

Orizzonti

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

FC



In questo numero

Saper Fare

- Accessi venosi centrali – I. Guida pratica alla scelta del corretto device

Medicina delle Evidenze

- Gaps nelle evidenze sulle decisioni terapeutiche in fibrosi cistica: revisione sistematica

Cineforum

- La morte in diretta
- Colpa delle stelle



sommario

EDITORIALE Pag. 2

La fibrosi cistica al tempo del Covid-19

Martina

EDITORIALE Pag. 4

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

Medicina per l'adulto con fibrosi cistica

G. Morrone. Aspetti psicologici nel percorso di cure del paziente adulto affetto da Fibrosi Cistica

CENTRI A CONFRONTO Pag. 6

Malattia polmonare in età pediatrica

M. C. Lucanto, Stefano Costa – CRR Fibrosi Cistica di Messina

SAPER FARE..... Pag. 8

A cura di N. Cirilli

Accessi venosi centrali – I. Guida pratica alla scelta del corretto device

M.V. Di Toppa - CRR Fibrosi Cistica, OPBG, Roma

CASI CLINICIPag. 14

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 34: Screening neonatale falsamente negativo... situazione rara, ma c'è di più...

F. Lucca, G. Paiola, T. Lobarco, CRR Fibrosi Cistica, Verona

ICONOGRAFIA.....Pag. 15

A cura di R. Casciaro

Colangite sclerosante primitiva o secondaria all'epatopatia FC?

S. Bianchin, F. Malerba, CRR Fibrosi Cistica, Genova

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag. 16

A cura di S. Dioni

Raccontare la malattia, oltre la cartella clinica

S. Dioni, CRR di Parma

CALEIDOSCOPIO.....Pag. 18

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in people homozygous for F508del mutation – Side lying and apical pulmonary deposition

A. Tosco, CRR Fibrosi Cistica – Centro Pediatrico, Napoli

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

T. Bandiera, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova

F. Lavorini, Pneumologia, Firenze



MEDICINA DELLE EVIDENZEPag. 27

A cura di G. Vieni

Gaps nelle evidenze sulle decisioni terapeutiche in fibrosi cistica: revisione sistematica

LA CAPSULA DEL TEMPO Pag.31

A cura di M. Conese

Utilizzo degli organoidi rettali per predire la risposta in vivo ai farmaci modulatori della CFTR.

O. LaSelva, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

NOVITÀ DALLA SIFCPag. 34

Presente e futuro dei modulatori di CFTR

N. Pedemonte, Genetica Medica, IRCCS Gaslini, Genova

NOVITÀ DALLA LIFCPag. 37

“Case LIFC”: il progetto che aiuta pazienti e famiglie a sentirsi un po’ più a casa, lontano da casa

Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA FFCPag. 39

La ricerca FC ai tempi della pandemia

G. Mastella, Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

CINEFORUMPag. 40

A cura di A. Bigalli

La morte in diretta – Regia di Bertrand Tavernier, Francia, Germania Ovest 1980

Colpa delle stelle – Regia di Josh Boone, Stati Uniti 2014

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag. 43

A cura di E. Baldo

L’allattamento al seno nell’arte cristiana: le Madonne del Latte

R. Padoan, Brescia

Annotazioni dalla Mostra “Danzare la Rivoluzione – Isadora Duncan e le arti figurative in Italia fra ottocento e avanguardia” e la scoperta di Domenico Baccarini, artista di Faenza

E. Baldo, Rovereto

In copertina, La Natività (1646-1648, Musée des Beaux-Arts, Rennes, Francia) di Georges La Tour (1593-1652)

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Natalia Cirilli

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Federico Cresta

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Annamaria Macchiaroli

Maria Chiara Russo

Giuseppe Vieni

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Marco Cipolli

Consiglio Direttivo:

Vicepresidente: Francesco Blasi,

Segretario: Claudia Giust

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

Tel. +39 0702082143

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Amministrazione:

Sardinia COCS s.r.l.

Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari

Tel. 0702082143 Fax 0702081558

sardiniaoccs@tiscali.it

Progetto grafico e impaginazione

Alessandro Tosi

at@alexandrotosi.name

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c.,

Via Varalli, 1

20089 Vallembrosia di Rozzano MI,

Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

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



EDITORIALE

LA FIBROSI CISTICA AL TEMPO DEL COVID-19

Molto si parla del Covid-19 in queste settimane. Si trovano molte informazioni, molte ipotesi e molti piani strategici. Noi vogliamo invece riportare una lettera di una persona adulta con fibrosi cistica, che parla di sé in un tempo così sospeso. Crediamo che questo contributo esprima meglio di ogni altro testo il vissuto, le preoccupazioni e le speranze di chi ha la fibrosi cistica.

(Il comitato di Redazione)

Veramente spesso in questi giorni mi sento dire: “Questa quarantena sembra infinita” oppure: “Non ne posso più di stare a casa” o anche: “Le giornate mi sembrano interminabili, non ce la faccio più”.

Sorrido, tra me e me. E non senza una certa ironia vorrei rispondere “Benvenuti nel mio mondo!”

Sono una paziente con Fibrosi Cistica del centro di riferimento di Milano, ho 35 anni, sono in lista d’attesa per un trapianto bipolmonare dall’undici ottobre del 2016 e pochi mesi prima di essere messa in lista ho iniziato la terapia antibiotica endovenosa in continuo. Per varie situazioni di salute che si sono create non sono praticamente mai riuscita a scendere sotto i 3 antibiotici somministrati 3 volte al giorno, certe volte pure 4. L’evoluzione della mia situazione negli ultimi 2 anni è stata un perdere progressivamente molte cose che ritenevo quasi irrinunciabili per me: la mia indipendenza... sono dovuta tornare a vivere con i miei genitori abbandonando casa mia, il mio lavoro... ovviamente ho dovuto smettere definitivamente di andare in ufficio, e infine la preziosa compagnia del mio cane, che non ho più potuto tenere con me per il tempo che devo dedicare quotidianamente alle cure. Via via col passare del tempo ho dovuto diminuire drasticamente le uscite e i contatti di qualunque tipo perché ogni piccolo sforzo mi affatica terribilmente e mi provoca febbre e spossatezza. E ovviamente sono aumentati in maniera esponenziale i ricoveri in ospedale. In pratica, lentamente, sono entrata nella mia personale quarantena.

Quando più di 25 giorni fa è iniziata ufficialmente la reclusione forzata a Milano io quasi non me ne sono accorta: i miei ritmi erano già quelli, le mie abitudini anche. Il primo sentore che qualcosa di diverso effettivamente c’era c’è stato quando è stata annullata la visita di controllo quasi settimanale presso il mio centro.

L’ospedale, che per me negli anni era diventato un rifugio nei momenti di malessere, l’ambulatorio, il reparto in cui avevo i miei punti di riferimento, erano *off limits*, diventati pericolosi e fonte possibile di contagio del virus. Ovviamente sono a disposizione, ma solamente per i casi in cui un ricovero è indispensabile. Un paio di volte ci sono dovuta andare, per fare degli esami del sangue per una riacutizzazione, fortunatamente contenuta, e lo spettacolo è stato davvero surreale! Il pronto soccorso, una volta brulicante di bambini e genitori, immerso in un continuo brusio, era deserto. Il silenzio era quasi assordante. Delle transenne erano state poste per evitare l’accesso alla sala d’attesa e l’entrata spostata in un’altra zona dedicata al Covid. Nessuno in giro al Policlinico di Milano. Un’assenza che la diceva lunga sulla situazione che stiamo vivendo. Anche l’ambulatorio era deserto, nessun paziente in attesa. Tutte le mie dottoresse, le infermiere e il resto del personale diligentemente indossavano la mascherina. È stato strano vederli così, a metà, privati di quello che era il loro solito contagioso sorriso... ma d’altronde noi pazienti FC ci siamo abituati alle maschere e alle protezioni... a far passare i nostri cuori e le nostre vite attraverso gli occhi. Dopotutto, dicono che siano lo specchio dell’anima.

Tutte le successive indicazioni per le cure a cui mi sono sottoposta a casa sono avvenute via telefono. Le mie dottoresse, disponibili come sempre, hanno saputo guidarmi a distanza per i cambi della terapia antibiotica e i diversi intoppi nel percorso sono stati risolti sentendoci anche tutti i giorni. Sapere di poter contare su di loro, e poter avere un confronto, anche senza la presenza fisica e il paracadute del ricovero come ero abituata, mi ha aiutata molto ad affrontare anche i momenti in cui la salute mi ha messa alla prova e soprattutto a mantenere la serenità necessaria.

Tutto il resto della mia vita in questo periodo si sta svolgendo dentro le mura di casa, blindata, il “fuori” rimane quello che si vede dalla finestra e affacciandosi al balcone e i rumori dei corvi e delle ambulanze che si arrampicano dentro la stanza quando apro le finestre. Anche in questo caso il silenzio diventa un ospite ingombrante e surreale. Dover rinunciare anche alle poche occasioni di uscire, a quei piccoli contatti col mondo che davano alla mia vita una parvenza di normalità, seppure in piccola parte, spezzando la routine di flebo, aerosol, ossigenoterapia, fisioterapia, è forse la cosa che mi pesa di più ad oggi e rende il tempo dedicato alle cure, che già è tanta parte della giornata, un continuo infinito difficile da spezzare. Il valore dei piccoli contatti umani, dei quattro passi nel parco, del sentirsi parte di un mondo fuori che va avanti è una cosa che avevo già imparato a conoscere a suo tempo, perché ognuna di queste cose era per me un’enorme conquista anche prima di questa epidemia, e adesso forse è una cosa di cui un po’ tutti stiamo prendendo sempre maggiore coscienza.

Nonostante il peso di questa situazione si senta in ogni movimento dell’aria, mi sto sforzando ogni giorno di non lasciarmi



sovrastare da quelle che possono essere le mille paure collegate ad una infezione potenzialmente mortale, dilagante tutto intorno a me, e che molto probabilmente non avrei la forza né le possibilità di combattere se dovesse toccarmi in prima persona. Cerco di mantenermi “semplicemente” consapevole che in questo momento più che mai la prudenza non sia troppa, in nessun caso, e che a costo di ogni sacrificio che sia richiesto, la vita vada salvaguardata con forza oggi come sempre. Di riportarmi ogni giorno ad una calma serena che mi aiuti ad affrontare la già di per sé faticosa e difficile routine delle cure di ogni giorno, nell’attesa per quella chiamata, che purtroppo in questo momento vedo sempre più lontana e questo genera in me sicuramente una certa ansia di sottofondo. Di trovare il modo di affrontare le cose nel modo più positivo e propositivo possibile, curarmi al meglio che posso, e fare tutto quello che dipende da me per mantenere una condizione di salute per lo meno stabile.

La domanda che continua a tornarmi alla mente dopo aver “sentito” la situazione Covid sulla mia pelle è stata subito una: “E il trapianto?” e da quel momento non sono più riuscita a togliermela dalla mente. Cosa succederà ora di me, e di tutti quei pazienti che aspettano un trapianto? Ci saranno le condizioni di sicurezza per poterlo affrontare? Se dovesse succedere durante un periodo di epidemia, o subito dopo, come potrebbe essere gestito? Come sopportare una immunodeficienza in un momento in cui la salute pubblica è così a rischio? Non ho le risposte a queste domande, per ora ho solo altre domande e “qualche” preoccupazione in più rispetto a quelle di base di una persona che si mette in lista d’attesa per un tale intervento. Sono però d’altra parte piena di speranza e fiducia, perché so che dall’altra parte c’è una squadra forte di medici, preparata a tutto praticamente, che saprà guidarmi con cura, attenzione e competenza, come è sempre stato finora.

E allora l’unica cosa che posso rispondere quando qualcuno mi parla delle difficoltà nell’affrontare un lungo periodo di reclusione a casa è che la vita è, e deve essere, più forte di qualsiasi quarantena. Per quanto ognuno la affronti in modo diverso e trovi la forza come può in posti differenti, quando arriverà la chiamata (a poter uscire di casa, o a poter ricevere il dono per eccellenza) deve trovarci tutti pronti a dire “Sì, io ci sono”; e nonostante l’attesa di quel momento per respirare di nuovo, in tutti i sensi, possa essere stata a volte perfino insopportabile e dolorosa, io ci metterò tutta la forza che dipende da me per ricominciare a vivere.

Martina



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. Occorre peraltro osservare che c'è poco slancio nell'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.

Aspetti psicologici nel percorso di cure del paziente adulto affetto da Fibrosi Cistica

I progressi della medicina nel trattamento dei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) e l'ampliamento delle conoscenze sulla patologia hanno mutato l'andamento clinico. Il risultato più evidente riguarda il notevole aumento della sopravvivenza media, che ha avuto un impatto psichico positivo, permettendo ai pazienti una vita più attiva e indipendente. Fino a qualche anno fa, a causa dell'esordio in età infantile e della prognosi infausta, la malattia era di pertinenza esclusivamente pediatrica. Negli ultimi anni il raggiungimento dell'età adulta è diventata una prospettiva realistica per la maggior parte dei pazienti affetti da fibrosi cistica. La terapia della FC ha favorito un adeguato sviluppo delle fasi della vita rappresentando per gli adulti di oggi un motivo di speranza. Al tempo stesso il modello di cura differenziato in servizi per adulti ha consentito un maggiore coinvolgimento del paziente. La cura del paziente adulto si prolunga fino a percorrere fasi ed eventi cruciali della vita della persona: vita di coppia e matrimonio, scelte procreative, scelte lavorative, e dunque il paziente diventa portavoce di nuovi bisogni sul versante della qualità della vita. La gestione della cura viaggia di pari passo con il desiderio del paziente di poter investire sulla propria vita affettivo-relazionale. La malattia e il trattamento scandiscono il tempo della vita quotidiana e, le limitazioni imposte, rappresentano un carico psicologico che inevitabilmente interferisce sulla qualità della vita. "L'immagine del futuro" è condizionata dalla percezione di un evento inaspettato che possa interrompere la realizzazione del proprio progetto di vita.

Gli aspetti di maggiore rilevanza psicologica, sono rappresentati da una continuità di vita e, in alcuni casi non

di salute, dalla percezione di assenza di guarigione. Diventare adulti rappresenta non soltanto una conquista ma anche una sfida, in relazione alla cronicità della patologia oltre che al dover fronteggiare l'insorgenza delle comorbidità connesse alla patologia e all'avanzare dell'età. Spesso le cure s'intensificano, soprattutto durante le fasi di peggioramento della malattia, e il tempo dedicato alle cure aumenta e interferisce con la quotidianità della persona. L'aumento della sopravvivenza espone il paziente affetto da una patologia cronica alla manifestazione di nuovi sintomi e complicazioni, dunque a diagnosi aggiuntive. Le comorbidità legate al progredire della malattia sono spesso accompagnate da vissuti psicologici: disturbi dell'umore, disturbi d'ansia. La depressione rappresenta il disturbo psichico più espresso in relazione alla compromissione del funzionamento affettivo, relazionale, lavorativo e della *compliance*. Come segnalato in letteratura, la depressione rappresenta una complicanza importante dell'età adulta, collegata alle cure richieste dall'aggravarsi della patologia. Soprattutto nelle fasi avanzate della malattia, i cambiamenti della quotidianità del paziente e del suo nucleo familiare creano sofferenza e fragilità psichica. La cura è possibile ma con conseguente stress psicologico per il paziente e i suoi familiari. Cambiano le prospettive di vita, spesso è presente anche un partner che diventa il nuovo *caregiver*, molti pazienti diventano genitori e dunque, cambia il nucleo familiare. La malattia, tuttavia, rimane parte della propria esperienza di vita e l'aspettativa di guarigione è affidata al progresso scientifico.

La paura dell'evoluzione della malattia non abbandona mai il pensiero del paziente che si trova a convivere con il timore del peggioramento e la paura della morte. I pazienti affetti da fibrosi cistica devono quotidianamente assumere una terapia orale, fare fisioterapia respiratoria, attività fisica

per mantenere costante la loro situazione clinica ed evitare il peggioramento della malattia. Quando sopraggiunge una complicanza correlata alla patologia, la sofferenza psichica è spesso associata al peggioramento percepito, rispetto alla qualità della vita e al dover modificare le dinamiche lavorative e familiari. Il paziente adulto affetto da patologia cronica, oltre agli aspetti di qualità di vita si trova ad affrontare questioni personali: lavoro e relazioni da dover integrare con i limiti terapeutici imposti dalla cura. Considerando la gravità della malattia ed il carico emotivo della cura è comprensibile che questo abbia un notevole impatto, nonostante la tendenza a reagire alla malattia sia dovuta alla storia personale, alla fase di vita in cui la malattia si è manifestata e alla capacità di adattamento del paziente.

Lo psicologo deve cercare di ottenere, attraverso il suo

intervento, un aumento dell'aderenza, soprattutto nei momenti difficili, e di supportare il paziente nelle scelte di vita. L'intervento psicologico individuale o familiare si prefigge l'obiettivo di mantenere o raggiungere il benessere psicofisico dell'individuo e una buona qualità di vita. Il paziente deve elaborare strategie utili a contenere la malattia e adattarsi all'incertezza della situazione, fronteggiando le fasi di ricaduta per poi recuperare la crisi nei periodi di maggior benessere. Perseguire obiettivi di vita, indipendenza, realizzazione personale, sociale e affettiva, rappresenta un aspetto fondamentale che permette al paziente di poter dare senso alla sua vita e di avere dei validi motivi per affrontare meglio la sua malattia.

Giovanna Morrone, CRR Adulti di Napoli
(morrone.giovanna@libero.it)

CENTRI A CONFRONTO

MALATTIA POLMONARE IN ETÀ PEDIATRICA

“Suddividere la casistica pediatrica, in cura negli anni 2016 e 2017, in due fasce di età (6-11 e 12-17 anni) e sulla base del genotipo (A: presenza di mutazioni in eterozigosi composta o omozigosi di classe I, II e III; B: presenza di almeno 1 mutazione di classe IV, V o VI a funzione residua e con sufficienza digestiva – escludere le diagnosi di CFSPID e di patologia CFTR-correlata) ed indicare: i) il numero e la percentuale di soggetti sul totale; ii) il numero e la percentuale di pazienti con FEVI “best” dell’anno maggiore dell’80% predetto; iii) il numero e la percentuale di pazienti con FEVI “best” dell’anno compreso tra il 40 e 80% predetto; iv) la mediana ed il range interquartile del FEVI “best” registrato nell’anno nelle diverse fasce di età e genotipi (vedi Tabelle); v) il numero e la percentuale di soggetti che hanno eseguito nell’anno una TC del torace; vi) il numero e la percentuale di soggetti che hanno avuto nell’anno l’infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*; vii) il numero e la percentuale di soggetti che ha assunto nell’anno (almeno per 6 mesi): inalazione di Rh-DNase, di ipertonica salina, di antibiotici, azitromicina o ibuprofene per os; viii) il numero e la percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici ev./anno; ix) il numero e la percentuale di soggetti che nell’anno sono stati trattati per almeno 6 mesi con un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore; x) il numero e la percentuale di soggetti che nell’anno hanno fatto meno di tre visite. Per facilitare la raccolta dei dati, che è piuttosto complessa, sono allegate due Tabelle, che andranno completate. Si chiede di commentare i dati riportati e le strategie applicate per evitare la progressione della malattia polmonare.”

	2016			
	6 - 11,9 anni		12 anni - 17,9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	24 (71%)	10 (29%)	26 (81%)	6 (19%)
Numero e percentuale di soggetti con FEVI “best” nell’anno > 80% predetto	18 (75%)	5 (50%)	22 (85%)	6 (100%)
Numero e percentuale di soggetti con FEVI “best” nell’anno compreso tra 40 e 80% predetto	3 (13%)	0 (0%)	4 (15%)	0 (0%)
Mediana e range interquartile del FEVI “best” registrato nell’anno	94 (86 - 101)	100 (97 - 111)	93 (83 - 101)	101 (96 - 104)
Media e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell’anno almeno una TC del torace	11 (46%)	1 (10%)	11 (42%)	4 (67%)
Numero e percentuale di soggetti che nell’anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>^{oo}	6 (25%)	0 (0%)	9 (34%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l’anno, almeno per 6 mesi:				
• Inalazione di Rh-DNase	6 (25%)	0 (0%)	6 (23%)	1 (17%)
• Inalazione di soluzione ipertonica	14 (58%)	0 (0%)	16 (62%)	4 (67%)
• Inalazione di antibiotici	9 (38%)	2 (20%)	6 (23%)	1 (17%)
• Azitromicina o ibuprofene per os	4 (17%)	1 (10%)	4 (15%)	1 (17%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell’anno	10 (42%)	0 (0%)	16 (62%)	1 (17%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell’anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	2 (8%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell’anno	6 (25%)	6 (60%)	3 (12%)	1 (17%)

A*: genotipo caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; B*: genotipo caratterizzato dalla presenza di almeno una mutazione di classe IV o V o VI (mutazione a funzione residua con sufficienza digestiva); °°: per infezione cronica si intende una positività maggiore del 50% delle colture di un anno, quando sono state eseguite almeno 3 colture/anno; °: dati assenti in 5



	2017			
	6 - 11,9 anni		12 anni - 17,9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	25 (69%)	11 (31%)	24 (75%)	8 (25%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV₁ "best" nell'anno > 80% predetto	18 (75%)	7 (64%)	18 (76%)	6 (75%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV₁ "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto	2 (8%)	0 (0%)	6 (25%)	1 (13%)
Mediana e range interquartile del FEV₁ "best" registrato nell'anno	90 (86 - 105)	107 (92 - 112)	91 (80 - 105)	103 (97 - 112)
Media e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace	12 (48%)	5 (45%)	10 (40%)	4 (50%)
Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>^{oo}	6 (24%)	0 (0%)	7 (29%)	1 (13%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:				
• Inalazione di Rh-DNase	6 (24%)	1 (9%)	12 (50%)	2 (25%)
• Inalazione di soluzione ipertonica	18 (72%)	0 (18%)	17 (71%)	2 (25%)
• Inalazione di antibiotici	11 (44%)	0 (0%)	5 (21%)	1 (13%)
• Azitromicina o ibuprofene per os	4 (16%)	1 (9%)	5 (21%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno	12 (48%)	1 (9%)	15 (63%)	1 (13%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	1 (4%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno	5 (20%)	3 (27%)	3 (12%)	3 (38%)

A*: genotipo caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; B*: genotipo caratterizzato dalla presenza di almeno una mutazione di classe IV o V o VI (mutazione a funzione residua con sufficienza digestiva); °°: per infezione cronica si intende una positività maggiore del 50% delle colture di un anno, quando sono state eseguite almeno 3 colture/anno; °: dati assenti rispettivamente in 7/25, 4/11 e 1/8 soggetti.

Le persone con mutazioni a funzione residua vanno meglio in generale, anche se saltano qualche controllo specie nella fascia 6-12. Coerentemente il FEV₁ è migliore (non possiamo commentare mediane e quartili, poiché i numeri sono esigui).

La TC del torace viene eseguita nella quasi totalità dei pazienti nell'arco dei due anni: questa nostra pratica clinica si è andata consolidando nel tempo.

L'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, definita secondo i criteri ultimi del registro italiano, è stata registrata nel 2016 nel 25 ed il 34% dei soggetti nelle due fasce di età. Questo dato è poco confrontabile, stante le diverse definizioni di cronicità dell'infezione cronica.

Il trattamento antibiotico per aerosol è prescritto coerentemente allo stato d'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*. L'utilizzo di mucolitici è sensibilmente più basso rispetto alle attese anche se le linee guida Nice parlano di indicazione quando vi è "evidenza di malattia polmonare"; ciò probabilmente riflette un nostro retaggio di bilancio costi/benefici, che ci ha fatto "pesare" il costo del farmaco DNase. Utilizziamo di più i farmaci mucoattivi iperosmolari, ma l'uso dei farmaci mucolitici andrà implementato, vincendo i problemi di aderenza a questa terapia specie nei più piccoli.

Tutti i pazienti con mutazioni suscettibili di trattamento con modulatori hanno avviato terapia per uso compassionevole poi transitata sulla prescrizione con rimborsabilità.

Maria Cristina Lucanto, Stefano Costa, CRR Fibrosi Cistica, Messina
(lucanto@unime.it)



SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli

Cari lettori,

in questo anno i 3 numeri della rubrica “Saper Fare” di Orizzonti FC saranno curati dal Gruppo Professionale Infermieri SIFC, coordinato da Maria Grazia Toffolo del Centro FC di Treviso.

