

# Orizzonti

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

# FC



## In questo numero

### **Editoriale**

- *Transizione verso l'età adulta: l'esperienza per il diabete*

### **Centri a Confronto**

- *L'esperienza del trapianto bipolmonare*

### **Medicina delle evidenze**

- *Studi di comparazione di antibiotici inalatori*



## Proteine pure - integre - ad alto valore biologico per una efficace integrazione dietoterapeutica

Concentrato di proteine isolate dal siero di latte ad alto contenuto di cisteina nativa e con aggiunta di arginina e grassi specifici (MCT-Trigliceridi a Catena Media)

- ✓ Le proteine del siero di latte sono in grado di trasportare cisteina in quantità rilevanti all'interno della cellula.
- ✓ La L-Arginina è precursore naturale dell'ossido nitrico (NO) e pertanto favorisce indirettamente i processi respiratori.
- ✓ Gli MCT-Trigliceridi a Catena Media favoriscono i processi di sintesi proteica.

Contenuti medi	Per busta
Proteine isolate del siero di latte	g 11,90
L - Arginina aspartato	mg 1500
di cui L - Arginina	mg 870
MCT	mg 530
FOS	mg 750



**NEW**



**NUOVA EDIZIONE 2015**  
del Ricettario Dolce & Salato

*"Ricette Speciali per Persone Speciali"*

Richiedine una copia via e-mail a:  
[segreteria@previfarma.it](mailto:segreteria@previfarma.it)

# sommario



In copertina, "La mulata" (1618-22) di Diego Velazquez (1599-1660)

## **EDITORIALE**..... **Pag. 2**

**Transizione verso l'età adulta: l'esperienza dell'OP Gaslini per il diabete**

*N. Minuto, C. Reborà, A. Parodi, G. D'Annunzio, A. Agliarolo – IRCCS Gaslini e Ospedale Villa Scassi, ASL 3 Genovese, Genova*

**Transizione verso l'età adulta: l'esperienza dell'OP Bambino Gesù per il diabete**

*I. P. Patera, R. Schiaffini – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

## **OPINIONI**..... **Pag. 7**

*A cura di R. Casciari, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi*

**Medicina per l'adulto con fibrosi cistica**

## **CENTRI A CONFRONTO**..... **Pag. 9**

**L'esperienza del trapianto bipolmonare**

*M. Barao – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Veneto, Verona*

## **SAPER FARE**..... **Pag. 12**

**Gestione del paziente con diabete correlato alla fibrosi cistica**

*M.V. Di Toppa – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

## **CASO CLINICO**..... **Pag. 18**

*A cura di R. Casciari, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi*

**Caso 21**

## **ICONOGRAFIA**..... **Pag. 20**

## **BIOETICA**..... **Pag. 22**

*A cura di P. Funghi*

**Accudimento e nutrizione: la storia di Anna**

*Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto tre medici dei Centri Fibrosi Cistica (P. Moretti, Teramo – V. Raia, Napoli – V. Lucidi, Roma), due dietiste (M. L. Guidotti, Firenze – A. Coruzzo, Napoli), tre psicologi (C. Riso, Torino – S. Oteri, Messina – P. Tabarini, Roma) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).*

## **NARRAZIONE E MEDICINA**..... **Pag. 33**

*A cura di I. Lesmo*

**La contraddizione irrisolta: in bilico tra la necessità di comunicare il disagio e il bisogno di normalità**

## **CALEIDOSCOPIO**..... **Pag. 35**

**Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura**

## **MEDICINA DELLE EVIDENZE**..... **Pag. 39**

*A cura di G. Vieni*

**Studi di comparazione di antibiotici inalatori utilizzati in fibrosi cistica: non inferiorità o superiorità (Parte III)**

## **NOVITÀ DALLA SIFC**..... **Pag. 42**

**Un nuovo sito web della SIFC**

*F. Majo e D. Salvatore, Consiglio Direttivo della SIFC*

## **WWW.fc**..... **Pag. 43**

*A cura di D. Salvatore*

## **MEDICINA, CULTURA ED ARTE**..... **Pag. 45**

**La membrana amniotica nella medicina e nel folklore**

*M. Conese, Università di Foggia*

**La sanità negli anni della Grande Guerra. Suggestioni di una insolita mostra itinerante.**

*E. Baldo, Rovereto*

### **Direttore Editoriale**

Cesare Braggion

### **Comitato editoriale**

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciari

Manuela Goia

Annamaria Macchiaroli

Giuseppe Vieni

Sonia Volpi

Luigi Ratclif

Mirco Ros



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

**Presidente:** Carlo Castellani

**Consiglio Direttivo:**

Natalia Cirilli, Diletta Innocenti, Fabio Majo, Laura Minicucci, Anna Oneta, Valeria Raia, Donatello Salvatore.

email: [sifc@sifc.it](mailto:sifc@sifc.it); [segreteria@sifc.it](mailto:segreteria@sifc.it)  
Tel. +39 0259902320

**Proprietario della Testata:**

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

**Direzione, Redazione, Impaginazione, Amministrazione:**

Scientific Publications s.r.l.  
via Sannio, 4 - 20137 Milano  
Tel. 0259902320, Fax 0259900758,  
[scientific.publications@eac.it](mailto:scientific.publications@eac.it)

**Stampa:**

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

**Abbonamento:**

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© Scientific Publications s.r.l., Milano  
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo



# EDITORIALE

## Transizione verso l'età adulta: l'esperienza dell'OP Gaslini per il diabete

Il passaggio del paziente affetto da diabete mellito tipo 1 da un centro di diabetologia pediatrica ad una struttura dell'adulto è un tema molto delicato, sia per i pazienti, che per i medici stessi. Lo spettro delle problematiche è piuttosto ampio, variando da quelle strettamente di ordine pratico a quelle riguardanti la sfera emotivo-affettiva, correlate alle dinamiche di sviluppo psicofisico della persona.

Si deve comunque tenere conto che la transizione, pur comportando dei rischi, è obbligatoria. Le motivazioni sono molteplici: la mancanza di competenza specifica da parte del team pediatrico, la difficoltà a seguire, all'interno di un ospedale pediatrico, l'eventuale comparsa di complicanze e la necessità di far "crescere" e responsabilizzare il paziente.

Dal punto di vista più strettamente medico, il pediatra diabetologo dovrà superare la sensazione di "abbandono" nei confronti di ragazzi che ha conosciuto dall'esordio e che, in qualche modo, ha visto crescere. Il timore principale potrà essere quello di perdere il paziente e di "disperderlo" in un centro dove, per definizione, vista la prevalenza del diabete di tipo 2, la numerosità dei pazienti è sicuramente maggiore e, come apparente logica conseguenza, inversamente proporzionale al tempo da poter loro dedicare. Un altro elemento fondamentale è la necessità di non perdere, o quanto meno di non rendere vana, la storia clinica del paziente.

Per la famiglia, ma soprattutto per il paziente stesso, le difficoltà principali sono prevalentemente di ordine psicologico. Per la prima infatti si paventa la diffidenza nei confronti di una nuova struttura e l'esclusione definitiva dalla gestione della patologia del figlio; per il paziente può subentrare il timore di confrontarsi con pazienti più anziani con complicanze, la difficoltà a rinunciare alle "premere protettive" a cui sono abituati e l'interruzione del rapporto affettivo con il team curante.

Un passaggio non ben strutturato può risultare fallimentare, con il rischio di drop out dei pazienti, e deve pertanto essere attuato con gradualità, secondo un piano definito e con la piena consapevolezza e condivisione del paziente.

Esiste al riguardo un documento di consenso SIEDP,AMD, SID, che auspica che il passaggio avvenga come un processo e non come un evento occasionale, e che prevede tre fasi di attuazione: la proposta da parte del team pediatrico (TtDP), l'incontro preliminare del paziente con lo staff del centro dell'adulto (TtDA) presso la struttura pediatrica, l'incontro presso l'Ospedale dell'adulto con il TtDP.

Perché la transizione abbia successo la sua progettazione dovrà essere comunicata gradualmente e con serenità, la famiglia e il team dovranno aiutare il giovane paziente a sviluppare indipendenza e la comunicazione fra i due team medici dovrà avvenire in maniera dinamica ed efficace (auspicabile è infatti la possibilità futura della condivisione della cartella clinica). Necessario è inoltre ottenere un feedback da coloro che hanno recentemente affrontato la transizione.

### L'ESPERIENZA DI GENOVA

Il Centro di Riferimento Regionale per la diabetologia pediatrica, afferente all'Istituto Giannina Gaslini, si occupa da sempre di pazienti affetti da diabete tipo 1, anche in età ben superiore a quella pediatrica. La mancanza di un protocollo di trasferimento ben strutturato portava, infatti, ad una grande dispersione di pazienti o, nel migliore dei casi, ad un ritorno degli stessi al centro pediatrico dopo un periodo di latitanza. Dal 2007 la struttura del Gaslini e il centro di diabetologia dell'adulto dell'Ospedale Villa Scassi ASL 3 Genovese hanno avviato una stretta collaborazione, finalizzata al trasferimento strutturato dei pazienti adulti affetti da diabete tipo 1 dalla struttura pediatrica a quella dell'adulto. Prima di avviare tale progetto il centro di Villa Scassi, su esplicita richiesta dei colleghi pediatri, ha avviato un ambulatorio dedicato, un pomeriggio la settimana, ai soli pazienti con diabete tipo 1, separandoli di fatto dal grande numero dei pazienti con diabete tipo 2. Il passaggio è quindi strutturato nelle seguenti fasi, come da linee guida SIEDP,AMD, SID:

- Presentazione dell'argomento "passaggio" a tutti i pazienti dall'adolescenza in poi, in particolare durante i campi scuola dedicati. Presenza degli stessi di medici dell'adulto ai campi e promozione di attività extraospedaliere condivise.
- Primo incontro con i pazienti "in transito", presso il Gaslini, alla presenza dei medici dell'adulto. Presentazione di una relazione scritta e storia del paziente brevemente raccontata a voce, davanti al paziente stesso. Successivamente si procede a una visita diabetologica vera e propria.
- Secondo incontro, presso la struttura dell'adulto, alla presenza dei diabetologi pediatri, con visita diabetologica "guidata" dai medici dell'adulto.
- Se necessario, la presenza dei pediatri presso la struttura dell'adulto, può essere l'occasione per rivedere i pazienti precedentemente trasferiti e fare il punto della situazione.

Durante l'intera fase di transizione, e volendo anche successivamente, non deve mancare il supporto psicologico, nel nostro caso fornito all'interno del team pediatrico.

I ragazzi ritenuti "idonei" per il passaggio iniziavano il percorso secondo il "Protocollo di Transizione" SIEDP, AMD, SID.



Il passaggio è stato effettuato da 56 pazienti seguiti presso il Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica dell'Istituto Gaslini (N 33 maschi, N 23 femmine, età media 27.5 + 11 anni, con 3.6% di drop out (2 pazienti), e nessun ritorno al Centro Pediatrico. Dopo 12 mesi dal "passaggio" tutti i ragazzi sono stati invitati a compilare il "Questionario di gradimento per la valutazione del passaggio", che valutava sia la dimensione psico-affettiva-emozionale che quella cognitiva-comportamentale. I ragazzi candidati al passaggio erano stati valutati prima dal TtDP mediante il Questionario per "Anamnesi psico-sociale", il Questionario per "Valutazione del passaggio" distinto per ragazzi/ragazze, il TRI Test delle Relazioni interpersonali (9-19 anni), che valuta l'adeguatezza delle relazioni interpersonali nell'ambito sociale (coetanei, insegnanti) e familiare (genitori) e il POMS Profile of Mood States (adolescenti-adulti), che studia le emozioni (ansia, depressione, aggressività, vigore, stanchezza e confusione). La somministrazione del TRI Test e del POMS è stata possibile in quanto il Team di transizione della Diabetologia Pediatrica (TtDP) disponeva di una Psicologa dedicata.

Hanno risposto al questionario (Tabella 1) 53 ragazzi (94.6%). Riportiamo i quesiti del questionario e la percentuale di partecipanti che ha risposto molto o abbastanza.

**Tabella 1**

1.	Ti ha preoccupato il trasferimento nel Servizio di Diabetologia dell'Adulto?	93%
2.	Ti eri sentito/a preparato al trasferimento?	80%
3.	Sei soddisfatto/a del Servizio che frequenti ora?	90%
4.	Ti soddisfa il rapporto instaurato con l'equipe diabetologica?	85%
5.	Ritieni che il Servizio che frequenti ora presti attenzione ai tuoi bisogni?	86%
6.	Il medico che ti segue è in grado di capire i tuoi bisogni le tue motivazioni?	90%
7.	Il tempo di attesa nel servizio è lungo?	12%
8.	Sono esaurienti le informazioni che hai ricevuto su lavoro, previdenza, viaggi, scuola, lavoro, sessualità, idoneità sportiva?	78%
9.	Ritieni che il passaggio al Centro dell'adulto sia un momento di crescita personale?	38%
10.	Durante i tempi di attesa hai occasione di incontrare i tuoi coetanei?	94%
11.	Hai mai pensato di tornare al Servizio pediatrico?	64%
12.	Pensi che il programma del centro che attualmente frequenti possa essere migliorato o modificato?	35%

Alcuni ragazzi hanno proposto delle attività che ritengono possano migliorare la qualità dell'assistenza del Centro diabetologico dell'adulto al quale afferiscono da 1 anno:

- Organizzazione di Campi Scuola (45%)
- Incontri Monotematici di gruppo a frequenza regolare (55%)
- Creazione di una "rete di contatti" (18%) (es.: un forum)

In conclusione, dall'analisi della valutazione di gradimento emerge che era vivace la preoccupazione del cambiamento rappresentata dal "passaggio" (paura nell'affrontare un netto cambiamento sia a livello pratico che a livello relazionale), nonostante si sentissero adeguatamente "preparati". Ogni paziente affetto da diabete mellito ha il diritto di essere seguito in una struttura adeguata alla sua età; il trasferimento è un evento comunque critico nella storia del paziente poiché, se fallisce, può essere motivo di peggioramento della prognosi della malattia. Per tali motivi deve avvenire con il consenso del paziente e della sua famiglia, ad un'età variabile in base alle caratteristiche individuali e comunque non prima del completamento dell'adolescenza. La struttura dell'adulto deve inoltre essere adeguata alle esigenze del giovane paziente, dedicando uno spazio fisico e temporale ai pazienti con diabete tipo 1. E' necessario condividere il quadro clinico e la storia dei singoli pazienti. Indispensabile risulta perciò organizzare un sistema di scambio d'informazione tra pediatri e medici dell'adulto per uniformare il più possibile i protocolli utilizzati e rendere disponibili informazioni e feed-back sull'andamento dei pazienti trasferiti.

Riteniamo infine che entrambi i team di lavoro debbano "mettersi in gioco", anche rivedendo le proprie abitudini e rispondendo alle esigenze reciproche, al fine di garantire la continuità terapeutica del paziente. I centri di diabetologia dell'adulto, infatti, devono ben distinguere la gestione dei numerosi pazienti con diabete di tipo 2 da quelli meno numerosi, ma più esigenti, affetti da diabete tipo 1. Le pediatrie, d'altro canto, devono avvicinare il paziente alla transizione, rendendolo più consapevole, responsabile e maturo nella gestione della patologia stessa.

**TEAM PEDIATRICO** - Centro di riferimento Regionale  
IRCCS Giannina Gaslini  
Dott. Giuseppe d'Annunzio  
Dott. Nicola Minuto  
IP Clara Rebora  
IP Roberta Callegari  
Dott.ssa Alice Parodi (psicologa)

**TEAM ADULTO** - SSD Endocrinologia Diabetologia e Malattie Metaboliche Ospedale "Villa Scassi" ASL 3 Genovese  
Dott. Alberto Agliodoro  
Dott. Giovanni Careddu  
Dott. Roberta Guido  
Dott. Maurizio Patrone

**Nicola Minuto, Clara Rebora, Alice Parodi e Giuseppe D'Annunzio – Centro di Riferimento Regionale IRCCS Giannina Gaslini**

**Alberto Agliodoro – SSD Endocrinologia Diabetologia e Malattie Metaboliche Ospedale "Villa Scassi" ASL 3 Genovese (nicolaminuto@ospedale-gaslini.ge.it)**

# Transizione verso l'età adulta: l'esperienza dell'OP Bambino Gesù per il diabete

**N**ella gestione e presa in carico del paziente con malattia cronica, il passaggio dal centro pediatrico a quello dell'adulto rappresenta un momento estremamente impegnativo, ma cruciale per ridurre le complicanze delle malattie e mantenere una buona qualità di vita. Sicuramente il diabete di tipo I ha rappresentato l'ambito in cui le Società scientifiche, nazionali ed internazionali, hanno affrontato il problema con maggiore continuità. Nel 1990 la SID (Società Italiana di Diabetologia), nel 2007 AMD-SIEDP (1), hanno formato un gruppo di lavoro ad hoc, che ha prodotto un documento articolato che struttura il passaggio. Nel 2002 l'American Academy of Pediatrics, l'American Academy of Family Physicians, l'American College of Physicians – American Society of Internal Medicine, hanno pubblicato linee guida e raccomandazioni (2), per assicurare un efficace passaggio dai centri pediatrici a quelli dell'adulto e, a seguire, molte altre saranno pubblicate. Nonostante ciò, la transizione, ancora oggi, rimane un problema aperto. La letteratura internazionale, peraltro, riporta esperienze variegata e parcellari, difficilmente confrontabili (3).

È purtroppo esperienza comune che il passaggio dal Centro di Diabetologia Pediatrica a quello dell'Adulto coincida spesso con una riduzione della frequenza del Centro e un peggioramento dei valori di emoglobina glicosilata. Uno studio del 2002 ha dimostrato che la frequenza dei giovani adulti presso quattro Servizi di Diabetologia Pediatrica risultava nell'ultimo anno di permanenza del 94%, mentre due anni dopo il trasferimento in un servizio per adulti crollava al 57% (4). Questo dato è stato confermato da Pacaud, che rileva una frequenza regolare del Centro dell'Adulto del 60%; inoltre, il 10% dei pazienti viene perso al follow up e il 30% dei pazienti in transizione lascia trascorrere più di 6 mesi tra l'ultima visita al Centro Pediatrico e la prima visita al Centro Adulti (5).

Ma quali sono le principali barriere che rendono difficile questo passaggio? Il Centro Pediatrico viene percepito come informale ed accogliente, centrato sui bisogni del ragazzo e della famiglia, orientato verso gli aspetti psicosociali del diabete, con un approccio multidisciplinare; il Centro dell'Adulto, invece, viene percepito come formale, molto centrato sulla malattia e le sue complicanze, portato a considerare l'individuo, più difficilmente multidisciplinare (6). Esistono poi motivi psicologici che coinvolgono sia il paziente, che non vuole perdere il rapporto sicuro e privilegiato con chi l'ha seguito da sempre, sia la famiglia, che teme di perdere il controllo sul proprio figlio, ma che coinvolgono anche il team curante, che teme di lasciare il paziente in un ambiente meno protetto. E infine motivi logistico-organizzativi: commistione anziani-giovani adulti, tempi ridotti, tempi di attesa lunghi, contatti telefonici difficili.

Non ci sono evidenze scientifiche per raccomandare un'età precisa di transizione. Le linee guida si esprimono a tal proposito, consigliando per il trasferimento un'età non fissa, ma comunque al completamento dell'adolescenza e in accordo con il grado di maturità del soggetto. Alcuni studi dimostrano, infatti, che pazienti trasferiti nei Centri dell'Adulto prima dell'ultimo anno di scuola superiore presentano un peggior controllo metabolico dopo un anno dal trasferimento (7). Il periodo tra i 18 e 30 anni è stato definito il periodo dell'"emergente aduldità" (8). La prima fase, tra 18 e 25 anni, è la più instabile, perché caratterizzata da problematiche concorrenti rispetto alla cura del diabete: priorità educative, sociali, ed economiche. Poi segue un periodo di progressivo raggiungimento di certezze. L'American Diabetes Association Transitions Working Group, consiglia di attuare il passaggio al Centro dell'Adulto dopo questo difficile momento, in modo da farlo coincidere armonicamente con l'aumento d'indipendenza e di responsabilità degli altri settori della vita (9).

Il Centro Pediatrico ha la grande responsabilità di preparare questo passaggio che deve essere motivato, condiviso, accompagnato, consapevole, centrato sull'educazione all'autonomia. Il Centro dell'Adulto deve organizzarsi per essere adeguato alle esigenze del giovane paziente, dedicandogli uno spazio diverso da quello degli anziani e un tempo relazionale qualitativamente e quantitativamente adeguato, recuperando un approccio olistico, che uniforma l'approccio a quello pediatrico. Sarà inoltre fondamentale la co-gestione temporanea dei pazienti da parte dei due team e la condivisione del quadro clinico e della storia dei singoli pazienti. La co-gestione potrà assumere forme e tempi diversi (ambulatorio, campi scuola, incontri di gruppo), ma appare un elemento qualificante e favorente l'adattamento alla nuova realtà, come dimostrano le esperienze di Parma e Novara (10, 11).

## L'ESPERIENZA DELL'OP BAMBINO GESU'

La nostra esperienza di transizione è un'esperienza del tutto particolare per vari motivi: siamo un ospedale pediatrico e non abbiamo un Centro di Diabetologia dell'Adulto nella nostra struttura a cui riferirci e avevamo pazienti che seguivamo dagli anni 70', quindi decisamente adulti.

Nel momento in cui abbiamo iniziato a pianificare la transizione abbiamo spiegato ai pazienti le ragioni di questa scelta e abbiamo contattato i Centri di Diabetologia dell'Adulto, che sapevamo avere esperienza nella gestione del diabete di tipo I, cercando di coprire il territorio regionale il più uniformemente possibile. Alla fine i Centri contattati sono stati dieci. Abbiamo fatto due riunioni per raccogliere la disponibilità dei colleghi e concordare le modalità della transizione. Le nostre richieste sono state: modalità di accesso facilitato e preferenziale, giorno dedicato, medico di riferimento, almeno inizialmente, fisso. Per i pazienti più problematici è stato stabilito che sarebbero stati segnalati dal diabetologo pediatrico al diabetologo dell'adulto prendendo anche un preciso appuntamento.

La transizione ha coinvolto 168 pazienti tra i 30 e i 45 anni. A distanza di 6 mesi abbiamo inviato via mail i questionari predisposti dal protocollo SIEDP-AMD, che indagano sia il gradimento che gli aspetti logistici, aggiungendo una parte narrativa

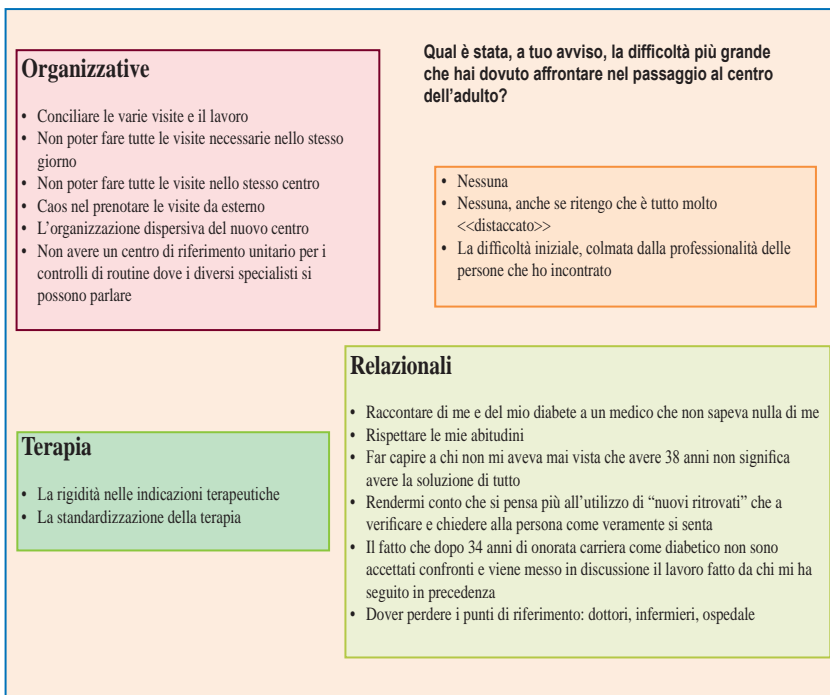


Figura 1

Criticità centro pediatrico	Soluzione
Mancanza di un percorso di adattamento, soprattutto psicologico	Una volta completato il passaggio dei pazienti più grandi, questo importante e difficile momento, è stato inserito in un organico programma di cura del paziente e della famiglia
Difficoltà ad interfacciarsi con molti centri, soprattutto in rapporto alle differenze d'impostazione educativa e razionale	Restringeremo il numero di centri di diabetologia dell'adulto coinvolti, istituendo solo con questi, momenti formativi comuni Vorremmo stabilizzare uno o due momenti dell'anno per la transizione (infermiera di controllo e riferimento)
Mancanza di un supporto informatico condiviso per la comunicazione tra centri	Sarà necessario riprendere l'installazione presso il nostro centro di una cartella elettronica condivisa

Tabella 1

Criticità centro adulto	Soluzione
"spazio idoneo"	Seduta ambulatoriale ad hoc per primo incontro; coinvolgimento del team
Setting assistenziale	Ambulatorio dedicato stabile DH o Day service-implementazione gruppi
Continuità assistenziale	Scheda standardizzata (preferibilmente informatizzata) Contatto diretto tra diabetologo Pediatra e dell'adulto(!?)
Schema terapeutico	Sostituirlo con gradualità

Tabella 2

discrezionale. Ha risposto un terzo del campione. 4 Centri hanno raccolto il 73% dei soggetti; 10 pazienti non avevano ancora preso contatti, dopo 6 mesi, con il nuovo centro; 7 pazienti hanno contattato un Centro diverso da quello suggerito, Infine, 6 pazienti hanno espresso la volontà di cambiare il Centro che stavano frequentando, adducendo motivi sia organizzativi che relazionali.

Il 65.4% del campione, pur essendo decisamente adulto, si è sentito preoccupato per il passaggio, ma il 63.6% è soddisfatto del Servizio che frequenta e il 70,8% ritiene che il medico che lo segue comprende i suoi bisogni e le sue motivazioni. Purtroppo l'83.3% dice di non incontrare mai coetanei e il 59.2% del campione vorrebbe comunque tornare al Centro Pediatrico. Nel questionario che abbiamo inviato dopo 12 mesi le percentuali di soddisfazione si abbassano di un 10%, ma la numerosità ridotta dei rispondenti non consente di trarre conclusioni.

Nella Figura 1 e nelle Tabelle 1 e 2 sono riportate le criticità e l'ipotesi di soluzioni da adottare. L'aspetto più importante su cui lavorare è la riduzione del numero dei centri dell'adulto con cui interfacciarsi e stabilire con gli interlocutori rimasti un percorso, anche formativo, condiviso, onde ridurre le difficoltà relazionali del paziente. Per quanto attiene agli aspetti logistico-organizzativi del centro dell'adulto, la loro risoluzione sarà più complessa, perché investe ambiti di programmazione sanitaria, ma sarà un criterio in più per scegliere la condizione migliore per i pazienti.

**Riferimenti bibliografici**

1. Documento di Consenso Gruppo di studio SIEDP-AMD-SID. Transizione dei giovani con diabete mellito verso l'età adulta. Passaggio dal pediatra al medico dell'adulto. Una proposta operativa nazionale. Il Giornale di AMD 2010; 13:159-168
2. A Consensus Statement on Health Care Transitions for Young Adults With Diabetes. American College of Physicians - American Society of Internal Medicine - American Academy of Pediatrics - American Academy of Family Physicians and Special Health Care Needs. Pediatrics 2002; 110:1304-1306
3. Stinson J, Kohut SA, Spiegel L, et al. A systematic review of transition readiness and transfer satisfaction measures for adolescents with chronic illness. Int J Adolesc Med Health 2014; 26:159-74
4. Kipps S, Bahu T, Ong K, et al. Current methods of transfer of young people with Type 1 diabetes to adult services. Diabet Med 2002; 19:649-654

5. Pacaud D, Yale JF. Exploring a black hole: transition from paediatric to adult care services for youth with diabetes. *Paediatr Child Health* 2005; 10:31–34
6. Eiser C, Flynn M, Green E, et al. Coming of age with diabetes: patients' views of a clinic for under-25 year olds. *Diabet Med* 1993; 10:285–9
7. Helgeson VS, Reynolds KA, et al. Characterizing the transition from paediatric to adult care among emerging adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013; 5:610–615
8. Arnett JJ. Emerging adulthood. A theory of development from the late teens through the twenties. *Am Psychol* 2000; 55:469–480
9. Peters A, Laffel L. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, the Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care* 2011; 34:2477–2485
10. Vanelli M, Caronna S, Adinolfi B, et al. Effectiveness of an uninterrupted procedure to transfer adolescents with type 1 diabetes from the paediatric to the adult clinic held in the same hospital: eight-year experience with the Parma protocol. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17:304–308
11. Cadario F, Prodham F, Bellone S, et al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:346–350

**Ippolita Patrizia Patera, Riccardo Schiaffini**  
**UOC Endocrinologia-Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma**  
**([ipatrizia.patera@opbg.net](mailto:ipatrizia.patera@opbg.net))**





## MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

**La SIFC ha previsto in questo triennio di predisporre per la comunità FC italiana un indirizzo generale sull'organizzazione dell'assistenza agli adulti. Già nei 5 anni passati vi sono state più occasioni per analizzare e riflettere sulle esperienze di alcuni Centri: queste esperienze, molto eterogenee tra di loro, hanno alla base strategie e scelte diverse, che riflettono convinzioni ma anche un framework e spinte locali specifiche. Crediamo che le ipotesi organizzative debbano confrontarsi molto con i vissuti, le esperienze e le ragioni degli adulti con fibrosi cistica e dei loro familiari. Per queste ragioni, abbiamo pensato utile raccogliere in questo e nei prossimi numeri della rivista, le loro opinioni e le loro storie, con lo scopo di rendere il dibattito su questo tema a più voci.**

### **Maria, genitore**

Sono il genitore di un'adolescente affetta da Fibrosi Cistica, seguita in un piccolo Centro Regionale di Riferimento, ma non da sempre. La diagnosi ci è stata comunicata alla nascita per un ileo da meconio e sino all'età di anni 10 la nostra bambina è stata curata in altri Centri Fibrosi Cistica, essendo la nostra regione priva di un Centro di cura. Tutti Centri, che avevano in cura contemporaneamente adulti e bambini. Quando mi è stata proposta questa intervista ho accettato con piacere e anche con curiosità. Si chiedeva il mio parere sulla necessità di istituire Centri Fibrosi Cistica distinti per bambini e adulti. In effetti non ho mai riflettuto su questa necessità, forse perché mia figlia è ancora un'adolescente. Inoltre l'attuale Centro ha in cura un numero esiguo di pazienti, circa una sessantina, e la sensazione di noi tutti, me compresa, è quella di fare parte di una grande famiglia e forse una separazione ci dispiacerebbe. Inoltre ritengo che un Centro separato per la cura degli adulti nella nostra regione non verrà mai istituito date le enormi difficoltà già affrontate in passato per l'istituzione di almeno un Centro, che permettesse la cura a casa propria dei pazienti FC. Attualmente la cura di mia figlia è affidata ad una pediatra che da anni lavora con i bambini e tutto ce ne parla: infermiere pediatriche affabili e sempre sorridenti, ambulatorio con pareti colorate e tappezzate di disegni, giocattoli dappertutto, a Natale albero e presepe. Quindi da bambina mia figlia è stata curata in un ambiente adeguato e rassicurante. In effetti anche ora che è un'adolescente si trova a suo perfetto agio, forse perché la dottoressa (per altro tipo di malattie croniche che ha in cura) è anche un'adolescentologa e come tale adeguata a comunicare con questa fascia di età che ritengo più problematica.

Mi interrogo adesso se tutto questo andrà bene anche quando mia figlia sarà adulta. Mi rendo conto infatti che un adulto con Fibrosi Cistica deve affrontare problematiche diverse e anche più impegnative legate all'aggravarsi

della malattia o alla compromissione di organi e apparati che risparmiano l'età pediatrica. C'è poi la necessità di confrontarsi su temi delicati, quali quelli legati all'inserimento nel mondo del lavoro, alla creazione di una famiglia, alla genitorialità. Inoltre l'adulto ha l'impellenza di conciliare le cure giornaliere con gli altri impegni della sua vita sociale e lavorativa. Nei Centri Fibrosi Cistica che hanno in cura un numero sostenuto di pazienti adulti ritengo che la struttura che li ospita dovrebbe essere pertanto separata da quella pediatrica, dove forse un ambulatorio e una camera di degenza frequentati da bambini potrebbero rappresentare anche un elemento di disagio. Ma il team che ha in cura il paziente adulto dovrebbe essere quello che lo ha seguito dalla più tenera età. Credo infatti che il rapporto che si instaura con il medico curante quando sei un bambino sia fortissimo e difficile pertanto potrebbe risultare il passaggio ad uno specialista dell'adulto. Ho il timore che l'aria familiare e fortemente empatica che si respira in un Centro pediatrico verrebbe a mancare in Centro dove sono in cura pazienti adulti. E' indispensabile però che il team stesso, attraverso una formazione specifica, sia capace di adeguarsi di volta in volta alle necessità legate alle diverse fasi della vita del paziente. Non so se tutto questo sarà realizzabile, ma se fosse necessario il trasferimento in un Centro adulti il personale del centro adulti, dovrebbe essere affiancato in questa fase di passaggio dal team pediatrico, e dovrebbe essere garantita la costante comunicazione tra gli operatori dei due centri per superare la diffidenza dei pazienti e dei loro familiari nei confronti di nuove figure professionali di riferimento, che spesso non hanno una formazione specifica nel campo delle malattie croniche. Ma sopra ogni cosa dovrebbe rimanere intatta la possibilità di poter contare sempre e in ogni fase della malattia su un medico, come quello del Centro pediatrico che, come è stato finora, ti fa sentire che per te c'è sempre, tutte le volte che ne hai bisogno.

**Antonio, adulto**

Sono Antonio, ho 30 anni e sono affetto da Fibrosi Cistica. La diagnosi è arrivata come un fulmine a ciel sereno all'età di 14 anni quando, durante un campo scout, ebbi una crisi di disidratazione. Non più bambino, già adolescente, fui trasferito in un Centro Fibrosi Cistica di una regione limitrofa, essendo la mia regione priva di un centro di cura. I medici che mi hanno curato erano pediatri che seguivano bambini e adulti. Durante i ripetuti day hospital e ricoveri non ho avvertito mai il disagio, che poteva nascere dalla presenza, nel Centro di cura, di bambini. L'unica cosa che mi stava a cuore era essere curato e poter tornare a casa.

All'età di 24 anni (ormai ero adulto) finalmente è stato istituito nella mia regione il centro Fibrosi Cistica diretto, con mia grande soddisfazione, da una pediatra, che già mi seguiva dall'età di 12 anni per una Tiroidite di Hashimoto e con la quale si era instaurato un rapporto di grande fiducia e familiarità. Insieme abbiamo iniziato anche l'esperienza di cura per la Fibrosi Cistica ed è lei che mi ha proposto di esprimere, sotto forma d'intervista, il mio parere sull'esigenza di istituire Centri Fibrosi Cistica destinati solo ai pazienti adulti. Il Centro nel quale sono attualmente seguito è un piccolo Centro di una piccola regione e già la sua istituzione ha comportato uno sforzo notevole da parte della LIFC e della dottoressa. Sarebbe impensabile con piccoli numeri l'istituzione nella mia regione di 2 Centri Fibrosi Cistica separati per i pazienti pediatrici e quelli adulti. Sono anche però consapevole del fatto che i bisogni dei pazienti mutano con il passare degli anni e con la continua convivenza con la malattia e con il suo imperscrutabile decorso. Ritengo comunque che non ci sia bisogno di un adultologo per la cura

della mia malattia, bensì che il medico curante sia formato anche su quei temi che interessano la sfera degli adulti e che sono numerosi e impellenti.

Adesso che ho trenta anni ho dovuto affrontare con la dottoressa tematiche più delicate come quelle relative all'inserimento nel mondo del lavoro, all'istituzione di una famiglia e alla genitorialità. Non ho comunque avvertito il disagio di doverne parlare con una pediatra, dato il rapporto di fiducia instaurato e consolidato ormai da tempo con la stessa. Questo per me conta più di ogni altra cosa. D'altronde, quando necessario, la dott.ssa si avvale anche della collaborazione di specialisti dell'adulto. Ma comunque è sempre lei a tenere le fila di tutto e questo mi dà un grande senso di sicurezza, a conferma che il medico che conosce il suo paziente a 360 gradi è per me il top.

In merito alle strutture non credo ci debbano essere strutture differenziate per l'età pediatrica e per l'età adulta in quanto ritengo che le cure da affrontare siano le stesse, forse per l'adulto solo più costanti e impegnative. Ma dove ci sono anche i bambini credo che l'aspetto estetico della struttura che li ospita sia importante (mobili colorati, giochi, ecc) in modo da rendere la permanenza più piacevole. Ribadisco ovviamente la necessità della presenza in un Centro Fibrosi Cistica di tutte le figure professionali: medico, psicologo, fisioterapista, infermiere, assistente sociale, biologo, nutrizionista, ecc. e del loro operare in team. Se si prospettasse il passaggio da una struttura pediatrica ad una struttura per gli adulti è per me di fondamentale importanza l'accompagnamento e la collaborazione sempre e comunque della pediatra con la quale sono diventato adulto e in cui ho riposto e ripongo tuttora tutta la mia fiducia.

