... significava che rincorrevo il tempo... l’avevo capito anche se ero piccola... era tutto concesso in più... Infatti non ho mai fatto progetti a lungo termine, non pensavo all’università e men che meno a sposarmi o avere una famiglia. Poi la ricerca, più passavano gli anni, più mi regalava una cosa preziosa: il tempo. L’adolescenza l’ho sentita “rinominare” 20 anni, poi, 25, poi 30. Ho cominciato a pensare che di quel tempo, da una parte regalato da mamma ricerca e dall’altro sudato con unghie e denti, avrei dovuto far progetti ed usarlo bene. L’anno scorso al raduno Ffc a Verona si è parlato di 45 anni ... io ne compirò 44 a fine maggio. È tutt’oggi una rincorsa, ma è cambiato il mio punto di vista. Non mi accontento, non voglio più accontentarmi. Non sarà la FC a decidere dei miei giorni e di cosa ne farò. Non sarà lei a condizionarmi le scelte di vita come ha fatto da ragazza facendomi rinunciare all’università. Lo vedevo tempo sprecato, ho preferito cominciare a lavorare subito dopo il diploma per avere una mia indipendenza. Poi è venuto il matrimonio, altro sogno realizzato; ho fatto volontariato, militato e mi sono impegnata in politica, sono stata insignita del ‘Cavalierato al merito della Repubblica, ho cambiato città, lavoro, vita. Oggi più guadagno tempo, più mi dico che qualunque sia il futuro non dipenderà solo da lei (Fc), sogni, desideri, amore o più semplicemente come vivere la mia vita non dipenderà più solo da lei. Basta paura e doversi accontentare, non me lo merito, nessuno se lo merita. Il futuro sarà duro, sempre più duro probabilmente, ma l’indipendenza (psicologica) è tanto, è tutto! E il tempo questo me lo ha insegnato...”

Il sistema delle cure per l’adulto con fibrosi cistica non può ignorare questa complessità. I suoi bisogni non sono solo di natura medica, ma anche bisogni diversi: sociosanitari, di relazione ed affettivi, di sostegno psicologico, di rapporto con il mondo di lavoro e soprattutto il Paziente adulto con Fibrosi Cistica deve potersi curare nel rispetto dei suoi bisogni anche di indipendenza ed autonomia. Per questo è **più che mai necessaria** una riflessione sugli aspetti del rapporto medico-paziente, in questo periodo in cui con grande difficoltà si stanno sviluppando in Italia le strutture assistenziali per gli adulti. Su questo tema abbiamo coinvolto un gruppo di pazienti adulti a cui abbiamo posto alcune domande:

1. Cosa si potrebbe cambiare secondo te nella gestione del rapporto fra centro di cura e paziente e in particolare fra medico e paziente?
2. Cosa ti dà più sicurezza o disagio nel rapporto con i medici del Centro?
3. Immagina di essere il medico del Centro di Cura: come ti comporteresti nella relazione con un paziente della tua età e con la tua malattia?
4. Come e quanto vorresti che fossero coinvolti i tuoi familiari sulle informazioni che ti riguardano?
5. Come vorresti che ti fossero comunicate le cose che ti riguardano? Ti viene in mente un esempio (il migliore o il peggiore)?

Le risposte al **primo quesito** (Cosa si potrebbe cambiare secondo te nella gestione del rapporto fra centro di cura e paziente e in particolare fra medico e paziente?) sottolineano soprattutto il desiderio di avere un rapporto facilitato con il Centro di cura, **efficiente**, con la possibilità di avere un medico di riferimento ed un canale di comunicazione personalizzato o non filtrato, ma anche un rapporto più consono per degli adulti con la capacità di comprendere e ridurre le difficoltà di comunicazione del Paziente, anche per gli aspetti emozionali e un’organizzazione che sia in grado di prendere in carico i pazienti adulti anche per garantire la gestione e il rapporto con i diversi specialisti in base alle problematiche ed alle complicità tipiche dell’età adulta:

“Quello che vorrei è avere una risposta tempestiva se devo chiamare il centro per un problema e se possibile un medico di riferimento con cui mettere a fuoco i miei problemi... un canale di comunicazione non filtrato”

“Credo che si debba ridurre l'attesa per le visite e i controlli e chiederei ai medici di parlare in maniera semplice e soprattutto comprensibile...”

