

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Opinioni

- Il Centro FC ed il territorio. La voce dei Medici di Medicina Generale

Narrazione e Medicina

- La cura con ETI in età adulta

La capsula del tempo

- Zinc-mediated antibacterial defense in macrophages

sommario

EDITORIALE Pag.2

Una grande azienda pubblica europea per le malattie rare?
Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC

OPINIONI..... Pag.3

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

Il Centro FC ed il territorio

La voce dei Medici di Medicina Generale

Assistenza integrata tra il Centro Fibrosi Cistica e il Medico di Medicina Generale: qual è lo stato attuale in Veneto?

I. Comello, CRR Fibrosi Cistica, Treviso

L'opinione di due adulti con fibrosi cistica

L. Collavizza, R. Canova

Il MMG di Lucrezia

Il ruolo della medicina territoriale nella gestione della fibrosi cistica

C. Ferrarini, A. S. Sarassi, M. Contarini, A. Gramegna, CRR Fibrosi Cistica – Adulti, Milano

CENTRI A CONFRONTO Pag.9

A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC

Progetto ECFSP's Registry, Studio di farmacovigilanza (PMV): visite di validazione della qualità dei dati dei Registri Nazionali. L'esperienza di quattro Centri FC partecipanti al RIFC

M. Salvatore, R. Padoan e Comitato Tecnico e Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica

SAPER FARE.....Pag.12

A cura di Natalia Cirilli

Trattamento con farmaci modulatori della proteina CFTR e salute mentale: quali avventi avversi?

R. Ciprandi, Coordinatore Gruppo Professionale Psicologi della SIFC

CASI CLINICIPag.15

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 46: ...Santo che non suda!

M. C. Lucanto e I. Salamone, CRR Fibrosi Cistica e UOC di Radiodiagnostica, Policlinico, Messina

ICONOGRAFIA.....Pag.17

A cura di R. Casciaro

Morbo di Crohn e fibrosi cistica: efficacia dei modulatori?

E. Guasti, R. Canicatti, Istituto Giannina Gaslini, Genova

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag.18

A cura di S. Dioni

La cura con ETI in età adulta: esperienze, vissuti e progettualità al Meeting di Primavera SIFC 2024

S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma



In copertina, *Il vaso blu* (1889-1890) di Paul Cézanne (1839-1906); Museo d'Orsay, Parigi

CALEIDOSCOPIO.....Pag.21

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

i-Let Bionic Pancreas/ETI (Kaftrio®) e depressione

E. Nazzari, CRR Fibrosi Cistica, Sez. Pediatrica, Policlinico, Milano

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

E. Mozzillo, CRR Diabetologia Pediatrica, Policlinico Federico II, Napoli

S. Graziano, UOS Psicologia, Ospedale Ped. Bambino Gesù, Roma

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag.27

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

Dal Cystic Fibrosis DataBase (CFDB) (www.CFDB.eu): Sono utili i bifosfonati per il trattamento dell'osteopenia/osteoporosi in età pediatrica?

LA CAPSULA DEL TEMPOPag.30

A cura di F. Ascenzi

CFTR is required for zinc-mediated antibacterial defense in human macrophages

L. Cavinato, Università di Chicago, Illinois, Stati Uniti d'America

NOVITÀ DALLA SIFCPag.34

SIFC incontra i pazienti!

V. Carnovale, a nome del Direttivo SIFC

NOVITÀ DALLA LIFCPag.35

Il Laboratorio Pazienti Adulti

G. Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

G. Casamassa, Comunicazione e Raccolta Fondi, Laboratorio Pazienti Adulti, LIFC

NOVITÀ DALLA FFCPag.36

Per FFC Ricerca sono stati tre anni molto intensi

G. Borgo, già vicedirettore scientifico FFC Ricerca (2012-2021)

CINEFORUMPag.38

A cura di A. Bigalli

Frankenstein – Regia di James Whale, Stati Uniti 1931

Povere creature! – Regia di Yorgos Lanthimos, USA, Inghilterra, Irlanda 2023

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag.41

A cura di E. Baldo

Annotazioni sul Volontariato. Riflessioni su Principi e Valori in occasione dell'inaugurazione di Trento capitale europea del Volontariato

E. Baldo, Rovereto

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Fiorentina Ascenzi

Ermanno Baldo

Rosaria Casciaro

Natalia Cirilli

Isabella Comello

Federico Cresta

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Maria Chiara Russo

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Francesco Blasi

Consiglio Direttivo:

Vicepresidente: Vincenzo Carnovale

Segretario: Claudia Giust

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

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Amministrazione:

SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

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

Progetto grafico e impaginazione

Alessandro Tosi

at@alessandro.tosi.name

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Tutti i diritti sono riservati.

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



EDITORIALE

UNA GRANDE AZIENDA PUBBLICA EUROPEA PER LE MALATTIE RARE?

Nel sito web di *Saluteinternazionale.info* (<https://www.saluteinternazionale.info>) sono stati recentemente pubblicati i contributi di due autorevoli addetti alla filiera del farmaco, il primo di Angelo Barbato dell'Istituto Mario Negri, il secondo di Silvio Garattini, fondatore, direttore ed attualmente presidente dello stesso Istituto.

L'intervento del primo si è focalizzato sull'attuale dibattito, che dovrà arrivare al nuovo Parlamento europeo, a partire da una proposta dell'aprile 2023 da parte della Commissione Europea. Il documento di quest'ultima rispondeva ad un documento della stessa Commissione del 2020, nel quale si riteneva necessario creare un quadro normativo innovativo per rispondere a 4 esigenze principali: i) garantire ai cittadini l'accesso ai farmaci a prezzo accessibile e soddisfare i bisogni sanitari emergenti, come resistenza agli antibiotici, i tumori e le malattie rare; ii) favorire la competitività, la capacità di innovazione e la sostenibilità del comparto farmaceutico europeo; iii) migliorare la risposta alle crisi con catene di approvvigionamento diversificate ed affidabili, per affrontare le carenze di farmaci; iv) assicurare una posizione forte dell'Unione Europea sulla scena mondiale, promuovendo standard elevati di qualità, efficacia e sicurezza. In risposta a queste esigenze, la Commissione Europea proponeva di combinare una leggera riduzione dei diritti di esclusività per i brevetti delle aziende farmaceutiche ad incentivi per favorire comportamenti virtuosi delle stesse. Una risposta, giudicata da alcuni, come poco incisiva e coraggiosa.

Due documenti, redatti sulla pandemia di Covid 19 e sull'effetto di diversi tipi di politiche regolatorie sulle innovazioni in campo farmacologico, hanno dato invece rilevanza all'unico documento che approfondiva una proposta radicale di riforma del comparto farmaceutico. Questo documento, redatto da un gruppo di studio coordinato da Massimo Florio dell'Università di Milano, partiva da due considerazioni: i) l'incapacità delle aziende farmaceutiche di fornire soluzioni innovative (su 996 farmaci approvati da EMA negli ultimi 10 anni solo il 23% offriva reali vantaggi rispetto a quelli già esistenti; ii) i prezzi, fissati dalle aziende per i farmaci realmente innovativi, poco sostenibili per gli acquirenti pubblici. "Questa contraddizione tra la salute pubblica come bene comune e l'orientamento dell'industria alla realizzazione del profitto nel breve periodo dovrebbe essere affrontata con una scelta politica radicale: una grande azienda pubblica europea che governi l'intera filiera su cui si basa l'intero ciclo del farmaco, dalla ricerca, alla produzione e alla distribuzione". La fattibilità di questo progetto sarebbe garantita da un trattato istitutivo tra i governi dell'Unione Europea per l'allocatione di un bilancio annuo tra lo 0,1 e lo 0,2% del Prodotto Interno Lordo dell'Unione (10-20 miliardi di euro all'anno), delle

stesse dimensioni di quello del National Institute of Health degli USA, per dar vita ad una grande infrastruttura pubblica di ricerca biomedica. Questa proposta è entrata in conflitto con quella della Commissione Europea del 2023 ed una decisione spetterà al nuovo parlamento europeo, da eleggere nel giugno prossimo.

L'intervento di Silvio Garattini si è soffermato su uno degli obiettivi dell'azienda farmaceutica pubblica europea, quello di offrire supporto allo sviluppo dei farmaci orfani per le malattie rare. Il Committee for Orphan Medicine Products (COMP) dell'EMA ha catalogato 1900 farmaci orfani per le malattie rare. I farmaci orfani hanno dieci anni di esclusività per il brevetto e offrono vantaggi riguardanti le tasse di registrazione: ciononostante in oltre 20 anni sono arrivati al pubblico solo 130 prodotti, "spesso con modesta attività ed una percentuale riguardante tumori rari perché la via "orfana" può rappresentare una scorciatoia anche per patologie oncologiche più comuni". In Italia sono stati autorizzati 122 farmaci orfani (spesa di circa 1,9 miliardi/anno, che corrisponde all'8% della spesa per farmaci del SSN), insufficienti per rispondere ai bisogni di circa 2 milioni di ammalati in Italia con malattia rara.

Silvio Garattini ha proposto che una spesa di 1 miliardo all'anno per 10 anni sia finalizzata a creare in Europa 20 centri di ricerca, ognuno dedicato ad un gruppo di malattie rare, appoggiandosi a organismi già esistenti, come università, fondazioni no-profit, centri clinici di diagnosi e cura. I centri di ricerca dovrebbero sviluppare modelli animali per le malattie rare per la sperimentazione dei farmaci e promuovere la ricerca traslazionale fino alla ricerca clinica multicentrica autorizzativa. I prodotti farmaceutici ottenuti "non dovrebbero essere brevettati, ma essere messi a disposizione ad un prezzo ragionevole ed eventualmente fabbricati dalla stessa struttura pubblica europea".

La fibrosi cistica ha una realtà in parte diversa da molte malattie rare: diverse aziende farmaceutiche si sono cimentate per farmaci innovativi, come i modulatori della proteina CFTR, sia con la ricerca di laboratorio, che con la ricerca clinica. Al momento solo una azienda ha portato sul mercato diversi farmaci innovativi, ma avendo il monopolio per la produzione e la vendita attuali di questi, impone prezzi elevati ai diversi paesi europei, provocando una grande disomogeneità nella possibilità di accedere a questi farmaci specie nei paesi a reddito inferiore. Anche la fibrosi cistica potrebbe perciò giovare di una politica di riforma radicale della filiera del farmaco, con la proposta di una azienda pubblica europea che lavori per una maggiore innovatività e sostenibilità dei farmaci proposti.

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



IL CENTRO FC ED IL TERRITORIO

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

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

La voce dei Medici di Medicina Generale

Assistenza integrata tra il Centro Fibrosi Cistica e il Medico di Medicina Generale: qual è lo stato attuale in Veneto?

Negli ultimi decenni, l'epidemiologia della fibrosi cistica (FC) ha registrato importanti miglioramenti, con un aumento costante della percentuale di pazienti che raggiungono l'età adulta e una maggiore sopravvivenza rispetto al passato. Grazie a interventi mirati per migliorare lo stato nutrizionale, trattare l'ostruzione delle vie aeree, l'infezione e l'infiammazione con nuove terapie farmacologiche e migliori tecniche di fisioterapia respiratoria, si è ottenuto un significativo aumento dell'aspettativa di vita.

Nonostante questi risultati positivi, la FC continua a rappresentare una sfida importante nella vita quotidiana dei pazienti. Le terapie a lungo termine, i ricoveri ospedalieri per esacerbazioni e complicanze, il carico sociale e psicologico, influenzano notevolmente le attività di tutti i giorni, il lavoro e la vita sociale degli adulti con fibrosi cistica. Con il passare degli anni, la malattia progredisce e si presentano sempre più complicanze, come complicanze respiratorie, episodi di subocclusione intestinale, diabete, osteoporosi. Inoltre, si manifestano anche i bisogni di salute e patologie età-correlati, comuni nella popolazione generale, come le malattie cardiovascolari e le neoplasie, che devono essere gestite insieme alle necessità imposte dalla fibrosi cistica.

La lotta tra le esigenze della malattia e quelle della vita quotidiana rimane una sfida costante per gli adulti affetti da fibrosi cistica, che richiede un approccio multidisciplinare e un costante supporto medico e psicologico. La centralizzazione delle cure presso Centri specialistici per la malattia ha rappresentato la strategia che, prima dei farmaci modulatori del CFTR, ha modificato maggiormente la storia della malattia, essendo capace di fornire al malato prestazioni assistenziali di qualità. Con l'avvento dei nuovi farmaci diretti contro il difetto di base della fibrosi cistica, questa strategia potrebbe non essere la scelta più adatta.

La gestione delle cure e la presa in carico globale del paziente con fibrosi cistica è stata quindi sostenuta quasi in maniera esclusiva dal Centro Regionale FC di riferimento. Il ruolo del Medico di Medicina Generale è rimasto fuori dal piano assistenziale, per esclusione da parte delle strutture di riferimento e/o dai pazienti e famiglia, e per elusione a causa della mancata conoscenza della malattia. L'integrazione tra i Centri specializzati per la fibrosi cistica e i medici del territorio può aiutare a garantire una presa in carico più completa e una gestione più efficace delle cure, facilitando la sorveglianza attiva dei momenti critici, l'orientamento iniziale sulla gravidanza e sulla diagnostica prenatale e la coordinazione delle cure a domicilio.

Tuttavia, attualmente, l'interazione tra Medici di Medicina Generale e Centri FC in Veneto sembra essere limitata. Per meglio capire quali possano essere le difficoltà nell'intraprendere questo tipo di collaborazione, sono stati coinvolti alcuni medici

della Scuola di formazione specifica in Medicina Generale della Regione Veneto. Dai risultati di un breve sondaggio emerge che, sebbene la fibrosi cistica sia più diffusa in Veneto rispetto ad altre regioni italiane, non viene affrontata nel percorso formativo del Medico Generale. Le conoscenze e l'esperienza professionale riguardo alla fibrosi cistica sono spesso limitate, legate principalmente agli studi universitari e personali. Tra i medici intervistati, solo uno aveva preso in carico un paziente con fibrosi cistica, ma la gestione era principalmente affidata al Centro specializzato e mancava un reale coinvolgimento da parte del medico di medicina generale. Invece, sugli esami diagnostici pre-gravidanza sembra esserci una maggiore esperienza, in particolare per lo screening del portatore della malattia, che spesso viene richiesto direttamente ai laboratori delle proprie Ulss e di quelle limitrofe, senza coinvolgere il Centro FC.

L'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) è considerata uno strumento utile dai medici in formazione, anche se pochi di loro ne hanno avuto esperienza diretta, ma ritengono che per un più facile utilizzo sia importante conoscere in maniera dettagliata le modalità necessarie per la sua attivazione. Infine, l'organizzazione di eventuali incontri formativi sulla fibrosi cistica è stata accolta con interesse da tutti i partecipanti, con particolare attenzione a temi quali il percorso diagnostico, le terapie disponibili e lo screening dei portatori.

In futuro, una maggiore collaborazione tra i Centri specializzati e i servizi territoriali, insieme alla formazione dei Medici di Medicina Generale e all'implementazione di modelli di assistenza integrata, potrebbe migliorare notevolmente la gestione della fibrosi cistica, con benefici diretti sull'outcome e sulla qualità di vita delle persone che convivono con questa complessa patologia.

Isabella Comello, CRR di Fibrosi Cistica di Treviso
(comello.isabella@gmail.com)

L'opinione di due adulti con fibrosi cistica

Un aiuto in più - Il mio rapporto con il medico di base

Avere la Fibrosi Cistica non è mai stata una passeggiata. Chi la conosce sa che comporta una serie di attenzioni e preoccupazioni in più nella vita di tutti i giorni anche se, con le scoperte degli ultimi anni, la qualità della vita è decisamente migliorata rispetto alle prospettive passate.

Nonostante questo, avere un buon supporto a livello medico rimane comunque fondamentale per riuscire a gestire questo fardello in modo più sereno e per velocizzare alcuni processi altrimenti molto lunghi e impegnativi.

Il mio rapporto col medico di base è proprio questo: mi rivolgo a lei quando ho necessità di fare ricette di medicinali fondamentali, come l'insulina; o quando, nel periodo in cui scoppiano le influenze, ho necessità di farmi preservare una dose di vaccino potendola poi fare con maggiore sicurezza in ambulatorio, senza fare code, rischiare di non averlo o dover stare in luoghi eccessivamente affollati; o ancora, quando ho bisogno di qualche consiglio che non sia direttamente collegato alla malattia ma ad altre questioni cliniche che non richiedono il supporto di uno specialista.

È sicuramente un aiuto in più e anche un supporto in più poiché anche il rapporto a livello personale è decisamente positivo e questo conta moltissimo considerando che in altre situazioni mi è capitato di sentirmi come un numero e non come un paziente e quindi una persona.

Soprattutto oggi, dove è tutto molto meccanizzato e si sta sempre più perdendo il contatto umano, sapere di essere trattati come una persona non è affatto scontato e anzi è un bene prezioso. Mi spaventa un po' l'idea che questo in futuro possa cambiare, non credo andrei mai da un robot con troppa serenità.

Tornando sul tema puramente medico, per quanto riguarda la scelta delle terapie preferisco ancora rivolgermi in prima battuta ai medici specialisti che mi seguono al Centro Adulti, soprattutto in questa fase di cambiamento e di miglioramento di salute grazie ai farmaci modulatori del CFTR. Probabilmente, a situazione stabilizzata e una volta che sarà maggiormente diffusa la conoscenza di questi farmaci, mi capiterà più spesso di rivolgermi al medico di base come successo in passato quando, in circostanze cicliche, ci rivolgevamo a lei senza passare necessariamente dal centro di riferimento, coi quali però c'era sempre un contatto diretto.

Non credo ci sia altro da aggiungere per cui per concludere questa breve riflessione posso dire che, nonostante le difficoltà che la malattia ci pone, siamo fortunati di poter contare su questo supporto in più che, nella sua semplicità, non è da dare affatto per scontato.

Lucrezia Collavizza
(collalucre@hotmail.it)

Un ruolo più rilevante in futuro

Prima di parlare del rapporto con il medico di medicina generale, è necessario fare una doverosa premessa, ossia che come persona affetta da fibrosi cistica ho sempre avuto la fortuna di godere di uno stato di salute molto buono, con pochissime riacutizzazioni, il che mi ha permesso di dovermi consultare con tutti i medici in modo relativamente limitato. In particolare, mi sono generalmente rapportato molto poco con il medico di medicina generale. In caso di necessità, infatti, ho molto spesso,



se non quasi sempre, scelto di contattare direttamente il centro FC regionale di riferimento, sia quando ero seguito presso la sezione pediatrica, sia adesso che sono seguito nella sezione adulti. Il punto cruciale di ciò, è sempre stata la specificità delle risposte che posso ricevere dagli specialisti del centro, i quali, conoscendo approfonditamente la malattia, sanno come le situazioni circostanziali possono anche influire sullo stato generale di salute. Un altro punto è quello della conoscenza della storia medica del paziente, posta in essere da anni di più o meno frequenti controlli presso il centro e ricoveri. Questi fattori fanno sì che il consulto degli specialisti offra risposte specifiche e chiare che non sempre, se non raramente, sono possibili da ottenere dal medico di medicina generale.

È evidente, invece, che per problematiche molto più comuni, o che per lo meno si allontanano dai distretti corporei maggiormente interessati dalla fibrosi cistica, il consulto con il medico di medicina generale risulti un po' più appropriato. Va in ogni caso specificato che tutto questo può in parte dipendere anche da ogni medico di medicina generale. È lampante il mio caso specifico. Ho cambiato il medico presso cui sono assistito, l'anno successivo alla pandemia da SARS-CoV-2, a causa del suo pensionamento. Il medico che mi assisteva precedentemente aveva acquisito una lunga esperienza sul campo e, nonostante non fosse uno specialista per la fibrosi cistica, riusciva in certi casi a dare risposte che comunque risultavano specifiche. Per esempio, durante il primo periodo della pandemia, in cui, come gran parte della comunità medico-scientifica, anche il centro FC era privo di strumenti certi, per l'assistenza dei pazienti, il mio medico di medicina generale si è dimostrato molto attento e scrupoloso, recandosi presso il mio domicilio per visitarmi e fare un esame obiettivo, che in quel periodo era impossibile da fare altrimenti. In alcune altre situazioni, grazie a una fitta rete di collaborazioni con altri medici, è stato molto attento a suggerirmi presso quale specialista recarmi per ottenere una visita relativa ad alcuni problemi di salute che esulavano dalla fibrosi cistica in sé.

Molto diverso è invece il rapporto con il nuovo medico di medicina generale, con il quale ho interagito solo un paio di volte per problemi di minore entità. Questo è probabilmente dovuto anche alla "burocristizzazione" del medico di medicina generale, con la tendenza a trasformarlo in un medico prescrittore di medicinali, recandosi sempre più spesso, invece, dagli specialisti. Chiaramente, ciò tende a sovraccaricare di lavoro gli specialisti, anche per problematiche minori, e va, di conseguenza, a contrastare con l'auspicato ricorso alla medicina territoriale, che si prefigge l'obiettivo di decentrare le cure, facilitandone l'accesso ai pazienti, e alleviando il lavoro degli specialisti.

È comunque evidente che per le caratteristiche professionali del medico di medicina generale in sé, il paziente affetto da una patologia complessa come la fibrosi cistica risulti molto ostico da assistere, e che la quasi totale presa in carico da parte dei centri FC di riferimento risulti quasi naturale. Oltretutto, ogni paziente è un mondo a sé, sia dal punto di vista della sintomatologia, sia dello stato di salute durante la sua vita, con anche la possibilità di forti variazioni a distanza di brevi periodi. Ne consegue che anche i farmaci indicati per il trattamento della malattia siano molto specifici e richiedano in certi casi un'assistenza che solo nei centri di riferimento può esserci. Potrebbe anche capitare il caso, quindi, che un medico di medicina generale si trovi ad avere più di un paziente affetto da fibrosi cistica, ma che ognuno abbia uno stato di salute diverso e sia sottoposto a un trattamento diverso. Risulta quindi, a mio avviso, difficile che si riesca a integrare ulteriormente l'assistenza del medico di medicina generale nella vita dei pazienti.

È tuttavia probabile che il medico di medicina generale rivestirà un ruolo più rilevante in un futuro prossimo, considerando l'aumento della speranza di vita media dei pazienti, grazie al continuo miglioramento delle terapie e dei farmaci a disposizione, con l'insorgere delle malattie età-dipendenti. Sarà quindi importante, in questa ottica, migliorare l'interoperabilità fra centri di riferimento e medici di medicina generale, rendendo più facilmente fruibili in ambedue le direzioni le informazioni derivanti dalle problematiche tipiche della fibrosi cistica e quelle tipiche dell'invecchiamento, al fine di rendere più chiara la comprensione del quadro clinico e dare risposte sempre più adeguate a ogni paziente.

Riccardo Canova
(rik.canova@gmail.com)

Il MMG di Lucrezia

- *Quali sono le sue conoscenze/esperienza in merito alla Fibrosi Cistica?*
Esperienza diretta con un pz affetto da FC e lettura di articoli inerenti
- *Quale è stato il suo approccio nella presa in carico di un paziente con Fibrosi Cistica? Si è interfacciato direttamente con il paziente e/o ha preso contatti con il Centro FC di riferimento per il paziente?*
Non ho mai contattato il centro
- *Con quale frequenza viene contattato da un paziente con Fibrosi Cistica? Quali sono le problematiche più frequenti?*
Attualmente la pz affetta da FC è bene compensata e non presenta acuzie
- *La gestione di un paziente FC rispetto ad un paziente sano della stessa età è più complessa? In quali aspetti?*
Sicuramente più complessa perché multi-patologica
- *È a conoscenza delle novità in campo terapeutico come, ad esempio, i farmaci modulatori del CFTR che agiscono sul difetto di base della fibrosi cistica? Se non ne è a conoscenza sarebbe interessato ad un aggiornamento su queste novità terapeutiche da parte del Centro FC?*
Ho letto articoli riguardanti le nuove terapie ma mi farebbe piacere un aggiornamento
- *La diagnosi precoce, l'avvio di terapie e fisioterapia respiratoria già nei primi mesi di vita e l'avvento dei nuovi farmaci modulatori del CFTR, hanno molto migliorato la sopravvivenza negli ultimi decenni. Con il raggiungimento dell'età adulta*

e l'invecchiamento si aggiungono le problematiche presenti anche nella popolazione sana (ad es. malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, diabete, patologie oncologiche). Inoltre, i nuovi farmaci diretti a ripristinare parte della funzione del CFTR hanno portato ad un notevole miglioramento dello stato nutrizionale dei pazienti, in alcuni casi anche in maniera eccessiva, sfociando nel sovrappeso/obesità. Questi aspetti richiedono un attento monitoraggio e interventi mirati sullo stile di vita. Secondo lei una collaborazione più stretta tra Centro FC e territorio potrebbe migliorare la prevenzione di queste patologie?