# CENTRI A CONFRONTO



## L'ESPERIENZA DEL TRAPIANTO BIPOLMONARE

Riporta le seguenti caratteristiche di ciascuno dei pazienti inclusi in lista d'attesa per il trapianto bipolmonare negli anni 2010-11-12-13-14: a) numero dei pazienti con FC in carico nell'anno; b) età (anni e decimi) al momento dell'inserimento in lista; c) sesso; d) controindicazioni relative ed assolute presenti (fare riferimento alla Tabella) al momento dell'inserimento in lista d'attesa; e) indica i tre criteri prioritari che ti hanno spinto a considerare l'opzione del trapianto per il paziente considerato; f) Centro Trapianti che ha dato l'idoneità all'inserimento in lista d'attesa; e) età (anni e decimi) del trapianto (ne = non eseguito); g) età (anni e decimi) del decesso (no = non deceduto); h) età (anni e decimi) dell'inserimento in lista d'urgenza (intubazione e/o ECMO) (no = non uso della lista d'urgenza); i) sopravvivenza a 3 mesi dopo il trapianto (si/no); l) sopravvivenza a 1 anno (si/no). Ti chiedo di produrre una Tabella con i dati richiesti per ciascun paziente per ciascuno dei 5 anni considerati.

Commenta il caso dei decessi avvenuti in lista d'attesa e di quelli avvenuti entro il primo anno dopo il trapianto. Illustra brevemente il vostro protocollo di trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica

Tabella 2. Controindicazioni to LTX.

- (a) Absolute contraindications to LTX
- (i) Malignant diseases in the past 2 years
  - (ii) Untreatable severe dysfunction of another important organ system (heart, liver, and kidney) not amenable to surgical correction/combined TX
  - (iii) Chronic, incurable extrapulmonary infection
  - (iv) Severe deformations of chest and spine
  - (v) Severe or symptomatic osteoporosis
  - (vi) Lack of adherence to therapy
  - (vii) Untreatable mental disorders combined with lack of cooperation
  - (viii) Addictive disorder currently or during the past 6 months (tobacco and alcohol addiction, substance abuse)
- (b) Relative contraindications to LTX
- (i) Age > 65 years
  - (ii) Critical/unstable clinical situation
  - (iii) Seriously limited functional states without potential for rehabilitation
  - (iv) Colonisation with *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* and *Mycobacteria abscessus*
  - (v) Diseases not optimally treated, (e.g., arterial hypertension, diabetes mellitus, GERD, osteoporosis, and coronary heart disease)

Le tabelle analizzano soltanto i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014. Altri pazienti erano ancora in lista in quel periodo, sono deceduti o trapiantati ma non sono stati inclusi nella tabella.

La valutazione della sopravvivenza in lista e nel post-trapianto è stata eseguita fino al 2014 su tutti i pazienti finora valutati nel Centro di Verona a partire dal 1998 per il primo trapianto bipolmonare (esclusi ritrapianti e trapianti monopolmonari). L'elaborazione dei dati risale al febbraio 2015. Nel periodo 1998 – 2014 sono stati inseriti in lista per il primo trapianto 177 pazienti e sono stati eseguiti 118 trapianti. I pazienti inseriti in lista per ritrapianto, richiesti da CFC o dal Centro trapianto stesso sono stati 15, trapiantati 9.

Negli anni 2010 – 2014 i pazienti inseriti in lista per primo trapianto sono stati 52, di questi 29 sono stati trapiantati, sei di questi in urgenza. Includendo i pazienti inseriti in lista d'attesa negli anni precedenti i trapiantati sono stati 45.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	803	10 (1.2%)
2011	809	11 (1.4%)
2012	796	15 (1.9%)
2013	814	8 (1.0%)
2014	815	8 (1.0%)
	<i>totale</i>	52

Le caratteristiche dei pazienti inclusi in lista negli anni considerati erano le seguenti:

### 2010

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	40.3	-	IRC, ID	PD	42.5	42.9	-	2.2	si	no
M	22.1	-	ID, IRC, M	BG	22.0	-	-	0.1	si	si
F	38.1#	-	IRC, M	BG	-	-	-	-	-	-
F	21.8	-	ID, IRC	PD	26.3	-	-	4.5	si	...
F	36.0#	M	ID, IRC, E	PD	-	-	-	-	-	-
F	11.0	-	ID, IRA	PD	11.1	11.2	11.1	0.1	no	-
F	27.9	-	ID, M, IRA	BG	28.4	29.4	-	0.5	si	si
F	40.5#	-	IRC	PD	-	-	-	-	-	-
M	43.0#	Bc	IRC	PD	-	-	-	-	-	-
M	19.6	-	ID, IRC	BG	22.2	-	-	2.6	si	si

\*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: *Burkholderia cenocepacia*; Bg: *Burkholderia gladioli*; Ma: *Micobatteria abscessus*; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute

## 2011

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	13.1	-	ID	PD	-	15.4	-	2.3 <sup>¶</sup>	-	-
F	34.5	-	ID, IRA	PA	-	34.9	-	0.4 <sup>¶</sup>	-	-
F	41.7	Mal. renale	ID	SI	42.0	-	-	0.3	si	si
F	21.8	-	ID, IRC	PD	22.6	-	-	0.8	si	si
F	33.4	Bc	IRC	MI	34.5	34.7	-	1.1	no	
M	24.0	-	IRC, ID	PD	26.1	-	-	2.1	si	si
M	39.9	Diabete	IRC, ID	BG	43.3	-	-	3.4	si	...
F	38.6	Bc	IRC	PD	-	39.0	-	0.4 <sup>¶</sup>	-	-
M	40.4	-	ID, IRC, E	PD	41.0	-	-	0.6	si	si
F	25.1	-	IRA	PD	-	25.2	25.2	0.1 <sup>¶</sup>	-	-
M	30.7 <sup>#</sup>	-	IRC, ID	PD	-	-	-	-	-	-

\*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute

## 2012

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	8.8	-	ID	PD	9.6	-	-	0.8	si	si
F	17.0	-	ID, IRC	PD	17.6	-	-	0.6	si	si
F	43.1	-	ID, IRC	BG	44.3	-	44.3	1.2	si	si
M	46.3	-	ID, IRC	BG	48.3	48.3	-	2.0	no	
M	46.4	-	ID, IRC	MI	47.6	-	-	1.2	si	si
F	25.0	Ma	ID, IRA	TO	26.9	-	-	1.9	si	si
F	43.2	-	ID, IRA	BG	-	44.1	43.0 <sup>°°</sup>	0.9 <sup>¶</sup>	-	-
F	39.3	-	IRC	PD	41.9	42.0	-	2.6	no	
M	40.3	-	IRC	BG	42.4	-	-	2.1	si	...
M	21.9	Instabile	ID, IRC	BG	21.9	21.9	21.9	0.0	no	
F	17.0	Instabile	ID, IRA	PD	17.2	17.2	17.2	0.2	no	
F	34.0	-	IRC	MI	34.3	-	-	0.3	si	si
M	42.8	-	ID, IRC	BG	43.8	43.8	-	1.0	no	
F	20.9	-	ID, IRC	PD	22.8	23.0	-	1.9	no	
M	42.0	-	ID, IRC	PD	43.1	43.5	43.1	1.1	no	

\*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute; °°: intubazione ed ECMO prima dell'inserimento in lista d'attesa

## 2013

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	12.1 <sup>#</sup>	-	ID, IRC	PD	-	-	-	-	-	-
F	48.6	-	ID, IRA	SI	49.6	-	-	1.0	si	si
M	26.8	Mal. renale	ID	SI	-	27.7	-	0.9 <sup>¶</sup>	-	-
M	10.6 <sup>#</sup>	-	ID, IRC	PD	-	-	-	-	-	-
F	23.8 <sup>#</sup>	-	ID	BG	-	-	-	-	-	-
F	24.9	-	ID, IRC	PD	25.9	-	25.9	1.0	si	si
F	30.7 <sup>#</sup>	-	ID, IRA	PD	-	-	-	-	-	-
M	40.7 <sup>#</sup>	-	ID, IRA	PD	-	-	-	-	-	-

\*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute

## 2014

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	47.6 <sup>#</sup>	-	ID, IRC	PD	-	-	-	-	-	-
M	24.7	-	ID, IRC	PD	-	24.7	24.7	0.0 <sup>¶</sup>	-	-
M	31.8 <sup>#</sup>	-	ID, IRA	PD	-	-	-	-	-	-
F	42.5 <sup>#</sup>	M	ID	PD	-	-	-	-	-	-
M	48.1	-	ID, IRC	PD	-	48.6	-	0.5 <sup>¶</sup>	-	-
F	25.2 <sup>#</sup>	-	ID, IRC	PD	-	-	-	-	-	-
M	42.1	Epatite B	ID, IRC	MI	42.3	-	-	0.2	si	...
F	42.7 <sup>#</sup>	-	IRC	PD	-	-	-	-	-	-

\*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute

Le considerazioni seguenti fanno riferimento all'esperienza del trapianto polmonare dal 1998 al 2014.

La mortalità nella lista d'attesa a 3 anni (incidenza cumulativa) è del 23,4%. Questa si è ridotta negli anni. Nel periodo 2008–2014 è stata del 13,7%. È aumentato il tempo d'attesa: 249 giorni nell'intervallo 2003–2007, 338 gg nel periodo 2008–2014, includendo un numero significativo di pazienti che attendono per più di tre anni il trapianto. Questo ha comportato negli ultimi anni che i pazienti arrivassero al trapianto con una maggiore compromissione delle condizioni generali (nutrizionali, renali, muscolo-scheletriche).

Se consideriamo i pazienti che aspettano/hanno aspettato più di dodici mesi per un trapianto, il 17% è deceduto in lista, il 40,7% è stato trapiantato ed il 61% è attualmente in lista d'attesa. Pur non avendo significatività statistica, l'analisi della mortalità in lista d'attesa, fa rilevare negli ultimi anni che il decesso avviene più tardivamente rispetto all'inserimento in lista, mentre nei primi anni il decesso si verificava più precocemente rispetto all'inserimento in lista.

La mortalità in lista è maggiore per i pazienti pediatrici ed i pazienti di età compresa tra i 18 e 30 anni (rispettivamente del 22 e 33%); al di sopra dei 30 anni di età la mortalità in lista è di circa il 13-14%.

Globalmente l'esito del trapianto è buono. La sopravvivenza calcolata su tutti i pazienti trapiantati è del 62,4% a cinque anni e del 48,3% a 10 anni. Considerando il periodo del trapianto ed in particolare il periodo 2003–2007, la sopravvivenza è del 74,3% a cinque anni. La nostra esperienza con i trapianti eseguiti in lista d'urgenza non è soddisfacente. Fra i pazienti inseriti in lista tra il 2010 e il 2014 in 9 casi è stata richiesta l'urgenza: sei sono stati trapiantati e di questi quattro sono deceduti nel primo anno post trapianto. L'esperienza della lista d'urgenza dovrebbe essere analizzata a livello nazionale ed è necessario individuare i parametri che indicano che un paziente non è più trapiantabile.



# SAPER FARE

## GESTIONE DEL PAZIENTE CON DIABETE CORRELATO ALLA FIBROSI CISTICA

Il Diabete correlato alla Fibrosi Cistica (CFRD) rappresenta una complicanza relativamente frequente della Fibrosi Cistica [1]. Il CFRD ha caratteristiche comuni sia del diabete tipo 2 (resistenza insulinica da infiammazione cronica e riesacerbazioni infettive) che al diabete tipo 1 (DM1)(insulinopenia progressiva da sostituzione fibro-adiposa delle insulae pancreatiche). L'esordio può essere insidioso e la malattia può a lungo tempo rimanere misconosciuta, la glicemia a digiuno rimane infatti per lungo tempo normale, mentre sono presenti iperglicemie anche notevoli (>200 mg/dl) nel periodo post prandiale. Ne sono più colpiti i pazienti con insufficienza pancreatica rispetto a quelli pancreas-sufficienti, il genotipo DF508 omozigote è nettamente più frequente nei pazienti con diabete.

L'esordio del diabete si associa ad un deterioramento delle condizioni cliniche (peggioramento dello stato nutrizionale, della funzione respiratoria, aumento delle riesacerbazioni infettive). La diagnosi precoce di CFRD è possibile solo grazie al test da carico di glucosio orale, che dimostra una risposta insulinica ritardata e, in un secondo tempo, insufficiente e che dovrebbe essere effettuata ogni 12-18 mesi su tutti i pazienti CF maggiori di 10 anni di età.

L'insulina è l'unica terapia medica consigliata per CFRD [2]. La terapia insulinica può aiutare a stabilizzare la funzione polmonare e migliorare lo stato nutrizionale nei pazienti con CFRD. Di solito il trattamento insulinico richiede schemi di trattamento simili a quelli utilizzati dai pazienti con DM1, anche se i dosaggi necessari sono in genere mediamente minori. È comunque importante sottolineare come il protocollo terapeutico debba permettere l'assunzione di una dieta ipercalorica, che è uno dei principi fondamentali nella gestione del paziente FC.

Gli obiettivi della terapia sono:

- Mantenere uno stato ottimale di nutrizione, che significa crescita normale e sviluppo normale nei bambini e negli adolescenti, raggiungimento/mantenimento di peso normale negli adulti
- Controllare l'iperglicemia per ridurre le complicazioni del diabete acuto e cronico
- Evitare ipoglicemie gravi
- Promuovere un adattamento ottimale al vivere con il diabete dal punto di vista psicologico, sociale, emozionale
- Essere il più possibile flessibili nel contesto dello stile di vita del malato e del suo adattamento alla FC

La terapia insulinica può aiutare a stabilizzare la funzione polmonare e migliorare lo stato nutrizionale nei pazienti con CFRD [3, 4]. I malati con diabete FC sono curati nel migliore dei modi se esiste un team dedicato al diabete che opera in un luogo opportuno, nel quale essi possono ricevere un'assistenza coordinata da parte di medici, di infermiere "educatrici", di personale specializzato per quanto riguarda gli aspetti nutrizionali e psicologici.

### COS'E' L'INSULINA



L'insulina è un ormone proteico che permette l'utilizzo del glucosio ed ha pertanto azione ipoglicemizzante. Ci sono molti tipi d'insulina. Si distinguono in base alla velocità con cui iniziano a funzionare e in base al tempo che rimangono in circolo.



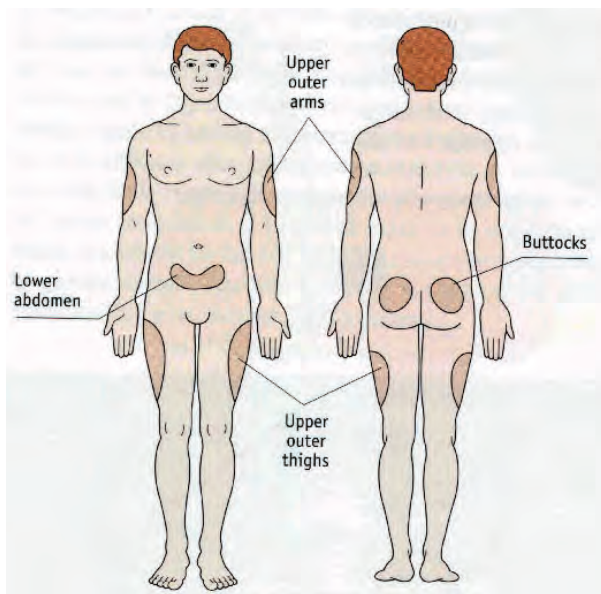
## TIPI D'INSULINA

<b>Insulina rapida</b>	Questo tipo d'insulina viene solitamente utilizzato prima dei pasti principali (colazione, pranzo e cena), in quanto hanno la caratteristica di agire entro 15-30 minuti dal momento in cui vengono iniettate. La loro azione inizia entro 15-30 minuti, raggiunge l'apice entro le 3 ore successive e si esaurisce entro le 6-8 ore.
<b>Insulina lenta</b>	Inizia la loro azione dopo circa 90 minuti dal momento dell'iniezione, raggiunge il picco massimo dopo 4-6 ore ed esaurisce il suo effetto 12-20 ore dopo. Queste insuline vengono generalmente usate per coprire il periodo notturno e controllare l'iperglicemia del mattino, ma a volte possono essere somministrate anche al mattino in associazione ad una quota di insulina pronta per regolarizzare oscillazioni eccessive della glicemia.
<b>Insulina LISPRO e insulina ASPART</b>	Molto rapide ad entrare in azione. Vanno somministrate immediatamente prima di mangiare e nei più piccoli (specie se lenti a mangiare) subito dopo il pasto. Entrano in azione in pochi minuti, ma offrono una copertura di 3-4 ore (minore della normale insulina rapida).
<b>Insulina GLARGINE</b>	Il tempo medio d'inizio d'azione è di circa 1.5 ore, mentre la durata si aggira intorno alle 22-24 ore. L'insulina glargine ha un'azione piatta senza picchi.

## COME SI CONSERVA L'INSULINA

L'insulina richiede alcune attenzioni nella sua conservazione per evitare che perda le sue caratteristiche naturali. La fiala in uso può essere conservata fuori dal frigorifero, a temperatura ambiente fino a 4 settimane (l'iniezione di insulina fredda può essere dolorosa e non va mai praticata). Le confezioni di riserva, vanno tenute in frigorifero tra i +4°C e i +8°C. L'insulina non deve mai essere sottoposta ad eccessivi sbalzi di temperatura, perché perderebbe le sue proprietà.

## SITI DI SOMMINISTRAZIONE



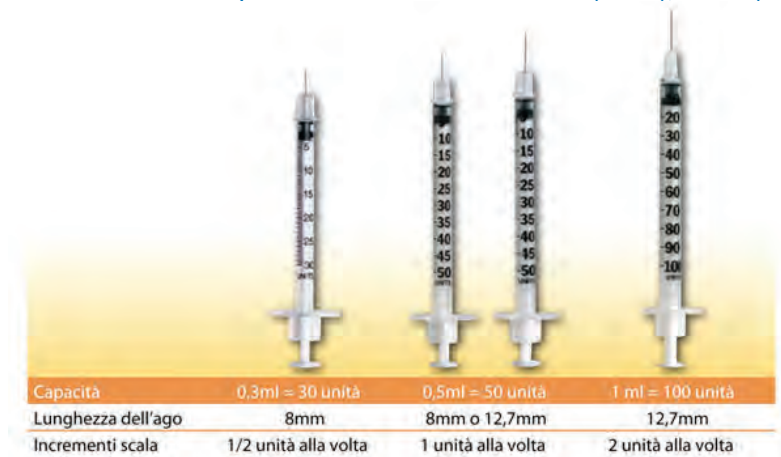
- Fascia addominale ai lati dell'ombelico (da preferirsi qualora occorra un rapido assorbimento dell'insulina rapida)
- Natiche, quadranti superiori esterni
- Sulle braccia, sulla parte esterna
- Sulle cosce, sulle aree frontali o laterali

### *E' importante sapere che:*

- La zona di somministrazione deve essere diversa ad ogni iniezione ruotando in modo da prevenire eventuali problemi dovuti a distrofia del sottocutaneo
- Durante l'esecuzione dell'insulina la penna o la siringa deve essere posizionata perpendicolarmente alla zona di iniezione con un angolo di 90° sollevando una plica (pizzicotto) per evitare che l'ago tocchi il muscolo
- La fascia addominale è l'unica zona dove la pelle deve essere tesa al momento dell'iniezione
- Bisogna evitare somministrazioni intramuscolo e viceversa troppo superficiali che possono alterare considerevolmente l'assorbimento dell'insulina
- L'insulina non deve essere iniettata nelle zone di cellulite in quanto essendo poco vascolarizzate contrastano l'assorbimento
- Per una corretta somministrazione è importante la lunghezza dell'ago. In base all'età ed al pannicolo adiposo del paziente viene utilizzato con le penne un ago da 5 - 6 - 8 o 12 mm.

## PRESIDI PER LA SOMMINISTRAZIONE

**SIRINGHE:** Sono disponibili in diversi formati: 0.3 ml (30 UI); 0.5 ml (50 UI); 1 ml (100 UI).



**NB: USARE SOLO SIRINGHE SENZA SPAZIO MORTO**

**INNIETTORI A PENNA:** Le penne assicurano una maggiore semplicità e flessibilità d'uso, si basano su l'impiego di cartucce precaricate; non richiedono l'aspirazione dell'insulina dal flacone, il dosaggio viene impostato agendo su una ghiera mobile ed una scala graduata. Sono dotate di aghi monouso più corti e sottili rispetto a quelli delle siringhe.



## AGHI:

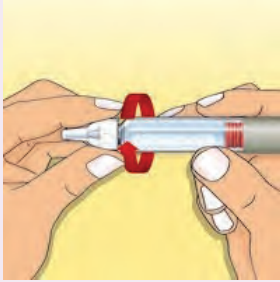
### Aghi per penna



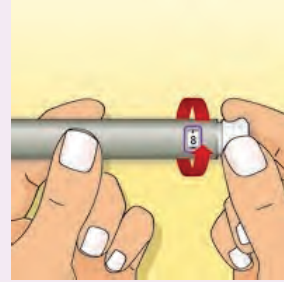




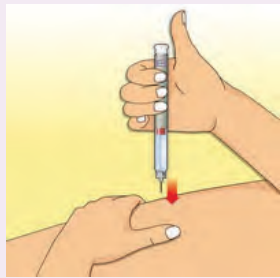
## COME INIETTARE L'INSULINA CON LA PENNA



1. Avvitare l'ago alla cartuccia



2. Selezionare la dose da iniettare



3. Disinfettare la zona dell'iniezione e inserire l'ago



4. Una volta che l'ago è inserito, premere completamente il pulsante



5. Attendere 10 secondi prima di estrarre l'ago



6. Estrarre delicatamente l'ago

### *E' importante sapere che:*

- La cartuccia o "penfill o tubofiala" da 3 ml contiene 300 UI di insulina (il formato è uguale per tutti i tipi di insulina). Quella in uso si conserva a temperatura ambiente per un mese. (la scorta va in frigorifero)
- Prima della somministrazione verificare che l'insulina nella cartuccia sia sufficiente per la dose, altrimenti sostituirla, se l'insulina è del tipo lenta o premiscelata (opalescente) ruotare la penna tra le mani delicatamente prima dell'iniezione.
- Al termine dell'iniezione mantenere l'ago ancora inserito per almeno 5 secondi prima di estrarlo per essere sicuri che tutta l'insulina sia stata iniettata, 1 UI di insulina corrisponde all'incirca a 3 piccole gocce.

### **MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA**

Il controllo giornaliero della glicemia, permette al paziente di conoscere se la quantità d'insulina somministrata è sufficiente o se invece deve essere aumentata o diminuita. Per questo al paziente viene fatto tenere un diario aggiornato con tutti i controlli effettuati. La dose d'insulina, infatti può essere modificata in base all'andamento dei precedenti controlli effettuati.

*Quando fare i controlli della glicemia:*

Prima dei pasti principali: per controllare che la dose somministrata prima del pasto precedente era corretta, se ci conviene

iniziare subito a pranzare (ipoglicemia) o se ci conviene aspettare più del solito (iperglicemia).

Due ore dopo i pasti: per capire se la dose somministrata prima del pasto precedente era corretta, e se abbiamo bisogno di una piccola integrazione o merenda (ipoglicemia).

Prima di coricarsi: può aiutare ad evitare eventuali ipoglicemie notturne. Infatti, se la glicemia risultasse troppo bassa (sotto i 120-140 mg/dl) il paziente può mangiare qualcosa che venga assorbito con una sufficiente lentezza da garantire gli zuccheri necessari a notte inoltrata.

Per eseguire i controlli della glicemia si usa un apparecchio chiamato *reflettometro*. Ogni lotto di strisce ha un suo codice, e questo deve corrispondere a quello in uso sull'apparecchio. Ad ogni cambio di scatola di strisce va sempre ricontrollato il codice. L'utilizzo di strisce con codice errato porta a glicemie completamente errate.

*Come eseguire i controlli:*



- Dopo aver disinfettato il dito si pratica la puntura con gli appositi apparecchi pungi-dito. Non va mai bucato il centro del polpa-strello. Si devono praticare i controlli sulle parti laterali delle dita. Questo per rendere meno fastidioso il controllo (sul polpastrello vi è maggiore sensibilità dolorifica).
- Dopo aver disinfettato il dito, si asciuga la prima goccia di sangue (potrebbe dare falsi risultati per la presenza di disinfettante sulla cute) e si effettua il controllo della glicemia sulla seconda.

*E' importante sapere che:*

Il risultato della glicemia può essere errato se:

- Il dito non è pulito e asciutto
- Il misuratore non viene correttamente usato e non viene fatta la giusta manutenzione
- Le parti del contatore sono sporche (come nel caso di sangue secco)
- I codici sulla striscia e lo strumento non corrispondono
- La goccia di sangue è troppo piccola
- Le strisce reattive sono scadute

### EDUCAZIONE DEL PAZIENTE E DELLA FAMIGLIA

Hildegard Peplau nel 1952 descriveva l'assistenza infermieristica come "un processo inter-personale terapeutico che ha la funzione, in collaborazione con altri processi, di mantenere e/o recuperare lo stato di salute da parte di un individuo o di un gruppo". Con questa affermazione si sottolinea soprattutto il ruolo educativo e terapeutico dell'infermiere.

L'educazione sanitaria è un processo di "comunicazione interpersonale", diretto a responsabilizzare individui e gruppi nelle scelte dei comportamenti inerenti alla salute; è il metodo che l'infermiera deve utilizzare, allo scopo di condurre, passo dopo passo, la persona alla comprensione della realtà nella totalità dei suoi fattori.

## EDUCAZIONE ALLA GESTIONE DEL DIABETE CORRELATO ALLA FIBROSI CISTICA



### QUANDO

- Alla diagnosi
- Nell'adattamento
- Nell'autonomia

### A CHI

- Alla famiglia
- Al bambino
- All'adolescente

### COME

- Con strumenti appropriati ad età e situazioni

### PER QUANTO

- Ripetuta e modificata negli anni

### RUOLO DELL'INFERMIERE

Il ruolo dell'infermiere viene attuato sulla base delle proprie conoscenze, competenze e responsabilità e si scompone in funzioni che si esplicano a livello operativo, attraverso attività e compiti che sono rivolti all'assistenza al paziente diabetico, alla prevenzione delle complicanze, e all'educazione sanitaria. Un attento utilizzo delle preparazioni insuliniche disponibili, la padronanza delle tecniche di somministrazione, l'addestramento e la motivazione del paziente sono pertanto elementi che condizionano e conducono ad un'accettabile controllo metabolico.

### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- *IV Seminario di Primavera. PROGRESSI RECENTI E SVILUPPI FUTURI NELLA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA. Diabete. Antoinette Moran, Minneapolis, USA*
- *Moran A, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. Diabetes Res Clin Pract 1999; 45: 61-73*
- *Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 1992; 151:684-687*
- *Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic fibrosis-related diabetes mellitus. Acta Paediatr 2001; 90:515-519*

**Maria Vittoria Di Toppa, Centro Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma**  
([mariavittoria.ditoppa@opbg.net](mailto:mariavittoria.ditoppa@opbg.net))

# CASO CLINICO

a cura di: R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi

## Caso 21

Paziente di sesso femminile, di 18 anni, con insufficienza pancreatica, buono stato nutrizionale con riduzione del BMI dai 14-15 anni (Figura 1). L'andamento della spirometria mostra una buona funzione polmonare di base; dall'età di circa 15 anni si osserva, nei due anni successivi, un calo del FEV1 (da circa il 100-105% predetto all'80% predetto: -5%pred./anno) e del MEF25-75 (Figura 2). Il quadro anatomico polmonare è caratterizzato da bronchiectasie modeste. Le vie aeree sono colonizzate negli ultimi 5 anni da *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente, con riscontri intermittenti (ogni 2 anni circa) di *Pseudomonas aeruginosa*. Intervento di FESS e polipectomia all'età di circa 15 anni (successiva terapia antiistaminica e con antileucotrieni, prescritta dallo specialista ORL).

Dal dicembre 2013 ha iniziato terapia inalatoria con Pulmozyme (Figura 2); dopo i 15 anni anche le richieste di terapia antibiotica sono state più frequenti. La terapia di base ha previsto, oltre alla fisioterapia con PEP-mask (1-2 sedute), azitromicina, broncodilatatore long-acting associato a steroide per via inalatoria. Il Pulmozyme è stato prescritto in seguito alla sospensione dell'inalazione di soluzione salina ipertonica al 7% e al 3.5%, che provocavano broncospasmo ed irritazione faringo-laringea. Dopo l'introduzione del Pulmozyme si è ridotta la frequenza delle esacerbazioni respiratorie e la funzione polmonare è aumentata progressivamente.

Figura 1

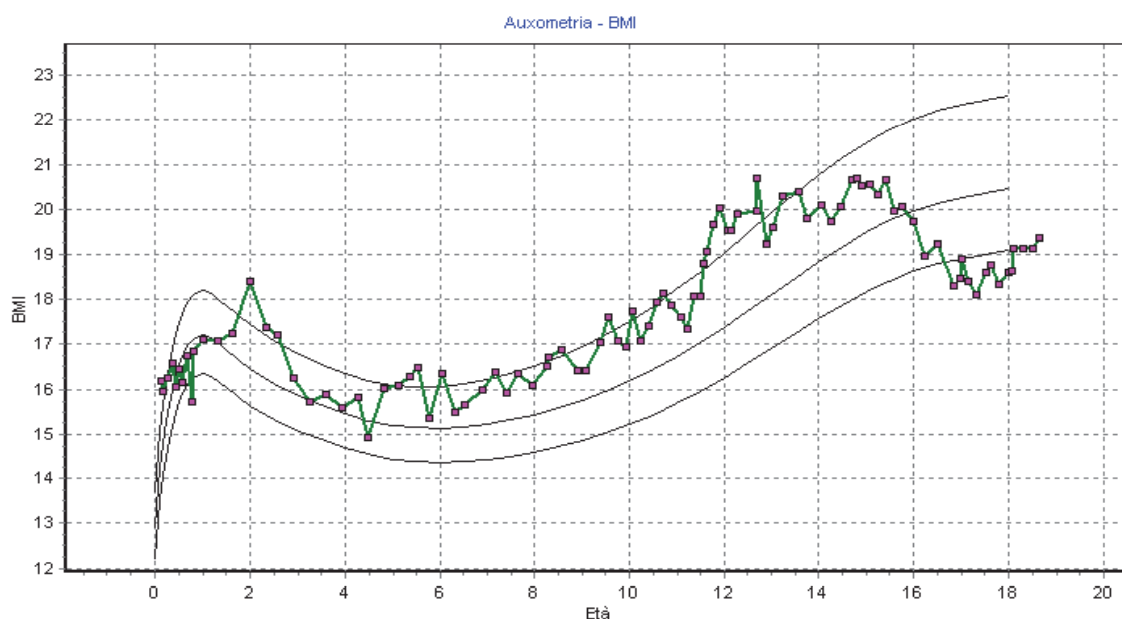
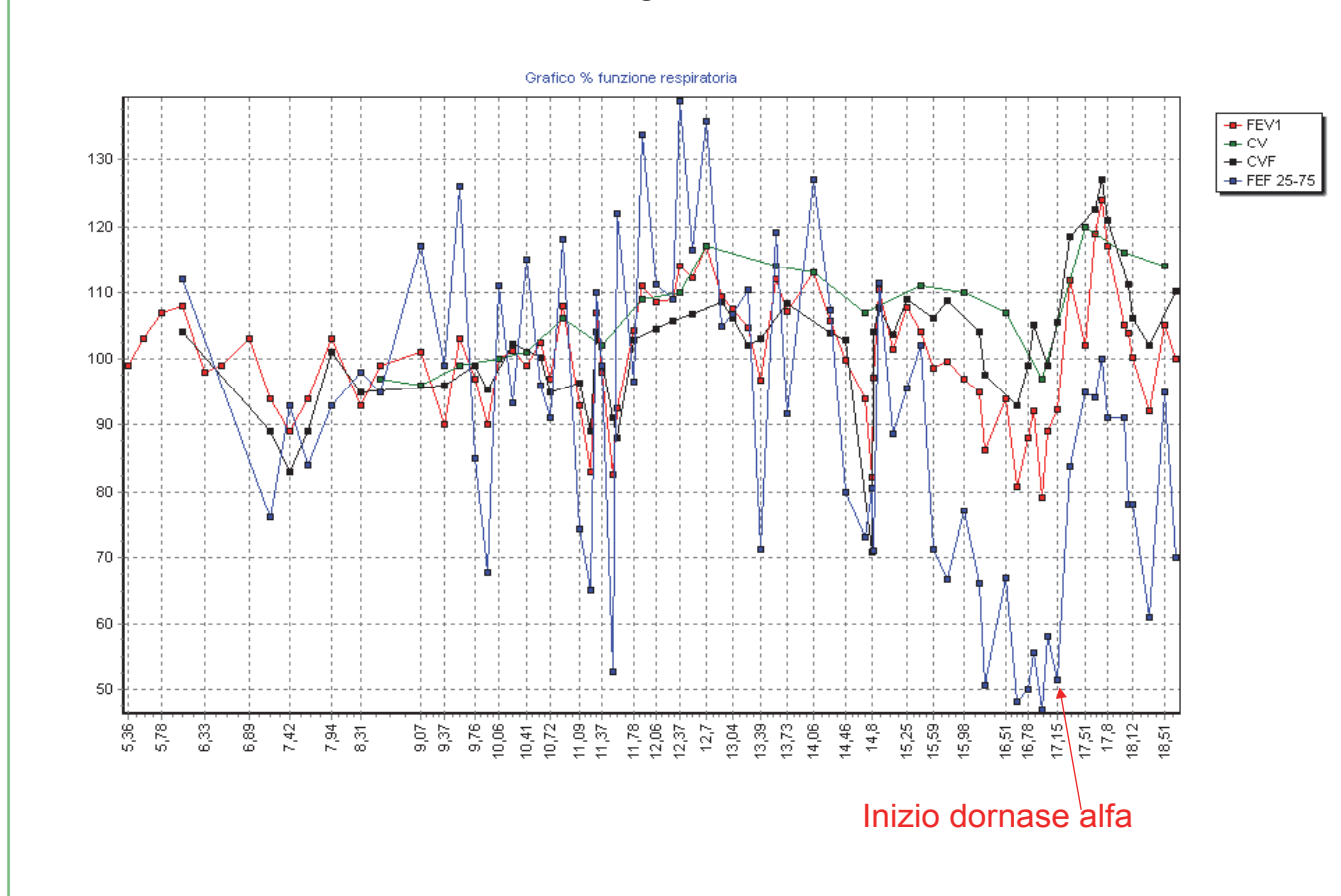


Figura 2



**Quesito clinico:** *Attribuisci all'inserimento in terapia di Pulmozyme il miglioramento clinico e funzionale?*

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

1. L'impatto dell'inserimento del Pulmozyme sulla funzione polmonare è molto evidente; un suo ruolo sulla clearance muco-ciliare e antiinfiammatorio è da attendersi
2. Il recupero funzionale e clinico dipendono verosimilmente da due fattori: la sospensione dell'ipertonica salina, che aveva un effetto bronco-ostruttivo e l'inserimento del Pulmozyme che ha inciso positivamente sulla broncoirritabilità
3. La coincidenza d'inserimento del Pulmozyme e recupero funzionale è evidente; si deve osservare peraltro che vi è successivamente al recupero una discreta perdita di funzione; inoltre, anche la perdita di peso fa pensare ad una componente infettiva attiva, che gioca un ruolo prevalente
4. L'incremento delle infezioni respiratorie avrà comportato un aumento della terapia antibiotica; è poco verosimile l'incremento funzionale e clinico, attribuito solo all'inserimento del Pulmozyme, che ha mostrato negli studi clinici uno scarso impatto sulla funzione polmonare
5. Conviene non utilizzare l'ipertonica salina per periodi prolungati: il suo effetto sulla broncoirritabilità è da attendersi; è preferibile alternare mensilmente la salina ipertonica con il DNase
6. L'andamento funzionale oscillante, anche dopo l'inserimento del Pulmozyme, suggerisce di avviare un trattamento di fondo anche dell'MRSA, ad esempio con vancomicina per via inalatoria

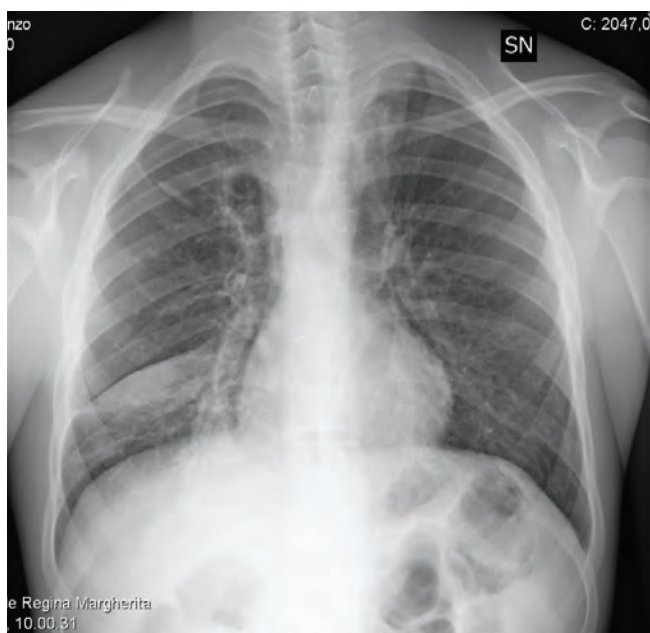
**Riferimenti bibliografici**

- Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD001127 (doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub2)
- Bakker EM, Volpi S, Salonini E, et al. Small airway deposition of dornase alfa during exacerbations in cystic fibrosis; a randomized controlled clinical trial. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49(2):154-161
- Goss CH, MacNeill SJ, Quinton HB, et al. Children and young adults with CF in the USA have better lung function compared with the UK. *Thorax* 2015; 70(3):229-23

# ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi

## ... Ancora atelettasie...



**1: Luglio 2014**

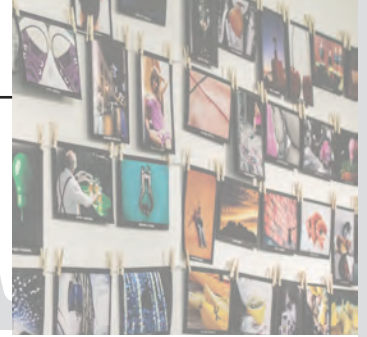


**2: Marzo 2015**

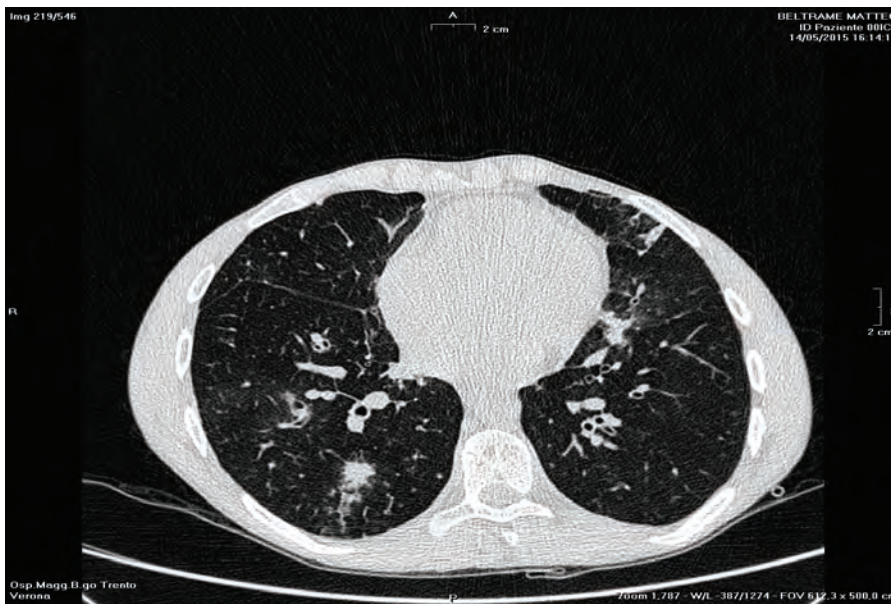
Ragazzo di 14 aa con FC in buona salute e rari episodi di riacutizzazione respiratoria curati a casa con terapia orale. Al controllo annuale (1) di luglio riscontro occasionale di atelettasia a dx, a cui fa seguito, oltre all'abituale aerosol con DNase, aerosol con salina ipertonica 7%, antibiotico terapia ed almeno 3 sedute di PEP-mask. I controlli radiologici del 4 e 22 agosto e del 14 ottobre erano invariati. Una TAC del torace in ottobre confermava l'atelettasia a livello del segmento postero-basale del LID ed altre aree di consolidamento "a banda" a livello del lobo medio e segmento apico-posteriore del LSD ed apicale sx. Ha eseguito broncoscopia con lavaggio con DNase e mantenuto intensificazione della fisioterapia. Il radiogramma del marzo successivo (2) mostrava la risoluzione dell'atelettasia.