Il Gruppo ha deciso di trattare un argomento di pratica utilità, i cateteri venosi centrali (CVC), che costituisce anche un aggiornamento rispetto a precedenti articoli già pubblicati su Orizzonti FC (n. 1 del 2012, n. 2 del 2012, n. 1 del 2013) alla luce delle nuove linee guida ed evidenze scientifiche, come Infusion Nursing Society del 2016, Consensus WoCoVA del 2012, Linee guida EPIC 2014 “National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England”.

Quelle descritte saranno indicazioni per una corretta conoscenza e gestione dei CVC, ricavate da una revisione della letteratura disponibile sull'argomento. Lo scopo è quello di aiutare il personale medico ed infermieristico a conoscere al meglio il CVC, in modo da facilitare la scelta del presidio più indicato al singolo paziente, e unificare il più possibile la gestione dello stesso nei vari Centri di cura. In questo primo articolo verrà spiegato il CVC e verranno descritti i device più usati in ambito Fibrosi Cistica (FC): una guida pratica ci guiderà nella scelta del giusto dispositivo CVC. Nella prossima uscita, verranno descritte tutte le novità nell'ambito dei CVC, come i nuovi dispositivi disponibili per la gestione (sistemi di fissaggio, sistemi per prevenire le infezioni, nuove medicazioni, ecc), Nell'ultimo numero di Orizzonti FC dell'anno 2020 verrà descritta la corretta esecuzione della medicazione e del lavaggio del CVC.

Il Gruppo Professionale Infermieri SIFC è composto da colleghi provenienti da gran parte dei Centri FC. Il primo articolo dedicato ai cateteri venosi centrali (CVC) è curato da Maria Vittoria di Toppa del Centro FC dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

ACCESSI VENOSI CENTRALI

1 - GUIDA PRATICA ALLA SCELTA DEL CORRETTO DEVICE

DEFINIZIONE

Si definisce accesso venoso centrale (CVC), qualsiasi dispositivo per accesso venoso la cui punta è posizionata in:

- Vena cava superiore
- Atrio destro
- Vena cava inferiore

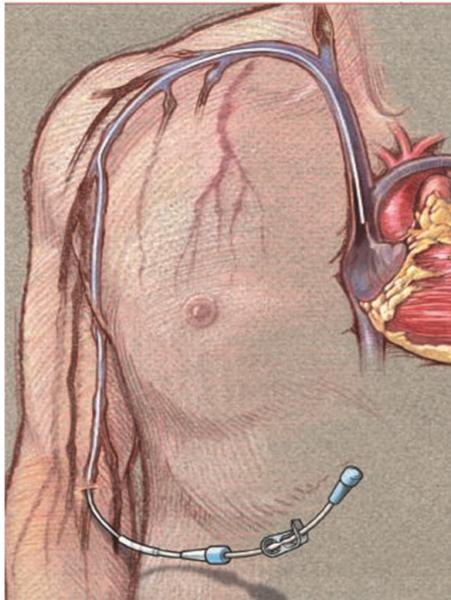
Secondo il World Congress on Vascular Access (WoCoVA) si può usare anche una nuova terminologia, per definire i CVC:
CVC = cateteri venosi centrali inseriti mediante venipuntura di vene profonde

- CICC – *centrally inserted central catheters* - Puntura e incannulamento di vene profonde della regione cervico-toracica (anonima, succlavia, ascellare, giugulare interna ed esterna, cefalica)
- PICC – *peripherally inserted central catheters* - Puntura e incannulamento di vene profonde del braccio (basilica, brachiale, cefalica, ascellare)
- FICC – *femorally inserted central catheters* - Puntura e incannulamento di vene profonde della regione inguinale (femorale, safena)



ACCESSI VENOSI CENTRALI MAGGIORMENTE USATI IN FIBROSI CISTICA

PICC



Il PICC (Peripherally Inserted Central Catheters, catetere centrale ad inserzione periferica) è un dispositivo per accesso venoso a medio-lungo termine (da tre a 6 mesi o più) costituito da un catetere di materiale biocompatibile (poliuretani di terza generazione) che, inserito con la tecnica ecoguidata, con l'ausilio di kit di microintroduzione, in una vena profonda del braccio (vene brachiali o vena basilica), raggiunge la zona di transizione tra la vena cava superiore e l'atrio destro.

La metodica dell'ecoguida e la tecnica di microintroduzione, hanno profondamente mutato i PICC, trasformandoli in un nuovo dispositivo di accesso venoso con più ampie indicazioni, più lunga durata, minore incidenza di complicanze e maggiore tollerabilità da parte del paziente. I PICC sono adatti per l'uso sia intra che extra-ospedaliero.

I PICC che attualmente presentano le migliori performance, sono quelli in poliuretano di terza generazione ad alta resistenza (*power injectable*), che hanno caratteristiche ottimali di stabilità e consentono l'infusione di alti flussi (fino a 5mL/sec). I PICC *power injectable* sono disponibili in diversi calibri:

- 3 Fr monolume
- 4 Fr bilume (ideali in pediatria)
- 4 e 5 Fr monolume
- 5 Fr e 6 Fr trilume



Se è vero che il PICC viene normalmente inserito in vena basilica o brachiale è altresì vero che qualora queste risultassero piccole di calibro, il PICC può essere posizionato in vena ascellare (nel tratto brachiale). In questo caso, vista la vicinanza all'ascella è opportuna una breve tunnellizzazione per spostare il sito di emergenza del catetere, ed evitare le complicanze infettive.

PORT



Il Port è un accesso venoso centrale a lungo termine che può rimanere in situ ed essere funzionante per diversi anni. La caratteristica principale è quella di essere completamente tunnellizzato e di essere accessibile attraverso una porta (reservoir) sottocutanea contenente un setto di silicone auto-sigillante che è al di sotto della cute. Il setto di silicone ha in genere una durata di 1000-2000 punture. Si può accedere ad essa tramite un ago (Huber) non carotante (*no-coring*) in grado di preservare il diaframma in silicone del Port senza asportare ad ogni puntura una minima parte di silicone. Può essere retto o angolato a 90°, ma la forma commerciale più richiesta è la versione Gripper o "a farfalla" poiché è più pratico da impugnare e più facile da fissare. Esistono in letteratura pochi dati sul tempo di permanenza dell'ago di Huber. Ciononostante, la maggior parte dei documenti basati su opinioni di esperti (standard dell'*Infusion Nursing Society* "INS" e del *Royal College of Nursing* "RCN") raccomandano di non

lasciare l'Huber inserito per più di 7 giorni, a causa del rischio di decubito cutaneo indotto dall'ago.

Il reservoir del Port è collegato ad un catetere in silicone o poliuretano. Attualmente ci sono in commercio Port con catetere in poliuretano di terza generazione ad alta resistenza (*power injectable*), che possono essere utilizzati anche in caso di TC e RMN con mezzo di contrasto. Però una Consensus internazionale condotta dal GAVeCelt raccomanda di utilizzare i Port per mezzo di contrasto solo in casi selezionati (ovvero: assenza completa di altri accessi più sicuri); di utilizzare solo Port certificati per l'uso ad alte pressioni; di utilizzare soltanto aghi di Huber dedicati e certificati per l'uso ad alte pressioni; di rispettare tutte le norme di asepsi durante l'infusione; di far seguire alla infusione di mezzo di contrasto un tempestivo lavaggio a pressione, a mano libera, a scatti, con 20 ml di soluzione fisiologica.

Se non utilizzato, il Port richiede una minore gestione di mantenimento rispetto agli altri accessi vascolari. Preserva l'integrità dell'immagine del corpo del paziente.

PICC – PORT



Il PICC unito al Port ha dato vita ad un nuovo device, il PICC Port, un device vascolare a lungo termine con una qualità e tecnologia all'avanguardia. Il Picc Port viene impiantato con la stessa metodica eco-guidata usata per il PICC, in regione medio brachiale con accesso in una vena del braccio (in genere la basilica). Il vantaggio rispetto al Port toracico è che il Picc Port consente una riduzione delle infezioni correlate, l'azzeramento del rischio di pneumotorace, di punture accidentali di grossi vasi arteriosi o plessi nervosi e offre anche la possibilità d'impianto in paziente con gravi alterazioni della coagulazione. In ultimo, ma non meno importante, offre maggiore comfort, con ampie possibilità di movimento e trattamento domiciliare, e minore impatto estetico rispetto alla classica camera posizionata a livello toracico. Anche l'accesso al PICC Port viene effettuata con l'ago di Huber.

COME SCEGLIERE IL GIUSTO DISPOSITIVO

Per la scelta del dispositivo vascolare più indicato al paziente è espressamente raccomandato l'uso di *Algoritmi*. Questi sono una base importantissima per il ragionamento clinico e per garantire sicurezza al paziente. Questi si basano su criteri *evidence-based* e si articolano in poche fondamentali raccomandazioni.

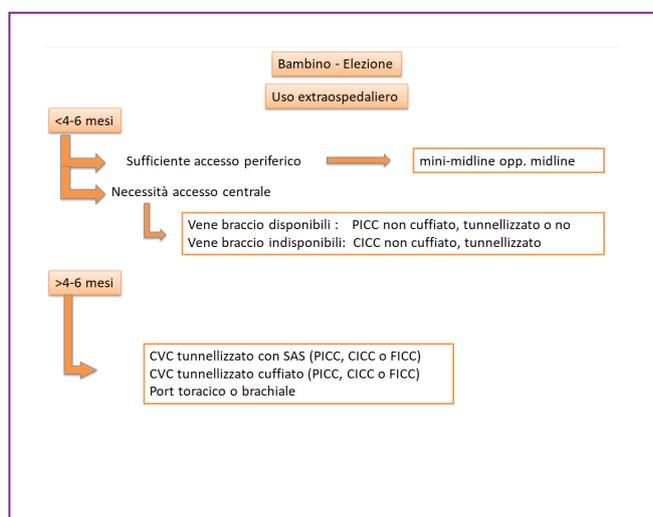
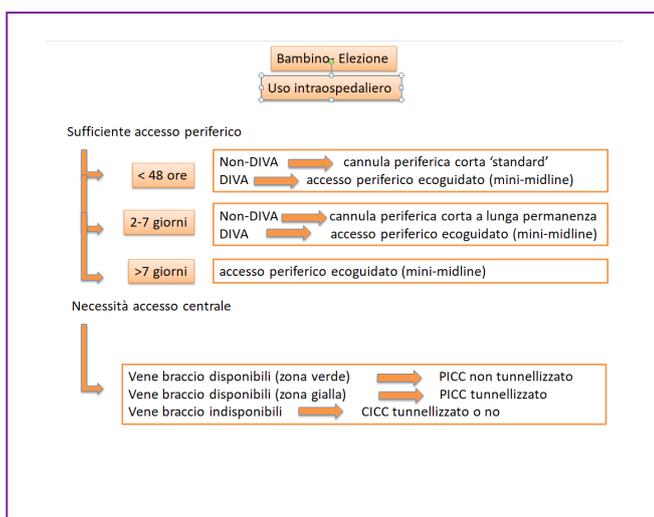
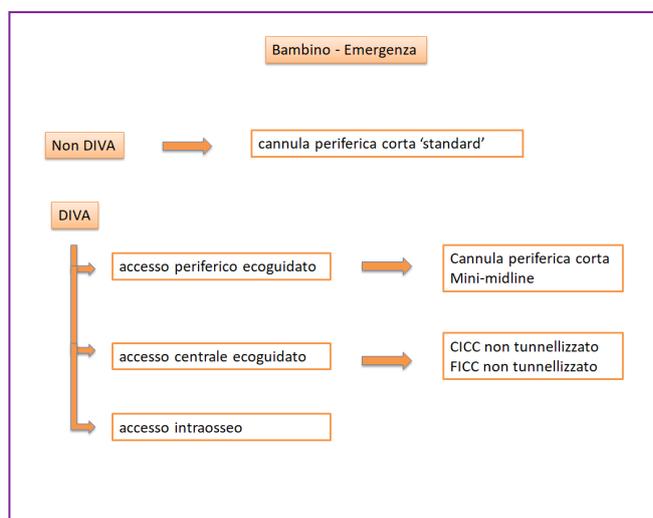
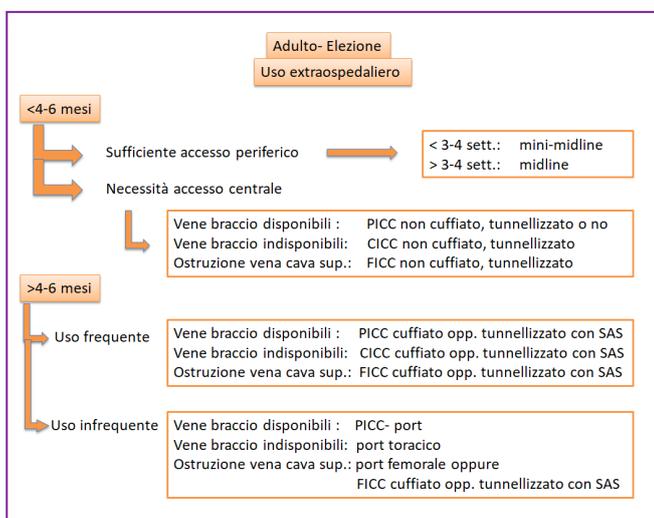
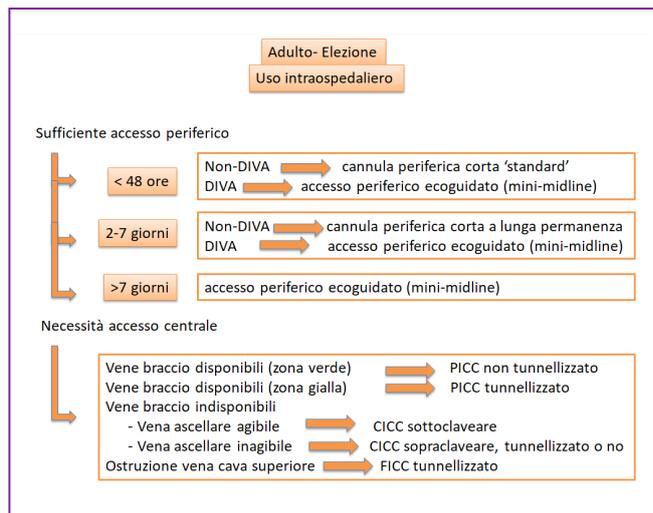
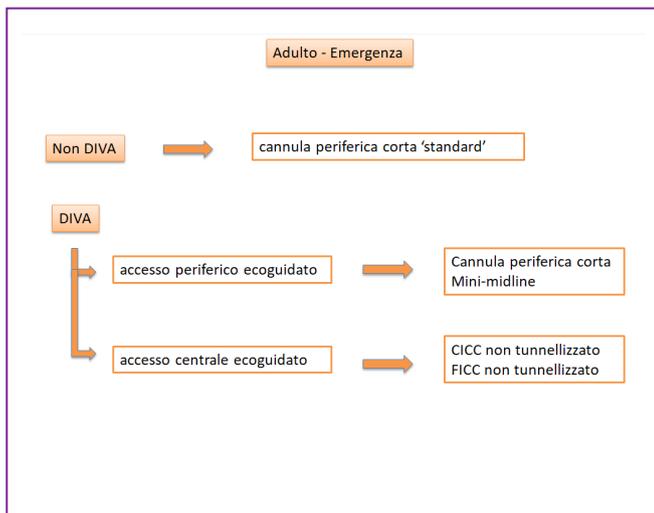
Le procedure aziendali e i protocolli operativi devono prevedere un *algoritmo di scelta*, basato su una valutazione preventiva delle necessità del paziente in termini di accesso venoso:

- E' una situazione di emergenza o elezione?
- Occorre una via centrale o periferica?
- Solo in ambito intra-ospedaliero o anche extra?
- Per quanto tempo?
- Quali vene sono disponibili?
- Quale dispositivo assicura la performance richiesta?

Partiamo anzitutto dal definire cos'è un paziente **DIVA**. **DIVA** sta per “*DIFFICULT INTRAVENOUS ACCESS*”, si usa per definire un paziente con accesso venoso difficile, un paziente con vene superficiali dell'arto superiore non visibili e non palpabili.

La scelta del dispositivo è diversa a seconda che si tratti di paziente ospedalizzato o no e a seconda ci si trovi in elezione o emergenza. Di seguito sono riportati gli schemi degli algoritmi raccomandati dal gruppo Gavecelt e da linee guida di riferimento: **Algoritmo UCSC 2015**.

<https://gavecelt.it/nuovo/sites/default/files/uploads/Tabella%20per%20DAV%20EXPERT.pdf>



La scelta del giusto dispositivo va fatta anche a seconda del tipo d'infusione che si deve effettuare. Si deve ricorrere ad un accesso venoso centrale nel caso in cui ci si trovi di fronte a:

- Necessità di dialisi
- Necessità di prelievi frequenti
- Monitoraggio emodinamico*(soltanto se la punta è in Atrio destro o Vena Cava Superiore)
- Soluzioni lesive dell'endotelio
- Soluzioni con pH <5 o pH>9
- Farmaci con osmolarità >600 mOsm/l
- Nutrizione Parenterale > 800 mOsm/l
- Farmaci vescicanti o comunque associati a danno intinale

Di seguito sono riportati due siti <https://gavecelt.it/nuovo/biblioteca/tabella-farmaci-infusione>, <http://epiccholdings.com/wp-content/uploads/2016/11/NONCYTOTOXIC-VESICANT-MEDICATIONS-and-SOLUTIONS.pdf>, dove poter trovare l'elenco dei farmaci con il loro PH e osmolarità, per aiutarci nella scelta del giusto presidio, a seconda dell'infusione da effettuare.



LISTA INFUSIONE FARMACI PH - OSMOLARITA' - INCIDENZA DI FLEBITE

Farmaco	Diluzione	ph	mOsmol/L	Flebite	Nome Commerciale
Acyclovir	NS @ 5mg/ml	10,5-11,6	316	SI	ZOVIRAX
Amikacin	NS @ 5mg/ml	3,5-5,5	349		AMICACINA
Aminophylline	NS @ 5mg/ml	8,6-9	327		TEFAMIN
Amiodarone	DSW@2mg/ml	4,1		SI	CORDARONE
Amphotericin B	DSW@0,1mg/ml	5,7	256	SI	AMBISOME
Amphotericin B Albacet	DSW@1-2mg/ml	5,5-6	280	SI	
Amphotericin B Ambisome	DSW@1-2mg/ml	5,0-6,0	280	SI	
Amphotericin B Amphotec	DSW@0,7-0,8mg/ml	5,0-6,0	280	SI	
Ampicillin-Subaltam	NS 100ml	9(8-10)	400	SI	AMPICILLINA
Ampicillin 1&2 gm	NS 100ml	9 (8-10)	328-372	SI	
Amrinone	NS @2,5mg/ml	3,2-4	300	SI	INOCOR
Azithromycin 500 mg	NS @2mg/ml	6,4-6,8	280	SI	ZITROMAX
Aztreonam gm	SWI 10ml	6(4,5-7,5)			AZACTAM
Aztreonam 1-2gm	NS 100ml	6(4,5-7,5)	315-352		
Aztreonam 1-2gm Frozen	Dextrose 50ml	5,0-5,6	270-330		
Beomycin	NS@3mg/ml	4,5-6	300		
Carboplatin	DSW 0,2-2mg/ml	5,0-7,0	250		CARBOPLATINO MAYNE
Carmustine	DSW 250-500ml	5,6-6			
Caspofungin	NS @ 0,28-0,35 mg/ml	6,6		SI	CASPOFUNGIN MSD
Cefamandole 1 gm	SWI 10ml	6-8,5	466		CEFAM
Cefamandole 1 gm	NS 100ml	7(6-8,5)	314		
Cefazolin 1-2gm	SWI 10ml	4,5-7	293		CEFAZIL
Cefazolin 1-2 gm	NS 100ml	4,5-7	317-351		
Cefazolin 1gm Frozen	Dextrose 50ml	5,4-6,4	270-330		
Cefazolin 500gm Frozen	Dextrose 50ml	5,4-6,4	270-330		
Cefepime 1-2gm	NS 100ml	4,0-6,0	307		CEPIM
Cefmetazole 2gm	NS 100ml	4,2-6,2	317		METAFAR
Cefoperazone	SWI 10ml	5(4,5-6,5)	290		CEFONEG
Cefoperazone 1gm	NS 100ml	5(4,5-6,5)	307		
Cefoperazone 1gm Frozen	Dextrose 50ml	5,3-5,8	276-324		
Cefoperazon 2gm Frozen	Dextrose 50ml	5,3-5,8	276-324		
Cefotaxime 1-2gm	NS 100ml	5-6-7,5	344-351		ZAVIRIX
Cefotaxime 1gm	SWFI 10ml	5-7,5	357		
Cefotaxime 1-2gm Frozen	Dextrose 50ml	6,2-6,8	270-330		
Cefotetan 1 gm	NS 100ml	4,5-6,5	380		APATEF
Cefotetan 2gm	NS 100ml	4,5-6,5	420		
Cefotetan 1-2gm	Dextrose 50ml	5,0-6,4	270-330		
Cefotetan 1 gm	SWI 10ml	4,5-6,5	400		
Cefoxitin 1-2gm	NS 100ml	4,2-8	319-355		MEFOXIN

RED LIST	YELLOW LIST
Well-recognized vesicants with multiple citations and reports of tissue damage upon extravasation	Vesicants associated with fewer published reports of extravasation; published drug information and infusate characteristics indicate caution and potential for tissue damage
Calcium chloride	Acyclovir
Calcium gluconate	Amiodarone
Contrast media - nonionic	Arginine
Dextrose concentration ≥ 12.5%	Dextrose concentration ≥ 10% to 12.5%
Dobutamine	Mannitol ≥ 20%
Dopamine	Nafcillin
Epinephrine	Pentamidine
Norepinephrine	Pentobarbital sodium
Parenteral nutrition solutions exceeding 900 mOsm/L	Phenobarbital sodium
Phenylephrine	Potassium ≥ 60 mEq/L
Phenytoin	Vancomycin hydrochloride
Promethazine	
Sodium bicarbonate	
Sodium chloride ≥ 3%	
Vasopressin	



LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

- Linee guida BCSH 2006
- Linee guida ESPEN 2009
- Standards RCN 2010
- Linee guida CDC Atlanta 2011
- Consensus WoCoVA 2012
- Linee guida EPIC 2014
- Linee guida SHEA/IDSA 2014
- Standards INS 2016
- Buone pratiche cliniche SIAARTI 2018

Maria Vittoria di Toppa, CRR Fibrosi Cistica, OPBG, Roma
(mariavittoria.ditoppa@opbg.net)

Bibliografia

- Manuale GAVEeCELT DEI PICC E DEI MIDLINE. Indicazioni, impianto, gestione. (Mauro Pittiruti, Giancarlo Scoppettuolo), Edra 2017
- Gli accessi vascolari. Manuale per medici e infermieri. (Mario Vigneri) Edizioni Minerva Medica 2018
- Manuale pratico dell'accesso venoso. Indicazioni. Impianto. Gestione (Mauro Pittiruti, Giuseppe Capozzoli), Antonio Delfino Editore 2017

Sitografia

<https://gavecelt.it/nuovo/home>

CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

Caso clinico n. 34 Screening neonatale falsamente negativo... situazione rara ma c'è di più...

D.D., nata a termine dopo gravidanza normodecorsa, peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita di normale centilazione (85° p.le). Regolare emissione di meconio in 1° giornata, screening neonatale negativo per fibrosi cistica (IRT 49 ng/ml) e malattie metaboliche. Un primo episodio di rinite a 1 mese di vita, riscontro di positività per Rhinovirus e Parainfluenzae virus al tampone nasale. Tosse persistente nel 2° mese di vita, associata ad alvo tendenzialmente diarroico. Nel 4° mese viene ricoverata in ospedale periferico per irritabilità e flogosi respiratoria febbrile da virus Influenza A e RSV A. Durante tale ricovero si riscontra deflessione del percentile del peso fino al 65° p.le per età (curve WHO), aspetto poltaceo delle feci, accentuazione della trama broncovasale con aspetto di ispessimento interstiziale al LSD e LM alla radiografia del torace. Nel sospetto di FC, nonostante screening negativo, vengono eseguite elastasi fecale con conferma di quadro di insufficienza pancreatica esocrina, genetica per FC, con riscontro di omozigosi per F508del; viene avviata opoterapia sostitutiva (Creon 25000 UI/die), e supplementazione empirica di vitamine liposolubili, in attesa dell'esito del dosaggio ematico.

