

La pagina gialla

a cura di Alessandro Ventura

L'avanzata delle terapie biologiche 1. E qualche riflessione sul diritto alla salute. Il rituximab, un anticorpo monoclonale attivo contro i linfociti CD20 (per intendersi, quelli che producono gli anticorpi), da tempo utilizzato con successo nella terapia di alcuni linfomi non Hodgkin's (come nella malattia linfoproliferativa EBV-correlata all'immunosoppressione post-trapianto), si è dimostrato di recente efficace anche nel trattamento di alcune forme severe di diverse malattie autoimmuni in età pediatrica: l'anemia emolitica autoimmune (Zecca M, et al. *Blood* 2003;101:3857-61), la trombocitopenia refrattaria (Wang J, et al. *J Pediatr* 2005;146:217-21), la myasthenia gravis (Binstadt BA, et al. *J Pediatr* 2003;143:598-604). Recentemente, lo stesso tipo di trattamento è stato proposto anche per i casi "difficili" di LES, malattia più rara, ma di regola più grave, nel bambino che nell'adulto. L'esperienza che raccoglie tutti gli 11 casi (tutte femmine) trattati fino ad ora dal gruppo dei reumatologi pediatri francesi è stata pubblicata su *Journal of Pediatrics* (Willems M, et al. 2006; 148:623-7). I risultati sono molto incoraggianti: sei delle otto ragazze che soffrivano di una forma di nefrite di grado molto avanzato (IV e V), resistente alle terapie convenzionali, sono andate in remissione (e questo sembra quasi un miracolo), così come 2 che avevano una trombocitopenia resistente agli immunosoppressori. È stato possibile negli stessi casi ridurre significativamente o sospendere del tutto la terapia steroidea. Effetti collaterali importanti (tra cui due sepsi) sono sopravvenuti in circa la metà dei casi, e questo fatto impone di limitare l'uso del farmaco (che comunque dovrà essere sperimentato anche in uno studio randomizzato controllato prima di entrare di diritto nella terapia del LES) a casi molto selezionati. Il costo del farmaco è elevatissimo),

come quello di tutte le terapie biologiche. Terapie che, in molti (tutti?) i campi specialistici (tumori, malattie immunologiche gravi ecc.), avanzano, stanno prendendo il sopravvento per la loro efficacia (rapida, "chirurgica"). Farmaci che fino a ieri "non immaginavamo nemmeno" e a cui ora ci sembra impossibile (ingiusto?) rinunciare. Vi avviso chiaramente, se non lo sapevate già: nelle strutture di terzo livello, laddove si curano malattie estremamente gravi e difficili, suscettibili di terapia biologica, il problema è serio, concreto, già presente. È il problema del "chi paga?". E, spesso, per l'età pediatrica il problema del rifiuto di pagare il rimborso agli ospedali da parte delle regioni (di regola questi farmaci non sono registrati per l'età pediatrica). Ma, se non ci sono i soldi per queste cure, il problema è quello che qualcuno lo dovrà pur dire ai cittadini, ai medici, ai malati e alle loro famiglie. Pochi esempi, meglio di questo del big bang delle terapie biologiche, danno così bene la misura di quanto la Sanità sia destinata ad aumentare inesorabilmente i suoi costi in virtù delle aspettative che produce. Pensateci.

L'avanzata delle terapie biologiche 2. E corollario alle riflessioni di cui sopra. L'anticorpo monoclonale contro il frammento Fc delle IgE (omalizumab) è in fase di sperimentazione da una decina di anni. Studi in soggetti con asma severo, dipendenti da alto uso di steroidi e beta-stimolanti, mostrano che il farmaco ha una significativa efficacia clinica, soprattutto in termini di qualità di vita riferita dal paziente, sia nel caso di pazienti pediatriche che di quelli adulti (Soler M, et al. *Eur Resp J* 2001;18:739; Milgrom H, et al. *Pediatrics* 2001;108:e36). L'efficacia dell'omalizumab, nei casi di asma allergico, è provata, tra l'altro, nel ridurre la gravità della reazione acuta e di quella ritar-