### Riferimenti bibliografici

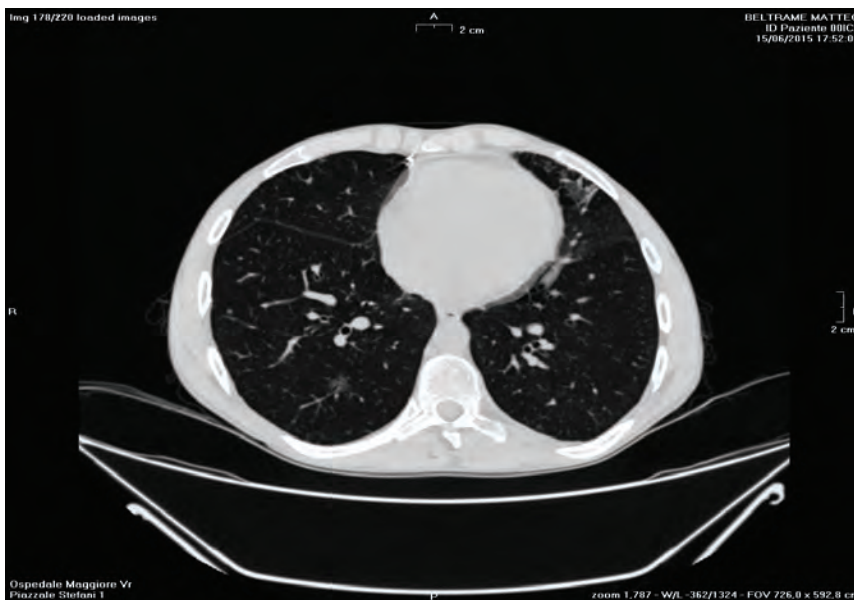
- Slattery DM, Waltz DA, et al. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31(5): 383-388
- Flume PA, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies. *Respiratory Care* 2009; 54 (4):522-553



## Infezione da *Aspergillo fumigatus* nel post-trapianto



Post-trapianto bipolmonare, eseguito a 26 anni. Dopo due anni di benessere, al controllo broncoscopico riscontro nel BAL di *Aspergillo fumigatus*. Inizia terapia con voriconazolo per os. Due gg dopo comparsa di febbre elevata, tosse produttiva e distress respiratorio con necessità di ossigenoterapia (vedi TAC). In ricovero avvia terapia ev. con vori-conazolo, caspofungin e copertura a largo spettro.



Risposta clinica alla terapia con sfebbramento, scomparsa del distress respiratorio e del fabbisogno di ossigeno. Dimesso dopo 18 giorni con completo recupero clinico, funzionale e radiologico (vedi TAC).

### Riferimenti bibliografici

- Bhaskaran A, Hosseini-Moghaddam SM, Rotstein C, Husain S. Mold infections in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34 (3):371-379
- He SY, Makhzoumi ZH, Singer JP, Chin-Hong PV, Arron ST. Practice variation in *Aspergillus* prophylaxis and treatment among lung transplant centers: a national survey. *Transpl Infect Dis* 2015; 17 (1):14-20



# BIOETICA

a cura di: P. Funghi

## Accudimento e nutrizione: la storia di Anna

*“Che elementi abbiamo per pensare che non sia una buona madre?... Non siamo troppo presuntuosi a pensare che ciò che ci pare di cogliere ad una visita sia sufficiente per emettere un verdetto e pensare poi ad iniziative di segnalazione al Tribunale dei Minori?”*

Anna ha la fibrosi cistica con insufficienza pancreatica. Ha 9 anni, è figlia di due genitori albanesi, che si sono separati circa 5 anni fa. Entrambi i genitori vengono alle visite: ci è capitato di registrare che diversi appuntamenti sono stati spostati, ma le visite sono state 2 e 5, rispettivamente nel 2013 e 2014. Il problema è sempre stato quello di una crescita insufficiente che nell'ultimo trimestre si è accentuata, forse anche in ragione di recenti episodi subentranti di infezione respiratoria: il BMI è attualmente allo 0.25° percentile e così ridotto lo è stato dopo il primo-secondo anno; lo z-score per il peso è stato oscillante tra -2.9 e -3.3 in questi nove anni; lo z-score per l'altezza tra -1.65 e l'attuale -2.23. Gli ultimi esami fecali (un anno e tre anni fa ed i precedenti) fanno concludere per una digestione compensata, mentre nel primo e secondo anno vi era una perdita fecale evidente di grassi. Dietista e medico hanno l'impressione che la madre non faccia abbastanza per un'alimentazione ipercalorica e ben equilibrata nell'apporto di enzimi pancreatici; l'atteggiamento materno nei confronti degli operatori sanitari è riportato come di poco ascolto, prevalentemente difensivo. *“Anna è inappetente ed ha poco interesse per il cibo... forse non è semplice fargli accettare regolarità dei pasti, numero adeguato di pasti e tipologia dei pasti... E' una bambina difficile: l'alimentazione insufficiente è un problema di Anna o della madre o di entrambe?”*. Gli integratori calorici non sono assunti se non occasionalmente e per brevi periodi.

*“E' possibile che concludiamo veramente che ci sono problemi di accudimento da parte della madre. Ma per arrivare a questa conclusione servono diverse cose: avrà certo fatto gli accertamenti per escludere concause della malnutrizione grave, ma bisognerà verificare se la situazione respiratoria è un fattore contribuente; occorre che un unico medico dia continuità al colloquio con la bimba e la famiglia; bisognerebbe comprendere quale è il ruolo del padre con la figlia; occorre avere una stima delle relazioni sociali e dell'apprendimento della bimba a scuola; occorre interessare ed ottenere supporto dai servizi sociali, per valutare le disponibilità economiche, le dinamiche familiari; forse il pediatra di famiglia potrebbe avere un ruolo attivo e di maggior alleanza con la famiglia; occorre comprendere come mai vi sia un rifiuto nella famiglia ad interventi invasivi di supplementazione calorica. Posso provare io a dare continuità d'intervento medico per 1 anno a questa famiglia. Conviene però che nell'osservazione ed analisi della situazione psico-sociale della famiglia si affianchi anche la psicologa, a cui chiederò di essere presente alle visite.”*

*“L'alleanza tra Centro e questa famiglia è in crisi; la madre si è già sentita colpevolizzata per non essere in grado di occuparsi adeguatamente della figlia. Ricordo un ricovero tempestoso 4-5 anni fa, con un'auto-dimissione, che è rientrata con difficoltà. Sarà recuperabile l'alleanza con la famiglia? Se non lo fosse, è utile e a chi, segnalare queste difficoltà al Tribunale dei minori? E' legittimo che nei confronti di una malattia cronica, che ha le sue ripercussioni nella relazione madre-figlio, e con i pochi elementi di osservazione di cui dispongo, mi erga a “giudicante”, abdicando al ruolo di chi offre aiuto e supporto? Quanti bambini con la fibrosi cistica hanno una situazione simile a quella di Anna? Quante famiglie oppongono resistenza alle nostre richieste, che sono vissute come “forzature”? Ho l'impressione che la nostra frustrazione nel non essere incisivi, ci conduca verso una richiesta di una soluzione imposta da altri, i Tribunali, con il rischio di destabilizzare ulteriormente l'equilibrio madre-figlia... La madre ha una patologia psichiatrica, è poco capace di accudire la figlia, di nutrirla adeguatamente? Se fosse così, riusciremo mai a evidenziarlo?...”*

Dr. R. R.

**Paolo Moretti, medico, Teramo**  
([dr.morettipaolo@libero.it](mailto:dr.morettipaolo@libero.it))

La storia di Anna è una di quelle situazioni che spesso ci si trova ad affrontare, causa di sensazioni emotive in chi segue pazienti cronici, che producono diversi stati d'animo, dal senso d'impotenza al tentativo di accanimento medico, dai dubbi sul proprio operato alla frustrazione per non essere compreso, fino allo scoramento per dover tornare all'infinito ed a volte con pochi risultati sugli stessi argomenti. La diversità dei vari casi coi quali bisogna confrontarsi ha alla fine, come comune denominatore, il tema dell'aderenza, tema cui tanta attenzione si pone, specie negli ultimi tempi.

Leggendo la storia di Anna è immediata nella mente la

fotografia di visi di pazienti e delle loro famiglie con cui abbiamo interagito per anni e che spesso ci hanno portato ad interrogarci ed a cercare risposte, su quali fossero le motivazioni di comportamenti inadeguati rispetto ai consigli offerti ed agli obbiettivi prospettati. E' ovvio che molte e disparate sono le condizioni alla base di scarsa compliance o di scarso risultato clinico ed è scontato che la prima fase di indagine va rivolta con attenzione a problematiche patologiche o all'inefficacia della terapia messa in atto ma, quando ragionevolmente si pensa di aver seguito correttamente un iter diagnostico-terapeutico e contemporaneamente si sospettano gestioni familiari carenti, si pensa inevitabilmente a cosa possa esserci dietro uno scarso risultato clinico. A fronte delle difficoltà create dai pazienti per il rifiuto della





diagnosi, la pigrizia, l'im maturità e le tante altre situazioni, a volte ci si deve confrontare con situazioni familiari difficili, dove forte è il sospetto di un supporto genitoriale inadeguato per situazioni peraltro diverse tra loro: penso alla scomparsa di un genitore, alla separazione, ai contrasti di coppia, alle capacità socio-culturali, alle difficoltà economiche ed alla mancata presenza per esigenze lavorative, oltre alla diversità culturale ed alle difficoltà delle famiglie di extracomunitari. E' evidente quindi che tali diversità richiedano strategie differenti, tutte tese all'ottenimento di un buon "contratto" con ogni paziente, con un approccio che deve essere modulato volta per volta, non avendo tuttavia l'assoluta certezza della bontà del comportamento scelto, basato, per quel che mi riguarda, su una personalissima idea di "buon senso", che ha come riscontro oggettivo spesso un dato non misurabile che è la percezione di fiducia sul centro da parte del paziente e della famiglia, l'aspetto affettivo e di complicità che si può cogliere nei momenti di frequenza del centro e, in qualche caso, il raggiungimento del risultato clinico.

Non sempre le problematiche familiari producono inadeguata compliance ma a volte le problematiche sono addirittura opposte, dettate da coinvolgimenti eccessivi prodotti dall'ansia, dalla paura, dai sensi di colpa; tali atteggiamenti producono spesso sopravvalutazioni di problematiche e frequenti richieste, spesso telefoniche, di soluzioni per futili motivi con la possibilità, data la persistenza di tali atteggiamenti, di non dare il giusto peso a situazioni più importanti.

La conclusione di queste premesse è che, senza false ipocrisie, la conoscenza dei nuclei familiari dei nostri pazienti ci porti ad avere giudizi, così come un insegnante fa con i suoi allievi, spesso estremamente convinti sulle singole capacità di ogni paziente e della sua famiglia. I giudizi tendono purtroppo a radicarsi ed il tentativo di essere così coscientemente condizionati è piuttosto forte. Quali le armi per evitare ciò? In effetti, pur tentando di avere conferme dei nostri sospetti dai medici curanti o dagli assistenti sociali del luogo di residenza, non sempre si riesce ad avere certezze ed i dubbi di giudizi affrettati e di conseguenza di atteggiamenti errati aumentano. Quali altre strategie possibili? Per quel che riguarda il mio operare, assunta la convinzione di situazioni ambientali/familiari critiche, cerco di creare una modalità di comunicazione il più lineare e comprensibile possibile, provando ad allacciare un rapporto di complicità, cercata anche con colloqui che esulano dagli aspetti pertinenti la malattia, totalmente liberi da atteggiamenti impositivi dettati dal ruolo (il medico sono io!), teso all'ottenimento di un rapporto di fiducia che conduca nel contempo alla possibilità di ottenere confidenze esplicitate con sincerità utilizzabili per provare ad aggirare ostacoli e ad ottenere risultati migliori. A volte tale percorso non produce risultati, per cui si cerca di aumentare la frequenza dei controlli e, in qualche caso, si ricorre a periodi di ricovero con un'osservazione più assidua, esercitata con continuità da pochi operatori (pochi per necessità, viste le dimensioni del nostro Centro). Nella variabilità estrema dei nostri pazienti e delle loro famiglie si riesce ad ottenere qualche buon risultato: a volte ci si accontenta di un minimo sindacale pur di mantenere i contatti e, come in tutte le cose, alcune situazioni sono veramente difficili e, pur se non ci si arrende, la stanchezza che ne risulta è molta. Non ho mai avuto finora e spero che non capiti mai la necessità di ricorrere a rimedi estremi come le

segnalazioni al Tribunale, passaggio veramente complesso che impegna moralmente anche per l'impossibilità di valutarne gli effetti. Difficilissimo stabilire quale potrebbe essere il male minore e quindi personalmente seguo un motto inciso su un bassorilievo de XV secolo presente dalle mie parti, che recita "A lo parlare agi misura".

**Valeria Raia, medico, Napoli**  
([raia@unina.it](mailto:raia@unina.it))

In una prospettiva di continuità di sviluppo di nuove terapie la complessità di una malattia cronica come la Fibrosi Cistica (FC) ha portato con sé non solo l'aumento della vita media di sopravvivenza ma una sempre maggiore attenzione alla qualità di vita di tali soggetti, al punto che è possibile, nonostante la presenza della patologia, promuovere un migliore stato di salute, con necessità di sempre maggiori e diverse attenzioni. In questo contesto diventa cruciale riaffermare quale prospettiva quella della centralità della persona e del sostegno alla famiglia, attraverso un'attenzione ai temi della genitorialità e della fragilità.

L'attenzione al "sistema famiglia" nella sua dimensione effettiva e quotidiana, nelle sue fatiche e fragilità, nelle criticità che attraversa quotidianamente, deve prima di tutto tendere a promuovere interventi di supporto ai suoi bisogni emergenti, che nell'attuale contesto sociale si presentano in forma sempre più articolata e complessa.

In particolare, un'eventuale condizione di distress psicologico materno può negativamente interferire con gli stili alimentari del bambino e quindi con la sua crescita armonica, condizionando lo stato di salute nel suo complesso. Una volta escluse quelle che rappresentano le principali cause organiche d'inappetenza in un bambino malato di FC, come è il caso di Anna, è determinante comprendere se il sintomo può rappresentare l'effetto di un'alterata relazione nell'ambito del contesto familiare e, in particolare, con la madre.

La Fibrosi Cistica è un esempio di malattia cronica in cui il dialogo tra gli aspetti organici della malattia e la psicologia non sono assolutamente demarcati, ma integrati in un contesto di "psicologia della salute", con necessità di valutare costantemente l'impatto della malattia nell'ambito familiare, scolastico e lavorativo. In generale, alcuni dati suggeriscono che nelle famiglie con minori affetti da malattia cronica è più frequente la tensione coniugale che porta spesso a rottura del nucleo familiare, o la rinuncia da parte della madre al lavoro, così come la necessità di riservare parte del reddito familiare alle cure del figlio con malattia cronica. Di queste implicazioni psicologiche un operatore sanitario deve quindi sempre tenere conto quando s'identificano elementi d'insoddisfazione dello stato di salute connessi alla malattia, che possono interferire sull'evoluzione della malattia stessa.

Oggi, in Italia, come nel resto del mondo, il "prendersi cura" del paziente affetto da patologia cronica implica la consapevolezza che solo l'influenza congiunta dei processi bio-psico-sociali sulla condizione di salute rappresenta un punto di forza nel modello del complesso processo di assistenza alla malattia cronica, dove la cura deve essere affidata a tutte le figure professionali con diverse competenze. Nella FC, in un difficile equilibrio fra necessità di raggiungere l'osservanza terapeutica e l'adesione ai protocolli di cura da

un lato e il vissuto di malattia cronica dall'altra, la risposta del paziente è fortemente influenzata dalla madre e dal padre, soprattutto in età pediatrica: per esempio, mentre alcuni genitori orientano la loro strategia di intervento verso uno stile basato sulla sensibilità, ascolto e supporto, che in genere si associa ad un miglioramento dell'aderenza alle prescrizioni, al contrario, altri negano la severità della malattia, con l'effetto di praticare una terapia frammentaria e incompleta; altri ancora tendono ad imporre in modo rigido la terapia, predisponendo i bambini ad una cattiva aderenza al trattamento e allontanando sempre di più l'idea di una vita familiare "normale".

Nel caso di Anna, non è dunque semplice discriminare quanto il livello di funzionamento familiare possa interferire in un inadeguato accudimento ai suoi bisogni. Per quanto i servizi sociali costituiscano un sistema organizzato di risorse sociali in grado di rispondere a situazioni di bisogno, tuttavia non possono rimuovere ciò che rappresenta il primo motivo del disagio, ossia la malattia stessa. D'altra parte, solo l'osservazione costante del caso, modulata con competenza, sensibilità, riservatezza, può evidenziare le problematiche del singolo soggetto e del contesto familiare nel quale si muove, con rivisitazione attenta ed analitica di eventuali episodi, circostanze, variabili sociali che possono avere anche influito sulla persistenza di fenomeni di apparente incomprensione con la struttura di riferimento, con l'obiettivo di recuperare una progressiva alleanza, dove solo l'affiancamento sinergico di figure professionali determinanti (meglio se poche quali, nel caso di Anna, medico, psicologo, dietista) può identificare situazioni di conflitto e di disagio nella relazione madre-figlio che influiscono sullo stato di salute.

È infatti noto che proprio il processo dell'alimentazione, che inizia già durante l'allattamento materno, sviluppa la reciprocità della relazione madre-bambino nel tempo. Attraverso la soddisfazione del senso della fame il bambino scopre il proprio bisogno di essere compreso, amato, protetto. D'altra parte, il senso d'inadeguatezza percepito dalla madre nel tipo di strategie usate per sollecitare il bambino ad un pasto adeguato, associato alla consapevolezza dell'importanza della corretta alimentazione per il mantenimento dello stato di salute del bambino malato di FC, può predisporre a veri e propri disturbi del comportamento alimentare che interferiscono sull'interazione madre-bambino.

Nonostante la frustrazione che talvolta viene percepita dagli operatori sanitari nella difficoltà ad inserirsi con successo nel difficile processo di alleanza alle terapie, nei casi sospetti di inadeguatezza di accudimento delle cure a livello familiare trasferire la gestione del problema ad organi esterni, pur riconoscendone l'alto valore istituzionale, nell'ambito di una malattia così complessa come la FC, non rappresenta lo strumento più adeguato per supportare le difficoltà genitoriali in situazioni difficili.

D'altra parte, esistono competenze e risorse nei Centri Specializzati di Fibrosi Cistica in grado di valutare i livelli di distress clinicamente significativi e di formulare una adeguata assistenza nell'ambito familiare, ove necessario. *"L'esempio di una sofferenza sopportata pazientemente è la più preziosa delle lezioni per un mondo tanto impaziente"* (A.C. Doyle. *Il Taccuino di Sherlock Holmes*, 1927).

**Vincenzina Lucidi, medico, Roma (Bambino Gesù)**  
([vincenzina.lucidi@opbg.net](mailto:vincenzina.lucidi@opbg.net))

Il tema proposto è veramente difficile poiché mette a confronto chi fa assistenza (medici-infermieri) con problemi sociali e culturali delle famiglie; realtà che notoriamente condizionano l'alleanza tra Centro di cura e genitori prima, paziente adolescente e giovane adulto dopo.

Non riguarda solo i pazienti con FC ma tutte le patologie complesse dell'età pediatrica in cui le decisioni dei medici richiedono un consenso e condivisione della coppia genitoriale. Nel caso di Anna il rifiuto della famiglia ad interventi invasivi di supplementazione calorica nonostante la grave situazione nutrizionale diventa un indicatore nello screening dei fattori di rischio per la tutela della bambina. Sono pochi i casi clinici codificati dalle leggi vigenti in cui è possibile procedere con una denuncia al Tribunale dei Minori. Le uniche criticità giuridicamente descritte riguardano situazioni cliniche acute-gravi che necessita-no di un intervento salvavita e, contro la volontà genitoriale, l'ospedale, il medico, il chirurgo hanno la possibilità di intervenire sul paziente.

Eppure l'esperienza di ognuno di noi che lavora in ambito pediatrico è ricca di episodi critici in cui il voler fare del medico deve superare quella linea sottile ed invisibile che lo separa dalle priorità, valori, interpretazioni, paure, conoscenze, consapevolezza del rischio che un genitore ha. Un medico che conosce l'importanza della nutrizione sulla prognosi di un bambino con FC deve rispettare l'interpretazione che il genitore ha di questa o altre complicità? Viceversa: ha diritto un genitore di decidere senza strumenti clinici adeguati la qualità di vita di un figlio malato? Queste semplici domande in realtà sono ampiamente discusse in ambito nazionale ed internazionale ed è stato dato un ruolo importante all'ospedale e alla pediatria del territorio per la tutela dell'infanzia e dell'età evolutiva.

Oggi gli ospedali sono incentivati a rilevare anche i casi misconosciuti. Dobbiamo ricordarci che oltre l'abuso sessuale e/o maltrattamento propriamente detto (fisico/psichico) esiste una **"patologia delle cure"** che include incuria-discuria-ipercuria. La Direzione Sanitaria del nostro ospedale ha messo a disposizione una procedura nel programma della "tutela dell'infanzia e dell'età evolutiva" per uno screening precoce delle criticità attraverso un percorso clinico che si avvale di tutte le figure professionali specialistiche necessarie al più adeguato iter diagnostico, al miglior trattamento terapeutico, e alla più efficace presa in carico del minore con finalità protettive. Nell'ambito della "Patologia delle Cure" rientrano anche i casi con grave stato di malnutrizione, oltre naturalmente alla Munchausen, etc. Gli specialisti principalmente coinvolti in questa tipologia di abuso sono i Pediatri, gli specialisti per specifiche patologie intercorrenti (nutrizionali, infettive, cardiologiche, etc.), Psichiatri e Psicologi ed infine gli Assistenti Sociali. Soprattutto per i casi sospetti di Patologia delle Cure, molto spesso il percorso valutativo non porta ad un referto all'Autorità Giudiziaria ma può condurre il genitore alla consapevolezza del problema e dà loro adeguate risposte di aiuto alla decisione.

La domanda che dobbiamo porci è anche: quale è il ruolo del medico curante specialistico, come in questo caso, prima di intraprendere il percorso strutturato di screening di una "patologia delle cure"? Mi chiedo, vista la gravità della malnutrizione, se il posizionamento di un presidio come la



PEG per la nutrizione enterale notturna già al secondo anno di vita di Anna, avrebbe potuto aiutare i genitori a sentirsi più appropriati o forse meno colpevoli.

Non sempre però le possibili soluzioni sono a portata di mano. Ricordo una paziente FC con diagnosi nei primi mesi di vita il cui papà, non medico, affettuoso e premuroso verso la famiglia si definiva iridologo (esiste ancora questo termine?), cioè colui che cura con medicina “alternativa” molte persone interpretando i colori dell’iride. Aveva deciso di trattare la propria figlia con farmaci “alternativi” come enzimi digestivi fitoterapici, antimicrobici “naturali”, etc. Non siamo stati in grado di far crescere la sua “cultura” ed indurlo ad applicare una terapia farmacologica ufficiale con evidenze scientifiche adeguate. La nostra insistenza lo ha portato ad un allontanamento dai controlli clinici ed è tornato nelle fasi terminali della malattia fibrocistica per far curare la figlia con antibiotici adeguati. Troppo tardi.

Abbiamo sicuramente sbagliato, potevamo denunciarlo; mi sembrava di leggere queste parole negli occhi della piccola adolescente negli ultimi giorni della sua vita. Ho riflettuto molte volte su questa esperienza passata e sono arrivata alla conclusione che anche lo specialista FC nonostante il rapporto privilegiato che ha con il paziente e la sua famiglia ha bisogno di svolgere il proprio lavoro in una struttura culturalmente preparata ed organizzata capace di condividere con altri specialisti i percorsi più complessi garantendo gli strumenti necessari. Solo così si riesce a dare al paziente tutto quello di cui ha veramente bisogno per risolvere situazioni a volte psico-socialmente troppo complesse.

**Maria Luisa Guidotti, dietista, Firenze**  
([m.guidotti@meyer.it](mailto:m.guidotti@meyer.it))

*“Il nutrire non è cosa che accade naturalmente, ma è una saggezza che nasce dentro una cultura, e quando le culture vanno in pezzi per l’indigenza, l’aridità, gli spostamenti, quella saggezza coltivata con cura da generazioni si trova spiazzata”. (J. Waters)*

Nella domanda iniziale, così impostata dal Dr. R. R., in realtà avverto come un “verdetto” già emesso nei confronti dell’equipe di cura. Come dietista faccio parte chiaramente delle professioni d’aiuto; di fronte alla bambina e alla sua famiglia, il dialogo empatico è lo strumento principale per raccogliere la storia dietetica in modo che la bimba (se è già grande) e la sua famiglia siano protagonisti della cura. Raccolta la storia dietetica si farà una valutazione nutrizionale e successivamente si passerà a scegliere l’intervento nutrizionale adeguato: questo si farà essendo chiaramente comprensivi con la famiglia e non normativi (non è facile!). L’intervento nutrizionale proposto, specialmente nelle situazioni più complesse, deve essere conosciuto, discusso, e condiviso da tutto il team di cura, che deve comprendere almeno, oltre il dietista e il medico, la psicologa, l’infermiere e il fisioterapista. L’attenzione e il contributo di tutti serviranno a mettere in evidenza sia le risorse disponibili che le criticità. Quando, da parte della famiglia, si avvertono resistenze, difficoltà nelle proposte terapeutiche, si sa che il tempo e l’energia spesa dagli operatori devono aumentare di conseguenza (più tempo per la visita, dove si riformulano obiettivi, si indagano le motivazioni e le resistenze, visite più frequenti per sostenere la famiglia, ricoveri, etc.).

Detto questo per rispondere al Dr. R. R. partirei da Anna e dalla sua situazione clinica. Anna è nata a termine e quale era il suo peso alla nascita? E’ stata allattata al seno? Il divezzamento come è andato? Come è il FEVI % attuale? Ha avuto così frequenti infezioni/riacutizzazioni polmonari che possono spiegare un elevato incremento del suo fabbisogno calorico? La situazione digestiva era compensata (statocrito 0), perché i cibi offerti erano talmente insufficienti/squilibrati (esempio tè in sostituzione del latte, pochissime quantità d’olio aggiunte al pasto, etc.)? Durante il ricovero ci sono state osservazioni, sulla modalità di somministrare il cibo che hanno messo in allarme l’equipe di cura? Il dato certo attuale è che Anna è in una situazione di grave malnutrizione, situazione che forse si è protratta anche troppo a lungo. Tutti i dati in letteratura indicano che un buono stato nutrizionale correla con un’aspettativa di vita maggiore e con una migliore funzionalità polmonare. Quello che è certo è che con Anna e la famiglia si deve spiegare la situazione clinica (che comprende la valutazione dello stato nutrizionale) per attuare, nell’interesse della bambina, un intervento nutrizionale più “aggressivo”, che è la nutrizione enterale, visto il fallimento della dieta ipercalorica e dell’uso degli integratori per os.

La certezza e la fermezza da parte di tutta l’equipe di cura della indispensabilità del trattamento nutrizionale invasivo sarà indubbiamente una delle risorse da “mettere in campo”.

**Anna Coruzzo, dietista, Napoli**  
([coruzzo@unina.it](mailto:coruzzo@unina.it))

La crescita è un processo dinamico, influenzato da fattori genetici, ambientali, psico-sociali e nutrizionali, che inizia dal concepimento e termina con la completa maturazione dell’individuo. Si parla di scarsa crescita nel lattante e nei bambini fino a 5 anni, dai 6 anni in poi si parla di ritardo di crescita.

Sulla base dei dati epidemiologici si evince che il 2-24% dei bambini ospedalizzati può presentare una scarsa crescita, quale segnale di allarme della patologia sottostante. La scarsa crescita è un sintomo che può sottendere cause organiche (prematilità, cause genetiche, alterazione della digestione e dell’assorbimento, etc.) e non organiche (es. inadeguata alimentazione).

I presupposti per un fisiologico accrescimento sono l’adeguata assunzione di nutrienti, la loro corretta digestione, l’assorbimento e il corretto utilizzo dei metaboliti circolanti. L’alterazione di uno di questi processi è responsabile del deficit di crescita. La scarsa crescita, pertanto, non è una malattia ma il sintomo di una crescita non fisiologica.

Nella prima e seconda infanzia la scarsa crescita è prevalentemente causata da insufficiente o squilibrato apporto di nutrienti, come conseguenza di diete squilibrate o di abitudini alimentari sbagliate della famiglia. Nella moderna società multietnica sono sempre più frequenti, per motivazioni religiose, culturali o semplicemente economiche, stili alimentari restrittivi, che escludono alcuni alimenti dalla dieta. La dieta non bilanciata può non soddisfare le esigenze nutrizionali del bambino, interferendo quindi con la sua crescita fisiologica. Nell’ambito delle abitudini alimentari sbagliate rientrano anche: l’eccessiva somministrazione di succhi di frutta, di bevande nervine (es. coca-cola), l’eccessivo

consumo di snack (merendine, caramelle, patatine del commercio, etc.), i “fuori pasto” responsabili del senso di sazietà che, mentre da un lato tranquillizza la madre, dall’altro impedisce la regolare assunzione dei pasti e crea un circolo vizioso. Nei bambini più grandi l’assunzione di cibo può essere limitato dal timore dell’obesità; ne consegue il rischio di disturbi del comportamento alimentare.

Per identificare la scarsa crescita “non organica” occorrono una corretta e approfondita anamnesi familiare, che comprenda anche status sociale, economico e culturale, un’anamnesi dietetica dettagliata eseguita mediante la compilazione di un diario alimentare per almeno 3-7 giorni, su cui viene annotato tutto quello che viene assunto dal bambino. Tale strumento permette di identificare la variabilità della dieta e di quantificare l’effettivo introito di cibi e calorie.

È fondamentale individuare correttamente la causa organica della scarsa crescita al fine di impostare una adeguata terapia e di personalizzare l’intervento nutrizionale. Tra le cause organiche rientra la fibrosi cistica.

Un’adeguata terapia nutrizionale è spesso necessaria. Al fine di correggere il deficit ponderale occorre aumentare la quota calorica fino al 110-150% di quella normalmente richiesta per età (quota LARN). In occasione di controlli cadenzati ad intervalli di 1-2 settimane la quota calorica dovrebbe essere riadattata anche in base all’aumento di peso ottenuto. Si raccomanda di incrementare l’apporto calorico in varie tappe e sempre concordate. La quota calorica assunta in caso di malnutrizione si aggira intorno ad una equivalenza dell’80% della quota LARN prevista per età. Tale approccio terapeutico presenta buoni risultati soprattutto nei casi di scarsa crescita dovuti a inadeguato apporto di nutrienti per i sopraelencati motivi (economici, culturali, familiari). Il recupero sarà più lento e difficile quando la perdita di appetito e il malassorbimento sono più evidenti. In tali casi potrebbe essere utile anche incrementare la quota calorica energetica introdotta giornalmente aumentando la dose di carboidrati e di grassi nella dieta, senza alterare il rapporto ottimale tra calorie, proteine, acqua e micronutrienti assunti.

Nei neonati è utile incrementare la quota calorica aggiungendo il latte (materno o formula) con integratori semplici o complessi che hanno una funzione energetica, o aumentando la quantità di latte per poppata. Per i bambini più grandi è generalmente facile trovare alimenti più calorici e palatabili che, però, inducono senso di sazietà ed interferiscono con l’aumentata assunzione di calorie.

Nei casi d’incuria familiare o di mancata risposta al trattamento nutrizionale ambulatoriale potrebbe essere necessario ospedalizzare il bambino e fare un pasto osservato. È di cruciale importanza dare alla famiglia la giusta motivazione, creare con il bambino e almeno un genitore una alleanza, un patto necessario a migliorare l’aderenza alla dieta, ricorrendo talvolta anche al sostegno psicologico.

Nel caso di grave malnutrizione o quando la terapia di base della patologia non è sufficiente a garantire il recupero della crescita (buona assunzione calorica, buon compenso digestivo con gli estratti pancreatici che vanno sempre sorvegliati e monitorati) si può ricorrere alla nutrizione artificiale, enterale (NE) o parenterale (NP). La NE utilizza diete polimeriche con 1-1.5 Kcal/ml, somministrate mediante sonde naso-gastriche o gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). La NP parziale o totale può essere associata o meno all’aumento dell’intake giornaliero di cibo. È necessario, comunque, limitare la

durata della nutrizione artificiale e passare ad rapida ripresa dell’alimentazione orale.

Una malnutrizione prolungata può avere effetti negativi non solo sullo sviluppo somatico e sul raggiungimento del bersaglio genetico del bambino, ma anche sullo sviluppo cognitivo e sull’andamento della patologia. È pertanto fondamentale un intervento nutrizionale precoce per garantire un fisiologico sviluppo psico-somatico del bambino. L’approccio al bambino che non cresce o cresce poco dovrebbe essere sempre improntato su approfondimento e nel contempo contenere le ansie dei genitori. Dopo la definizione del problema ci saranno adeguati e mirati interventi individualizzati di tipo dietetico, clinico, integrato con supporto psicologico. L’approccio multidisciplinare, che vede interazione tra figure professionali, come medico, dietista e psicologo, rappresenta l’asse vincente alla gestione della scarsa crescita.

#### Riferimenti bibliografici

- Block RW, Krebs NF. Failure to thrive as a manifestation of child neglect. *Pediatrics* 2005; 116:1234-37
- Braegger C, Decsi T, Dias JA, et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:110-22
- Maggioni A, Lifshitz F. Nutritional management of failure to thrive. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:791-810
- Nützenadel W. Failure to thrive in childhood. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108:642-9
- Wright C. Identification and management of failure to thrive: a community perspective. *Arch Dis Child* 2000; 82:5-9
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13:S23-S42
- Unicef, ISTAT. Bambini e adolescenti tra nutrizione e malnutrizione. Problemi vecchi e nuovi in Italia e nel mondo in via di sviluppo. 2013 ([http://www.unicef.it/Allegati/Rapporto\\_ISTAT\\_Bambini\\_malnutrizione\\_1.pdf](http://www.unicef.it/Allegati/Rapporto_ISTAT_Bambini_malnutrizione_1.pdf))
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-59

**Cristiana Riso, psicologo, Torino**  
([rissocristiana@yahoo.it](mailto:rissocristiana@yahoo.it))

L’alimentazione non riguarda solo la mera assunzione di sostanze utili al benessere fisico e/o all’accrescimento ponderale, né attiene esclusivamente alle caratteristiche di commestibilità e di apporto nutritivo del cibo (Bruch, 1977). L’alimentazione, infatti, è un’esperienza relazionale intensa e significativa e proprio per questo si preferisce parlare di “interazione alimentare” invece che di “alimentazione”. Affinché si instauri un’interazione alimentare sana è necessario da un lato che la madre sappia rispondere ai segnali del bambino (capacità materna di *sensitivity*) e dall’altro che il bambino riesca a tollerare la frustrazione dell’attesa del cibo/latte. Quando ciò si verifica, il bambino diviene in grado di introiettare una figura sicura di attaccamento che diventa per lui una fonte interna di “nutrimento” per la mente, a cui poter ricorrere quando necessario. L’alimentazione infantile rappresenta un’attività vitale per lo sviluppo della reciprocità della relazione madre-bambino



(Stern, 1985, 1996 cit. in Ammaniti et al., 2006). Un buon rapporto alimentare è spesso la naturale espressione di un sano rapporto tra madre e bambino e la base per un sano sviluppo psicofisico del bambino; al contrario le difficoltà alimentari si presentano spesso come indice di un problema o di una difficoltà relazionale tra i due (Ammaniti, 2001). Alla luce di queste considerazioni, la fame assume diversi significati: fame di imparare, fame di affetto, di comprensione, di vita, e il rapporto alimentare diventa anche il mezzo, per il bambino, attraverso il quale scoprire il proprio bisogno di essere compreso, amato, protetto.