La lattante viene quindi trasferita presso il nostro Centro (4 mesi e 6 giorni di vita: PC 4564 g, al 65° p.le), dove per quadro di addensamento al campo supero-apicale di destra si intraprende terapia antibiotica endovena e cortisonica sistemica, si introduce aerosolterapia e FKT con PEP. Per la persistenza di feci untuose si aumenta Creon a 35000 UI/die). Emergono inoltre, all'obiettività neurologica, a carico degli AASS: ipotonia, motricità scattosa, tremore asincrono, contenibile, atteggiamento distonico delle mani nel raggiungimento degli oggetti, elementi già presenti nel periodo precedente, secondo quanto riferito dai genitori. Perviene dosaggio vitaminico eseguito all'ospedale periferico, con severa ipovitaminosi A (211 nmol/L, VN 800-2600), E (3 umol/L, VN 10-21), D (<10 nmol/L). A completamento vengono valutati Mg, folati, B12: nella norma. Vengono ottimizzate la supplementazione vitaminica, il dosaggio del Creon e introdotto esomeprazolo. Durante i successivi 7 giorni di ricovero si assiste a miglioramento parziale della motricità, con riduzione dell'atteggiamento distonico e dei tremori. Il dosaggio delle vitamine successivamente controllato mostra di aver raggiunto livelli superiori ai limiti di norma.

Quesito clinico: *Quale approccio diagnostico-terapeutico avresti scelto valutando il quadro clinico, caratterizzato dalla infezione respiratoria, dalle feci untuose e dalla particolare obiettività neurologica descritta?*

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. L'ipotesi di sintomatologia neurologica in rapporto all'ipovitaminosi, specie E (atassia cerebrale, neuropatia periferica, miopatia), è giustificata in prima istanza: conviene aumentare la supplementazione vitaminica pur in assenza del dosaggio ematico e soprattutto aumentare la posologia dell'estratto pancreatico fino a 10000 UI/kg/die, ma anche oltre valutando il grado di malassorbimento.
2. E' indispensabile, accanto all'aggiustamento dell'opoterapia e supplementazione vitaminica, un approfondimento neurologico pediatrico, per il sospetto di una distonia mioclonica primaria non legata alla fibrosi cistica.
3. Occorre pensare anche ad un deficit di vitamina E autosomico recessivo ed includere nella valutazione dei disturbi neurologici da ipovitaminosi, il complesso B e la vitamina B12 e la beta-lipoproteina.
4. Prima di organizzare approfondimenti diagnostici in senso neurologico conviene assicurarsi che la sintomatologia neurologica tenda a migliorare parallelamente al miglioramento della digestione, dei livelli ematici delle vitamine, del peso e della situazione respiratoria, considerando anche che la lattante è stata a lungo ospedalizzata.

F. Lucca, G. Paiola, T. Lobarco, CRR Fibrosi Cistica, Verona
(francescaluccaped@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

- Angelini L, et al. Myoclonic dystonia as unique presentation of isolated vitamin E deficiency in a young patient. *Mov Disord* 2002; 17 (3):612-614
- Willison HJ, et al. A study of the relationship between neurological function and serum vitamin E concentrations in patients with cystic fibrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(11): 1097-1102
- Tanyel MC, Mancano LD. Neurologic findings in vitamin E deficiency. *Am Fam Physician* 1997; 55(1):197-201



Colangite sclerosante primitiva o secondaria all'epatopatia FC?

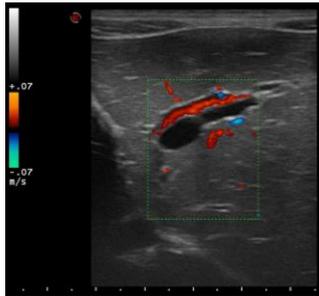


Fig. 1 – Ecolordoppler

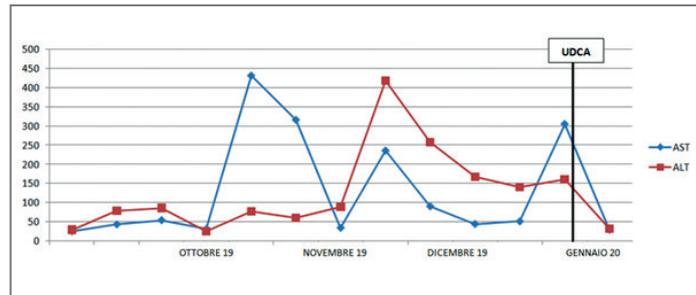


Fig. 2 – Andamento nel tempo di AST e ALT (UDCA=acido ursodesossilico)

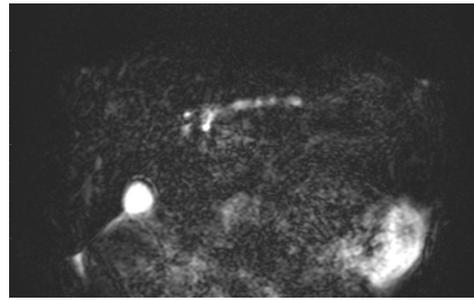
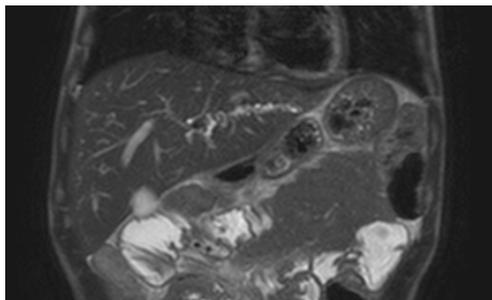


Figura 3 – Colangio-RM

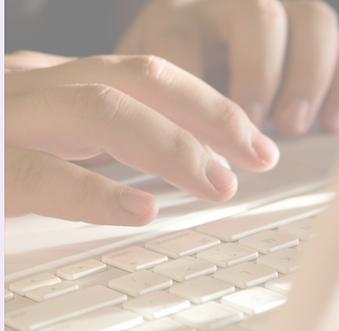
Maschio di 8 anni (genotipo N1303K/N1303K), infezione polmonare cronica da *Staphylococcus aureus* meticillinosensibile. Ad ottobre 2018 all'ecografia routinaria dell'addome riscontro di "piccola area anecogena con rinforzo di parete posteriore al lobo epatico sx" (lieve ectasia della via biliare intraepatica? formazione cistica?). Ad ottobre 2019 riscontro di ipertransaminasemia (Fig. 2) con contestuale modesto aumento degli indici di colestasi, non di bilirubinemia; gli enzimi epatici hanno successivamente andamento oscillante, non vi sono sintomi (Fig. 2). L'ecolordoppler dimostra "ectasia focale della via biliare intraepatica al lobo sx" (Fig. 1) (malformazione via biliare? Epatite? Malattia autoimmune? Malattia di Wilson? Deficit di alfa-1-antitripsina?). La sierologia per virus epatotropi e autoimmunità, ceruloplasmina e alfa-1-antitripsina è risultata negativa. Nel dicembre successivo ha eseguito colangio-RM che mostrava "dilatazione lineare a carico della via biliare al segmento epatico S3 con lunghezza di 33 mm e diametro massimo di 8 mm, con aspetto a corona di rosario" (Figura 3).

E' stato discusso con epatologo e centro per trapianto di fegato pediatrico il caso. Abbiamo soprasseduto alla biopsia epatica, indicata nel caso della forma primitiva, privilegiando il monitoraggio degli indici di citolisi e colestasi dopo l'avvio della terapia con UDCA e prevedendo un controllo con colangio-RM a distanza di 6 mesi. Siamo orientati per una forma secondaria all'epatopatia FC, che esordisce nella prima decade di vita (1, 2).

Silvia Bianchin, Federica Malerba, CRR Fibrosi Cistica, Genova
(silviabianchin@hotmail.it)(federica-malerba@libero.it)

Riferimenti bibliografici

1. Werlin S, Scotet V, Uguen K, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with abnormalities in CFTR. *J Cyst Fibros* 2018; 17:666-671
2. Debray D, Kelly D, Howen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10(suppl.2):S29-36



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni

RACCONTARE LA MALATTIA, OLTRE LA CARTELLA CLINICA

Narrate, uomini, la vostra storia

A. Savinio

Quando si è chiamati a definire che cosa sia la medicina narrativa ci si trova spesso a descriverla, in modo piuttosto riduttivo e semplicistico, come un “prestare ascolto alle storie dei pazienti”. Effettivamente manca ad oggi una definizione più specifica e scientificamente riconosciuta, e ciò alimenta un certo scetticismo nei confronti di questo metodo di lavoro e non consente di identificare le competenze necessarie agli operatori per poterlo applicare. In questi tempi dominati dalla ricerca di procedure e protocolli rigorosamente strutturati ed evidence-based, la scarsa chiarezza anche di che cosa si intenda per “narrazione” accende il riflettore sulle possibili debolezze di una connotazione narrativa ed umanistica dell'intervento medico. A tal proposito Woods fa riferimento ad esempio al problema etico relativo alla veridicità delle narrazioni, alla possibilità che il loro utilizzo in certe situazioni possa essere dannoso, al rischio che possa considerarsi narrativa ogni forma espressiva (pittura, danza, poesia, ecc.), o che non vengano considerate le dimensioni culturali e storiche, rischiando indebite generalizzazioni (Woods, 2011).

Eppure la medicina narrativa si avvale in realtà di un rigoroso sistema di analisi della comunicazione sia dei pazienti che dei curanti, dettagliatamente descritto nel volume “Medicina narrativa – Onorare le storie dei pazienti” che Raffaello Cortina ha di recente tradotto e pubblicato, a distanza di tredici anni dalla pubblicazione del testo originale. L'autrice è Rita Charon, pioniera della medicina narrativa, medico internista e studiosa di letteratura alla Columbia University, che da circa trent'anni pone al centro della sua ricerca l'elaborazione di una “medicina praticata con competenze narrative per riconoscere, accogliere, interpretare ed essere guidati dalle storie di malattia” (Charon, 2019).

Tra gli obiettivi principali di questo approccio c'è proprio quello di sanare le difficoltà comunicative tra gli attori della cura: da una parte i pazienti che talvolta non si sentono ascoltati, capiti, presi adeguatamente in carico per quelle che sono le loro più gravi preoccupazioni; dall'altro i sanitari che si lamentano di pazienti difficili, non collaborativi, diffidenti, oltre che dell'eccessivo numero di casi da trattare e del tempo a disposizione sempre più scarso.

Nello specifico Charon individua quattro criticità principali che contribuiscono a penalizzare la comunicazione tra medici e pazienti: la diversa prospettiva rispetto all'idea di morte, la difficoltà dei curanti ad inserire l'evento malattia in un più ampio contesto di vita, le rispettive credenze su che cosa abbia causato e mantenga i problemi di salute, i vissuti emotivi dei pazienti connotati da vergogna, paura, senso di colpa.

Ascoltare attentamente ed esplorare queste quattro dimensioni è considerato un aspetto fondamentale della comprensione dell'esperienza di malattia e di che cosa questa significhi per il paziente. Oggi il sapere medico mira a tenerla sotto controllo includendola in caselle ben definite, magari utilizzando un gergo estremamente tecnico (e incomprensibile ai più), nell'illusione di ridurre in questo modo l'incertezza e l'angoscia; quella che propone Charon è quindi una riforma culturale, che viceversa incoraggi i curanti ad aiutare i pazienti nell'esprimere le proprie angosce, per poterle poi vivere con meno dolore.

“È necessario raccontare il dolore per sottrarsi al suo dominio. Senza narrazione e senza ascolto non si può comunicare a nessuno, neanche a se stessi, quello che si sta vivendo. La malattia intensifica l'impulso a conoscersi: ci si interroga sui valori della vita, sulle relazioni importanti, sulla paura e sul conforto della morte”. Che cosa si richiede quindi ad un professionista della salute? “Un ascolto stereofonico, che sappia riconoscere allo stesso tempo il corpo, la persona e le molte voci della malattia con le loro contraddizioni e le loro rivelazioni”.

Charon richiama in questo senso all'urgenza di rivedere il modello di formazione di base delle facoltà di medicina; ritiene che quello attuale sia poco sensibile al dialogo con altri saperi, quello psicologico e pedagogico in particolare ma più complessivamente delle scienze umane, mentre forte è il bisogno di sviluppare competenze narrative tramite le quali dare un nome al disagio e alle paure delle persone malate.

Sul piano della narrazione vengono proposte strategie, strumenti e pratiche rigorose, tra cui la cartella parallela, l'agenda del paziente, il close-reading. In realtà la scrittura trova spazio nella cura medica da sempre, nel genere della cartella clinica, ma a causa del suo valore amministrativo e legale non è uno strumento tramite cui i curanti possano tenere traccia di quello che pensano e provano nella relazione terapeutica, e sta quindi perdendo il proprio valore clinico e narrativo. D'altra parte la minaccia di denunce per negligenza ha portato nel tempo ad una medicina sempre più rigida, sospettosa, difensivamente ripiegata, anche nell'uso di questo strumento.

La cartella parallela, intesa come annotazioni a latere della cartella ufficiale in cui i curanti possono dare libero sfogo ai propri vissuti soggettivi, emotivi e relazionali, ha come obiettivo sia la comprensione della sofferenza dei pazienti che un esame

obiettivo del proprio operato clinico. L'analisi del testo è essenziale e viene prima di quella sul piano clinico ed emotivo, per poter reperire contesto, forma, tempo, trama e desiderio nelle varie storie; in un secondo tempo agli operatori è richiesto di leggere a voce alta le proprie cartelle, condividendone i contenuti con i colleghi. In questo processo i clinici parlano molto anche di sé, la biografia del paziente s'intreccia spesso con quella degli operatori, perché curando ci si espone non solo come professionisti ma anche come persone.

Nel volume di Charon vengono riportati alcuni stralci di cartelle parallele, tra cui quella di un medico che narra il caso di una paziente affetta da fibrosi cistica e che lo fa mettendo in luce tutta la ferocia, la crudeltà e l'ingiustizia della malattia, evocando la presenza in reparto di un Dio grottesco e dispettoso, quasi a mettere in ridicolo qualsiasi ricerca di senso:

“Dio si sarebbe fatto una passeggiata, tra ammalati e moribondi, medici e infermieri. Inoltre, si sarebbe presentato proprio a quel modo, nelle vesti di un paziente. Però sembrava inspiegabilmente allegro di fronte alla sofferenza. Perché no, del resto? Per lui era una burla. Ma soprattutto non riesco ad immaginarmi Dio con le scarpe.

Ho sperato che visitasse qualcuno dei miei pazienti, Così li avrebbe messi al corrente dello scherzo, no? Avrebbe potuto incontrare la donna di trentacinque anni con la fibrosi cistica, prendere le precauzioni per entrare nella sua stanza in isolamento, poggiare i piedi sul davanzale e chiacchierare con lei. Le avrebbe potuto spiegare perché una persona della sua età rischiava di soffocare in un ospedale, perché aveva quasi mezzo secolo in meno rispetto a tutti gli altri dello stesso piano, perché era ridotta a contare i mesi che le restavano da vivere”.

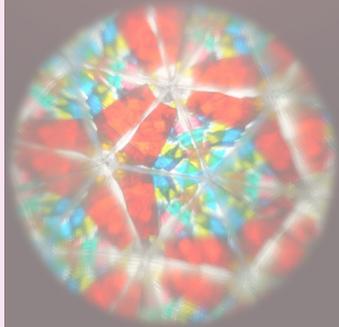
La cartella parallela funziona in due direzioni, perché esercita la propria funzione terapeutica sia indirettamente verso i pazienti ma più da vicino anche sui curanti. Per i medici e gli infermieri è fondamentale poter avere un tempo e uno spazio in cui esprimere il proprio disagio, la rabbia, le speranze; permette di confrontarsi anche con i limiti della cura, al di là delle forti aspettative dei pazienti e del proprio desiderio di onnipotenza.

La morte, oltre alcuni confini, è un esito inevitabile, per quanto ci si pongano sfide sempre più audaci; il monito della medicina narrativa è che anche all'interno di quei confini può e deve esistere una cura attenta, curiosa, rispettosa della complessità delle esperienze, che non racconti bugie e non sia frettolosa di fronte alle domande e alle angosce di chi vive l'esperienza dolorosa della malattia, su di sé o sul corpo dei propri cari.

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

Riferimenti bibliografici

- Charon R., Hermann N., Devlin M.J., *Close reading and creative writing in clinical education: teaching attention, representation and affiliation. Acad Med* 2016; 91 (3): 345-50
- Charon R. *Medicina narrativa - Onorare le storie dei pazienti. Raffaello Cortina Editore* 2019
- Fioretti C., Mazzocco K., Riva S., Oliveri S., Masiero M., Pravettoni G. *Research studies on patients' illness experience using the narrative medicine approach: a systematic review. BMJ Open* 2016; 6 (7): e011220
- Woods A. *The limits of narrative: provocations for the medical humanities. Med Humanit* 2011; 37(2): 73-8



CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Anche in questo numero della rivista, come nei precedenti, abbiamo pensato che la rubrica Caleidoscopio potesse arricchirsi allargando il confronto a comprendere, oltre al clinico e al metodologo della ricerca clinica, anche il ricercatore o 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 nella direzione della ricerca traslazionale.

Il Comitato di Redazione

EFFICACY AND SAFETY OF THE ELEXACAFTOR PLUS TEZACAFTOR PLUS IVACAFTOR COMBINATION REGIMEN IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS HOMOZYGOUS FOR THE F508DEL MUTATION: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 TRIAL

Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS, on behalf of the VX17-445-103 Trial Group

Lancet 2019; 394:1940-1948

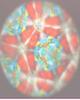
RIASSUNTO

L'obiettivo di questo studio, che ha coinvolto 44 centri di cura per la Fibrosi Cistica in 4 paesi (Belgio, Olanda, Regno Unito, Stati Uniti), è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della triplice combinazione di elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor in pazienti con Fibrosi Cistica con età superiore ai 12 anni, omozigoti per la mutazione F508del.

Si tratta di uno studio di superiorità di fase 3, multicentrico, randomizzato in doppio cieco e controllato con una terapia di riferimento, in cui sono stati arruolati pazienti con malattia stabile e un FEV₁ predetto tra il 40-90%. Il disegno dello studio ha previsto un periodo di 4 settimane (*run-in*) di assunzione della terapia con tezacaftor + ivacaftor, considerato lo "standard of care" per pazienti omozigoti F508del. Al termine di tale periodo i pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 1:1 ad assumere tezacaftor 100 mg per os una volta al giorno + ivacaftor 150 mg per os ogni 12 h (TEZA/IVA), oppure elexacaftor 200 mg per os una volta al giorno + tezacaftor 100 mg per os una volta al giorno + ivacaftor 150 mg per os ogni 12 h (ELEXA/TEZA/IVA).

L'*outcome* primario è stato considerato la variazione assoluta del FEV₁ % predetto dopo 4 settimane di trattamento rispetto al tempo zero (considerato come il termine delle 4 settimane di *run-in*). Come *outcomes* secondari sono stati valutati i cambiamenti assoluti del cloro al test del sudore e del dominio respiratorio del CFQ-R dopo le 4 settimane di trattamento. Sono stati inoltre registrati gli eventi avversi.

Lo studio ha previsto l'arruolamento di 113 pazienti. Al termine delle prime 4 settimane di *run-in* 107 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ELEXA/TEZA/IVA (55 pazienti) oppure TEZA/IVA (52 pazienti) per 4 settimane. Al termine delle 4 settimane i pazienti in trattamento con ELEXA/TEZA/IVA mostravano una differenza di incremento medio del FEV₁ % di 10 punti di % predetto (95% CI 7,4%-12,6%, p<0,0001) rispetto ai pazienti in terapia con TEZA/IVA (Figura 1). Per quanto riguarda gli esiti secondari, i pazienti in trattamento con ELEXA/TEZA/IVA hanno mostrato una riduzione media di -45,1 mmol/L (95% CI -50,1 - -40,1 p<0,0001) e un incremento di 17,4 punti (95% CI 11,8 -23,0; p<0,0001) del CFQ-R nel dominio respiratorio rispetto ai pazienti in trattamento con TEZA/IVA. Eventi avversi seri sono stati registrati in 2/55 (4%) e in 1/52 (2%) paziente in trattamento con ELEXA/TEZA/IVA e TEZA/IVA rispettivamente (Figura 2). Nessun paziente ha dovuto sospendere il trattamento.



	Tezacaftor plus Ivacaftor group (n=52)	Elexacaftor plus tezacaftor plus Ivacaftor group (n=55)	Difference* (95% CI)	p value†
Primary outcome				
Absolute change in ppFEV ₁ from baseline at week 4, percentage points	0.4 (-1.4 to 2.3)	10.4 (8.6 to 12.2)	10.0 (7.4 to 12.6)	<0.0001
Key secondary outcomes				
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline at week 4, mmol/L	1.7 (-1.9 to 5.3)	-43.4 (-46.9 to -40.0)	-45.1 (-50.1 to -40.1)	<0.0001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline at week 4, points	-1.4 (-5.4 to 2.6)	16.0 (12.1 to 19.9)	17.4 (11.8 to 23.0)	<0.0001

Data are least squares means with 95% CIs. CFQ-R=Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s. ppFEV₁=percentage of predicted FEV₁. *Least squares mean difference between the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor group and the tezacaftor plus ivacaftor group on the basis of the mixed-effects model for repeated measures. Baseline was defined as the end of the 4-week tezacaftor plus ivacaftor run-in period. †p values are for the between-group comparisons in all cases.

Table 2: Primary and secondary efficacy outcomes

Figura 1 - Outcome di efficacia primaria e secondaria

	Tezacaftor plus Ivacaftor group (n=52)	Elexacaftor plus tezacaftor plus Ivacaftor group (n=55)
Any adverse event	33 (63%)	32 (58%)
Adverse event related to trial drug*	9 (17%)	12 (22%)
Adverse event, according to maximum severity		
Mild	21 (40%)	23 (42%)
Moderate	11 (21%)	9 (16%)
Severe	1 (2%)	0
Life threatening	0	0
Grade 3 or 4 adverse event	1 (2%)	0
Serious adverse event	1 (2%)	2 (4%)
Serious adverse event related to trial drug*	0	1 (2%)
Adverse event leading to discontinuation of trial drug	0	0
Adverse event leading to death	0	0
Most common adverse events‡		
Cough	4 (8%)	8 (15%)
Nasopharyngitis	2 (4%)	4 (7%)
Oropharyngeal pain	0	4 (7%)
Upper respiratory tract infection	2 (4%)	4 (7%)
Headache	4 (8%)	3 (5%)
Haemoptysis	5 (10%)	2 (4%)
Pulmonary exacerbation‡	6 (12%)	1 (2%)

Data are n (%). Adverse events were coded with the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), version 21.1. When summarising number and proportion of participants, a participant with multiple events within a category was counted only once in that category. *Relatedness to trial drug was determined by the investigators. When summarising the number of participants with adverse events or serious adverse events related to the trial drug, adverse events with relationship of related, possibly related, and missing were counted. ‡The most common adverse events were those that occurred in at least four participants in either trial group. §Per MedDRA 21.1, this adverse event is coded as infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis.

Table 3: Adverse events

Figura 2 - Eventi avversi

IL COMMENTO DEL CLINICO

Come è noto nell'ultimo decennio sono state sviluppate piccole molecole in grado di mirare al difetto di base della Fibrosi Cistica, attraverso la modulazione della funzione della proteina CFTR. In questo studio è stata valutata l'efficacia e la sicurezza della terapia combinata con 3 farmaci modulatori: un potenziatore (Ivacaftor) e 2 differenti correttori (Elexacaftor e Tezacaftor).

I risultati dello studio sono estremamente interessanti e richiamano gli ottimi risultati ottenuti con il potenziatore Ivacaftor nei pazienti con mutazioni di gating (Ramsey et al. 2011), mostrando in particolare un aumento dei valori di FEV₁ % predetto di circa 10 punti rispetto al gruppo di riferimento che, oltre ad essere significativo da un punto di vista statistico, si può ritenere significativo anche da un punto di vista clinico. Attraverso l'analisi dei dati supplementari è interessante notare una differenza media di incremento del FEV₁ % predetto superiore nei pazienti tra i 12 e i 18 anni ed in coloro che non avevano praticato in precedenza alcun modulatore. Anche in questo studio viene riportato che un numero trascurabile di pazienti mostra un decremento o comunque un lieve incremento del FEV₁ % predetto al termine delle 4 settimane di trattamento. Bisognerà sul campo verificare se una più ampia popolazione possa essere non responsiva al trattamento, così come registrato con la combinazione Lumacaftor/Ivacaftor.

