

INDAGINE CONOSCITIVA SULLE MALATTIE RARE

Audizione XII Commissione (Affari Sociali) - Montecitorio 15 Aprile 2015-04-12
Dott.ssa Vincenzina Lucidi- Responsabile Unità Operativa Complessa di Fibrosi Cistica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù- Roma

Premessa:

La fibrosi cistica (FC) viene oggi considerata tra le malattie genetiche rare una della più frequenti. Infatti la sua incidenza è circa 1:3.000/3.500 nati vivi nella popolazione di razza caucasica. E' una malattia multi organo ancora oggi a prognosi infausta. Il difetto genetico causa della malattia FC si esprime su molti organi, in particolare intestino, fegato, pancreas, polmoni seni paranasali, apparato riproduttivo, endocrinologico, cute. L'exitus nella maggior parte dei casi è determinato dall'insufficienza respiratoria cronica. Nonostante la scoperta del gene nel 1989, non esiste oggi una terapia eziologica in grado di risolvere la malattia ma negli ultimi 3 decenni abbiamo assistito ad un significativo miglioramento della sopravvivenza attraverso strategie di monitoraggio del paziente, diagnosi precoce e trattamento delle complicanze che il gene (CFTR) esprime. Novità recente l'individuazione di molecole in grado di potenziale e/o correggere la proteina anomala che il gene produce (primo farmaco in fase di registrazione in Italia Kalydeco prodotto da Vertex).

Come in tutti i casi di malattie croniche complesse anche la FC, come tutte le patologie multi organo evolutive, richiede competenze specifiche specialistiche con l'obiettivo di rallentare il danno evolutivo d'organo che l'alterazione genica esprime. L'età media di exitus è passata dai 2 anni degli anni '60 ai 25 odierni con una mediana di sopravvivenza tra i 37-41 anni. (Tab 1)

Il coordinamento della cura tra tutti gli specialisti coinvolti per dare la giusta risposta ai bisogni dei bambini FC rappresenta una sfida per il futuro. (Gli anglosassoni chiamano questo modello "Integrated Complex Care Model- ICCM). Se questo processo non è organizzato e condotto correttamente si rischiano ritardi di trattamento, complicanze ed errori. Ne conseguono non adeguati outcomes clinici, insoddisfazioni delle famiglie e dello stesso paz (aumento di depressione dimostrata dal Registro Nord Americano FC, già in età adolescenziale e soprattutto un inefficiente uso di risorse economiche spese. (Slide 2 e 3)

Nonostante la FC rappresenti una piccola minoranza di pazienti, le valutazioni economiche ospedaliere dimostrano invece che la FC insieme a poche altre malattie genetiche complesse (es spina bifida e quadriplegia) pur rappresentando solo lo 0,4% dei ricoveri, causano il 24% delle ospedalizzazioni ripetute e l'11% delle risorse consumate, come dimostrato da Cohen su Pediatrics del 2011. (Slide 4)

C'è un solo studio italiano che valuta il costo annuale delle ospedalizzazioni di paz con FC in base alla gravità clinica (Carla Colombo) che conferma indirettamente l'importanza della gestione attenta e preventiva dei danni d'organo (dalla malnutrizione, all'insuff respiratoria, cirrosi biliare ecc) per una buona economia sanitaria (Slide 5/6/7)

In Italia sono stati strutturati negli anni **centri riconosciuti a livello regionale** (29) che organizzano l'assistenza in aderenza alle linee guida europee con supporto dei finanziamenti della legge 548/93. Il Bambino Gesù di Roma pur facendo parte dei centri di eccellenza (vedi accreditamento JCI ed accreditamento nazionale specialistico 2013) è un centro non finanziato dalla specifica legge 508/93 per la sua extraterritorialità ma garantisce al paz FC tutti gli interventi specialistici necessari ed organizza l'assistenza nel rispetto della prevenzione delle cross-infection.