La diagnosi di fibrosi cistica può alterare in modo importante il significato e le modalità di nutrizione del proprio bambino, dando origine in alcuni casi a disturbi destinati a durare nel tempo e che possono avere ripercussioni cliniche importanti. L'alimentazione e lo stato nutrizionale rappresentano infatti uno degli aspetti assistenziali fondamentali per i pazienti affetti da fibrosi cistica: la dieta dovrebbe essere ipercalorica, iperproteica, iperlipidica per tutta la vita. Dunque ai genitori di un bambino fibrocistico, dal momento della comunicazione di diagnosi, viene richiesta una riorganizzazione fisica e psichica dell'intero sistema famiglia, un impegno di tempo e di energie, nonché la capacità di sapersi districare tra compiti evoluti intra ed extra familiari. Da diversi studi osservazionali (Stark et al., 2000; Spieth et al., 2001; Mitchell, Powers, Dickstein, Byars, & Stark, 2004; Hammons et al., 2010) emerge che, durante il pasto, le famiglie di bambini fibrocistici riportano un funzionamento familiare compromesso. In particolare, sembra emergere una minore comunicazione intra-familiare, un minore coinvolgimento interpersonale, una minore regolazione degli affetti, un minore controllo comportamentale e una minore distribuzione di ruoli rispetto a famiglie di bambini del gruppo di controllo (Spieth et al., 2001). È stato evidenziato inoltre come genitori di bambini fibrocistici non differiscano dagli altri nel tipo di strategie usate per sollecitare il bambino a mangiare, quanto piuttosto nella frequenza dell'uso di queste strategie (Stark et al., 2000).

Da quanto finora esposto si evince l'importanza di poter strutturare un programma di monitoraggio psicologico-nutrizionale della diade madre-bambino fin dalla diagnosi; affiancarsi ai genitori e supportarli con un approccio multidisciplinare sin dalla nascita potrebbe associarsi ad una maggior adesione alle terapie, ad un'adeguata gestione familiare della patologia e ad un miglioramento dello stato nutrizionale.

Qual è la storia di Anna e della sua mamma? Cos'è successo nel loro primo anno di vita insieme? Quali figure di riferimento ruotavano attorno alla diade? Quali risorse economiche, sociali, affettive? Quanto influiscono una lingua ed una cultura diversa dalla nostra nella costruzione dell'alleanza terapeutica? Cosa si può celare dietro un sintomo come l'inappetenza? La causa sono le continue riacutizzazioni respiratorie? Si sta strutturando un disturbo del comportamento alimentare o un sintomo depressivo?

Come afferma giustamente il collega, occorre avere più elementi relativi a questa storia per prendersi cura di Anna e dei suoi genitori a 360°. Dei colloqui congiunti medico-psicologo con la famiglia potrebbero essere preziosi per raccogliere informazioni utili e per fornire un setting adeguato. L'accoglienza e la disponibilità all'ascolto potrebbero favorire una maggior apertura ed una maggior

fiducia della famiglia nei confronti dell'equipe. Spesso di fronte ad un aggravamento, ad un dato clinico che preoccupa, ad un paziente non compliant, i curanti mettono in moto "dinamiche interventistiche", la preoccupazione mette spesso in movimento la mente e il corpo. Ci sentiamo obbligati a dover far qualcosa a tutti i costi, anche solo a delegare ad altri (l'assistente sociale, la scuola, il Tribunale per i Minori) la decisione da prendere. E' invece forse proprio questo il momento in cui può aver senso fermarsi, sedersi attorno ad un tavolo e pensare, riflettere, condividere con i colleghi e le diverse figure professionali la storia di... Sviscerando i propri pensieri e le proprie emozioni rispetto a quel paziente si potrà arrivare a proporgli un piano di cura, adeguato alle sue esigenze, alle sue risorse e potenzialità, nella speranza che possa dividerlo con noi e metterlo in pratica per il raggiungimento di una miglior qualità di vita.

#### Riferimenti bibliografici

- Ammaniti, M. (a cura di): *Manuale di psicopatologia dell'infanzia*. Raffaello Cortina Editore, Milano 2001
- Bruch, H. *Patologia del comportamento alimentare: obesità, anoressia mentale e personalità*, Traduzione di Lotte Dann Treves, Milano, Feltrinelli, 1977, 5° edizione 1993
- Powers SW, Mitchell MJ, Patton SR, Byars KC, Jelalian E. *Mealtime behaviors in families of infants and toddlers with cystic fibrosis*. *J Cyst Fibros* 2005; 4(3):175-182
- Stark LJ, Jelalian E, Mulvihill MM, Powers SW, Bowen AM, Spieth LE, Keating K, Evans S. *Eating in preschool children with cystic fibrosis and healthy peers: a behavioral analysis*. *Pediatrics* 1995; 95(2):201-15
- Stern DN. *Il mondo interpersonale del bambino*. Tr It, Boringhieri, Torino, 1987

**Sergio Oteri, psicologo, Messina**  
(oterisergio@virgilio.it)

La storia di Anna richiama alla mia mente due situazioni analoghe vissute presso il Centro FC di Messina di fronte le quali ci siamo interrogati a lungo e profondamente su cosa fosse opportuno fare e su quale atteggiamento fosse necessario assumere. Da un lato c'era l'ipotesi di intervenire con una segnalazione al Tribunale dei Minori, rischiando di gettare la famiglia all'interno di un bailamme giuridico fatto di udienze, giudici e Servizi Sociali e rischiando di compromettere definitivamente l'alleanza terapeutica auspicabile con quella famiglia. Dall'altra parte assumere un atteggiamento di paziente attesa e di supporto alla genitorialità, cercando di favorire lo strutturarsi di un'adeguata relazione all'interno della diade madre-bambino, rischiava di incidere significativamente sullo stato di benessere psicofisico del minore e di farci abdicare al ruolo di responsabilità e di garanti della salute del piccolo paziente. In entrambi i casi la scelta è stata il frutto di un'intensa, complessa, a tratti accesa, ma profonda riflessione ed elaborazione d'equipe dove il sapere medico e psicologico hanno saputo trovare la strada per un dialogo costruttivo capace di com-prendere e contenere la criticità delle situazioni, affrontandole in modo olistico e globale, provando a non cadere in facili riduttivismi, tentando di guardare al benessere complessivo di quell/la minore e della sua famiglia.

Peraltro l'esperienza maturata presso il Tribunale dei

Minori di Messina in qualità di Giudice Onorario mi portano a guardare al coinvolgimento degli Organi Giudiziari Minorili non come la risoluzione magica delle situazioni complicate, ma anzi, talvolta, come un'ulteriore complessificazione di contesti socio-relazionali già fortemente critici e problematici. Lo stesso Tribunale dei Minori deve confrontarsi costantemente con le difficoltà connesse alla carenza di servizi di supporto sul territorio e talvolta con l'assenza di figure e risorse dedicate alla presa in carico di famiglie in difficoltà. Certo il coinvolgimento del Tribunale dei Minori nei tempi e nei modi più opportuni, non solo risulta necessario e doveroso, ma auspicabilmente può mobilitare dinamiche stagnanti e/o può determinare cambiamenti significativi nell'assetto relazionale di alcune famiglie, ma certamente non va considerato né l'"ultima spiaggia" di una serie di interventi fallimentari, né uno strumento di potere con il quale reclamare un'autorità relativa la gestione del bambino.

Il caso di Anna mette in evidenza alcune problematiche molto diffuse all'interno delle famiglie di bambini con Fibrosi Cistica laddove, in particolare, l'aspetto nutrizionale assume un ruolo di rilievo sia nell'atteggiamento terapeutico del team di cura, sia nelle preoccupazioni dei genitori. In alcuni casi una preoccupazione eccessiva riguardo le curve di crescita, lo stato nutrizionale, l'assunzione di un adeguato apporto calorico e la corretta somministrazione degli estratti pancreatici (certamente importantissimi) può determinare un'alterazione nel naturale processo di attaccamento-accudimento-relazione e non solo nelle situazioni "visibilmente" problematiche, ma anche in quei nuclei familiari apparentemente sani e coesi che vengono disorientati e destabilizzati nelle loro dinamiche quotidiane, nelle loro aspettative future e nella loro omeostasi. L'aspetto nutrizionale è infatti uno degli elementi determinanti nel processo di strutturazione di un adeguato e sano attaccamento della relazione madre-bambino. Il cibo veicola contenimento, calore, rassicurazione e modulazione affettiva. Se il cibo-relazione perde questa sua connotazione simbolica divenendo per il bambino oggetto ansiogeno e costrittivo può determinarsi un'incrinatura nell'accezione affettiva che questi dovrebbe avere, stimolando un atteggiamento di rifiuto ed oppositività. Donald Winnicott, Wilfred Bion, John Steiner sono solo alcuni tra gli autori che si sono spesi maggiormente nel sottolineare quanto queste dinamiche relazionali precoci fondino la struttura basilare della psiche e come il contenimento emotivo primario regoli la capacità di elaborazione e gestione di affetti ed emozioni, oltre ad avere, secondo complessi meccanismi neuroendocrini, effetti sulla crescita staturale e sul sistema immunitario. Favorire un attaccamento sicuro e la strutturazione di un'adeguata relazione affettiva madre-bambino dovrebbe essere primario almeno quanto la preoccupazione per lo stato nutrizionale e le curve di crescita. L'acquisizione delle necessarie competenze genitoriali e delle capacità di nutrimento psicofisico non sono processi sempre automatici ed innati, ma dipendono piuttosto da numerosi fattori quali la personalità dei genitori, il supporto socio-ambientale disponibile, la relazione di coppia quale cornice all'interno della quale può svilupparsi e successivamente risolversi in un'equilibrata relazione simbiotica. Ma soprattutto le relazioni e le esperienze primarie che gli stessi genitori hanno potuto interiorizzare svolgono un ruolo decisivo nello sviluppo delle loro capacità di accudimento che dovrebbero essere radicate nella comprensione

empatica, nel riconoscimento-rispecchiamento emotivo e nella *rêverie materna*, che secondo l'ottica bioniana è la capacità della madre di contenere le angosce del proprio figlio, di dargli un significato e di restituirgli le già elaborate (e quindi più tollerabili). Ma se la madre stessa vive angosce non elaborate e non elaborabili connesse ad una sua fragilità o ad una condizione di vulnerabilità psichica momentanea o sperimenta vissuti di ambivalenza affettiva tutto ciò verrà quasi inevitabilmente riversato sul bambino. In tal caso sarà allora necessario che anche la madre trovi un adeguato contenitore psichico e relazionale che possa a sua volta restituirle contenuti più tollerabili e "digeribili". Se l'esperienza vissuta ed interiorizzata è connotata da un contenimento empatico ed efficace, gran parte delle competenze genitoriali saranno quindi iscritte all'interno delle strutture psichiche del soggetto, al contrario esperienze di deprivazione, ambivalenza o inadeguatezza affettiva tracciano un solco psichico che diventa molto complesso da poter riempire e compensare nella vita adulta. Talvolta invece, nonostante le esperienze primarie dei genitori siano complessivamente adeguate, l'impatto della patologia con le fantasie nefaste ad essa connesse, le angosce legate allo stato di salute del bambino e i continui interventi medici interferiscono sulla diade madre-bambino la quale, piuttosto che svilupparsi in modo spontaneo e naturale, sperimenta un "corto circuito" alterando le dinamiche relazionali e proiettando la "coppia primaria" all'interno di un "osservatorio artificiale", nel quale ogni scelta ed azione materna vengano soppesate, valutate, corrette, criticate, rimodulate, rischiando di determinare lo strutturarsi di un senso di incapacità ed incompetenza genitoriale. Tutto ciò può influenzare negativamente l'acquisizione di un corretto saper fare e saper essere materno. L'intervento d'equipe deve tenere ben presente questo precario equilibrio ed accostarsi, a mio avviso, alla coppia genitoriale ed ancor di più alla diade madre-bambino provando ad incoraggiare, sostenere ed implementare il senso di fiducia e di autoefficacia della madre, provando ad evitare medicalizzazioni e atteggiamenti intrusivi, anche laddove vi siano dei segnali di allerta o di preoccupazione. Assumere una posizione attenta, ma non invadente o intrusiva, può consentire un tempo di latenza tale da incoraggiare piuttosto che svalutare, sostenere piuttosto che giudicare. Inoltre, nell'ottica di un lavoro globale d'equipe, bisognerebbe prevedere sempre un percorso che possa valutare, accanto alla condizione clinica del minore, la struttura personologica dei genitori, la presenza di un adeguato supporto sociale e familiare, elementi pregressi di vulnerabilità della coppia e la presenza di indicatori di disagio durante il succedersi delle tappe evolutive del bambino. Nel caso in cui dovesse palesarsi un quadro di fragilità o difficoltà gli interventi dovrebbero prevedere una cauta progressività che abbia come fine primario il tentativo di rafforzare, recuperare e/o sviluppare le capacità di accudimento e solo successivamente attivare modalità d'intervento più incisive quali ad esempio l'assistenza domiciliare di supporto, l'inserimento in case-famiglie (nei casi di indigenza economica e sociale) o la segnalazione al Tribunale dei Minori. Anche in quest'ultimo caso ritengo fondamentale non rinunciare alla possibilità di costruire con la famiglia un significato condiviso riguardo l'intervento degli Organi Giudiziari che non è e non devono essere una soluzione punitiva che sancisca l'incapacità ed il fallimento definitivo del genitore, ma possono e dovrebbero



essere il coinvolgimento di Servizi protesi al benessere del minore e della sua famiglia.

### Riferimenti bibliografici

- Bowlby J., *Una base sicura, applicazioni cliniche della teoria dell'attaccamento*, Ed. Raffaello Cortina, 1996
- Cardi V., Corfield G., Leppanen J., Micali N., *Emotional Processing of Infants Displays in Eating Disorders*, PLoS One. 2014 Dec 2;9(12)
- Hughes J., *La psicoanalisi e la teoria delle relazioni oggettuali*, Ed. Astrolabio, 1991
- Steiner J., *I rifugi della mente*, Ed. Bollati Boringhieri, 2000
- Winnicott D., *Sviluppo affettivo ed ambiente*, Ed. Armando, 2000

**Paola Tabarini, psicologo, Roma (Bambino Gesù)**  
(paola.tabarini@opbg.net)

Questo argomento, per il quale mi viene chiesto un commento, ritengo sia di grande attualità nei dibattiti interni alla Società ed alle equipe di cura. Mi chiedo: perché il medico che si deve occuparsi della cura della malattia, deve giudicare se una madre sia buona o no, peraltro dopo una sola visita? E non si preoccupa invece di mettersi dalla parte della mamma (la famosa empatia! Capacità di mettersi nei panni dell'altro) per entrare in sintonia con le sue difficoltà, comprenderle e provare (assieme ovviamente a tutta l'equipe) a darle gli strumenti per aiutare la figlia? Perché prima di dare un giudizio non si confronta subito con altri colleghi (psicologi e ass. sociali) per farsi aiutare rispetto al districarsi nei meandri psicologici?

Quindi la mia prima risposta al quesito del collega è: Sì, si siamo presuntuosi; ma non basta dirlo, almeno per noi psicologi è necessario, per attuare un cambiamento, capire perché il medico si avventura in questo campo, perché si arroga il diritto di ergersi a giudice non solo in un ambito che non è il suo, ma anche senza avere i dati che possano suffragare la sua valutazione?

La ricerca del mio perché è ovviamente di natura psicologica: qual è il meccanismo/l'emozione sottostante il pensiero razionale che induce a mettersi in questa posizione? Mi sembra di individuarne almeno un paio. Primo l'angoscia che sente il medico quando non c'è il giusto apporto nutrizionale, perché sappiamo che questo stato può portare a maggiori infezioni, e ad un peggioramento della condizione clinica; secondo, la difficoltà nel "reggere" questa angoscia che spinge ad usare l'azione e non il pensiero, e la necessità di colpevolizzare qualcuno (se qualcuno è colpevole, abbiamo trovato il bandolo della matassa e non è ad es. la malattia che può andare avanti...) piuttosto che trovare tutti insieme, attraverso una "diagnosi differenziale", dove il problema è maggiormente presente. Ma, mentre i pazienti sono legittimati ad avere comportamenti dettati dall'angoscia (sia verso i figli che verso noi operatori), noi personale sanitario dobbiamo "attrezzarci" per comprendere quando i nostri atteggiamenti sono dettati da emozioni che ci fanno agire in un modo piuttosto che in un altro e che ci possono portare, come in questo caso, fino a pensare di delegare ad altri "il ruolo di aiuto e supporto".

E poi: si pensa di rivolgersi al Tribunale dei Minori perché il rapporto con il Centro è in crisi? È questo uno dei motivi per

cui si tira in ballo il Tribunale? Gli elementi di riflessione qui sono tanti. Primo: il motivo per cui viene in mente il Tribunale come "elemento terzo" nel rapporto Centro-famiglia che possa funzionare da giudice, ma di quale conflitto? Secondo: la delega del nostro ruolo ad altri: come se un genitore in conflitto con il figlio lo allontanasse subito da casa... Terzo: NO, non è legittimo ergersi a giudice. Dobbiamo "reggere" le difficoltà per mettere in atto quel ruolo di "aiuto e supporto" di cui parla il collega. "Se l'adulto resiste..." diceva una collega (Baruzzi '89) ... resiste alle difficoltà, regge agli sbalzi dati dall'evoluzione dello sviluppo di bambini/adolescenti, questi possono traghettare i momenti difficili. E così i nostri pazienti.

Ci sono momenti dello scritto in cui il collega si mette a contatto con la sofferenza dell'altro (altro elemento da considerare come difficoltà di chi è dalla parte dei curanti): "Ho l'impressione che la nostra frustrazione nel non essere incisivi, ci conduca verso una richiesta ad una soluzione imposta da altri... i Tribunali con il rischio di destabilizzare ulteriormente l'equilibrio madre-figlia". Questo è l'altro elemento interpretativo che lo stesso collega individua: delegare ad altri quello che è di competenza nostra in una medicina che dovrebbe essere basata sulla "care". La delega ad un'autorità più "alta" della nostra, più "incisiva" della nostra. La frustrazione dovrebbe venire non tanto dal non essere "incisivi", che attiva una richiesta di intervento esterno, accusatore, colpevolizzante, ma da non essere stati in grado di supportare i genitori, contenerli, mettersi dalla loro parte, condividere la sofferenza, cercare di capire i motivi sottostanti le difficoltà (sicuramente complessi e con molte cause).

Proviamo a questo punto ad individuare i punti salienti della storia. I genitori sono separati da 5 anni e comunque sono in grado di assolvere alla funzione genitoriale nonostante la loro condizione di separazione, venendo entrambi alla visite. Sono albanesi, di un altro paese, con tutto quello che comporta a livello di cambiamento di vita, di separazione dalle proprie abitudini, persone care, etc. Sono venuti in Italia per la malattia della figlia? Da quanto tempo sono in Italia? Quando hanno scoperto la malattia? Sono soli nella gestione della bambina? Non abbiamo dati. Non ci sono dati anamnestici che ci possano illuminare sulle prime fasi di sviluppo della bambina, e dell'area alimentare, così come di tutte le altre aree (sonno, tappe di sviluppo, relazionalità con i genitori e con i pari, storia dei genitori e della coppia etc.) che concorrono a darci un quadro all'interno del quale poter inserire il disagio legato all'alimentazione. E inoltre la storia di malattia ed il rapporto con la stessa, le informazioni date alla bambina rispetto alla malattia. È informata?, sa delle cure che deve fare?, è consapevole della loro necessità o subisce tutto, tanto da rifiutarle anche attraverso il rifiuto del cibo? Rifiuta l'alimentazione per una problematica con la mamma (incapace, con incuria, disattenta, non assertiva...) o rifiuta il cibo perché, come ci descrive molto bene la dott. ssa Polacco ('99) il non mangiare è un "divieto di accesso" a molto altro, simbolicamente parlando: chiudo la bocca per non far accedere il cibo come non far accedere dentro di me: la situazione familiare, la separazione dei genitori, la consapevolezza della malattia, la non comprensione dei curanti, il non sentirmi adeguatamente sostenuta?

Proseguiamo con l'analisi dei dati a disposizione. C'è un dato che sembra voglia avvalorare l'inadeguatezza della mamma che "si è dimessa" 4/5 anni fa dall'ospedale evidentemente contro parere. Non viene considerato però che era di quel

periodo la separazione dei genitori, pertanto sicuramente un periodo difficile per la mamma.

I correttivi individuati per provare a recuperare il rapporto con la famiglia mi sembra vadano su un piano di continuità del rapporto, di una figura di riferimento fissa, e del coinvolgimento dello psicologo come colui che possa aiutare nel decodificare gli elementi della relazione e dare degli input di comprensione dei comportamenti. Penso che sia importante che lo psicologo possa valutare inoltre, in un contesto separato, la situazione familiare per meglio capire i motivi alla base del disagio, far sentire alla famiglia di essere dalla loro parte assieme ai medici, e con questi effettuare una diagnosi differenziale che porti ad individuare le priorità dei trattamenti.

Ultimo commento: è chiaro, da quanto fino ad ora detto, che in questo caso non ci sono dati per pensare ad una incuria da parte della mamma (e poi... il papà?). Approfitto per segnalare, che qualora ci fosse una situazione di presunta incuria, dopo essere stata ritenuta tale da tutte le figure facenti parte dell'equipe, si avvia la segnalazione non al Tribunale ma al Servizio di competenza di Neuropsichiatria Infantile che attuerà un percorso di valutazione, insieme agli psicologi ed assistenti sociali, per capire se sia necessario o no avviare la segnalazione al Tribunale ... è sempre il Servizio di Neuropsichiatria che per competenza capirà se la madre possa avere una *patologia psichiatrica*.

... ma perché invece non pensare: "chissà quanto ha sofferto questa mamma per non riuscire a svolgere la funzione primaria di accudimento ... come la possiamo aiutare?"

**Patrizia Funghi, bioeticista, Siena**  
([patriziafunghi@yahoo.it](mailto:patriziafunghi@yahoo.it))

Di nuovo alle prese con una storia complessa proposita dal Dott. R. R., che ci interroga e sollecita su più fronti, ma forse su uno in particolare: qual è la soglia da non oltrepassare per non violare il confine/limite della propria identità professionale e per non rischiare di innescare un processo con ricadute negative fuori dal nostro controllo?

Entrano in campo, come al solito, ospiti tanto sgraditi quanto consueti: dubbi e timori di fare troppo o troppo poco. Leggendo la storia di Anna ho avuto l'impressione di assistere ad un terremoto che rende mobile il confine della "cura"; non è chiaro, a prima vista, se sia il confine a spostarsi o se siano le persone a travalicarlo. Seduti all'interno di un treno in attesa di partire, guardando fuori dal finestrino, può capitare di non capir bene se siamo noi a muoverci oppure ciò che è all'esterno; questo può succedere anche nell'agire professionale, quando i curanti perdono di vista un "punto fermo" che possa orientare e rassicurare. Ogni movimento di per sé è la rottura di un equilibrio statico; nel nostro caso, pur sentendosi forse un po' destabilizzati, possiamo cogliere l'occasione per "ridefinire" l'identità professionale del curante. Nel tempo le professioni di cura hanno mutato i propri confini, ma in alcune occasioni sono stati i curanti ad "oltre"-passarli più o meno lecitamente; così si è reso più volte necessario, anche nel mondo sanitario, "fare il punto" su ciò che i latini chiamavano *limen*, termine di grande complessità concettuale che sta ad indicare il confine, la soglia, la frontiera, il limite; di fronte ad esso si impone sempre una scelta: restare immobili e non oltrepassarlo;

andare oltre e superarlo; continuare a camminare *sulla soglia*, come una non scelta.

Spesso si è riflettuto sui limiti per questioni di responsabilità professionale o per dispute tra le diverse professioni sanitarie, ricorrendo alla deontologia per trovare degli orientamenti, oppure, come sta accadendo attualmente con la proposta di legge in tema di *atto medico*, individuando nella norma giuridica un'auspicabile e necessaria fonte autorevole e non autoreferenziale.

La storia di Anna contiene molti interrogativi che appesantiscono l'animo dei curanti e per questo diventa più che opportuna una sosta riflessiva, anche se sia i sanitari che i "filosofi" (ossia tutti coloro, compresi i sanitari, che nella vita e nello svolgimento di una professione riflettono, si interrogano e ragionano) sanno di non potersi aspettare soluzioni certe. Allora perché sostare? Cicerone affermava che "*come non abbiamo nessuna utilità di una medicina che non sappia guarire dalle malattie del corpo, non abbiamo nessuna utilità di una filosofia che non sappia curare le malattie dell'anima*"; ora, nell'ambito della Fibrosi Cistica, direi che medici/sanitari e filosofi possono gareggiare ad armi pari, ossia tutti con armi spuntate; non cedendo alla rassegnazione per questo comune status fallimentare, possiamo insieme spostarci sul terreno del "prendersi cura" alla ricerca se non della Soluzione, almeno di una strategia appropriata al contesto umano e ambientale in cui la storia di Anna si iscrive. Filosofia (etica) e medicina sono in dialogo da secoli e possono continuare a collaborare nel comune obiettivo terapeutico: "*Il filosofo non è un medico*" - sosteneva H. Marcuse - "*il suo lavoro non è curare gli individui ma comprendere il mondo nel quale vivono [...]; un tale chiarimento può ben soddisfare un compito terapeutico, e se la filosofia diventasse terapeutica, sarebbe giunta veramente a se stessa!*".

E' interessante ed importante che i professionisti si interrogino sul proprio *limen*/confine, è una questione di identità e non di mero formalismo finalizzato a multare chi "oltre"-passa il limite convenuto (autovelox) oppure a gestire dispute tra confinanti.

Come già accennato, il mondo medico-giuridico si sta interrogando su cosa sia l'atto medico, tematica che implica numerosi aspetti legali, deontologici, organizzativi ed etici, andando anche a ridefinire di conseguenza il ruolo, i confini di altre professioni sanitarie che con quella medica si interfacciano. L'Unione Europea dei Medici Specialisti (UEMS) ha definito così l'atto medico: esso "*è una responsabilità del medico abilitato e deve essere eseguito dal medico o sotto la sua diretta supervisione e/o prescrizione*". E' sulla parola **responsabilità** che cade l'accento e su tale termine, più volte utilizzato anche nella nostra rivista, credo si debba ancora riflettere, soprattutto quando si fa esperienza del limite e l'obiettivo da raggiungere sembra inabissarsi oltre un orizzonte indefinito, sfuggibile. Qual è il comportamento professionale più responsabile? Arrendersi accettando il fallimento, magari scaricando la colpa fuori di noi (madre di Anna/famiglia non collaborante), oppure abdicare (con senso di colpa) affinché altri più forti di noi (Procura della Repubblica) abbiano l'opportunità di tentare? Una terza via non esiste? Credo che nel caso di Anna sia necessario mettere a fuoco i contorni dei bisogni della bambina (rispondere ad essi è l'obiettivo e al contempo la vera responsabilità dei curanti), affinché si possano poi cercare efficaci strategie e appropriati partners con cui tentare di attuarle (la responsabilità o





l'omissione di responsabilità si esplica anche sotto questo aspetto).

Nei commenti alla proposta di legge che dovrebbe andare a definire il termine di *atto medico*, il medico e saggista Ivan Cavicchi paragona la difficoltà di stabilire i confini tra le professioni sanitarie, a quella di stabilire i confini negli orti di più ortolani, in cui per uscire dalle secche egli ritiene che “*si possono riformare, nell'interesse di tutti, dei **confini cooperanti e solidali**... Oltre la siepe (comma 566) vi è un mondo di possibilità*”. Egli auspica la necessità di “*riformare le vecchie forme di cooperazione tra professioni e le attuali organizzazioni tayloristiche del lavoro, perché da sempre esse lavorano dentro gabbie che frantumando l'unità del malato frantumano la presa in carico in mansioni rendendola di fatto impossibile. Se non si supera la mansione di cui è intriso il comma 566, cioè se il malato non è **riunificato nel e dal processo di presa in carico**, si muore tayloristi e non cambia niente*”.

L'idea dei “confini cooperanti e solidali” può forse gettare qualche luce anche sulla storia di Anna; a me sembra che il Dr. R. R., come anche alcuni professionisti intervenuti a commento del caso, sia troppo concentrato sul timore di travalicare il proprio confine/identità professionale, formulando un giudizio di inadeguatezza della madre rispetto ai bisogni nutrizionali della figlia (solo nutrizionali?), aprendo così la strada alla possibilità (dovere?) di una segnalazione ai Servizi sociali/Tribunale dei Minorenni; si intravede una preoccupazione etica (non tanto giuridica o deontologica in senso stretto) per le eventuali ricadute negative di una tal scelta sul rapporto madre-bambina e sull'alleanza famiglia-centro di cura. In realtà l'unico vero “giudizio” che “deve” essere espresso è quello sui bisogni di Anna e sul grado di risposta che essi hanno fino ad ora ottenuto; nessun Tribunale si potrà sostituire ai curanti in questo tipo di valutazione. A me, da estranea e profana, anche in seguito alla lettura dei contributi delle dietiste, viene spontaneo chiedere al Dr. R. R. se Anna può ancora aspettare che i curanti chiariscano i confini dell'orto e se il bisogno della bambina possa essere circoscritto o meno in un intervento nutrizionale urgente, ma comunque limitato nel tempo. Se si ipotizza di “dover” chiedere aiuto all'Autorità Giudiziaria, occorre prima mettere bene a fuoco la richiesta: si tratta di un caso simile a quello di un trattamento sanitario non acconsentito dai genitori ma ritenuto dai curanti indispensabile per il bene del paziente minore oppure si vuol segnalare al Tribunale dei Minorenni l'inadeguatezza di una madre a prendersi cura della propria figlia (solo o anche nell'aspetto nutrizionale)? Se le condizioni di Anna consentono ancora dei tentativi di intervento sull'alleanza terapeutica (si sceglie di agire sulla mamma per avere ricadute benefiche sulla figlia), allora “devono” essere messe in campo varie strategie che in modo organizzato (procedure aziendali specifiche, gruppi non solo multidisciplinari ma anche interistituzionali) delineino un itinerario in cui, con tappe progressive, l'équipe curante si possa aprire a collaborazioni “esterne” (v. contributo di Raia), ma non per questo “estrane” all'interesse del minore; questo non vuol dire abdicare, tradire e rinnegare la propria identità di relazione di aiuto/cura, anzi, credo che possa essere il modo per esercitarla in pieno. A tal riguardo il contributo di Lucidi può offrirci degli spunti di riflessione significativi.

I contributi degli psicologi, insieme a quelli delle nutrizioniste, non hanno solo chiarito la complessità della dimensione nutrizionale, ma hanno anche offerto un'interessante lettura

dei comportamenti degli stessi sanitari: ora sono loro, non più la madre di Anna, ad essere sotto i riflettori del giudizio.

Risso (psicologa): *Spesso di fronte ad un aggravamento, ad un dato clinico che preoccupa, ad un paziente non compliant, i curanti mettono in moto “dinamiche interventistiche”, la preoccupazione mette spesso in movimento la mente e il corpo. Ci sentiamo obbligati a dover far qualcosa a tutti i costi, anche solo a delegare ad altri (l'assistente sociale, la scuola, il Tribunale per i Minori) la decisione da prendere.*

Tabarini: *Quindi la mia prima risposta al quesito del collega è: Sì, sì siamo presuntuosi; ma non basta dirlo, almeno per noi psicologi è necessario, per attuare un cambiamento, capire perché il medico si avventura in questo campo, perché si arroga il diritto di ergersi a giudice non solo in un ambito che non è il suo, ma anche senza avere i dati che possano suffragare la sua valutazione?... noi personale sanitario dobbiamo “attrezzarci” per comprendere quando i nostri atteggiamenti sono dettati da emozioni che ci fanno agire in un modo piuttosto che in un altro e che ci possono portare, come in questo caso, fino a pensare di delegare ad altri “il ruolo di aiuto e supporto”.*

Mi chiedo se, come quello dei curanti nei confronti della madre di Anna, anche quello degli psicologi sia o no un giudizio lecito. Dopo una breve pausa su un tal dubbio forse solo provocatorio, credo sia più fruttuoso andare oltre la discussione su chi sia o meno tenuto a giudicare. Spostiamo il piano del discorso sul tema responsabilità, come fa in modo efficace Oteri (psicologo), la cui esperienza come Giudice Onorario presso il Tribunale dei Minori risulta particolarmente significativa per il nostro caso.

Non sembri superfluo sottolineare che qualunque decisione si prenderà, deve essere finalizzata al benessere complessivo del minore e della sua famiglia; questo non esclude neppure che “il coinvolgimento del Tribunale dei Minori nei tempi e nei modi più opportuni” possa risultare “necessario e doveroso” e possa “*auspicabilmente mobilitare dinamiche stagnanti e/o determinare cambiamenti significativi nell'assetto relazionale di alcune famiglie, ma certamente non va considerato né l'“ultima spiaggia” di una serie di interventi fallimentari, né uno strumento di potere con il quale reclamare un'autorità relativa la gestione del bambino*”.

Quello che vorrei offrire alla riflessione comune è un pacato invito a sostare un attimo per uscire da una frettolosa e semplicistica visione binaria delle possibilità: équipe curante comprensiva, in vigile e paziente attesa = équipe buona; équipe curante che ricorre alla segnalazione al Tribunale dei Minori = équipe cattiva.

Oteri ci ricorda le condizioni di appropriatezza di un tale intervento attraverso la negazione, ci dice cioè quando non è appropriato: il coinvolgimento del Tribunale dei Minori nei tempi e nei modi più opportuni, certamente non va considerato né l'“ultima spiaggia” di una serie d'interventi fallimentari, né uno strumento di potere con il quale reclamare un'autorità relativa alla gestione del bambino.

Crede che il Dr. R. R. debba con la sua équipe sostare, come da più parti consigliato, per vigilare seriamente su questo rischio, l'unico che trasformerebbe l'eventuale decisione in un “oltre”-passare il confine dell'orto, con conseguenze sicuramente negative su tutti gli attori morali coinvolti.

Oteri evidenzia inoltre che nel caso di un'eventuale segnalazione al Tribunale (mediante le giuste procedure, come puntualizzato da Tabarini), occorre “*non rinunciare alla possibilità di costruire con la famiglia un significato condiviso*”

*riguardo l'intervento degli Organi Giudiziari che non è e non devono essere una soluzione punitiva che sancisca l'incapacità ed il fallimento definitivo del genitore, ma possono e dovrebbero essere il coinvolgimento di Servizi protesi al benessere del minore e della sua famiglia".*

Fossi una giurista (ma non lo sono!), tenterei di sottolineare con enfasi che questo è l'unico senso di un intervento che non fa "oltre"-passare illecitamente i sanitari in un orto altrui o li fa abdicare, ma che tenta invece di costruire, per riprendere le parole di Cavicchi citato all'inizio a proposito dell'atto medico, **confini cooperanti e solidali**, nella convinzione che oltre la siepe vi siano possibili Orizzonti. Non lo farò anche perché nella mia attività di bioeticista esercitata in stretta collaborazione con la Medicina Legale, ho avuto modo di constatare che i medici, e i sanitari in genere, non hanno un bel rapporto con il mondo giudiziario, difficilmente visto come possibile partner (più spesso visto come un pericolo da tener lontano, fosse anche con mezzi erranei, come quello della medicina difensiva!). A conferma di questo segnalo una indagine condotta nel 2012 su 1170 medici milanesi (pediatri e medici di base) da *Terre des hommes*: nonostante 6 volte su 10 venga intuito il disagio, nel 51,5% dei casi il personale medico sceglie di **non segnalare l'episodio** all'autorità giudiziaria. Le ragioni addotte sono che non si avevano elementi sufficientemente forti (55,1%). Il 13,6% dice di aver avuto timore delle conseguenze sul contesto familiare. Significativa la percentuale (18,3%) di chi ammette di non averlo fatto perché non sapeva a chi e come segnalarlo. L'indagine rileva anche incertezza dei rispondenti su chi deve redigere il referto. Solo il 5% dei medici possiede un modulo che lo aiuti nella diagnosi di maltrattamento, anche se la categoria ammette (+ dell'89% dei rispondenti) che gli sarebbe di grande aiuto.

I contributi pervenuti sul caso di Anna sono prevalentemente sbilanciati verso una lettura negativa della possibilità di una segnalazione del caso al Tribunale dei Minori, vista come una fallimentare delega per l'équipe curante e come un presuntuoso giudizio inopportuno nei confronti della madre della bambina. Come tutti i convenuti alla discussione, anche io non saprei suggerire con certezza la direzione giusta, ma mi auguro che il Dr. R. R. e la sua équipe possano trarre degli stimoli per tagliare la siepe che ostacola la visione a lungo raggio della storia di Anna o almeno per elevarsi, come Leopardi, "oltre".

Il rapporto di cura passa anche da sforzi di fantasia per individuare strategie da sperimentare, strategie di progressivo intervento, costruendo sentieri in cui condividere con la famiglia e la bambina il senso e l'obiettivo da raggiungere. Il bene globale di Anna passerà sicuramente attraverso il "rafforzare, recuperare e/o sviluppare le capacità di accudimento" genitoriale.