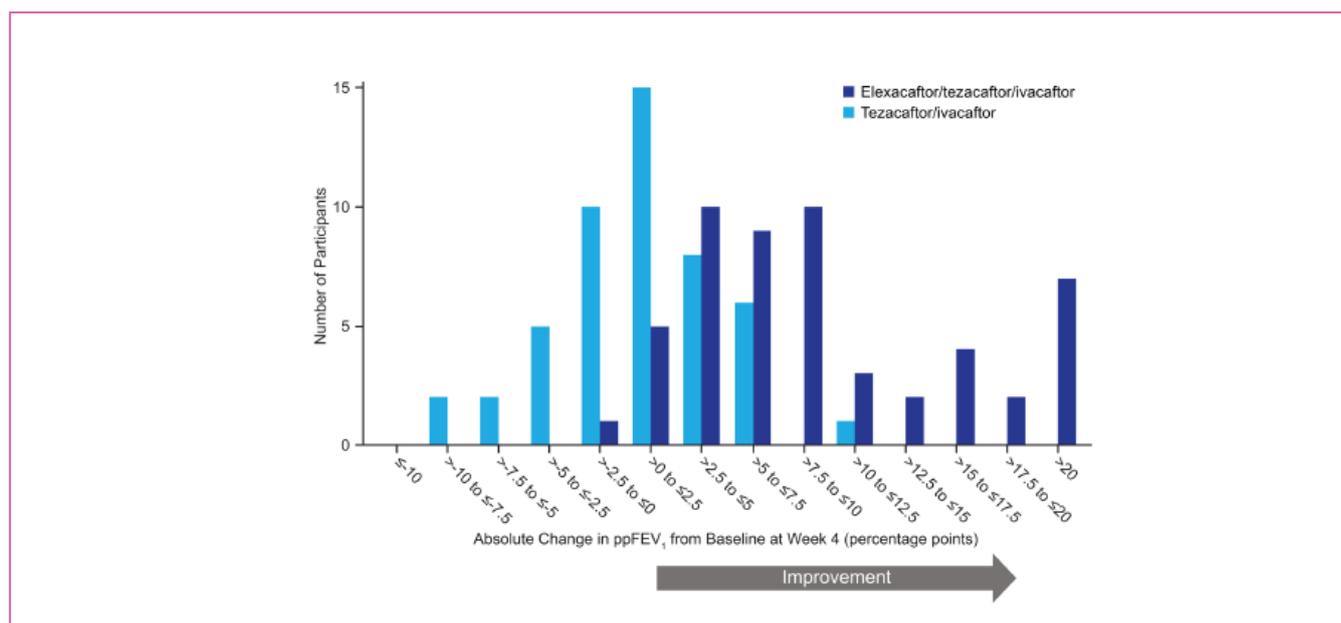
Lo studio riporta anche una significativa riduzione del cloro al test del sudore che raggiunge in media valori al di sotto dei 60 mmol/L confermando in modo indiretto l'azione "on-target" della triplice terapia. In questo studio, data probabilmente la sua breve durata, le riesacerbazioni polmonari non sono state considerate come una misura di esito, ma sono state registrate come eventi avversi. In particolare, nel periodo di trattamento con ELEXA/TEZA/IVA un solo paziente (2%) ha sperimentato una riacutizzazione rispetto al 12% (6/52) del gruppo trattato con TEZA/IVA. Questo dato, associato alla dimostrazione che la triplice terapia è in grado, rispetto al placebo, di ridurre del 63% le riacutizzazioni in pazienti eterozigoti per la mutazione F508del (Middleton PG et al. N Engl J Med), fa ben sperare che, come atteso, la terapia sia in grado di ridurre in modo significativo le riesacerbazioni polmonari anche nei pazienti omozigoti per la F508del.

Antonella Tosco, CRR Fibrosi Cistica Pediatrico, Napoli
(antonellatosco@gmail.com)

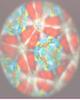
IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Lo studio di Heijerman et al. appare ben disegnato e ben condotto per ogni elemento metodologico (randomizzazione, masking, analisi dei dati, ecc).

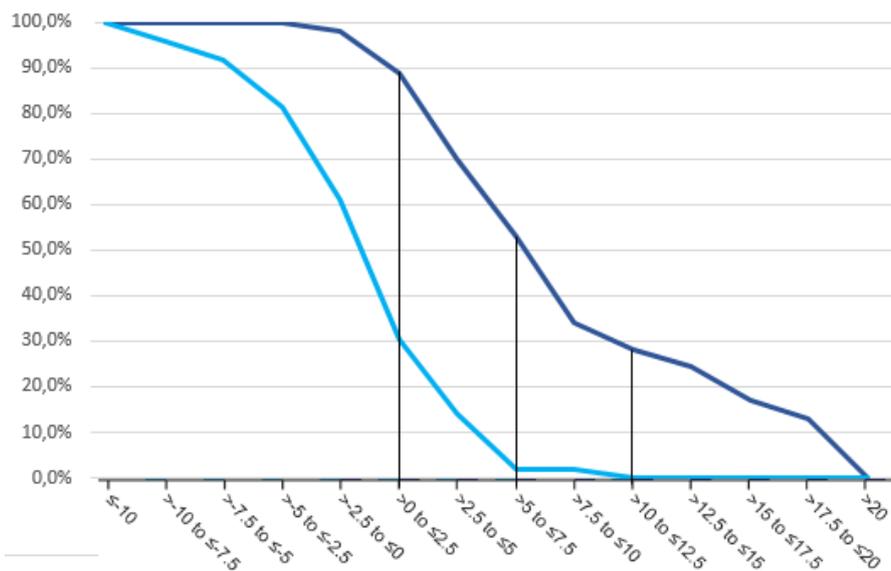
Un approfondimento merita il tipo di analisi eseguita sull'outcome primario. Spesso, e anche in questo caso, viene riportato il confronto tra le medie e i relativi indici di variabilità. Può essere utile, come informazione aggiuntiva, dare al lettore un'idea della proporzione di pazienti migliorati. Gli autori riportano nei materiali supplementare il seguente grafico:



Il grafico ci conferma la netta sensazione di successo della triplice terapia rispetto alla terapia di controllo (che qui chiamiamo "duplice" per semplicità). Forse il grafico seguente può aggiungere qualcosa in termini di semplicità di lettura.



Proporzione di pazienti che superano un certo valore di Δ FEV1



Il grafico permette di apprezzare la proporzione di soggetti che superano una certa soglia di miglioramento. In particolare:

Miglioramento superiore a 0:	88,7% (triplice terapia)	vs	30,6% (duplice)
Miglioramento superiore a 5:	52,8% (triplice terapia)	vs	2,0% (duplice)
Miglioramento superiore a 10:	28,3% (triplice terapia)	vs	0,0% (duplice)

(Sia il che grafico che le proporzioni sono ricavate da elaborazioni personali a partire dal grafico fornito nell'appendice supplementare).

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE

L'articolo di Heijerman e collaboratori, pubblicato sulla rivista *The Lancet* (2019; 394: 1940-1948), riporta i risultati dello studio clinico di fase 3, in doppio cieco e randomizzato, della combinazione di due correttori, tezacaftor ed elexacaftor, con il potenziatore ivacaftor. Questa combinazione è stata approvata ad ottobre dello scorso anno dalla FDA con il nome di Trikafta®. Nello studio in oggetto, Vertex Pharmaceuticals associa al correttore tezacaftor, noto anche come VX-661 e già in uso in combinazione con ivacaftor con il farmaco Symdeko®, un correttore cosiddetto di "seconda generazione", elexacaftor, noto anche come VX-445. I due correttori appartengono a classi chimiche diverse, a differenza di lumacaftor e tezacaftor che contengono un elemento strutturale comune e possono essere considerati membri di una stessa classe chimica. Studi in vitro hanno dimostrato che tezacaftor ed elexacaftor inducono un parziale recupero dell'attività del mutante F508del-CFTR attraverso un diverso meccanismo d'azione. Inoltre, la combinazione dei due correttori produce un incremento nel recupero dell'attività di F508del-CFTR superiore a quello osservato con i singoli composti (Keating et al., *N Engl J Med* 2018; 379: 1612-1620). I risultati dello studio di fase 3 descritti nell'articolo in oggetto appaiono in linea con quanto osservato in vitro, poichè i miglioramenti clinici osservati nei pazienti omozigoti per la mutazione F508del possono essere ricondotti ad un recupero dell'attività di F508del-CFTR superiore a quello osservato con Symdeko®.

La sperimentazione clinica di una combinazione di due correttori, con diverso meccanismo d'azione, ed un potenziatore può essere considerata come il punto d'arrivo di diversi studi in vitro pubblicati a partire dall'inizio dello scorso decennio. Tali studi mostravano come un recupero significativo dell'attività di F508del-CFTR fosse possibile solo intervenendo simultaneamente su più di una delle cause della destabilizzazione della struttura della proteina CFTR, e quindi della sua ridotta funzionalità, indotta dalla mutazione F508del (Rabeh et al., *Cell* 2012; 148: 150-163; Mendoza et al., *Cell* 2012; 148: 164-174). Alcuni lavori avevano posto le basi per una possibile applicazione terapeutica di quelle acquisizioni dimostrando che specifiche combinazioni di due correttori portavano ad un più elevato recupero della funzionalità di F508del-CFTR rispetto ai singoli composti (Pedemonte et al., *Am J Physiol* 2010; 298: C866-C874; Okiyoneda et al., *Nat Chem Biol* 2013; 9: 444-454).

Gli studi di diversi gruppi accademici in quell'ambito sono stati affiancati dalla ricerca industriale, della quale Vertex Pharmaceuticals è stata l'attore principale e, finora, unico in termini di farmaci portati sul mercato. In genere, molto poco di quanto viene fatto in ambito di ricerca di nuovi farmaci nell'industria viene pubblicato sotto forma di articoli scientifici su riviste internazionali. L'attività di ricerca nell'industria farmaceutica può essere invece più efficacemente seguita attraverso le domande di brevetto depositate.

Per quanto attiene alla ricerca di correttori di F508del-CFTR, Vertex ha depositato molte domande di brevetto. Da un'analisi di tali domande si può, in parte, ricostruire l'evoluzione che ha portato a Trikafta. La prima domanda di brevetto che rivendica la classe di correttori a cui appartiene lumacaftor fu depositata alla fine del 2005 (WO2007/056341; le domande di brevetto sono pubblicate dopo 18 mesi dal deposito), mentre la domanda di brevetto nella quale viene rivendicato tezacaftor fu depositata alla fine del 2007 (US2009/0131492). A queste iniziali domande ne sono seguite molte altre, sempre più specifiche e mirate a proteggere, in maniera sempre più ampia, sia lumacaftor che tezacaftor. E' ipotizzabile che a seguire le acquisizioni di letteratura sulla possibilità di ottenere un più elevato recupero della funzionalità di F508del-CFTR mediante combinazione di due correttori, o in maniera concomitante alle ricerche che hanno portato a tali acquisizioni, Vertex abbia sviluppato un programma mirato alla scoperta di correttori di "seconda generazione" da utilizzare in combinazione con lumacaftor o tezacaftor.

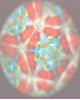
I risultati di tale ricerca, dal punto di vista delle molecole, appaiono essersi concretizzati con il deposito di una domanda di brevetto nell'ottobre 2014 (US2016/0095858) nella quale Vertex rivendica composti con una struttura chimica molto diversa da quella di lumacaftor e tezacaftor. La formula generale dei composti rivendicati è molto ampia e, tra gli esempi descritti, viene riportato il correttore di seconda generazione VX-440 (noto anche come olacaftor). I composti di quella domanda di brevetto vengono già rivendicati in combinazione con lumacaftor e ivacaftor, e anche in combinazione con tezacaftor e ivacaftor. A questa domanda di brevetto ne seguono altre nelle quali vengono specificamente rivendicati elexacaftor e VX-659 (noto anche come bamacaftor). E' interessante notare come Vertex arrivi a diverse molecole ritenute particolarmente interessanti dal punto di vista della loro attività in vitro, tanto da portarle alla sperimentazione clinica. Tali molecole sono: VX-152, VX-440, VX-445 (elexacaftor) e VX-659. Dal punto di vista della struttura chimica, VX-440, VX-445 e VX-659 sono accomunati da un gruppo che mima un acido carbossilico. Elexacaftor e VX-659 sono i composti più simili tra loro come struttura chimica. La struttura di VX-152 non è stata rilasciata da Vertex.

I quattro composti sopra riportati, dopo gli studi di fase 1, sono stati testati in studi di fase 2 su pazienti omozigoti per la mutazione F508del, e su pazienti eterozigoti aventi una mutazione F508del e una cosiddetta "minimal function mutation" in combinazione con tezacaftor ed ivacaftor. I primi risultati degli studi clinici di fase 2 su VX-152 e VX-440 in pazienti F508del omozigoti (comunicato stampa Vertex, luglio 2017) mostrarono un miglioramento della ppFEV₁ di 7,3 punti percentuali dopo 2 settimane di trattamento con VX-152, e di 9,5 punti percentuali dopo 4 settimane di trattamento con VX-440. La diminuzione media della concentrazione di ione cloruro nel sudore fu di 20,9 mmol/L per VX-152 e di 31,3 mmol/L per VX-440. Il dosaggio e le modalità di somministrazione di VX-152 nello studio su pazienti F508del omozigoti erano le seguenti: VX-152 200 mg (ogni 12 ore), tezacaftor (100 mg al giorno) e ivacaftor (150 mg ogni 12 ore), mentre nel caso di VX-440 erano 600 mg di VX-440 (ogni 12 ore), tezacaftor (50 mg ogni 12 ore) e ivacaftor (300 mg ogni 12 ore). Sia VX-152 che VX-440 furono abbandonati dopo lo studio di fase 2.

I risultati dello studio clinico di fase 2 di VX-659 e di elexacaftor in combinazione con tezacaftor (100 mg al giorno) e ivacaftor (150 mg ogni 12 ore) sono stati pubblicati a ottobre 2018 (Davies et al., *N Engl J Med* 2018; 379: 1599-1611; Keating et al., *N Engl J Med* 2018; 379: 1612-1620). I dati mostrarono un miglioramento del ppFEV₁ di 9,7 punti percentuali dopo 4 settimane di trattamento con VX-659 (400 mg una volta al giorno), e di 11,0 punti percentuali dopo trattamento con elexacaftor (200 mg una volta al giorno). La diminuzione media della concentrazione di ione cloruro nel sudore fu di 42,2 mmol/L per VX-659 e di 39,6 mmol/L per elexacaftor. Tali risultati rappresentarono un consistente miglioramento rispetto a quanto osservato con la combinazione tezacaftor-ivacaftor, per i quali non ci fu variazione significativa della ppFEV₁ mentre la diminuzione massima di ione cloruro nel sudore fu di 3,0 mmol/L.

Sulla base degli incoraggianti risultati di fase 2, sia elexacaftor che VX-659 furono avanzati a studi di fase 3 (Taylor-Cousar et al., *ERJ Open Res* 2019; 5:00082-2019). I risultati positivi di tali studi su elexacaftor hanno portato alla registrazione della tripla combinazione Trikafta®. Studi clinici di fase 3 con VX-659 sono ancora in corso e nessun risultato è stato finora riportato in letteratura. Non è da escludere che, a fronte di eventuali risultati positivi anche per la combinazione di VX-659 con tezacaftor e ivacaftor, Vertex non decida di procedere alla registrazione di una seconda tripla combinazione di modulatori di CFTR.

Tiziano Bandiera, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova
(tiziano.bandiera@iit.it)



SIDE LYING DURING NEBULIZATION CAN SIGNIFICANTLY IMPROVE APICAL DEPOSITION IN HEALTHY ADULTS AND ADULTS WITH MILD CYSTIC FIBROSIS LUNG DISEASE: A RANDOMIZED CROSSOVER TRIAL.

Dentice RL, Elkins MR, Verschuer J, Eberl S, Dwyers G, Bye PTP

BMC Pulm Med 2019; 19(1):128

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Questo lavoro, pubblicato su BMC Pulmonary Medicine da un gruppo australiano, ha avuto come obiettivo quello di verificare quanto la posizione sul fianco laterale durante la nebulizzazione possa influenzare la deposizione di un farmaco erogato per via aerosolica in termini di quantità e distribuzione nelle diverse aree del polmone rispetto alla posizione seduta, e se tale deposizione sia influenzata dal grado di severità del danno polmonare.

Si tratta di uno studio randomizzato di cross-over che ha coinvolto 39 soggetti adulti: 13 soggetti sani, 13 soggetti con Fibrosi Cistica (FC) con malattia polmonare lieve ($FEV1\% > 80\%$) e 13 soggetti con FC con malattia polmonare avanzata ($FEV1\% < 80\%$). Ad ogni paziente in sequenza randomizzata (in 2 giorni differenti, intervallati da almeno un giorno di wash-out) sono stati somministrati 4 ml di radioaerosol nebulizzato in posizione seduta per 20 minuti o in posizione distesa alternativamente sui due fianchi ad intervalli di 2 minuti per 20 minuti.

In posizione seduta la deposizione polmonare totale e l'uniformità di deposizione non si sono mostrate significativamente differenti nei 3 diversi gruppi, al variare della postura. Invece la deposizione polmonare del radioaerosol è risultata significativamente più bassa nelle sedi apicali rispetto al resto del polmone in tutti i partecipanti (Figura 1). La posizione distesa su un fianco incrementa significativamente la deposizione apicale nei giovani adulti sani (MD 13%; 95% CI 7-19) e nei pazienti con malattia polmonare lieve (MD 4% 95% CI 1 -7), ma non nei pazienti con malattia polmonare avanzata (Figura 2). Gli autori concludono affermando che la nebulizzazione in posizione distesa su un fianco incrementa la deposizione apicale nei pazienti sani e con malattia polmonare lieve senza decrementare la complessiva deposizione del farmaco.

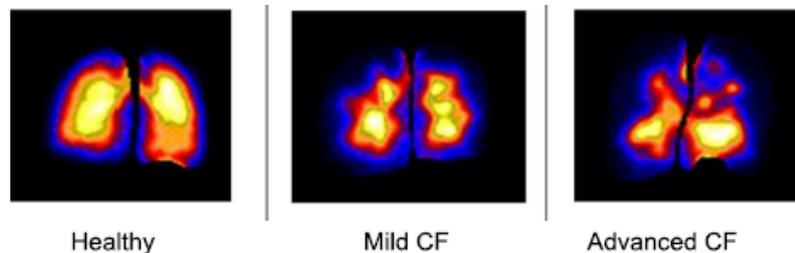


Figura 1 - Scansioni rappresentative della deposizione del farmaco in posizione seduta nei 3 gruppi in esame

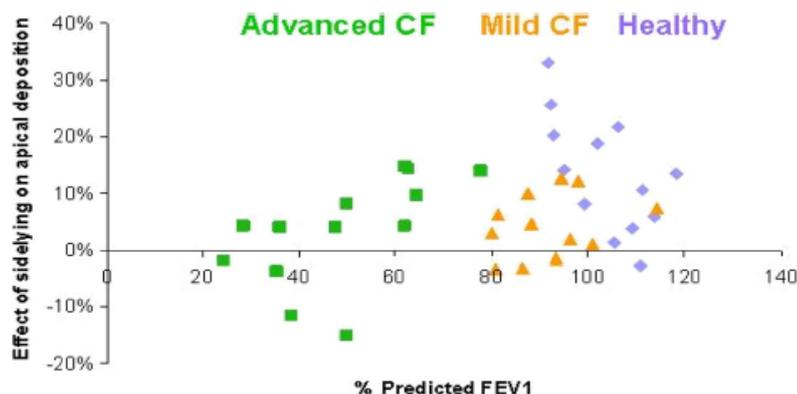


Figura 2 - Modifiche della deposizione apicale del farmaco in risposta al passaggio dalla posizione seduta a quella laterale sul fianco durante la nebulizzazione.

COMMENTO DEL CLINICO

Il lavoro in esame fornisce degli spunti di riflessione interessanti in merito alla scelta della corretta posizione da assumere durante la nebulizzazione dei farmaci inalatori. I risultati di questo studio di cross-over, dove ogni soggetto è controllo di se stesso, evidenziano che in tutti e tre i gruppi analizzati la deposizione totale del farmaco inalato non viene inficiata dalla posizione laterale sul fianco. Tale deposizione, come atteso, è più elevata nei soggetti con malattia polmonare lieve rispetto a quelli con malattia polmonare avanzata ma sorprendentemente lo è anche rispetto ai soggetti sani a testimonianza della familiarità con le terapie inalatorie dei soggetti affetti da Fibrosi Cistica rispetto agli individui sani. Lo studio rileva inoltre che la posizione sul fianco permette di ottenere una maggiore deposizione del farmaco a livello apicale rispetto alla posizione seduta. Tale incremento raggiunge la significatività statistica nel gruppo di soggetti sani e dei pazienti con FC con malattia polmonare lieve, ma non nei pazienti con malattia polmonare avanzata dove la variabilità di risposta risulta essere molto più ampia.

Il lavoro in esame presenta come principale limite l'esiguo numero di pazienti trattati per ogni gruppo. Gli autori avevano già dimostrato in un lavoro precedente che la scelta della posizione distesa, in cui si alternano i due fianchi ogni 2 min, non aumenta il tempo totale di nebulizzazione e permette un'equa distribuzione ad entrambi i polmoni (Dentice et al. BMC Pulm Med 2018). Come gli stessi autori dichiarano, gli effetti di tale scelta andrebbero verificati con studi longitudinali. In termini di ricadute cliniche i risultati di questo studio potrebbero supportare il fisioterapista ed il medico nella scelta della modalità di nebulizzazione più adatta ad ogni singolo paziente. Il candidato ideale sembrerebbe essere il paziente con Fibrosi Cistica e malattia polmonare lieve in cui si voglia raggiungere una maggiore deposizione del farmaco in sede apicale, ad esempio per una localizzazione in tale sede della malattia (addensamenti/atelettasie). In un approccio di condivisione delle scelte terapeutiche con il paziente rimane però di fondamentale importanza verificare la preferenza di posizione del paziente stesso, al fine di ottenere la massima aderenza e l'ottimizzazione dei tempi di nebulizzazione.

Antonella Tosco, CRR Fibrosi Cistica Pediatrico, Napoli
(antonellatosco@gmail.com)

IL PARERE DEL METODOLOGO

Questo originale trial randomizzato con disegno crossover presenta parecchi punti positivi e una particolare semplicità di esecuzione. Come è noto il vantaggio dei disegni crossover consiste nel poter limitare il numero di pazienti da arruolare, in quanto ogni paziente viene trattato con i diversi trattamenti proposti (due in questo caso), fungendo così anche da controllo di se stesso.

Purtroppo, per un lettore medio credo sia parecchio complicata la parte riguardante l'analisi dei dati. Riporto qui la traduzione di questa sezione

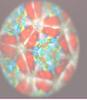
“La mappa tridimensionale dei campi polmonari è stata suddivisa in volumi unitari (voxel).

*È stata calcolata la quantità di radioattività in ciascun voxel. La **frazione di deposizione** è stata calcolata come la quantità di radioattività nei campi polmonari divisa per la quantità di radioattività nel nebulizzatore prima dell'inalazione, con correzione del decadimento radioattivo. **La deviazione standard della radioattività attraverso tutti i voxel entro i margini dei campi polmonari è stata utilizzata come indice di variabilità del modello di deposizione per ciascun partecipante.** Valori più bassi rappresentano una migliore uniformità di deposizione.*

*Il rapporto deposizione apicale / deposizione non apicale della radioattività è stata calcolata come numero medio di conteggi per voxel nel terzo apicale del campo polmonare diviso per il numero medio di conteggi per voxel nei due terzi basali del campo polmonare. **L'outcome primario era l'indice di variabilità sopra descritto.** I nostri dati dalle scansioni di deposizione iniziale in studi ripetuti sulla clearance muco-ciliare in partecipanti sani indicano che **la deviazione standard dell'indice di uniformità è 0,18 [18].** In assenza di una soglia esistente, abbiamo assunto che un **miglioramento del 15% dell'indice di uniformità sarebbe stata la differenza minima** per considerare utile la tecnica di inalazione stando su un lato. Adottando un livello di significatività di 0,05 e una potenza dell'80%, è stato determinato, utilizzando un calcolatore commerciale per la determinazione delle dimensioni campionarie che erano necessari 13 soggetti in ciascuno dei tre gruppi”.*

A parte l'utilizzo di diversi termini (“indice di variabilità”, “indice di uniformità”), sembra di capire che verrà considerato significativo un valore $< 0,153$ (il 15% di 0,18 è $= 0,027$, dunque $0,18 - 0,027 = 0,153$). Oppure che l'indice, di cui non si dà un valore medio, ha una deviazione standard $= 0,18$? Appare pertanto poco controllabile il calcolo di n, anche in considerazione del fatto che per gli studi crossover tale calcolo implica anche una stima della correlazione tra valori assunti entro soggetti dai due trattamenti saggiati.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)



IL COMMENTO DELLO SPECIALISTA

La terapia aerosolica viene usata in maniera sempre più estesa anche in caso di patologie non polmonari con la finalità di somministrare sostanze (farmaci, vaccini, ormoni ecc.) direttamente nelle vie aeree. Per quello che riguarda in maniera più specifica la patologia respiratoria, la via inalatoria è utilizzata sia nell'emergenza quando si verificano episodi acuti ad esempio negli attacchi d'asma, sia nella terapia domiciliare a lungo termine in caso di malattie croniche di tipo ostruttivo, quali ad esempio la FC.