Sicuramente sì.

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

Non mi è mai capitato, fino ad ora, di avere necessità di contattare il Centro

- Come medico di medicina generale si sente di supportare/in grado di dare un contributo alla gestione del paziente con Fibrosi Cistica?

Spero di averne le competenze

- Gli aspetti sociale e psicologico dei pazienti è molto presente nel lavoro del MMG. In pazienti con patologie croniche come la fibrosi cistica, questi aspetti possono diventare preponderanti. Secondo lei sul territorio i pazienti con FC ricevono sufficiente supporto?

Non posso rispondere perché non sono a conoscenza di pz con FC sul territorio che necessitino di supporto.

Però ritengo che per tutte le patologie croniche sarebbe una buona cosa che il territorio fornisca un supporto psicologico.

- È mai stato coinvolto nell'attivazione di un ADI per un paziente con fibrosi cistica?

No

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

Se fosse possibile mi farebbe piacere

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

Mi sembra che il Centro garantisca una buona gestione dei pz, non avrei ulteriori suggerimenti

Il ruolo della medicina territoriale nella gestione della Fibrosi Cistica

Negli ultimi decenni si è assistito ad uno straordinario incremento della sopravvivenza dei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), reso possibile sia dalla nascita di centri dedicati alla diagnosi e alla cura della malattia, sia dalla continua evoluzione di nuove strategie terapeutiche: dagli antibiotici inalatori, ai farmaci mucoattivi, all'ottimizzazione della nutrizione, fino all'avvento dei modulatori della proteina CFTR.

Secondo quanto riportato dal report del 2021 del registro nordamericano dei pazienti, la popolazione adulta è in aumento costante e ha finalmente superato la popolazione pediatrica: se nel 1991 il 67,3% dei pazienti aveva meno di 18 anni, nel 2021 negli Stati Uniti circa il 58% aveva 18 anni o più, contro una popolazione pediatrica del 41,7%. Le previsioni per il 2025 riguardanti 16 paesi europei e derivate dai singoli registri nazionali ha indicato che il numero di pazienti aumenterà di circa il 50% e, in particolare, il numero di adulti aumenterà del 75% circa. Da uno studio condotto da Lopez circa l'impatto della terapia con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor sui pazienti con mutazione F508del in eterozigosi emerge che la sopravvivenza mediana attesa per coloro che iniziano la terapia in una fascia d'età compresa tra 12 e 17 anni potrebbe allungarsi fino a 82,5 anni.

L'invecchiamento dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica porta con sé non poche sfide, prima fra tutte un incremento delle comorbidità proprie dell'età avanzata, tra cui patologie cardiovascolari, dislipidemia, OSAS, neoplasie e nefropatie croniche. In questa categoria di pazienti attendiamo, infatti, un aumento della prevalenza di quelle stesse malattie osservate nella popolazione generale e legate all'età. Alle classiche comorbidità, mediate dalla disfunzione del CFTR, se ne aggiungono ora di nuove correlate all'età adulta e alla somministrazione prolungata di molteplici farmaci nel corso della vita (antibiotici per via endovenosa o nebulizzata, in particolare aminoglicosidi, farmaci antinfiammatori non steroidei).

È verosimile che il futuro della gestione di questa popolazione di pazienti necessiti di una riorganizzazione, non soltanto dei centri di riferimento, ma soprattutto della medicina territoriale, il cui ruolo è indubbiamente in evoluzione. Si inizia ad ipotizzare un nuovo modello di cura, che preveda un maggiore coinvolgimento dei medici di medicina generale ed una loro cooperazione con gli specialisti.

La storia evolutiva di questa patologia ci ha mostrato l'importanza del centro FC come protagonista nel migliorare la prognosi di malattia; tuttavia una coorte sempre più crescente di pazienti, con problematiche di salute emergenti, difficilmente riuscirà ad essere gestita esclusivamente dai centri di cura dell'adulto. Questi cambiamenti determinano un aumento della complessità di cura: l'approccio multidisciplinare, che da sempre caratterizza lo *standard of care*, dovrà arricchirsi non soltanto di nuove figure di specialisti, ma dovrà soprattutto prevedere sia un attivo coinvolgimento dei medici di medicina generale sia una maggiore responsabilizzazione del paziente stesso.

Fino ad oggi il coinvolgimento degli operatori sanitari di assistenza primaria è stato marginale: di frequente i pazienti si rivolgono al centro per motivi di varia natura (insorgenza di sintomi, richiesta di esami, ripetizione di ricette), spinti da un legame di fiducia che si è instaurato nel tempo. La promozione di una gestione integrata dovrà quindi essere rivolta prima di tutto ai pazienti, che



dovranno essere incoraggiati a fidarsi dei loro medici di medicina generale e a coinvolgerli nell'evoluzione della loro malattia.

A fronte dell'importanza crescente del ruolo della medicina territoriale nella gestione della FC, i medici di medicina generale si trovano oggi ad incontrare nuove sfide, tra cui una limitata conoscenza di linee guida e di protocolli specifici di cura, vincoli di risorse, limiti di tempo durante le visite in studio e difficile comunicazione con gli specialisti. Tali limiti potranno essere superati attraverso campagne di educazione e tramite il progresso della telemedicina e delle tecnologie sanitarie digitali, così da migliorare la collaborazione tra tutte le figure coinvolte nei piani di cura, siano esse territoriali o ospedaliere. La telemedicina può giocare un ruolo significativo nell'agevolare attività quali la consulenza e il follow-up a distanza, il monitoraggio remoto dei pazienti e nell'offrire occasioni di formazione e aggiornamento a distanza.

In un'ipotesi di collaborazione tra centro specializzato e medicina primaria, il primo continuerà ad occuparsi della gestione dei casi più complessi, delle fasi di riacutizzazione e del follow-up delle comorbidità tipiche della malattia, mentre la seconda svolgerà un ruolo essenziale nel monitoraggio della malattia durante le fasi di stabilità. In questo scenario, la medicina territoriale sarà in primo luogo impegnata nella gestione delle comorbidità legate all'invecchiamento, attraverso specifici protocolli di gestione che dovranno essere definiti, e nell'attività di screening di patologie prevalenti, neoplastiche e cronicità, consentendone una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo.

Una maggiore autonomia e consapevolezza da parte dei medici di medicina generale nella gestione della malattia, apporterà un cambiamento anche in termini di miglioramento della qualità della vita dei pazienti, minimizzando le difficoltà spesso presenti nel raggiungere i centri (talvolta localizzati a distanza rispetto al proprio domicilio) e riducendo il rischio di infezione respiratoria crociata tra pazienti con diversi germi colonizzanti, rischio sempre latente presso i Centri FC.

Un cambio di prospettiva è, a valutazione di molti, necessario ed è urgente iniziare a strutturarlo, in modo tale che si realizzi in maniera graduale e subordinato a nuovi piani di cura standardizzati e condivisi tra tutti i protagonisti in campo: pazienti, centri specializzati e medici di medicina generale. Ancora una volta i centri FC ricopriranno un ruolo centrale nel guidare questo cambiamento dei modelli di cura, il cui obiettivo sarà quello di rendere ciascuna delle parti coinvolte autonoma e consapevole delle proprie responsabilità, con l'unico fine di rendere quanto più completa e agevole possibile la gestione dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica.

Cecilia Ferrarini^{1,2}, Andrea Sergio Sarassi^{3,4}, Martina Contarini³, Andrea Gramegna^{3,4}
(andrea.gramegna@unimi.it)

¹Università degli Studi di Parma, Malattie dell'Apparato Respiratorio

²Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

³Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Pneumologia e Fibrosi Cistica

⁴Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti

CENTRI A CONFRONTO

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

Progetto ECFSPs' Registry, Studio di farmacovigilanza (PMV): visite di validazione della qualità dei dati dei Registri Nazionali.

L'esperienza di quattro Centri FC partecipanti al RIFC.

Il Registro Italiano fibrosi Cistica (RIFC) partecipa dal 2021 all'importante progetto di farmacovigilanza coordinato dal Registro Europeo Fibrosi Cistica (ECFSPs'R). In particolare, il protocollo (numero di studio VX18-809-128) prevede uno studio osservazionale post-autorizzativo della durata di 6 anni volto ad accertare la sicurezza e l'efficacia dell'impiego dei farmaci **Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA)** in pazienti con fibrosi cistica, omozigoti per la mutazione F508del e di età compresa fra i 2 e i 5 anni, utilizzando i dati del Registro Europeo (ReEu).

A questa iniziativa hanno aderito i registri nazionali per la raccolta di dati sulla fibrosi cistica (FC) operanti in Europa e i centri che inviano direttamente i dati al ReEu. Anche il RIFC ha aderito a tale importante progetto, che prevede inoltre un finanziamento proporzionale al numero di pazienti censiti nel registro stesso.

Poiché l'autorizzazione all'uso di LUM/IVA (Orkambi®) in Italia da parte di AIFA per i soggetti 2-5 anni è avvenuta il 07-05-2021 (data di accesso commerciale richiesta), il nostro paese, assieme a Croazia, Repubblica Ceca, Lituania, Norvegia e Polonia, partecipa in qualità di "comparator cohort", fornendo cioè dati su pazienti con lo stesso genotipo (omozigote F508del) e la stessa età (2-5 anni) di quelli sottoposti al trattamento ma per i quali, al momento dell'avvio dello studio (31 dicembre 2020), non era ancora possibile la prescrizione del farmaco CFTR modulatore.

I dati oggetto dello studio includono:

- parametri di crescita (BMI percentile, height percentile, weight percentile, BMI-for-age z-score, height-for-age z-score, e weight-for-age z-score);
- funzione respiratoria (percento del predetto del Volume espiratorio forzato nel 1°sec, ppFEV₁);
- esacerbazioni polmonari (PEx) causa di ospedalizzazione (≥1 giorno di antibiotici IV in ospedale);
- ospedalizzazione (≥1 giorno di ospedalizzazione per qualunque causa);
- cure specifiche per FC (inhaled antibiotics e oral corticosteroids), complicanze (distal intestinal obstruction syndrome e CF-related diabetes);
- presenza di microorganismi polmonari (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, e *Staphylococcus aureus* [incluso methicillin-resistanti]);
- trapianto d'organo;
- morte.

Tutte le informazioni sullo studio, metodologia, pazienti e risultati, possono essere trovate nella pubblicazione dell'interim analisi: Kim C, Higgins M, Liu L, Volkova N, Zolin A, Naehrlich L; ECFSPR Study Group. Effectiveness of lumacaftor/ivacaftor initiation in children with cystic fibrosis aged 2 through 5 years on disease progression: Interim results from an ongoing registry-based study. *J Cyst Fibros.* 2024 Feb 23;S1569-1993(24)00017-1. doi: 10.1016/j.jcf.2024.02.004. Epub ahead of print. PMID: 38402082.

Nel presente articolo vengono invece presentati il razionale e l'esito delle visite di audit condotte dal gruppo di lavoro del ReEu, le procedure necessarie richieste dall'European Medicine Agency (EMA) per l'autorizzazione allo studio, le azioni il cui scopo è valutare la qualità del dato raccolto.

Tutti i Centri FC italiani partecipanti allo studio, hanno sottoposto all'attenzione dei pazienti che incontravano nel corso delle visite programmate di follow-up, un *addendum* al consenso informato normalmente impiegato per la raccolta dei dati sensibili per le finalità del RIFC, in accordo con tutte le rigide regole del GDPR UE 2016/679 (Regolamento Generale di Protezione dei Dati Personali - RGPD) e del Decreto Legislativo 30/6/2003, n. 196, come modificato dal Decreto Legislativo 10/8/2018, n.101 (Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del RGPD UE 2016/679).

Il suddetto *addendum* aveva la finalità di guidare il paziente nella comprensione degli obiettivi dello studio di farmacovigilanza in corso e, al contempo, di informarlo sulla possibilità da parte dei coordinatori dello studio (ECFSPs'R) di accedere presso i Centri di Riferimento FC per verificare la qualità dei dati raccolti, confrontando quanto presente nella cartella clinica con il dato collezionato nel database del RIFC e inviato al ReEu.



Uno dei momenti più costruttivi dello studio di PMV è, infatti, la “onsite data validation” ossia una visita da parte dei Coordinatori del progetto (ECFPs’R e RIFC) presso alcuni Centri FC partecipanti all’iniziativa e selezionati in maniera casuale. Nei mesi di novembre e dicembre 2023, le visite di validazione sono state effettuate presso i centri di Verona (Direttore: Dr Marco Cipolli), Genova (Direttore: Dr Carlo Castellani), Brescia (Direttore: Prof. Raffaele Badolato) e Roma-Policlinico Umberto I (Direttore: Dr. Giuseppe Cimino).

Nel corso delle visite sono stati valutati gli items descritti in precedenza che sono di estrema importanza i) perché sono quelli più importanti per la validità dello studio in corso (ad es. presenza del corretto consenso informato; presenza del referto originale dell’analisi genetica), ii) per verificare anche la completezza del report annuale redatto in collaborazione con il ReEu (nel quale, per l’appunto, confluiscono anche i dati italiani).

I responsabili del progetto PMV hanno in più occasioni ribadito che lo scopo delle visite era esclusivamente educativo e inteso ad aiutare, ove possibile, il Centro interessato a migliorare e a perfezionare la qualità della raccolta dei dati.

In totale, sono stati validati dati di 177 pazienti (circa il 3% dei pazienti censiti in Italia nel 2022 dal RIFC).

In più del 95% dei casi osservati (N=169) era presente il necessario consenso informato (Figura 1), oltreché l’addendum richiesto ma non obbligatorio, entrambi correttamente siglati; nel 4% dei casi sono state riscontrate alcune piccole anomalie nelle date e solo in un caso è stato necessario richiedere l’aggiornamento della firma. In tutti i casi i consensi erano redatti in maniera corretta e coerente con le rigide regole in adozione in Europa in tema di privacy e trattamento dei dati.

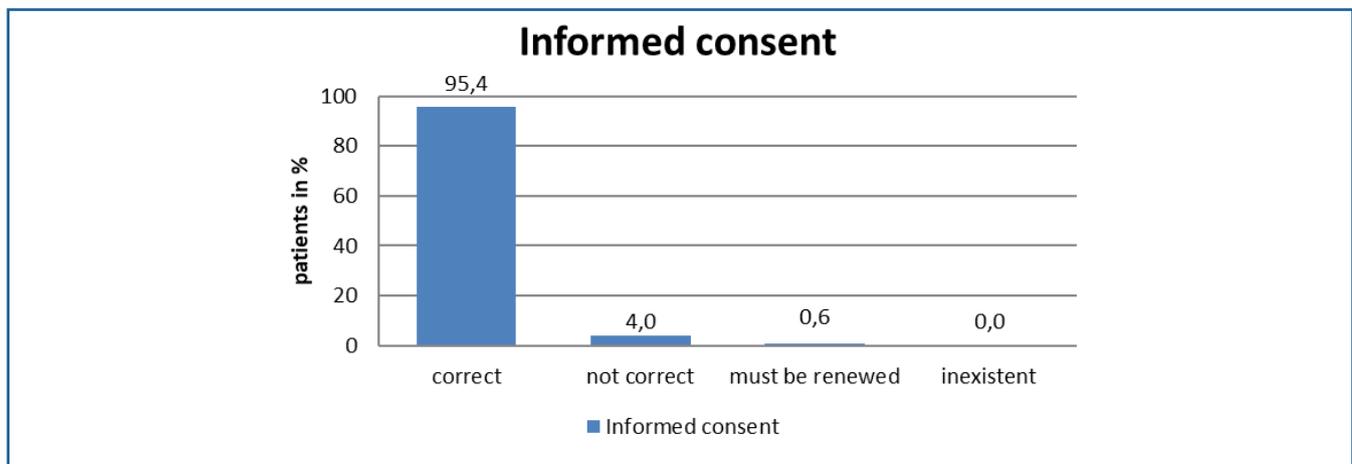


Figura 1: Percentuale dati corretti, incorretti, mancanti per il consenso informato

Il 100% dei dati riguardanti il CORE DATA del RIFC (data di nascita, genetica, trapianto) è risultato compilato in maniera accurata (Figura 2). In particolare, per quanto riguarda l’analisi genetica, è stato interessante notare che nel 23,5% dei casi in esame, pur essendo presente il dato sulle mutazioni caratterizzanti il paziente, non si disponeva del report originale (nella maggior parte dei casi il problema era dovuto al passaggio in corso presso il Centro fra archivio cartaceo e informatico oppure al trasferimento del paziente da un altro Centro). In questi casi, la raccomandazione fornita è stata di allineare il prima possibile i due archivi o, se necessario, ripetere le analisi genetiche nel bene della completezza dell’informazione riguardante il paziente.

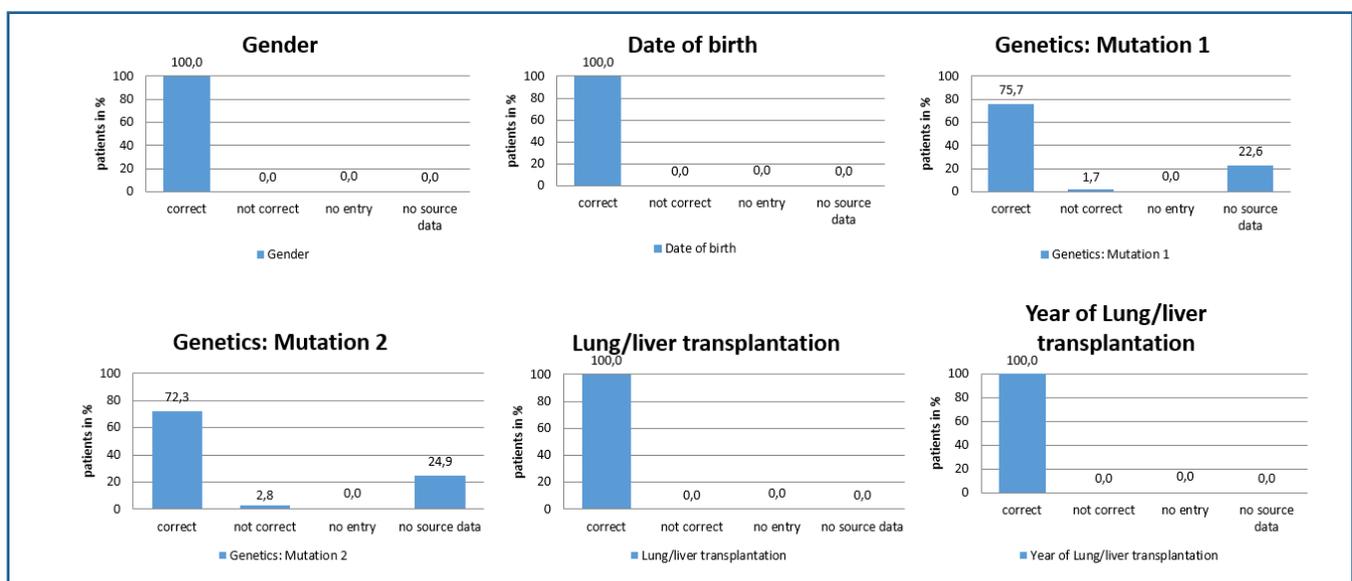


Figura 2: Percentuale dati corretti, incorretti, mancanti per le informazioni di base

Per quanto concerne gli ANNUAL DATA compilati e modificati di anno in anno (peso, altezza, ppFEV₁ più alto tra i ppFEV₁, uso di antibiotici inalatori, rhDNase, enzimi pancreatici, insulina), nell'88% (N=141) dei casi il dato era riportato in maniera accurata, nel 9% sono state riscontrate anomalie e solo nel 3% dei casi mancavano alcune informazioni. In particolare, l'altezza era riportata con accuratezza nell'89% dei casi, nell'8% erano presenti anomalie e nel 3% il dato era mancante. Nel 92% dei casi osservati il ppFEV₁ era riportato in maniera accurata (Figura 3).

Il gruppo di esperti ha raccomandato di acquisire tutte le misurazioni spirometriche per i pazienti dall'anno di follow-up e di aggiornare le regole di aggregazione dei dati nel database nazionale per selezionare il ppFEV₁ migliore per bambini e adolescenti (6-17 anni) e poi riportare il corrispondente FEV₁ (in litri), l'altezza e il peso misurati lo stesso giorno della visita del paziente.

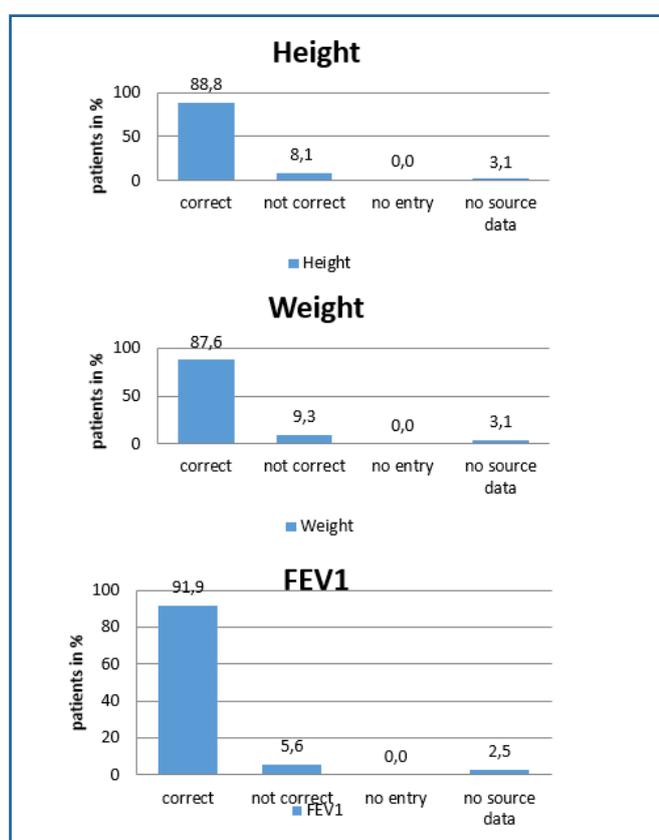


Figura 3: Percentuale dati corretti, incorretti, mancanti per i dati annuali

Per quanto riguarda gli items relativi alla TERAPIA (uso di antibiotici, rhDNase, enzimi pancreatici e insulina) non sono state riscontrate inconsistenze in nessun Centro. L'accuratezza nella raccolta dei dati in questione è stata del 97% in media (Figura 4).

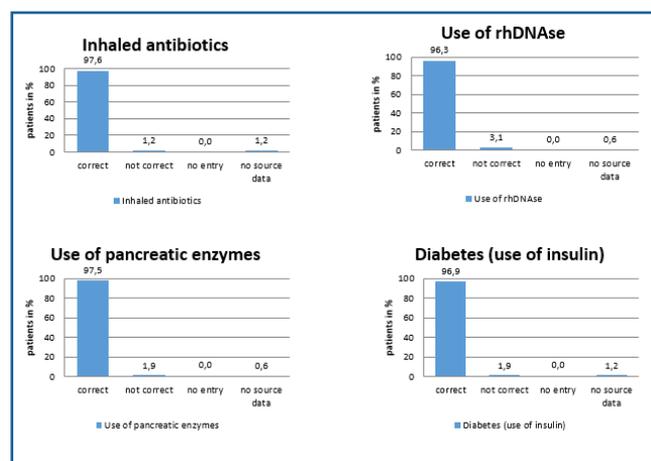


Figura 4: Percentuale dati corretti, incorretti, mancanti per le terapie

Nei dati relativi alla sezione MICROBIOLOGIA si è riscontrata un'accuratezza prossima al 95% sul dato relativo alle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* e al 99% per quelle da *Burkholderia cepacia*. Solo nel 2% dei casi non si disponeva dell'informazione per entrambe le infezioni (Figura 5).

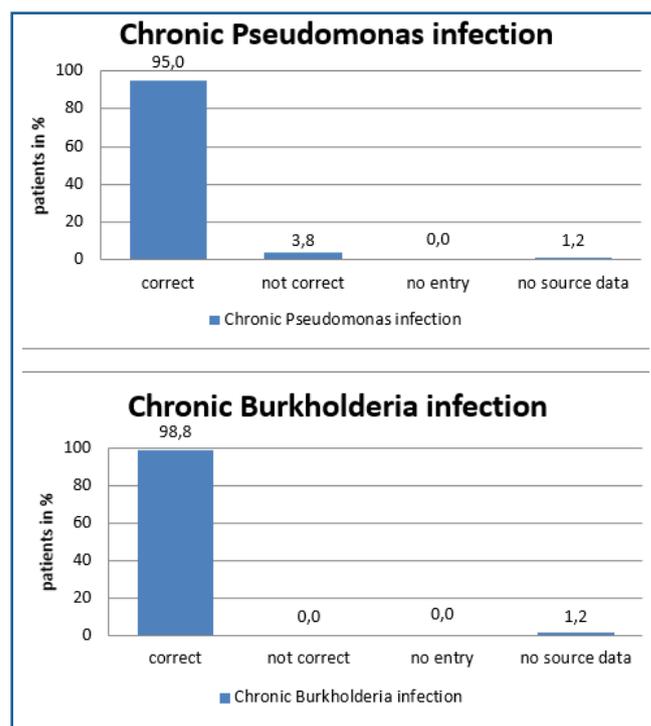


Figura 5: Percentuale dati corretti, incorretti, mancanti per la microbiologia

Il 96% e il 97% rispettivamente delle osservazioni effettuate su EMOTTISI e LIVER DISEASES era accurato e completo e il dato risultava in media meno preciso o mancante nel 3% dei casi (Figura 6).