Infine inviterei tutti a sgombrare la mente dall'idea che il giudizio sia una cosa disdicevole e che non compete ai sanitari; la responsabilità di un genitore, quella di un insegnante, così come quella dei curanti, si potrà realizzare anche affinando le capacità di giudizio, che non è un atto finalizzato a stabilire in modo punitivo chi sia bravo, buono o cattivo (neppure quello dell'insegnante è così), ma l'esercizio di una nobile capacità di **DISCERNIMENTO**, auspicabile e necessaria base di ogni azione libera e per questo responsabile.

*"Non esiste un modo per essere una madre perfetta, ma ci sono infiniti modi di essere una buona madre" (Jill Churchill):*

cari Dr. R. R. ed équipe, anche insieme ad Anna (osservandola, dialogando con lei), individuatene almeno uno da "suggerire" a questa donna (ma il padre?), affinché essa si possa sentire efficacemente sostenuta e non abbandonata, magari con rispetto (!), ai suoi limiti.

In questa storia emerge con tutta evidenza come l'alleanza terapeutica stia alla base di ogni possibile cura; la patologia dell'alleanza necessita di armi terapeutiche adeguate e rappresenta per i curanti una sfida forse ancor più impegnativa della Fibrosi cistica. Qui non si tratta di dichiararsi inadeguati o di delegare o di non reggere alla frustrazione, ma di integrarsi con le professionalità e le istituzioni giuste (itinerario da percorrere con un piano metodologicamente supportato). Forse si potrebbero attingere spunti, anche con i dovuti distinguo, dalle esperienze sui percorsi già collaudati e più specifici sull'abuso e i maltrattamenti.

In tale direzione sembra andare anche il contributo di Lucidi, che afferma, sulla base di una esperienza che ha previsto un percorso aziendale strutturato in tal senso, che *"soprattutto per i casi sospetti di Patologia delle Cure, molto spesso il percorso valutativo non porta ad un referto all'Autorità Giudiziaria ma può condurre il genitore alla consapevolezza del problema e dà loro adeguate risposte di aiuto alla decisione"*.

Crede che in una situazione di fragilità come quella di Anna, l'équipe curante sia davvero tenuta ad andare "oltre" intraprendendo, anche procedendo per graduali tentativi, l'arte giapponese del *kintsugi* ("riparare con l'oro"); una pratica che consiste nell'utilizzo di oro o argento liquido per la riparazione di oggetti in ceramica, per saldare assieme i frammenti, trasformandoli in pezzi unici e di nuova e singolare bellezza. L'alternativa tra eliminare/sostituire ciò che si considera imperfetto (ferito) e restare a guardare i cocci rotti, credo sia proprio tentare di valorizzare (far funzionare, restituire alla sua funzione, attraverso un mezzo di valore) ciò che si ha, nella consapevolezza che i limiti non devono essere ignorati o bypassati ma impreziositi (cosa ben diversa dalla vecchia arte del rammendo, la cui qualità consisteva nell'essere invisibile). Le crepe di un'alleanza terapeutica forse se riempite d'oro possono risultare di enorme valore. Resta il problema del reperimento del metallo prezioso e dell'arte degli artigiani, ma su questo l'équipe del Dr. R. R. si darà sicuramente da fare.

# NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: I. Lesmo



## LA CONTRADDIZIONE IRRISOLTA: IN BILICO TRA LA NECESSITÀ DI COMUNICARE IL DISAGIO E IL BISOGNO DI NORMALITÀ

Oggi proponiamo la narrazione di una psicologa che lavora presso un Centro pediatrico per la fibrosi cistica. La specialista racconta la storia di un suo paziente, Antonio, descrivendone minuziosamente le esperienze che, infine, lo hanno visto essere tra i più giovani soggetti del Centro inseriti in lista trapianto. Nello scritto ciò che emerge con forza dalle parole della psicologa è la necessità di Antonio di esprimere il proprio vissuto, ma, nel contempo, la sua difficoltà a farlo. Lo strenuo tentativo di preservare una dimensione di normalità, infatti, mal si concilia con la possibilità di dar voce a quei disagi psico-sociali che affliggono il giovane e che pure risultano esasperati proprio dal faticoso silenzio nel quale sono confinati.

### La storia

Antonio è uno dei più giovani pazienti immesso in lista trapianto nel nostro Centro. Io lo conosco da quando aveva tre anni e frequentava il reparto per effettuare le visite di controllo. All'epoca avevo avuto pochi contatti direttamente con lui, ma mi ero trovata a parlare con i genitori, che mi avevano chiesto vari consigli: ad esempio come informare le maestre dello stato di salute del bimbo, o come aiutarlo a gestire i rapporti con i coetanei. Allora Antonio era in buona salute. Con il tempo, però, le sue condizioni hanno iniziato a peggiorare e intorno agli undici anni c'è stato un vero e proprio tracollo. Erano ormai frequenti le riacutizzazioni respiratorie e, di conseguenza, i ricoveri. Tutto ciò, evidentemente, ebbe profonde ripercussioni anche sulla sua quotidianità che andava trasformandosi di giorno in giorno. Non solo Antonio non riusciva più a fare attività e dovette smettere di praticare sport. Anche la frequenza a scuola divenne sempre più sporadica, fino al momento in cui iniziò a seguire la scuola in ospedale. In questo modo, insieme allo stato di salute, veniva lentamente minata l'intera quotidianità di Antonio. I rapporti con i coetanei si ridussero moltissimo. Peraltro, avendo appena iniziato le scuole medie, con molti di loro non ebbe neppure il tempo di stringere amicizia. E, per quanto i suoi genitori si siano dimostrati molto attenti e lungimiranti e si siano attivati per frequentare amici con figli dell'età di Antonio, è proprio la percezione di una normalità che a lui venne a mancare. Me l'ha esplicitato più volte durante i nostri colloqui: "Io non so che cosa vuol dire essere normale" mi ha spiegato. Lui patisce la differenza delle sue abitudini rispetto a quelle dei coetanei, il non poter uscire quando loro escono, andare in piscina o ai giardinetti, o anche solo a spasso con loro. Per contro, rievoca con entusiasmo una fase di relativo benessere che gli ha consentito di trascorrere un bel periodo di vacanza fuori città insieme ai genitori e a un amico. Poteva uscire, giocare e condividere il proprio tempo con gli altri. È durato circa un mesetto. Poi però le sue condizioni sono nuovamente peggiorate ed egli ha subito un ulteriore ricovero. La vita in ospedale, in quel momento, gli è parsa più che mai faticosa. In effetti le attività pratiche che qui si svolgono richiedono un

grande impegno da parte dei giovani pazienti: capita che alle sei si sveglino per sottoporsi alle varie terapie, alle visite e ai controlli. E poi l'isolamento. È stato proprio Antonio a farmi notare come solo in un primo periodo i bambini ricoverati ricevevano tante visite e vengano riempiti di regali. Poi saperli in ospedale diventa un'abitudine, a volte anche scomoda, e sono pochi i coetanei che effettivamente passano a trovarli per trascorrere del tempo con loro. Questo Antonio lo patisce moltissimo. È stato proprio il connubio tra la perdita di una normalità e il profondo isolamento rispetto ai suoi coetanei a spingerlo verso una condizione dai tratti depressivi: era arrivato a comunicare pochissimo sia con i medici, sia con me durante gli incontri e persino con i genitori. Secondo quanto mi riferivano questi ultimi, poi, anche a casa aveva iniziato a trascorrere molto tempo a letto, anche quando le sue condizioni di salute gli avrebbero permesso di comportarsi altrimenti. Aveva perso motivazione ed entusiasmo, così abbiamo iniziato a vederlo puntualmente, fissando sedute periodiche anche quando non era ricoverato. Credo che in questo modo siamo riusciti a fornirgli uno spazio in cui dire cose indicibili. Mi è capitato più volte che mi abbia chiesto se davvero poteva comunicarmi liberamente ciò che sentiva "perché con mamma e papà non riesco a farlo" mi spiegava. Lui è molto timido e riservato. Ho constatato, però, che il suo atteggiamento è cambiato dopo aver ricevuto la comunicazione di immissione in lista trapianto. Oramai i tempi trascorsi in ospedale erano diventati ben maggiori di quelli a casa, essendo le riacutizzazioni respiratorie davvero frequentissime. Lui aveva un po' rinunciato a vedere una via d'uscita alla sua situazione, ma la possibilità di sottoporsi al trapianto polmonare gli ha offerto un nuovo spiraglio di luce. Ha proprio espresso le sue nuove speranze, ha immaginato un futuro in cui essere in salute, ha elencato tanti progetti. Vuole viaggiare. Anche nel corso delle nostre sedute si è riattivato e si è speso per le attività che gli ho proposto: ciò è sintomo di un nuovo modo in cui investire su se stesso. La comunicazione della possibilità di un trapianto – pur con lo spavento che sempre si porta dietro - gli ha consegnato una nuova opportunità. Così lui ora lo attende quasi con impazienza, con l'incoscienza dei bambini. Certo, sa dei rischi legati all'intervento, ma lo aspetta comunque, nell'attesa di

poter fare tutte quelle cose accantonate da tempo e di poter vivere “come un bambino normale”.

**Per “vivere come un bambino normale”, ma anche per “dire cose indicibili”**

Tra le massime aspettative di Antonio la narrazione riporta più volte il desiderio di condurre una vita simile a quella dei suoi coetanei, con i quali egli vorrebbe condividere giochi e attività sportive, ma anche scuola e tempo libero. Di fatto, secondo quanto viene ben delineato nel racconto, la vita del giovane paziente si discosta profondamente da quella della media dei bambini undicenni: i suoi tempi sono scanditi da periodi sempre più brevi a casa e da lunghi ricoveri in ospedale. I ritmi sono quelli delle visite, delle terapie, dei controlli. Le condizioni sono spesso quelle di un isolamento dai coetanei, di cui Antonio dichiara di patire l'assenza. Se è vero che questo complesso vissuto genera in lui un senso di solitudine, ciò che colpisce come una stiletta è sapere della sua difficoltà a parlare di simile disagio, di poter dire cose che neanche “a mamma e papà” si riescono a comunicare. Così, se già il vissuto di Antonio è assai difficile, ancor più complesso risulta quando non gli si riesce a garantire uno spazio di espressione. Della sua quotidianità anomala rispetto a quella dei coetanei egli non può - o non riesce - a parlare.

Myra Bluebond-Langer, una studiosa che per anni ha lavorato con bambini affetti da malattie gravi o complesse, ha indagato specificamente questi aspetti. In particolare, in uno studio condotto tra bambini con fibrosi cistica, ha osservato che la ridefinizione di una normalità sia tra le strategie socio-culturali mediante cui la famiglia tenta di contenere l'intrusione della malattia nel proprio vissuto (Bluebond-Langner, 1996). Infatti, se la diagnosi conduce i genitori entro un mondo estraneo e sconosciuto, diviene per loro indispensabile elaborare strumenti tali da rendere invece la malattia qualcosa di familiare e gestibile. Con i successivi aggravamenti, poi, i genitori insistono nel contenere l'intrusione del disagio ristabilendo ulteriormente un senso di normalità e controllo. Questa situazione, però, impone un delicato equilibrio comunicativo, che rischia di ingabbiare i protagonisti tra l'evitamento di una verbalizzazione della situazione (che potrebbe di mettere in discussione il senso di normalità tanto faticosamente costruito) e il senso d'isolamento che proprio la mancata verbalizzazione può produrre.

Ciò è tanto più complesso se si considera che i bambini, ben consapevoli del copione socialmente condiviso (e pertanto ritenuto adeguato) in un dato contesto, agiscono sforzandosi di corrispondere ad esso. Sempre Bluebond-Langner, in un altro testo, afferma: “I bambini sanno sia ciò che i genitori sanno, sia ciò che essi vogliono sentire. Sono più interessati ad avere i genitori vicini che a dir loro la prognosi. Faranno tutto ciò che è necessario per tenere i loro genitori vicini, ma spesso vorrebbero anche condividere quanto sanno con qualcun altro” (Bluebond-Langner, 1978).

In questa cornice risulta chiaro come Antonio trovi difficoltà ad individuare uno spazio comunicativo: tematizzare il suo disagio rispetto ad una normalità “mancata” sarebbe già disconoscere gli sforzi operati per ricreare intorno a lui un nuovo, e pur diverso, senso di normalità. Rompere il silenzio con i suoi cari corrisponderebbe al venire meno di una strategia socio-culturale attivata proprio per arginare

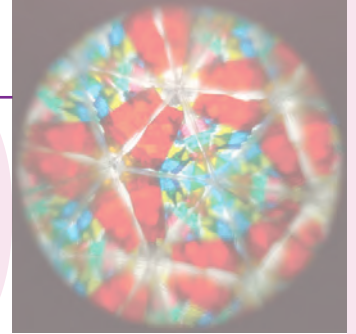
l'intrusione della fibrosi cistica nella vita quotidiana.

Il momento dei colloqui con la psicologa si rivela dunque cruciale. L'individuazione di spazi istituzionali tali da consentire un'apertura dei giovani pazienti è quindi tanto più fondamentale, in quanto costituisce momenti ove l'espressione del disagio viene legittimata senza disconoscere la norma. Pur rimanendo all'interno del copione socio-culturalmente condiviso, questi spazi consentono di comunicare ciò a cui il copione stesso non riesce a dare sfogo e che esige comunque una modalità di espressione. È in questo stesso spazio, poi, che nuove progettualità possono prendere forma e nuovi futuri essere immaginati.

**Ilaria Lesmo, antropologo, Torino**  
([ilalesmo@email.it](mailto:ilalesmo@email.it))

**Riferimenti bibliografici**

- Bluebond-Langner M., *The Private Worlds of Dying Children*, 1978, Princeton University Press, Princeton-New Jersey
- Bluebond-Langner M., *In the Shadow of Illness*, 1996, Princeton University Press, Princeton



## LUNG CLEARANCE INDEX PREDICTS PULMONARY EXACERBATIONS IN YOUNG PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K

Thorax 2014; 69:39-45

### RIASSUNTO

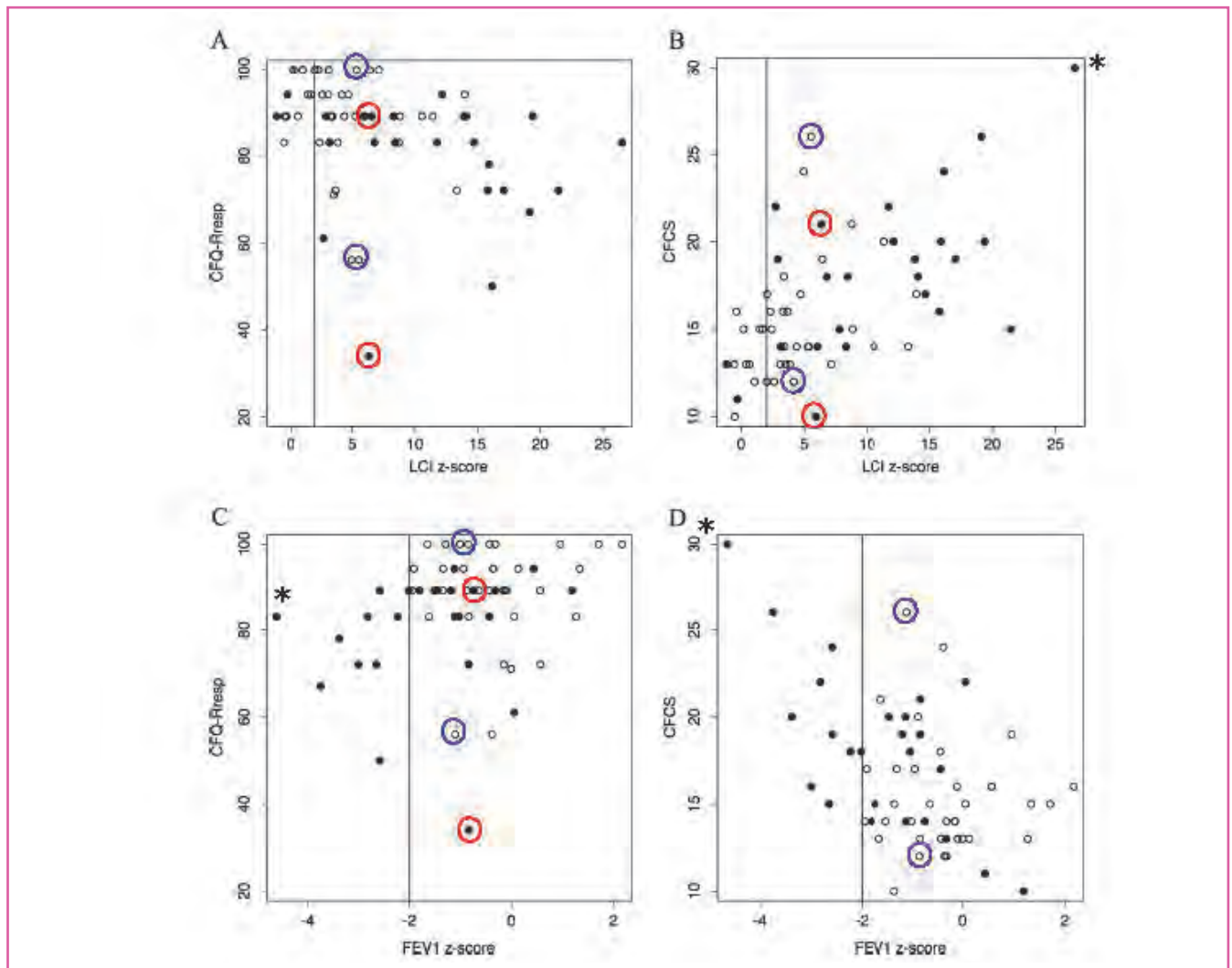
Il lavoro del gruppo di Leuven ha l'obiettivo di contribuire alla validazione del Lung Clearance Index (LCI) come *endpoint* surrogato nei *trial* clinici sulla Fibrosi Cistica (FC). A tal fine esamina la sua capacità di predire riacutizzazioni respiratorie (RR), la presenza di manifestazione riferite dal paziente o riscontrate dal medico e la correlazione del test con il FEV<sub>1</sub>, storicamente utilizzato come misura di *outcome* nei *trial* clinici in FC.

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico in una coorte di 63 bambini ed adolescenti affetti da FC (età da 5 a 19 anni). Al tempo zero, oltre ad eseguire LCI e spirometria, è stato somministrato il questionario *CF Questionnaire-Revised* (CFQ-R), indicatore dei sintomi riferiti dal paziente ed è stato calcolato il *CF Clinical Score* (CFCS), indicatore dei segni osservati dal medico. Successivamente i pazienti sono stati monitorati per 12 mesi per valutare il tempo che intercorreva fino alla prima RR ed il loro numero totale (si specifica che ai fini di questo studio una RR è definita come modifiche dei sintomi respiratori per i quali veniva prescritta una terapia antibiotica endovenosa). I risultati dello studio mostrano che FEV<sub>1</sub> ed LCI correlano inversamente tra di loro (come atteso, visto che sono normali ALTI valori di FEV<sub>1</sub> e BASSI valori di LCI) e che entrambi i test correlano con CFQ-R, CFCS e RR (vedi Figura). Eliminando dall'analisi statistica i 10 pazienti con FEV<sub>1</sub> patologico, tuttavia, viene persa la significatività statistica del test verso tutti gli *outcomes* dello studio. Anche all'interno del sottogruppo di 53 pazienti con FEV<sub>1</sub> normale, invece, LCI continua a mostrare un gradiente di valori che correlano con CFQ-R, CFCS e RR. Questi risultati suggeriscono che LCI è un test con buona correlazione verso importanti parametri clinici e con una sensibilità apparentemente migliore rispetto al FEV<sub>1</sub>.

### IL COMMENTO DEL CLINICO

Il dilemma principale di chi si occupa di FC è riuscire a giocare d'anticipo sulla malattia, aumentando l'intensità delle cure quando è più probabile che la prognosi stia diventando sfavorevole. Per questo motivo è molto forte l'esigenza di affidabili e precoci biomarcatori dell'evoluzione della malattia FC. Tuttavia nel tirare le somme il clinico si trova spesso dinanzi ad una enorme variabilità di fattori che possono confondere l'interpretazione del dato e conseguentemente le scelte terapeutiche. La Fig. 2 dell'articolo di Vermeulen, ad esempio, è un grafico a dispersione in cui i punteggi clinici vengono messi a confronto con i risultati dei test diagnostici. Osservando i singoli dati si può facilmente notare che alcuni pazienti, a pari valore di LCI o di FEV<sub>1</sub> mostrano punteggi di CFQ-R e CFCS completamente diversi sia tra i pazienti senza RR (che ho cerchiato in blu) sia tra i pazienti con RR (che ho cerchiato in rosso). Inoltre è interessante osservare alcune situazioni paradossali (segnalate con un asterisco) in cui il valore in assoluto maggiore di CFCS appartiene al paziente con il peggior punteggio di LCI e FEV<sub>1</sub>, mentre la peggiore spirometria appartiene ad un paziente che non riferisce particolare sintomatologia respiratoria al CFQ-R. In conclusione i sintomi o segni che emergono da un ambulatorio di FC possono non essere associati alle risposte dei test o, ancor peggio, all'evoluzione clinica del paziente. In particolare il FEV<sub>1</sub> sembra essere poco sensibile in età pediatrica. In quest'ottica, pertanto, è particolarmente gradito un test come LCI che possa aiutare il clinico a capire qual è il paziente, che necessita di una maggiore aggressività terapeutica.

Fabio Majo, Roma  
(fabio.majo@opbg.net)



**Figure 2.** Correlations between the lung clearance index (LCI) z-score and (A) the respiratory domain of the Cystic Fibrosis Questionnaire Revised ( $CFQ-R_{resp}$ ) and (B) the Fibrosis Clinical Score (CFCS) and Between the forced expiratory volume in 1 s ( $FEV_1$ ) z-score and (C) the  $CFQ-R_{resp}$  (D) and the CFCS in patients with cystic fibrosis with pulmonary exacerbation (closed circles) or without pulmonary exacerbation (open circles). The vertical line represents the upper limit of normal for the LCI z-score (A and B) or the lower limit of normal for the  $FEV_1$  z-score (C and D)

## IL COMMENTO DEL METODOLOGO

L'articolo di François Vermeulen mira a sottolineare l'utilità del LCI e per questo obiettivo studia la correlazione tra il test e:

- Il valore di  $FEV_1$
- la presenza di esacerbazioni polmonari (PE) nell'anno successivo alla misurazione del LCI,
- la misura di qualità percepita ( $CFQ-R$ ) e
- l'indice clinico (CFCS).

L'articolo appare ben scritto e i risultati abbastanza netti e ben interpretabili, anche se il numero di pazienti appare piuttosto limitato.

La mia opinione è che nel momento in cui si decide di valutare un "nuovo" test (LCI) in confronto al "vecchio" ( $FEV_1$ ), lo studio della correlazione non sia lo strumento più idoneo, in quanto la presenza di correlazione tra diversi test

o tra test e malattia o condizioni cliniche, è il minimo che ci si deve aspettare: sarebbe incredibile infatti che un test che si proponga di misurare uno stato di malattia non fosse correlato almeno un po' con la malattia stessa. In parole semplici, se un test è un buon test, in presenza di "tanta" malattia si devono osservare valori del test "molto" alterati, mentre in presenza di "poca" malattia si avranno invece valori "poco" alterati. Questo considerando sia lo spettro di malattia che lo spettro di valori del test come variabili distribuite su più valori, che solo per comodità di valutazione clinica vengono poi dicotomizzati rendendo così la malattia "presente" o "assente" e il test "positivo" o "negativo".

Sembrirebbe forse più idoneo valutare i due test a confronto (LCI e  $FEV_1$ ) anche attraverso le classiche misure di validità, quali sensibilità (frequenza di test positivo in caso di malattia) e specificità (frequenza di test negativo in caso di NON malattia), oltre che di predittività positiva (frequenza di malattia in caso di test positivo) e negativa (frequenza di NON malattia in caso di test negativo).

Ho così proceduto a ricostruire il database, ricavando i valori dai grafici pubblicati (cercando ovviamente la massima precisione possibile in tale ricostruzione).



Come prima cosa, partendo dalla figura 1 e adottando le soglie di LCI e FEV<sub>1</sub> ivi riportate, ho ricostruito la seguente tabella, che riporta i numeri di pazienti con e senza PE, nelle diverse combinazioni dei due test, e le conseguenti stime di sensibilità (sens) e specificità (spec):

LCI	FEV <sub>1</sub>	PE	no PE	
+	+	10	0	10
+	-	14	28	42
-	-	2	9	11
-	+	0	0	0
		26	37	63

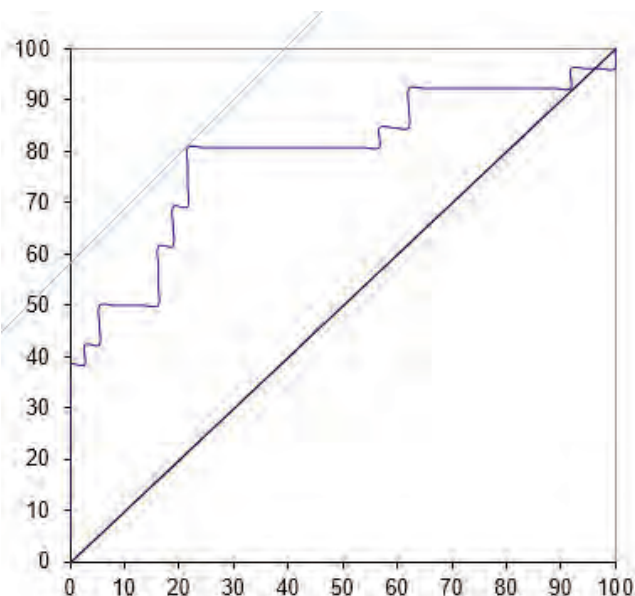
	sens	spec	Val pred pos
LCI+	0,923	0,243	0,462
FEV <sub>1</sub> +	0,385	1,000	1,000

Si trascurano gli intervalli di confidenza di sensibilità e specificità per non appesantire ulteriormente il discorso. Ricordiamo che un test molto sensibile è adatto a escludere la presenza di malattia, quando negativo, mentre un test molto specifico è adatto a confermare la presenza di malattia, quando positivo.

Successivamente ho provveduto, grazie al database ricavato, a una **ROC analysis**, che, come noto, analizza tutte le soglie possibili di un test disposto su più livelli, potendo calcolare, e apprezzare graficamente, sensibilità e specificità per ognuna di esse. Più precisamente gli assi del piano ROC rappresentano:

- in ascissa il valore (1-spec) o tasso di falsi positivi
- in ordinata il valore di sens, o tasso di veri positivi

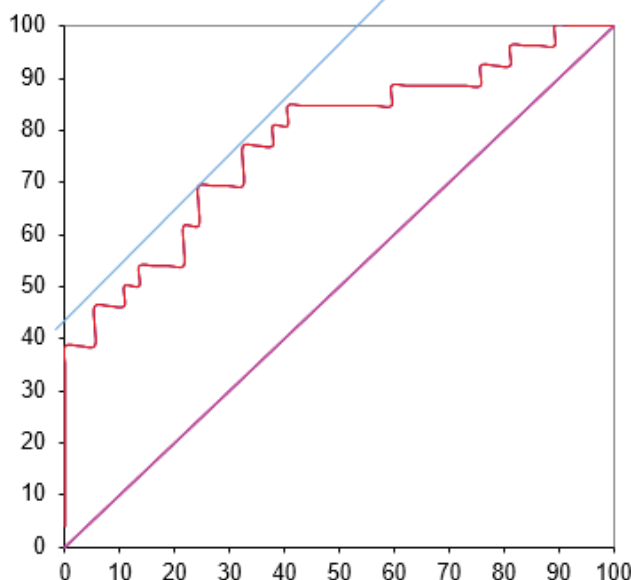
La seguente figura rappresenta la spezzata ROC relativa al test LCI nel diagnosticare PE:



Dall'analisi ROC si possono ricavare i seguenti risultati per il test LCI:

- Best cut-off (punto di massimo nord-ovest della spezzata) in corrispondenza di un valore di LCI pari a 5,9 (z-score). Questa soglia offre una sens del test pari a 80,8% e una spec pari a 78,4%. Si ricorda che il miglior cut-off è definito da quel valore che massimizza la somma sens+spec o, in altre parole, che minimizza la somma degli errori (falsi pos + falsi neg).
- L'area sotto la curva (Area under Curve, AUC), indice di validità del test (valore minimo 0,50 = test inutile; valore massimo 1,00 = test perfetto) è in questo caso = 0,793

Analogamente ho provveduto per il FEV<sub>1</sub> e il risultato è qui di seguito visibile:



Dall'analisi ROC si possono ricavare i seguenti risultati per il test FEV<sub>1</sub>:

- Best cut-off (punto di massimo nord-ovest della spezzata) in corrispondenza di un valore di LCI pari a -1 (z-score). Questa soglia offre una sens del test pari a 69,2% e una spec pari a 70,3%.
- L'AUC è in questo caso = 0,779.

Adottando queste due soglie, pari a 5,9 per LCI e -1 per FEV<sub>1</sub>, si ottengono i seguenti risultati:

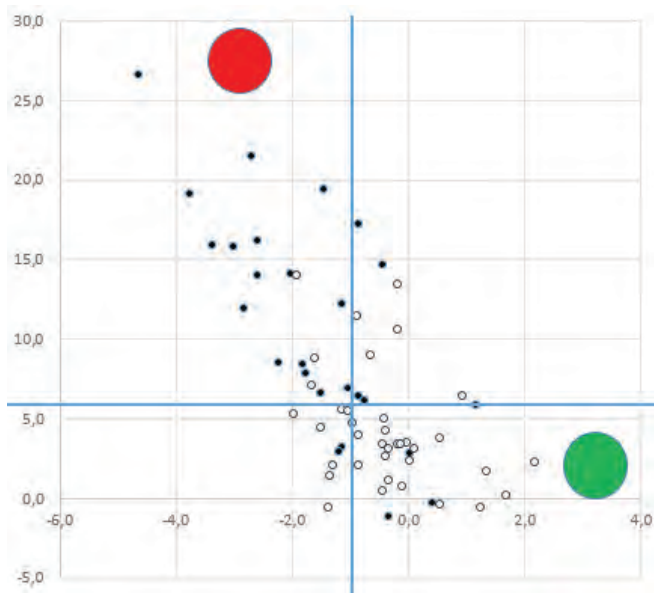
LCI	FEV <sub>1</sub>	PE	no PE	
+	+	16	3	19
+	-	5	5	10
-	-	3	21	24
-	+	2	8	10
		26	37	63

	sens	spec	Val pred pos
LCI+	0,808	0,784	0,724
FEV <sub>1</sub> +	0,692	0,703	0,621
entrambi pos	0,615	0,919	0,590

Si nota come il test LCI sia più sensibile e più specifico rispetto al FEV<sub>1</sub>.

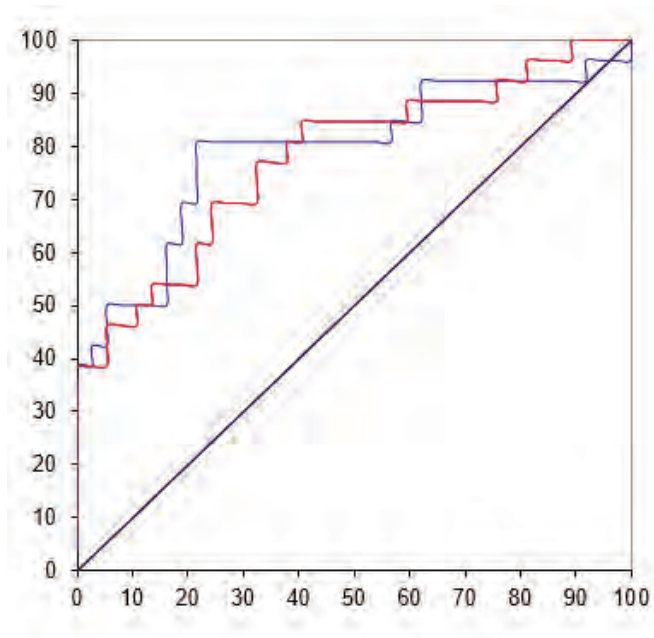


Riporto di seguito una diversa versione della figura I dell'articolo, con le nuove soglie indicate dalla ROC analysis:



FEV<sub>1</sub> (z-score) in ascissa, LCI (z-score) in ordinata. I cerchi rosso e verde ricordano rispettivamente il caso con entrambi i test positivi (quadrante in alto a sinistra, rosso) e con entrambi i test negativi (quadrante in basso a destra, verde), i cerchietti pieni raffigurano i pazienti con PE, quelli vuoti i pazienti senza PE.

Infine la figura seguente mette a confronto le due ROC (LCI in blu, FEV<sub>1</sub> in rosso):

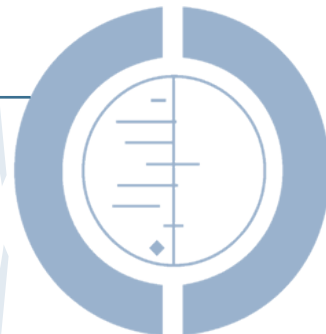


	LCI	FEV1
best cut off:	5,9	-1,0
Sn	0,808	0,692
Sp	0,784	0,703
AUC	0,793	0,779

Si nota come la validità del test LCI sia solo modestamente superiore al test FEV<sub>1</sub> nella previsione di PE in termini di AUC; va detto tuttavia che LCI può giovare di una soglia particolarmente “brillante” (5,9) in grado di massimizzarne l’efficienza. La scelta definitiva del test da adottare ricade, come ovvio, sul clinico. Nel caso il test LCI sia giudicato semplice, poco invasivo ed economico, sembrerebbe ragionevole ritenerlo superiore al FEV<sub>1</sub> nella predizione delle PE. L’esecuzione di entrambi i test non sembra offrire particolari vantaggi, soprattutto considerando che in un terzo dei casi si avranno risultati discordanti.

**Roberto Buzzetti, Bergamo**  
(robuzze@gmail.com)





## STUDI DI COMPARAZIONE DI ANTIBIOTICI INALATORI UTILIZZATI IN FIBROSI CISTICA: NON INFERIORITÀ O SUPERIORITÀ? PARTE III

Concludo la rassegna relativa all'analisi dei trial sugli antibiotici anti-*Pseudomonas* inalatori somministrati tramite DPIs nei pazienti affetti da fibrosi cistica dedicando questo numero alla colistina.

Nel 2012 è stato pubblicato un trial randomizzato (Freedom study) che ha comparato la formulazione in polvere secca di colistina (Colobreathe® DPI) con la tradizionale tobramicina per aerosol (TIS). Il trial nasce dalla necessità di verificare se la colistina in tale formulazione può essere di pari efficacia rispetto alla tobramicina inalatoria nel controllo dell'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti con fibrosi cistica. Si tratta anche in questo caso di uno studio di non inferiorità.

È un trial randomizzato in aperto, di fase III, che ha coinvolto 66 centri europei e ha arruolato 380 pazienti colonizzati cronicamente da *Pseudomonas aeruginosa*, con età  $\geq 6$  anni (età media 21 anni), FEV<sub>1</sub> compreso tra 25% e 75% e condizioni cliniche stabili, per ottenere le quali tutti i pazienti prima della randomizzazione sono stati sottoposti a 2 cicli on-off di 28 giorni con TIS. La randomizzazione è stata fatta in maniera centralizzata e ha suddiviso gli arruolati in due gruppi di trattamento: a) 1° gruppo: trattamento continuo per un periodo di 24 settimane con Colobreathe® (CDPI) alla dose di 1 capsula da 1.6625 MU 2 volte/die (187 pazienti); b) 2° gruppo: trattamento con TIS alla dose di 300 mg 2 volte/die per 28 giorni secondo schema on-off nello stesso periodo di 24 settimane (193 pazienti).

L'outcome primario di efficacia è stata considerata la variazione del FEV<sub>1</sub> % predetto alla fine delle 24 settimane di terapia rispetto al valore basale. Misure di efficacia secondarie sono state considerate: la variazione di altri parametri spirometrici, la suscettibilità di *Pseudomonas aeruginosa*, isolato da escreato verso colistina e tobramicina, la compliance ai trattamenti, gli effetti avversi, la considerazione dei trattamenti da parte dei pazienti e la loro preferenza, la qualità di vita (con score validato).