L'aerosolterapia sfrutta le proprietà dei tessuti del sistema respiratorio per consentire un rapido ingresso nel circolo ematico delle sostanze medicinali: tale processo avviene in maniera molto rapida data l'enorme estensione delle vie respiratorie e dell'epitelio polmonare. I vantaggi della terapia inalatoria consistono essenzialmente in: a) richiesta di piccole quantità di farmaco per prevenire o curare i sintomi e le malattie; b) rapida ed efficace attività terapeutica; c) effetti collaterali nettamente inferiori rispetto a quelli prodotti dalla somministrazione sistemica.^{1,2}

L'efficacia della terapia inalatoria dipende, in larga misura, dalla quantità di farmaco che si deposita nelle vie aeree e nei polmoni e dalla sua distribuzione all'interno dell'albero tracheobronchiale e dei polmoni. Col termine di *deposizione* s'intende la quantità di aerosol che dopo l'erogazione raggiunge le vie aeree (1, 2).

I meccanismi di deposizione delle particelle di un aerosol nell'apparato respiratorio sono essenzialmente rappresentati dall'impatto inerziale, dalla sedimentazione o precipitazione e dalla diffusione (1, 2).

- *Deposizione per impatto inerziale*

L'inerzia è la proprietà della materia di resistere ai tentativi di cambiamento del suo moto. A causa dell'inerzia un corpo, non sottoposto all'azione di forze esterne, mantiene il suo stato di quiete o, se è in moto, continua a muoversi in linea retta e con velocità costante. Nelle vie aeree il flusso dell'aria subisce continue variazioni di moto dovute non solo alla progressiva decelerazione dalla bocca alle zone centrali ma anche ai continui cambiamenti di direzione che si verificano a livello delle biforcazioni delle vie respiratorie (1, 2). Questo fenomeno dipende in maniera proporzionale da:

- dimensioni e densità delle particelle;
- velocità del flusso d'aria che trasporta le particelle
- ampiezza dell'angolo descritto dal flusso d'aria a livello delle biforcazioni bronchiali.

Ne deriva che la deposizione per impatto inerziale riguarda particelle con dimensioni maggiori di 10 µm, ed avviene soprattutto a livello oro-faringeo e nelle vie aeree prossimali dove la velocità di flusso è elevata e sono presenti ampi angoli di variazione nel decorso delle vie aeree.

- *Deposizione per sedimentazione*

Questo meccanismo di deposizione non è influenzato dalle variazioni di flusso aereo ma dipende dalla forza di gravità e riguarda particelle di dimensioni e densità comprese tra 1 e 5 µm, quindi circa l'80% delle particelle aerosolizzate. Si verifica nelle vie respiratorie di medio calibro e nelle vie aeree distali (1, 2).

- *Deposizione per diffusione*

Questo meccanismo di deposizione avviene a livello delle vie aeree più periferiche dove il flusso aereo è nullo e le particelle si muovono in tutte le direzioni per effetto di un movimento casuale definito "browniano". Dato che lo spazio percorso per diffusione è direttamente proporzionale al coefficiente di diffusione che a sua volta è inversamente proporzionale al diametro delle particelle, questo meccanismo di deposizione interessa le particelle di dimensioni inferiori a 1 µm, mentre non è influenzato dalla loro densità (1, 2).

La *distribuzione* di un aerosol all'interno dell'albero tracheobronchiale e nei polmoni è influenzata da vari fattori, sia legati alle caratteristiche dell'aerosol (ad es. dimensioni e densità delle particelle, igroscopicità) sia a fattori legati alle caratteristiche del paziente (modalità di inalazione, stato di pervietà delle vie aeree)(1). Un'elevata deposizione polmonare con omogenea distribuzione tra vie aeree e polmone può essere ottenuta con aerosol caratterizzati da un'elevata percentuale di particelle di piccole dimensioni (cosiddette *extrafine*). È stato dimostrato che l'uso di aerosol *extrafine* determina una migliore risposta clinica rispetto ad aerosol più tradizionali (3).

Uno dei principali fattori che influenza la deposizione polmonare e la distribuzione di un aerosol generato da un nebulizzatore è rappresentato dal pattern respiratorio del paziente (1). È noto che il pattern respiratorio influisce particolarmente sulla deposizione di aerosol nel tratto respiratorio più periferico. Bassi flussi inspiratori e bassa frequenza respiratoria promuovono la deposizione di aerosol nelle vie aeree inferiori, mentre le frequenze più elevate aumentano la quantità di particelle che si depositano nell'orofaringeo e nelle vie aeree superiori. Allo stesso modo, il volume di aria inspirata può influenzare la quantità e la profondità di deposizione delle particelle nelle vie aeree inferiori (1). Generalmente, nel caso di aerosol prodotti da nebulizzatori è consigliato di assumere la posizione seduta mantenendo un respiro costante alternato da atti respiratori più profondi (2). Tuttavia, con particelle di dimensioni uguali, la deposizione polmonare è maggiore nelle regioni basali del polmone rispetto a quelle apicali (4). Questo ha portato ad ipotizzare che una variazione della postura – da seduta a sdraiato su un fianco e sull'altro in maniera alternata - durante l'inalazione di un aerosol potesse migliorare la distribuzione apicale di un aerosol senza modificarne in maniera significativa la deposizione totale nel polmone. I risultati ottenuti da Dentice e collaboratori confermano questa ipotesi ed ampliano i risultati di precedenti studi dello stesso gruppo di ricerca che hanno mostrato come il tempo di inalazione di un aerosol non fosse modificato da variazioni nella postura assunta da un soggetto mentre inala un aerosol generato da un nebulizzatore.

Lo studio di Dentice presenta, tuttavia, delle limitazioni: nonostante la significatività statistica, l'aumento (+4%) di deposizione polmonare nelle zone apicali del polmone potrebbe rivestire scarso valore clinico. Inoltre, non è noto se l'inalazione di aerosol in posizione distesa su di un lato e sull'altro in maniera alternata modifichi l'espettorazione da parte dei pazienti o la



percezione di sintomi respiratori in particolare la dispnea. Inoltre, pazienti con FC più grave non mostrano, rispetto ai pazienti con malattia più lieve, significative variazioni di deposizione polmonare di aerosol inalato su un fianco. Questo risultato potrebbe essere legato ad una maggiore variabilità di deposizione polmonare che caratterizza le fasi più avanzate di malattia.

In conclusione, lo studio dimostra che l'uso di un nebulizzatore in posizione sdraiata su un fianco - posizione preferita da molti pazienti con FC per il maggior confort rispetto alla posizione seduta - non ha un impatto negativo sulla deposizione polmonare di un aerosol. Quindi, consentire ai pazienti con FC una maggiore flessibilità nelle modalità di inalazione di un aerosol, ad esempio utilizzando il nebulizzatore giacendo su un fianco potrebbe migliorare l'aderenza al trattamento dei pazienti senza comprometterne l'efficacia.

Federico Lavorini, Pneumologia e Fisiopatologia Toracopolmonare, Firenze
(federico.lavorini@unifi.it)

Riferimenti bibliografici

1. Lavorini F, Buttini F, Usmani OS. 100 Years of Drug Delivery to the Lungs. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 260:143-159
2. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37:1308-1331
3. Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS. Dilemmas, Confusion, and Misconceptions Related to Small Airways Directed Therapy. *Chest* 2017; 151(6):1345-1355
4. Hoffman W. Regional deposition: deposition models. In *ISAM textbook of Aerosol Medicine. Chapter 2.4, 2018*



GAPS NELLE EVIDENZE SULLE DECISIONI TERAPEUTICHE IN FIBROSI CISTICA: REVISIONE SISTEMATICA

E' stata di recente pubblicata su *Thorax* una revisione sistematica che si pone l'obiettivo di identificare tutti i gaps relativi all'evidenza scientifica sui trattamenti utilizzati in fibrosi cistica (FC)(1). Tali gaps derivano da limiti di vario tipo che caratterizzano gli studi clinici e conseguentemente le revisioni sistematiche e le linee guida su cui si basano i trattamenti approvati in FC, e a causa dei quali le revisioni sistematiche stesse spesso non riescono a fornire solide conclusioni ed evidenze.

Gli autori hanno estrapolato dalla letteratura tutte le revisioni sistematiche e le linee guida sui trattamenti in FC. Sono state incluse sia le Cochrane, considerate per definizione tutte di alta qualità metodologica, mentre delle review non-Cochrane sono state incluse solo quelle giudicate con basso rischio di bias, valutato con uno strumento particolare (ROBIS tool). I gaps di evidenza sui trattamenti FC sono stati definiti come quelle aree nelle quali ci sono informazioni limitate e limitata possibilità dei revisori di fornire conclusioni ed evidenze forti. Le cause di gaps delle revisioni sono state categorizzate in: i) informazioni insufficienti e non precise; ii) rischio di bias; iii) scarsa o incerta consistenza; iv) informazioni non corrette.

Sono state selezionate 73 revisioni sistematiche (che includevano 466 trials e un totale di 23.591 partecipanti) e 21 linee guida. Le revisioni sistematiche coprivano un'ampia varietà di categorie di trattamenti, principalmente terapie respiratorie (55%), seguite da quelle gastroenterologiche (figura 1A). La figura 1B categorizza gli interventi respiratori in base alla tipologia, quelli più rappresentati sono quelli relativi alla terapia antibiotica.

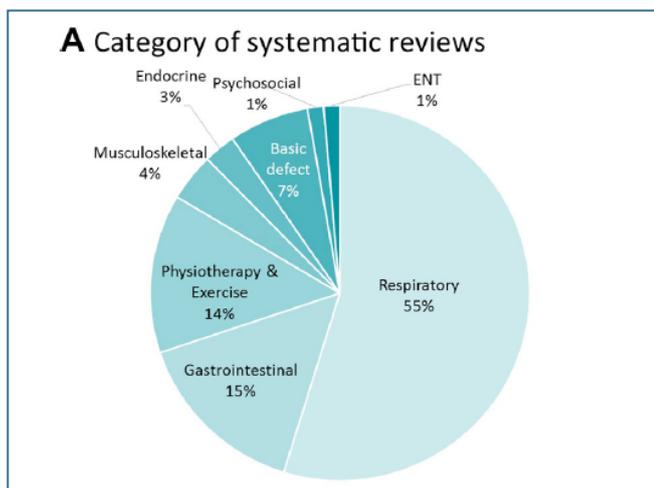
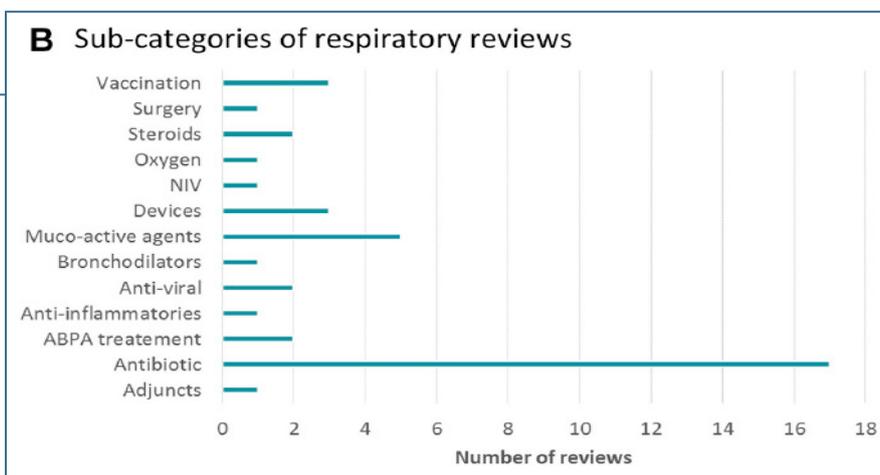


Figura 1A: categorie di trattamenti per i pazienti FC, presi in considerazione nelle revisioni sistematiche; sono indicate le relative percentuali.

Figura 1B: numero di reviews relative alle agli interventi respiratori.



Dall'analisi delle 73 revisioni sistematiche gli autori hanno identificato 30 robuste evidenze che possono supportare le decisioni terapeutiche nei pazienti FC, riportate in *tabella 1*.

Tabella 1: trattamenti per i pazienti FC per i quali ci sono buone evidenze identificati nelle revisioni sistematiche

APPARATO RESPIRATORIO
Terapia antibiotica
C'è evidenza della superiorità dei cateteri venosi percutanei lunghi rispetto a quelli brevi in termini di preferenza dei pazienti e durata del device
Management delle esacerbazioni
La combinazione di antibiotici è più efficace nel migliorare la funzionalità respiratoria nel trattamento delle esacerbazioni respiratorie rispetto alla monoterapia
Pseudomonas aeruginosa
La terapia antibiotica riesce ad eradicare lo pseudomonas aeruginosa dalle vie respiratorie dei bambini con FC
Gli antibiotici inalatori o la loro combinazione con quelli orali è superiore rispetto alla non terapia nel trattamento dell'infezione precoce da pseudomonas aeruginosa
Antibiotici specifici
C'è evidenza della minore nefrotossicità della dose in unica somministrazione della tobramicina in età pediatrica
Non c'è differenza significativa di efficacia nel miglioramento della funzionalità respiratoria o di rischio di ototossicità tra tobramicina in monosomministrazione giornaliera e tobramicina suddivisa in 3 dosi giornaliere
Profilassi antibiotica
La profilassi antibiotica anti-stafilococcica nei primi 6 anni di vita è efficace nel ridurre la percentuale di bambini con colonizzazione delle alte vie respiratorie da parte del battere. La significatività clinica di ciò non è nota
Antibiotici inalatori
Gli antibiotici inalatori migliorano la funzionalità polmonare e riducono la frequenza delle riacutizzazioni respiratorie nei pazienti FC, ma la durata del beneficio non è nota
Infezioni virali
Tutti i tipi di vaccini anti-influenzali utilizzati sono capaci di generare una soddisfacente risposta immunologica nei pazienti FC. Il beneficio clinico di ciò non è noto
Infiammazione
La terapia con azitromicina è associata con un lieve ma significativo miglioramento della funzionalità respiratoria dei pazienti FC dopo 6 mesi di trattamento
L'uso dell'ibuprofene può rallentare il declino della funzionalità respiratoria nei pazienti FC con malattia polmonare lieve
La sospensione degli steroidi inalatori è sicura
Gli steroidi inalatori ad alta dose possono comportare a lungo termine alterazione della crescita nei pazienti FC
C'è alto rischio di effetti collaterali (rallentamento di crescita) con 2 mg/Kg di prednisone orale a giorni alterni
Mucolitici
Se comparata con placebo la terapia con dornase-alfa migliora la funzionalità respiratoria in bambini e adulti con FC e malattia polmonare non severa (trial fino a 2 anni di durata)
Il mannitolo inalatorio (400 mg) migliora la funzionalità respiratoria a 2, 4 e 6 mesi negli adulti FC, che lo tollerano
La soluzione ipertonica salina induce un lieve miglioramento della funzione respiratoria nei bambini di età superiore ai 6 anni dopo 2 e 4 settimane
La soluzione salina ipertonica nebulizzata riduce la frequenza delle riacutizzazioni respiratorie nei pazienti FC di età > 6 anni
Ossigeno
L'ossigenoterapia a breve termine durante il sonno e l'esercizio fisico determina un modesto miglioramento dell'ossigenazione nei pazienti FC ipossiemici ma anche una lieve ipercapnia
L'ossigenoterapia a breve termine nei pazienti FC determina un modesto miglioramento della capacità e della durata dell'esercizio fisico
APPARATO GASTROINTESTINALE
Enzimi pancreatici
I pazienti FC che assumono enzimi pancreatici sotto forma di microsferi a rilascio enterico determinano miglioramento degli outcomes correlati all'intestino (frequenza delle evacuazioni, dolore addominale, steatorrea) rispetto a quelli sotto forma di compresse
Supplementazione nutrizionale
L'uso di supplementi energetici proteici non migliora lo stato nutrizionale di bambini FC moderatamente malnutriti se comparati a consigli alimentari e monitoraggio
In pazienti che usano la supplementazione vitaminica D, i livelli di 25-idrossi vitamina D sono significativamente più alti. Il significato clinico di ciò non è noto
La supplementazione con vitamina E migliora i livelli sierici nei pazienti FC. Il significato clinico di ciò non è noto



FISIOTERAPIA ED ESERCIZIO
Il ciclo attivo della tecnica di respirazione (ACBT) è sovrapponibile alle altre metodiche di fisioterapia respiratoria su outcomes vari, quali preferenza dei pazienti, funzionalità respiratoria, espettorato, saturazione di O ₂ , numero di riacutizzazioni respiratorie
Le tecniche di clearance delle vie aeree hanno effetti a breve termine di aumento dell'espettorazione del muco bronchiale
Gli aerosol a tecnologia "vibrating mesh" e "adaptive aerosol delivery" riducono drasticamente il tempo necessario alla terapia e migliorano la deposizione polmonare del farmaco
L'uso della tecnica fisioterapica PEP comporta una significativa riduzione delle riacutizzazioni respiratorie nei pazienti FC rispetto all'oscillazione ad alta frequenza della parete toracica (VEST)
APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO
Osteoporosi
I bifosfonati orali ed endovenosi aumentano la densità minerale ossea nei pazienti FC
Il dolore osseo severo è comune con l'uso dei bifosfonati endovena
Sistema endocrino
Con l'uso dell'ormone della crescita nei pazienti FC ci sono modesti miglioramenti nel peso, statura e velocità di crescita, massa magra
Correzione del difetto genetico di base
Nei pazienti FC adulti trattati con ivacaftor c'è significativo miglioramento della funzionalità respiratoria, della qualità di vita, del test del sudore e del peso rispetto al placebo
Nei bambini di età > 6 anni con mutazione G551D l'ivacaftor comporta benefici sulla funzionalità respiratoria

Gli autori della revisione hanno identificato 111 gaps. La figura 1C mostra la distribuzione dei gaps nel contesto di diverse categorie, mentre la figura 1D mostra i fattori che li hanno determinati. Nelle 21 linee guida sono stati identificati 74 gaps, che non è stato possibile caratterizzare bene e alla stessa maniera di quelli delle revisioni sistematiche poiché le linee guida non sempre includono le evidenze sottostanti ad ogni raccomandazione.

Oltre l'87% dei 111 gaps identificati nelle revisioni sistematiche erano dovuti alla presenza di pochi studi o nessuno studio sull'argomento. Un piccolo campione in studio ha contribuito al 44% dei gaps, un disegno di studio inappropriato all'11%, limitazioni metodologiche maggiori al 37%, l'incoerenza tra gli studi all'8%, l'errata popolazione inclusa al 5%, l'inadeguata durata dell'intervento al 33%, l'inadeguata durata del follow up al 34%. Fattori correlati all'outcome hanno causato il 32% dei gaps (per esempio outcome non riportati, discrepanze nel tipo di outcome misurati nei vari trials e discrepanze nella modalità di misurazione degli outcomes). Per quanto riguarda i gaps delle linee guida (quelli caratterizzati), il 38% erano dovuti all'assenza o scarsità di studi e molti riportavano "insufficienti evidenze" o "mancanza di evidenze", senza che sia chiaro se questo fosse legato alla mancanza di studi o al numero limitato.

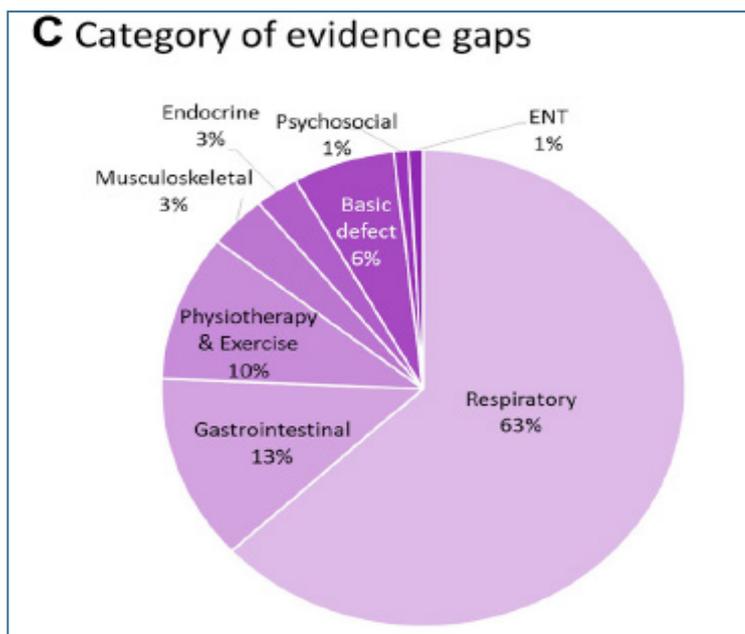
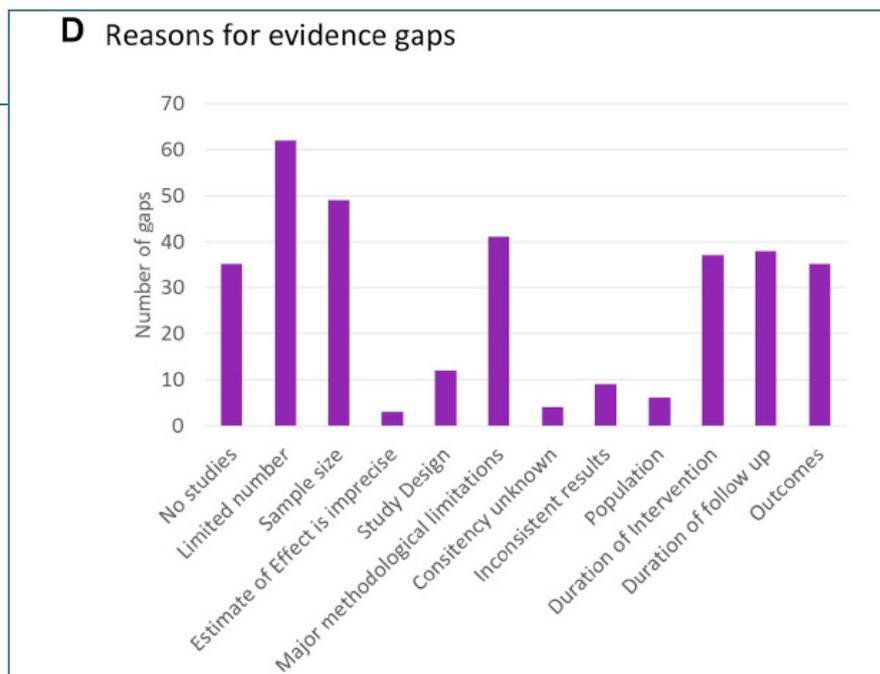


Figura 1C: distribuzione dei gaps in diverse categorie con relative percentuali.

Figura 1D: cause dei gaps identificati nelle revisioni sistematiche e linee guida sulla FC.



DISCUSSIONE E COMMENTO

L'utilità della revisione descritta è quella di identificare tutta una serie di gaps nella ricerca in FC. Questi sono molto variegati e spaziano dall'assenza o carenza di studi a problemi di metodologia dei trials clinici analizzati nelle revisioni sistematiche o presi in considerazione nelle linee guida. La loro conoscenza, comprensione e analisi rappresenta un fondamentale punto di partenza per la pianificazione delle future ricerche, perché fa capire ai ricercatori i campi più rilevanti o carenti in cui la ricerca si deve maggiormente focalizzare, soprattutto in un contesto in cui c'è un limitato pool di pazienti FC includibili negli studi e i fondi per la ricerca sono limitati. Di questi ultimi è stato rilevato che solo il 14% era stato fornito dai governi, mentre il 27% proveniva dalle aziende farmaceutiche e il 31% da beneficenza.