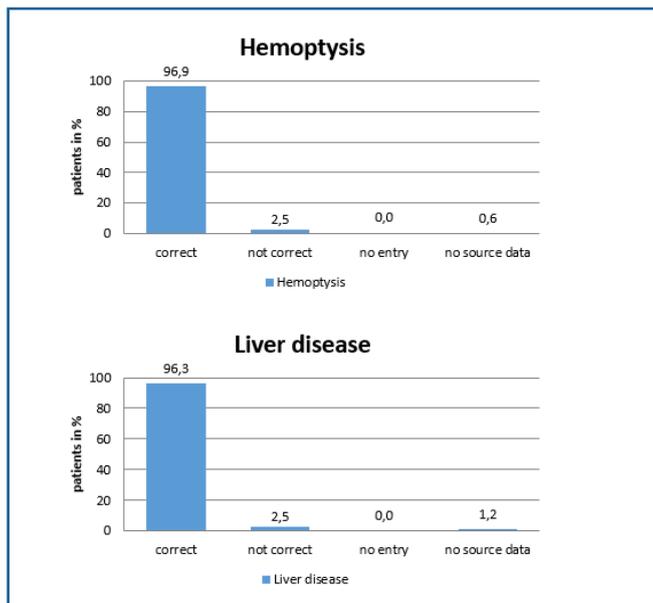


Figura 6: Percentuale dati corretti, incorretti, mancanti per alcune complicanze

In definitiva, le visite effettuate nei quattro centri FC selezionati hanno dimostrato l'elevata qualità e serietà del lavoro svolto presso i centri. La validazione dei dati è stata supportata da un'eccellente documentazione (sia sotto forma di archivi cartacei che di database elettronici), fornendo una buona qualità della raccolta dei dati.

Le principali raccomandazioni al termine delle giornate possono essere così riassunte:

1. Aggiornare costantemente le regole per la raccolta dei dati sul migliore dato di funzione polmonare dell'anno nel database nazionale selezionando il ppFEV1 migliore/più alto in pazienti bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni.
2. Enfatizzare la definizione adottata presso il ReEu di *funzione polmonare* per aumentare la precisione e la qualità complessiva delle misurazioni della crescita e della funzione polmonare.
3. Recuperare i referti genetici originali o, se necessario, ripetere un nuovo test sui pazienti per mantenere il referto originale presso il centro che ha in cura il paziente, completando così la sua documentazione e migliorando ulteriormente la qualità dei dati del Registro.

Le visite da parte dei Responsabili del progetto PMV hanno mostrato in maniera concreta la qualità dei centri FC coinvolti nelle attività del RIFC dando ulteriore dimostrazione della validità del registro italiano che, con i suoi oltre 6000 pazienti, il quarto per dimensioni in Europa, rappresenta un modello di qualità e di sostenibilità nel panorama dei registri di patologia per le malattie rare.

Si riportano alcune fotografie scattate, in occasione delle visite presso i centri di Roma, Brescia, Genova e Verona, che ritraggono i partecipanti agli incontri.

Marco Salvatore, Rita Padoan, Comitato Tecnico e il Comitato Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica (marco.salvatore@iss.it) (ritaf54@gmail.com)





SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli

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

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

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

Natalia Cirilli

TRATTAMENTO CON FARMACI MODULATORI DELLA PROTEINA CFTR E SALUTE MENTALE: QUALI EVENTI AVVERSI?

Negli ultimi decenni, i progressi della ricerca scientifica nel trattamento della Fibrosi Cistica (FC) hanno cambiato radicalmente le prospettive di vita dei pazienti che ne sono affetti. La terapia con i modulatori del gene CFTR ha rappresentato una svolta per la prognosi [1] "quoad vitam e quoad valetudinem", potendo agire in maniera significativa sia sulla qualità di vita che sulle aspettative di vita. È noto che l'impatto psichico di tale patologia sui pazienti e sui loro caregivers risulti rilevante, come dimostrato da numerosi studi, tutti concordi nel rilevare un incremento dell'incidenza di ansia e depressione rispetto alla popolazione normale di pari età e sesso [2,3].

L'avvio della triplice combinazione Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI o Kaftrio®) ha portato, nella maggior parte dei casi, a notevoli miglioramenti clinici: incremento della funzionalità respiratoria, minor frequenza di esacerbazioni e conseguenti ospedalizzazioni ed una riduzione del carico terapeutico.

Se il miglioramento clinico può aver comportato un beneficio anche a livello psicologico, dall'altra parte non sempre si sono riscontrate situazioni di benessere fisico accompagnato da uno stato di benessere mentale. Infatti, talvolta, i benefici appena menzionati hanno innescato problematiche in termini di nuovo adattamento della persona: possiamo parlare a riguardo di un passaggio dal binomio *paziente/malattia* a quello *persona/salute*. In numerosi casi, la FC si è decentrata dalla vita delle persone, non occupando più, come in passato, una parte rilevante in termini di quantità di tempo dedicato alle cure per gestirla, e conseguenti risorse mentali per l'adattamento ad essa. Ciò poteva rappresentare un evidente vantaggio ed un indicatore di un rinnovato benessere della persona, ma ha anche comportato la necessità di sapersi "rimettere in gioco", pensando a come ridefinire la propria vita, e le prospettive future. Si sono talvolta generate infatti situazioni, riscontrate nell'esperienza clinica, caratterizzate dall'attivazione di ansia, ma anche depressione, spesso innescata da senso di scarsa autoefficacia percepita e frustrazione rispetto all'incapacità di riuscire a mettere in atto tali cambiamenti. Inoltre, bisogna considerare come, a seconda dell'età a cui è stato iniziato il trattamento, siano implicati diversi fattori psicologici e siano relazionati alla fase di vita, oltre che alle prospettive di vita progettabili.

Sono stati osservati inoltre casi in cui, in seguito alla terapia con ETI, vi è stato un aumento del peso ponderale, talvolta avvenuto anche in maniera piuttosto repentina, con conseguenti problematiche in termini di immagine corporea, e difficoltà nell'accettazione psicologica di questa nuova condizione fisica. In relazione al trattamento conseguente ai nuovi modulatori,



possiamo dunque parlare di una rivoluzione non solo fisica, ma anche identitaria, i cui risvolti, in termini di impatto sulla personalità, sono risultati alquanto particolari nel ciclo di vita della persona affetta da FC.

La letteratura ad oggi disponibile ha messo in evidenza situazioni caratterizzate da esordi psicopatologici connessi alla terapia con ETI: questi possono essere spiegati in relazione a differenti fattori, descrivibili sia da un punto di vista dell'effetto biochimico dei modulatori che agiscono sui canali della proteina CFTR, con interessamento del sistema nervoso centrale (è stato osservato a riguardo attraversamento della barriera ematoencefalica), ma anche in un'ottica bio-psicosociale, per i fattori sopradescritti. Per quanto riguarda l'insorgenza di episodi psicopatologici correlati al trattamento con ETI, sono disponibili due interessanti case report. Il primo [4] riguarda una paziente di 19 anni, con diagnosi di FC, avvenuta per sintomi, all'età di 4 anni. La sua storia anamnestica psicopatologica risulta caratterizzata da un pregresso quadro di disturbo d'ansia generalizzata, depressione maggiore, disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività, e tre precedenti episodi di disturbi del sonno, caratterizzati da irrigidimento muscolare concomitante alla fase del risveglio. All'avvio dell'assunzione dei modulatori si è osservato un marcato incremento di ansia, depressione, e disturbi del sonno, anche con allucinazioni. Nel secondo case report [5] sono stati segnalati tentativi di suicidio in due pazienti adolescenti, subito dopo l'avvio del trattamento farmacologico con ETI.

Un altro studio [6] ha preso in considerazione 286 centri FC americani, coinvolgendo 75 clinici, con lo scopo di valutare: aspetti positivi e negativi del trattamento con ETI sulla qualità di vita, e cambiamenti o sospensioni del dosaggio terapeutico del farmaco, connessi ad effetti avversi riscontrati all'avvio della terapia. I dati raccolti derivano dalle risposte fornite dai clinici, suddivise secondo percentuali di riferimento, classificate, includendo lo 0%, secondo quartili da quelli inferiori a quelli superiori, compresi nei seguenti range: 1%-24% (R1), 25%-49% (R2), 50%-74% (R3), 75%-100% (R4). Da un punto di vista degli eventi avversi sulla salute mentale, sono stati registrati disturbi del sonno da parte dei clinici, e nel 22% dei rispondenti al questionario si è provveduto ad un cambio nel dosaggio terapeutico o a sospensioni temporanee. L'insonnia, in particolare, è stata riscontrata maggiormente nella popolazione adulta rispetto a quella pediatrica.

Inoltre, sono stati rilevati, sintomi neuropsicologici con frequenza compresa nel primo range (R1), con difficoltà di memoria, sia nei soggetti adulti che in quelli pediatrici, problemi di attenzione/concentrazione e nebbia cognitiva. Quest'ultima si configura come un quadro sintomatologico complesso, associato a diversi disturbi sia psichiatrici che internistici, ed anche ad assunzione di farmaci. In particolare, la nebbia cognitiva risulta caratterizzata da: lievi disturbi della memoria a breve termine, perdita subclinica di lucidità mentale, incapacità a mantenere e focalizzare efficacemente l'attenzione, portare a termine lavori o compiti che implicano concentrazione e ragionamento. In relazione alle problematiche insorte sul versante cognitivo, generalmente non sono stati effettuati cambiamenti nel dosaggio terapeutico, mentre per i casi di nebbia cognitiva, lo studio riporta che sono stati attuati cambiamenti del dosaggio terapeutico di ETI, o sospensioni temporanee del farmaco da parte del 41% dei clinici.

La maggior parte dei sintomi psicologici, depressione, ansia, e distress psichico sono stati riportati con una frequenza nella fascia di intervallo R1. Con una simile prevalenza, risultano i pazienti che hanno avviato una terapia psicofarmacologica in seguito all'insorgenza di tali condizioni psicopatologiche. L'incremento di depressione ed ansia ha comportato un impatto moderato nella qualità di vita delle persone. In seguito a ciò, sono stati effettuati cambiamenti nel dosaggio terapeutico, con percentuale di riferimento nel range R1.

Un ulteriore studio [7] ha indagato la relazione tra avvio della terapia con ETI e cambiamenti sulla salute mentale, attraverso test di monitoraggio della qualità di vita (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised - CFQ-R*), test di screening della sintomatologia depressiva (*Patient Health Questionnaire-9 item scale-PHQ-9*, *Beck Depression Inventory-Fast Screen - BDI-FS*), e della sintomatologia ansiosa (*Generalized Anxiety Disorder-7 item scale - GAD7*). Sono stati coinvolti 70 pazienti adulti (età media: 27.9 anni; 51.4% del campione: genere femminile), di cui il 64.3% non assumeva terapia con modulatori, il 18.6% era già in trattamento con tezacaftor/ivacaftor, il 2.9% in trattamento solo con ivacaftor.

Prima di iniziare il trattamento con ETI, è stata rilevata minima o lieve sintomatologia depressiva per l'81.7% dei pazienti, mentre il 18.3% ha riportato sintomi depressivi di grado moderato o grave. Dopo l'avvio della terapia è stata osservata una diminuzione dei punteggi relativi a condizioni di depressione moderata (-5.7%), mentre un aumento della sintomatologia lieve riportata (+16.9%); sono rimasti invariati i punteggi inerenti condizioni di depressione severa. Infine, è stata osservata una diminuzione del numero di pazienti che hanno riportato ideazione suicidaria: inizialmente 4, ma dopo l'avvio della terapia solo 1 riportava ancora questa condizione. Nel campione considerato, da un'analisi di confronto di genere, il gruppo di pazienti maschi ha riportato un miglioramento della sintomatologia depressiva (PHQ-9 e BDI-FS), mentre nel gruppo di pazienti femmine non si sono riscontrati cambiamenti dall'avvio della terapia.

Per quanto concerne la sintomatologia ansiosa, prima di iniziare il trattamento con ETI, l'84.3% dei pazienti riportava sintomi di ansia minima e lieve, mentre il 15.7% presentava condizioni di ansia moderata e grave. Dopo l'avvio della terapia, si è rilevata una diminuzione dei punteggi relativi a: condizione di ansia minima (-1.5%), moderata (-2.9%), e grave (-4.2%), mentre si è riscontrato un aumento dei punteggi relativi alla sintomatologia lieve (+8.6%). Relativamente ad un'analisi di confronto tra il genere maschile rispetto a quello femminile, il primo ha riportato un miglioramento dei punteggi relativi alla misurazione della sintomatologia ansiosa (GAD-7), mentre non sono stati osservati cambiamenti significativi per il gruppo femminile analizzato. In particolare, non sono state riscontrate differenze negli effetti riportati dal punteggio relativo all'area respiratoria, in termini di qualità di vita (CFQ-R), e la funzionalità polmonare tra maschi e femmine, evidenziando come l'impatto della terapia con ETI sulla salute mentale potrebbe non essere direttamente imputabile a miglioramenti esclusivamente clinici. Inoltre, risultano ad oggi sconosciuti i meccanismi sottostanti ai differenti effetti osservati tra genere maschile e femminile.

Vi è un altro interessante studio [8] da considerare, che ha preso in considerazione 266 pazienti adulti che hanno iniziato il trattamento con ETI, di questi 19 (il 7.1%) hanno riportato ansia, deflessione del tono dell'umore, insonnia, nebbia cognitiva,

con ridotta attenzione e capacità di concentrazione. È stata attuata una riduzione del dosaggio terapeutico per 13 pazienti, e 10 hanno beneficiato di un miglioramento o una risoluzione di tali sintomi. La riduzione del dosaggio terapeutico è stata quindi associata ad un miglioramento della salute mentale, senza comportare un significativo impatto clinico negativo.

Bisogna evidenziare come tali studi siano da estendere a campioni ancora più numerosi di pazienti affetti da FC in trattamento con ETI, e da osservare nel corso del tempo. Inoltre, appare importante ampliare l'indagine anche all'ambito pediatrico, ad oggi poco studiato, anche in vista dell'accesso approvato dalla Commissione europea, che dovrebbe avvenire auspicabilmente nei prossimi mesi, in merito all'utilizzo di Kaftrio® nei bambini a partire dai 2 anni di età.

In conclusione, come raccomandato dalle linee guida della Società Europea Fibrosi Cistica, risulta necessario uno screening delle condizioni di ansia e depressione in relazione alla terapia con ETI, sia prima dell'inizio del trattamento, e poi a distanza di non più di 3 mesi dall'avvio del farmaco. In merito a ciò, bisogna sottolineare come sia altrettanto essenziale un monitoraggio nel corso del tempo, sia in relazione a quanto evidenziato dalla letteratura ad oggi disponibile, ma anche tenendo conto di una conoscenza degli effetti collaterali sulla salute mentale, non ancora così completa, e per cui è necessaria, perciò, un'osservazione attenta e costante nel tempo.

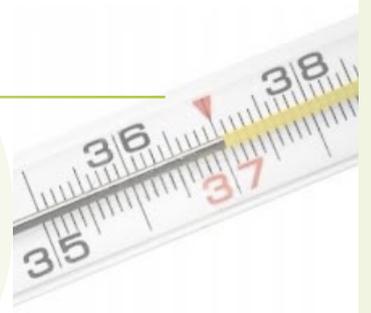
Riccardo Ciprandi, Coordinatore del Gruppo Professionale Psicologi della SIFC
(riccardociprandi@gaslini.org)

Bibliografia di riferimento

1. Elborn JS. CFTR modulators: deciding what is best for individuals in an era of precision medicine. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15: 298-300.
2. Havermans T, Willem L. Prevention of anxiety and depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25: 654-659.
3. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax.* 2014; 69: 1090-1097.
4. Tindell, W., Su, A., Oros, S. M., Rayapati, A. O., & Rakesh, G. Trikafta and psychopathology in cystic fibrosis: a case report. *Psychosomatics.* 2020;61(6): 735-738.
5. Arslan, M., Chalmers, S., Rentfrow, K., Olson, J. M., Dean, V., Wylam, M. E., & Demirel, N. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros.* 2023; 22(3): 427-430.
6. Bathgate, C. J., Muther, E., Georgiopoulos, A. M., Smith, B., Tillman, L., et al. Positive and negative impacts of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: healthcare providers' observations across US centers. *Pediatr Pulmonol.* 2023; 58(9): 2469-2477.
7. Piehler, L., Thalemann, R., Lehmann, C., Thee, S., Röhmel, J., Syunyaeva, Z., ... & Graeber, S. Y. (2023). Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on mental health of patients with cystic fibrosis. *Frontiers in Pharmacology.* 2023; 14: 1179208
8. Spoletini, G., Gillgrass, L., Pollard, K., Shaw, N., Williams, E., et al. Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *J CystFibros.* 2022; 21(6): 1061-1065.

CASO CLINICO

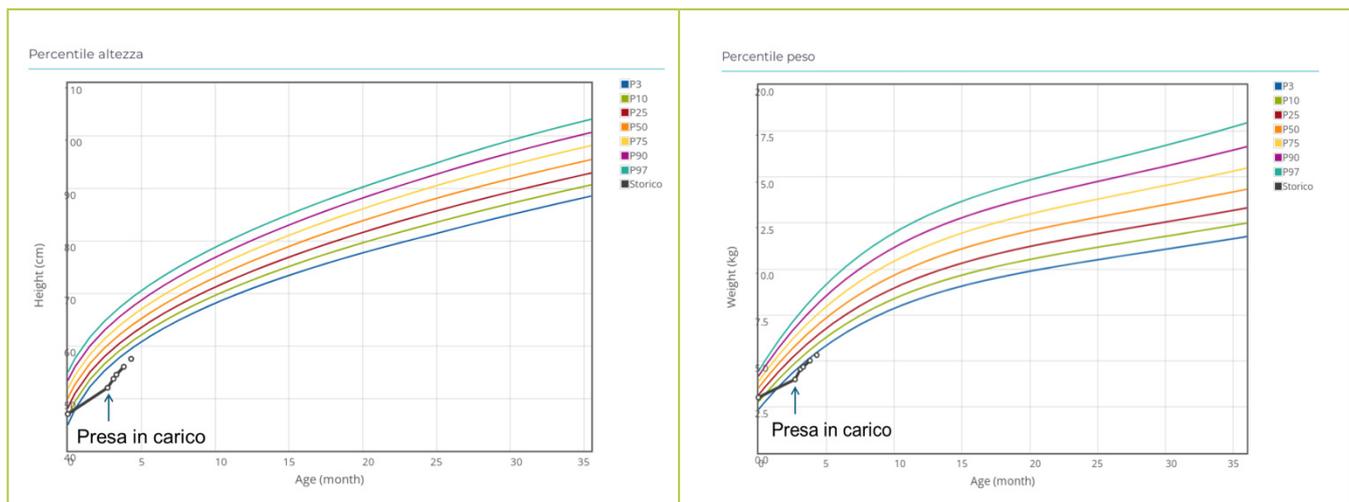
A cura di: M. Ros



CASO CLINICO N. 46: ...SANTO CHE NON SUDA!

Quando conosciamo Santo (nome di fantasia) ha 2 mesi e 20 giorni. È stato inviato alla nostra attenzione per un secondo parere. La madre nega la presenza di familiari affetti da fibrosi cistica e/o portatori sani noti. Una sorella di 7 anni ricoverata a circa 3 anni di vita per riferita bronchiolite. Santo è terzogenito, risultato positivo allo screening neonatale per Fibrosi Cistica. Alla nascita peso di Kg 3,020 (5°P) e lunghezza di cm 47 (10°P). Primo IRT in terza giornata di vita di 231 ng/ml (cut-off 50 ng/ml - 98°P), per cui all'età di 11 gg viene inviato per eseguire test del sudore. Il cloro risulta non dosabile per quantità insufficiente di sudore in due test, il secondo a 42 gg di vita.

All'età di 57 giorni viene confermata la diagnosi di Fibrosi Cistica per il riscontro di doppia eterozigosi F508del/N1303K. All'età di 67 giorni viene avviata supplementazione con pancrelipasi, sale e vitamine liposolubili. Alla visita Santo presentava tosse, si alimentava con voracità; il peso era 4 Kg (<3°P), la lunghezza di 52 cm (<3°P), SpO₂ 100% aa, FC 150 bpm, TC 36,3°C. Si osservava tachipnea e al torace crepitazioni in sede ascellare sx alla base. L'andamento della crescita è riportato nelle curve sotto riportate.



Veniva organizzato un ricovero: una radiografia del torace ed una TC del torace (vedi) facevano rilevare una complicanza con addensamento in zona linguare. Il trattamento antibiotico e fisioterapico otteneva una buona risoluzione della complicanza polmonare e nel follow-up si osservava un recupero nutrizionale.



Rx-torace: Esame radiologico eseguito in decubito supino nella sola proiezione PA. Si rileva sfumato addensamento ai campi superiori del polmone di sinistra. Ili nella norma. Seni costo-frenici liberi.



Lo studio TC del torace eseguito con protocollo ultra low-dose, dimostra in corrispondenza del segmento inferiore linguare la presenza di area di consolidazione parenchimale; si apprezzano inoltre nella figura di dx delle aree di ipoperfusione parenchimale a carico di entrambi i lobi inferiori (stelle).

Quesito clinico: È attribuibile la complicanza polmonare ad un ritardo diagnostico?

Il quesito, che propone un confronto tra gli specialisti FC, può avere una o più risposte esatte. Il caso sarà riproposto sul sito web e ciò consentirà di visualizzare la percentuale di votanti per ogni risposta prescelta. Barrare perciò una o più risposte tra quelle di seguito indicate e considerate corrette.

1. No, le linee-guida europee (ECFS 2018) definiscono che la diagnosi attraverso screening neonatale deve essere eseguita al massimo entro 58 giorni di vita. In questo caso è stata eseguita al 57° giorno di vita. Con ogni probabilità malnutrizione e complicanza polmonare si stavano già verificando nel secondo mese di vita. Bisognerebbe che le linee-guida diagnostiche rivalutassero la tempistica della diagnosi per screening neonatale, poiché è noto che un genotipo severo si può associare a complicanze molto precoci.
2. Sì. Nel nostro caso il primo test del sudore è stato eseguito ad 11 giorni di vita. Vi è stato ritardo nell'esecuzione del secondo test del sudore e nell'esecuzione del test genetico. Quest'ultimo poteva essere eseguito al momento del primo sudore e forse anche sullo spot di sangue utilizzato per la determinazione di IRT.
3. Il ritardo diagnostico non si sarebbe verificato se il protocollo di screening avesse previsto alla positività di IRT l'esecuzione del test genetico sullo spot di sangue prelevato alla nascita per lo screening neonatale. Le due varianti identificate sono diagnostiche per la FC ed abbastanza comuni, perciò contenute anche in pannelli limitati di mutazioni. L'inserimento del test genetico nello screening neonatale è ormai diffuso nei diversi paesi ed anche in Italia, poiché migliora il potere predittivo dello screening neonatale.
4. L'esecuzione di un doppio test del sudore e di un breve intervallo (1-2 settimane) tra due test nel caso che il primo sia risultato con quantità insufficiente avrebbe evitato il ritardo diagnostico. Si sottovalutano spesso le difficoltà nell'esecuzione del test del sudore a queste età: dopo un primo test con sudore scarso occorre suggerire ed ottenere una buona idratazione, che potrebbe essere non presente anche in rapporto ad una possibile iniziale diarrea cronica da maldigestione. Al secondo prelievo di sudore occorre comunque prevedere un test genetico, se non già eseguito nell'ambito del programma di screening neonatale.
5. La risoluzione della complicanza polmonare ed il progressivo miglioramento dello stato nutrizionale, compreso il recupero della statura, indicano che comunque lo screening neonatale ha consentito il monitoraggio e l'avvio abbastanza precoce della terapia. Per fortuna, queste condizioni di sintomi evidenti sono poco frequenti. In questo caso la terapia è stata avviata subito dopo il secondo mese di vita; una migliore organizzazione della tempistica del programma diagnostico può accelerare ulteriormente l'età di diagnosi.