data all'inalazione dell'allergene nell'asma allergico (Fahy JV. *Am Resp Respir Crit Care* 1997;155: 1828-34), nel ridurre il numero di eosinofili nello sputo e nella mucosa bronchiale (Djukanovic R. *Am J Respir Crit Care* 2004;170: 583-93) e nel sopprimere la risposta ai test cutanei (Ong YE. *J All Clin Immunol* 2005;116:558-64). I costi del trattamento sono molto elevati. Pensate: 15-20.000 dollari/anno (30 volte la teofillina ritardato, 5-10 volte quello della già costosa, ma utile, associazione tra fluticasone e salmeterolo o del discutibile montelukast, non vi dico nemmeno quante volte più caro della budesonide). Un po' a sorpresa, a questo farmaco, al suo corretto uso, alle sue indicazioni (soggetto con asma grave, IgE elevate e provata correlazione con ipersensibilità ad allergeni perenni come l'acaro della polvere o l'epitelio di gatto e cane) e, naturalmente, anche ai suoi limiti, il *New England Journal of Medicine* del 22 giugno dedica la sua rubrica pratica (*Clinical Therapeutics*). La rubrica dedicata al medico generalista, che decide da solo, senza bisogno dell'ospedale. Con tanto di esemplificazione di un caso emblematico che avrebbe indicazione all'omalizumab (Strunk RC. *N Engl J Med* 2006;354:2689-95). Forse da loro è più facile. Paga il malato direttamente. E, se non può pagare, pazienza! Il medico, il consiglio giusto l'aveva dato...

"Na tazzuliella e caffè" per chi nasce con troppo anticipo. La caffeina (endovena...) è da tempo utilizzata (con successo) nella prevenzione dell'apnea del pretermine. Alcuni dubbi sono stati recentemente sollevati rispetto a un maggior rischio di displasia broncopolmonare. Uno studio randomizzato controllato di proporzioni gigantesche (963 neonati con peso variante tra 500 e 1250 grammi) dimostra il contrario: i neonati che ricevono la caf-

La pagina gialla

feina si svezzano dalla dipendenza dall'ossigeno una settimana prima e sviluppano con frequenza significativamente inferiore la displasia broncopolmonare (che è caratterizzata, per definizione, dalla dipendenza dall'ossigeno alle 36 settimane di "età postmenstruale") (Schmidt B. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21).

Screening dell'udito: anche lui costa, anche lui è utile. Un difetto bilaterale e permanente dell'udito interessa circa 1 su 750 bambini (1 su mille ha un difetto grave > 40 dB HL) ed è presente alla nascita in più dell'80% dei casi. Già qualcuno ci aveva detto come in questi casi la prognosi a distanza (per le abilità correlate al linguaggio) sia significativamente migliorata da un intervento precoce, prima dei 9 mesi di vita. Per quanto la dimostrazione dell'utilità dello screening neonatale con emissioni otoacustiche sia già stata validata sul campo (Yoshinaga-Itano C. *Semin Neonat* 2001;6:521-9), quest'ultima era stata messa in discussione dalla *Task Force* americana dedicata ai servizi di prevenzione (Thompson DC. *JAMA* 2001;286:200-10). A rimettere le cose al loro posto ci hanno pensato gli inglesi che hanno un sistema sanitario in cui si annota tutto. Interpretando le cose annotate negli ultimi 15 anni, i nostri Colleghi d'oltre Manica hanno potuto così stabilire che la conferma diagnostica e l'inizio del trattamento sono avvenuti prima dei 9 mesi nel 67% dei casi sottoposti a screening e solo nel 27% di quelli che lo screening non lo avevano fatto. Cosa più importante, la popolazione sottoposta a screening aveva un linguaggio significativamente migliore all'età della scuola (Kennedy CR, et al. *N Engl J Med* 2006;354:2131-41).

