

Edizione Speciale

POPULAR SCIENCE

PID

Immunodeficienze primitive

CONOSCERLE, CURARLE E VIVERE BENE

Un panorama complesso

Le terapie con immunoglobuline

La diagnosi di PID

A chi rivolgersi



www.kekoa.it

POPULAR SCIENCE

Preprint del numero 2 anno III
di Popular Science edizione italiana

• • •

Direttore Responsabile Francesco Maria Avitto

Direttore Editoriale Vincenzo Coluccia

Direttore Scientifico Lucia Limiti

EDITORIAL STAFF

Medical Editor Patrizia Maria Gatti, Sara Raselli,
Leonardo Scalia

Magazine Editor Marco Landucci

Web Editor Marzia Caposio

ART

Art Director Francesco Morini

Impaginazione Niccolò Iacovelli

Web Developer Roberto Zanetti,
Paolo Cambiaghi, Paolo Gobbi

SCIENTIFIC COMMUNICATION & MARKETING

Chief Marketing Officer Luigi De Santis

Advertising e Special Edition Manager

Rosaria Balzano, Silvia Sebastiani, Silvia Tansini,
Silvia Brugnara, Stefano Milani, Savino Fusiello,
Manuela Pavan

IT & DIGITAL

ICT Manager Giuseppe Ricci

Digital Operation Manager Davide Battagliano

FINANCE

Chief Financial Officer Francesca Corti

REDAZIONE

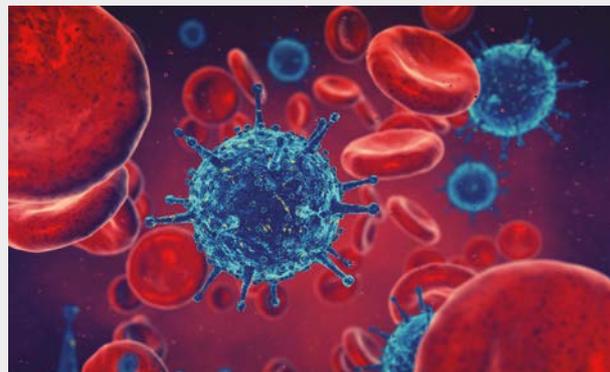
• Via Boncompagni, 16
00187 (Roma)
• Viale Monza, 133
20125 (Milano)
redazione@popsci.it

Amministrazione

Via Mantova, 44
00198 (Roma)
Tel. 02.28172609



Seguici su



04 CAPITOLO 1

Le immunodeficienze primitive: un panorama complesso

06 Annalisa, storia di una PID

07 Il sistema immunitario

09 Malattie rare, ma non troppo. Parlano gli esperti

11 Le PID: un costo socio-economico
ancora da valutare

12 CAPITOLO 2

La diagnosi di PID

14 I "dieci campanelli d'allarme"

15 Andrea, storia di una diagnosi tardiva

16 CAPITOLO 3

Le terapie con immunoglobuline

18 Come "lavorano" le immunoglobuline

21 I tre tipi di trattamento

21 Valentina, quando la vita cambia con la terapia

22 "Il paziente, protagonista della cura delle PID"

Intervista a Vassilios Lougaris

24 Clorinda, la vita comincia a 52 anni

25 Immunoglobuline sottocutanee: l'importanza
dell'innovazione e della de-ospedalizzazione

**Carlo Agostini, Direttore della Scuola
di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica,
Università degli Studi di Padova**

26 CAPITOLO 4

A chi rivolgersi

27 Associazione AIP Onlus

30 Gli eventi: Work Pi Week, #Ciak si vive bene

Popular Science
è un marchio
di Bonnier
Publications A/S
utilizzato sotto
licenza.

© 2014 Bonnier Publications A/S. Tutti i diritti riservati. La riproduzione, totale o parziale, è proibita senza il consenso scritto dell'editore.

La riproduzione anche parziale di tutto il materiale o dei testi pubblicati è espressamente vietata. Tutti i marchi pubblicati sono di proprietà delle rispettive case editrici. Ogni materiale, manoscritti, foto, testi, video ed altro inviato in redazione non verrà restituito salvo diverso accordo.