Maria Cristina Lucanto, CRR Fibrosi Cistica, Messina e Ignazio Salamone, UOC di Radiodiagnostica, Policlinico di Messina
(mariacristina.lucanto@polime.it)(isalamone@unime.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Pierluigi Ciet, Silvia Bertolo, Mirco Ros, et al. State-of-the-art review of lung imaging in cystic fibrosis with recommendations for pulmonologists and radiologists from the "imaging management of cystic fibrosis" (MAESTRO) consortium. *Eur Respir Rev* 2022; 31:210173
2. Philip M. Farrell, Michael J. Rock and Mei W. Baker. The Impact of the CFTR gene discovery on cystic fibrosis diagnosis, counseling, and preventive therapy. *Genes* 2020; 11:401
3. Carlo Castellani, Alistair J.A. Duff, Scott C. Bell, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17:153-178
4. Giuseppe Vieni, Simona Faraci, Mirella Collura, et al. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2013; 32:382-385
5. Il test del sudore: raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati (terza edizione bis). Gruppo di lavoro della società italiana per lo studio della fibrosi cistica [Luglio 2023](www.sifc.it)
6. Vito Terlizzi, Gianfranco Mergni, Roberto Buzzetti, et al. Cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (CFSPID): Experience in Tuscany, Italy. *J Cyst Fibros* 2018; 18:484-490

ICONOGRAFIA

ICONOGRAFIA

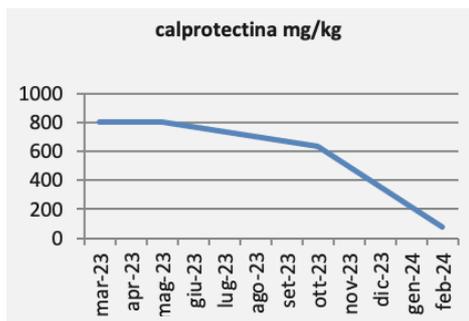
a cura di: R. Casciari



Morbo di Crohn e Fibrosi Cistica: efficacia dei modulatori di CFTR?

G.S., 38 anni (genotipo G85E/2372del8). Malattia polmonare severa (ultimo FEV₁ 23% pred); colonizzazione cronica da MSSA, sporadici isolamenti di PA. Pancreas insufficiente; CFRD in terapia con microinfusore (buon controllo glicometabolico). All'età di 35 aa diagnosi di Morbo di Crohn (MC) con interessamento della valvola ileo-ciecale e sigmoideo-rettale, con coinvolgimento perianale (vedi Caso Iconografico Orizzonti FC n°2-2021). In terapia con Ustekinumab da novembre 2021 a giugno 2022, con risposta clinica soltanto in fase iniziale (Figura 1). Al controllo a giugno 2022, evidenza di modesta remissione clinica ma persistenza di calprotectina elevata e di ispessimento parietale del colon ascendente (eseguita ecofast). Si decideva shift terapeutico a Vedolizumab sottocute e prednisione per os: dopo 4 mesi di terapia si evidenziava un buon controllo della sintomatologia intestinale con persistenza di indici di flogosi e di calprotectina elevati (vedi grafico) e ispessimento parietale del colon ascendente (spessore massimo 7-8 mm all'eco fast). Il dato ecografico veniva confermato anche al controllo a 12 mesi; nonostante remissione clinica non si assisteva ad un mucosal healing completo.

A novembre 2023, considerato l'assetto genetico del paziente (portatore di varianti G85E inclusa tra le varianti rare per cui il trattamento con Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) è stato approvato in US [1]) e la sua responsività ai test in vitro, è stata richiesta ed avviata terapia con ETI *off label*. A tre mesi dall'avvio, dal punto di vista respiratorio, veniva riportata diminuzione della tosse e dell'espettorazione in assenza di eventi infettivi intercorrenti con consensuale incremento della saturazione di ossigeno e netto miglioramento della percezione soggettiva della propria condizione; inoltre, miglioramento dello stato nutrizionale (BMI da 22 a 24 Kg/m²), remissione clinica del MC e calo della calprotectina fecale, per cui si avviava decalage della terapia steroidea. All'eco addome (Figura 2) si osservava diminuzione dell'ispessimento parietale delle anse intestinali di dx.



Andamento della calprotectina fecale



Figura 1: ispessimento parietale e lieve iperemia di cieco e colon ascendente, con spessore di circa 15 mm.



Figura 2: ansa intestinale con pareti lievemente ispessite (circa 4,5 mm), non stratificazione della parete.

È ormai dimostrata l'efficacia di ETI nel ridurre i sintomi respiratori e nel migliorare la funzione polmonare [3]; così come è noto l'effetto positivo sullo stato nutrizionale dei pazienti con FC. Meno evidenti sono gli effetti sulla sintomatologia gastrointestinale generalmente correlata alla FC e sul controllo delle comorbidità (nel nostro caso il Morbo di Crohn), per cui sono necessari ulteriori studi su numeri più ampi [3].

In alcuni studi è stata descritta una maggiore incidenza del Morbo di Crohn nei soggetti con FC rispetto alla popolazione generale [5]; tuttavia non è ancora definita l'eziopatogenesi sottostante. La letteratura suggerisce che le alterazioni del microbiota intestinale [4] così come l'alterata permeabilità mucosale e la mancata digestione proteica [2] possano favorire lo sviluppo di un importante carico antigenico a livello del lume intestinale, che costituisce la base per l'infiammazione di membrana, tipica delle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Il miglioramento di tale ambiente pro-infiammatorio, conseguente all'avvio di ETI, potrebbe esitare anche in un miglior controllo del quadro intestinale nei pazienti affetti da Morbo di Crohn e FC. Il nostro paziente sembra supportare tale ipotesi, sebbene sia necessario proseguirne l'osservazione nel tempo ed eseguire studi mirati in tale ambito.

Eleonora Guasti, Roberta Canicatti, Istituto Giannina Gaslini; Genova
(guastieleonora@gmail.com)(roberta.canicatti@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

1. Graeber SY, Balázs A, Ziegahn N, Rubil T, Vitzthum C, Piehler L, Drescher M, Seidel K, Rohrbach A, Röhm J, Thee S, Duerr J, Mall MA, Stahl M. Personalized CFTR modulator therapy for G85E and N1303K homozygous patients with cystic fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 2;24(15):12365. doi: 10.3390/ijms241512365
2. Chadwick C, Lehman H, Luebbert S, Abdul-Aziz R, Borowitz D. Autoimmunity in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2023 Nov;22(6):969-979. doi: 10.1016/j.jcf.2023.03.007
3. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: a life-changing triple combination of CFTR modulator drugs for cystic fibrosis. *Pharmaceuticals*. 2023 Mar 8;16(3):410. doi: 10.3390/ph16030410
4. Trigo Salado C, Leo Carnerero E, de la Cruz Ramirez MD. Crohn's disease and cystic fibrosis: there is still a lot to learn. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Dec;110(12):835-836. doi: 10.17235/reed.2018.5725/2018
5. Lloyd-Still JD. Crohn's disease and cystic fibrosis. *Dig Dis Sci*. 1994 Apr;39(4):880-5. doi: 10.1007/BF02087437



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni

LA CURA CON ETI IN ETÀ ADULTA: ESPERIENZE, VISSUTI E PROGETTUALITÀ AL MEETING DI PRIMAVERA SIFC 2024

Il 5 e 6 aprile si è svolto il Meeting di Primavera SIFC presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda del Policlinico di Milano. Per i gruppi professionali è stata l'occasione di approfondire e condividere tematiche di attualità nella cura della fibrosi cistica, in particolare alla luce dei più recenti impatti del trattamento con il modulatore elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI).

Tra i diversi corsi paralleli, quello dedicato alla salute mentale è stato proprio incentrato su opportunità e nuove sfide dell'era dei modulatori. Oltre alle riflessioni sulle evidenze scientifiche delle ricerche più recenti, sia in area pediatrica che adulta, è stata condivisa la testimonianza di tredici pazienti adulti (range di età 22-59 anni) che, rispondendo ad una intervista semi-strutturata, hanno raccontato la loro esperienza quotidiana con ETI.

Secondo l'approccio metodologico della Medicina Narrativa, l'intervista è stata prediposta in modo tale da orientare le riflessioni su alcuni tra i temi all'attenzione dei clinici e della comunità scientifica: timori e speranze rispetto alla nuova cura, l'impatto sulla qualità di vita, le aspettative, la ricaduta sull'aderenza al piano terapeutico, i bilanci in merito alle decisioni significative e ai progetti per il futuro. Le interviste sono poi state trascritte *verbatim* ed è stato raccolto il consenso dei partecipanti alla condivisione del materiale.

Rispetto al tema dell'impatto sulla vita quotidiana si è fatto riferimento alla Classificazione di Kleinmann per una valutazione aggregata dei frammenti narrativi al fine di rilevare, attraverso la forma e i contenuti delle narrazioni, il livello di apertura al vissuto emozionale. Kleinmann propone di distinguere tra tre categorie di narrazioni (disease-centered, illness-centered e sickness-centered) ed emerge come quelle dei pazienti si collochino all'interno della prima categoria, in cui prevale un linguaggio tecnico e focalizzato prevalentemente sulla descrizione dell'aspetto strettamente clinico della malattia e del suo percorso di cura.

La vita quotidiana è cambiata tantissimo da quando assumo il farmaco, sono pochissimi i ricoveri, pochissimi gli antibiotici, negli ultimi due anni erano diventati il piatto speciale di quasi tutti i giorni perché il mio stato di salute peggiorava, la spirometria scendeva e perdevo peso.

L'impatto è del tutto positivo, gli aspetti più rilevanti sono stati la riduzione della fatica di vivere dovuta all'importante infiammazione corporea che avevo da tanti anni e la riduzione della fatica respiratoria.

Le infezioni polmonari si sono molto ridotte, prendo molti meno antibiotici, prima ero in terapia antibiotica continua, appena sospendevo dopo pochi giorni iniziavo a stare male. Ormai è più di un anno che non vengo ricoverata, mentre prima di Kaftrio ero arrivata a fare un ricovero ogni 4 mesi.

Riesco finalmente ad avere una vita normale, riesco a mangiare senza più vomitare e ho preso peso, faccio tutto quello che amo fare e finalmente posso godermi i miei 22 anni! Non assumo più antibiotici come prima e i ricoveri che per me ormai erano di routine ora sono un lontano ricordo.

Non ho più fatto ricoveri e la terapia domiciliare si è molto ridotta e allo stesso tempo ho potuto riprendere a fare allenamenti intensivi e mirati.

Mi ammalò di meno, prendo meno antibiotici, ho meno tosse, meno problemi in generale. Ho anche potuto ridurre gli aerosol, eliminare l'insulina, sospendere le terapie endovenose.

L'attenzione quasi esclusiva dei partecipanti agli aspetti clinici ci invita a pensare che così come talvolta i professionisti sanitari possono avere un'inclinazione prevalente sugli aspetti clinici, allo stesso modo anche i pazienti possono aver bisogno di essere incoraggiati ad avere un approccio più olistico rispetto alla propria condizione, che tenga conto non solo degli aspetti medici e pratici ma anche di quelli emotivi, psicologici e spirituali.

La scomparsa della tosse è indicata da molti come uno degli elementi più significativi, forse anche perché da un punto di vista sociale e relazionale è qualcosa che identifica in modo marcato i pazienti e la sua scomparsa favorisce un'identificazione con le persone sane.

Sul tema delle aspettative i frammenti narrativi sono stati analizzati secondo la Classificazione di Frank, che permette di individuare in quale fase (*Chaos, Restitution* e *Quest*) si colloca il paziente rispetto alla propria storia di malattia. Con l'arrivo di ETI prevale la fase di *Restitution*, ovvero l'idea del risarcimento e l'aspettativa di un sospirato recupero di buone condizioni di salute.

Kaftrio ha determinato un cambiamento notevole della qualità delle mie giornate, mi ha restituito qualche anno che mi ero perduta; mi ha permesso di ricominciare a vivere e ad avere speranze di stare meglio più a lungo. Dopo tanti anni, ho ricominciato ad uscire da sola, a spostarmi senza paura, a camminare e fare attività fisica, a progettare delle vacanze e partecipare ad eventi mondani.

La nuova cura con il modulatore non mi ha delusa, anzi ne sono molto molto contenta. Mi ha ridato ossigeno, energia e soprattutto vita.

Quella vita che sognavo da tempo... Sono rinata, per me è un grande miracolo. Ho lottato per 42 anni fuori e dentro dagli ospedali ma il mio sogno si è avverato.

Con il modulatore la mia autostima è aumentata, ho avuto più esperienze sentimentali perché mi sono sentita più sicura di me e anche a livello professionale l'inizio della mia nuova esperienza lavorativa ha coinciso con l'arrivo di Kaftrio, questo perché anche sul lavoro mi sentivo più sicura di me e questo ha inciso positivamente sulle mie ambizioni.

Ho ricominciato ad occuparmi della mia casa, anche a fare piccole commissioni fuori, il tutto senza dover più chiedere aiuto, il che per me era fantastico.

Apprezzo i piccoli traguardi: poter ridere di gusto senza soffocare, per me era diventato impossibile. Con mio marito e i miei amici ho ricominciato a fare cose che non riuscivo più a fare e ora sto più o meno al passo con loro.

È come se uno passasse da una sedia a rotelle e si trovasse a camminare sulle sue gambe, in effetti per certi versi un po' ti manca la sedia a rotelle, perché mi sono trovato all'improvviso con tanto tempo a disposizione da riempire, ad ogni modo ben venga! Mi sembra che sia tutto troppo bello per durare per sempre, per essere vero.

Dall'approfondimento sul tema dell'aderenza emerge che questa è ridotta in quasi tutti i casi per una serie di ragioni diverse: la mancanza di tempo data dall'aumento delle attività extra-cura, il forte desiderio di normalità, il fatto di sentirsi comunque decisamente meglio e di non percepire controindicazioni legate al non fare terapia.

C'è in generale un sentimento di conquistata autonomia rispetto alle prescrizioni mediche e un'autovalutazione, basata sulle sensazioni corporee e sui sintomi, che porta i pazienti a decidere in autonomia che cosa è il caso di fare e non fare e quando/ quanto.

Non è cambiata ma è più flessibile, i giorni in cui faccio attività fisica posso ridurre un po' la pep, posso giocare sul fatto che avendo più energia per le attività riduco un po' la terapia respiratoria.

Adesso che mi muovo di più sento meno la necessità di fare fisioterapia, ammetto che mi regolo un po' io in base al muco che sento di dover espettorare.

Per la fisioterapia mi sono regolata un po' io, adesso la faccio solo una volta al giorno, un po' perché sento molto meno catarro, un po' perché adesso ho meno tempo, avendo ricominciato a fare cose che prima per il mio stato di salute non riuscivo a fare.

Fino ad un mese fa, prima di questa ultima riacutizzazione, io mi ero quasi dimenticato di avere la fibrosi cistica, a livello soprattutto di fisioterapia ho abbandonato quasi totalmente, all'inizio avevo continuato ma poi mi sono detto "cosa sto qua a fare che non esce niente?"

Quello della riduzione dell'aderenza è importante che rimanga un tema all'attenzione dei clinici che possono sorvegliare questo aspetto e cercare di ridurre malintesi e credenze errate, anche pensando alle nuove generazioni di pazienti che verosimilmente saranno accompagnate nella loro crescita dalla cura con i farmaci modulatori.

Occorre a tal proposito continuare a lavorare sulla consapevolezza di malattia, affinché un'ipotetica "fuga nella guarigione" sostenuta dal cambiamento di status identitario e di salute legato agli effetti benefici del modulatore non rischi di costituire un fattore di vulnerabilità rispetto a comportamenti a rischio per la salute.

Un ulteriore tema emerso è quello legato all'aumento della fertilità femminile e la necessità per i professionisti sanitari di potenziare gli aspetti di educazione alla contraccezione e di consapevolezza sui comportamenti sessuali sicuri.

Alla domanda su che cosa questi pazienti si sentirebbero di dire ai genitori di neonati con Fibrosi Cistica emerge netto un tema di ottimismo che potrebbe essere inteso come una modalità di coping che consente ai pazienti con fibrosi cistica, nonostante la serietà della loro condizione, di accettarla, guardare con speranza al futuro, essere resilienti rispetto alle difficoltà legate alla malattia e al trattamento.

Direi loro di non mollare mai, tenere duro, la qualità di vita con queste nuove cure cambia molto, e la ricerca va sempre avanti, anche per tutti quei pazienti che ancora per il momento non possono assumere il modulatore. Bisogna sempre sperare, concentrarsi sul positivo, crescere il proprio bambino standogli molto vicino. Le regole sono ovviamente fondamentali, la cura richiede innegabilmente costanza e tenacia. Occorre cercare un giusto equilibrio tra amorevolezza e rigore, che è lo stesso equilibrio che cerco di trovare io nel crescere il mio bambino.

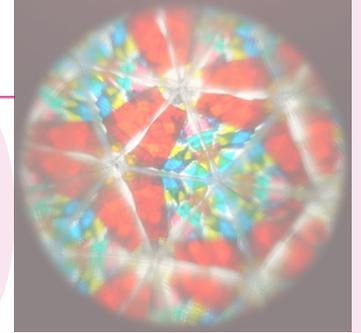
Queste testimonianze permettono di dare un piccolo spaccato rispetto all'esperienza quotidiana che accompagna la cura con il modulatore ETI. Nonostante il clima di grande aspettativa ed eccitazione che ha caratterizzato l'arrivo del nuovo trattamento, è innegabile che si tratti comunque di un momento storico piuttosto divisivo per la comunità FC, all'interno della quale è presente in Italia una consistente percentuale di pazienti al momento non ancora eleggibili.

Alcuni tra i pazienti intervistati hanno iniziato la cura con Kaftrio in una fase di gravissimo deterioramento della patologia, qualcuno di loro già da tempo inserito in lista trapianto; quindi, è presente il tema del passaggio, entusiasmante ma per certi versi anche faticoso, da una vita vissuta prevalentemente nel qui e ora alla possibilità di fare progetti per il futuro.

C'è anche il vissuto di chi assume il farmaco con prescrizione off-label, con tutti i timori legati all'effettiva efficacia e alla conferma dell'erogabilità nel tempo di un farmaco ancora molto costoso da parte delle aziende sanitarie.

L'ansia della stabilità nel medio termine dei benefici ottenuti è un sentimento condiviso anche da chi è regolarmente eleggibile alla cura con Kaftrio, complice l'assenza al momento di dati longitudinali che descrivano l'andamento nel lungo termine, con la consapevolezza però dell'indiscusso vantaggio clinico portato dai modulatori, in particolare alle persone portatrici di mutazioni responsive.

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



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

Il Comitato di Redazione

RANDOMIZED TRIAL OF THE INSULIN-ONLY ILET BIONIC PANCREAS FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS – RELATED DIABETES

Sherwood JS, Castellanos LE, O'Connor MY, Balliro CA, Hillard MA, Gaston SG, Bartholomew R, Greaux E, Sabean A, Zheng H, Marchetti P, Uluer A, Sawicki GS, Neuringer I, El-Khatib FH, Damiano ER, Russell SJ, Putman MS

Diabetes Care 2024; 47(1):101-108 (doi: 10.2337/dc23-1411)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Studio cross-over, monocentrico, in aperto, mirato a confrontare il sistema “pancreas bionico” (o artificiale, BP) con lo standard di cure (UC). Entrambi i bracci dello studio avevano una durata di 15 giorni senza un periodo di run-in.

I partecipanti allo studio erano soggetti adulti affetti da fibrosi cistica con diagnosi di diabete correlato a fibrosi cistica (CFRD) in terapia insulinica. I criteri di inclusione prevedevano inoltre: avere valori di emoglobina glicata $\geq 6\%$ o una media glicemica all'holter glicemico maggiore o uguale a 125 mg/dl e avere un fabbisogno insulinico giornaliero superiore a 0,1 unità/kg/die.

Il device studiato è il pancreas artificiale iLET BP. I soggetti che non entravano nel braccio di studio “BP” proseguivano la loro terapia insulinica abituale e il monitoraggio glicemico in corso precedentemente.

Gli outcome dello studio erano:

- **PRIMARIO:** Il tempo che il soggetto trascorrevva in range di normalità glicemica (TIR, range 70-180 mg/dl) dal 3° al 14° giorno dello studio. I primi 2 giorni sono stati esclusi per permettere al BP di adottare l'algoritmo e permettere il washout della pregressa insulina a lunga durata di azione.
- **SECONDARIO:** il tempo medio che il soggetto trascorre in ipoglicemia (rispettivamente sotto 54 mg/dl e sotto 70 mg/dl) e in iperglicemia (rispettivamente sopra 180 mg/dl e sopra 250 mg/dl) e il numero di ipoglicemie sintomatiche.

Allo studio hanno partecipato 20 soggetti. I risultati hanno mostrato che il TIR è stato significativamente più alto nel braccio BP rispetto al braccio UC ($75 \pm 11\%$ vs $6 \pm 22\%$, $p=0,0001$). Inoltre, i valori medi di glicemia sono stati significativamente più bassi nel braccio BP rispetto al braccio U (150 ± 19 vs 171 ± 45 mg/dl, $p=0,0007$), mentre il tempo trascorso in ipoglicemia era paragonabile nei due gruppi. La percentuale di tempo trascorsa in iperglicemia invece era significativamente più bassa nel braccio BP rispetto al braccio UC ($p=0,014$). Non ci sono state differenze negli effetti collaterali.

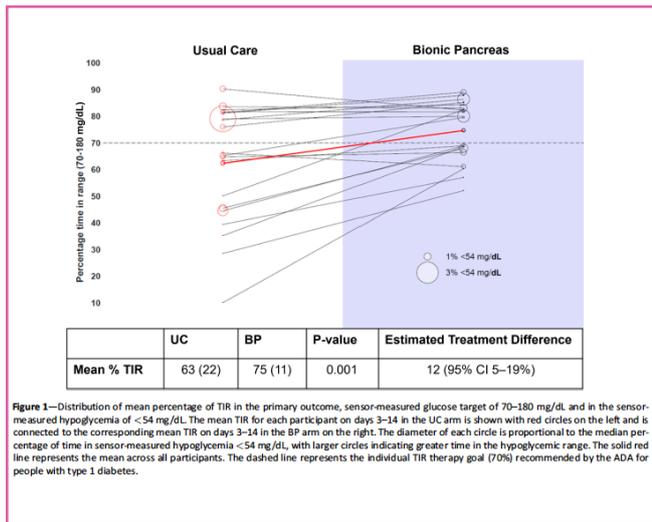


Figure 1—Distribution of mean percentage of TIR in the primary outcome, sensor-measured glucose target of 70–180 mg/dL, and in the sensor-measured hypoglycemia of <54 mg/dL. The mean TIR for each participant on days 3–14 in the UC arm is shown with red circles on the left and is connected to the corresponding mean TIR on days 3–14 in the BP arm on the right. The diameter of each circle is proportional to the median percentage of time in sensor-measured hypoglycemia <54 mg/dL, with larger circles indicating greater time in the hypoglycemic range. The solid red line represents the mean across all participants. The dashed line represents the individual TIR therapy goal (70%) recommended by the ADA for people with type 1 diabetes.

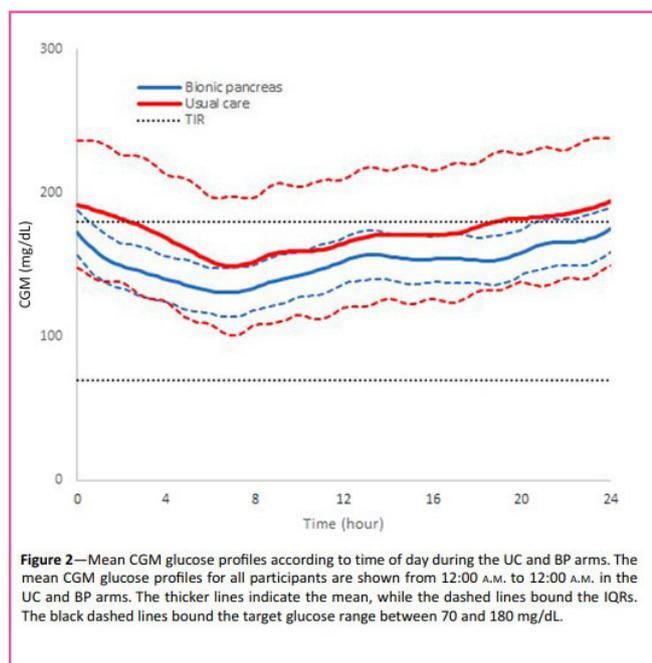


Figure 2—Mean CGM glucose profiles according to time of day during the UC and BP arms. The mean CGM glucose profiles for all participants are shown from 12:00 A.M. to 12:00 A.M. in the UC and BP arms. The thicker lines indicate the mean, while the dashed lines bound the IQRs. The black dashed lines bound the target glucose range between 70 and 180 mg/dL.