Lattanti con le palle pelose. La comparsa di peli scrotali nel lat-

tante, quando accompagnata da altri segni di virilizzazione come l'aumento di dimensioni del pene, deve far pensare a una situazione patologica. Ma quando il pelo scrotale compare in un lattante senza che siano presenti altri segni di virilizzazione e permane come segno isolato per qualche settimana, potete stare tranquilli e limitarvi a seguire il bambino nel tempo: in pochi mesi i peli scompariranno (assieme all'ansia dei genitori) (Papadimitriou A, et al. *J Pediatr* 2006;148:690-1).

"Cortisone" (prenatale): anche più di una volta. Una dose di "cortisone" rimane la strategia più efficace per ridurre la mortalità neonatale nel caso di madre a rischio di parto pretermine. A volte si fa il cortisone e il neonato non nasce. In questo caso si può ripetere la dose. Anzi conviene farlo. Infatti, con questa pratica, si riduce il rischio di distress respiratorio e di complicazioni polmonari tardive severe. Il tutto senza aumentare il rischio di infezioni neonatali. Ce lo dimostra un bello studio controllato (Crowther CA, et al. *Lancet* 2006;367:1913-9), anche se l'editorialista (pag. 1878) ci richiama sulla necessità di controllare nel tempo i possibili effetti negativi delle ripetute dosi prenatali di corticosteroidi sullo sviluppo del bambino.

Gastrostomia (PEG) per la nutrizione dei bambini cerebrolesi. I bambini con paralisi cerebrale sono ad alto rischio di malnutrizione. Quando è presente un severo disturbo della deglutizione, la nutrizione per via gastrostomica permette non solo un rapido miglioramento della crescita del bambino, ma ha anche l'effetto di ridurre notevolmente i tempi dedicati al pasto, producendo più in generale un significativo miglioramento della qualità di vita dei genitori (Sullivan PB. *Dev*

Med Child Neurol 2004;46:796-800). Rimane peraltro dibattuto se la nutrizione per via gastrostomica aumenti il rischio di morte per polmonite *ab ingestis* in questi bambini. Uno studio retrospettivo non controllato, condotto in un centro di grande esperienza nel trattamento dei problemi gastroenterologici e di nutrizione dei bambini cerebrolesi (Sullivan PB, et al. *Arch Dis Child* 2006;91:478-82) su 57 bambini con paralisi cerebrale con grave difetto di deglutizione cui era stata posizionata una PEG, supporta l'idea contraria. Nell'anno successivo al posizionamento della PEG le infezioni polmonari riducono significativamente la loro frequenza così come il bisogno di visite mediche e di ricoveri. Ovviamente il problema non è così semplice e si dovrà sempre verificare se oltre al disturbo della deglutizione è presente anche un reflusso gastroesofageo di severità tale da meritare una correzione chirurgica (laparoscopica, se possibile). Ma intanto è importante almeno pensarci, discuterne con i genitori, cominciare a spiegare quanto, in certi casi, la vita sia proprio più facile con la gastrostomia che senza.

Arrivederci. E un richiamo "indimenticabile". Arrivederci, come parola concreta. Nel senso che spero proprio di vedervi a Trieste appena dopo le vacanze (8-9 settembre, giornate sul dolore nel bambino; 14 settembre, giornata sulle nuove tecniche endoscopiche diagnostiche e terapeutiche in gastroenterologia pediatrica). Incontri informali, brevi, concreti. Spero utili. Intanto, che ci si veda o no, non dimenticatevi di preparare e mandarmi il vostro caso indimenticabile per Vicenza 2007. Una facciatina scritta a braccio, con la solita passione e simpatia. Non dimenticatevene (ventura@burlo.trieste.it).