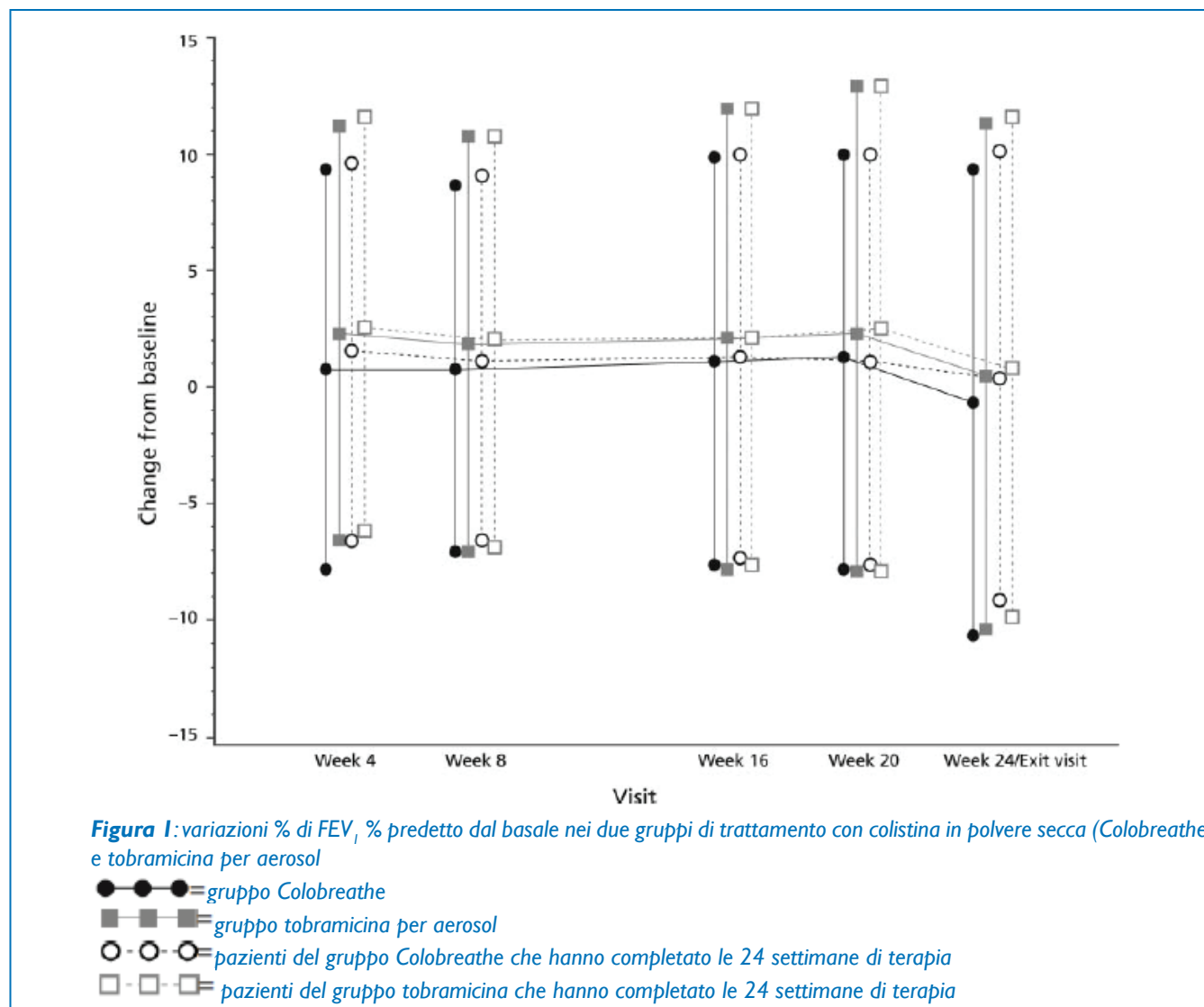
Un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% contenuto entro il -3% relativo alla variazione del FEV<sub>1</sub> dopo 24 settimane di trattamento è stato considerato come margine di non inferiorità ( $\Delta$ ) della CDPI rispetto alla TIS, e il sample size dello studio superiore a 162 pazienti per gruppo garantisce una potenza adeguata (>80%). È stata condotta un'analisi secondo "intention to treat" (ITT), inclusiva di tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una valutazione clinica nel corso dello studio (>80%) e un'analisi "per protocol" (PP), con inclusione solo dei pazienti che hanno completato lo studio (68%, rimanenti 32% persi al follow-up). La differenza

dei persi al follow-up nei due gruppi non è risultata significativa. Nell'analisi secondo ITT la variazione media del FEV<sub>1</sub> % predetto dal basale a 24 settimane è risultata +0.964% nel gruppo CDPI e +0.986% nel gruppo TIS (figura 1). La differenza media aggiustata tra i gruppi CDPI e TIS a 24 settimane è quindi -0.98% (IC al 95% -2.74%, -0.86%), mentre nell'analisi PP la differenza media aggiustata è risultata -0.56% (IC al 95% -2.71%, -1.70%). I limiti inferiori degli intervalli di confidenza al 95% contenuti entro il margine di non inferiorità prestabilito ( $\Delta=3\%$ ) confermano la non inferiorità di CDPI rispetto a TIS.

Anche per gli altri parametri spirometrici le differenze tra i trattamenti sono risultate non significative. La proporzione di pazienti dei due gruppi con resistenza alla colistina è risultata molto bassa e non è aumentata significativamente in corso di studio. Complessivamente fra i due gruppi non si sono osservate differenze significative circa la qualità di vita, ma alla settimana 24 i questionari hanno mostrato nel gruppo CDPI un trend verso un minore carico terapeutico. Il numero di pazienti con eventi avversi è stato simile nei due gruppi. Nel gruppo CDPI c'è però stata una maggiore incidenza di tosse (75% vs 43%), irritazione faringea (45% vs 28%), disgeusia (62% vs 27%). L'emottisi è stata registrata più nel gruppo CDPI (10% vs 6%). Comunque il 95% degli eventi avversi sono stati di grado lieve o lieve-moderato e si sono risolti senza sequele. L'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata più alta nel gruppo CDPI (82% vs 46%) e l'abbandono dello studio a causa di un evento avverso è risultata più alta sempre nel gruppo CDPI (9% vs 1%). Il numero di pazienti del gruppo CDPI che hanno ritenuto il device utilizzato per l'assunzione del farmaco (Turbospin) "molto facile da usare" è significativamente più alta rispetto a quelli del gruppo TIS, che hanno utilizzato l'aerosolizzatore PARI LC plus e il normale compressore (90% vs 53%,  $p<0.001$ ). Complessivamente nell'analisi secondo ITT il 65% dei pazienti ha preferito l'uso del CDPI, percentuale che aumenta all'80% nella fascia d'età 6-12 anni.

Gli autori concludono che lo studio dimostra come la colistina somministrata tramite DPI non è inferiore alla TIS nel trattamento dell'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti FC, come dimostrato dalla misurazione del FEV<sub>1</sub> dopo 24 settimane di trattamento. Siccome la TIS è efficace nel mantenimento nel tempo della funzionalità respiratoria (FEV<sub>1</sub>, predittivo di sopravvivenza) in tali pazienti, anche la CDPI potrebbe avere analogo ruolo, offrendo potenziali vantaggi quali maggiore facilità e minori tempi di somministrazione (un solo minuto contro i 20 della TIS e

i 6-7 del TOBI podhaler di cui sono 4 le capsule da assumere giornalmente), più facile portabilità del device, mancanza di necessità di pulizia degli apparecchi di somministrazione e buon profilo di sicurezza, sovrapponibile a quello della TIS, eccezion fatta per una maggiore incidenza di tosse secca, irritazione faringea e disgeusia, che sono effetti collaterali tipici delle terapie sotto forma di polvere secca, a causa della loro deposizione in orofaringe. Tali effetti avversi hanno causato nel gruppo CDPI un maggiore abbandono della terapia nel corso dello studio, anche se gli autori attribuiscono parte di tale differenza al fatto che i pazienti inclusi già erano tolleranti alla TIS, avendola utilizzata nella fase di pre-randomizzazione (questo potrebbe determinare un bias di selezione). A fronte di ciò i pazienti che sono riusciti a utilizzare la CDPI l'hanno considerata "molto facile da usare" e nella maggioranza dei casi l'hanno preferita alla TIS, soprattutto nella fascia d'età di 6-12 anni.



Si tratta di un trial randomizzato di non inferiorità; le caratteristiche di tali studi e i loro pregi e soprattutto difetti sono stati commentati nei precedenti numeri della rivista. I quattro elementi fondamentali nel presente trial per un corretto reporting di un trial di non inferiorità definiti dal CONSORT statement, possono essere così commentati:

- Il margine di non inferiorità relativo all'outcome primario è prestabilito ( $\Delta$  della variazione di FEV<sub>1</sub> dal basale = 3%) e sembra un margine razionale.
- Il calcolo della numerosità campionaria sulla base di tale differenza, sembra adeguato.
- L'intervallo di confidenza al 95% dei risultati con la specificazione del limite superiore e di quello inferiore viene riportato regolarmente.
- Gli autori includono nell'analisi statistica i persi al follow-up (analisi secondo "intention to treat"), oltre che realizzare quella "per protocol", che non li include, ottenendo risultati sovrapponibili circa l'outcome primario.

Per gli outcome secondari analizzati vengono fornite solo percentuali, senza calcolo di significatività o meno delle differenze registrate, eccezion fatta per la facilità di utilizzo, significativamente superiore nel gruppo CDPI.

Lo studio ha un metodo di randomizzazione centralizzato, anche se non perfettamente spiegato, ed è open label, cioè manca di cecità, che però sarebbe stata difficile da ottenere con diverse formulazioni dei farmaci usati. Questo può aver "falsato" alcuni dati creando bias, soprattutto quello delle valutazioni soggettive, ricavate con questionari di soddisfazione per il trattamento.

Altro importante limite dello studio è l'elevato numero complessivo di persi al follow-up, superiore al 20% (32%), equamente distribuiti nei due gruppi, anche se nel gruppo CDPI c'è un maggior numero di pazienti che abbandonano lo studio



a causa di eventi avversi da farmaco. Non viene specificato se i pazienti che hanno completato lo studio lo hanno fatto senza “deviazioni” dal protocollo (come previsto nei criteri di inclusione), cosa che avrebbe comportato la necessità di “aggiustare” l’analisi statistica per evitare bias, anche se l’analisi secondo ITT parzialmente compensa ciò. Nel parlare di *outcome* secondari gli autori citano la compliance al trattamento, ma non ne viene data una precisa definizione.

Come per lo studio EAGER anche per il Freedom si può affermare come la conduzione da un punto di vista statistico e metodologico non siano perfettamente adeguate, ci sono limiti e diversi aspetti poco chiari, non adeguatamente definiti, come messo in evidenza da successivi lavori di revisione sistematica. Con tutti i limiti del caso, lo studio mostra una sovrapponibile efficacia della CDPI rispetto alla tobramicina per aerosol sul mantenimento della funzionalità respiratoria nei pazienti colonizzati da *Pseudomonas aeruginosa* (che è un *outcome* primario). Pertanto essa si pone, accanto alla tobramicina in analogia formulazione (TOBI podhaler®) di cui si è discusso nel precedente numero della rivista, come alternativa alla classica tobramicina inalatoria nella terapia dei pazienti FC di età  $\geq 6$  anni cronicamente colonizzati da *Pseudomonas aeruginosa*, garantendo i potenziali vantaggi dell’uso delle formulazioni in polvere secca, tra cui minor tempo di somministrazione, maggiore facilità e rapidità di utilizzo, maggiore portabilità dei device, più facile manutenzione e conservazione, da cui deriva un più alto grado di preferenza e soddisfazione riferiti dai pazienti.

Anche lo studio Freedom mostra però come l’inalazione di una polvere secca non sia esente da limiti, primo fra tutti la tollerabilità. Anche questo studio è breve, andrà quindi compresa la reale tollerabilità a più lungo termine della CDPI e la sua accettabilità da parte dei pazienti. Andrà altresì confermata in un periodo più lungo la reale equivalenza con le due formulazioni di tobramicina (secca e per aerosol), rispettando le linee guida EMA (European Medicines Agency) per i trial clinici, cosa non fatta dallo studio Freedom. Se questo abbia o meno un impatto sui risultati ottenuti non è possibile stabilirlo. Esse raccomandano l’esecuzione di trial di durata  $\geq 12$  mesi, considerando come *outcome* primario il FEV<sub>1</sub> e associandovi sempre la valutazione delle riacutizzazioni respiratorie, essendo il FEV<sub>1</sub> solo un surrogato della mortalità (con cui correla). Anche per la CDPI si dovrebbero associare valutazioni farmacoeconomiche in modo da poter trarre dati più certi sul rapporto costo/efficacia relativo al suo uso.

Le conclusioni dell’articolo non sono diverse rispetto a quanto definito per la tobramicina nel precedente articolo e secondo quanto concluso da una recente revisione sistematica:

- *la colistina in polvere secca è una nuova e possibile opzione a disposizione di medici e pazienti, che potrebbe offrire vantaggi in termini di aderenza alle terapie, da cui potrebbero derivare nel lungo periodo anche vantaggi sugli outcome clinici. Tutto questo va indagato con trial clinici che valutino anche gli effetti avversi, visto che un’eventuale minore tollerabilità del farmaco sotto forma di polvere secca ne potrebbe limitare l’utilizzo, come suggerito dall’alto tasso di abbandono dello studio nel braccio CDPI dello studio Freedom*
- *l’evidenza che la colistina in polvere secca funzioni alla pari della formulazione per aerosol e alla pari della tobramicina per aerosol è ancora molto scarsa, a causa*

*dei dati limitati. Ulteriori studi di fase III e fase IV sono necessarie per dimostrare la sua non-inferiorità a lungo termine su outcome clinici primari*

- *ancora ci sono notevoli incertezze circa un effettivo buon rapporto costo/beneficio di tale formulazione per i sistemi sanitari nazionali.*

**G. Vieni, U.O. di Pediatria, Ospedale “S. Maria delle Croci”, Ravenna**

#### Riferimenti bibliografici

1. Schuster A, Haliburn C, Doring G, et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013; 68:344-350
2. Davies JC, Hall P, Francis J, et al. A dry powder formulation of colistimethate sodium is safe and well tolerated in adults and children with CF. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38 (Suppl 27):283.
3. Uttley L, Harnan S, Cantrell A, et al. Systematic review of the dry powder inhalers colistimethate sodium and tobramycin in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22:476-486
4. Uttley L, Tappenden P. Dry powder inhalers in cystic fibrosis: same old drugs but different benefits? *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:607-12
5. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials – An extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295:1152-60
6. Le Henaff A, Giraudeau B, Baron G, et al. Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006; 295:1147-51



# NOVITÀ DALLA SIFC

## UN NUOVO SITO WEB DELLA SIFC

**L'**ormai diffusa "trasportabilità" di internet attraverso smartphone, tablet o netbook permette una consultazione rapida e frequente dei siti web, che hanno iniziato quindi a trasformarsi per diventare più dinamici ed interattivi con l'utente rispetto al passato. L'integrazione dei siti stessi con le possibilità offerte dai social network, inoltre, ne potenzia le capacità comunicative permettendo di implementare lo scambio di informazioni, e quindi il team work, in maniera molto efficace.

Il rinnovamento del sito web della SIFC ([www.sifc.it](http://www.sifc.it)) scaturisce pertanto dalla necessità di adeguarsi alle progressive modifiche delle modalità comunicative favorite dalla attuale tecnologia. I contenuti principali del sito e la loro organizzazione sono rimasti sostanzialmente invariati rispetto alla versione precedente; nel sito sono infatti presenti informazioni sulla Società scientifica (sede, organigramma, statuto, etc) e diverso materiale rivolto sia al personale sanitario che ai pazienti. In particolare per questi ultimi sono disponibili le informazioni principali per contattare i Centri di cura per la Fibrosi Cistica in Italia, oltre ad una specifica sezione con documenti di divulgazione, link utili ed altro. Per il personale sanitario, invece, è presente una sezione "Formazione" che contiene interessanti dati di letteratura ed informazioni su corsi e congressi. Infine il sito contiene ancora l'archivio con tutti i numeri della rivista Orizzonti FC ed il link al Cystic Fibrosis Database. Tutti questi contenuti sono liberamente consultabili da tutti senza necessità d'iscrizione o autenticazione. Esiste inoltre, un'area riservata per i soci SIFC che contiene materiale operativo per i gruppi professionali e per i gruppi di lavoro o materiale riservato della Società. Le credenziali di accesso a questa re-pository di contenuti, già inviate tramite mail a tutti i Soci, saranno fornite ai nuovi membri al momento dell'iscrizione alla Società scientifica. Le principali novità introdotte

dall'aggiornamento del sito risiedono, però, nelle potenzialità comunicative e collaborative che lo stesso offre.

Il nuovo sito della SIFC, infatti, è ideato per essere una piattaforma, che mira a favorire la creazione di una community virtuale e che agevola il lavoro di gruppo mirato alla ricerca in Fibrosi Cistica.

La pagina principale del sito si presenta come un muro di contenuti etichettati con un colore specifico in base alla tipologia. I singoli elementi scorrono ogni volta che, con una cadenza almeno quindicinale, il sito viene aggiornato per riportare notizie di rilievo per la comunità FC (ricerca, eventi, documenti etc). Analogamente a quanto è stato recentemente introdotto anche in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), ogni elemento ha la possibilità di essere commentato previa una rapida autenticazione, allo scopo di stimolare la discussione scientifica nella comunità e la periodica frequentazione del sito stesso.

Allo scopo di agevolare ulteriormente lo svilupparsi del lavoro di gruppo è stata inserita una specifica sezione "network". In questo spazio possono essere trovate pagine dedicate ai gruppi professionali e gruppi di lavoro in cui gli stessi

possono descrivere i propri progetti di ricerca ispirando la multidisciplinarietà e la traslationalità degli approcci di ricerca. All'interno della sezione "network", infine, è presente un collegamento ad un'area di lavoro che si chiama Trello. Quest'ultimo ([www.trello.com](http://www.trello.com)) è uno strumento di collaborazione creato per favorire la comunicazione nell'ambito dello sviluppo di un progetto. Trello permette sostanzialmente di avere una rapida visione d'insieme di un progetto e favorisce il processo comunicativo sostituendosi alle mailing list. Il sito è stato lanciato intorno alla metà di Gennaio e, da allora, riceve circa 100 accessi al giorno, con un trend in continuo aumento. Tali accessi sono omogeneamente distribuiti in Italia e rispecchiano la distribuzione dei Centri di Cura per la Fibrosi Cistica in Italia. Esistono ancora diverse possibilità che il sito web può offrire (in particolare corsi FAD, podcast da congressi o casi clinici interattivi) e che saranno valutate come eventuali futuri aggiornamenti del sito.

**Fabio Majo, Donatello Salvatore**  
 ([fabio.majo@opbg.net](mailto:fabio.majo@opbg.net))  
 ([donatello.salvatore@libero.it](mailto:donatello.salvatore@libero.it))



<http://www.fibrosicisticaricercailo.com/>

The screenshot shows the website's header with the logo 'ffc Industry Liaison Office' and navigation links: HOME, NEWS & MEDIA, AVAILABLE TECHNOLOGIES, FAQ, USEFUL LINKS, CONTACT US. There are also social media icons for Facebook and Twitter.

**ILO – Industry Liaison Office for the Italian Cystic Fibrosis Foundation**

The Italian Cystic Fibrosis Foundation (FFC), together with Zebra Ventures srl, have implemented an "Industry Liaison Office" (ILO), a new technology transfer service open to all FFC-funded scientists with the aim of promoting and supporting the valorization of new technologies and scientific results obtained in cystic fibrosis research, from patenting to partnering with industry, in order to bring new therapies and treatments to patients.

ILO has been conceived and is managed by Zebra Ventures srl (www.twozebras.com), a Milan based consultancy firm with extensive experience in intellectual property management, technology transfer and business development in life sciences with a broad network in academia, not for profit organizations and industry.

The Industry Liaison Office is responsible for the valorization of research and knowledge developed by the FFC-funded researchers, faculty, staff and graduate students.

ILO's mission is to protect scientific results and generate intellectual property whenever appropriate. ILO facilitates licensing of such rights to pharmaceutical and biotechnology industry, in order to facilitate the transition to the drug development stage, with the goal of providing patients with more therapeutic options.

ILO strives to increase awareness among FFC-funded scientists of the technology transfer process as a basis to establish successful collaborations with the industry.

The ILO is funded by the FFC as well as through individual and corporate donations.

**ILO works with FFC funded scientists and with external sponsors**

ACTIVITIES FOR THE FFC AND FUNDED SCIENTISTS INCLUDE PATENTING AND LICENSING / RESEARCH VALORIZATION:

1. Monitor progress and results of ongoing projects through discussions with scientists and review of manuscripts and scientific articles in order to identify potentially interesting results to be protected and transferred to industry for future development.
2. Assist FFC-funded scientists through the valorization process, support in the interaction with patent attorneys, scout of possible industrial partners and support in contract negotiations
3. Reach out to Technology Transfer Offices, or equivalent administrative offices, within the grantees' institutions in order to exploit synergies and increase the likelihood of success.

ACTIVITIES FOR SPONSORS:

1. Build and maintain a database of key projects and academic stakeholders and facilitate a dialogue between scientists and the

**For Companies**

In these pages you can find out:

- most recent advancements in CF research
- how to make donations and become an ILO benefactor
- adopt a project
- advertise new opportunities for research in cystic fibrosis

**For Scientists**

In these pages you can:

- consult job offers, research exchanges with industry
- find scientific events and courses related to cystic fibrosis
- subscribe to the mailing list and receive updates and new opportunities for collaborations with industry

**Sponsors**

- Benefactor
- Patron

La Fondazione Italiana per la ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC), insieme a Zebra Ventures srl, hanno messo in atto un "Industry Liaison Office" (ILO), un nuovo servizio di trasferimento di tecnologia aperta a tutti con l'obiettivo di promuovere e sostenere la valorizzazione di nuove tecnologie e dei risultati scientifici ottenuti nel campo della ricerca sulla fibrosi cistica, nell'ambito delle collaborazioni con l'industria, al fine di portare nuove terapie per i pazienti. Molto interessanti le newsletter, che fanno anche il punto generale, in giro per il mondo, delle terapie sperimentali che, in diverse fasi, stanno progredendo per una cura della FC, che offrono anche interessanti link a review a metà strada tra l'informazione scientifica e quella economica [http://jmp.na.bdvision.ipreo.com/NSightWeb\\_v2.00/Handlers/Document.ashx?i=ae9c56ff1bcb4b31b14d7406e2bc9556](http://jmp.na.bdvision.ipreo.com/NSightWeb_v2.00/Handlers/Document.ashx?i=ae9c56ff1bcb4b31b14d7406e2bc9556)



<http://cysticfibrosisnewstoday.com/>

**CYSTIC FIBROSIS NEWS TODAY**

Search Cystic Fibrosis News Today

HOME | CF OVERVIEW | CATEGORIES | CLINICAL TRIALS | ABOUT US | CONTACT | FOLLOW

838 Shares

Adult CF Patients Infected With Specific Bacteria Revealed To Have Milder Lung Disease

Cystic Fibrosis Therapy Developer Announces Initial Public Offering

Laurent Pharmaceuticals Announces Positive Data from Recent Phase 1 Cystic Fibrosis Trial

Pulmatrix Announces Experimental Inhaled Anti-Fungal Therapy for Cystic Fibrosis

Has Tuberculosis Contributed to the Global Rates of Cystic Fibrosis?

**LIFE UNTETHERED** | Learn More → | **AffloVest** by International Biophysics

**BREAKING NEWS** | Adult CF Patients Infected With Specific Bacteria Revealed To Have Milder Lung Disease | JUNE 24TH, 2015

**MUST READS**

Jennifer's Story: A Life of Beauty and Loss in Facing Cystic Fibrosis

**LEARN ABOUT CF NEWS TODAY'S NEW CLINICAL TRIAL**

Questo sito si descrive così: Cystic Fibrosis News Today is the only digital news publication that is dedicated to covering the science, research, and clinical news as it relates to the disease — fulfilling a major unmet need in the medical/healthcare news sector. Molto colorato e vivace, anche qui troviamo un discreto mix fra informazione diretta al grande pubblico ed informazione scientifica.

# MEDICINA, CULTURA ED ARTE



## LA MEMBRANA AMNIOTICA NELLA MEDICINA E NEL FOLKLORE (PRIMA PARTE)

“Nato con la camicia”: quante volte avremo sentito dire questa espressione. Di solito si riferisce ad una persona molto fortunata, baciata dagli dei si sarebbe detto in tempi più antichi. Ma da dove viene questo modo di dire? La sua origine si deve far risalire al momento della nascita di un bambino con le membrane amniotiche avvolte attorno al capo nella gran parte dei casi, oppure attorno al corpo. Il bambino che nasceva avvolto in una specie di sacco, la membrana amniotica appunto, era considerato diverso dagli altri, e caro agli dèi. L'evento veniva interpretato con benevolenza, anzi come segno di vita fortunata e segno di capacità divinatorie.

Nell'antica Roma, le levatrici trafugavano le membrane per poi venderle agli avvocati. Questi ultimi credevano che il possesso di un amuleto del genere desse loro grande eloquenza e gli consentisse di vincere tutte le cause. La stessa superstizione apparve anche in Islanda, Danimarca, Inghilterra ed altrove in Europa (Forbes 1953: 500-501). In seguito si è arrivati a vedere nel fenomeno un intervento divino: in Francia si credeva che un bambino nato con l'amnio era destinato dalla Provvidenza a entrare in un monastero o in un convento. In Austria, se un ragazzo portava l'amnio con sé tra i suoi vestiti poteva diventare arcivescovo (Forbes 1953: 498). Questa abitudine sembra non sia scomparsa del tutto in Francia, mentre gli inglesi, sempre molto pratici, misero l'amnio in vendita, con inserzioni sui giornali o con manifesti. In Inghilterra tali annunci apparvero almeno fino alla Prima Guerra Mondiale ed erano destinati a coloro che venivano chiamati in guerra; in particolare gli annunci riguardavano i capitani di vascelli ed i marinai (Forbes 1953: 502). Il sacco amniotico (“The Caul” in inglese) tolto dalla testa di un neonato fungeva infatti da protezione contro l'annegamento e avrebbe portato fortuna a chi lo portava con sé. Evidentemente, tale pratica era così comune in epoca vittoriana che Charles Dickens parlò di essa in *David Copperfield*: «Sono nato con la camicia, che venne messa in vendita sui giornali al modico prezzo di quindici ghinee. Non so se chi andava per mare in quel momento fosse a corto di denaro, o di fede, e preferisse un salvagente di sughero; so solo che ci fu una un'unica offerta, da parte di un avvocato che aveva a che fare con un'agenzia di cambio [...]». Dieci anni dopo, l'amnio venne messo in premio in una lotteria di campagna e fu vinto da una vecchia signora che poi morì «trionfalmente nel suo letto a novantadue anni, senza affogare...» (Dickens 2003: 5-6).

Queste brevi notazioni suggeriscono che la camicia avesse delle proprietà taumaturgiche e mediche. Come vedremo, molte sono infatti le applicazioni terapeutiche della membrana amniotica prima e poi delle singole cellule che da essa si possono estrarre. Eppure, come le due facce di una medaglia, il sacco amniotico è stato visto come un portato del demonio, o sotto forma di strega oppure di vampiro. Venne usato come talismano benefico e come componente delle pozioni delle streghe. Del resto, lo stesso termine *pharmakon* nella medicina antica greca, almeno fino a Galeno, era usato per indicare sia il veleno sia l'antidoto o addirittura un medicamento.

### Il lato buono della membrana amniotica

I bambini che nascono “vestiti” hanno come una maschera che copre loro il viso e la testa alla nascita. La camicia (detta anche “velo” o “velo della Madonna”) non sono altro che le membrane (amnios e corion) che si sviluppano durante la gravidanza. Più frequentemente è solo l'amnios che rimane aderente al corpicino del neonato e sembra che lo vesta. Quando un bambino nasceva vestito, si credeva che possedesse determinate virtù, per esempio quella di guarire: «si provvedeva immediatamente a rompere il sacco perché il piccolo potesse tirar fuori la testa e respirare, e poi prima ancora di vedere se era maschio o femmina lo si investiva del potere di segnare questa o quella malattia: il che avveniva a volte attraverso un piccolo rito che consisteva nel pronunciare certe formule e preghiere, dopo aver messo in mano al neonato un oggetto che simboleggiava la malattia che si voleva che curasse: un carbone per il fuoco di S. Antonio, un baco da seta per i vermi e così via. Parole e segno venivano poi insegnati al bambino appena era in grado di capire» (Giovetti 1998: 103-104).

Van der Spiegel, un anatomista belga del XVII secolo, scrive che la membrana amniotica: «può essere drappeggiata parzialmente o completamente intorno al capo, così che nel maschio essa può essere chiamato elmetto [galea] dalle ostetriche tedesche, o nella femmina, come dicono gli Italiani, un filetto [vitta] o camicia [indusium o camisia]» (A. Spigelius, *De formato foetu*. Patauii, de Martinis & Pasquatium, 1626, p. 10. Citato in Forbes 1952: 496).

<sup>1</sup> Cfr. Katanis T. *Medicina e filosofia in Marsilio Ficino*. Roma, Edizioni di Storia e Letteratura, 2007, pp. 9-10; L. Sterpellone. *La Medicina greca*. Novartis Edizioni, 1998, p. 74.



**Figura 1.** Come si immaginava l'essere nati con la "camicia" nel XVI secolo. Tratto da C. Gemma, *De natura divinis characterismis Antverpia, Christophorus Plantinus, 1575. Lib. I, Cap. VI, pp. 88-89.* Da Forbes 1952: 496.

Nei tempi andati, dopo la nascita, il bambino veniva battezzato con accanto la "camicia" con la quale era nato. Il velo veniva attentamente rimosso e mantenuto come un talismano protettivo. Questi bambini si mettevano la "camicia" al collo come una cordicella, per non perdere le virtù che ne derivavano (Sterpellone 2007: 12-13). «lo portava quella mia camisciola al collo sempre, ma la persi, e dipoi che la

perdei...» (Ginzburg 1996: 94).

Nascere con il velo è un evento molto raro e per tale motivo il neonato sarà trattato con molto riguardo e, in alcune culture, anche temuto. Non sembra che ci sia una diversa incidenza tra i sessi, né che l'appartenenza ad un certo cetto sociale o ad un particolare gruppo religioso o etnico sia correlata con questo tipo di nascita. E neppure pare che la locazione geografica sia importante. Mentre la rottura prematura delle membrane accade in circa l'1% delle gravidanze, ed è la causa più importante delle nascite pretermine, la ritenzione di un sacco gestazionale intatto al momento del parto è una rara evenienza. In casi estremamente rari, il sacco amniotico può rinchiudere completamente il neonato. Si parla allora di nascita "en caul", da non confondere con la nascita con la "camicia". In questo caso il sacco non si rompe ed il liquido amniotico non viene rilasciato fino a che il feto è fuori della madre. L'incidenza delle nascite in "en caul" è di circa di 1 su 80.000 ma non ci sono studi definitivi per quanto riguarda l'area geografica o popolazioni. La rarità della nascita con la "camicia", associata al simbolismo acquoreo del fluido amniotico, potrebbe aver portato alla credenza che sia il bambino stesso sia coloro che portavano la "camicia" come talismano erano protetti dall'annegamento, in particolare nel folklore inglese.

È stato suggerito che una delle ragioni per cui coloro che nascono con il velo sono tenuti in grande stima è che il tempo ed il luogo di una simile nascita possano essere predetti. Inoltre, talvolta ciò che rimane del "velo" intorno al capo forma come una coroncina. In alcune culture colui



**Figure 2.** Nascita "en caul". Da Prabakar C. & Nimaroff M.L. "American Journal of Obstetrics & Gynecology", vol. 207, no. 1, 2012, p. 80.e1.





che nasce con il “velo” era considerato un re proprio per la natura predittiva della sua nascita e perché si credeva che avrebbe avuto peculiari qualità di leadership.<sup>5</sup> Alcuni gruppi buddisti cercano coloro che nascono con il “velo” in modo da allevarli come possibili Dalai Lama. Portare la “camicia” al collo ricorda un altro modo di guarire: nel Medioevo i re dotati di proprietà curative mettevano una medaglia d’oro al collo che volevano curare da varie malattie, e dalla scrofola in particolare (Bloch 1973: 29).

La relazione tra essere nati con la camicia e la regalità è raccontata in una favola dei fratelli Grimm “I tre capelli d’oro del diavolo”:

«C’era una volta una povera donna che diede alla luce un maschietto: e perché il neonato aveva indosso la tunica della fortuna, gli predissero che a quattordici anni avrebbe sposato la figlia del re. Ed ecco, subito dopo, il re giunse nel villaggio, e nessuno sapeva che era il re; e quando domandò alla gente che novità ci fossero, gli risposero: “In questi giorni è nato un bambino con la tunica della fortuna; uno così avrà fortuna, qualunque cosa faccia. Gli hanno anche predetto che a quattordici anni sposerà la figlia del re”. Il re, che aveva un cuore malvagio, s’indignò della predizione; andò dai genitori, fingendosi tutto benevolo, e disse: “Povera gente, lasciatemi il vostro bambino; ne avrò cura”. Dapprima rifiutarono, ma

siccome lo sconosciuto offriva oro in quantità, pensarono: “È un figlio della fortuna, sarà per il suo meglio”. E finirono con l’acconsentire e gli diedero il bambino» (Grimm 1951: 106). Ne va da sé, come si può immaginare, che il giovane sposerà proprio la figlia del re, non dopo però essersi salvato dal tentativo di annegarlo da parte del re dopo che questi lo ebbe lanciato in un fiume chiuso in una scatola.

Si pensa che i nati con la “camicia” o il “velo” avessero abilità speciali come essere chiaroveggenti (in luoghi lontani geograficamente tra loro come l’Islanda, le isole vicino alla Nuova Guinea, e le montagne del Kentucky), e fossero protetti dalla stregoneria, dagli spiriti malvagi e dai demoni (Forbes 1953: 499). Poiché essi vedono dietro il velo si crede che abbiano la “seconda vista” (cioè possono vedere gli spiriti)<sup>6</sup> e che pertanto siano abili di predire il futuro. D’altronde ad essi si dava grande credito in materia di giudizio e leadership e pertanto venivano rispettati da molte culture. E inoltre avevano fortuna. Nella tradizione folklorica islandese, si credeva che ad un bambino nato con il “velo” sul volto si associava uno spirito guardiano chiamato fylgia. Questo spirito può prendere molte forme dopo la nascita, come quelle di un animale o di un oggetto inanimato (un mantello) o le fogge di un altro essere umano, e spesso aiuta il protetto avvertendolo contro potenziali pericoli.<sup>7</sup>

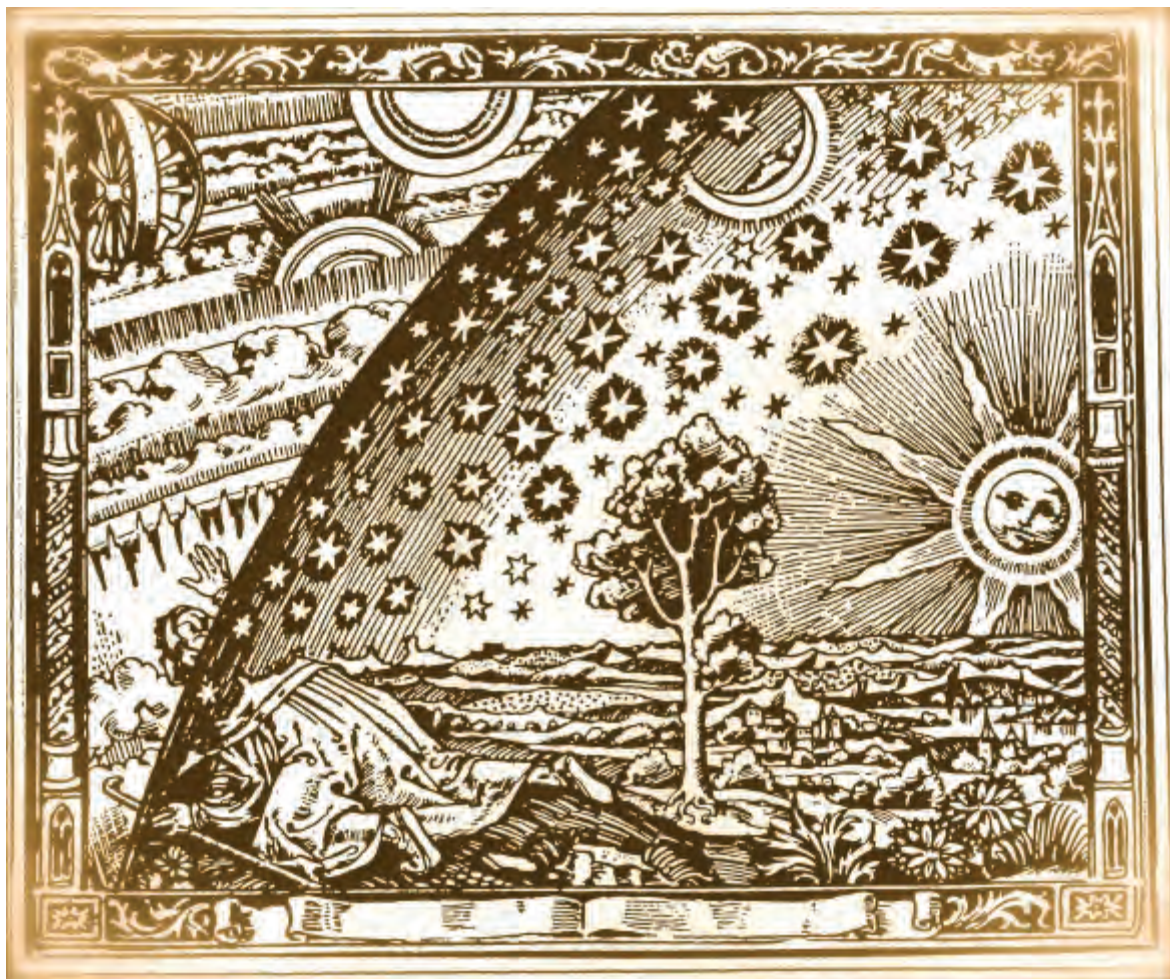


Figura 3. La seconda nascita: rompere il velo della vita per conoscere le Leggi della creazione (da una vecchia incisione cabalistica).

<sup>5</sup> La Regina Caterina di Svezia nacque con la camicia. “Era nata con la camicia, ricordava, con solo il viso, le braccia e le gambe libere” ed era stata scambiata per un maschio, ricorda A. Foa in *Eretici. Storie di streghe, ebrei e convertiti*, Bologna, Il Mulino, 2004, pag. 104.

<sup>6</sup> Richardson R. *Copperfield's caul*. “The Lancet”, vol. 359, 2002, p. 2209.

<sup>7</sup> Armstrong T. *Development and its Connection to Human Potential After Birth*. “Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Health”, vol. 14, no. 3-4, Spring/Summer 2000, p. 294.

### Il lato oscuro della membrana amniotica

All'inizio, però, i nati con la camicia erano temuti e vi furono molti tentativi di ucciderli. Alcuni li temevano perché li vedevano come messaggeri di una forza superiore mandati per guidare il genere umano nella sua evoluzione spirituale. Infatti, nei tempi antichi li si teneva in grande considerazione per il loro sapere come preti o insegnanti, molto tempo prima che l'idea del sacerdote religioso fosse un'idea accettata come oggi.