Commento del clinico

Con il miglioramento dello standard di cure e l'avvento dei nuovi farmaci si è assistito negli ultimi anni ad un prolungamento dell'aspettativa di vita dei soggetti affetti da fibrosi cistica che si porta dietro, tra le varie cose, la necessità di gestire le complicanze in modo puntuale e comodo per garantire l'aderenza alle cure e una qualità di vita migliore.

Il pancreas artificiale ha numerosi vantaggi rispetto al classico microinfusore. È piccolo e tascabile, non necessita di calibrazione, non necessita della conta dei carboidrati e si adatta autonomamente e continuamente alle esigenze insuliniche dei singoli pazienti. Questo potrebbe in parte spaventare i soggetti che lo utilizzano poiché non sono loro a decidere la quantità di insulina da erogare e non possono intervenire nel computo ma in realtà non ci sono stati episodi di ipoglicemia più gravi o più frequenti rispetto al trattamento standard. Come sappiamo l'ipoglicemia è l'evento da evitare con priorità in quanto più imprevedibile e più frequente nel CFRD.

Il pancreas artificiale si è quindi confermato sicuro, ha dato

risultati migliori nel mantenere un buon controllo glicemico e richiede anche meno impegno da parte del paziente. È quindi una valida opzione per il trattamento del CFRD anche se sicuramente ancora da approfondire e monitorare.

Erica Nazzari, CRR Fibrosi Cistica, Sez. Pediatrica, Policlinico, Milano
(erica.nazzari@policlinico.mi.it)

Il commento del metodologo

Si tratta di uno studio molto ben progettato e realizzato, con un disegno cross-over randomizzato (con randomizzazione della sequenza dei due trattamenti). Oltre a questo, i punti qualificanti sono a mio avviso i seguenti:

- la scelta di outcome assolutamente pertinenti, che tengono conto sia dell'efficacia (TIME in RANGE) che del rischio di ipoglicemia. Tra gli outcome, importante l'inserimento di outcome riferiti dai pazienti (PRO)
- un'analisi statistica molto robusta, che prevede tra l'altro sia il metodo "intention to treat" che quello "per protocol"; e inoltre lo studio dell'effetto "carry-over" (rischio di persistenza, nel secondo periodo, dell'effetto della terapia somministrata nel primo periodo) e dell'effetto periodo (possibilità che gli esiti siano migliori in uno dei due periodi, indipendentemente dalla terapia somministrata).

Una criticità sembra invece rappresentata dal basso numero di soggetti partecipanti, anche se va sottolineato che il calcolo della numerosità necessaria è molto ben illustrato nei metodi, a dimostrazione del fatto che anche con pochi soggetti si possono svolgere ricerche attendibili; tuttavia sarebbe forse stata augurabile una partecipazione di più centri che, oltre a garantire una maggiore numerosità del campione, avrebbe anche permesso di tenere in considerazione una possibile variabilità tra centri.

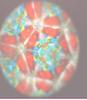
Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

Il commento del ricercatore-specialista

La comorbidità più frequente che colpisce i pazienti affetti da Fibrosi Cistica è il Diabete (Cystic Fibrosis Related Diabetes-CFRD). L'eziologia del CFRD dipende principalmente dalla carenza di insulina, come conseguenza del danno alle isole, ma può essere dovuta anche ad insulino-resistenza, secondaria principalmente alla condizione di infiammazione.

Il CFRD rappresenta lo stadio estremo del disordine glucometabolico della Fibrosi Cistica, che è caratterizzato anche da alterazioni prediabetiche quali: Indeterminate-INDET, Impaired-IGT, Abnormal Glucose Tolerance-AGT, Impaired Fasting Glucose-IFG. La presenza sia di prediabete sia del CFRD si associa a declino della funzione polmonare e dello stato nutrizionale, che è tanto maggiore quanto maggiore è il livello di iperglicemia; inoltre, si associa all'insorgenza delle complicanze microvascolari.

La causa primaria di mortalità tra i pazienti affetti da CFRD è generalmente attribuita a complicanze polmonari legate alla



sottostante patologia CF, tuttavia, in non pochi casi dipende dalla malattia aterosclerotica che essi sviluppano. Infatti, le complicanze microvascolari, come la retinopatia diabetica, la nefropatia e la neuropatia, sebbene meno frequenti e gravi nel CFRD rispetto ad altri tipi di diabete, possono comunque manifestarsi in questi soggetti. Le complicanze macrovascolari sono osservate raramente.

La complicanza microvascolare prevalente è la neuropatia autonoma, che colpisce circa il 52% dei pazienti affetti da CFRD. Questa condizione porta ad una riduzione dei riflessi cardiorespiratori, e ha un impatto diretto sull'innervazione del nervo frenico e dei muscoli inspiratori, con conseguente diminuzione della funzionalità polmonare. Nel contesto del CFRD, la retinopatia diabetica è stata documentata nel 5-27% dei pazienti, e diventa tipicamente evidente dopo circa 12 anni di progressione della malattia. Il 16% dei pazienti affetti da CFRD presenta retinopatia, inoltre, quelli con una durata del CFRD superiore a 10 anni, mostrano microalbuminuria nel 14% dei casi.

La malattia aterosclerotica è osservata raramente nel CFRD, probabilmente a causa degli effetti "cardioprotettivi" della CF caratterizzata da un habitus corporeo magro, e bassi livelli di colesterolo. Tuttavia, alcuni pazienti con CFRD mostrano un aumento della rigidità arteriosa che, in combinazione con iperlipidemia, ipertensione e altri fattori di rischio, può contribuire allo sviluppo di malattia cardiovascolare.

Per contrastare il declino dei parametri clinici di questi soggetti, e prevenire l'insorgenza delle complicanze vascolari causate dall'iperglicemia è fondamentale trattare il CFRD. Il trattamento gold standard del CFRD è l'insulina. La letteratura dimostra che maggiore è il controllo della glicemia, maggiore è la possibilità di ottenere un equilibrio glicemico; perché maggiori sono gli interventi di correzioni delle iperglicemie con insulina. Tale trattamento viene definito terapia insulinica multiinieettiva intensiva (TIM). La TIM può associarsi ad un aumento del rischio di insorgenza delle ipoglicemie. Per tale motivo l'introduzione in commercio con successivo uso diffuso dei sensori di monitoraggio della glicemia ha rappresentato una svolta nel mondo della diabetologia. La letteratura ci dimostra che l'uso dei sensori, soprattutto di quelli con monitoraggio continuo dotati di allarmi predittivi di ipoglicemia e di iperglicemia (real time Continuous Glucose Monitoring systems: CGMs), si associa alla riduzione dell'emoglobina glicosilata (indicatore universalmente riconosciuto di controllo glucometabolico) e ad un aumento del per cento di tempo in euglicemia, detto Time In Range (TIR); ma anche ad una riduzione delle ipoglicemie (time below the range: TBR) e delle complicanze vascolari.

Una consensus internazionale ha stabilito i target terapeutici da perseguire per prevenire le complicanze vascolari del diabete, ossia avere un TIR > 70% di tempo ed un Time Above the Range (TAR) < 30% nei pazienti insulinotrattati (Battelino et al.). La letteratura ci dimostra che tali obiettivi terapeutici sono più facilmente raggiungibili con sistemi integrati di erogazione di insulina, ossia sistemi dotati di algoritmo di modulazione (Advanced Hybrid Closed Loop). Si tratta di pompe che modulano automaticamente l'erogazione di insulina (incrementandola, azzerandola e/o erogando microbolus di correzione dell'iperglicemia), sulla base dei dati dei CGMs. I dispositivi AHCL sono dispositivi recenti, ne esistono di vari tipi, e si differenziano soprattutto per il tipo di algoritmo di modulazione dell'insulina. Ad oggi,

i sistemi AHCL rappresentano il gold standard della terapia del diabete tipo I, in quanto quelli più efficaci a tutte le età nel raggiungere i target terapeutici, anche in bambini piccoli.

L'articolo in questione dimostra l'efficacia di un sistema con algoritmo AHCL anche in pazienti con CFRD, rispetto alla "usual care", nel raggiungere un TIR di sicurezza senza aumento del rischio di ipoglicemia. In base alle evidenze presenti in letteratura sulla efficacia dei sistemi AHCL, si indica tale terapia come la prima scelta da fare in tutti i pazienti con diabete insulino-richiedente, quindi anche nei pazienti con CFRD. Non esiste un limite di utilizzo di tali dispositivi, a parte l'età per alcuni di essi. In alcune categorie di pazienti (es.: diabete in gravidanza e diabete secondario sia a patologie oncoematologiche sia a Fibrosi Cistica) possono essere utilizzati anche in maniera temporanea, in quanto garantiscono, rispetto alla TIM, una maggiore efficacia nel raggiungere il controllo della glicemia nei target di riferimento, e di conseguenza una migliore prognosi per questi pazienti.

Attualmente nell'ambito dei sistemi AHCL sono in commercio pompe con set infusione (con filo). Nel prossimo futuro giungeranno anche dispositivi patch pump, ossia pompe di insulina senza set infusione (senza filo), dotate di algoritmo AHCL.

Infine, è utile considerare che l'utilizzo di microinfusori di insulina con sistema AHCL si associa a migliore qualità di vita nei pazienti con Diabete trattato con insulina; pochi sono i dati attualmente disponibili in Fibrosi Cistica. È auspicabile che i sistemi integrati AHCL vengano considerati come first line, laddove accettati, anche nei soggetti con CFRD; perché più sicuri (maggiore protezione dal rischio di ipoglicemia) ed efficaci (maggiore probabilità di ottenere il TIR >70%, indicato come target terapeutico).

Enza Mozzillo, CRR Diabetologia Pediatrica, Policlinico Federico II, Napoli
(enza.mozzillo@unina.it)

ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR TREATMENT AND DEPRESSION-RELATED EVENTS

Ramsey B, Correll CU, DeMaso DR, McKone E, Tulli E, Taylor-Cousar JL, Chu C, Volkova N, Ahluwalia N, Waltz D, Tian S, Mall MA

Am J Respir Crit Care Med 2024; 209(3):299-306 (doi: 10.1164/rccm.202308-1525OC)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Lo studio è volto a riassumere e revisionare i dati di sicurezza del farmaco ELEXA/TEZA/IVA focalizzandosi sul sintomo depressione. Sono stati valutati gli studi clinici, i dati di sicurezza post marketing del registro, le segnalazioni di eventi avversi post-commercializzazione e la letteratura.

Durante i trial clinici è stato utilizzato un questionario SMQ (Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities Query) per identificare ed analizzare gli eventi avversi correlati alla depressione. In questa analisi non ci sono state differenze significative tra gruppo farmaco e gruppo placebo.

Le analisi post-marketing analizzavano i dati provenienti dal registro di sicurezza dell'azienda produttrice (utilizzando sempre il questionario SMQ). A questi dati si uniscono i dati provenienti dal registro americano e da quello tedesco. In questo caso i dati confrontavano la prevalenza della depressione durante i 5 anni prima della prescrivibilità del farmaco e la prevalenza successiva: non vi era differenza significativa.

Infine, sono stati considerati i dati della letteratura. In particolare, sono stati presi in considerazione 12 studi che hanno utilizzato un questionario standardizzato (PHQ 9, per uno studio PHQ 8), creato specificatamente per classificare la quantità della depressione. Questi studi clinici che hanno coinvolto 951 pazienti riflettono l'esperienza "real world" con 12 mesi di follow-up. Anche in questo caso non si dimostrava un significativo aumento del punteggio PHQ9 e in alcuni casi si dimostrava un miglioramento dei sintomi depressivi dopo l'inizio della terapia.

Commento del clinico

I sintomi depressivi hanno di per sé stessi un'incidenza maggiore nella popolazione affetta da fibrosi cistica. Inoltre, la natura stessa della patologia depressiva la rende difficilmente valutabile relativamente ad un singolo fattore (un farmaco in questo caso), proprio per la sua natura multifattoriale e l'influenza che gli avvenimenti ambientali e personali hanno sul sintomo.

Bisogna inoltre aggiungere che l'approvazione e la prescrivibilità di ELE/TEZ/IVA sono avvenuti in un periodo storico eccezionale, quello della pandemia COVID19, che ha di per sé stesso aumentato l'incidenza della depressione sia nella popolazione generale che nei soggetti affetti da fibrosi cistica.

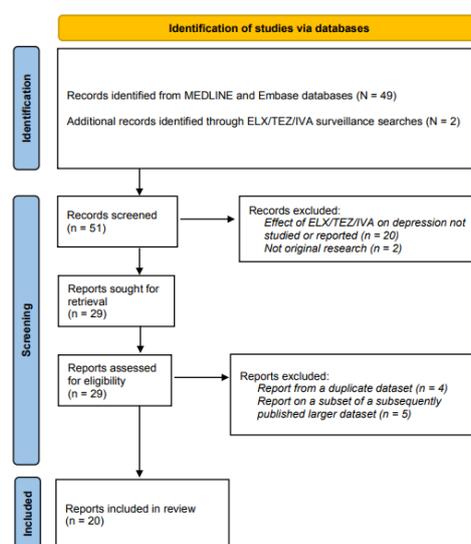
Tornando alla review, trial clinici, studi post-marketing e letteratura concordano nel dire che non ci sono dati che possano suggerire un'aumentata incidenza di depressione correlabile al farmaco.

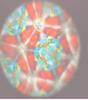
Analizzando tuttavia le diverse pubblicazioni in letteratura, si può evincere che, nonostante il punteggio medio dello score PHQ9 non cambi, questo è dovuto ad un bilanciamento tra chi ha presentato un miglioramento (dovuto al miglioramento dello stato clinico generale) e chi ha riferito un peggioramento della depressione. Se si va ad analizzare questo secondo sottogruppo ci sono segnalazioni di miglioramento del sintomo dopo riduzione di dosaggio o sospensione del farmaco. Questo ci porta a pensare che, se è vero che non è dimostrata correlazione diretta tra farmaco e sintomi depressivi, c'è una sottopopolazione di pazienti che sperimenta un peggioramento del sintomo depressivo e che probabilmente questo sottogruppo di soggetti ha un background predisponente. È in qualche modo possibile

identificare questa popolazione a rischio così da attenzionarla maggiormente in previsione di un eventuale inizio terapia? Questa potrebbe essere la prossima sfida da affrontare.

Erica Nazzari, CRR Fibrosi Cistica, Sez. Pediatrica, Policlinico, Milano
(erica.nazzari@policlinico.mi.it)

Table E3. PRISMA Diagram describing literature search details.





Il parere del metodologo

Si tratta di una importante revisione di letteratura, che ha il pregio di considerare sia gli studi randomizzati che quelli osservazionali “real world” (post-marketing, registri, ecc) condotti per una corretta individuazione di effetti avversi e in particolare, in questo studio, della depressione (misurata sia come prevalenza che come incidenza in termini di eventi / anni x persona).

Non vengono citati esaustivamente i metodi adottati per le revisione, si dice soltanto “è stata condotta una ricerca della letteratura pubblicata utilizzando i database Medline ed Embase per identificare casi clinici, serie di casi o studi di coorte sul verificarsi di eventi depressivi in seguito all’inizio di ELX/TEZ/IVA (ulteriori dettagli sulla ricerca in letteratura e il diagramma PRISMA può essere trovato nel supplemento online)”. Sarebbe stato invece opportuno sottolineare i criteri per la scelta degli studi da includere, per l’estrazione dei dati, per l’analisi della qualità degli studi, insomma le altre caratteristiche irrinunciabili che definiscono “Sistematica” una review di letteratura.

Non mi pare molto chiaro il termine “exposure-adjusted rates”. L’aggiustamento viene operato sui confondenti, e non certo sull’esposizione. Né è condivisibile la frase (cito l’abstract) “le valutazioni dei singoli casi clinici erano “confounded” da condizioni di salute mentale preesistenti, da fattori di stress psicosociali intercorrenti (compresi i blocchi per COVID-19) e dalla natura eterogenea e fluttuante della depressione”. Mi pare utilizzato poco a proposito il termine “confounded”, meglio sarebbe stato dire che questi fattori complicavano l’analisi, ma non sembra possano essere definiti come confondenti; a meno che si intenda sostenere che essi, oltre ad associarsi all’outcome, condizionino anche l’assunzione della terapia.

Infine, va segnalato che lo studio è sponsorizzato da Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Nell’elenco delle “disclosures” disponibile come materiale supplementare, oltre alle varie sponsorizzazioni elencate, ci sono quattro autori che dichiarano “Stock or stock options -Vertex”.

Si tratta in ogni caso di una revisione rilevante, che sembrerebbe tranquillizzare sugli effetti depressogeni di ETI; attendiamo una revisione sistematica su un tema così importante.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

Il commento del ricercatore-specialista

L’articolo di Ramsey e collaboratori, rappresenta un importante contributo in questo momento storico della fibrosi cistica (FC). Stiamo assistendo a grandi cambiamenti in relazione alle nuove terapie di cui può usufruire nel nostro Paese circa il 70% dei pazienti. Ramsey pone l’attenzione sul tema della salute mentale, ed in particolare sulla sintomatologia depressiva descritta in molti lavori scientifici pubblicati dopo la distribuzione del nuovo farmaco modulatore Elexacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor (ETI). Si tratta di un tema di grande interesse che ad oggi necessita di ulteriori studi per poter comprendere la complessità del nuovo modulatore rispetto

alla salute fisica e alla salute psichica.

È indubbio che ETI abbia avuto un impatto trasformativo sul funzionamento fisico e sulla qualità di vita dei pazienti affetti da FC. Con il miglioramento dell’aspettativa di vita, le persone hanno avuto maggiore possibilità di essere autonome e indipendenti rispetto alla famiglia d’origine e svolgere attività tipiche degli adulti (es. frequentare l’università, sviluppare relazioni affettive con progetti a lungo termine, intraprendere una carriera). Abbiamo assistito ad un aumento esponenziale delle persone che hanno investito su percorsi formativi a lungo termine e su relazioni affettive più solide. Il cosiddetto *baby boom* con 634 bambini nati negli Stati Uniti nel 2022 rispetto ai 279 del 2018, secondo i dati ufficiali del registro americano, ha rappresentato un cambiamento radicale. I clinici hanno trasversalmente osservato nei diversi paesi del mondo un incremento del funzionamento nella quotidianità, una maggiore vitalità, motivazione, speranza e ottimismo. In molti casi siamo stati testimoni di nuove sfide che non avevamo preventivato quali l’adattamento ad una nuova immagine corporea in associazione all’aumento del peso ponderale ed il concomitante bisogno di adattare il regime alimentare. Abbiamo sperimentato il rischio di obesità, molto raro in precedenza nel mondo FC. I cambiamenti positivi e identitari hanno rappresentato una spinta alla progettualità futura e guidato scelte caratterizzate da minori vincoli e restrizioni (lavoro, famiglia, studio, maternità, paternità). Il carico terapeutico, detto anche *Treatment Burden*, si è alleggerito poiché molti pazienti hanno autonomamente ridotto alcune terapie. Nonostante non disponiamo ancora di dati ufficiali, è stato sempre più necessario per i clinici concordare una riduzione dei trattamenti in concomitanza alla riduzione dell’aderenza.

In questo scenario così entusiasmante come mai ci interroghiamo su possibili effetti negativi, tra i quali la depressione? Esiste un lato oscuro del magico farmaco?

Forse la risposta non è poi così semplice. Una visione riduzionistica causa-effetto non rende ragione alla complessità del genere umano.

Tra i sintomi riportati in lavori pubblicati a partire dall’erogazione del farmaco vengono descritti alcuni casi di: riduzione del tono dell’umore e astenia, depressione e ansia, mania, «*mood swings*», insonnia e sogni vividi, «nebbia cognitiva», anomia, difficoltà di memoria e concentrazione, allucinazioni, esperienze sensoriali intense, paralisi notturne, ideazione suicidaria.

Sulla base di tali sintomi emergenti nell’Agosto 2023, AIFA ha riconosciuto la depressione quale possibile effetto avverso e l’ha inserita nella scheda tecnica sotto la voce “4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego: Depressione (inclusi ideazione suicidaria e tentato suicidio) è stata segnalata in pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, con comparsa in genere entro tre mesi dall’inizio del trattamento e in pazienti con anamnesi positiva per disturbi psichiatrici. In alcuni casi, un miglioramento dei sintomi è stato riferito dopo la riduzione del dosaggio o l’interruzione del trattamento. I pazienti (e le persone che li assistono) devono essere avvertiti della necessità di monitorare l’eventuale comparsa di umore depresso, pensieri suicidari o alterazioni insolite del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico in presenza di questi sintomi”.



Già nel 2017, Talwalker e collaboratori, sulla base di *case series* e *case report* avevano avanzato delle ipotesi per meglio comprendere la comparsa di sintomi inaspettati in associazione ai farmaci modulatori. La prima ipotesi ha considerato l'effetto del caso, la seconda ipotesi ha considerato l'impatto psicologico legato a nuovi adattamenti. L'esperienza clinica ci insegna, per esempio, come molti giovani adulti abbiano messo in discussione scelte pregresse quali il non aver investito in percorsi di studio che richiedevano un numero di anni maggiore o non aver investito in una carriera accademica. La terza e la quarta ipotesi hanno considerato l'effetto diretto del modulatore e la possibile interazione tra farmaci definita "drag to drag interaction".

Ramsey costruisce un'ottima critica rispetto alla considerazione della depressione come associata a ETI. Sottolinea come nei trial clinici, i tassi di depressione associati all'esposizione-adattamento al farmaco ETI siano risultati simili a quelli dei soggetti che hanno assunto il placebo con tassi simili a quelli della popolazione FC in generale. In aggiunta viene sottolineato come i dati di registro non abbiano rilevato un cambiamento epidemiologico rilevante. Gli autori hanno riportato in modo eccellente i dati relativi ai trial clinici e i dati di registro, al contempo ritengo importante sottolineare due punti. In primis, i due trial clinici non hanno utilizzato misure sistematiche per la valutazione della salute mentale. Gli strumenti PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) e GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7), raccomandati dalle linee guida internazionali in FC non sono stati parte della procedura di *assessment*. È stato utilizzato il test CFQ-R che include il dominio "Funzionamento Emotivo" ma tale dominio non è rappresentativo del costrutto depressione o ansia. In secondo luogo, rispetto ai dati di registro abbiamo un problema simile poiché non abbiamo ancora la possibilità di inserire in modo sistematico i valori relativi allo screening di depressione e ansia così come previsto per dati clinici quali FEV₁ e BMI. Lo screening e la valutazione della salute mentale devono seguire la stessa sistematicità e lo stesso rigore che viene utilizzato nella rilevazione di parametri clinici.

Un punto centrale analizzato dagli autori è legato alla possibile interferenza di fattori confondenti associati alla pandemia da COVID-19. I dati relativi alla popolazione europea sono sicuramente meno esposti a questo rischio essendo il nuovo modulatore stato approvato e distribuito successivamente rispetto agli USA. Questo aspetto ci porta sicuramente a riflettere sulla necessità di proseguire nella messa a punto di protocolli di ricerca che possano valutare la salute mentale in un'epoca in cui, per fortuna, gli effetti della pandemia sono sempre più lontani. I punti sottolineati da Ramsey, saranno sicuramente una bussola per i ricercatori al fine di minimizzare possibili bias futuri.

In uno studio condotto presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma su una popolazione di 92 soggetti di età superiore ai 12 anni, sono state utilizzate le misure raccomandate dalle linee guida. È stato rilevato un miglioramento della sintomatologia depressiva ma anche del processamento cognitivo, al contempo una percentuale del 10-30% ha riportato effetti avversi nei primi 6 mesi quali difficoltà di memoria e concentrazione, mal di testa, insonnia, nebbia cognitiva con una tendenza generale al mantenimento dei sintomi nel tempo. Inoltre, le femmine hanno evidenziato una maggiore prevalenza rispetto ai maschi.

Sulla base dei dati pubblicati in letteratura, la comparsa

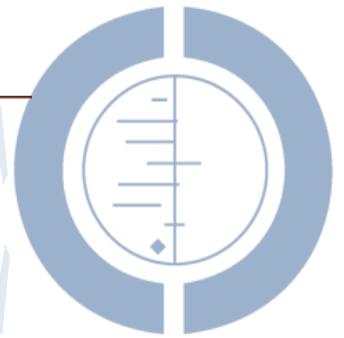
di una sintomatologia depressiva sembra essere un effetto collaterale più che un trend epidemiologico. In aggiunta, forse non dobbiamo sorprenderci troppo di questi dati visto che CFTR è presente anche nel cervello!