Ad oggi il numero di gaps continua ad eccedere la capacità della comunità di ricerca, i fondi disponibili e il numero di pazienti FC eleggibili per gli studi. Quindi è fondamentale stabilire delle priorità, concentrarsi su studi che vadano a esplorare gli argomenti prioritari, per i quali ci sono meno evidenze, più incertezze e più gaps, e quelli più rilevanti per i pazienti. Si devono fare in pratica studi pragmatici e con una metodologia che deve essere ottimale, rispettando criteri ben definiti. Se per studiare gli aspetti prioritari del trattamento in FC fosse necessario, si potrebbe anche ricorrere a studi diversi dai trials clinici randomizzati, sebbene questi rappresentino il gold standard, in particolare per terapie molto rilevanti quali quelle con correttori e potenziatori del CFTR. Ad esempio, utili potrebbero essere anche studi crossover (per bypassare il problema del numero di pazienti FC eleggibili), oppure gli studi post-marketing.

Conoscere e capire gli errori del passato e gli attuali gaps in questo contesto diventa fondamentale per rendere le future evidenze in FC meno carenti. Potrebbe essere utile, per il raggiungimento di questi obiettivi, incoraggiare la cooperazione tra ricercatori e comunità FC nell'elaborazione dei progetti di ricerca, proprio per assicurare maggiormente la loro aderenza al principio della priorità.

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

Riferimenti bibliografici

- Rowbotham NJ, Smith S, Prayle AP, et al. Gaps in the evidence for treatment decisions in cystic fibrosis: a systematic review. *Thorax* 2019; 74:229-236

CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: M. Conese



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.

In questo numero di Orizzonti, la Capsula del Tempo propone un intervento del Dott. Onofrio Laselva, uno dei tanti ricercatori italiani che si stanno facendo valere all'estero. Il Dott. Laselva è infatti da circa tre anni assunto con un contratto da ricercatore presso il Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Hospital for Sick Children di Toronto in Canada, nel laboratorio di C.E. Bear. Il Dott. Laselva ha anche svolto un periodo di studio e di ricerca presso l'Università di Lisbona (Portogallo), laboratorio di M.D. Amaral. I suoi principali interessi sono rappresentati dall'analisi del meccanismo d'azione di farmaci modulatori della proteina CFTR e dalla messa a punto di modelli con cellule di pazienti, con mutazione F508del e mutazioni rare, allo scopo di una terapia personalizzata della fibrosi cistica. L'obiettivo del lavoro qui discusso è proprio quello di verificare la correlazione tra un modello organoide ottenuto da biopsie rettali e i parametri clinici, come FEV1 e concentrazione di cloro nel sudore in seguito alla somministrazione in vitro ed in vivo di farmaci modulatori in pazienti eterozigoti F508del/S1251N o F508del/mutazioni rare. Se questi interessanti risultati venissero confermati da altri laboratori esperti in biologia cellulare, su un ampio spettro di mutazioni, gli organoidi rettali potrebbero rappresentare un modello in vitro per comprendere la predittività dell'efficacia in vivo dei modulatori della proteina CFTR.

Massimo Conese

UTILIZZO DEGLI ORGANOIDI RETTALI PER PREDIRE LA RISPOSTA IN VIVO AI FARMACI MODULATORI DELLA CFTR

RECTAL ORGANOIDS ENABLE PERSONALIZED TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS

Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, Kruisselbrink E, Dekkers JF, de Winter-de Groot KM, Arets HGM, Marck-van der Wilt REP, Dijkema JS, Vanderschuren MM, Houwen RHJ, Heijerman HGM, van de Graaf EA, Elias SG, Majoor CJ, Koppelman GH, Roukema J, Bakker M, Janssens HM, van der Meer R, Vries RGJ, Clevers HC, de Jonge HR, Beekman JM, van der Ent CK.

Cell Rep. 2019 Feb 12; 26(7):1701-1708.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2019.01.068

La medicina personalizzata, mediante l'identificazione di specifiche terapie per il singolo paziente, ha cercato di superare la variabilità di risposta ai farmaci e si occupa di predire la responsività a determinate terapie. Ad esempio, fino ad oggi, la terapia oncologica era stabilita sulla base di parametri diagnostici quali il tipo cellulare, le dimensioni, la presenza di linfonodi regionali o di metastasi a distanza. I trials clinici per le terapie del cancro comprendono studi effettuati su grandi numeri di pazienti, tuttavia solo recentemente questi studi hanno preso in considerazione la variabilità del profilo genetico dei singoli individui all'interno di una popolazione. Conoscere il profilo molecolare del tumore è fondamentale per ottenere i benefici della medicina personalizzata. In particolare, si parla di terapie a bersaglio molecolare le quali mirano a particolari marcatori diagnostici rilevati nei campioni biologici prelevati dal paziente. Un esempio di terapia a bersaglio molecolare è quello relativo

al tumore della mammella. Il farmaco Trastuzumab risulta efficace nei tumori della mammella solo se esprimono la molecola HER2 (recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano).

Questo nuovo approccio terapeutico è, al momento attuale, utilizzato anche per la Fibrosi Cistica (FC). Nell'ultima decade, la ricerca scientifica ha individuato molecole in grado di correggere specifici difetti della proteina CFTR mutata. In particolare "correttori", molecole in grado di ripristinare il processamento della proteina mutata, e "potenziatori", molecole che incrementano l'attività del canale permettendo il passaggio degli ioni cloruro e acqua necessari ad idratare le superficie delle vie respiratorie. Finora, sono state approvate dalla FDA (Food and Drug Administration) 3 terapie farmacologiche che correggono i difetti molecolari indotti dalla mutazione più frequente della proteina CFTR, ovvero la delezione della fenilalanina in posizione 508 (F508del). Tali terapie sono: ORKAMBI™ (associazione di lumacaftor – correttore - ed ivacaftor – potenziatore -), SYMDEKO™ (tezacaftor – correttore - ed ivacaftor) ed infine TRIKAFTA™ (elexacaftor – correttore -, tezacaftor ed ivacaftor).

ORKAMBI™ è stata la prima combinazione farmacologica ad essere approvata. La dimostrazione che l'effetto di ORKAMBI™ sia modesto e variabile da paziente a paziente [1] ha indotto a studiare le basi della variabilità della risposta *in-vitro* ai modulatori nei campioni biologici prelevati da pazienti FC (esempio organoidi intestinali, cellule bronchiali oppure cellule nasali [2-4]). Recentemente, Berkers e collaboratori [5], hanno studiato l'effetto dei modulatori della CFTR in 25 pazienti FC sia *in-vitro* (utilizzando gli organoidi rettali) che *in vivo*. 15 pazienti presentavano in eterozigosi una mutazione che risponde al trattamento con ivacaftor (S125I). 13 di questi pazienti, prima del trattamento con ivacaftor, avevano ricevuto una combinazione di alimenti contenenti curcumina e genisteina come possibili potenziatori della CFTR. Gli altri 9 pazienti, erano eterozigoti con almeno una mutazione rara (G1249R, G461R, R334W, R764X, R553X). La mediana dell'età dei pazienti studiati era di circa 15.5 anni (range 10-36), mentre il volume espiratorio massimo nel primo secondo, espresso in percentuale del predetto (ppFEV₁), un indice della funzionalità respiratoria, era compreso tra 59.5 e 94.5. Inoltre tali pazienti presentavano una concentrazione del cloruro nel sudore tra 65.5 e 91 mmol/L.

In questo lavoro, gli autori hanno studiato l'effetto di ivacaftor ed ORKAMBI™ *in vitro* negli organoidi rettali. Tali organoidi sono costituiti da cellule staminali adulte prelevate dal paziente FC mediante biopsia rettale e successivamente coltivate in laboratorio fino a 6 mesi. In particolare, il gruppo di ricerca diretto da Jeffrey Beekman, ha creato una bio-banca di organoidi rettali che possono essere inviati in diversi centri di ricerca per testare nuovi modulatori della CFTR.

In vitro, l'attività della CFTR dopo il trattamento con ivacaftor o ORKAMBI™, viene misurata mediante il cosiddetto "swelling", ovvero il rigonfiamento dovuto all'ingresso di ioni ed acqua all'interno del lume dell'organoide dopo l'attivazione della CFTR con forskolina +/- ivacaftor, genisteina o curcumina. Gli autori hanno dimostrato una buona correlazione dell'attività della CFTR misurata dopo il trattamento farmacologico negli organoidi con i parametri clinici: in particolare è stata dimostrata una buona correlazione con l'incremento del ppFEV₁ ($r=0.61$, $p=0.003$), e con la riduzione della concentrazione di cloruro nel sudore (SCC) ($r=-0.762$, $p<0.001$). Pertanto, la correlazione della risposta dei farmaci *in-vitro* negli organoidi con i due parametri clinici (ppFEV₁ e SCC) evidenzia l'utilità degli organoidi come un modello pre-clinico per l'identificazione dei modulatori della CFTR ai quali il paziente risponde. In effetti, lo studio statistico ha poi rivelato che l'accuratezza con cui si poteva predire la responsività ai trattamenti a partire dal dato di "swelling" degli organoidi rettali era da buona ad eccellente, il che promette bene nel poter distinguere i "responder" dai "non responder".

Nonostante questa interessante correlazione nonché capacità predittiva, bisogna considerare diversi fattori limitanti: per esempio, gli organoidi di pazienti con differente attività di base della CFTR, potrebbero richiedere diverse condizioni di trattamento per ottenere migliori valori predittivi (per esempio una diversa concentrazione della forskolina). Inoltre, rimane difficile stimare la concentrazione del farmaco da utilizzare nei saggi funzionali che possano riflettere in modo ottimale quella utilizzata *in vivo*. Ad esempio per quanto riguarda la curcumina e la genisteina, di cui non sono note le concentrazioni *in vivo*, un sovradosaggio di tali molecole *in-vitro* potrebbe indurre una sopravvalutazione del loro potenziale effetto *in vivo*. È evidente che uno studio ad ampio spettro per i vari trattamenti con i modulatori della CFTR è necessario per definire in modo più preciso come i saggi *in-vitro* su organoidi possano essere predittivi di benefici a lungo termine nei singoli pazienti.

Nonostante questi fattori limitanti, l'utilizzo degli organoidi rettali come modello per lo screening farmacologico potrebbe fornire un utile approccio economico per incrementare l'accesso al trattamento dei pazienti FC e ottimizzare il rapporto rischio-beneficio e costo-efficacia dei trattamenti.

Questo studio è il primo esempio di come i test *in-vitro* che utilizzano gli organoidi rettali di pazienti FC, possano esser usati per prevedere ed ottimizzare i benefici farmacologici per il singolo paziente. Poiché recentemente è stato approvato TRIKAFTA™ come terapia farmacologica per pazienti omozigoti o eterozigoti per la F508del [4], gli organoidi potrebbero esser utilizzati per studiare l'efficacia di questa combinazione farmacologica nei pazienti con mutazioni rare.

In conclusione, gli autori hanno dimostrato che gli organoidi possono esser utilizzati per la medicina personalizzata per i pazienti affetti da Fibrosi Cistica.

Onofrio Laselva
(onofriolaselva@gmail.com)



Riferimenti bibliografici

1. Wainwright CE, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373:220-231
2. Brewington JJ, et al. Brushed nasal epithelial cells are a surrogate for bronchial epithelial CFTR studies. *JCI Insight* 2018; 3(13)
3. Dekkers JF, et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med* 2013; 19:939-945
4. Pranke IM, et al. Correction of CFTR function in nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients predicts improvement of respiratory function by CFTR modulators. *Sci Rep* 2017; 7:7375
5. Berkers G, et al. Rectal organoids enable personalised treatment of cystic fibrosis. *Cell Rep* 2019; 26:1701-1708 e3



NOVITÀ DALLA SIFC

PRESENTE E FUTURO DEI MODULATORI DI CFTR

La fibrosi cistica (FC) è causata da mutazioni che determinano la perdita di funzione della proteina CFTR, con attività di canale anionico per il cloruro e il bicarbonato (cioè una proteina che permette il passaggio di questi anioni da un lato all'altro delle membrane cellulari).

Negli ultimi anni la ricerca di nuovi approcci terapeutici per la FC si è orientata verso l'identificazione di composti chimici in grado di recuperare la funzione della CFTR mutata, conosciuti con il nome di modulatori di CFTR. I modulatori di CFTR rappresentano un gruppo eterogeneo di composti, che agiscono in modi diversi, a seconda del difetto che devono correggere. In molti casi, le mutazioni causano l'assenza o la sostituzione di uno solo dei 1480 aminoacidi che compongono CFTR, determinando la perdita di funzione della proteina attraverso meccanismi diversi. In molti casi, inoltre, le mutazioni causano più di un difetto, quindi agendo con più meccanismi. In questi casi, le mutazioni dovranno essere trattate per mezzo di associazioni di vari tipi di modulatori di CFTR, che esercitano ognuno un'azione diversa sulla proteina difettosa. Sulla base del "difetto principale", le mutazioni possono essere raggruppate in "classi" (1, 2), ognuna delle quali avrà un possibile trattamento farmacologico (Figura 1).

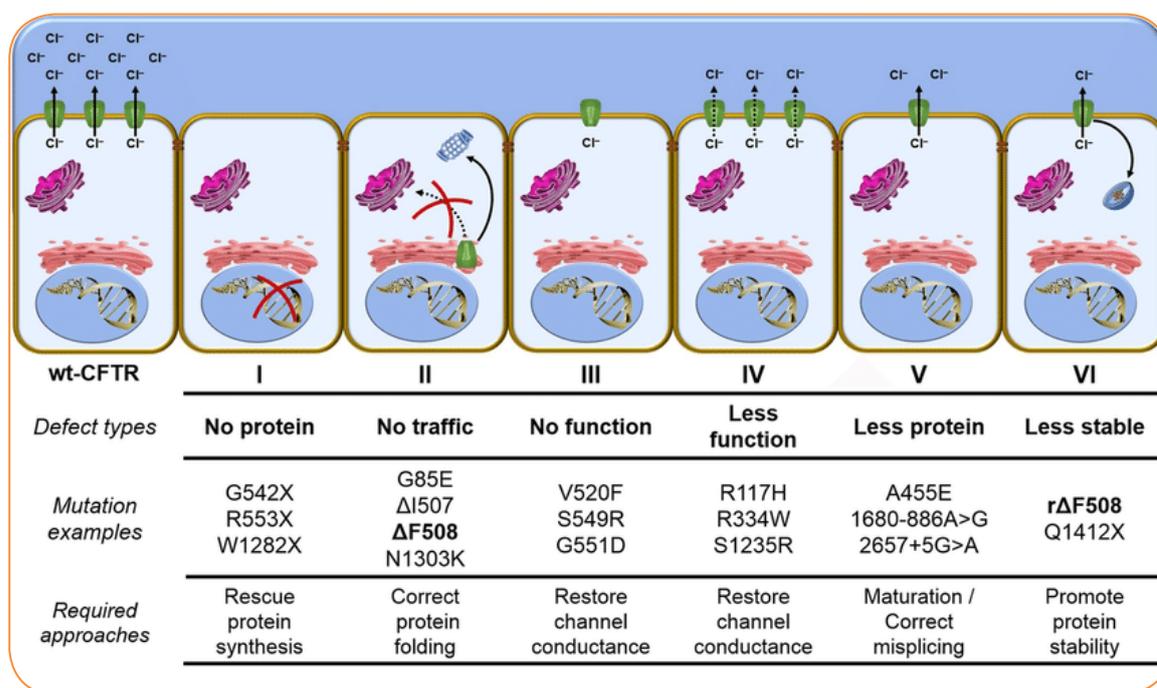


Figura 1. Classi di mutazioni FC (tratto da Lopes-Pacheco M (2016) CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology* 7(e98502):275)

Le mutazioni possono causare, ad esempio, la produzione di una proteina "difettosa" che, invece di proseguire la sua maturazione e arrivare alla membrana cellulare, viene degradata subito dopo la sintesi: è questo il caso della delezione dell'aminoacido fenilalanina in posizione 508 (F508del), la mutazione più frequente nei pazienti FC, e delle altre mutazioni di classe 2, che presentano un difetto di maturazione o "trafficking" (cioè di traffico, riferito al fatto che la proteina non "traffica" – ossia non arriva – alla membrana). I composti chimici che correggono (almeno parzialmente) il difetto di maturazione, determinando il "recupero" della proteina mutata sono definiti "correttori" (3). È stato dimostrato che i correttori possono agire, attraverso più meccanismi diversi, stabilizzando la proteina e migliorandone la maturazione, e che correttori che agiscono con meccanismo diverso possono dare effetti additivi (4).

Nel caso delle mutazioni di classe 3, invece, le mutazioni possono determinare la sintesi di una proteina che matura normalmente, arriva sulla membrana cellulare, ma presenta un difetto nell'apertura e chiusura del canale, che permane in uno stato chiuso (non permettendo il passaggio degli ioni; difetto di "gating"). Un esempio di mutazione di "gating" è la G551D. I composti chimici che agiscono migliorando il "gating" del canale sono chiamati "potenziatori" (5). I potenziatori riescono a "potenziare" l'attività della proteina CFTR che è arrivata in membrana e che ha mantenuto la capacità di funzionare,



seppur a livelli più bassi del normale (cioè, sulle cosiddette mutazioni con funzione residua). Anche il mutante F508del-CFTR presenta un difetto di “gating”, oltre al difetto di maturazione, per questo motivo i farmaci sviluppati per questa mutazione prevedono la combinazione di almeno un correttore con un potenziatore (6, 7). I potenziatori, per esempio, riescono ad attivare anche la proteina CFTR con una mutazione di classe 4, cioè una mutazione che altera il poro da cui passano gli anioni (ridotta conduttanza). Infine, i potenziatori attivano anche la proteina CFTR “normale”, cioè quella che è presente nelle cellule in assenza di mutazioni FC. Questo dato è di interesse per i pazienti che hanno mutazioni appartenenti alla classe 5: i potenziatori infatti sono in grado di attivare quella (piccola) frazione di proteina “normale” che è in genere espressa in presenza di mutazioni cosiddette “di splicing”. Queste mutazioni, infatti, causano un difetto nella produzione della molecola di RNA messaggero (mRNA) di CFTR che funge da stampo per la sintesi della proteina CFTR. Le mutazioni di classe 5 sono considerate “a funzione residua” perché, nonostante la presenza della mutazione nel gene, non tutte le molecole di mRNA prodotte sono difettose, ma si ha in genere la produzione di una piccola quota di mRNA “normale” che a sua volta permetterà la sintesi di una quota di proteina CFTR “normale”, la cui attività può essere massimizzata grazie ai potenziatori.

La classe 1, infine, raggruppa mutazioni che introducono un codone di stop prematuro (ad esempio, R553X, G542X oppure W1282X), cioè che modificano le istruzioni scritte nell'mRNA per l'inserimento di un aminoacido trasformandole in istruzioni per interrompere la lettura dell'mRNA e quindi la sintesi della proteina CFTR. In questo caso, i composti necessari per correggere il difetto devono agire permettendo la continuazione della lettura (“readthrough”) mediante l'inserimento di un aminoacido qualsiasi al posto delle istruzioni “sbagliate”. Si parla quindi di composti “readthrough”. È inoltre possibile ipotizzare che, in futuro, il recupero dell'attività delle mutazioni di classe 1 potrebbe essere ulteriormente aumentata associando ai composti “readthrough” un potenziatore, che agisse sulla quota di proteina sintetizzata in maniera completa e arrivata in membrana. Un tipo particolare di mutazioni che introducono uno stop prematuro è costituito dalle mutazioni di classe 6, che determinano la produzione di una proteina quasi completa (a cui manca solo una piccola porzione terminale) che riesce ad arrivare sulla membrana plasmatica delle cellule, ma vi permane per un tempo ridotto rispetto alla proteina CFTR “normale”. Anche in questo caso, potrebbe quindi essere utile massimizzare l'attività di questi mutanti con dei potenziatori. Un ulteriore approccio si basa invece su composti chiamati “stabilizzatori”, che potrebbe agire aumentando la stabilità della proteina mutata sulla membrana plasmatica.

Oltre ai potenziatori, anche i correttori potrebbero avere un'utilità per più mutazioni, non solo di classe 2: infatti, promuovendo la maturazione della proteina CFTR, permetterebbero di avere più proteina “matura” a disposizione del potenziatore. Considerando inoltre che molti correttori riescono ad aumentare anche la maturazione della proteina CFTR che non presenta difetto di maturazione (e addirittura la proteina CFTR “normale”), i correttori potrebbero essere usati in teoria su tutte le classi di mutazioni. In maniera simile, anche i composti che agiscono aumentando la sintesi della proteina CFTR (usando come stampo l'mRNA) permetterebbero di aumentare la quantità di proteina CFTR a disposizione per correttori e/o potenziatori. Tali composti sono stati chiamati “amplificatori”.

Il contributo predittivo delle cellule nasali e degli organoidi intestinali

I modulatori di CFTR, sia potenziatori sia correttori, possono avere una valenza terapeutica anche per pazienti FC che hanno mutazioni diverse da quelle per le quali sono stati sviluppati questi composti. Recentemente sono state ottimizzate delle tecniche di coltura cellulare che permettono di prelevare cellule epiteliali delle vie aeree (da brushing nasale) o intestinali (da biopsia rettale) dai pazienti FC. Questo è particolarmente importante per quei pazienti che sono portatori di mutazioni molto rare, di cui non si conosce il tipo di difetto e la sensibilità farmacologica. Su queste cellule, infatti, opportunamente cresciute e differenziate (a formare epitelio di cellule nasali o organoidi intestinali) sarà possibile effettuare saggi per valutare la risposta ai modulatori di CFTR. Nel caso delle cellule epiteliali nasali, il saggio di elezione per valutare l'attività di CFTR rimane la misurazione della corrente di cortocircuito. Nel caso delle cellule epiteliali intestinali, invece, la valutazione dell'attività di CFTR viene fatta attraverso un nuovo tipo di saggio, basato sul rigonfiamento degli organoidi. Gli organoidi sono delle sfere (quindi delle strutture tridimensionali) che hanno come parete esterna un monostrato di cellule epiteliali intestinali, e che racchiudono al loro interno del liquido. La quantità di liquido all'interno dipende dall'attività di CFTR. Gli organoidi derivati da cellule di soggetti sani hanno abbondante liquido al loro interno e sono relativamente “groschi”. Al contrario, gli organoidi derivati da cellule di pazienti FC sono piccoli, perché il liquido al loro interno è poco. Tuttavia, se l'attività di CFTR è ripristinata farmacologicamente, mediante trattamento con correttori o potenziatori (a seconda del tipo di mutazione), la quantità di liquido all'interno degli organoidi aumenta, causando il rigonfiamento degli organoidi.

Le cellule nasali e intestinali isolate dai pazienti costituiscono una risorsa molto importante che permette di studiare i meccanismi delle diverse mutazioni e la loro sensibilità farmacologica, al fine di poter fornire ad ogni paziente, in un futuro (si spera prossimo), la soluzione terapeutica più adeguata fra le varie tipologie di modulatori di CFTR che saranno state sviluppate e rese disponibili in clinica.