“Vorrei poter avere un punto di riferimento medico che possa garantire la continuità... in un sistema in cui questo aspetto sia organizzato e voluto”

“I Centri di Cura FC dovrebbero garantire una facile comunicazione tra paziente e medico per le varie problematiche inerenti la patologia. Risposte tempestive e facilità di comunicazione soprattutto nei weekend. (Facilità nel feedback)”

“Discussione del piano terapeutico e dell'evoluzione della situazione di salute del paziente, la più aperta possibile. Invio regolare delle relazioni scritte sui controlli effettuati”

“Nei DH Fibrosi Cistica il paziente oltre a ricevere il piano terapeutico, accertandosi che venga ben compreso, sarebbe auspicabile avesse i risultati degli esami eseguiti. Ciò permetterebbe al paziente di possedere maggiori informazioni e documentazioni aggiornate sul proprio stato di salute, utili da utilizzare anche per eventuali controlli al di fuori del Centro FC”

“Chiederei se possibile di provare a cambiare la mentalità o la visione... perché in fondo ci vedono sempre “pediatrici” e non è una mancanza di rispetto, ma secondo me è la visione che dovrebbe cambiare perché l'aumento dei problemi e gli aspetti tipici dell'età adulta hanno sempre più bisogno di specialisti diversi da coinvolgere di volta in volta, anche se dovrebbe restare la presa in carico del Centro per gestire il rapporto con gli specialisti di riferimento per i diversi problemi, perché abbiano anche un'idea della specificità della fibrosi cistica...”

“La cosa più difficile per il paziente è spiegare come si sta davvero... e le emozioni che provi anche nel comunicare in maniera appropriata con i medici, che sembrano più interessati alle definizioni tecniche. Questa secondo me è la difficoltà... comunicare anche lo stato d'animo. Il medico dovrebbe rendersi conto di questa difficoltà... anche se questo richiede forse esperienza... ma questo fa la differenza...”

2 Il dato più evidente delle risposte alla **seconda domanda** (Cosa ti dà più sicurezza o disagio nel rapporto con i medici del Centro?) è forse scontato ma l'esistenza dei centri CF è percepito come la sicurezza più importante per tutti i Pazienti, ma anche il rapporto e la comunicazione con i Medici del Centro CF è vissuto per lo più come importante, soddisfacente ed adeguato:

“Al di là della fondamentale importanza dell'efficacia comunicativa del medico sul piano emotivo, per cui è decisiva la personalità di ogni clinico, fa la differenza la competenza specifica sulla FC. È frustrante essere in rapporto con clinici di poca esperienza nel confronto con la patologia, per quanto bravi come pediatri o pneumologi generalisti”

“La continuità assistenziale con lo stesso medico sicuramente favorisce sicurezza al paziente, come anche la percezione di una conoscenza globale sulla patologia e sui suoi effetti”

“Il rapporto medico-paziente in patologie croniche come la Fibrosi Cistica è di fondamentale importanza, deve esserci a mio parere una sinergia tra i due soggetti: rispetto ed empatia per il bene del paziente a 360°” (Lavorare insieme per il bene del paziente)

“Il mio medico sa ascoltare e si prende tutto il tempo necessario per la visita. Rapporto molto soddisfacente”

“La sicurezza è data dall'ascolto e dalla discussione su cosa fare, sia terapie che consulenze o esami. Il disagio è il suo contrario soprattutto se manca un interlocutore capace. Comunque avere il Centro CF è la sicurezza più grande”

“La sicurezza è data dal fatto che al Centro mi conoscono da molto tempo. Siamo cresciuti assieme e anche il personale mi conosce. Questo mi dà sicurezza e serenità”

“La maggior sicurezza è che mi parlano direttamente e questo lo apprezzo”

“Più sicurezza dal poter parlare direttamente, cosa che vivo come un rapporto schietto...”