Infine, l'assenza di studi *real world* su grandi numeri non ci permette, ad oggi, di trarre delle conclusioni chiare su possibili effetti avversi. La possibilità di disegni di ricerca che includano misure standardizzate ed un follow-up sistematico deve essere pertanto una priorità così come sottolineato all'interno degli Standard of Care della Società Europea per la Fibrosi Cistica (2013). Questo aspetto acquista un valore sempre più concreto e urgente in concomitanza all'estensione del farmaco nei pazienti di età superiore ai 6 anni, e molto presto anche in Italia nei bambini di età superiore ai due anni. Gli psicologi di tutti il modo stanno osservando, in alcuni bambini che hanno avviato il farmaco, effetti non previsti quali: difficoltà di attenzione/concentrazione, iperattività, insonnia e difficoltà di memoria. Insomma, non c'è tempo da perdere...bisogna fare ricerca in modo rigoroso includendo variabili relative alla salute fisica e alla salute mentale per meglio comprendere la complessità del genere umano!

Sonia Graziano, Psicologa, UOS Psicologia, Ospedale Ped. Bambino Gesù, Roma
(sonia.graziano@opbg.net)

MEDICINA DELLE EVIDENZE

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



DAL CYSTIC FIBROSIS DATABASE (CFDB):

Sono utili i bifosfonati per il trattamento dell'osteopenia/osteoporosi in età pediatrica?

IL CASO

Giulia ha una diagnosi di Fibrosi Cistica (FC) all'età di 3 anni presso struttura ospedaliera in territorio ucraino per la presenza di sintomi (alvo irregolare e steatorrea associati a bronchiti ricorrenti) e test del sudore patologico. Trasferita presso centro specializzato per la Fibrosi Cistica in Italia all'età di 5 anni presenta una insufficienza pancreaticata non completamente compensata dalla assunzione degli estratti pancreatici, infezione cronica da *Stafilococco aureo* ed intermittente da *Pseudomonas aeruginosa*, segni radiologici di bronchite cronica bronchiectasica, infezioni respiratorie acute nel numero di almeno tre/anno con necessità in alcuni casi di ricorrere all'uso dei corticosteroidi oltreché agli antibiotici, FEV1 inferiore al predetto per età, non alterazioni del metabolismo glucidico, epatopatia cronica con segni focali di fibrosi. In generale, il suo stato nutrizionale non è adeguato all'età (BMI 5° percentile) e scarsa è la sua aderenza al trattamento (per esempio, non assume costantemente le vitamine, non svolge attività fisica). Il suo assetto genetico è caratterizzato da F508del/G85E.

Nel corso dei follow-up si registrano segni di osteopenia alla misura della BMD effettuata sul rachide lombare (a 8 anni valori di T-score -1,9). Dopo circa un anno di trattamento con vitamina D e calcio l'interessamento osseo è peggiorato con chiari segni di osteoporosi (T score -3,9). Si consulta lo specialista reumatologo pediatra con il quale si discute sulla eventuale prescrizione dei bifosfonati.

Si interroga il database CFDB per valutare se c'è indicazione all'uso dei bifosfonati in Fibrosi Cistica in età pediatrica.

LA LETTERATURA

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

"CFDB" (Cystic Fibrosis DataBase), progettato e costruito con il decisivo sostegno della Fondazione per la Ricerca in Fibrosi Cistica, è una banca dati, attiva da 12 anni, che classifica in un sistema ordinato e facilmente fruibile (database) le pubblicazioni sull'efficacia degli interventi in FC. Il database è accessibile gratuitamente da un sito web (www.cfdb.eu) a disposizione di tutta la Comunità Scientifica internazionale e consultabile anche su apparecchi mobili come smartphone e tablets.

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

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

Entrati in www.CFDB.eu, proviamo a inserire il termine "bisphosphonates" nella barra di ricerca (che aiuta a comporre la parola). CFDB fornisce i seguenti risultati: 1 Cochrane Review, 7 studi randomizzati. Di ognuno degli studi selezionati, si può leggere l'abstract strutturato e dunque farsi una rapida idea dei risultati.

Un'altra ricerca possibile è quella con la voce "Topics" (menu in alto a destra). Dopo avere selezionato la voce "bisphosphonates", viene segnalata una scheda sintetica con il seguente titolo:

BISPHOSPHONATES THERAPY

Riportiamo qui di seguito i risultati della ricerca inclusi nella scheda.

Premessa ("Background")

I soggetti affetti da fibrosi cistica (FC) sono ad alto rischio di riduzione precoce del tessuto osseo, che può causare fratture. La prevalenza della malattia ossea correlata alla fibrosi cistica (Cystic Fibrosis Bone Disease, CFBD) è descritta nel 24% della popolazione adulta ed è stata segnalata anche nella popolazione pediatrica (Braun C, 2016). I soggetti con FC sottoposti a trapianto di polmone rimangono a rischio di fragilità scheletrica nonostante il tempestivo inizio della terapia anti-osteoporosi post-trapianto (Durette G, 2021). La CFBD è probabilmente direttamente correlata al difetto CFTR stesso, ma è anche peggiorata dalla carenza di vitamina D, vitamina K e calcio, dallo scarso stato nutrizionale, dall'inattività con conseguente diminuzione del carico, dal diabete mellito, dalla carenza di ormoni sessuali e dall'uso frequente di glucocorticoidi. Inoltre, l'infiammazione polmonare cronica porta a livelli elevati di citochine circolanti,

che promuovono il riassorbimento osseo e sopprimono la formazione ossea. Nuovi strumenti radiologici, come la tomografia computerizzata quantitativa periferica ad alta risoluzione, consentono una valutazione accurata della micro-architettura ossea corticale e trabecolare oltre alla densità compartimentale (Braun C, 2016).

L'eziologia (Gur M, 2020) ed il trattamento delle malattie ossee (Putman MS, 2019) (Ullal J, 2021) sono stati discussi con riferimento, in particolare, alle conoscenze attuali e alle prospettive future. In particolare, (Vallellano JM, 2021) è stata studiata la relazione del CFBD con i marcatori clinici e del metabolismo osseo nei bambini che mostrano una densità minerale ossea normale, ma con un rimodellamento alterato.

Grazie al loro effetto inibitorio sugli osteoclasti, i bifosfonati riducono il turnover osseo e aumentano la densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD). Possono avere un ruolo importante nei pazienti con una BMD significativamente bassa, soprattutto se sono in lista per il trapianto di organi solidi e/o stanno assumendo un ciclo prolungato di glucocorticoidi per via orale.

La terapia con bifosfonati comprende diversi protocolli di somministrazione dei farmaci. Grazie alla loro azione selettiva, solitamente i bifosfonati non sono associati ad eventi avversi gravi, anche se gli effetti collaterali del tratto gastrointestinale superiore sono spesso associati con gli agenti orali e sintomi simil-influenzali con la somministrazione endovena. Recentemente (Karahasanovic A, 2016) è stata segnalata una leucopenia sintomatica nei pazienti immunodepressi dopo trattamento con acido zoledronico. La terapia con bisfosfonati negli adulti e nei bambini è stata inclusa nelle linee guida europee già alcuni anni fa (Sermet-Gaudelus I, 2011), (Paccou J, 2013), (Marquette M, 2016) mirate alla valutazione, prevenzione e trattamento della bassa densità minerale ossea nella FC.

Problemi rilevanti da affrontare (“Issues”)

- Valutare l'efficacia dei bifosfonati nel migliorare la densità minerale ossea, diminuire i tassi di frattura, aumentare la qualità e la durata della vita.
- Registrare eventuali effetti avversi a breve e lungo termine della terapia con bifosfonati.
- Valutare l'efficacia della terapia concomitante con corticosteroidi nel ridurre la somministrazione di eventi avversi legati alla somministrazione in vena.

Che cosa sappiamo (“What is known”)

È disponibile una prima revisione Cochrane (Conwell LS, 2014) che comprende 7 RCT e 237 pazienti adulti affetti da FC arruolati trattati per un periodo compreso tra 12 e 24 mesi. In 6 RCT i bifosfonati sono stati somministrati a pazienti non trapiantati, mentre in un RCT sono stati inclusi solo pazienti post-trapianto. I dati hanno mostrato che non vi era alcuna riduzione significativa dei tassi di frattura a 12 mesi. Nei pazienti che assumevano bifosfonati, dopo sei mesi la percentuale di densità minerale ossea è aumentata. Forte dolore osseo e sintomi simil-influenzali sono stati associati alla somministrazione ev, tranne che nei pazienti post-trapianto in trattamento con corticosteroidi.

Nel 2023 un'altra revisione Cochrane (Jeffery TC, 2023) comprende nove studi controllati, per un totale di 385 partecipanti (113 di età compresa tra 5 e 18 anni). I bifosfonati sono stati confrontati con placebo o calcio con o senza

vitamina D. I bifosfonati orali ed endovenosi hanno dimostrato di essere efficaci nell'aumentare la densità minerale ossea, ma non sono disponibili dati sufficienti per determinare se il trattamento riduca le fratture. Un RCT (Bianchi ML, 2013), in particolare, ha dimostrato che un corretto apporto di calcio e vitamina D da solo può essere in grado di migliorare la densità minerale ossea in alcuni pazienti giovani con FC.

Quali quesiti ancora aperti (“Unresolved questions”)

- Efficacia dei bifosfonati nel migliorare la densità minerale ossea, diminuire i tassi di frattura, aumentare la qualità e la durata della vita.
- Effetti avversi a breve e lungo termine della terapia con bifosfonati.
- Efficacia della terapia concomitante con corticosteroidi nel ridurre eventi avversi legati alla somministrazione in vena.

Al momento non sono in corso studi clinici randomizzati su questo argomento.

IL COMMENTO FINALE

È nota da tempo la frequenza della malattia ossea nei giovani adulti affetti da Fibrosi Cistica con una prevalenza del 10-20 % riportata per l'osteoporosi e del 35-45% per l'osteopenia, mentre negli adulti il rischio di fratture, prevalentemente toraciche, ha una frequenza stimata dal 5 al 31% (1). I principali fattori che predispongono alla bassa densità minerale ossea (BMD) includono il malassorbimento di calcio e di vitamina D, la ridotta attività fisica, lo stato di infiammazione cronica associato ad aumento dell'attività degli osteoclasti e l'esposizione a farmaci potenzialmente tossici. È stato inoltre rilevato il diretto impatto della disfunzione della proteina CFTR sullo sviluppo degli osteoblasti ed osteoclasti e sul rimodellamento osseo (2).

Tra i fattori di rischio si segnalano il basso indice di massa corporea, la ridotta funzionalità polmonare, l'uso frequente di terapia steroidea, una storia di ipogonadismo. È importante dunque monitorare l'andamento della densità minerale ossea, a partire dall'età pediatrica, e di mettere in atto tutte le misure che possano prevenire l'insorgenza dell'osteoporosi. Al momento la tecnica DXA (Dual X-ray Absorptiometry, densitometria a raggi X a doppia energia) rappresenta il gold standard per misurare la densità minerale ossea e predire il rischio di fratture nelle età più avanzate. In alternativa, l'ultrasonografia può trovare indicazione in alcune condizioni. Gli standard di cura europei recentemente pubblicati (2) suggeriscono di eseguire una MOC (Mineralometria Ossea Computerizzata) della colonna lombare e del femore con tecnica DXA in tutte le persone affette da FC a partire dall'età di 8 anni, soprattutto se esposte ad eventuali fattori di rischio (Statement 17). La frequenza del monitoraggio osseo mediante DXA dipende dal valore dello score registrato al primo riscontro, come raccomandato da precedenti linee guida.

La prevenzione delle alterazioni del metabolismo osseo rappresenta sicuramente la migliore strategia di trattamento non farmacologico e si basa su una corretta e costante supplementazione di calcio e vitamina D, associata al controllo dello stato nutrizionale ottimale e alla stabilizzazione della malattia polmonare. Queste condizioni non sono state



sicuramente registrate nella piccola Giulia, che, a fronte di una diagnosi ritardata, comunque non ha rispettato i suggerimenti prescritti per prevenire l'evoluzione della malattia ossea, in particolare l'adeguato introito giornaliero di calcio e vitamine, una regolare attività fisica e più in generale l'aderenza ai trattamenti farmacologici e fisioterapici. La condizione di osteoporosi registrata nel follow-up ha imposto una revisione della letteratura sulle indicazioni e sulla appropriatezza del trattamento farmacologico con farmaci della classe dei bifosfonati, in grado di incrementare la BMD in bambini ed adolescenti affetti da FC. La ricerca mediante CFDB ha evidenziato, fra gli altri, un importante studio controllato randomizzato multicentrico effettuato in Italia (Bianchi ML et al, *The Lancet Respiratory Medicine*, 2013) che ha confermato l'indicazione all'uso dei bifosfonati, in particolare l'alendronato, anche nei bambini, in caso di fallimento del trattamento non farmacologico della bassa

densità ossea, dati confermati da altri studi controllati, come si evince dalla revisione Cochrane del 2023. Non sono ancora disponibili dati conclusivi sugli effetti collaterali a lungo termine del trattamento farmacologico, mentre pareri di esperti concordano sul miglioramento della qualità della vita nella prevenzione della malattia ossea.

1. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. Osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010; 86:1–7.
2. Fonseca Ó, et al. Cystic Fibrosis Bone Disease: The Interplay between CFTR Dysfunction and Chronic Inflammation. *Biomolecules*. 2023; 13:425.
3. Burgel PR et al et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J Cyst Fibros*. 2024; S1569-1993.

Aggiornamento del caso clinico:

In accordo con il consulente specialista, secondo protocolli standardizzati, la piccola Giulia ha iniziato a 11 anni circa un trattamento con alendronato per via endovenosa al dosaggio di 2mg/kg, previa premedicazione con paracetamolo per un totale di 4 somministrazioni/anno. Dopo un anno di trattamento senza effetti collaterali la BMD è migliorata, ma con un T-score ancora inferiore a -2.

Avendo intanto Giulia compiuto 12 anni ha potuto avere accesso alla prescrizione di farmaci modulatori del CFTR. Per questo si decide di sospendere la terapia con bifosfonati, avendo informazioni dalla letteratura del loro possibile effetto sul turnover osseo. Dopo un anno di trattamento con la triplice combinazione la BMD è ulteriormente migliorata, con valori di Z-score di -1.

Nota: dedichiamo questo articolo alla nostra cara e compianta amica Laura che ha condiviso fin dall'inizio con entusiasmo e competenza il progetto CFDB, sostenendolo fino all'ultimo con il suo impegno, ed aggiornando puntualmente, come in questo caso, il database e le schede (topics).

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



CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: F. Ascenzoni

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

È ormai accertato che le persone con Fibrosi Cistica sono caratterizzati da alterazioni delle difese immunitarie che favoriscono lo stabilirsi di infezioni persistenti, in particolare da *Pseudomonas aeruginosa*, il batterio che è riconosciuto co-responsabile del progressivo deterioramento della funzionalità polmonare. Lo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento della FC, noti come modulatori della CFTR, ha aperto una nuova opportunità terapeutica che sta migliorando la funzionalità polmonare dei soggetti con FC. Questi farmaci sono in grado di migliorare anche le difese immunitarie dei soggetti trattati, andando a correggere i deficit CFTR-dipendenti, come dimostrato da alcuni studi recenti. Tuttavia, le infezioni polmonari persistono nei soggetti in trattamento con i modulatori della CFTR. I macrofagi sono senza dubbio una popolazione cellulare importante per mantenere la sterilità dell'ambiente polmonare. I macrofagi, infatti, sono cellule in grado di fagocitare i patogeni e distruggerli. Questa attività dipende anche dalla funzione della proteina CFTR. Gli autori dello studio che presentiamo in questa rubrica, studiando un meccanismo microbicida dei macrofagi che utilizza lo zinco, identificano un legame tra la funzione CFTR e lo zinco. Questa scoperta potrebbe contribuire a sviluppare un nuovo approccio terapeutico in grado di potenziare le difese immunitarie contro i batteri che infettano il polmone CF.

CFTR is required for zinc-mediated antibacterial defense in human macrophages.

Das Gupta K, Curson JEB, Tarique AA, Kapetanovic R, Schembri MA, Fantino E, Sly PD, Sweet MJ
Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Feb 20; 121(8):e2315190121, doi: 10.1073/pnas.2315190121

Alcune cellule del sistema immunitario come i macrofagi tissutali, i monociti e i neutrofilii esprimono la CFTR la cui funzione è importante per la loro attività (1). Infatti, i macrofagi e i neutrofilii di persone con FC mostrano sia un'attività antimicrobica difettiva, che contribuisce al declino dell'attività respiratoria di un polmone già compromesso (2,3,4), sia a elevati livelli di citochine pro-infiammatorie come IL-1 β , IL-6, and TNF (5,6,7). Inoltre, dal momento che le infezioni polmonari nelle persone con FC sono causate prevalentemente da patogeni multi-resistenti agli antibiotici, è chiara l'urgenza di sviluppare nuove strategie per combattere le infezioni persistenti nelle persone con FC.

I macrofagi attivano molteplici meccanismi in risposta all'infezione batterica. Tra questi, è emerso che un ruolo chiave è svolto dagli ioni metallici (8). Per esempio, i macrofagi utilizzano lo zinco per eliminare batteri intracellulari come *Mycobacterium tuberculosis* e *Streptococcus pyogenes* (9,10). Il trasporto intracellulare dello zinco è regolato da proteine canale che lo trasportano dall'ambiente extracellulare, o da compartimenti intracellulari, nel citoplasma. Questi trasportatori sono dei simporti, ovvero trasportano insieme sia lo zinco che il bicarbonato (11), che a sua volta è trasportato anche dalla CFTR (12). Altri canali invece assicurano il trasporto dello zinco all'esterno della cellula o all'interno del lumen di compartimenti intracellulari. Questi si pensa che trasportino lo zinco in cambio di ioni H⁺, sfruttando quindi il pH acido di alcuni compartimenti intracellulari quali il fagosoma. Da notare che l'acidificazione dei fagosomi è difettiva nei macrofagi di persone con FC (13). Pertanto, gli autori hanno studiato il ruolo della CFTR nella risposta antimicrobica zinco-mediata dei macrofagi. Per dimostrare la loro ipotesi, i ricercatori hanno esaminato i macrofagi umani derivanti da monociti del sangue periferico e differenziati *in vitro*. Sono stati esaminati sia macrofagi di soggetti sani, in cui l'attività della CFTR veniva inibita, oppure macrofagi provenienti da persone con FC, omozigoti od eterozigoti per la mutazione $\Delta F508$. Utilizzando una specifica sonda fluorescente sensibile allo zinco, gli autori hanno quindi misurato la variazione di zinco intracellulare in risposta all'infezione batterica. L'infezione dei macrofagi con il batterio *Escherichia Coli*, o con un suo componente (LPS), aumentava il livello intracellulare di zinco (Figura 1A, pannello



DMSO). Tuttavia, tale incremento non si osservava nel caso in cui i macrofagi erano trattati con l'inibitore della CFTR (C172, Figura 1A pannello C172). Analogamente, i macrofagi FC mostravano ridotti livelli di zinco intracellulare rispetto alle cellule controllo (HD) in risposta all'infezione con *E. coli* (Figura 1B-C).

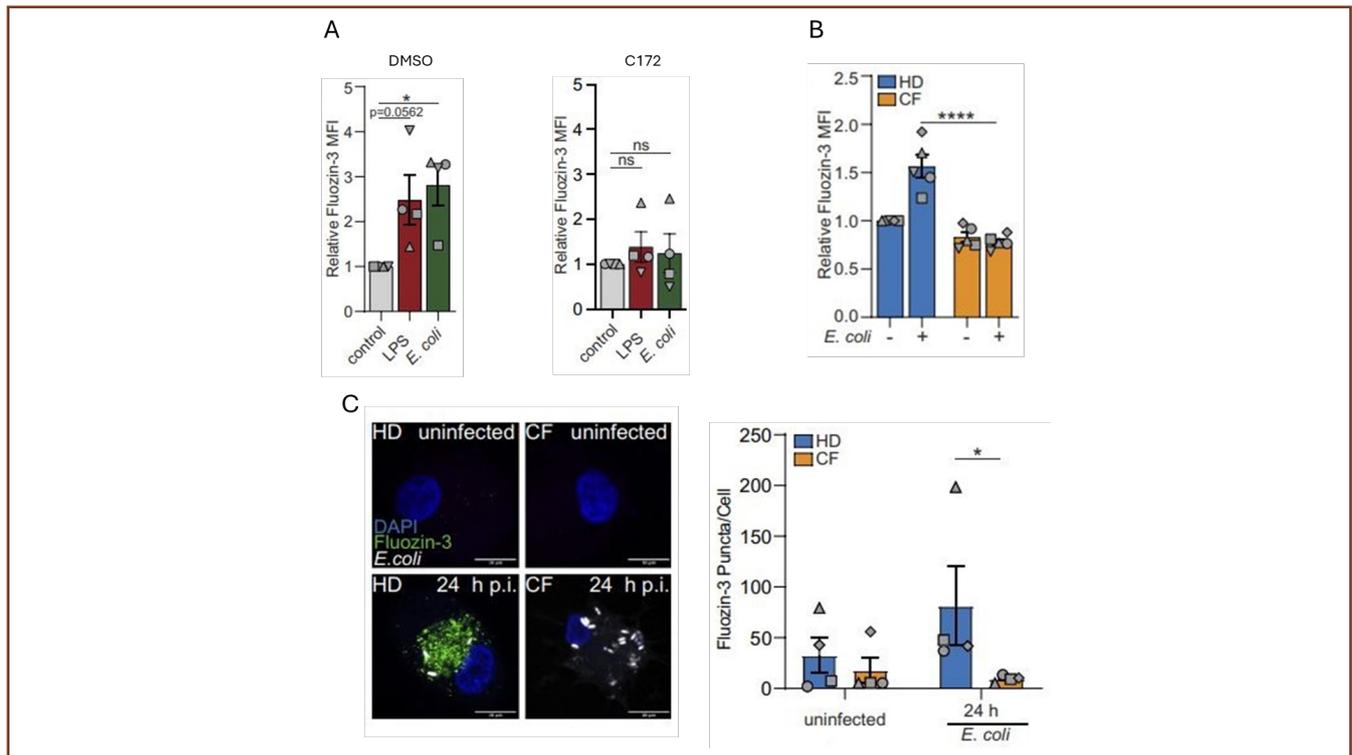


Figura 1. (A, pannello sinistro), macrofagi isolati da persone sane non trattate e stimolate con LPS o *E.coli*. (A, pannello destro), analogo al pannello sinistro ma con cellule in cui la CFTR è stata inibita con l'inibitore C172. La concentrazione di zinco è riportata come aumento di intensità luminosa (MFI) rispetto alle cellule di controllo non stimolate (barra grigia). (B-C) Macrofagi isolati da persone sane (barre blu, HD) o con FC (barre arancioni, CF) infettati o non-infettati con *E.coli*. In B, i livelli di zinco sono stati misurati come intensità luminosa (MFI) rispetto al controllo, mentre in C sono stati misurati come quantità di segnale luminoso per cellula. Fluozin-3 e DAPI indicano rispettivamente la sonda (verde) e il nucleo del macrofago (blu). I dati sono mostrati come media \pm SEM; ns, non significativo; * $P < 0.05$; **** $P < 0.0001$).

Gli autori hanno quindi ipotizzato che i ridotti livelli di zinco intracellulare osservati potevano essere determinati da una minor quantità di trasportatori dello zinco e per dimostrare ciò hanno misurato l'espressione di uno di questi canali. Come ipotizzato, i macrofagi in cui la CFTR era stata bloccata (campioni indicati con C172) mostravano una riduzione del canale quando infettati con il batterio (Figura 2A). Questo stesso effetto, ma ancora più accentuato, è stato osservato nei macrofagi FC rispetto al controllo (Figura 2B).