Nel folklore slavo i nati con la "camicia" sono assimilati ai vampiri. In Polonia, i sepolti con il teschio rimosso e posto tra le gambe si crede che siano non-morti e che siano nati con il "velo", un segno del loro destino di vampiri o vjesci. Secondo alcune leggende, se un nascituro si presenta con la membrana amniotica ancora avvolta attorno al capo, sicuramente da adulto diventerà un vampiro. Per scongiurare questo evento la membrana doveva subire un rito particolare, ovvero si lasciava essiccare, si riduceva in polvere e quindi si dava in pasto al bambino al suo settimo compleanno (Bane 2010: 146). Del resto, il vampiro è un revenant (dal latino "reveniens", che a sua volta deriva dal verbo "revenio", cioè "ritornare"), quindi un "morto che ritorna". Secondo alcune fonti esisteva un nesso anche fra il ritorno alla vita come revenant e l'essere "nato con la camicia". Quest'ultimo stato permette di avere una "seconda vista" ovvero di vedere dei revenant come nel caso di due sorelle, entrambe nate con il "velo" che vedono il fantasma di un cavallo ("ghost horse"). Si racconta che se il "velo" viene tolto dalla fronte verso il collo le persone sono dotate di questa proprietà, se viene tolto al contrario no.<sup>8</sup>

I vampiri romeni sono conosciuti come moroi (dalla parola romena "mort" che significa "morto" o dalla parola slava che significa "incubo") e strigoi, che possono essere sia viventi o morti. In Romania, una persona nata con la "camicia", con un capezzolo in più, con la coda oppure con capelli in sedi anatomiche non appropriate era destinata a diventare un vampiro (Créméné 1981: 37-38). Alcune cause comuni di vampirismo nel folklore slavo comprendono, tra le altre, essere nato con il "velo" o con i denti o con la coda, o l'essere stato concepito in certi giorni (Burkhardt 1966: 225).

Assimilati in seguito agli stregoni ed alle streghe sono i benandanti, gli adepti di una setta sparsi in tutto il Friuli, soprattutto orientale, che fanno la loro comparsa nel '500 e subiscono una sorta di damnatio memoriae nel '600. Secondo le testimonianze dei processi raccolti dallo Ginzburg, i benandanti vanno "in spirito", lasciato il corpo, ad un incontro segreto con le streghe; ivi combattono con canne di finocchio le streghe che invece usano canne di sorgo, una sorta di battaglia per la fertilità: se vincono i benandanti ci sarà fertilità nei campi, se vincono le streghe ci sarà carestia. Una caratteristica dei benandanti è quella di essere legati da un elemento comune: l'esser nati con la "camicia", cioè involti nella membrana amniotica. L'esser nato con la "camicia" o possederla equivale ad essere predestinati alla "professione" di benandanti. Che i bambini nati con la "camicia" fossero

condannati a divenir addirittura stregoni era tradizione viva nel folklore di molte parti d'Italia, compresi il Friuli e l'Istria (Ginzburg 1996: 24-25). A quest'oggetto (la "camicia", o "seconda") risultano connesse, in una serie di testimonianze sincrone soprattutto di ambiente friulano, varie superstizioni: essa protegge i soldati dai colpi, allontana i nemici, aiuta persino gli avvocati a vincere le cause (Ginzburg 1996: 23). In un processo celebrato a Feltre nel 1588 si parla di una donna, sospettata di stregoneria, che «haveva una camisuola benedetta, la qual portava suo marito, et che haveva virtù contra li nemici, che l'homo non potesse essere offeso da loro, et che ha potuto haver per essa 25 ducati, et non l'ha voltura dare, ne venderla...» (Ginzburg 1996: 23, nota 2)<sup>9</sup>. La stessa credenza è testimoniata in processi friulani posteriori: così il 25 dicembre 1647, due donne di Udine sono processate dal Sant'Uffizio per aver posto sotto l'altare di una chiesa una «camisiutta» per farvi dir sopra alcune messe e poi inviarla a un giovane che era alla guerra, in modo da assicurarli l'invulnerabilità (Ginzburg 24, nota 2)<sup>10</sup>.



Figura 4. Il sabba delle streghe. Incisione su legno di Hans Baldung Grien o Grün (c. 1484/85 –1545) del 1510 che raffigura la tradizionale visione notturna della preparazione delle pozioni. In questa categoria ricadranno anche i Benandanti.<sup>11</sup>

<sup>8</sup> *Keystone Folklore Quarterly*, Henry H. Glassie III editor, Pennsylvania Folklore Society, vol. XIV, no. 1, Spring 1969, p. 13 e p. 38.

<sup>9</sup> *Archivio di Stato di Venezia*, S. Uffizio, b. 61, proc. Contro Elena Cumana.

<sup>10</sup> *Archivio della Curia Arcivescovile di Udine*, S. Uffizio, «Anno integro 1647 explicit pm millenarium a n. 983 usque ad 1000», n. 1000.

<sup>11</sup> Si veda Parchin S., *Sacred and Profane: Christian Imagery and Witchcraft in Prints by Hans Baldung Grien*, [http://arthistory.about.com/od/namesg/ll/bl\\_grien.htm](http://arthistory.about.com/od/namesg/ll/bl_grien.htm).



L'amnio era inoltre usato dalle streghe per preparare la cosiddetta "carta vergine" che veniva impiegata in incanti di vario genere (Ginzburg 1996: 24, nota 2)<sup>12</sup>. Agli inizi del 1600 Louise Bourgeois, nota levatrice della corte del sovrano di Francia, così scriveva in un testo di ostetricia (destinato alla figlia): « Ne retenes jamais la membrane amnios (dit la coiffe de l'enfant, de laquelle aucuns enfans viennent couverts la teste & les epaules) d'autant que les sourciers s'en seruent », come a dire, non conservare mai l'amnio in quanto potrebbe essere preda delle streghe. E una tale pratica è inoltre suggerita da Robert Burton nella sua *Anatomia della Melanconia*: una lista di ingredienti per le pozioni di amore o "filtri" comprendeva polvere di cuore di colomba, la corda a cui è stato impiccato un uomo, lingue di vipere e «il mantello entro cui gli infanti sono avvolti al momento della nascita». Sono molti gli esempi che permettono ad una ragazza che porta l'amnio di attrarre un ragazzo e di farlo innamorare di lei (Forbes 1953: 500).

Vedremo l'uso medicinale che veniva fatto del "velo" da alcune streghe siciliane durante l'Inquisizione e l'utilizzo moderno delle membrane amniotiche in diversi campi della medicina e chirurgia.

**Massimo Conese, Università di Foggia**  
([m.conese@unifg.it](mailto:m.conese@unifg.it))

### Riferimenti bibliografici

- Bane T. (2010). *Encyclopedia of Vampire Mythology*. Jefferson, North Carolina, and London: McFarland & Company, Inc., Publishers
- Bloch M. (1973). *I re taumaturghi*. Torino: Giulio Einaudi editore
- Burkhardt D. (1966). *Vampirglaube und Vampirsage auf dem Balkan. Beiträge zur Südosteuropa-Forschung: Anlässlich des I. Internationalen Balkanologenkongresses in Sofia*. Munich: Rudolf Trofenik
- Créméné A. (1981). *La mythologie du vampire en Roumanie*. Monaco: Rocher
- Dickens C. (2003 [1850]). *David Copperfield*. Roma: Gruppo Editoriale L'Espresso
- Forbes R. (1953). *The Social History of the Caul*. "The Yale Journal of Biology and Medicine", vol. 25, pp. 495-508
- Ginzburg C. (1996 e 2002). *I benandanti. Stregoneria e culti agrari tra Cinquecento e Seicento*. Torino: Giulio Einaudi editore
- Giovetti P. (1994). *I guaritori di campagna. Tra magia e medicina*. Roma: Edizioni Mediterranee
- Grimm J. & W. (1951 [1812-1815]). *Le fiabe del focolare*. Torino: Giulio Einaudi editore
- Sterpellone L. (2007). *Nati con la camicia. Storie curiose della Medicina*. Torino, Società Editrice Internazionale

<sup>12</sup> Cfr. P. Grillando, *Tractatus duo: unus De sortilegiis d. Pauli Grillandi Castellionis, iureconsulti florentinii excellentissimi . . . alter De Lamiis*. Francoforti ad Moenum: Martinum Lechlerum, 1592, pp. 33-34.



## MEDICINA, CULTURA ED ARTE

### “LA SANITÀ NEGLI ANNI DELLA GRANDE GUERRA” SUGGERZIONI DA UN’INSOLITA MOSTRA ITINERANTE.

Il centenario della prima guerra mondiale è l’occasione per mostre, manifestazioni e dibattiti che continueranno per tutto il 2015, interessando per lo più l’arco alpino dal Trentino al Friuli, terre di guerra e di memorie che hanno percorso le generazioni e la storia delle comunità. Quella che vorrei presentare è però una piccola mostra, che ha, a mio avviso, alcuni pregi. Primo fra tutti quello della sobrietà, nei costi, che ammontano a poche centinaia di euro, ma anche nella scelta dei materiali e dei testi e poi nell’insolita collocazione, perché non sta in un museo ma è una mostra itinerante che è possibile incontrare negli ospedali del Trentino. Si propone a chi transita o entra in ospedale, come occasione informativa piuttosto che come esposizione di cimeli ed è presentata in una guida dal titolo: **“La Sanità negli anni della grande guerra - Guida alla mostra itinerante allestita in occasione del ventennale di fondazione dell’Azienda provinciale per i servizi sanitari”**. Un percorso per una ricorrenza parallela, ci dice la Curatrice della mostra, a cui hanno dato il loro contributo il dott. Luca Girotto, medico ed odontoiatra, che ha fornito anche una parte importante dei materiali e della documentazione e poi l’Archivio di Stato di Trento, l’Archivio storico del comune di Trento, la Fondazione Museo storico del Trentino ed il Museo storico italiano della grande guerra di Rovereto.

Alla dott.ssa Anna Guastalla dell’APSS di Trento, che ha curato l’organizzazione della mostra ho chiesto di introdurci in questa, che mi è sembrata una buona iniziativa ed un modo interessante di valorizzare documenti e materiali che spesso sono nascosti in sale polverose e dimenticate di musei e biblioteche.

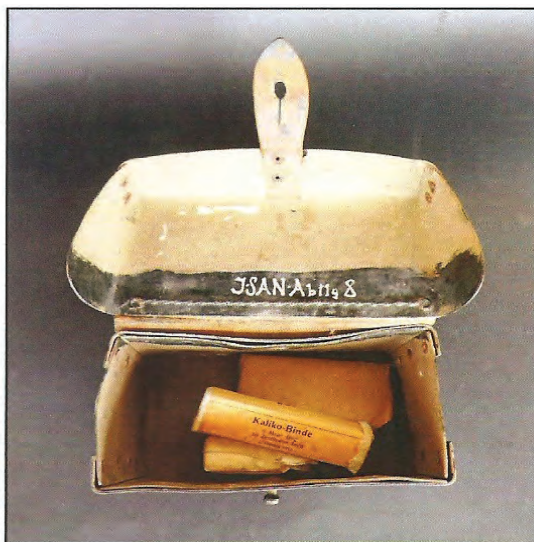
*“Il percorso espositivo – mi ha risposto – si svolge in luoghi comuni ma affatto insoliti per una mostra: corridoi e atri dei presidi ospedalieri trentini (Arco, Borgo, Cavalese, Cles, Rovereto, Tione, Trento). Per questo motivo sono stati privilegiati gli aspetti meno truci e più curiosi della Grande Guerra che, come ben si sa, è stata lunga, logorante e foriera di tragedie personali, familiari e collettive. Parallelamente ai pannelli e alle vetrine è disponibile questo stampato con testi brevi che raccontano il percorso espositivo per coloro che vogliono leggere qualche approfondimento. Non si tratta quindi di un percorso approfondito, in quanto la passeggiata tra i pannelli intende semplicemente lasciare suggestioni e suscitare curiosità. L’obiettivo è di presentare informazioni interessanti, insolite e singolari, svelando qualche particolare dell’immenso patrimonio che gli enti pubblici conservano nei loro archivi, valorizzando così il patrimonio culturale, che è esclusivamente collettivo anche se sovente poco conosciuto. Sfaccettature di sanità in epoca di guerra lungo il cammino delle persone che entrano in ospedale come pazienti o come accompagnatori. Gli anni della Prima Guerra Mondiale hanno visto un cambio epocale nei nostri territori a livello istituzionale, politico, linguistico, sociale e territoriale. Il Trentino si è trovato catapultato da terra di confine a fronte di guerra, e per molti luoghi si è trattato della prima linea della guerra. Gli ospedali, luoghi di cura della popolazione, gestiti dalle Congregazioni di carità locali erano stati evacuati e utilizzati quali ospedali militari. I malati civili furono quindi rimandati a casa o, nei casi più gravi, spostati in altri istituti di ricovero italiani o esteri. Dei luoghi di cura messi in piedi fortunatamente purtroppo non sono rimaste che poche tracce e nessun documento né scritto né fotografico. La Grande Guerra rivive qui in piccoli scorcio che celebrano il ricordo e la persistenza di un’epoca storica difficile e dolorosa ma centrale per l’attuale assetto politico-istituzionale”*.

Nel merito dei materiali e dei temi esposti in questa mostra ho posto invece alcune domande al dott. Luca Girotto, collega entusiasta, che ha dedicato ai temi ed alla ricerca sul periodo della prima guerra mondiale molti studi ed energie.





A sinistra: Recupero di feriti da parte dei reparti di sanità italiani sul fronte trentino nel 1916. Museo Storico Italiano della Guerra di Rovereto, 109/125.



Sopra a sinistra: Borraccia doppia da sanità in dotazione ai Bandageträger (militari della sanità) per il soccorso ai feriti e il consumo personale. I due contenitori del liquido erano tenuti insieme da un apposito imbrago in cuoio e tela. A lato: Ospedaletto da campo 149 a Primolano, ottobre 1916. Collezione e foto Giroto.



Feriti austriaci trasportati a Borgo da Primolano per via ferroviaria, in attesa di ricovero all'ospedale S. Lorenzo, settembre 1918. Foto Giroto.



Dall'alto in basso: Fasciatura sterilizzata pronta per l'uso prodotta appositamente per l'associazione centrale austriaca di Salisburgo. Pacchetto medico di primo soccorso. Collezione Giroto



Pacchetto di medicazione in dotazione individuale alla fanteria italiana: marcato 1915, esso conteneva una fiala in vetro riempita con tintura di iodio e inserita in un cilindro di cartone, nonché un rotolo di garza per una medicazione provvisoria. Collezione Giroto

**Tu hai fornito per questa mostra una parte importante degli oggetti e delle foto. Come è nato il tuo interesse per gli avvenimenti bellici della grande guerra e per gli oggetti e le foto che hai raccolto e che ci raccontano anche la storia della sanità negli anni della guerra?**

Tutto è partito dall'amore dei miei genitori per la storia (in particolare quella classica) e per la montagna. Sin da piccoli, mio fratello ed io li accompagnavamo in peregrinazioni estenuanti dalla Grecia alla Sicilia, dall'Etruria a Creta, per ammirare quelli che per noi bambini erano alla fin fine "brandelli di muro tutti uguali", colonnati distrutti, vestigia di un tempo lontano. Ma "vivere di storia" durante le estati della gioventù ci ha innegabilmente condizionati nelle nostre preferenze e, per quello che mi riguarda, ha radicato l'amore per la storia in genere. Poi, crescendo, la frequentazione delle nostre montagne, con tutte le loro testimonianze della guerra '15-'18, mi ha fatto innamorare della storia moderna e mi ha permesso di capire che abbinare lo studio degli archivi e la passione per la montagna mi avrebbe permesso di "camminare

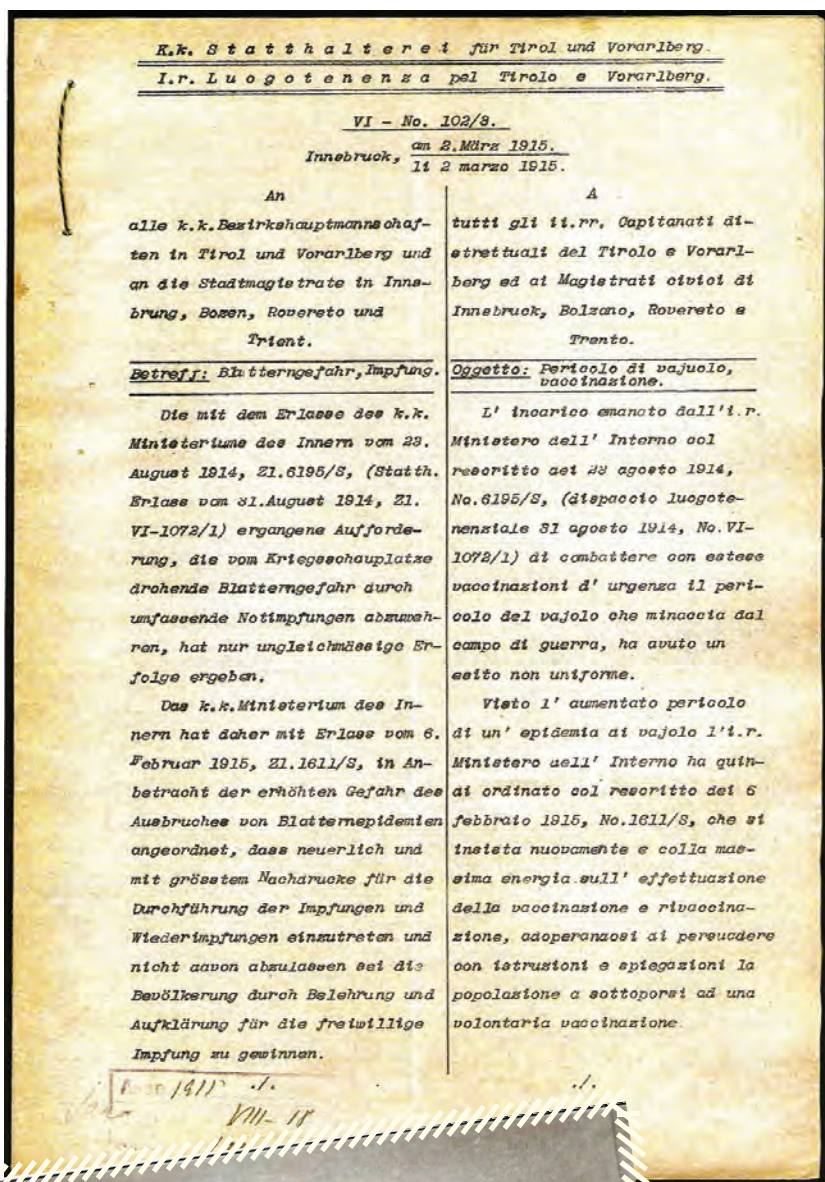
nella storia". E' sempre entusiasmante reperire foto o documenti specifici in un polveroso archivio e poterli poi verificare "sul posto" andando a vedere come il tempo e la natura (e a volte l'uomo) hanno modificato luoghi e paesaggi in un secolo. Il resto è venuto da solo: la ricerca di foto e documenti mi ha fatto entrare in contatto con archivi e musei (da qui l'acquisizione di competenze nell'ambito "anche" dei cimeli e dei reperti), ma anche con reduci, purtroppo ora tutti deceduti (ma ne ricordo con affetto uno, lucidissimo, di 103 anni ed uno, il bersagliere Delfino Boroni, di 108!!!) e/o con loro discendenti o familiari. Da questi contatti, e dal desiderio di non lasciar disperdere le testimonianze materiali, è partita una "raccolta" che, partendo dalla prima scheggia d'artiglieria rinvenuta ancora bambino a forte Verena per arrivare allo strumentario chirurgico donatomi dalla famiglia del dott. Franz Erhart di Innsbruck, mi ha permesso di documentare anche con oggettistica le mie pubblicazioni. Pubblicazioni che sono nate dal desiderio di condividere i risultati di ricerche di lunga durata, iniziate per soddisfare le curiosità speculative personali e che, per l'enorme mole d'informazioni raccolte, sarebbe stato un peccato (a mio modo di vedere) lasciare chiuse in un cassetto. L'aspetto "sanitario" è poi stato solo la conseguenza della professione che esercito, come dirigente medico presso l'U.O. di Chirurgia Orale e Odontoiatria dell'ospedale San Lorenzo a Borgo Valsugana. Particolare soddisfazione mi è venuta dall'allestimento, nel 2012, di un intero diorama con la ricostruzione a grandezza naturale di un'infermeria italiana di prima linea in alta montagna, effettuata con l'aiuto di tanti amici presso l'Esposizione Permanente della Grande Guerra in Valsugana e sul Lagorai, a Borgo Valsugana (TN) che è possibile visitare virtualmente al link [www.mostradiborgo.it](http://www.mostradiborgo.it)

**Ho visto che anche in altre pubblicazione come "La lunga trincea 1915 – 1918. Cronache della grande guerra..." ti sei occupato di vicende che hanno coinvolto una zona vastissima, dalla Valsugana agli altipiani verso la Vezzena e poi la catena del Lagorai fino alla Val di Fiemme. Ci racconti qualcosa di questo tuo percorso?**

Le innumerevoli escursioni montane sul Lagorai, in Vezzena, sugli Altipiani, ed il conseguente rinvenimento di tante testimonianze del conflitto sia ambientali (caverne, trincee, postazioni d'artiglieria, resti di baraccamenti, strade militari, ecc.) sia materiali (reticolati, elmetti, schegge di proiettili ecc.) aveva fatto nascere in me la curiosità di conoscere "COSA EFFETTIVAMENTE FOSSE ACCADUTO" in quegli anni su quei fronti. Ma, mentre per gli Altipiani la letteratura abbondava, per la Valsugana ed il Lagorai la "storia della guerra" era incerta e lacunosa: ne erano noti solo dei flash focalizzati su episodi di rilievo ma nulla più. Eppure quella storia doveva esserci, da qualche parte. E il mio hobby, in questi anni, è stato quello di cercarla: negli archivi militari di Roma e di Vienna, nei diari dei combattenti, nei ricordi dei familiari o di chi è vissuto a lungo a contatto con i reduci, nell'esperienza dei "recuperanti" che vendevano a peso il "metallo pericoloso" (perché spesso ricavato dal disinnescamento di ordigni ancora efficienti), trasportato a spalla a valle dopo il rinvenimento sui campi di battaglia. Ne è nata una conoscenza dettagliata (fin troppo, per chi non abbia questa passione) delle dinamiche, dei movimenti dei reparti, dei combattimenti, delle postazioni approntate o solo progettate, che mi ha permesso di formarmi un quadro complessivo ma anche analitico. E mi è talmente piaciuto, anche se frutto di un decennio d'indagine, da desiderare di riuscire a trasmetterlo ad altri "curiosi". Così sono nati i miei libri: non pretendo di essere (e non mi con-



Ordine a stampa bilingue della Luogotenenza per il Tirolo e il Vorarlberg dove si ravvisa la necessità di attivare una immediata campagna di vaccinazione e rivaccinazione antivaiolosa delle popolazioni tirolesi, per timore di una diffusione della malattia dai campi di guerra. Archivio di Stato di Trento, Capitanato distrettuale di Trento, b. 492, fasc.VIII 1915: Innsbruck, 2 marzo 1915.



La farmacia dell'ospedale militare di Pergine durante la prima guerra mondiale. Fondazione Museo Storico del Trentino, Archivio fotografico.



Folgaria. Slitta dell'ospedale per trasporto convalescenti



Folgaria. Ospedale militare per la truppa, situato nella parte occidentale del paese



Cucina da campo (anche nota come "Goulashkanone") in valle di Campoluzzo





*I parassiti non entravano in letargo neppure con l'inverno e la neve! Bella immagine di "spidocchiamento al campo" con soldati austriaci impegnati nella disinfestazione manuale di indumenti ridotti ormai a stracci irriconoscibili. La zona è l'attuale pista "Canalone" di Fondo Piccolo.*

sidero) uno storico. Sono solo uno "scrittore di storia". Propongo, senza pretesa che sia Vangelo, le conoscenze sui fatti del '14-'18 così come le ho acquisite io stesso, modificandole, rettificandole ed affinandole negli anni man mano che le nebbie del tempo e dell'oblio si diradavano grazie a nuove carte (foto/documenti/testimonianze). Sono tutte tessere di un mosaico che so sin d'ora che non potrà mai essere completato (ed è per questo che la ricerca ancora m'affascina).

### **Cosa ha lasciato dietro di sé la grande guerra nell'organizzazione sanitaria?**

*Beh, ha sicuramente cambiato in modo radicale la medicina e la chirurgia "di guerra": le enormi masse di combattenti (e quindi di feriti e ammalati, decine o centinaia di volte più numerosi rispetto alle guerre ottocentesche) e i nuovi mezzi di distruzione (artiglierie, gas, proiettili esplosivi ecc.) posero la sanità (medici, infermieri, strutture, attrezzature e strumentario) di fronte a nuove sfide. Sono praticamente nate lì, sui fronti europei della grande guerra, la chirurgia traumatologica d'urgenza, la terapia d'urgenza degli intossicati da gas, trattamenti specifici per contrastare i danni da*

*armi chimiche, gli indumenti protettivi contro gli agenti vescicanti, le maschere antigas, le vaccinazioni di massa e le più generiche misure di prevenzione igienico-sanitaria (contro il colera, il tifo e altre malattie infettive frequenti nella promiscuità della trincea). Le tecniche d'amputazione dovettero necessariamente evolversi, di pari passo con la diffusione degli anestetici, e così pure le tecniche di chirurgia plastica ricostruttiva nei grande mutilati e lo sfigurati; ma anche le tecniche di diagnostica per immagini, con la comparsa degli apparecchi radiologici da campo (uno di essi è conservato al Museo della Guerra di Rovereto), ebbero grande impulso. Come sempre, anche dalle grandi tragedie è possibile, basta lo si voglia e ci si applichi in buona fede, trarre insegnamenti e indicazioni per migliorare la condizione umana. Il grande problema d'oggi è, a mio parere, che "migliorare la condizione umana" non è ai vertici degli interessi di chi regge le sorti di questo nostro povero pianeta.*

### **Ermanno Baldo**

U.O. di Pediatria e Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Ospedale di Rovereto (Trento)  
([ermanno.baldo@apss.tn.it](mailto:ermanno.baldo@apss.tn.it))

# CFDB ... PER TUTTI

[www.inetflow.it/CFDB](http://www.inetflow.it/CFDB)

**2000 studi divisi in 8 sezioni (Cochrane Library, DARE, HTA, RCT, abstract di congressi, studi in corso ecc.)! Ricerche per parole chiave. SINTESI PRONTE!**

Proviamo e ricerchiamo "Uso degli antibiotici inalatori per *Pseudomonas Aeruginosa*": la Figura riporta le parole chiave inserite nei 3 menù a tendina in alto. Premi "Search". La "Legenda" sulla sinistra riporta il numero degli studi identificati (n° 101), raggruppati per tipo (colore); i singoli studi sono riportati sulla destra (ID, tipo, titolo, giornale).

Seleziona quelli che t'interessano e premi "View selected". Ogni studio (vedi la figura) ha una sua scheda di facile consultazione, che puoi salvare e stampare! **Buon CFDB!!**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di ivacaftor.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 167,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa) Compresse a forma di capsula, di colore azzurro, con "V 150" stampato in inchiostro nero su un lato e l i s c e sull'altro (16,5 mm x 8,4 mm in forma di compressa allungata modificata).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Kalydeco è indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno una delle seguenti mutazioni di *gating* (di classe III) nel gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kalydeco deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza di una delle mutazioni di *gating* (di classe III) sopra elencate deve essere confermata con un metodo di genotipizzazione accurato e validato, in almeno un allele del gene *CFTR*, prima di iniziare il trattamento.

##### Posologia

*Adulti, adolescenti e bambini di 6 anni di età e oltre*

La dose raccomandata è 150 mg, assunta per via orale ogni 12 ore (dose giornaliera totale 300 mg).

Kalydeco deve essere assunto con alimenti contenenti grassi. I pasti e gli spuntini raccomandati nelle linee guida per la FC o i pasti raccomandati nelle linee guida nutrizionali standard contengono un'adeguata quantità di grassi. Esempi di pasti contenenti grassi sono quelli preparati con burro o olio, o quelli contenenti uova, formaggi, frutta secca, latte intero o carne. Gli alimenti contenenti pompelmo o arancia amara devono essere evitati durante il trattamento con Kalydeco (vedere paragrafo 4.5).

##### Popolazioni speciali

###### *Anziani*

La sicurezza e l'efficacia di Kalydeco nei pazienti di 65 anni di età e oltre non sono state valutate.

###### *Insufficienza renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Si raccomanda cautela nell'uso di ivacaftor in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

###### *Insufficienza epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh Classe A). Una dose ridotta di 150 mg una volta al giorno è raccomandata nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh Classe B). Non c'è esperienza sull'uso di Kalydeco in pazienti con insufficienza epatica grave. Pertanto, l'uso di Kalydeco in tali pazienti non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi. In tale caso, la dose iniziale deve essere 150 mg a giorni alterni. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

###### *Uso concomitante di inibitori del CYP3A*

In caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina), Kalydeco deve essere somministrato a una dose di 150 mg

due volte la settimana (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (ad es. fluconazolo, eritromicina), Kalydeco deve essere somministrato a una dose singola giornaliera di 150 mg (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kalydeco nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Modo di somministrazione

Per uso orale. I pazienti devono essere avvisati di ingerire le compresse intere (non devono cioè masticare, rompere o dissolvere la compressa).

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Solo pazienti con FC che avevano una mutazione di *gating* (di classe III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* in almeno un allele del gene *CFTR* sono stati inclusi negli studi 1, 2 e 5 (vedere paragrafo 5.1). Sono disponibili solo dati limitati in pazienti che presentano la mutazione *G551D-CFTR* con valore percentuale previsto di FEV<sub>1</sub> (volume espiratorio forzato esalato nel primo secondo) inferiore al 40% (12 pazienti). I pazienti con un FEV<sub>1</sub> percentuale previsto inferiore al 40% non sono stati inclusi nello studio dei pazienti con FC con mutazioni di *gating* non-*G551D*, studio 5 (vedere paragrafo 5.1)

Nello studio 5 sono stati inclusi quattro pazienti con mutazione *G970R*. In tre dei quattro pazienti, il miglioramento al test del cloruro nel sudore è stato < 5 mmol/l e questo gruppo non ha dimostrato un miglioramento clinicamente rilevante del FEV<sub>1</sub> dopo 8 settimane di trattamento. Non è stato possibile stabilire l'efficacia clinica nei pazienti con mutazione *G970R* del gene *CFTR* (vedere paragrafo 5.1).

I risultati di efficacia derivati da uno studio di Fase 2, in pazienti con FC omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa del FEV<sub>1</sub> nell'arco delle 16 settimane di trattamento con ivacaftor, rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). Ivacaftor non è stato studiato in altre popolazioni di pazienti con FC. Pertanto, l'uso di Kalydeco in questi pazienti non è raccomandato.

##### Effetto sui test della funzione epatica

Un moderato aumento delle transaminasi [alanina transaminasi (ALT) o aspartato transaminasi (AST)] è comune nei soggetti con FC. Nel complesso, l'incidenza e le caratteristiche cliniche degli aumenti delle transaminasi negli studi clinici sono risultate simili tra i soggetti trattati con ivacaftor e i soggetti del gruppo placebo (vedere paragrafo 4.8). Nel sottogioco di pazienti con anamnesi positiva per livelli di transaminasi elevati, un aumento dell'ALT o dell'AST è stato riferito con maggiore frequenza nei pazienti trattati con ivacaftor rispetto al placebo. Pertanto, si raccomanda di eseguire i test della funzione epatica prima di iniziare il trattamento con ivacaftor, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. I pazienti che sviluppano un aumento inspiegabile dei livelli di transaminasi durante il trattamento devono essere tenuti sotto attenta osservazione fino alla risoluzione delle anomalie e si deve considerare l'opportunità di continuare il trattamento dopo una valutazione dei benefici e dei rischi individuali.

##### Insufficienza renale

Si raccomanda cautela nell'uso di Kalydeco in pazienti con insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

##### Insufficienza epatica

L'uso di Kalydeco non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica grave, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi di sovraesposizione. In tale caso, l'intervallo di somministrazione iniziale deve essere 150 mg di Kalydeco a giorni alterni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

##### Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

Kalydeco non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere il paragrafo 4.5 per le interazioni con ciclosporina o tacrolimus.

##### Interazioni con altri medicinali

Ivacaftor è un substrato di CYP3A4 e CYP3A5. I medicinali che inibiscono o inducono l'attività del CYP3A possono influire sulla farmacocinetica di ivacaftor (vedere paragrafo 4.5). La dose di Kalydeco deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A.

L'esposizione a ivacaftor può essere ridotta dall'uso concomitante di induttori del CYP3A, con conseguente potenziale perdita di efficacia di Kalydeco (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Ivacaftor è un debole inibitore del CYP3A e può modificare la farmacocinetica dei medicinali metabolizzati attraverso questo sistema. Gli studi *in vitro* indicano che ivacaftor ha il potenziale di inibire il CYP2C9.

Ivacaftor è un debole inibitore della P-glicoproteina (P-gp) e può aumentare l'esposizione dei medicinali che sono substrati della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

#### Cataratta

Casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici di età fino a 12 anni trattati con ivacaftor. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi, esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile a ivacaftor. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici al basale e durante il trattamento.

#### Lattosio

Kalydeco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ivacaftor è un substrato di CYP3A4 e CYP3A5. È un debole inibitore del CYP3A e della P-gp e un potenziale inibitore del CYP2C9.

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di ivacaftor:

##### Inibitori del CYP3A

Ivacaftor è un substrato sensibile del CYP3A. La somministrazione concomitante con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a ivacaftor [misurata come area sotto la curva (AUC)] di 8,5 volte e quella a idrossimetil-ivacaftor (M1) in misura minore rispetto a ivacaftor. Si raccomanda una riduzione della dose di Kalydeco a 150 mg due volte la settimana in caso di somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP3A, come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina.

La somministrazione concomitante con fluconazolo, un moderato inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a ivacaftor di 3 volte e quella a M1 in misura minore rispetto a ivacaftor. Si raccomanda una riduzione della dose di Kalydeco a 150 mg una volta al giorno per i pazienti che assumono moderati inibitori del CYP3A in associazione, come fluconazolo ed eritromicina.

La co-somministrazione di Kalydeco con succo di pompelmo, che contiene uno o più componenti che inibiscono moderatamente il CYP3A, può aumentare l'esposizione a ivacaftor. Gli alimenti contenenti pompelmo o arancia amara devono essere evitati durante il trattamento con Kalydeco.

##### Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di ivacaftor con rifampicina, un potente induttore del CYP3A, ha ridotto l'esposizione a ivacaftor (AUC) dell'89% e quella a M1 in misura minore rispetto a ivacaftor. La somministrazione concomitante con potenti induttori del CYP3A, come rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), non è raccomandata.

L'uso concomitante di induttori del CYP3A da deboli a moderati (ad es. desametasone, prednisone ad alto dosaggio) può causare una diminuzione dell'esposizione di ivacaftor e ridurre quindi l'efficacia di Kalydeco.

##### Ciprofloxacina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e ivacaftor non ha influito sull'esposizione di ivacaftor. Non è necessario un aggiustamento della dose nel caso in cui Kalydeco sia somministrato in concomitanza con ciprofloxacina.

Medicinali influenzati da ivacaftor:

##### Substrati di CYP3A, P-gp o CYP2C9

Sulla base dei risultati di studi *in vitro*, ivacaftor e il suo metabolita M1 possono inibire il CYP3A e la P-gp. La somministrazione concomitante con midazolam (orale), un substrato sensibile del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a midazolam di 1,5 volte, coerentemente con una debole inibizione del CYP3A da parte di ivacaftor. La somministrazione concomitante con digossina, un substrato sensibile della P-gp, ha aumentato l'esposizione a digossina di 1,3 volte, coerentemente con una debole inibizione della P-gp da parte di ivacaftor. La somministrazione di Kalydeco può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati di CYP3A e/o P-gp, e ciò può aumentare o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. Usare con cautela e tenere sotto osservazione gli effetti indesiderati correlati alle benzodiazepine durante l'impiego concomitante di midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam.

Usare con cautela e prevedere un opportuno monitoraggio durante l'impiego concomitante di digossina, ciclosporina o tacrolimus. Ivacaftor può inibire il CYP2C9. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio dell'INR durante la somministrazione concomitante con warfarin.

##### Altre raccomandazioni

Ivacaftor è stato studiato con un contraccettivo orale a base di estrogeni/progesterone e non ha dimostrato alcun effetto significativo sull'esposizione del contraccettivo orale. Non si prevede che ivacaftor modifichi l'efficacia dei contraccettivi orali. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali.

Ivacaftor è stato studiato con rosigitazione, un substrato del CYP2C8. Non è stato riscontrato alcun effetto significativo sull'esposizione al rosigitazione. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose dei substrati del CYP2C8, come rosigitazione.

Ivacaftor è stato studiato con desipramina, un substrato del CYP2D6. Non è stato riscontrato alcun effetto significativo sull'esposizione alla desipramina. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose dei substrati del CYP2D6, come desipramina.

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati con Kalydeco in donne in gravidanza. Studi di tossicità dello sviluppo sono stati condotti in ratti e conigli, a dosi giornaliere fino a 5 volte la dose giornaliera umana, e non hanno rivelato evidenza di danno al feto dovuto a ivacaftor (vedere paragrafo 5.3). Poiché gli studi sulla riproduzione condotti negli animali non sono sempre predittivi della risposta umana, durante la gravidanza Kalydeco deve essere usato solo in caso di evidente necessità.