“Sicurezza è avere il Centro CF... ma il disagio è anche sapere che sanno come sei...”

“La cosa che apprezzo è poter avere davanti un medico che mi ascolta e che si attiva per il mio problema e per darmi una risposta”

3 Le risposte alla **terza domanda** (Immagina di essere il medico del Centro di Cura: come ti comporteresti nella relazione con un paziente della tua età e con la tua malattia?) sono particolarmente interessanti perché forse esprimono meglio delle risposte a domande più dirette, i desideri dei Pazienti:

“Valuterei l'effettivo grado di consapevolezza e accettazione del paziente a proposito delle problematiche legate alla sua malattia. Nel caso fosse abbastanza profondo, lo rispetterei instaurando un rapporto medico-paziente molto franco e aperto. Nel caso fosse superficiale, lavorerei, discretamente, anche di concerto con il personale di appoggio psicologico, per renderlo più profondo”

“Farei attenzione alla comunicazione sugli aspetti caratterizzanti l'età adulta e le sue problematiche, ad esempio la procreazione”

“Darei maggiore attenzione all'aspetto psicologico: prescrivere le terapie capendo se il piano terapeutico è compatibile con i tempi e vita del paziente”

“Cercherei di capire se il paziente è esperto sulla propria patologia e bene informato”

“La prima cosa che ho pensato a questa domanda è che se fossi io il medico, mi dimetterei. Ma la cosa più importante per un medico credo sia che impari ad entrare in sintonia senza farsi coinvolgere dalle emozioni in maniera eccessiva per potermi aiutare”

“Cercherei di avere attenzione non solo ai pazienti ma anche alla persona ai suoi problemi ed al modo di affrontarli non in maniera prescrittiva”

“Quello che farei... formerei tutti i medici, perché il paziente si trova spesso a dover raccontare la sua storia e i suoi problemi a tutti... garantirei un rapporto più continuativo con tutto lo staff perché conosca meglio il paziente e conosca la FC. Per questo forse non basta



la riunione fra medici per un rapporto efficace con il paziente”

“Organizzerei in modo che il Paziente abbia 1 o 2 medici al massimo che facciano da riferimento e oltre ad essere adeguato nell’atteggiamento mi sentirei responsabile delle risposte che vengono date al Paziente non solo da me ma anche dall’organizzazione... e mi preoccuperei di mantenere i contatti o di organizzare una struttura in grado di mantenerli con i pazienti e un rapporto in particolare con i pazienti adulti”

“Con ammalati della mia età.. lo apprezzo che mi si parli chiaro ma credo anche che si dovrebbe mantenere una relazione fra adulti...che sono anche un po’ amici, per una relazione che permetta di parlare anche di cose non strettamente sanitarie ma anche della vita”

“Costruirei il rapporto sulla fiducia e il rispetto reciproco, non formale ma sulla presenza / disponibilità e serietà, cioè capacità di prendere seriamente le cose che il paziente racconta e i suoi problemi”

4 Le risposte alla **quarta domanda** (Come e quanto vorresti che fossero coinvolti i tuoi familiari sulle informazioni che ti riguardano?) sottolineano quasi tutte il desiderio di essere informati e coinvolti, prima che il medico possa parlare con i familiari. Il medico dovrebbe parlare sempre prima con il Paziente interessato. Alcuni però affermano che:

“Solo attraverso di me o su mia indicazione il medico potrebbe parlare con i miei familiari e comunque vorrei essere io a gestire la comunicazione con la mia famiglia...”