Nicoletta Pedemonte, Genetica Medica, Genova
(nicoletta.pedemonte@unige.it)

Riferimenti bibliografici

1. Lopes-Pacheco M (2016) CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology* 7(e98502):275
2. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, Hong JS, Pollard HB, Guggino WB, Balch WE, Skach WR, Cutting



- GR, Frizzell RA, Sheppard DN, Cyr DM, Sorscher EJ, Brodsky JL, Lukacs GL. (2016) From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell.* 27(3):424-33
- Mijnders M, Kleizen B, Braakman I. (2017) Correcting CFTR folding defects by small-molecule correctors to cure cystic fibrosis. *Curr Opin Pharmacol.* 34:83-90
3. Veit G, Xu H, Dreano E, Avramescu RG, Bagdany M, Beitel LK, Roldan A, Hancock MA, Lay C, Li W, Morin K, Gao S, Mak PA, Ainscow E, Orth AP, McNamara P, Edelman A, Frenkiel S, Matouk E, Sermet-Gaudelus I, Barnes WG, Lukacs GL. (2018) Structure-guided combination therapy to potently improve the function of mutant CFTRs. *Nat Med.* 24(11):1732-1742
 4. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, Turnbull A, Singh A, Joubran J, Hazlewood A, Zhou J, McCartney J, Arumugam V, Decker C, Yang J, Young C, Olson ER, Wine JJ, Frizzell RA, Ashlock M, Negulescu P. (2009) Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(44):18825-3.
 5. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. (2015) Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 373(3):220-31
 6. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, Ramsey BW, Rowe SM, Sass LA, Tullis E, McKee CM, Moskowitz SM, Robertson S, Savage J, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Taylor-Cousar JL; VX16-445-001 Study Group. (2018) VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 379(17):1612-1620

NOVITÀ DALLA LIFC



“CASE LIFC”: IL PROGETTO CHE AIUTA PAZIENTI E FAMIGLIE A SENTIRSI UN PO' PIU' A CASA, LONTANO DA CASA



PROGETTO CASE LIFC

*Un respiro in più
per chi attende
una nuova vita*

“Quello del trapianto bi-polmonare è un percorso difficile da affrontare e spesso la sola forza di volontà non basta. La medicina ha fatto passi da gigante ma, quando arriva il momento, la paura di non farcela attanaglia la nostra mente. Per questo, oltre la cura, abbiamo bisogno dell'amore dei nostri cari. Grazie al progetto 'Case LIFC' ho potuto affrontare la sfida più importante della mia vita insieme a mia moglie che, durante la mia degenza nel Centro Trapianti di Padova, è stata ospitata in un'accogliente struttura messa a disposizione dalla LIFC. Spero che il progetto possa essere di aiuto ad altri pazienti come lo è stato per me e mia moglie”.

Fabio

“LIFC ha appoggiato la mia famiglia nel momento più difficile della nostra vita: il trapianto bi-polmonare di nostro figlio. Siamo stati ospitati in una delle Case LIFC e l'Associazione si è attivata per risolvere i problemi basilari con il suo servizio di consulenza e orientamento. Grazie a questo aiuto noi ci siamo dedicati completamente alle cure e all'assistenza di cui ha avuto bisogno nostro figlio”.

Luca

Il trapianto di polmoni impegna il paziente e l'intera famiglia in un lungo percorso che si snoda prima nella degenza ospedaliera e poi in una serie di controlli di follow-up. Durante il ricovero, è opportuna una presenza costante accanto al paziente, non solo per fronteggiare situazioni di necessità assistenziale ma anche e soprattutto per un bisogno psicologico del paziente trapiantato o in attesa di trapianto, provato nel corpo e nella mente da questo evento. Chi proviene da fuori Regione, oltre alla preoccupazione per il delicato intervento, deve farsi carico di costosi soggiorni in città e dell'individuazione di un alloggio sicuro e adatto alle esigenze del paziente trapiantato.

Fabio e Luca vivono a oltre 100 km di distanza dai Centri Trapianto dove sono stati seguiti. Grazie alle 'Case LIFC', Fabio, trapiantato e ricoverato a Padova per tutto il periodo del post-trapianto, ha avuto vicino a sé sua moglie e Luca, nell'alloggio messo a disposizione da LIFC, può garantire al figlio le cure e l'assistenza di cui ha bisogno nei tempi e nelle modalità di permanenza richieste dal Centro Trapianti di Milano.

Lo scopo del progetto 'Case LIFC' però non è solo quello di dare un alloggio alle famiglie e ai pazienti provenienti da fuori regione, ma di contribuire a migliorare la qualità della vita di tutti coloro che si avvicinano al trapianto, riducendo il disagio che può derivare dalla necessità di riorganizzare la propria vita in funzione di questo evento. Per questo, laddove la famiglia individua autonomamente l'alloggio, il progetto prevede comunque il support dell'Associazione che si occupa sia degli aspetti più pratici, come la sanificazione della casa o dell'auto, sia degli aspetti più assistenziali e di tutela grazie al servizio di consulenza e orientamento disponibile per tutti coloro che, via mail o tramite il numero dedicato, contattano l'Assistente Sociale LIFC.

Il progetto pilota coinvolge, per ora, le città di Bergamo e Milano per la Lombardia, Padova per il Veneto e Torino per il Piemonte. I Centri Trapianto di queste Regioni infatti rilevano il maggior numero di pazienti in lista di attesa per il trapianto di doppio polmone, provenienti da fuori regione: 19 in Lombardia, 9 in Piemonte, 6 nella Regione Veneto (fonte dati Centro Nazionale Trapianti al 31/12/2019).

Dal suo avvio a giugno 2019 alla fine del mese di gennaio 2020, oltre 20 famiglie hanno beneficiato del progetto 'Case

LIFC'. Anche la disponibilità di alloggi è aumentata in questo breve lasso di tempo durante il quale LIFC ha attivato una collaborazione con tre strutture su Milano e una struttura su Torino e Padova.

Le "Case LIFC" rappresentano un importante obiettivo raggiunto dalla nostra Associazione, che da anni lavora per migliorare la qualità della vita e delle cure delle persone con fibrosi cistica e delle loro famiglie.

Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega italiana Fibrosi Cistica
(segreteria@fibrosicistica.it)

Maggiori informazioni sul regolamento e la domanda di accesso sono disponibili su www.fibrosicistica.it

NOVITÀ DALLA FFC



LA RICERCA FC AI TEMPI DELLA PANDEMIA

L'emergenza che stiamo vivendo ha certamente colpito la ricerca in campo FC non solo in Italia ma anche in altre parti del mondo. E tuttavia i ricercatori non si sono fermati. Per quanto riguarda i progetti in corso nell'ambito della Rete di Ricerca FFC (46 progetti in varie fasi di sviluppo), raccogliamo dai Ricercatori informazioni che in varia misura alcune attività stanno procedendo. Alcuni sono riusciti a organizzare turni di presenza nei laboratori per procedere, seppur con ritmo rallentato, negli esperimenti; altri sono attivi al loro domicilio con attività di consultazione della letteratura e di banche dati nonché per elaborare i risultati già ottenuti e prepararne le eventuali pubblicazioni ma anche per studiare nuovi sviluppi del loro progetto nel ritorno a tempi migliori.

Nel frattempo Fondazione Ricerca FC ha ricevuto, in risposta al bando annuale del 15 dicembre 2019, 57 nuove proposte di ricerca, distribuite secondo le seguenti linee di ricerca.

Verso nuove strategie di cura del difetto di base FC (17 progetti)

- Nuovi correttori della proteina F508del mutata (6 progetti)
- Amplificatori della proteina CFTR per potenziare l'effetto dei correttori (1 progetto)
- Conoscere meglio i meccanismi d'azione dei correttori di CFTR (4 progetti)
- RNA editing per recuperare CFTR mutata da mutazioni diverse (1 progetto)
- Modelli cellulari predittivi dell'efficacia di trattamento con modulatori di CFTR (5 progetti)

Controllare l'infezione polmonare FC (23 progetti)

- Meccanismi dell'infezione polmonare FC per scoprire nuove strategie antibatteriche (8 progetti)
- Nuovi antibatterici contro *Pseudomonas aeruginosa* (7 progetti)
- Nuove strategie antifettive contro i multiresistenti Micobatteri Non Tubercolari (5 progetti)
- Batteriofagi contro l'infezione polmonare FC (1 progetto)
- Funghi nell'infezione polmonare FC (2 progetti)

Modulare l'infiammazione polmonare FC (10 progetti)

- Meccanismi dell'infiammazione in FC (5 progetti)
- Nuove strategie antinfiammatorie (2 progetti)
- Somministrazione di antinfiammatori: le nanotecnologie (3 progetti)

Ricerca clinica: nuove modalità di diagnosi e monitoraggio della malattia (7 progetti)

- Migliorare attitudini diagnostiche e di monitoraggio partendo da screening neonatale (7 progetti)

Dopo le valutazioni di prima istanza fatte dal Comitato di Consulenza Scientifica FFC, sono ora in corso le valutazioni specifiche di esperti internazionali (circa 80 peer reviewers). La selezione finale dei progetti da finanziare nel 2020 sarà compiuta dal Comitato Scientifico a fine giugno 2020, tenuto conto anche delle restrizioni di budget imposte dall'emergenza in corso.

FFC, stante l'emergenza, organizzerà per il 30 maggio l'annuale Seminario di Primavera con modalità streaming interattiva. Il Seminario è dedicato a fare il punto sugli avanzamenti della ricerca in FC, fornendo anche informazioni sullo stato della pandemia Covid-19. Porteranno contributi: Roberto Buzzetti, Giuseppe Magazzù, Cesare Braggion, Laura Minicucci, Carlo Castellani, oltre che Graziella Borgo e Gianni Mastella per la parte che riguarda la progettualità FFC. Il Seminario è aperto al pubblico che intenderà iscriversi, ma sarà possibile seguirlo da parte di chiunque attraverso le piattaforme Facebook e il sito fibrosicisticaricerca.it.

Da parecchi mesi un gruppo di medici, con lunga esperienza nell'ambito clinico FC o attivi in aree di studio o sociali con questo connesse, hanno iniziato a collaborare con la direzione scientifica della Fondazione Ricerca FC per promuovere o rinforzare la ricerca clinica in campo FC, possibilmente in collaborazione con realtà organizzative italiane dedicate con compiti diversificati al mondo delle persone con FC e dei professionisti attivi in questo campo, come SIFC e LIFC. Essi sono: Cesare Braggion, Carlo Castellani, Laura Minicucci, Giuseppe Magazzù, Roberto Buzzetti, Michele Gangemi. Attualmente in elaborazione sono possibili progetti di ricerca post-marketing (fase IV) e in prospettiva la promozione di un efficiente programma di screening del portatore CF.

Gianni Mastella, Fondazione Ricerca FC
 (@gianni.mastella@aovr.veneto.it)



CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

CINEFORUM

LA MORTE IN DIRETTA (La mort en direct)

Regia di Bertrand Tavernier, Francia, Germania Ovest 1980

Sceneggiatura di Bertrand Tavernier, David Rayfiel, Géza von Radványi dal romanzo *The Unsleping Eye* (o *The continuous Katherine Mortenhoe*) di David G. Compton

Con Romy Schneider, Harvey Keitel, Harry Dean Stanton, Max von Sydow, Thérèse Liotard



Che i tempi stiano cambiando e secondo dinamiche che potremmo definire convulse è affermazione quasi banale. Che per noi sarebbe importante riflettere su ciò in chiave storica, quindi provando a ricostruire con fonti e riferimenti certi la genesi di certi fenomeni, non è di certo istanza superficiale. Anzi. Il rigore intellettuale contro una prospettiva di oblio rapido e funzionale mi pare doveroso. Su alcuni fenomeni sociali e mediatici sarebbe già importante ragionare in questa ottica: la socialità è ormai quasi del tutto rappresentata e vissuta mediaticamente, anche se ci sono realtà umane non registrate dall'immaginario collettivo – e per questo rischiano di non esistere sul proscenio culturale e politico – e i mezzi di comunicazione di massa mostrano, in modo sempre più evidente, certo, grandi potenzialità, ma pure limiti seri a narrare l'umano, non ultima una grande capacità di falsificazione.

Anche il cinema può essere fonte storica di livello. Nel 1980 il grande regista francese Bertrand Tavernier realizza un film stupefacente per la capacità di anticipare quel che sarebbe diventata la società dell'immagine. In un futuro non identificabile, di fatto la contemporaneità di allora, un network televisivo propone alla scrittrice Katherine Mortenhoe, malata terminale di cancro, di filmare gli ultimi giorni della sua vita per un programma seguito a livello mondiale. La donna, in un primo momento, anche per la necessità economica di dover assistere il vecchio padre, accetta, ma poi fa perdere le proprie tracce. In realtà non riesce a liberarsi dalla presenza oppressiva del mezzo televisivo perché Roddy, un giovane incontrato apparentemente per caso e che l'aiuta nella fuga, in realtà è un operatore del network e ha le telecamere impiantate negli occhi. Il percorso dei due – che non si rivela per rispetto a chi non ha visto il film, come ogni critico dovrebbe fare – trova una tappa significativa dall'ex marito della donna. La vicenda si conclude drammaticamente. Una collettività che si nutre del dolore altrui non sembra avere futuro, ma i gesti individuali sembrano indicare che se le coscienze si ribellano una prospettiva di umanità non decade...

Per rendersi conto di quanto scrivo sopra, *The Truman Show* di Peter Weir è del 1998, *Ed Tv* di Ron Howard, a tematica analoga al film di Weir, è dell'anno seguente. Stiamo parlando delle prime opere cinematografiche che, partendo dal fenomeno più o meno ad esse contemporaneo del successo dei cosiddetti reality, filmano sceneggiature che si pongono il problema dell'invasività della società dell'immagine, proprio mentre sorgono i primi elementi per parlarne. Soggettista e sceneggiatori de *La morte in diretta* si pongono la questione 20 anni prima di questi film, 40 anni fa. Se possiamo constatare che il sistema mediatico introdurrà da subito in questi reality fattori di manipolazione della realtà, alla faccia della volontà conclamata di mettere al centro l'esistenza autentica delle persone – e *The Truman Show* è una

lettura lucidissima ed efficace di ciò, con la capacità di trascendere anche verso dimensioni ontologiche – il film di Tavernier nota piuttosto la ferocia di un sistema dell'informazione che specula sulla sofferenza. La spettacolarizzazione dei sentimenti estremi, in particolare quelli dolorosi, è da tempo, forse da sempre, un elemento distintivo della cultura dominante, in primis quella televisiva. Ancora una volta è il cinema a segnalare questa tendenza in maniera efficace; *L'asso nella manica* di Billy Wilder (i suoi film sono dei veri e propri trattati di sociologia) è del 1951.

Propongo *La morte in diretta* ai lettori per riflettere insieme su un aspetto che non è propriamente legato alle professioni



di cura, ma indica una dimensione sociale in cui tali professioni vengono svolte. Nella misura in cui la rappresentazione di realtà che si conoscono bene (l'ospedale, l'ambulatorio, la strada) perché fanno parte della propria esperienza vengono così pesantemente falsate, si crea un clima sociale che poi si ritorce contro medici e personale ospedaliero. La trattazione dei temi della malattia e della cura in ambito social e televisivo, quindi sovente di scarsa o pessima qualità, creano aspettative che poi si traducono in quei terribili episodi a cui abbiamo assistito recentemente, con familiari di pazienti che aggrediscono medici e infermieri e devastano il pronto soccorso. Sto scrivendo questo articolo in tempo di pandemia da Covid 19, senza sapere cosa ne uscirà in chiave di sensibilità sociale collettiva. Si spera che quanto si sta affermando – anche con una certa retorica – sull'importanza del ruolo degli operatori sanitari rimanga nella memoria di tutti.

La morte in diretta si raccomanda poi, al di là di queste considerazioni, peraltro a mio parere necessarie sul rapporto professioni\descrizioni mediatiche di esse, per la sua sensibilità nel raccontare il transito ultimo verso la morte, il pudore necessario per provare a narrarlo, quanto sia necessario che certi passaggi di vita siano messi al riparo dallo sguardo dei media, ormai totalizzante, sull'esistenza personale. E, rimanendo sul cinematografico, per ricordare artisti come Romy Schneider, qui bravissima: forse perché l'attrice stava vivendo un momento drammatico della sua vita, che sarebbe giunta al termine da lì a poco. Il tempo del cinema è il tempo della vita. Non vediamo film solo per mandare la testa altrove dalla realtà. Il buon cinema ci aiuta a capire, forse a vivere meglio. Con più dignità.

COLPA DELLE STELLE

Regia di Josh Boone, Stati Uniti 2014

Sceneggiatura di Scott Neustadter, Michael H. Weber dall'omonimo romanzo di John Green

Con Shailene Woodley, Ansel Elgort, Willem Dafoe, Laura Dern, Nat Wolff

Le logiche del successo sono spesso difficili da identificare, sono, con termine forbito, imperscrutabili. Certo, la confezione di un prodotto di grande successo ha la sua ricetta e i suoi ingredienti, ma capita che tale successo sia così grande, ben oltre il previsto, da dover essere analizzato con attenzione. Da tempo ho messo da parte i miei gusti personali (che spingerebbero a vedere con troppa diffidenza) di fronte ai bestseller, per provare a capire: se un film, un romanzo, un programma tv hanno risonanza planetaria vuol dire che sono riusciti a intercettare una domanda sociale importante, un piano culturale da decifrare.

Colpa delle stelle, tratto da un romanzo di enorme successo, ha incassato nel mondo più di 300 milioni di dollari a fronte di un budget di 12. Libro e film hanno spopolato soprattutto nella fascia di età della media superiore. La storia ha elementi che si possono supporre di sicura presa sulla sensibilità di lettori e spettatori: è quella di un amore giovanile tra due malati di cancro, che non fidando del tutto sulla possibilità di guarire, e avendo già pagato caro prezzo alla malattia stessa, vivono una condizione felice comunque sull'orlo della tragedia. La storia del cinema è piena di filmoni strappalacrime: la leva dei sentimenti tragici è sempre adoperata dagli sceneggiatori per colpire l'attenzione del pubblico. Devo ammettere che in questo la cinematografia statunitense riesce a produrre film di tal genere con una buona qualità media. La retorica è in agguato; ma i rapporti tra i protagonisti sono delineati con veridicità, il tasso zuccherino è sotto controllo e la condizione di sofferenza e di limitazione dovuto alla malattia, per come viene mostrata, induce a sentirsi partecipi. La traccia sentimentale è quella prevalente, ma quella sottostante – il viaggio ad Amsterdam per andare a trovare lo scrittore preferito dalla protagonista – proietta la vicenda anche su di un piano più articolato. L'Europa per i protagonisti Hazel e Gus sarà l'occasione per il loro primo rapporto sessuale: non è consueto per la cinematografia contemporanea mostrare la sessualità tra malati. Inoltre la visita alla casa di Anna Frank è resa con attenzione. Se può far pensare che si aggiunga a un contesto narrativo già pieno un elemento ingombrante per importanza come il tema della memoria, c'è da annotare che questo dà modo di leggere la vicenda in una dimensione esistenziale. La vita intesa anche come una volontà di imporre le ragioni del sentimento non solo contro l'ingiustizia della morte precoce, ma anche in contrapposizione al grande male della storia, che colpisce i più giovani impedendo loro di vivere le legittime aspirazioni dell'età.

Sul potere della morte in una società in cui pare che tutti i limiti, umani e non, siano relativi e che li si possa vivere nell'oblio, c'è sicuramente molto da discutere. Le culture collettive fanno poco, in tal senso: e le istanze religiose talvolta corrono il rischio di affrontare la questione nella banalità del dare per risolta la tragicità dell'esistenza umana, rendendo la vita oltre la morte scontata. Una prospettiva di vita oltre quella biologica a cui solo l'esperienza della fede potrebbe far accedere: come se il *post mortem* fosse una questione che non compete ai non credenti. In realtà una domanda su ciò dovrebbe essere



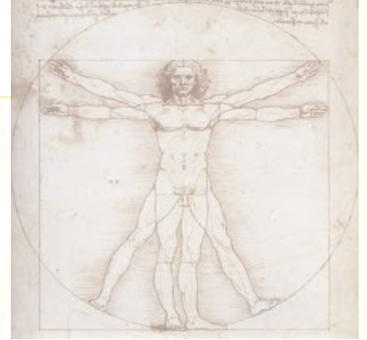
patrimonio comune e ancor di più si dovrebbe cercare insieme cosa significa sperare, senza che questo assuma gli elementi di una conversione alla fede o a una chiesa: cosa, quest'ultima, che in realtà almeno i cattolici (parlo per la confessione a cui appartengo) dovrebbero smettere di pensare, dal momento che abbiamo considerato chiuso il capitolo del proselitismo.

Colpa delle stelle è il classico caso di un cinema medio, di buona fattura: un prodotto commerciale, non certo un capolavoro. Capace però di suscitare domande e commozione, soprattutto per i giovani e i postadolescenti: per questi diventa importante la proposta di storie così, che stimolino i linguaggi della comunicazione dei sentimenti, la comprensione delle vicende dell'esistenza, le domande su dolore e malattia. Non per diminuire la gioia di vivere, ma per renderla più piena. Le giovani generazioni ammettono per sé stesse un'afasia sentimentale dolorosa. Il successo del film dà a pensare che qui abbiano trovato espressione adeguata del loro sentire su questi temi. Il merito è sicuramente del romanzo da cui è tratto il film: il suo autore, John Green, ha lavorato in ospedale con giovani malati oncologici, il suo racconto è frutto di esperienze dirette con chi si trova ad affrontare la prospettiva della morte. In effetti si capisce che alla base del soggetto c'è una conoscenza reale di ciò che si può capire da storie del genere. E Green possiede la capacità di comunicare in tal senso, con un linguaggio che i giovani accolgono come proprio.

La sfida si definisce con chiarezza: partecipare a un destino di morte nella possibilità di esservi accompagnati con amore, con poesia, senza che la forza del male prevalga sulla qualità di sé, sul buon tessuto della propria identità. Cercando gli strumenti, le attitudini, la solidarietà con cui resistere alla violenza della morte, pronta spesso purtroppo a contraddire la nostra sete di vita.

MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo



In ricordo del Prof. Giorgio Maggioni
Maestro della Pediatria
(1918-2014)

L'ALLATTAMENTO AL SENO NELL'ARTE CRISTIANA: LE MADONNE DEL LATTE

Nel Vangelo di San Luca vi è il primo cenno all'allattamento al seno materno nella storia del Cristianesimo: “Mentre Gesù parlava in tal modo, una donna alzò la voce in mezzo alla folla e gli disse: Beata la donna che ti ha portato in grembo e beate le mammelle che hai succhiato!” (Luca, 11, 27); il latte della Madonna come primo nutrimento del Figlio. Con il latte materno viene sottolineata la natura umana insita in Cristo assieme a quella divina.

All'alba dell'arte cristiana troviamo l'affresco del II secolo, tenero e semplice, scoperto nelle catacombe di Santa Priscilla a Roma: il Bambino nudo, rannicchiato contro Maria piegata come fanno le mamme quando allattano, sembra premere con la manina il seno materno e gira la testa con la vivacità di un piccolo che è stato disturbato al momento della poppata.

Le prime rappresentazioni ufficiali della Maria “Galactotrophousa” (così era chiamata in Oriente, mentre in Occidente veniva



appellata come “Maria Lactans”) sono di origine copta e si trovano in una cella monastica di Banit in Egitto e in una caverna eremitica del Monte Latmos in Asia minore (entrambi del sec.VI –VII). Dall'Egitto copto ebbero poi un'ampia diffusione presso le chiese orientali nell'arte bizantina. L'immagine di Maria Lactans ebbe molto successo a partire dal XIII secolo, dopo la diffusione, portata dai crociati in Occidente, delle icone della Galactotrophousa, con una fiorente produzione d'immagini devozionali sia nella pittura che nella scultura, sia nel mondo colto che in quello più popolare. Il latte di Maria, visto come fonte di sapere teologico e di saggezza divina, è visto anche come simbolo di redenzione dell'umanità. In Italia il culto della Madonna del Latte ebbe notevole diffusione tra il 1300 e il 1400, e riguardava in genere la richiesta di protezione dalle possibili complicazioni cui la puerpera e il

nascituro erano esposti durante il parto e nella prima infanzia, come l'assenza o la carenza di latte con i rischi connessi per la vita del bambino.

L'iconografia della *Madonna del Latte* divenne molto popolare nella scuola pittorica toscana e nel Nord Europa.

La rappresentazione della “Madonna del latte” perde le caratteristiche stilizzate delle icone orientali a favore di una rappresentazione più realistica: la Madonna perde la frontalità tipica delle icone bizantine ed è dipinta rivolta verso Gesù Bambino, al quale rivolge il suo tenero sguardo di madre. In alcune tele, o affreschi, vengono rappresentati anche normali momenti di intimità fra un bambino e la sua mamma, mentre in alcune rappresentazioni il bambino volge lo sguardo verso l'osservatore. Secondo Leo Steinberg (critico d'arte e storico del Rinascimento) l'esposizione del seno e la rappresentazione realistica del bambino “forniva ai credenti l'assicurazione che il Dio attaccato alla mammella di Maria si era fatto uomo, e che a colei che sosteneva il Dio-uomo, nella sua pochezza, si era garantito infinito credito in Cielo.”

Il tema si sviluppò nell'arte italiana dal Duecento in poi, molte Madonne del Latte appaiono realizzate anche da ignoti pittori, e sono presenti in molte chiese, santuari, monasteri di ogni regione italiana, segno di una devozione che si sviluppava inarrestabile e partecipata nelle piccole comunità, ma che trovava riscontro anche nelle corti e tra gli esponenti dell'alta società europea. La rappresentazione della Madonna allattante, confermata dal sentimento popolare quanto dai teologi più affermati, si ritrova nei dipinti di Giotto, Duccio di Buoninsegna, Simone Martini, Ambrogio Lorenzetti, Pinturicchio, Leonardo da Vinci, Van Eyck, Albert Durer.