Già dalla prima consensus della Società Europea di FC del 2005 sono stati raccomandati team di cura multidisciplinari dedicati ma questo può essere realizzato solo in grandi ospedali o Università, che hanno nel loro interno rappresentate competenze specialistiche. Ogni centro di eccellenza lavora con il modello del case manager in cui gli specialisti coinvolti possono confrontarsi per garantire la più appropriata risposta alle complicanze specifiche della malattia (es. diabete, pancreatiti, cirrosi biliare, ipertensione portale, embolizzazione per emottisi polmonare, chirurgia delle complicanze otoiatri che, ecc, ecc.). Il Centro inoltre deve avere a disposizione procedure e tecnologie avanzate e quando queste non sono disponibili il centro di riferimento regionale invia il paziente presso altre strutture per la procedura specifica. Per questo motivo sarebbe utile un **libro bianco nazionale** sulle caratteristiche di ogni centro per aiutare la realizzazione del network tra centri di cura. I risultati di sopravvivenza ottenuti per molte patologie ad alta complessità assistenziale come la FC, grazie anche al continuo miglioramento delle conoscenze scientifiche, confermano la necessità di sviluppare nei centri una organizzazione delle cure ad alto livello specialistico. Solo così è possibile applicare i modelli e le procedure terapeutiche raccomandate dalle linee guida internazionali che comprendono dalla presa in carico del paz (es screening positivo), al percorso diagnostico, alla gestione delle complicanze, fino al trapianto o al necessario accompagnamento nella fase terminale della vita. Le nuove linee guida europee del 2014 riportano anche raccomandazioni strutturali ed organizzative necessarie per il riconoscimento di un centro di cura di FC. In esse si sottolinea anche l'importante ruolo svolto dai laboratori di ricerca per la ricerca scientifica, gli spazi dedicati (vedi Clinical Trial Center) per la realizzazione della translazionalità dei risultati clinici e la capacità di svolgere iniziative politiche nazionali.

Un esempio tra tanti lo sviluppo sul territorio di centri per adulti con malattie croniche complesse attraverso un modello di transizione del paziente dalla pediatria ai centri per adulti, procedure efficienti e di continuità per mantenere la stessa qualità delle cure. La progressiva sopravvivenza di bambini affetti da patologie una volta mortali in età pediatrica inevitabilmente modifica la storia naturale della malattia stessa. La maggiore sopravvivenza spesso sviluppa nuove esigenze, aggiunge nuove complicanze, quindi porta allo sviluppo di nuovi bisogni terapeutici. L'aggiornamento metodologico e qualitativo diventa necessario a fronteggiare la maggiore complessità assistenziale dei pazienti adulti.

Oggi il problema di pazienti con alta complessità clinica ha un ampio dibattito nella letteratura scientifica internazionale e nei programmi di salute pubblica perché, come già dimostrato precedentemente, implica l'utilizzo di una alta percentuale di risorse a cui si aggiunge la complessità sociale dovuta alla fragilità del paz e della sua famiglia.

Come è merso dallo studio LINFA italiano dove si dimostra che un genitore di FC perde di media 1 giornata lavorativa a settimana.

La regionalizzazione della sanità presente in Italia, nonostante la legge nazionale di supporto ed indirizzo per la FC (legge 548/93), di fatto ha causato differenze organizzative non solo tra Regioni, a volte nell'ambito della stessa Regione e tra ASL della stessa città. Ne conseguono differenti risposte ai bisogni, applicazione di diritti differenti e diverse qualità di cure. Due esempi estremi sono lo screening neonatale e l'assistenza domiciliare garantita a macchia di leopardo soprattutto nel centro sud.

Lo screening per la FC, già riconosciuto da una legge nazionale, fondamentale per la **diagnosi precoce** sia delle forme classiche (ad espressione completa di malattia) che nelle forme ad inizio tardivo, non è applicato in tutte le regioni. Lo screening inoltre evidenzia anche le forme non classiche in cui i sintomi possono iniziare subdolamente in età adolescenziale o adulta. In queste forme cosiddette "atipiche" (insorgenza dei sintomi in età adolescenziale e adulta con una regolare funzione esocrina pancreatica), spesso nel passato giudicate a prognosi migliore, di fatto gli studi epidemiologici hanno dimostrato un declino della funzione respiratoria paragonabile a quello dei pazienti con FC classica ed quindi un uguale tasso di decessi per insufficienza respiratoria o complicanze di trapianto bipolmonare (Nick et al, 2010).

Sardegna, Abruzzo, Molise, Puglia non hanno ancora attivato lo screening neonatale per FC. Calabria e Campania da appena 2 anni. Le regioni del nord d'Italia dagli anni '80. Inoltre troppo spesso i centri di screening utilizzano algoritmi differenti, spesso a causa di finanziamenti variamente accessibili.