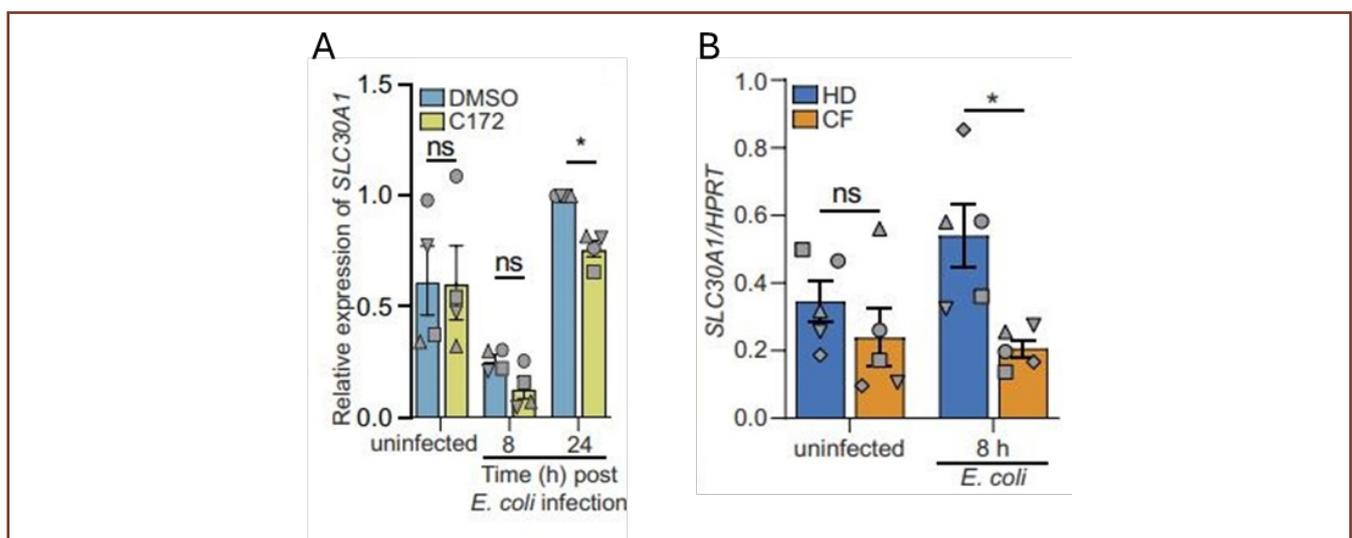


Figura 2. Espressione di un canale per lo zinco nei macrofagi con o senza attività CFTR. (A) macrofagi non-FC, trattati (barre verdi) o non-trattati (barre blu) con l'inibitore della CFTR (C172), non infettati o infettati con *E. coli* per 8 o 24 ore. (B) Simile alla figura A ma con macrofagi isolati da persone sane (barre blu) o con FC (barre arancioni). I dati sono mostrati come media \pm SEM; ns, non significativo; * $P < 0.05$.

È noto che i batteri rispondono a elevati livelli di zinco attivando dei trasportatori che, in maniera specifica, trasportano lo zinco fuori dalla cellula batterica, e questo contribuisce ad una maggiore sopravvivenza del batterio in ambienti con elevati livelli di zinco (14,15). I ricercatori hanno quindi ipotizzato che la sopravvivenza del batterio nei macrofagi sarebbe diminuita in assenza di questo trasportatore. Per dimostrare questo, è stata quindi studiata la sopravvivenza intracellulare del batterio privo del trasportatore di zinco, il mutante $\Delta zntA$. Brevemente, i macrofagi sono stati prima infettati con *E. coli* o *E. coli* $\Delta zntA$, poi i batteri non internalizzati eliminati tramite trattamento antibiotico, e la sopravvivenza intracellulare è stata determinata mediante il saggio delle unità formanti colonia (CFU). Come previsto, la sopravvivenza dei batteri senza il canale per lo zinco era più bassa sia nei macrofagi con la CFTR bloccata che nei macrofagi FC.

Alla luce dei risultati ottenuti, si conferma che lo zinco è un fattore importante per l'attività microbica dei macrofagi e, conseguentemente, per la corretta attività delle nostre difese immunitarie contro i patogeni. Gli autori, perciò, hanno valutato la quantità di zinco nei macrofagi FC, che resta più bassa rispetto ai macrofagi non-FC, anche in seguito a infezione con *Pseudomonas aeruginosa* e trattamento con Kaftrio, come chiaramente visibile nel pannello A della figura 3. Quindi, gli autori hanno ipotizzato che somministrando ai macrofagi lo zinco, si poteva migliorare la loro attività di uccisione dei batteri fagocitati. Pertanto, macrofagi FC, e di soggetti non-FC, sono stati trattati con dosi appropriate di zinco, ovvero non tossiche per le cellule, ed in seguito infettate con *P. aeruginosa* ed *E. coli*. I grafici riportati nella figura 3B e 3C chiaramente dimostrano una riduzione della sopravvivenza batterica nelle cellule trattate con lo zinco (barre azzurre) rispetto alle cellule di controllo (barre grigie). Importante, questo miglioramento dell'attività battericida è osservabile sia in macrofagi di soggetti sani che in quelli FC (Figura 3 B). A ulteriore supporto dell'attività dello zinco anche in assenza della CFTR, si dimostra una aumentata attività microbica dei macrofagi non-FC con la CFTR bloccata dall'inibitore C172 (Figura 3C, pannelli DMSO e C172).

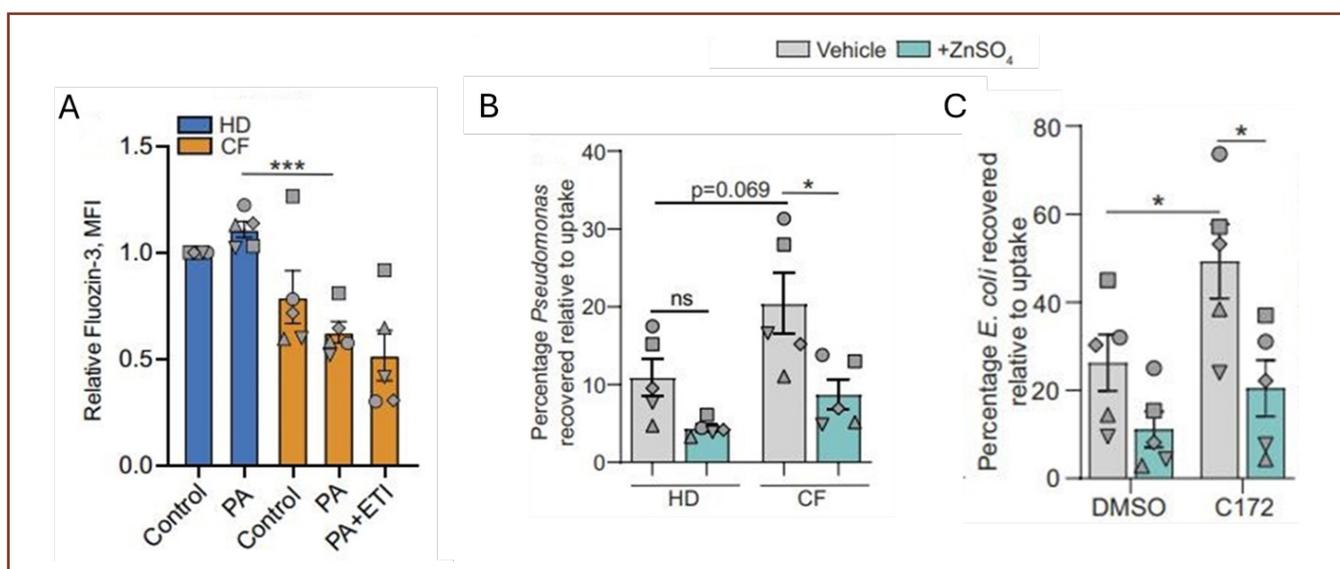


Figura 3. (A) Misurazione dello zinco intracellulare in macrofagi isolati da persone sane (barre blu) o con FC (barre arancioni) ed infettati con *P. aeruginosa* (PA). I macrofagi FC sono stati trattati o meno con Kaftrio (ETI). (B-C) Sopravvivenza di *P. aeruginosa* (B) ed *E. coli* (C) in macrofagi non esposti (barre grigie) o esposti (barre azzurre) allo zinco. I dati sono mostrati come media \pm SEM; ns, non significativo; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$).

In sintesi, questo lavoro conferma che l'attività antimicrobica dei macrofagi necessita della CFTR, ma aggiunge l'importante ruolo dello zinco, i cui livelli sono ridotti nei macrofagi privi di attività CFTR, durante l'infezione batterica. Questa riduzione, che a sua volta contribuisce al deficit di attività antimicrobica, può essere corretta con l'aggiunta di zinco.

Per concludere, questo lavoro evidenzia come la CFTR e l'attività microbica dei macrofagi mediata dallo zinco siano strettamente correlate, ed evidenzia come l'aggiunta di zinco migliori l'attività microbica dei macrofagi, anche di quelli privi di attività CFTR. Quest'ultimo aspetto è particolarmente interessante perché applicabile a tutti i soggetti FC, indipendentemente dal tipo di mutazione di cui sono portatori e dai trattamenti con i correttori della CFTR.

Sono chiaramente necessari ulteriori studi per meglio caratterizzare questo fenomeno, ma certamente questa scoperta può aprire la strada per elaborare nuove terapie che mirino a migliorare l'attività antimicrobica dei macrofagi FC, contribuendo così a combattere le infezioni batteriche polmonari.

Luca Cavinato, Università di Chicago, Chicago, Illinois, Stati Uniti d'America
(cavinato@uchicago.edu)

Riferimenti bibliografici

1. K.Yoshimura et al., Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in cells of non-epithelial origin. *Nucleic Acids Res.* 19, 5417-5423 (1991)



2. H. H. Öz et al., Recruited monocytes/macrophages drive pulmonary neutrophilic inflammation and irreversible lung tissue remodeling in cystic fibrosis. *Cell Rep.* 41, 111797 (2022)
3. Simonin-Le Jeune et al., Impaired functions of macrophage from cystic fibrosis patients: CD11b, TLR-5 decrease and sCD14, Inflammatory Cytokines Increase. *PLOS One* 8, e75667 (2013)
4. P. Del Porto et al., Dysfunctional CFTR alters the bactericidal activity of human macrophages against *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One* 6, e19970 (2011)
5. B. T. Köpp et al., Exaggerated inflammatory responses mediated by *Burkholderia cenocepacia* in human macrophages derived from Cystic fibrosis patients. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 424, 221–227 (2012)
6. E. M. Bruscia et al., Abnormal trafficking and degradation of TLR4 underlie the elevated inflammatory response in cystic fibrosis. *J. Immunol.* 186, 6990–6998 (2011)
7. S. Lara-Reyna et al., Metabolic reprogramming of cystic fibrosis macrophages via the IRE1 α arm of the unfolded protein response results in exacerbated inflammation. *Front. Immunol.* 10, 1789 (2019), 10.3389/fimmu.2019.01789
8. C. J. Stocks, M. A. Schembri, M. J. Sweet, R. Kapetanovic, For when bacterial infections persist: Toll-like receptor-inducible direct antimicrobial pathways in macrophages. *J. Leukocyte Biol.* 103, 35–51 (2018).
9. H. Botella et al., Mycobacterial p(1)-type ATPases mediate resistance to zinc poisoning in human macrophages. *Cell Host Microbe* 10, 248–259 (2011).
10. C. L. Ong, C. M. Gillen, T. C. Barnett, M. J. Walker, A. G. McEwan, An antimicrobial role for zinc in innate immune defense against group A streptococcus. *J. Infect. Dis.* 209, 1500–1508 (2014)
11. J. Jeong, D. J. Eide, The SLC39 family of zinc transporters. *Mol. Aspects Med.* 34, 612–619 (2013).
12. D. Angyal, M. J. C. Bijvelds, M. J. Bruno, M. P. Peppelenbosch, H. R. de Jonge, Bicarbonate Transport in Cystic Fibrosis and Pancreatitis. *Cells* 11, 54 (2021).
13. A. Di et al., CFTR regulates phagosome acidification in macrophages and alters bactericidal activity. *Nat. Cell Biol.* 8, 933–944 (2006)
14. S. J. Beard, R. Hashim, J. Membrillo-Hernández, M. N. Hughes, R. K. Poole, Zinc(II) tolerance in *Escherichia coli* K-12: Evidence that the *zntA* gene (o732) encodes a cation transport ATPase. *Mol. Microbiol.* 25, 883–891 (1997).
15. C. Rensing, B. Mitra, B. P. Rosen, The *zntA* gene of *Escherichia coli* encodes a Zn(II)-translocating P-type ATPase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94, 14326–14331 (1997)



NOVITÀ DALLA SIFC

SIFC incontra i pazienti!

Il giorno 11 maggio 2024, la Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica (SIFC) ha organizzato a Cagliari il primo Workshop nazionale “SIFC incontra i pazienti”.

Il Workshop affronterà le problematiche più attuali sulla gestione e sul trattamento della Fibrosi Cistica poiché i nuovi trattamenti, con i farmaci modulatori della proteina CFTR, stanno rivoluzionando la storia naturale della malattia e la sua prognosi.

I dati più aggiornati dei registri di patologia, infatti, confermano che la popolazione dei pazienti affetti è cambiata rispetto ai decenni precedenti; più della metà dei pazienti ha superato la soglia della maggiore età e sono rappresentate, in tutti i Centri di Fibrosi Cistica in Italia, le decadi di età più avanzate.

Questa nuova realtà epidemiologica sta emergendo in tutte le regioni italiane e, anche in Sardegna, la popolazione di pazienti adulti è notevolmente aumentata richiedendo, così come previsto dalla Legge 548/93 e dalla successiva Circolare attuativa n° 500 del maggio 1994 che conteneva le prime indicazioni per l'applicazione della legge, la creazione di una “sezione” del Centro di cura dedicata ai pazienti adulti: “Nel caso che il Centro si trovi ad assistere una quota consistente di pazienti adulti, si strutturi presso il Centro una specifica sezione per adulti”. La legge 548, quindi, già dal 1993 aveva previsto la necessità di coprire un'area particolare del bisogno di salute in una malattia genetica e di considerevole rilevanza sociale come la Fibrosi Cistica.

Alla luce di queste considerazioni, quindi, la SIFC ha deciso di affiancare i Centri Regionali di Fibrosi Cistica che ne facciano richiesta, per favorire una naturale transizione dei pazienti dalla gestione pediatrica a quella di una Medicina per adulti aiutando, nel contempo, ad individuare le realtà regionali disponibili ad accogliere i pazienti adulti, in uno spirito di collaborazione e di continuità assistenziale, accompagnandoli verso una gestione multidisciplinare dell'età adulta e dell'invecchiamento.

La SIFC, naturalmente, non intende limitare la propria collaborazione ed il suo intervento solo al tentativo di migliorare l'assistenza dei pazienti ma, piuttosto, intende affiancare i Centri di Fibrosi Cistica in Italia, grazie ad un confronto continuo con gli operatori sanitari dei Centri e con la Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC), per qualsiasi bisogno di gestione e di organizzazione anche programmando corsi di formazione specifici e programmi di ricerca rivolti alla conoscenza, sempre più approfondita, delle cure.

La qualità della vita di un paziente affetto da Fibrosi Cistica, infatti, è notevolmente migliorata, pur rimanendo fortemente influenzata dalla necessità di impegnative cure quotidiane.

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica, inoltre, ha fatto notevoli progressi nello sviluppo di farmaci capaci di correggere o potenziare la funzione della proteina prodotta dal gene CFTR mutato. La SIFC, quindi, aderendo anche alla richiesta della Società Europea di Fibrosi Cistica, di stabilire i migliori standard del percorso di diagnosi e cura nei diversi Centri Regionali, ha deciso di aiutare i Responsabili dei Centri FC per ottenere il supporto regionale adeguato che renda omogenei questi percorsi in tutte le Regioni Italiane.

Vincenzo Carnovale, a nome del Direttivo SIFC
(vincenzo.carnovale@unina.it)

NOVITÀ DALLA LIFC



Il Laboratorio Pazienti Adulti

La Lega Italiana Fibrosi Cistica è l'associazione di pazienti e famiglie nata 40 anni fa grazie alla volontà di un gruppo di genitori: ascolta e dà voce alle esigenze dei pazienti e dei loro familiari, recependone i bisogni e le necessità che si accompagnano alla convivenza quotidiana con la patologia. Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un notevole cambiamento della fibrosi cistica: l'età dei pazienti è aumentata e ciò ha scaturito l'esigenza di trattare la malattia e i bisogni dei pazienti adulti in modo diverso rispetto al passato, dando vita a iniziative ed attività specifiche all'interno dell'Associazione.

Con questo spirito è nato nel 2017 il Laboratorio pazienti adulti LIFC, un organo consultivo, che vuole rappresentare il punto di vista delle persone adulte con fibrosi cistica e offrire un'opportunità di ascolto e condivisione di esigenze e bisogni. Sappiamo bene come gli adulti con FC vivano una malattia diversa dai soggetti pediatrici, che richiede una gestione ed un approccio diverso da parte dei servizi sanitari e che genera nelle persone la necessità di un confronto su temi di grande impatto per la vita adulta, come la genitorialità o il lavoro. Il Laboratorio Pazienti Adulti LIFC intende farsi carico di queste esigenze così che il paziente diventi soggetto attivo all'interno dell'Associazione e favorisce il dialogo ed il confronto su vari aspetti della vita legati alla malattia in età adulta.

I pazienti che lo compongono (19 provenienti da diverse regioni italiane) si incontrano mensilmente online per riportare la propria esperienza di vissuto con la malattia, effettuare un monitoraggio dei servizi assistenziali e di cura in Italia, rilevando e portando all'attenzione delle Aree di Interesse LIFC eventuali problematiche su cui intervenire ed è coinvolto in progetti di storytelling e raccolta di testimonianze di vita con la FC. Partecipa inoltre in rappresentanza di LIFC a eventi e convegni che riguardano il paziente adulto per riportare le novità in campo clinico e assistenziale al gruppo ed esporre il punto di vista della comunità dei pazienti adulti. A dicembre 2023 Sara Latini e Francesco Sfredda, due componenti del Laboratorio Pazienti Adulti, hanno preso parte su invito della SIFC – Società Italiana Fibrosi Cistica - al Convegno sul paziente adulto con Fibrosi Cistica organizzato congiuntamente dalla European Respiratory Society e dalla European Cystic Fibrosis Society: di seguito il commento di Francesco Sfredda, uno dei due partecipanti:

È stato bello e prezioso essere uno dei due rappresentanti del Laboratorio Pazienti Adulti di LIFC a partecipare, grazie alla possibilità offerta dal Prof. Francesco Blasi, alla Adult CF Conference che si è tenuta l'1 e il 2 dicembre nella sede centrale dell'Università Statale di Milano.

È stato bello e prezioso per le tante novità emerse nel corso della due giorni, certamente; ma anche per l'esperienza, non comune, di essere ospiti di un evento pensato per soli clinici, e osservare da vicino la forma mentis che guida lo scienziato della salute, oltre che nella sua pratica clinica, anche in quella di ricerca, aggiornamento e formazione reciproca.

Il fatto è che quando incontriamo i nostri clinici nei centri non li incontriamo mai veramente faccia a faccia. A separarci c'è una parete di cristallo fatta di deontologia, professionalità e rispetto dei rispettivi ruoli. L'1 e il 2 dicembre però non eravamo nei centri: eravamo in Università. E in Università quella barriera era completamente rimossa. Poter partecipare a questi confronti è stato un privilegio, e cercheremo di ripagarlo portando quanto emerso, nei limiti del possibile, ai nostri centri e alle nostre realtà associative.

Attualmente il Laboratorio Pazienti Adulti LIFC è impegnato nell'elaborazione dei risultati di una indagine sul grado di autonomia del paziente nella gestione della propria malattia, lavoro sviluppato in due step con questionari rivolti prima ai genitori (per indagare – attraverso lo stile genitoriale – il grado di autonomia della persona nella gestione della FC) e poi direttamente ai pazienti, che potesse far emergere maggiore conoscenza dei loro bisogni e difficoltà. Proprio a seguito di alcune risposte ricevute da questa indagine, il Laboratorio Pazienti Adulti ha ideato e avviato, nei primi mesi del 2024, una serie di incontri on line tematici in cui i partecipanti possano liberamente confrontarsi e dialogare apertamente su specifiche tematiche. Si tratta degli incontri online 'Un Ape tra le pillole' con un focus specifico su un tema ma che, proprio per la loro natura informale, aprono ad una serie di argomenti e suggerimenti liberi e scaturiti dall'esperienza di vita del singolo. Gli incontri sono svolti ogni due mesi ed i primi due appuntamenti, realizzati a Gennaio e Marzo 2024 hanno riguardato il tema del lavoro ed il tema delle relazioni personali in correlazione alla malattia.

I pazienti interessanti ad entrare in contatto con il Laboratorio Pazienti Adulti LIFC possono inviare una e-mail all'indirizzo noiipazienti@fibrosicistica.it oppure consultare la relativa sezione del sito LIFC www.fibrosicistica.it

Gianna Puppo Fornaro, Presidente di Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC)

Giulia Casamassa, Comunicazione e Raccolta Fondi, Laboratorio pazienti adulti LIFC
(presidente@fibrosicistica.it) (giulia.casamassa@fibrosicistica.it)



NOVITÀ DALLA FFC

PER FFC RICERCA SONO STATI TRE ANNI MOLTO INTENSI

Ci sono eventi che benché iscritti nell'arco delle naturali vicende umane lasciano un segno più forte di quanto abbastanza prevedibile. E insinuano il timore che niente a partire di lì possa essere come prima. Poi invece il tempo passa, ci si accorge che l'impatto è stato forte, che le cose sono cambiate, ma possono andare bene lo stesso, e il passato costituisce il patrimonio su cui costruire il futuro. Per condividere questo pensiero, espongo una breve traccia di questi anni recenti di FFC, densi di vicende umane, scientifiche e organizzative.

Nel 2021 FFC ha dovuto far fronte nel giro di pochi mesi alla scomparsa del suo grande padre fondatore (Gianni Mastella, febbraio 2021) e del successore designato da tempo Giorgio Berton (dicembre 2021). Carlo Castellani nel marzo 2022 è diventato il nuovo direttore scientifico, affiancato da Nicoletta Pedemonte come vicedirettore: si sono inseriti nella rotta di un sistema consolidato e FFC ha retto l'urto di tanto sconvolgimento. Infatti nel dicembre 2022, nonostante tutto, è uscito nei tempi usuali il bando nazionale per progetti di ricerca, con un'importante novità: un occhio di riguardo per incentivare l'attività di giovani ricercatori, per mezzo di finanziamenti triennali che li supportano a vario livello nel loro percorso formativo (compresa la possibilità di stages all'estero). Questa iniziativa rivolta ai giovani rappresenta un'idea vagheggiata ma mai concretizzata in anni precedenti: il fatto che porti il nome di Gianni Mastella rappresenta, a mio avviso, un modo molto efficace di onorare il suo nome; forse, oserei dire, quello che più gli avrebbe fatto piacere.

Se diamo uno sguardo alla strategia e ai contenuti della ricerca FFC nel lungo periodo mastelliano, si può vedere come la tendenza fosse ad attrarre interesse verso la fibrosi cistica, cercando come responsabili dei progetti di ricerca scienziati competenti in altri settori, disposti a mettere la loro esperienza in questa malattia. Era una strategia consona al clima di quegli anni, in cui la fibrosi cistica era una malattia di nicchia, poco conosciuta e poco appetibile. Di conseguenza la distribuzione delle risorse finanziarie aveva l'obiettivo di incoraggiare avanzamenti in tutte le aree possibili (Difetto di Base, Genetica, Infezione delle vie respiratorie, Infiammazione, Ricerca clinica ed epidemiologica), non operando scelte di contenuto, bensì premiando il merito delle proposte provenienti da qualsiasi area.

Le cose sono decisamente mutate con il passaggio di FFC Ricerca alla politica dei progetti strategici, già praticata dalle più solide organizzazioni di altri paesi. È stato un notevole cambio di passo, che si è fatto più marcato in questi ultimi tre anni. Con i progetti strategici FFC disegna piani a lungo termine per esplorare temi di ricerca che valuta più rilevanti rispetto ad altri, sia per conoscenze scientifiche e che per risorse umane disponibili. La scelta rappresenta per certi versi un "rischio d'impresa". FFC discrimina e decide ("ci mette la faccia"), sapendo che può avere successo come no, e tenendo presente che in ogni caso ai suoi sostenitori comunque deve rendere conto.

Nel novembre 2023 è stata annunciata la felice conclusione del primo progetto strategico avviato da FFC (*Task Force for Cystic Fibrosis*), mirato ad individuare nuovi composti farmacologici per il trattamento della più frequente mutazione F508del. Era stato valutato da un apposito comitato di esperti come impresa estremamente rischiosa, perché sono rarissimi i composti chimici che superano "la valle della morte", il buco nero in cui cadono, senza lasciare traccia, migliaia e migliaia di nuove molecole che, seppure a lungo studiate, non riescono a passare dalla fase della ricerca preclinica a quella clinica. Invece la molecola scoperta e messa a punto di Task Force ce l'ha fatta, un'azienda americana la sta sviluppando per farla diventare un farmaco (1).

In questi ultimi tre anni la nuova FFC Ricerca ha consolidato la politica dei progetti strategici: 1) Prosegue la ricerca di nuovi modulatori farmacologici con il Progetto Molecole 3.0, 2021-2025. 2) Del più recente modulatore Kaftrio si studiano gli effetti nella vita reale: Progetto Kaftrio nella vita reale, (2023-2025), in collaborazione con SIFC e i centri FC. 3) Il progetto GenDel-CF (2024-2026) mira a superare uno dei maggiori ostacoli che si frappongono alla terapia genica, l'individuazione del vettore più adatto per introdurre nelle cellule bronchiali FC sistemi di correzione del DNA o mRNA. L'obiettivo di trovare "una cura per tutti" non può essere solo uno slogan promozionale e FFC si impegna a capire quanto sia realistico. 4) Il progetto strategico "I su 30" (2021-2024) rappresenta una scelta originale rispetto alle politiche di altre charities in Europa o USA (non esprimono chiare posizioni sul test per il portatore allargato alla popolazione generale o sostegno a ricerche su questo tema). FFC nel periodo 2008-2015 ha finanziato cinque progetti sul test per il portatore che hanno fornito risultati interessanti. Passa quindi ad un progetto più vasto, che affronta aspetti scientifici, (mediante procedura di Health Technology Assessment utile per gli enti decisori in tema di salute) e sociosanitari: informazione e sensibilizzazione sul test per il portatore per le coppie in età riproduttiva della popolazione generale italiana.