Dalla fine del '500 la rappresentazione della Vergine allattante diminuisce notevolmente e ciò ha una spiegazione storica. Infatti, sotto l'influsso dell'Umanesimo, le Madonne vengono dipinte con forme forse troppo umane e, probabilmente anche con ragione, il Concilio di Trento (nel 1563) proibì “di dare alle sante immagini attrattive provocanti”, volendo evitare immagini di natura sensuale o percepite come tali dalla morale dell'epoca. La Riforma cattolica tridentina definì così le rappresentazioni di Maria a seno scoperto, accusandole di distogliere i fedeli dalla preghiera, e i vescovi ebbero il compito di valutare le varie

immagini e deciderne il destino. Nella diocesi di Milano fu in particolare Carlo Borromeo a trovare sconvenienti tali immagini molto diffuse in Brianza, provvedendo in molti casi a farle ricoprire.

“Il mondo – come dice Montalembert nella sua introduzione alla Vita di Santa Elisabetta – non è stato soltanto riscattato dal sangue di Gesù Cristo, ma è stato anche purificato dal latte di Maria, da quel latte che è stato il primo nutrimento di Dio sulla terra”.

La Madonna Litta

In occasione dei 500 anni della morte di Leonardo da Vinci, è tornata a Milano, dove era stata dipinta, la c.d. Madonna Litta, dal nome del suo proprietario. Il capolavoro del genio vinciano è attualmente custodito al Museo Ermitage a San Pietroburgo, che lo ha prestato per una recente mostra al Museo Poldi Pezzoli di Milano.

Nel 1543 in casa Contarini, a Venezia “Vi è un quadretto d'un piede, poco più, de una nostra Donna, mezza figura, che dà latte al fanciullo, colorita, de man de Leonardo da Vinci, opera della gran forza e molto finita”. Questa è probabilmente una descrizione della Madonna Litta, opera di modeste dimensioni – 42 centimetri d'altezza per 33 di base – destinata al culto domestico di una ricca casata, commissionata dalla nobile famiglia Visconti e portata a Venezia agli inizi del Cinquecento, forse dallo stesso Leonardo, dopo la caduta di Lodovico il Moro.

L'opera fu eseguita probabilmente attorno al 1490, quando Leonardo era già stabilmente a Milano alla corte degli Sforza, negli anni in cui venne realizzata la seconda versione della *Vergine delle Rocce* (quella oggi conservata alla National Gallery di Londra), prima di iniziare il cantiere del *Cenacolo* nel refettorio di Santa Maria delle Grazie.

Dal punto di vista iconografico la tela si avvicina al tipo della “Madonna dell'Umiltà”, diffuso a Firenze fin dal secolo XIV, che rappresenta la Madonna col Bambino seduta a terra, su un cuscino, e non in trono (Maestà). Secondo gli esperti, questa tela rielabora in modo nuovo e straordinario un'iconografia antica come quella della “Madonna del latte”. Per la sua composizione, colore e luminosità essa può essere considerata una pietra miliare dell'inizio del Rinascimento.

Davanti a due finestre che si aprono su un dolce paesaggio, di colline e monti lontani, con il cielo azzurro di Lombardia solcato da bianche nuvole, una donna allatta il suo bambino. La Madre guarda il Bambino, con un lieve sorriso, indissolubilmente legata al Figlio, il quale, pur continuando a succhiare il latte, con una singolare torsione del proprio busto, rivolge il suo sguardo all'osservatore.

Esistono schizzi preparatori di Leonardo per la Madonna Litta, tra cui il principale è un disegno autografo di testa femminile conservato al Louvre.

Prima della seconda metà del secolo scorso la paternità di Leonardo era indiscussa. In seguito si cominciarono a sollevare dubbi sulla attribuzione leonardesca, e venne avanzata l'ipotesi che l'opera, iniziata da Leonardo, possa poi essere stata affidata agli allievi migliori della sua bottega e terminata da uno dei suoi discepoli, probabilmente Giovanni Antonio Boltraffio (1467-1516).

L'opera ha anche un contenuto allegorico, oltre a manifestare il rapporto speciale fra una madre e il proprio figlio nel momento in cui lo nutre, con uno sguardo d'amore che qui, per la Vergine piena di grazia, diventa anche la contemplazione del Mistero che in lei si è compiuto, il Dio che si è fatto uomo.

Le mani sorreggono il Bambino, ma senza cingerlo a sé, quasi offrendolo, consapevole del suo essere stato donato attraverso Lei all'umanità. E l'infante Gesù, senza smettere di succhiare, si gira verso di noi e ci guarda (come i lattanti guardano chi viene a disturbare il prezioso momento della poppata!). Ma lo sguardo del Bambino Gesù, umano e divino allo stesso tempo, rende partecipi anche noi, finalmente e per sempre, della storia della salvezza.

Ad un'attenta osservazione si nota un piccolo uccellino, stretto nella mano sinistra del Bambino. Un cardellino. Questo piccolo volatile nell'iconografia classica, cristiana e pagana, assume un grande significato spirituale. Il Cardellino rappresentava il momento esatto del distacco tra la vita e la morte, quando l'anima abbandona definitivamente il proprio corpo e si innalza in volo con i suoi colori splendidi, i colori di una nuova vita verso il paradiso. Nel concetto cristiano assume anche un significato legato al Cristo: una leggenda narra che un cardellino si fosse appoggiato sulla corona di spine del Cristo crocefisso oramai morente, cercando di estrarre tutte le spine. Facendo questo, il cardellino venne trafitto da una delle spine macchiandosi il capo con il sangue di Gesù. La macchia rossa che porta sul capo sarebbe quindi il sangue di Cristo rimasto intriso nelle sue piume.

La scelta di Leonardo quindi di inserire un cardellino fra Madre e Figlio, simbolo della futura passione e morte del Cristo, diventa a tutti gli effetti un messaggio cristiano.



Madonna col bambino (Madonna Litta) - Tempera su tela (trasportato da tavola nel 1865), 42x33 cm - Leonardo da Vinci (Vinci, 1452 - Cloux, presso Amboise, 1519)



Fonti

- Giorgio Maggioni: *L'allattamento al seno nell'iconografia cristiana*
- Alessandro Saccardi: *L'iconografia della Galactotrophousa* www.angolohermes.com
- Alessandro Saccardi: *Le Madonne Allattanti* www.digilander.libero.it
- Maria Lactans www.wikipedia.it
- Aurora Russo. *La madonna del latte, L'allattamento attraverso le immagini dell'arte*. Ministero della salute
- Madonna Litta: www.cultura.biografieonline.it; www.leonardodavinci-italy.it

Nota dell'autore:

Ho voluto dedicare queste pagine al prof. Giorgio Maggioni, Maestro della Pediatria, che nella sua lunga vita oltre ad aver approfondito in modo particolare il tema dell'ematologia e dell'alimentazione del bambino, si è dedicato anche allo studio dell'iconografia della Madonna del Latte, passione che condividevo con lui. Lo ringrazio qui per avermi donato il suo testo sull'iconografia cristiana e le sue numerose diapositive di Madonne allattanti.

In continuità con questa interessante e appassionata scheda sulla Madonna Litta di Leonardo da Vinci, inseriamo una scheda della stessa autrice sull'allattamento al seno nella fibrosi cistica (Comitato di Redazione)

ALLATTAMENTO AL SENO, È BENEFICO PER IL NEONATO CON FIBROSI CISTICA?

È ben noto come per un neonato non vi sia alimento migliore del latte materno, che apporta tutte le sostanze essenziali per la sua crescita. Già dalla prima produzione di latte, il colostro, la ghiandola mammaria garantisce importanti fattori protettivi in grado di difenderlo dalle infezioni e proteggere la sua salute futura. La composizione del latte materno varia nel tempo, per meglio rispondere alle necessità di crescita del neonato e contiene immunoglobuline (IgA), lattoferrina, lisozima e cellule (macrofagi, linfociti, neutrofili), che contribuiscono alla difesa dalle infezioni batteriche e virali.

I benefici dell'allattamento al seno sono ben noti, ed è ormai condiviso a livello internazionale che riduce l'incidenza e la durata delle gastroenteriti, protegge dalle infezioni respiratorie, riduce al minimo l'incidenza di allergie alimentari, migliora la vista e lo sviluppo psicomotorio, migliora lo sviluppo intestinale e riduce il rischio di occlusioni, contribuisce a una migliore conformazione della bocca, protegge contro le otiti, riduce il rischio di diabete e di tumori del sistema linfatico. Inoltre nel latte materno vi sono ormoni coinvolti nel meccanismo di regolazione del rapporto fame-sazietà e microrganismi materni che influenzano la composizione della flora microbica intestinale. Entrambi i fattori condizionano il metabolismo del bambino, con effetti positivi a lungo termine sul rischio di sviluppare obesità. Ed è dimostrato come l'allattamento al seno migliori anche il QI, la preparazione e la frequenza scolastica e sia associato ad un reddito più elevato nella vita adulta.

Il lattante con Fibrosi Cistica, diagnosticato sempre più precocemente dai diversi programmi di screening neonatale, ha un beneficio dall'allattamento al seno?

Le linee guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS [1] sulla nutrizione dei bambini con FC raccomandano l'alimentazione esclusiva con latte materno, e diverse sono le testimonianze dei benefici dell'allattamento al seno: se prolungato può proteggere contro il declino della funzione polmonare, garantisce una miglior funzione respiratoria ($p < 0.001$) e minor numero di infezioni nei primi anni di vita ($p = 0.098$) [2]. È stato registrato un minor numero di infezioni respiratorie da *Pseudomonas aeruginosa* nei primi due anni di vita nei lattanti allattati esclusivamente al seno ($p < 0.003$), qualsiasi sia stata la durata dell'allattamento esclusivo con latte materno [3]. L'allattamento al seno sembra essere protettivo nei confronti di una crescita stentata e dell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* nel primo anno di vita anche nei lattanti che avevano presentato ileo da meconio [4].

Un'analisi prospettica dalla nascita del microbioma sia del tratto respiratorio che intestinale in lattanti e bambini FC ha rivelato che l'esposizione al latte materno è un importante fattore determinante la diversità microbiologica, anche a livello del tratto respiratorio, e che questa variabilità si associa ad un tempo più lungo per l'insorgenza della prima riacutizzazione polmonare, evidenziando quindi una connessione tra il microbioma intestinale e la salute delle vie respiratorie [5].

La mamma con Fibrosi Cistica può allattare?

Sono sempre più numerose le donne con FC che desiderano diventare madri, e questa possibilità, a lungo scongiurata, o considerata evento eccezionale, è ormai una realtà da affrontare nei diversi Centri FC. Un recente lavoro del Registro Italiano ha descritto la realtà italiana, documentando solo lievi effetti negativi sullo stato nutrizionale delle donne diventate madri.

Negli anni '80 gli studi sono stati rivolti ad assicurare che il latte della nutrice FC fosse adeguato per il neonato come composizione e contenuto in proteine, grassi e sali minerali, e la conclusione è stata che non vi sono controindicazioni all'allattamento al seno, a patto di



monitorare attentamente lo stato nutrizionale della madre [6]. Il problema principale è presentato dai numerosi farmaci che la donna madre FC può assumere, sia durante la gravidanza che durante l'allattamento. Una recente review sulla sicurezza dei farmaci durante la gravidanza e l'allattamento può essere di aiuto nella gestione delle pazienti per il buon esito della loro gravidanza e del loro essere madri [7].

Rita Padoan
(rita54@gmail.com)

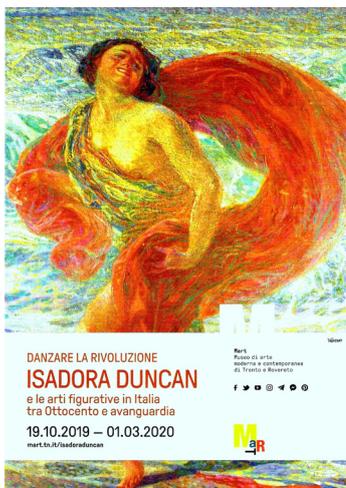
Riferimenti bibliografici

1. *Clin Nutr* 2016; 35(3):557-77
2. *Acta Paediatr* 2007; 96(8):1228-32.
3. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(5):1038-47
4. *JCF* 2019;18(6): 863-68
5. *J Pediatr.* 2015; 167(1):138-47
6. *Arch Dis Child* 1987; 62(4):433
7. *Respiration* 2016; 91:333-48



ANNOTAZIONI DALLA MOSTRA “DANZARE LA RIVOLUZIONE - ISADORA DUNCAN E LE ARTI FIGURATIVE IN ITALIA FRA OTTOCENTO E AVANGUARDIA“ E LA SCOPERTA DI DOMENICO BACCARINI, ARTISTA DI FAENZA

Ha chiuso il 1 marzo al Museo di Arte Moderna di Rovereto (MART) la mostra su Isadora Duncan e le arti figurative in Italia fra 800 e il 900. Pochi i visitatori in una domenica di fine febbraio, percorsa dal brivido dell'epidemia e dall'attesa di qualcosa di indefinito, temuto e sconosciuto. Sotto la cupola dell'architetto Mario Botta, la piazza vuota era preludio al silenzio nelle sale del museo e all'atmosfera sospesa, che sembrava avvolgere e condurre i pochi visitatori a muoversi lenti lungo l'esposizione delle 170 opere, dipinti, sculture, ceramiche, abiti e fotografie, testimonianza di come molti artisti, fra cui Rodin, Bourdelle, Bistolfi, Baccarini, De Carolis, Chini, Boccioni, Depero, Nonni, Cambellotti, Severini, Sironi, Campigli, Novellini, von Stuck, Zandomenghi, Sartorio, Casorati, Raphaël, Gio Ponti, la rappresentarono o trovarono in Isadora Duncan, donna carismatica e ribelle, ispirazione e stimoli nuovi. Certamente un'artista pioniera della danza moderna, segno importante del suo tempo. Il suo mito ha poi attraversato tutto un secolo diventando una figura "leggendaria", che ha pagato un prezzo altissimo, alla sua indipendenza e al suo temperamento. La sua vita fuori dalle regole è stata infatti anche un percorso tragico, segnato dalla perdita dei due figli annegati nella Senna con la loro governante e da una solitudine infinita nonostante i molti ammiratori e le "intense relazioni affettive", che hanno caratterizzato la sua vita fino alla morte, il 14 settembre 2017, quando a Nizza rimase strangolata dalla lunga sciarpa, che si era impigliata nei raggi della ruota della Bugatti su cui era appena salita. Una figura tragica e una vita spettacolare, rappresentata nel cartellone della mostra dall'immagine della danzatrice sulla riva del mare, in un grande quadro (Gioia Tirrena del 1914), che poi l'autore Plinio Novellini ha scomposto in due parti, come per cancellare dalla sua vita la maschera tragica di questa donna, che aveva amato e che gli aveva dato una figlia, persa a poche ore dal parto.



Isadora Duncan ha cambiato la storia della danza ed ha trovato in Europa il successo e l'attenzione che non aveva avuto in America. Le sue "danze libere" hanno suscitato interesse ed ammirazione nelle platee di tutto il mondo e grande interesse nel contesto culturale all'inizio del novecento. Questo era il filo conduttore ed il fascino di questa mostra attraverso le sale del MART, ma ad una delle opere esposte vorrei dedicare questa recensione. Sono stato infatti attratto da un'opera "insolita". Una scultura o più propriamente "uno stucco dipinto" di Domenico Baccarini, un artista romagnolo di cui non sapevo nulla. Baccarini era nato a Faenza il 16 dicembre del 1882, dove morì prematuramente il 31 gennaio 1907. La vita breve di un artista straordinario riassumerei, o come dal titolo di una mostra organizzata nel 2007, nel centenario della sua morte, al MAR di Ravenna: "Domenico Baccarini una meteora del primo novecento". In realtà in quella vita breve si riassumono incredibili aspetti artistici e la realtà di un tempo non lontanissimo, in cui si moriva anzitempo di tubercolosi e non solo. La TBC si è portata via Baccarini a 24 anni, ma solo alcuni anni dopo "la Bitta", la sua compagna, modella e musa ispiratrice è morta di febbre puerperale nel 1909 all'ospedale di Cervia e la loro figlia Maria Teresa nata nel 1904 a Roma nella casa dello scultore Prini, che aveva ospitato Baccarini e la Bitta,

morì anche lei di Tubercolosi a 25 anni all'ospedale di Faenza nel 1929. Una storia familiare che apre uno squarcio sulla realtà sanitaria e sociale dei primi decenni del novecento, quando la vita media in Italia era di 36 – 37 anni e la Tubercolosi causava in Italia fra il 1920 e il 1935 circa 100.000 morti l'anno. Del Baccarini artista ho però cercato di approfondire la storia e l'opera anche con l'aiuto di Maria Flora Giubilei*, storica dell'arte e curatrice, con Carlo Sisi, della mostra "Danzare la rivoluzione. Isadora Duncan e le arti figurative in Italia tra Ottocento e Novecento" (Firenze, Villa Bardini, aprile-settembre 2019; Rovereto, MART, ottobre 2019 - marzo 2020). A Lei ho posto alcune domande.

Come può essere collocato e come leggere Domenico Baccharini in questa mostra su Isadora Duncan. E' un'impressione condivisibile leggervi soprattutto un significato evocativo e anticipatore del primo 900, per l'uso del corpo femminile, per il rapporto fra un realismo concreto, espresso con un disegno essenziale e per contro la capacità evocativa e simbolica delle sue opere e poi anche per la tragicità della sua figura di artista, che brucia tutta la sua storia e la sua produzione artistica nell'arco breve di 8 anni, per morire poi a 24 anni di tubercolosi. Vi è tutto questo nella scultura "sensazioni dell'anima" che mi ha colpito non solo per l'evidente simbolismo delle figure femminili ma anche per la forza di quei corpi che sembrano liberarsi dolorosamente dalla materia grezza in cui sono scolpite?



Domenico Baccharini è stato inserito nella mostra su Isadora Duncan e le coeve arti figurative in Italia per l'attenzione che, come artista di quel passaggio tra Ottocento e Novecento, ha riservato al corpo femminile, protagonista d'eccellenza nelle esperienze culturali del Simbolismo internazionale, e alla sua assunzione come esempio di ideale bellezza ancestrale, libero da costrizioni materiali e psicologiche. I dati d'archivio noti non rivelano purtroppo se Baccharini ebbe modo di conoscere, nel breve volgere della sua vita, la lezione coreutica di Isadora e il suo lavoro sul gesto e su una nuova libertà, una nuova indipendenza attribuita al corpo danzante e alla figura femminile, ma l'artista faentino, peraltro avido lettore di riviste d'arte italiane ed europee, a stretto contatto col mondo intellettuale del suo tempo, condivise con la danzatrice americana i principi diffusi di un medesimo contesto culturale formativo - la classicità mediata dagli artisti rinascimentali e l'attenzione per i pittori preraffaelliti - prendendo le mosse dalla lezione michelangiolesca restituita nella scultura del francese Auguste Rodin e del più nostrano Leonardo Bistolfi.

DOMENICO BACCARINI (Faenza, Ravenna 1882-1907) - *Sensazioni dell'anima*, 1903 stucco dipinto, 100 × 80 × 57 cm - Imola, Fondazione Cassa di Risparmio di Imola

Le chiederai un'annotazione anche sulla storia di questo artista, che mi pare sia espressione e paradosso della provincia italiana con la sua ricchezza culturale ed artistica ma anche limite e ostacolo ad una sua espressione più ampiamente conosciuta e condivisa in una dimensione almeno nazionale.

Domenico Baccharini è uno dei numerosi artisti nati nelle regioni-stato italiane, la cui eterogenea fisionomia politica, economica, culturale ed accademica è fatto ben noto e stenta a trovare una definitiva e univoca risoluzione persino oggi, a ben centosessant'anni dall'Unità. La perdita, a metà Ottocento, del primato di riferimento artistico per eccellenza da parte di Roma; l'assenza, in Italia, di un Stato attento e preparato sul fronte della promozione artistica e la mancanza di un consapevole e organizzato mercato d'arte, a differenza di quanto avveniva nella vicina Francia sin dalla seconda metà dell'Ottocento col sempre più evidente posizionamento di Parigi a indiscussa capitale artistica internazionale - ha condannato la maggior parte degli artisti italiani, attivi tra Ottocento e Novecento, se non all'oblio, per certo a dimensioni di conoscenza provinciale, riverberata su carriere stentate e vite di sacrifici. Furono più fortunati i pittori e gli scultori che ebbero la forza e la possibilità di emigrare e di raggiungere centri artistici europei come Monaco, Parigi e Londra.

E' possibile che uno degli aspetti che più attraggono nelle opere di Baccharini sia quella che è stata definita "un'inguaribile tristezza che grava su case, sentieri, figure, luoghi di un'esistenza grama". Tristezza che è trasfigurazione artistica di una vita tragica ma anche della Romagna aspra e contadina di cui troviamo tracce nel Pascoli, ma ancora e più recentemente anche in alcuni film di Fellini e poi di Pupi Avati?

Può essere, ma Baccharini è innanzitutto un consapevole figlio del suo tempo e non si perde d'animo, tentando di farsi conoscere alla Biennale di Venezia (dove "Sensazione dell'anima" fu purtroppo rifiutata nel 1903 per essere premiata con l'oro, poco dopo, a Lugo, a Firenze, a Roma. Il suo non è più un tempo verista, verghiano, da "Malavoglia": è un tempo simbolista, che attraversa, senza soluzione di continuità, la dimensione provinciale e regionale italiana e nel quale la produzione letteraria - con "Il piacere" di D'Annunzio avanti a tutti, seguito dalle numerose sfumature decadenti e crepuscolari della poesia di Pascoli, di Carducci, di Roccatagliata Ceccardi, di Gozzano ecc. - e quella musicale - da Wagner a Puccini, da Verdi e Mascagni - offrono a pittori e scultori fortissime suggestioni e significativi spunti di riflessione e d'ispirazione. Baccharini non si sottrasse dunque all'aggiornamento culturale simbolista, accolto e sviluppato nel cenacolo di giovani artisti che intorno a lui si raccolsero in terra faentina, e ancor più respirato con convinzione a Roma. Vi giunse nel 1904, insieme a Elisabetta Santolini, ovvero la Bitta, sua compagna incinta, e fu ospite per alcuni mesi dello scultore ligure Giovanni Prini, che lo aiutò economicamente e lo introdusse agli amici Dal Molin, Ferenzona, Boccioni, Balla e Severini. Questi ultimi tre immersi nel simbolo e nella sperimentazione della tecnica divisionista per veicolarlo, ancora del tutto ignari di quel che il destino avrebbe loro riservato con l'esperienza futurista. Se nella produzione ceramica Baccharini propose oggetti plasmati nel segno leggero di un liberty fluido e decorativo con un'attenzione particolare al colorato mondo dell'infanzia, sulle tele, invece, egli restituì del simbolismo



un'interpretazione fortemente inquieta e meditata, non esente forse dall'influsso di vicende personali vissute tra povertà e tubercolosi che lo condussero, giovanissimo, alla morte.

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

* *CV* breve ***Maria Flora Giubilei***

Storica dell'arte, è stata funzionario direttivo della Galleria d'Arte Moderna di Genova dal 1988 al 2001 e poi direttrice dei Musei di Nervi - Galleria d'Arte Moderna, Raccolte Frugone e Museo Luxoro - di pertinenza del Comune di Genova dal 2001 al 2019, anno del suo pensionamento: dei primi due ha curato gli ordinamenti, gli aspetti museologici e, nel 2004, ha pubblicato i cataloghi generali delle relative raccolte. Co-curatrice di due collane di libri d'arte per bambini, autrice di saggi sulla storia delle arti italiane e del collezionismo dalla prima metà del XIX alla contemporaneità, ideatrice di intrattenimenti e programmi culturali, ha partecipato a convegni, seminari ed eventi culturali, firmando numerose mostre nei musei a lei affidati, e curando da sola, o con altri studiosi, esposizioni in varie istituzioni culturali italiane.

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 in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' message, followed by a description of the database as a free access tool for health care professionals, researchers, and students. Below this, there is a section titled 'Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' which lists two main objectives: identifying effective interventions and determining the extent to which literature allows for clinical decisions. A 'QUICK MENU' is located on the left side, listing 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The page also features a 'Latest articles' section.

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

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