Invece i **benefici** dello screening per la FC sono ampiamente dimostrati:

- migliore crescita staturale e nutrizione
- riduzione delle ospedalizzazioni (49 vs 86%)
- migliore sviluppo cognitivo
- minore danno della Funzionalità polmonare
- *maggior Sopravvivenza*
- *migliore Qualità di vita del paz*
- *Benefici per le famiglie*

Spesso, infatti, i sintomi dei bambini affetti da FC possono essere confusi con quelli di una allergia alimentare, della celiachia di un'asma bronchiale o di una bronchite recidivante. La diagnosi precoce che lo screening garantisce a tutti i nati, permette a tutti i bambini un uguale ed immediato accesso alle cure.

Registro Italiano FC Gli obiettivi principali del registro di malattia sono: descrivere le caratteristiche cliniche e demografiche, la sopravvivenza. Le potenzialità di questo strumento se ben strutturato e controllato nella qualità reale dei dati superano il valore epidemiologico e aiutano a definire meglio i bisogni dei pazienti, favoriscono lo sviluppo di network, di studi su nuovi modelli clinici e terapeutici e facilitano la sorveglianza di farmaci approvati (farmacovigilanza).

Anche in Italia è attivo un registro nazionale per la FC, oggi presso l'ISS: abbiamo la possibilità di conoscere la situazione epidemiologica dei pazienti, le differenze regionali, il loro stato di salute, i loro bisogni,

La migliore qualità di vita ottenuta nei paz con FC con adeguata aderenza alle terapie è anche merito del lavoro sugli esiti che un registro permette di analizzare. In FC i miglioramenti clinici e della qualità di vita molte volte sono derivati da studi comparativi tra diversi centri su esiti di sopravvivenza, le terapie usate o le strategie preventive applicate. Per poter garantire la vita e lo sviluppo di un registro di malattia ben articolato i centri di cura hanno bisogno di risorse adeguate

4. Associazione laica: non è sufficiente sviluppare e diffondere gli standard clinici di cura tra i medici ma sono necessarie strategie pratiche ed opportunità per ben applicare le procedure. Il malato cronico DEVE CURARE OGNI GIORNO LA SUA MALATTIA soprattutto a domicilio. Questo richiede informazione, formazione e sostegno. Possiamo usare diverse strategie per realizzare una buona alleanza terapeutica tra centro di cura paziente e famiglia ma l'aspetto essenziale è che ogni modello deve nascere da opportunità evidenziate dalla ricerca e dalla pratica clinica di ogni giorno con la collaborazione e condivisione dei pazienti e delle loro famiglie delle strategie e processi di cura consigliati.

Per ultimo alcune osservazioni sul **test del portatore di mutazioni del gene CFTR** che causano la fibrosi cistica. Questo esame genetico è oggi altamente attendibile e facilmente eseguibile. Esistono, quindi, le condizioni per la sua diffusione, pur essendo necessarie garanzie dal punto di vista della sua esecuzione e per la corretta informazione del suo significato e dei suoi limiti.

La Società Italiana di FC (SIFC) ritiene che debbano essere abbattute le barriere alla diffusione di questo test garantendo a tutti i cittadini la reale possibilità di accesso.

La prevedibile evoluzione di test per la diagnosi di stato di portatore della fibrosi cistica e, più in generale di molte malattie genetiche, amplierà le possibilità di procreazione consapevole.

E' necessario che la sanità pubblica si impegni a rendere questi test accessibili, ne migliori la conoscenza e ne controlli la qualità. La SIFC auspica la possibilità di studi sperimentali per valutare programmi di offerta attiva e ampia del test del portatore per la fibrosi cistica come quelli già in atto per la prevenzione della talassemia.



Dipartimento di Medicina Pediatrica
UOC di Fibrosi Cistica – Responsabile Dott.ssa Vincenzina Lucidi
Segreteria: Tel. 06.6859.2045 – Fax 06.6859.2300
Day Hospital: Tel. 06.6859.2749

Piazza Sant'Onofrio, 4
00165 Roma
Tel. +39 06 6859 2045
Fax +39 06 6859 2300
e-mail fibrosi.cistica@opbg.net

Bambino Gesù
Ospedale Pediatrico
Istituto di Ricovero e Cura
a Carattere Scientifico
www.ospedalebambinogesu.it