FFC, del resto, ha coltivato sempre con particolare attenzione il campo dell'informazione e della divulgazione (il terzo dei suoi obiettivi statuari, i primi due sono la ricerca e la formazione). Gianni Mastella è stato uno straordinario medico/

scienziato/divulgatore, carismatico ed empatico. Aveva capito che la mente non si apre se non si apre il cuore, se non si accende il lampo dell'emozione. Partendo dal concetto che la scienza è un bene di tutti, aveva coltivato una visione etica della necessità che i risultati della ricerca scientifica fossero comprensibili a tutti. Praticando questa modalità di comunicazione aveva creato un legame profondo con i malati, i familiari, i volontari sostenitori di FFC, in un'atmosfera di "famiglia allargata". Oggi i mezzi, il linguaggio e lo stile dell'informazione sono profondamente cambiati; nel nuovo contesto FFC affronta la necessità di sostenere la raccolta fondi e il "marchio" dell'organizzazione e la sua comunicazione si adegua anche a queste esigenze. Ma uno sforzo potrà fare per non perdere il valore fondante dell'esperienza originale (scienza, ricerca, conoscenza) nelle sue varie articolazioni, e se possibile traghettarla ad altre modalità: la storia è l'orizzonte di senso in cui ci muoviamo e, chiusa una pagina, se ne può aprire un'altra altrettanto valida, purché non implichi abiure o salti nel vuoto.

Mi piace pensare che la nuova FFC possa realizzare un *new deal*, un nuovo patto nei confronti dei volontari; e più in generale sia orientata a costruire un *new deal* anche nei confronti degli altri attori sulla scena del mondo FC. Penso al mondo dei ricercatori, verso i quali FFC deve continuare a tenere al massimo livello i principi che le hanno conferito nel tempo autorevolezza e prestigio: l'indipendenza e la trasparenza dei meccanismi di selezione dei progetti di ricerca. Penso ai medici FC che curano questa malattia, vivendo un momento incredibilmente carico di risultati scientifici: forse più che in passato ci sono le motivazioni per potenziare, a vario livello, la loro interazione con i ricercatori. Penso alle organizzazioni SIFC e LIFC che, consolidato in questi anni il rispetto delle singole sfere di interesse, possono individuare i temi comuni e su questi costituire una sinergia di maggior peso nelle questioni importanti che attendono ancora chi vive con questa malattia. Un grande augurio a tutti!

Graziella Borgo, già vicedirettore scientifico FFC Ricerca (2012-2021)
(borgograziella@gmail.com)

1. <https://www.fibrosicisticaricerca.it/tutte-le-novita-su-arn23765-il-composto-sviluppato-dal-progetto-strategico-task-force-for-cystic-fibrosis-promosso-da-fondazione-ricerca-fibrosi-cistica-in-collaborazione-con-irccs-istituto-giannina/>.



CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

FRANKSTEIN

Regia di James Whale, Stati Uniti 1931

Soggetto di Mary Shelley (romanzo), Peggy Webling e John L. Balderston (due diverse opere teatrali)

Sceneggiatura di Garrett Ford e Francis Edward Faragoh

Con Colin Clive, Mae Clarke, John Boles, Boris Karloff, Edward Van Sloan



Il mito, come si genera, cosa genera

Il pensiero umano ha bisogno di narrazioni primeve, che definiscono la matrice delle idee successive. Sottratto a un ambito religioso, il mito diviene un riferimento storico ideale per tutto ciò, che in ogni ambito, verrà dopo. Bisogna adoperare un parolone: tessuto di archetipi, il mito è compreso adesso come un ideale di riferimento, un esempio imprescindibile da cui cominciare i propri itinerari creativi. Che possono originare da arti o stili espressivi di diversa natura, intrecciandosi tra di loro, attualizzando, contestualizzando o parodiando in vario modo il mito stesso.

Poche opere letterarie e cinematografiche hanno la possibilità di esplicitare quanto sopra accennato come il *Frankenstein o Il Moderno Prometeo* di Mary Shelley. La storia è nota: un dotatissimo scienziato trova il modo di creare un essere umano da parti di cadaveri, ridandogli poi vita (nel romanzo è una rianimazione in forma non definita, nel film grazie all'energia elettrica). La Creatura così generata si ribella al proprio demiurgo e per le reazioni delle persone al suo aspetto mostruoso e alla sua presunta malvagità ha comportamenti violenti e viene emarginato, trovando poi la morte. Con sviluppi narrativi molto vari (i film derivati sono decine), il nucleo mitico della vicenda è evidente nella sua attualità: che l'umano possa generare una realtà analoga a sé stesso è da tempo allo studio, ora trova una sua realizzazione nella dimensione dell'Intelligenza Artificiale. Che in una fase storica illuministica la fiducia nelle capacità progressive del genere umano sia stata messa in discussione è molto interessante: Mary Shelley fu una pensatrice molto avanzata sul tema dei diritti umani, delle donne in particolare. Credeva nella forza dell'intelletto, ma non può fare a meno di riflettere sul fatto che l'umano ha dei limiti: che tali siano non è da accettare per partito preso, va comunque elaborato alla luce di un'idea di scienza che si deve porre da sola la questione se ogni evoluzione sia di per sé positiva.

Il film di Whale ha una forza visiva notevolissima e in parte inedita: mostrare sullo schermo passaggi di significativa violenza,



con particolari crudi e disturbanti (fino a quel film non si erano mai viste così tante scene con cadaveri, primi piani di interventi di carattere medico, contesti come cimiteri, obitori, tombe...) segna un passaggio dell'immaginario collettivo, con idee che saranno riprese e sviluppate generando il cosiddetto cinema horror. Agli spettatori contemporanei il film appare da educande, ma ricordiamoci che le regole non scritte di allora (poi arriverà il Codice Hayes a regolamentare quel che si potrà o no mostrare nella cinematografia nordamericana, soprattutto riguardo al sesso) prescrivevano un equilibrio che peraltro la creatività del cinema nascente già forzava su più piani. Nasceva uno dei generi cinematografici destinati – fin da subito – a un enorme successo: il gotico, che poi assumerà, come già detto, i toni di quello horror. La possibilità di esorcizzare le proprie paure vedendole rappresentate sul grande schermo ha la sua comprensibile efficacia, è una forma di catarsi dalle angosce collettive offerta ai più e con un mezzo di comunicazione popolare come il cinema. Occorreranno altri 29 anni per un passaggio ulteriore: il 1960 è l'anno in cui esce *Psycho* di Alfred Hitchcock. Si vira sul macabro e per quanto uno degli omicidi più famosi della storia del cinema, quello della protagonista mentre sta facendo la doccia, sia stato girato senza che una sola coltellata tocchi il corpo dell'attrice, grazie a un montaggio magistrale, questo film rappresenta una forte evoluzione nei linguaggi della violenza cinematografica.

Poche storie hanno avuto una valenza seminale come quella del dottor Frankenstein: si definisce una iconografia di personaggio, lo scienziato folle, preda di un senso di onnipotenza capace di tradursi in follia: l'idea dell'anormalità della Creatura diviene la mostruosità codificata dai canoni sociali: la prospettiva di una ricerca scientifica in grado di operare tutto, ma per questo pericolosa, è a suo modo ambigua, per certi aspetti conservatrice, ma sicuramente in grado di portare oltre lo sguardo, verso una stagione storica in cui temere quanto della ricerca scientifica si traduce in tecnologia, secondo un'etica che sembra mortificata dalle ragioni del Mercato. Non a caso Shelley fa riferimento alla figura di Prometeo: è inevitabile che l'umano sottragga al potere degli dei il fuoco.

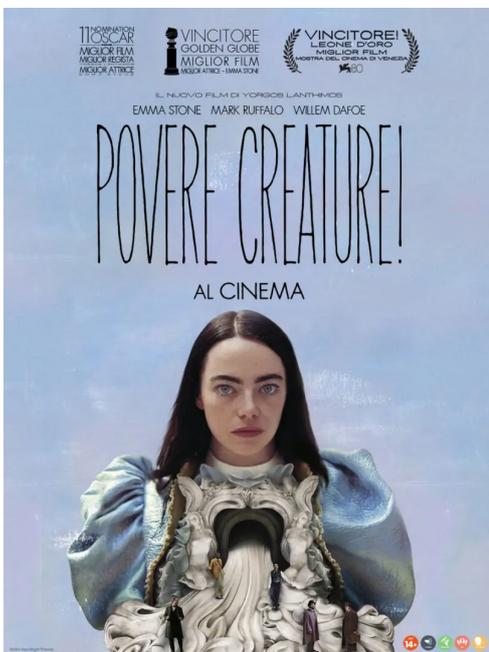
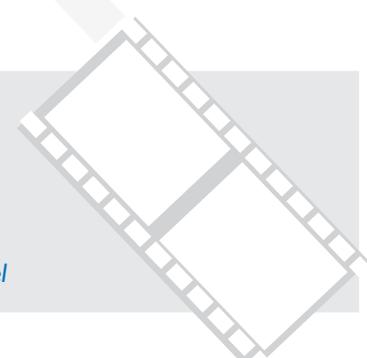
POVERE CREATURE!

Regia di Yorgos Lanthimos, USA, Inghilterra e Irlanda 2023

Soggetto dall'omonimo romanzo di Alasdair Gray

Sceneggiatura di Tony McNamara

Con Emma Stone, Mark Ruffalo, Willem Dafoe, Rami Youssef, Hanna Schygulla, Jerod Carmichael



Londra, età vittoriana (pur con qualche riferimento ai contesti steampunk). Una giovane donna incinta si suicida, buttandosi da un ponte e annegando. Un geniale chirurgo, Godwin Baxter, non esente dalle bizzarrie conseguenti al suo status di scienziato d'avanguardia, le impianta il cervello del feto che portava in grembo, restituendola alla vita. Bella, così Baxter chiama la donna, ha quindi da percorrere la strada di una crescita mentale essendo già adulta fisicamente. La sua scoperta del mondo, che Baxter cerca di mediare, in parte di limitarle, passa per le emozioni e i bisogni esistenziali di base, a cui si aggiungono ben presto quelli sessuali. Fuggita dalla casa del medico con l'avvocato Duncan Wedderburn, visita con lui in crociera varie realtà del mondo, finendo poi – dopo varie vicissitudini, lasciato l'uomo - a lavorare in un bordello parigino. Tornata a Londra, si riconcilia con

il suo demiurgo, ormai in fin di vita per un cancro, proponendosi il matrimonio con il suo assistente Max McCandles. Ma dal suo passato emerge un marito precedente, che la convince a tornare alla sua vita originaria, quand'era Victoria, coniugata con il generale Alfie Blessington: questi vorrebbe riportarla all'ordine, impostole in famiglia a suo tempo, e che è stato cagione del suo suicidio. Ma le cose andranno diversamente da quanto dispone il militare...

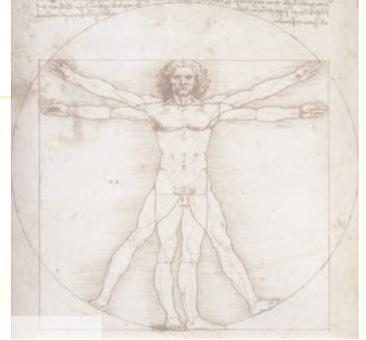
Capite bene il riferimento al film di Whale, di cui ho trattato sopra. La ricreazione di una persona si opera su di una donna e a partire da un cervello in piena espansione, quello di un neonato: su questa variabile Gray si rifà alla matrice originaria raccontando l'evoluzione di una donna al di là del maschilismo, del puritanesimo vittoriano, dello scientismo determinista, del controllo sociale, della sudditanza culturale (lei stessa intraprenderà lo studio della medicina). C'è pure un accenno alla dimensione politica, dato che una sua compagna di postribolo la introdurrà alla conoscenza del socialismo. Nei parametri del suo tempo, Bella Baxter diviene l'immagine di una cultura nuova, che può affrancarsi anche dai limiti dell'autorità della scienza: perché viene dalle donne e alle donne (e agli uomini) propone un altro modello di convivenza civile, in cui essere *povere creature*, ma autonome, libere di capire da sole dove vogliono andare.

L'impianto visivo del film è straordinario ed Emma Stone ha ampiamente meritato il suo secondo premio Oscar con una interpretazione straordinaria, di una fisicità *nuovamente appresa*, rivissuta a posteriori. Lanthimos prosegue il suo itinerario autorale tornando sulle proprie tematiche usuali, soprattutto quella del rapporto tra singolo e collettività, nella coscienza dei vincoli sociali, definiti o imposti su più livelli. Un contesto storico caratterizzava già *La favorita* (2018), dove, alla corte di Inghilterra agli inizi del 700, le gerarchie sociali non si possono cambiare: le due antagoniste della vicenda provano a farlo nel conquistare il favore della regina, ma restano prigioniere di quelle stesse regole di cui hanno provato ad approfittarsi. Bella Baxter esce dagli schemi, prende il suo potere di donna senza bisogno di una corona. Se sono il sesso e il pensare e il parlare liberamente al di fuori di schemi di comportamenti non appresi da bambina (visto che non lo è mai stata in maniera convenzionale), che sembrano liberarla dalle convenzioni sociali e il ben pensare, l'accenno ai pensieri sovversivi dei secoli scorsi hanno più peso di quanto la critica abbia sottolineato. Del resto, l'autrice di *Frankenstein* è Mary Wollstonecraft Godwin, figlia dei filosofi William Godwin (il nome del dottor Baxter: un pensatore di area anarchica) e Mary Wollstonecraft, precursora del femminismo e autrice nel 1792 di *Rivendicazione dei diritti della donna*. Mary non conobbe personalmente la madre, che morì per le conseguenze del parto pochi giorni dopo la sua nascita: ma studiò la sua opera, diventandone a sua volta sostenitrice. Ricordiamo inoltre che sposò, giovanissima, il grande filosofo Percy Bysshe Shelley, che ebbe sicuramente con lei un dialogo di pensiero notevolissimo.

Il mito ha quasi sempre tessitura di livello, non si origina dal niente. Altro che materia per sceneggiature di film mediocri... Nella storia di quella parte del pensiero umano che si pone il problema di una capacità di creare paragonabile all'ansia e alla passione di vita che sperimentiamo di fronte alla morte, il *Frankenstein* ha un ruolo miliare. Nella sofferenza imposta alla diversità per la propria anormalità, sancita dalle regole della società borghese, alla Creatura, alle creature del film di Lanthimos, troviamo quell'elemento di pietas che giudica le culture, definendone alcune in una disumanità che in una stagione come questa va riflettuta e combattuta. Quando impera la guerra e la sua cultura distruttrice sappiamo bene che si deve reagire rifondando gli umanesimi, a partire dagli elementi migliori delle tradizioni di pensiero a cui ognuno di noi appartiene.

MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo



ANNOTAZIONI SUL VOLONTARIATO

Riflessione su Principi e Valori in occasione dell'inaugurazione di Trento capitale europea del Volontariato

La “Carta dei Valori del Volontariato” è stata pubblicata nel 2001 dopo un’ampia riflessione e confronto con il contributo di molte organizzazioni, di esperti e studiosi. La Carta è un enunciato in ventiquattro punti che riassumono l’identità e le finalità del Volontariato italiano, divisa in tre sezioni. Ma è la prima che raccoglie i nove “*principi fondanti*” fra i quali riportiamo qui i primi cinque enunciati che sono espressione del profondo radicamento nel tessuto sociale del volontariato e del suo operare:

1. Volontario è la persona che, adempiuti i doveri di ogni cittadino, mette a disposizione il proprio tempo e le proprie capacità per gli altri, per la comunità di appartenenza o per l’umanità intera. Egli opera in modo libero e gratuito promuovendo risposte creative ed efficaci ai bisogni dei destinatari della propria azione o contribuendo alla realizzazione dei beni comuni.
2. I volontari esplicano la loro azione in forma individuale, in aggregazioni informali, in organizzazioni strutturate; pur attingendo, quanto a motivazioni, a radici culturali e/o religiose diverse, essi hanno in comune la passione per la causa degli esseri umani e per la costruzione di un mondo migliore.
3. Il volontariato è azione gratuita. La gratuita è l’elemento distintivo dell’agire volontario e lo rende originale rispetto ad altre componenti del terzo settore e ad altre forme di impegno civile. Ciò comporta assenza di guadagno economico, libertà da ogni forma di potere e rinuncia ai vantaggi diretti e indiretti. In questo modo diviene testimonianza credibile di libertà rispetto alle logiche dell’individualismo, dell’utilitarismo economico e rifiuta i modelli di società centrati esclusivamente “sull’*avere*” e sul consumismo. I volontari traggono dalla propria esperienza di dono motivi di arricchimento sul piano interiore e sul piano delle abilità relazionali.
4. Il volontariato è, in tutte le sue forme e manifestazioni, espressione del valore della relazione e della condivisione con l’altro. Al centro del suo agire ci sono le persone considerate nella loro dignità umana, nella loro integrità e nel contesto delle relazioni familiari, sociali e culturali in cui vivono. Pertanto, considera ogni persona titolare di diritti di cittadinanza, promuove la conoscenza degli stessi e ne tutela l’esercizio concreto e consapevole, favorendo la partecipazione di tutti allo sviluppo civile della società.
5. Il volontariato è scuola di solidarietà in quanto concorre alla formazione dell’uomo solidale e di cittadini responsabili. Propone a tutti di farsi carico, ciascuno per le proprie competenze, tanto dei problemi locali quanto di quelli globali e, attraverso la partecipazione, di portare un contributo al cambiamento sociale. In tal modo il volontariato produce legami, beni relazionali, rapporti fiduciosi e cooperazione tra soggetti e organizzazioni concorrendo ad accrescere e valorizzare il capitale sociale del contesto in cui opera.

Ecco dove affonda le sue radici il Volontariato e perché quello che oggi chiamiamo Terzo settore ha le sue origini nelle organizzazioni che sono nate in Toscana attorno al 1200 con le Misericordie e le Confraternite, espressione di una volontà di esercitare un ruolo autonomo nel tessuto sociale e che segnala anche una qualche distanza e bisogno di distinguersi dal potere civile e persino religioso. In questa logica il Volontariato non è mai stato in Italia la “*ruota di scorta che interviene per correggere i difetti dello stato e del mercato, ma si afferma come coesistente, per cui essenziali sono lo stato e le sue istituzioni, il mercato e i suoi strumenti, ma anche il volontariato è sentito e vissuto come essenziale, un bisogno e non un dovere* “. L’azione volontaria coesistente alla vita è un bisogno umano divenuto fondamentale così come il suo valore sociale ed economico, in una fase di profondi cambiamenti della società civile, in cui aumentano i bisogni e le disuguaglianze. Il Volontariato in tutte le sue forme ed espressioni contrasta così ogni cultura dell’egoismo e dell’autoreferenzialità, con un senso di appartenenza all’unica famiglia umana e con un “*approccio multipolare*” ai problemi delle persone e delle comunità, dando spazio anche ad iniziative non governative, capaci di essere flessibili e vicine alle esigenze delle persone.

Anche il Presidente della Repubblica Sergio Mattarella ha ricordato tutto questo nel suo intervento in occasione della cerimonia di apertura di Trento Capitale europea e italiana del volontariato 2024:

“*Per nostra fortuna, l’Italia è ricca di volontari e di associazioni, che raccolgono ed organizzano queste energie civili. Volontari che portano sollievo negli ospedali. Volontari che danno forza alla protezione civile, che si occupano di sicurezza ambientale, che custodiscono e valorizzano il patrimonio culturale. Volontari che portano soccorso. Volontari che distribuiscono cibo e medicinali a chi non ne ha. Volontari che vanno nelle case e assistono le famiglie più povere. Volontari che sostengono le persone vulnerabili, che si dedicano ai bambini, e ai più fragili tra di loro. Volontari che si impegnano nel recupero scolastico; che contrastano la marginalità, l’abbandono, che provano a costruire ponti dove altrimenti vi sarebbero quasi soltanto macerie esistenziali. Volontari che si dedicano ai profughi dalle*



guerre e dalle catastrofi climatiche. Persone che danno fiducia. Non soltanto espressioni di testimonianza, ma persone amiche che, concretamente, rimarginano ferite, per restituire a ciascuno la sua umanità. Energie di grande valore e di grande vigore, grazie alle quali ci siamo sentiti e ci sentiamo più comunità. Il volontariato esprime una visione del mondo. Quella della indivisibilità della condizione umana...”... “La solidarietà, per altro, è una pietra angolare degli ordinamenti. La nostra Costituzione la riconosce come presupposto di uno sviluppo davvero civile. Eloquente, a questo riguardo, è l’articolo 2, che dispone che la Repubblica “riconosce e garantisce” i diritti inviolabili dell’uomo, sia dei singoli sia delle formazioni sociali, e richiede l’adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica, sociale. La realtà del volontariato svolge un ruolo, insieme, di sentinella e di spinta di questo principio costituzionale.”...” Il volontariato nasce in una sfera personale e comunitaria che precede le istituzioni. La prima forma di organizzazione di ogni società si basa sulla volontà di unirsi per obiettivi comuni.”... “I volontari si muovono con altruismo negli interstizi delle nostre difficoltà. Sovente riescono a ridurre i danni, ad alleviare i problemi; aprono speranze, con un ruolo importante per assicurare diritti laddove altrimenti diventerebbero inesigibili, per sperimentare innovazioni sociali, per rendere effettivo l’accesso ai servizi, offrendo anche vicinanza e calore umano. La cultura della cura - di cui i volontari si fanno portatori - è sempre più complessa. Ma è così che si costruiscono i beni comuni, perché cura è attenzione al bene comune.”

Ricordare tutto questo sulla Rivista della Fibrosi Cistica ci aiuta però a porci alcune domande utili e a stimolare anche una riflessione. Non è forse successo questo e non sono forse gli stessi principi qui enunciati che hanno ispirato e mosso le Associazioni che si occupano da decenni nel mondo della Fibrosi Cistica, degli ammalati e delle loro famiglie, della ricerca e dei Centri di cura?

Queste Associazioni sono riuscite ad indirizzare le scelte pubbliche stimolando e poi sostenendo la legge 548/93 ed anche i centri di cura per la Fibrosi Cistica. Quali sono i compiti ed il ruolo ora che le nuove terapie e il numero di pazienti adulti sembrano indirizzare e richiedere una nuova organizzazione dei Centri?

La speranza è che questo dibattito si arricchisca e si sviluppi con la consapevolezza che lo sviluppo tecnologico e scientifico ma soprattutto la loro ricaduta clinica, cammineranno dentro il futuro solo con il contributo di tutti, pazienti, famiglie, personale sanitario, ricercatori e medici e che le associazioni del volontariato possono oggi come in passato favorire la sintesi e le scelte condivise mettendo ancora al centro gli ammalati e la loro vita in tutti i suoi aspetti. Proporremo questa riflessione nel prossimo numero della rivista.

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

CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the 'Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus' and contact information: '+39 045 812.34.38' and 'info@cfdb.eu'. The main header features the title 'CFDB - Cystic Fibrosis DataBase' in a large, bold, green font. Below the header, there is a search section titled 'SEARCH ARTICLES (7)' with a search input field, radio buttons for 'at least one term' (selected) and 'all terms', and a green 'Search' button. To the right of the search section, a welcome message reads: 'Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)! This is a web-based, free access tool for health care professionals, researchers and students to evaluate in real time what are the current evidences about clinical efficacy of interventions in CF. You'll find more than 2,000 studies divided in 8 sections, including Cochrane reviews, Cochrane protocols, DARE, HTA and Economic reviews, published RCT, published non-RCT, congress abstracts and ongoing trials.' Below this, the 'Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' is listed: 'CFDB is a database and was ideated to classify clinical studies to get answers to specific questions: which interventions are effective, in which groups of CF patients and for which outcomes? to what extent do the results of the literature allow to make decisions for specific clinical issues? What issues need to be studied further? This tool may help clinicians, researchers, students to have a faster updated view of clinical research in CF by using queries on the main topics in CF care. It could also be helpful to anyone going to design new studies, as it provides a concise description of what is currently known and what issues, on the contrast, need additional research.' A 'QUICK MENU' is located on the left side, listing 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. At the bottom of the main content area, there is a section for 'Latest articles'.

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

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