##### Allattamento

Non è noto se ivacaftor e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. È stata dimostrata l'escrezione di ivacaftor nel latte di femmine di ratto. L'uso sicuro di Kalydeco durante l'allattamento non è stato stabilito. Kalydeco deve essere usato durante l'allattamento solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

##### Fertilità

Ivacaftor ha alterato gli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto alla dose di 200 mg/kg/die (rispettivamente circa 5 e 6 volte la dose umana massima raccomandata in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti), somministrata alle madri prima e durante le prime fasi della gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati osservati effetti sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive maschili e femminili alla dose ≤100 mg/kg/die (circa 3 volte la dose umana massima raccomandata in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nei pazienti trattati con Kalydeco sono stati segnalati capogiri, che potrebbero influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano capogiri devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Kalydeco si basa sui dati aggregati derivati da due studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo, condotti in 213 pazienti con FC (109 trattati con ivacaftor e 104 pazienti trattati con placebo per un periodo fino a 48 settimane) e che avevano una mutazione *G551D* nel gene *CFTR*, da uno studio crossover in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 8 settimane, condotto in 39 pazienti con FC che avevano una mutazione di *gating* (di classe III) non-*G551D* del gene *CFTR* e dai rispettivi studi di estensione in aperto.

Le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti trattati con ivacaftor, negli studi di Fase 3 controllati verso placebo combinati, sono state: dolore addominale (15,6% vs. 12,5% con placebo), diarrea (12,8% vs. 9,6% con placebo), capogiri (9,2% vs. 1,0% con placebo), rash (12,8% vs. 6,7% con placebo), reazioni delle vie respiratorie superiori (compresi infezione delle vie respiratorie superiori, congestione nasale, eritema faringeo, dolore orofaringeo, rinite, congestione dei seni nasali e nasofaringite) (63,3% vs. 50,0% con placebo), cefalea (23,9% vs. 16,3% con placebo) e batteri nell'escreato (7,3% vs. 3,8% con placebo). Un paziente nel gruppo ivacaftor ha riferito una reazione avversa seria: dolore addominale.

### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse identificate nei pazienti di età pari o superiore a 6 anni con mutazione *G551D* in almeno un allele (studi di Fase 3 aggregati con estensione in aperto di 96 settimane) o mutazione di *gating* (di classe III) non-*G551D* nel gene *CFTR*, sono presentate nella Tabella 1 e sono elencate per classificazione per sistemi e organi, termine preferito (*preferred term*) e frequenza. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione della frequenza MedDRA: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazioni avverse (Termine preferito) Ivacaftor N=236
Infezioni ed infestazioni	molto comune	Nasofaringite
	molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
	comune	Rinite
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Cefalea
	molto comune	Capogiri
Patologie dell'orecchio e del labirinto	comune	Fastidio auricolare
	comune	Otalgia
	comune	Acufene
	comune	Iperemia della membrana timpanica
	non comune	Congestione auricolare
	comune	Disturbo vestibolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	molto comune	Congestione nasale
	molto comune	Dolore orofaringeo
	comune	Eritema faringeo
	comune	Congestione sinusale
Patologie gastrointestinali	molto comune	Dolore addominale
	molto comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto comune	Rash
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	non comune	Infiammazione mammaria
	comune	Massa in sede mammaria
	non comune	Ginecomastia
	non comune	Patologia del capezzolo
Esami diagnostici	comune	Dolore del capezzolo
	comune	Batteri nell'escreato

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Rash

Durante gli studi clinici controllati verso placebo della durata di 48 settimane, l'incidenza di rash è stata del 12,8% nei pazienti trattati. Includendo i dati provenienti da tutti gli studi clinici e i dati post-marketing, la maggior parte di questi eventi era di natura non grave e la maggior parte dei pazienti non ha interrotto il trattamento a causa di rash.

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Durante gli studi clinici controllati verso placebo della durata di 48 settimane, l'incidenza di patologie dell'orecchio e del labirinto è stata del 9,2% nei pazienti trattati con Kalydeco. La maggior parte degli eventi è stata descritta come di lieve-moderata severità, un evento di otalgia è stato descritto come severo, nessuno è stato grave e nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di patologie dell'orecchio e del labirinto.

### Patologie del sistema nervoso

#### Cefalea

Durante gli studi clinici controllati verso placebo della durata di 48 settimane, l'incidenza di cefalea è stata del 23,9% nei pazienti trattati con Kalydeco. Includendo i dati provenienti da tutti gli studi clinici e i dati post-marketing, la maggior parte di questi eventi era di natura non grave e la maggior parte dei pazienti non ha interrotto il trattamento a causa di cefalea.

#### Capogiri

Durante gli studi clinici controllati verso placebo della durata di 48 settimane, l'incidenza di capogiri è stata del 9,2% nei pazienti trattati con Kalydeco. Includendo i dati provenienti da tutti gli studi clinici e i dati post-marketing, la maggior parte di questi eventi era di natura non grave e la maggior parte dei pazienti non ha interrotto il trattamento a causa di capogiro.

#### Reazioni delle vie respiratorie superiori

Durante gli studi clinici controllati verso placebo della durata di 48 settimane, l'incidenza di reazioni delle vie respiratorie superiori (infezione delle vie respiratorie superiori, congestione nasale, eritema faringeo, dolore orofaringeo, rinite, congestione sinusale e nasofaringite) è stata del 63,3% nei pazienti trattati con Kalydeco. La maggior parte degli eventi è stata descritta come di lieve-moderata severità, 1 evento di infezione delle vie respiratorie superiori e 1 evento di congestione nasale sono stati considerati severi, nessuno è stato grave e nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di reazioni delle vie respiratorie superiori.

#### Anomalie dei parametri di laboratorio

##### Aumento delle transaminasi

Durante gli studi clinici di Fase 2b/3 controllati verso placebo, di durata fino a 48 settimane, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST)  $> 8$ ,  $> 5$  o  $> 3$  volte l'ULN è stata rispettivamente dell'1,8%, 2,7% e 6,3% nei pazienti trattati con Kalydeco e dell'1,5%, 2,3% e 8,4% nei pazienti trattati con placebo. Tre pazienti, 2 (1,5%) del gruppo placebo e 1 (0,5%) del gruppo Kalydeco hanno interrotto definitivamente il trattamento per aumento delle transaminasi, in tutti i casi  $> 8$  volte l'ULN. Nessun paziente trattato con Kalydeco ha evidenziato un aumento delle transaminasi  $> 3$  volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale  $> 1,5$  volte l'ULN. Nei pazienti trattati con Kalydeco, la maggior parte degli aumenti delle transaminasi fino a 5 volte l'ULN si è risolta senza interruzione del trattamento. La somministrazione di Kalydeco è stata interrotta nella maggior parte dei pazienti con aumenti delle transaminasi  $> 5$  volte l'ULN.

In tutti i casi in cui la somministrazione era stata interrotta per aumento delle transaminasi, è stato possibile riprendere il trattamento con Kalydeco (vedere paragrafo 4.4).

##### Popolazione pediatrica

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse, classificate per sistemi e organi, termine preferito e frequenza, nei pazienti pediatrici affetti da FC da 6 a 17 anni di età trattati con Kalydeco con mutazione *G551D* (studi di Fase 3 aggregati della durata di 48 settimane con estensione in aperto di 96 settimane) o mutazione di *gating* (di classe III) non-*G551D* nel gene *CFTR*. I dati di sicurezza si limitano a 52 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni e 49 pazienti tra 12 e 17 anni. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione della frequenza MedDRA: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza		Reazioni avverse Ivacaftor (Termine preferito)
	da 6 a 11 anni N=52	da 12 a 17 anni N=49	
Infezioni ed infestazioni	molto comune	molto comune	Nasofaringite
	molto comune	molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
	comune	molto comune	Rinite

Patologie del sistema nervoso	molto comune	molto comune	Cefalea
	comune	molto comune	Capogiri
Patologie dell'orecchio e del labirinto	comune	comune	Otalgia
	comune	non osservata	Iperemia della membrana timpanica
	comune	non osservata	Tinnito
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	molto comune	molto comune	Congestione nasale
	molto comune	molto comune	Dolore orofaringeo
	comune	non osservata	Eritema faringeo
	comune	comune	Congestione sinusale
Patologie gastrointestinali	molto comune	molto comune	Dolore addominale
	molto comune	molto comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	molto comune	Rash
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	non osservata	comune	Massa in sede mammaria
Esami diagnostici	molto comune	molto comune	Batteri nell'escreato

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di Kalydeco. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, quali il monitoraggio dei parametri vitali, dei test della funzione epatica e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

#### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

##### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX02

##### Meccanismo d'azione

Ivacaftor è un potenziatore della proteina CFTR, vale a dire che ivacaftor *in vitro* aumenta il *gating* del canale CFTR per potenziare il trasporto di cloruro. Le risposte *in vitro* osservate in esperimenti di *patch clamp* a canale singolo, utilizzando frammenti di membrana provenienti da cellule di roditori che esprimono forme di CFTR mutanti, non corrispondono necessariamente alla risposta farmacodinamica *in vivo* (ad es. cloruro nel sudore) o al beneficio clinico. L'esatto meccanismo che induce ivacaftor a potenziare l'attività di *gating* delle forme normali e di alcune forme mutanti di CFTR in questo sistema non è stato completamente chiarito.

##### Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici (studi 1 e 2), in pazienti con mutazione *G551D* in un allele del gene *CFTR*, ivacaftor ha prodotto una riduzione rapida (15 giorni), sostanziale [la variazione media del cloruro nel sudore, dal basale alla settimana 24, è stata rispettivamente -48 mmol/l (IC al 95% -51, -45) e -54 mmol/l (IC al 95% -62, -47)] e sostenuta (per 48 settimane) della concentrazione di cloruro nel sudore.

In uno studio clinico (studio 5, parte 1) in pazienti che avevano una mutazione di *gating* non-*G551D* nel gene *CFTR*, il trattamento con ivacaftor ha prodotto una rapida (15 giorni) e sostanziale variazione media del cloruro nel sudore, rispetto al basale, di -49 mmol/l (IC al 95% -57, -41), per 8 settimane di trattamento.

Tuttavia, nei pazienti con mutazione *G970R-CFTR*, la variazione assoluta media (DS) del cloruro nel sudore alla settimana 8 è stata di -6,25 (6,55) mmol/l. Risultati simili alla parte 1 sono stati osservati nella parte 2 dello studio. Alla visita di follow-up a 4 settimane (4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor), i valori medi del cloruro nel sudore per ogni gruppo tendevano verso i livelli precedenti al trattamento.

##### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Kalydeco è stata valutata in due studi di Fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo su pazienti clinicamente stabili affetti da FC, che presentavano la mutazione *G551D* nel gene *CFTR* in almeno 1 allele e avevano una previsione di FEV<sub>1</sub> ≥40%.

In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 150 mg di Kalydeco o il placebo ogni 12 ore, con alimenti contenenti grassi, per 48 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC già prescritte (ad es. tobramicina, dornase alfa). Non era consentito l'uso di soluzione fisiologica ipertonica per inalazione.

Lo studio 1 ha valutato 161 pazienti di età pari o superiore a 12 anni: 122 (75,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. All'inizio dello studio, i pazienti del gruppo placebo utilizzavano alcuni medicinali con una frequenza più elevata rispetto al gruppo ivacaftor. Questi medicinali comprendevano dornase alfa (73,1% vs. 65,1%), salbutamolo (53,8% vs. 42,2%), tobramicina (44,9% vs. 33,7%) e salmeterolo/fluticasone (41,0% vs. 27,7%). Al basale, il FEV<sub>1</sub> medio previsto era del 63,6% (intervallo: da 31,6% a 98,2%) e l'età media era 26 anni (intervallo: da 12 a 53 anni).

Lo studio 2 ha valutato 52 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni allo screening; il peso corporeo medio (DS) era 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. Al basale, il FEV<sub>1</sub> medio previsto era dell'84,2% (intervallo: da 44,0% a 133,8%) e l'età media era 9 anni (intervallo: da 6 a 12 anni); 8 (30,8%) pazienti nel gruppo placebo e 4 (15,4%) pazienti nel gruppo ivacaftor avevano un FEV<sub>1</sub> previsto inferiore al 70% al basale.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la variazione assoluta media dal basale del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto, nell'arco di 24 settimane di trattamento.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, era di 10,6 punti percentuali (8,6; 12,6) nello studio 1 e di 12,5 punti percentuali (6,6; 18,3) nello studio 2. La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione media relativa (IC al 95%) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, era del 17,1% (13,9, 20,2) nello studio 1 e del 15,8% (8,4, 23,2) nello studio 2. La variazione media del FEV<sub>1</sub> (l), dal basale alla Settimana 24, è stata 0,37 l nel gruppo ivacaftor e 0,01 l nel gruppo placebo nello studio 1, e 0,30 l nel gruppo ivacaftor e 0,07 l nel gruppo placebo nello studio 2. In entrambi gli studi, il miglioramento del FEV<sub>1</sub> è stato di rapida insorgenza (Giorno 15) e sostenuto per tutte le 48 settimane.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, nei pazienti da 12 a 17 anni di età nello studio 1 era di 11,9 punti percentuali (5,9; 17,9). La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, nei pazienti con FEV<sub>1</sub> previsto al basale superiore al 90% nello studio 2 era di 6,9 punti percentuali (-3,8; 17,6).

I risultati sugli endpoint secondari clinicamente rilevanti sono riportati nella Tabella 3.

**Tabella 3. Effetto di ivacaftor su altri endpoint di efficacia negli studi 1 e 2**

Endpoint	Studio 1		Studio 2	
	Differenza tra i trattamenti a (IC al 95%)	Valore p	Differenza tra i trattamenti a (IC al 95%)	Valore p
Variazione assoluta media rispetto al basale del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R <sup>b</sup> (punti) <sup>c</sup>				
Fino alla Settimana 24	8,1 (4,7, 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Fino alla Settimana 48	8,6 (5,3, 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354

Rischio relativo di esacerbazione polmonare				
Fino alla Settimana 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Fino alla Settimana 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
Variazione assoluta media rispetto al basale del peso corporeo (kg)				
Alla Settimana 24	2,8 (1,8, 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Alla Settimana 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Variazione media rispetto al basale dell'IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
Alla Settimana 24	0,94 (0,62, 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Alla Settimana 48	0,93 (0,48, 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Variazione media rispetto al basale degli z-score				
z-score del peso per età alla Settimana 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	<0,0001
z-score dell'IMC per età alla Settimana 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	<0,0001

IC: intervallo di confidenza; NA: non analizzato per via della bassa incidenza di eventi

a Differenza tra i trattamenti = effetto di ivacaftor – effetto del placebo

b CFQ-R: il Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised è un questionario per la misurazione della qualità della vita correlata alla salute, specifico per la FC

c I dati dello Studio 1 sono stati combinati dal CFQ-R per adulti/adolescenti e dal CFQ-R per bambini di 12-13 anni; i dati dello Studio 2 sono stati ottenuti dal CFQ-R per bambini di 6-11 anni

d Hazard ratio per il tempo alla prima esacerbazione polmonare

e Nei soggetti al di sotto di 20 anni di età (curve di crescita CDC)

#### Studio 5: studio in pazienti con FC con mutazioni di *gating non-G551D*

Lo studio 5 era uno studio crossover di fase 3, in due parti, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (parte 1), seguito da un periodo di estensione in aperto di 16 settimane (parte 2), per valutare l'efficacia e la sicurezza di ivacaftor nei pazienti con FC di età pari o superiore a 6 anni che hanno una mutazione di *gating non-G551D* nel gene *CFTR* (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P o G1349D).

Nella parte 1, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 150 mg di ivacaftor o il placebo ogni 12 ore, con alimenti contenenti grassi, per 8 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC già prescritte, e sono passati all'altro trattamento per le seconde 8 settimane dopo un periodo di washout di 4-8 settimane. Non era consentito l'uso di soluzione fisiologica ipertonica per inalazione. Nella parte 2, tutti i pazienti hanno ricevuto ivacaftor come indicato nella parte 1 per ulteriori 16 settimane. La durata del trattamento continuo con ivacaftor è stata di 24 settimane per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento placebo/ivacaftor nella parte 1 e di 16 settimane per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento ivacaftor/placebo nella parte 1. Sono stati arruolati trentanove pazienti (età media 23 anni), con FEV<sub>1</sub> al basale previsto ≥ 40% [FEV<sub>1</sub> medio previsto 78% (intervallo: dal 43% al 119%)]. Il sessantadue per cento (24/39) di loro presentava la mutazione *F508del-CFTR* nel secondo allele. In totale 36 pazienti hanno proseguito verso la parte 2 (18 per sequenza di trattamento).

Nella parte 1 dello studio 5, il FEV<sub>1</sub> medio percentuale previsto al basale, nei pazienti trattati con placebo, era del 79,3%, mentre nei pazienti trattati con ivacaftor questo valore era pari al 76,4%. Il valore medio complessivo post-basale era rispettivamente del 76,0% e dell'83,7%. La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 8, del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era del 7,5% nel periodo di trattamento con ivacaftor e di -3,2%

nel periodo di trattamento con placebo. La differenza di trattamento osservata (IC al 95%) tra ivacaftor e placebo è stata del 10,7% (7,3, 14,1) ( $p < 0,0001$ ). L'effetto di ivacaftor nella popolazione generale dello studio 5 (inclusi gli endpoint secondari variazione assoluta dell'IMC a 8 settimane di trattamento e variazione assoluta del dominio respiratorio del CFQ-R per 8 settimane di trattamento) e per mutazione individuale (variazione assoluta del cloruro nel sudore e del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto alla settimana 8) è riportato nella Tabella 4. Sulla base della risposta clinica (FEV<sub>1</sub> percentuale previsto) e farmacodinamica (cloruro nel sudore) a ivacaftor, non è stato possibile stabilire l'efficacia nei pazienti con mutazione *G970R*.

**Tabella 4. Effetto di ivacaftor sulle variabili di efficacia nella popolazione generale e per specifiche mutazioni del *CFTR***

Variazione assoluta del FEV <sub>1</sub> previsto	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R (punti)
Fino alla Settimana 8	Alla Settimana 8	Fino alla Settimana 8
Tutti i pazienti (n=39) Risultati riportati come variazione media (IC al 95%) rispetto al basale pazienti trattati con ivacaftor vs placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

**Pazienti raggruppati per tipi di mutazione (n)**  
Risultati riportati come media (minimo, massimo) per la variazione rispetto al basale per i pazienti trattati con ivacaftor alla settimana 8\*:

Mutazione (n)	Variazione assoluta del cloruro nel sudore (mmol/l)	Variazione assoluta del FEV <sub>1</sub> percentuale previsto (punti percentuali)
	Alla Settimana 8	Alla Settimana 8
G1244E (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
G1349D (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
G178R (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
G551S (2)	-68†	3†
G970R (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
S1251N (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
S1255P (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
S549N (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
S549R (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

\* I test statistici non sono stati eseguiti a causa dei numeri limitati per le mutazioni individuali.

† Rispecchia i risultati dell'unico paziente con mutazione G551S con dati al punto di rilevazione temporale di 8 settimane.

†† n=3 per l'analisi della variazione assoluta del cloruro nel sudore

Nella parte 2 dello studio 5, la variazione assoluta media (DS) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto dopo

16 settimane di trattamento continuo con ivacaftor (pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento ivacaftor/placebo nella parte 1) è stata del 10,4% (13,2%). Alla visita di follow-up, 4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor, la variazione assoluta media (DS) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto, rispetto alla settimana 16 della parte 2, è stata di -5,9% (9,4%). Per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento placebo/ivacaftor nella parte 1 vi è stata un'ulteriore variazione media (DS) del 3,3% (9,3%) nel FEV<sub>1</sub> percentuale previsto dopo ulteriori 16 settimane di trattamento con ivacaftor. Alla visita di follow-up,

4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor, la variazione assoluta media (DS) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto, rispetto alla settimana 16 della parte 2, è stata di -7,4% (5,5%).

#### Studio 3: Studio in pazienti con FC con mutazione *F508 del nel gene CFTR*

Lo studio 3 (Parte A) è uno studio di Fase 2 randomizzato 4:1, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 16 settimane di ivacaftor (150 mg ogni 12 ore), condotto in 140 pazienti con FC di età pari o superiore a 12 anni, omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* e con FEV<sub>1</sub> previsto ≥40%.

La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 16, del

FEV<sub>1</sub> percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era di 1,5 punti percentuali nel gruppo ivacaftor e di -0,2 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza tra i trattamenti stimata per ivacaftor vs. placebo era di 1,7 punti percentuali (IC al 95%: -0,6, 4,1); questa differenza non era statisticamente significativa ( $p = 0,15$ ).

#### Studio 4: studio di estensione in aperto

Nello Studio 4 i pazienti che avevano completato il trattamento negli studi 1 e 2 con placebo sono stati trasferiti a ivacaftor, mentre i pazienti trattati con ivacaftor hanno continuato a riceverlo per un minimo di 96 settimane; vale a dire che la durata di trattamento con ivacaftor è stata di almeno 96 settimane per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor e di almeno 144 settimane per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

Centoquarantaquattro (144) pazienti dello studio 1 sono passati allo studio 4, 67 nel gruppo placebo/ivacaftor e 77 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor. Quarantotto (48) pazienti dello studio 2 sono passati allo studio 4, 22 nel gruppo placebo/ivacaftor e 26 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

La Tabella 5 mostra i risultati della variazione assoluta media (DS) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto per entrambi i gruppi di pazienti. Per i pazienti del gruppo placebo/ivacaftor, il FEV<sub>1</sub> percentuale previsto al basale è quello dello studio 4, mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor il valore basale è quello degli studi 1 e 2.

Tabella 5. Effetto di ivacaftor sul FEV <sub>1</sub> percentuale previsto nello studio 4			
Studio iniziale e gruppo di trattamento	Durata del trattamento con ivacaftor (settimane)	Variazione assoluta rispetto al basale del FEV <sub>1</sub> percentuale previsto (punti percentuali)	
		N	Media (DS)
<b>Studio 1</b>			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Studio 2</b>			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

\* Il trattamento ha avuto luogo durante lo studio di fase 3 in cieco, controllato, della durata di 48 settimane.  
<sup>†</sup> Variazione rispetto al basale dello studio precedente, dopo 48 settimane di trattamento con placebo.

Se si confronta la variazione assoluta media (DS) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto dal valore basale nello studio 4, per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor (n=72) trasferiti dallo studio 1, la variazione assoluta media (DS) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto risulta pari allo 0,0% (9,05), mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor trasferiti dallo studio 2 questo valore è pari allo 0,6% (9,1). Ciò dimostra che i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor hanno mantenuto il miglioramento osservato alla settimana 48 dello studio iniziale (dal giorno 0 fino alla settimana 48) del FEV<sub>1</sub> percentuale previsto fino alla settimana 144. Non vi sono stati ulteriori miglioramenti nello studio 4 (dalla settimana 48 alla settimana 144).

Per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor provenienti dallo studio 1, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato più elevato nello studio iniziale quando i pazienti venivano trattati con placebo (1,34 eventi/anno) che durante il successivo studio 4, quando i pazienti sono stati trasferiti a ivacaftor (0,48 eventi/anno dal giorno 1 alla settimana 48 e 0,67 eventi/anno dalla settimana 48 alla settimana 96). Per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor provenienti dallo studio 1, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato di 0,57 eventi/anno dal giorno 1 alla settimana 48, quando i pazienti venivano trattati con ivacaftor. Quando sono stati trasferiti allo studio 4, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato di 0,91 eventi/anno dal giorno 1 alla settimana 48 e di 0,77 eventi/anno dalla settimana 48 alla settimana 96. Per i pazienti trasferiti dallo studio 2, il numero di eventi è stato complessivamente basso.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kalydeco in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ivacaftor è simile in volontari adulti sani e pazienti con FC. Dopo la somministrazione orale di una dose singola di 150 mg, a volontari sani a stomaco pieno, la media ( $\pm$ DS) per AUC e C<sub>max</sub> era rispettivamente 10.600 (5.260) ng\*h/ml e 768 (233) ng/ml. Dopo la somministrazione ogni 12 ore, le concentrazioni plasmatiche di ivacaftor allo *steady-state* sono state raggiunte entro 3-5 giorni, con un rapporto di accumulo compreso tra 2,2 e 2,9.

#### Assorbimento

Dopo la somministrazione di dosi orali ripetute di ivacaftor, l'esposizione di ivacaftor è aumentata in genere con la dose, da 25 mg ogni 12 ore a 450 mg ogni 12 ore. L'esposizione di ivacaftor è aumentata di circa 2,5- 4 volte in caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi. Pertanto, ivacaftor deve essere somministrato con alimenti contenenti grassi. Il t<sub>max</sub> mediano (intervallo) è di circa 4,0 (3,0; 6,0) ore a stomaco pieno.

#### Distribuzione

Ivacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'alfa-1 glicoproteina acida e all'albumina. Ivacaftor non si lega agli eritrociti umani. Dopo la somministrazione orale di 150 mg ogni 12 ore per 7 giorni, in volontari sani a stomaco pieno, il volume di distribuzione apparente medio ( $\pm$ DS) era 353 (122) l.

#### Biotrasformazione

Ivacaftor è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che ivacaftor è metabolizzato principalmente dal CYP3A. M1 e M6 sono i due metaboliti principali di ivacaftor nell'uomo. M1 ha circa un sesto della potenza di ivacaftor ed è considerato farmacologicamente attivo. M6 ha meno di un quinto della potenza di ivacaftor e non è considerato farmacologicamente attivo.

#### Eliminazione

Dopo la somministrazione orale, la maggior parte di ivacaftor (87,8%) viene eliminata con le feci, dopo conversione metabolica. I metaboliti principali M1 e M6 sono responsabili di circa il 65% della dose totale eliminata: il 22% come M1 e il 43% come M6. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come farmaco progenitore immodificato. L'emivita terminale apparente è stata di circa 12 ore, dopo una dose singola somministrata a stomaco pieno. La clearance apparente (CL/F) di ivacaftor è risultata simile per i soggetti sani e i pazienti con FC. La media ( $\pm$ DS) della CL/F per una dose singola da 150 mg è stata 17,3 (8,4) l/h in soggetti sani.

#### Proporzionalità dose/tempo

La farmacocinetica di ivacaftor è in genere lineare rispetto al tempo o alla dose compresa tra 25 mg e 250 mg.

#### Insufficienza epatica

Dopo una dose singola di 150 mg di ivacaftor, i soggetti con funzione epatica moderatamente alterata (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) avevano una C<sub>max</sub> di ivacaftor simile (media ( $\pm$ DS) di 735 (331) ng/ml), ma presentavano un raddoppiamento approssimativo dell'AUC<sub>0-∞</sub> di ivacaftor (media ( $\pm$ DS) di 16800 (6140) ng\*h/ml), rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Le simulazioni per la predizione dell'esposizione di ivacaftor allo *steady-state* hanno dimostrato che, riducendo il dosaggio da 150 mg ogni 12 ore a 150 mg una volta al giorno, i soggetti con moderata insufficienza epatica avrebbero valori di C<sub>min</sub> allo *steady-state* paragonabili a quelli ottenuti con una dose di 150 mg ogni 12 ore nei soggetti con FC. Pertanto, una dose ridotta di 150 mg una volta al giorno è raccomandata nei pazienti con moderata insufficienza epatica. L'impatto di una lieve insufficienza epatica (Child-Pugh Classe A, punteggio da 5 a 6) sulla farmacocinetica di ivacaftor non è stato studiato, ma si prevede un aumento dell'AUC<sub>0-∞</sub> di ivacaftor di meno di due volte. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con lieve insufficienza epatica.

Non sono stati condotti studi su pazienti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh Classe C, punteggio da 10 a 15), ma si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con moderata insufficienza epatica.

Pertanto, l'uso di Kalydeco in pazienti con insufficienza epatica grave non è raccomandato, a meno che i benefici non superino i rischi. In tale caso, la dose iniziale deve essere 150 mg a giorni alterni. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).



### Insufficienza renale

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con ivacaftor nei pazienti con insufficienza renale. In uno studio di farmacocinetica nell'uomo, l'eliminazione di ivacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo il 6,6% della radioattività totale è stata recuperata nelle urine). Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come composto progenitore immo modificato (meno dello 0,01% dopo una dose orale singola di 500 mg). Pertanto, non sono raccomandati aggiustamenti della dose in caso di lieve e moderata insufficienza renale. Tuttavia, si raccomanda cautela nella somministrazione di ivacaftor a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Popolazione pediatrica

L'analisi non compartimentale di campioni di farmacocinetica sparsi, raccolti in studi di fase 3, dimostra una clearance (orale) apparente (CL/F) inferiore nei bambini rispetto agli adulti, ed è risultata approssimativamente in un'AUC<sub>0-12</sub> dal 47% al 58% più elevata e una C<sub>min</sub> dal 35% al 46% più elevata nei bambini da 6 a <12 anni, in confronto agli adulti (Tabella 6). A causa del campionamento di farmacocinetica sparsa, non è stato possibile calcolare il volume di distribuzione e l'emivita di ivacaftor.

Tabella 6. Parametri farmacocinetici medi (DS) di ivacaftor allo steady state dopo la somministrazione di ivacaftor 150 mg ogni 12 ore

Popolazione	G551D			Non-G551D		
	Studio 1		Studio 2	Studio 5		
Fascia d'età (anni)	≥18	da 12 a <18	da 6 a <12	≥18	da 12 a <18	da 6 a <12
N	60 <sup>a</sup>	14 <sup>b</sup>	26	19	11	8
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1310 (658)	1010 (530)	2030 (1030)	1450 (720)	1370 (741)	2350 (1500)
AUC <sub>0-12</sub> (ng.h/ml)	11800 (6570)	8220 (5820)	17400 (10900)	13500 (7350)	12200 (6750)	21300 (13700)
C <sub>min</sub> (ng/ml)	773 (544)	545 (492)	1040 (874)	962 (587)	853 (542)	1400 (934)
CL <sub>SS</sub> /F (L/h)	17,3 (11,6)	30,8 (26,4)	12,4 (7,63)	14,3 (7,27)	16,9 (9,78)	10,9 (9,01)

<sup>a</sup> N=63 per C<sub>max</sub>; <sup>b</sup> N=17 per C<sub>max</sub>

Nota: il campionamento per la farmacocinetica negli studi 1 e 2 è stato condotto alla settimana 24 e comprendeva campioni pre-somministrazione, a 1,5, 3, 4 e 6 ore post-somministrazione; il campionamento per la farmacocinetica per lo studio 5 è stato condotto alla settimana 2 o alla settimana 14 e comprendeva campioni pre-somministrazione, a 1, 2, 3, 4 e da 6 a 8 ore post-somministrazione. Il campione pre-somministrazione è stato riciclato e utilizzato per la C<sub>12</sub> per la stima di AUC<sub>0-12</sub>; pertanto, i valori di AUC<sub>0-12</sub> sono considerati approssimativi.

### Popolazione anziana

Gli studi clinici di ivacaftor non includevano pazienti di 65 anni di età e oltre. Pertanto, l'efficacia e la sicurezza di ivacaftor nei pazienti anziani non sono state stabilite.

### Sesso

L'effetto del sesso sulla farmacocinetica di ivacaftor è stato valutato mediante la farmacocinetica di popolazione di dati provenienti dagli studi clinici con ivacaftor. Non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Ivacaftor ha prodotto un effetto inibitorio concentrazione-dipendente sulla corrente di coda del gene umano ether-à-go-go-correlato (hERG), con un IC<sub>15</sub> di 5,5 µm, paragonabile alla C<sub>max</sub> (5,0 µm) per ivacaftor al dosaggio terapeutico. Tuttavia, non si è osservato alcun prolungamento del QT indotto da ivacaftor, in uno studio di telemetria sul cane a dosi singole fino a 60 mg/kg, né nelle misurazioni dell'ECG da studi con dosi ripetute, di durata fino a 1 anno, al livello di dose di 60 mg/kg/die nei cani (C<sub>max</sub> dopo 365 giorni

= da 36,2 a 47,6 µm). Ivacaftor ha prodotto un aumento dose-correlato ma transitorio dei parametri della pressione arteriosa nei cani, a dosi orali singole fino a 60 mg/kg.

Ivacaftor non ha causato tossicità del sistema riproduttivo in maschi e femmine di ratto, rispettivamente a 200 e 100 mg/kg/die. Nelle femmine, dosi superiori a queste sono state associate a una riduzione dell'indice di fertilità generale, numero di gravidanze, numero di corpi lutei e siti di impianto, oltre ad alterazioni del ciclo estrale. Nei maschi, si è osservata una leggera riduzione del peso delle vescicole seminali.

Ivacaftor non è risultato teratogeno quando è stato somministrato per via orale a femmine di ratto e di coniglio gravide, durante la fase dell'organogenesi dello sviluppo fetale, a dosi pari rispettivamente a circa 6 e 12 volte l'esposizione nell'uomo alla dose terapeutica. Nei ratti, a dosi tossiche per la madre, ivacaftor ha prodotto riduzione del peso corporeo fetale, aumento dell'incidenza di costole cervicali, ipoplasia costale, costole ondulate e irregolarità dello sterno, incluse fusioni. Non è nota la significatività di questi risultati per gli esseri umani.

Ivacaftor non ha causato difetti dello sviluppo nella prole di femmine di ratto gravide, trattate per via orale dalla gravidanza fino al parto e allo svezzamento con 100 mg/kg/die. Dosi superiori a questa hanno prodotto una riduzione rispettivamente del 92% e 98% degli indici di sopravvivenza e allattamento, oltre a riduzioni del peso corporeo della prole.

Evidenze di cataratta sono state osservate nei ratti giovani trattati, dal 7° al 35° giorno post-natale, con dosi di 10 mg/kg/die e superiori (0,22 volte la dose umana massima raccomandata sulla base dell'esposizione sistemica di ivacaftor e dei suoi metaboliti; le esposizioni sono state ottenute mediante un'analisi non compartimentale delle concentrazioni plasmatiche di tutti i soggetti nello Studio 5). Questo risultato non è stato osservato nei feti di ratto di madri trattate dal 7° al 17° giorno di gestazione, in prole di ratto esposta in una certa misura attraverso l'ingestione di latte fino al 20° giorno post-natale, in ratti di 7 settimane di età, o in cani di 4-5 mesi di età. Non è nota la potenziale pertinenza di questi risultati per gli esseri umani.

Studi della durata di due anni, nei topi e nei ratti, per valutare il potenziale cancerogeno di ivacaftor hanno dimostrato assenza di cancerogenicità in entrambe le specie. Le esposizioni plasmatiche a ivacaftor nel topo, alla dose non cancerogena (200 mg/kg/die, la dose massima testata) sono state circa 4-7 volte più elevate rispetto ai livelli plasmatici misurati nell'uomo dopo la terapia con ivacaftor. Le esposizioni plasmatiche a ivacaftor nel ratto, alla dose non cancerogena (50 mg/kg/die, la dose massima testata) sono state circa 17-31 volte più elevate rispetto ai livelli plasmatici misurati nell'uomo dopo la terapia con ivacaftor.

Ivacaftor è risultato negativo per la genotossicità in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa*  
Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Ipromellosa acetato succinato  
Croscarmellosa sodica  
Sodio laurilsolfato  
Silicio biossido colloidale  
Magnesio stearato  
*Film di rivestimento della compressa*  
Alcol polivinilico  
Titanio biossido (E171)  
Macrogol  
Talco  
Carminio d'indaco lacca di alluminio (E132)  
Cera carnauba  
*Inchiostro di stampa*  
Gomma lacca  
Ossido di ferro nero (E172) Propilenglicole  
Ammonio idrossido

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore  
Le compresse di Kalydeco sono confezionate in blister termoformato (poli-clorotrifluoroetilene (PCTFE)/foglio di alluminio) o in un flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene e sigillo ad induzione costituito da un foglio di alluminio, con incorporato un essiccante a setaccio molecolare.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- Blister contenente 56 compresse rivestite con film
- Flacone contenente 56 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento  
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO  
Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited  
Cardinal Point  
Park Road Rickmansworth  
Herts WD3 1RE Regno Unito  
Tel: +44 (0) 1923 437672  
Fax: +44 (0)1923 432870

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO  
EU/1/12/782/001- Numero di identificazione nazionale: 043519014/E  
EU/1/12/782/002 - Numero di identificazione nazionale: 043519026/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE  
Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO  
23/04/2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

	Prezzo al pubblico	Prezzo ex factory
Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film, 56 compresse	€ 29.707,20	€ 18.000

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – centri di cura Fibrosi Cistica ed erogazione tramite i centri stessi o le farmacie convenzionate (distribuzione diretta o per conto). Classe A PHT




## THE SCIENCE *of* POSSIBILITY

**Vertex è impegnata a creare nuove possibilità di trattamento in medicina per migliorare la vita dei pazienti.**

Lavoriamo con i migliori ricercatori, medici, esperti di salute pubblica e altri professionisti che condividono la nostra visione, per trasformare la vita delle persone affette da gravi patologie e quella delle loro famiglie.





**kalydeco**<sup>TM</sup>  
(ivacaftor) compresse  
150 mg

## TERAPIA INNOVATIVA DELLA FIBROSI CISTICA<sup>1,2</sup>

KALYDECO è indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno una delle seguenti mutazioni di *gating* (di classe III) nel gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.<sup>3</sup>



1. Colombo C. Lancet Respir Med. 2014 Nov; 2(11):863-5.
2. Sernet-Gaudelus I. Eur Respir J. 2013; 22:66-71.
3. KALYDECO, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – centri di cura Fibrosi Cistica ed erogazione tramite i centri stessi o le farmacie convenzionate (distribuzione diretta o per conto).

Classe A PHT. Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film, 56 compresse. Prezzo al pubblico € 29.707,20; Prezzo ex factory € 18.000,00

© 2015 Vertex Pharmaceuticals Incorporated • VERTEX e il logo a triangolo VERTEX sono marchi di Vertex Pharmaceuticals Incorporated