“I familiari devono essere coinvolti ma senza oscurare il paziente, il medico deve rivolgersi direttamente al malato”

“Non vorrei mai che fossero coinvolti i miei familiari”

5 Le risposte alla **quinta domanda** (Come vorresti che ti fossero comunicate le cose che ti riguardano? Ti viene in mente un esempio - il migliore o il peggiore- ?) sono, come atteso, occasione per ricordare episodi di comunicazione percepita come non ottimale, ma una parte dei pazienti non ha o non ha mai avuto problemi e solo alcuni temono comunque le comunicazioni più della forma e del modo.

“Il modo migliore di comunicare è avere un rapporto più umano che tecnico, in modo che la comunicazione esprima più umanità. Comunque non ho mai avuto problemi di comunicazione”

“Con molta sincerità e non con mezze parole, meglio in camera in maniera rilassata che in mezzo al corridoio, come mi è successo una volta per la positività ad un battere antibiotico resistente... e soprattutto contestualmente alla soluzione del problema o ad un programma di cura o accertamenti. Comunque alla mia richiesta: e adesso? Non mi si può rispondere con vedremo.. valuteremo... Apprezzerei che contestualmente mi si facesse una proposta sul che fare”

“Vorrei la sincerità ma delicatamente, con empatia perché chi ti dice la verità sia disponibile ad affrontarla con me...”

“Per me sarebbe bene evitare comunicazioni all’ora della colazione... comunque credo che vadano anche evitate le comunicazioni improprie...”

“Apprezzo che mi vengano comunicate le cose direttamente ma dal medico, in stanza o chiamandomi, perché ho avuto comunicazioni da personale non direttamente coinvolto nella FC e nei rapporti con me”

“La comunicazione deve essere franca e rispettosa ... ma io non ho avuto esperienze particolari”

“Con tatto e con franchezza. I pazienti devono essere, incoraggiati dal medico a conoscere e approfondire in via preventiva le problematiche riscontrabili nel decorso abituale della malattia (multiresistenza, bronchiectasie, eventualità di trapianto, problematiche riproduttive) ben prima che le singole complicazioni si presentino”

“Chiarezza ed empatia dovrebbero caratterizzare la comunicazione. Esempio peggiore: in età adolescenziale è capitato che la visita con il medico sia stata percepita come un esame di valutazione sul grado di conoscenza della patologia e del piano terapeutico prescritto. In quel caso il rapporto tra medico-paziente non era sinergico con l’obiettivo di lavorare insieme, ma accusatorio e improntato più sull’evidenziare le mancanze anziché agire per migliorarle”

“Ho un ottimo rapporto col medico e le cose mi vengono comunicate in maniera ottimale, il peggiore esempio è stato quando le comunicazioni avvenivano in passato, in modo terroristico, ora non più...”

La Fibrosi cistica è diventata sotto i nostri occhi “una malattia cronica dell’età adulta” ed anche se ancora è una malattia ad andamento progressivo, le cure oggi disponibili permettono di aiutare i Pazienti a vivere meglio. Ma la Fibrosi Cistica in età adulta ha anche caratteristiche particolari, e la gravità della malattia si rispecchia nel peggioramento progressivo della funzionalità respiratoria e nelle complicanze che caratterizzano la progressione della malattia. I dati 2016 del registro italiano mostrano una popolazione che sta crescendo in età, e gli ammalati oltre i 18 anni rappresentano più del 56% della popolazione CFA questi ammalati dovremmo prestare maggiori attenzioni, per i problemi di gestione quotidiana e di comunicazione ma anche di organizzazione delle cure e degli spazi di cura.

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

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)!" followed by a description of the database as a free access tool for health care professionals, researchers, and students. Below the description, 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?". Below the objectives, there is a paragraph explaining the tool's purpose for clinicians, researchers, and students. At the bottom left, there is a "QUICK MENU" with links to Database, Topics, About, Help, and Contact. At the bottom right, there is a section titled "Latest articles".

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

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