© Kekoa Publishing S.r.l.

REGISTRAZIONE TRIBUNALE DI ROMA N. 82/2014 DEL 24/04/2014

Iscritta al Registro degli Operatori di Comunicazione in data 28/05/2013 con numero 23556.

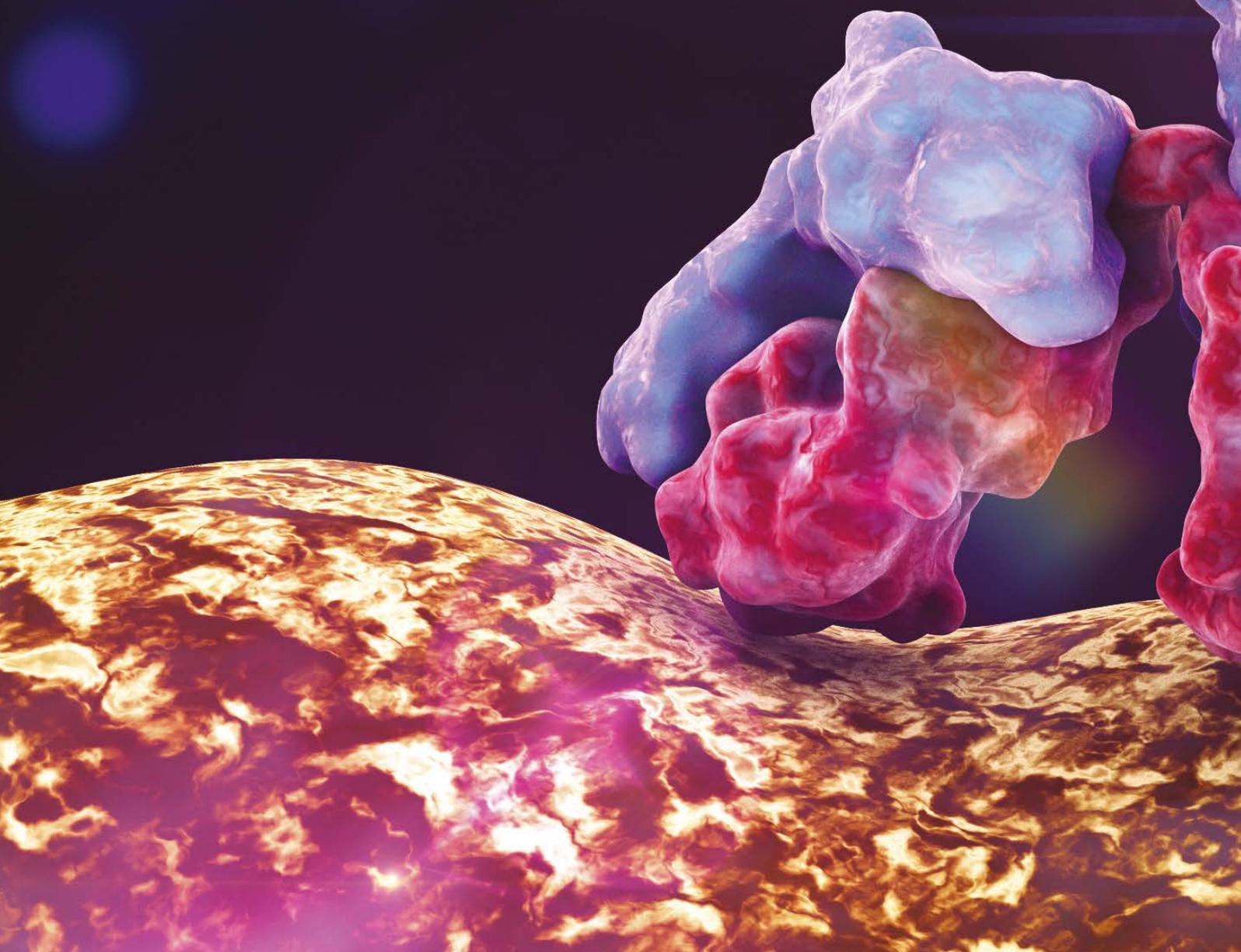
Via Mantova 44, 00198 ROMA

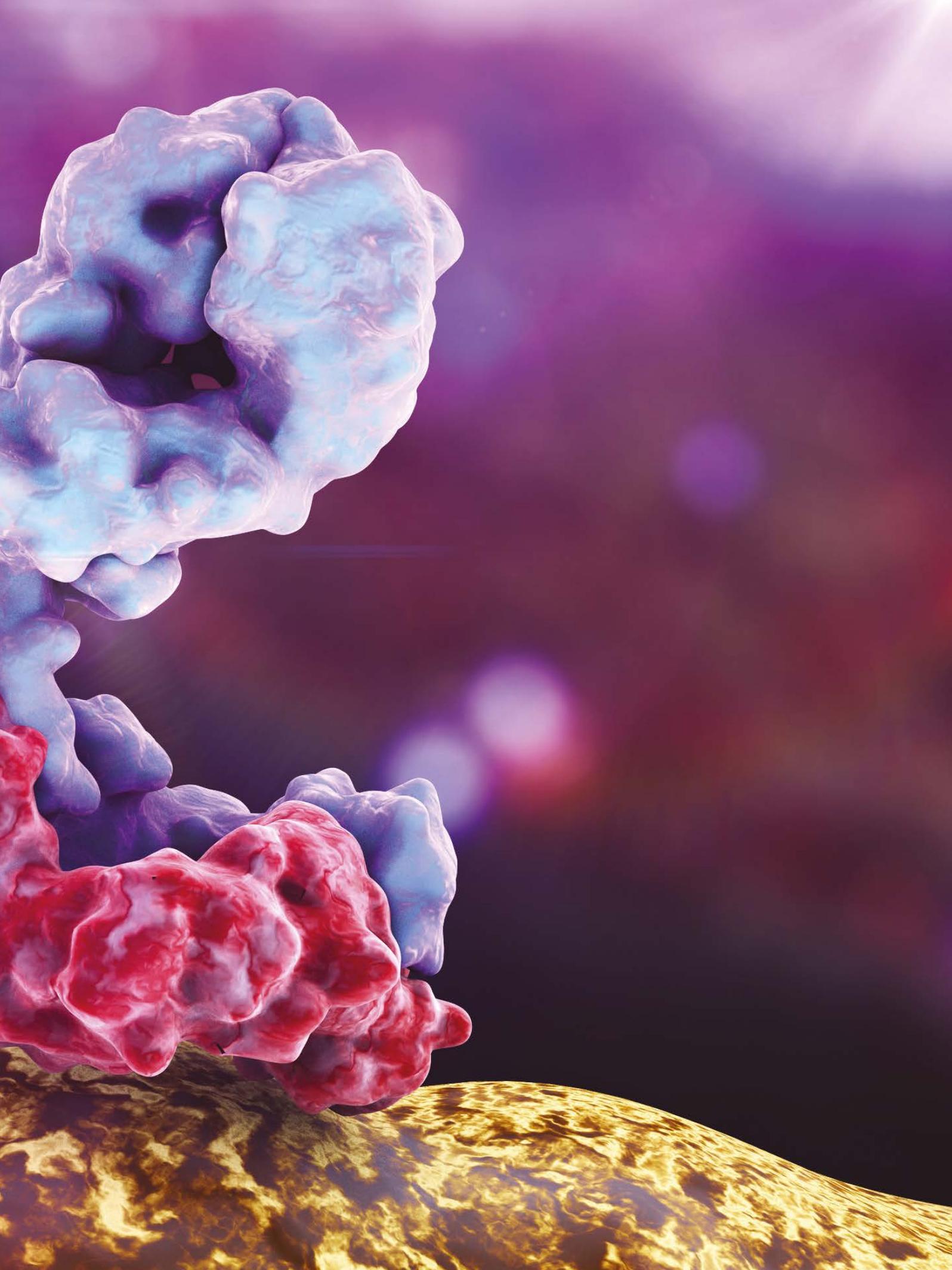
CAPITOLO 1

Le immunodeficienze

Primitive

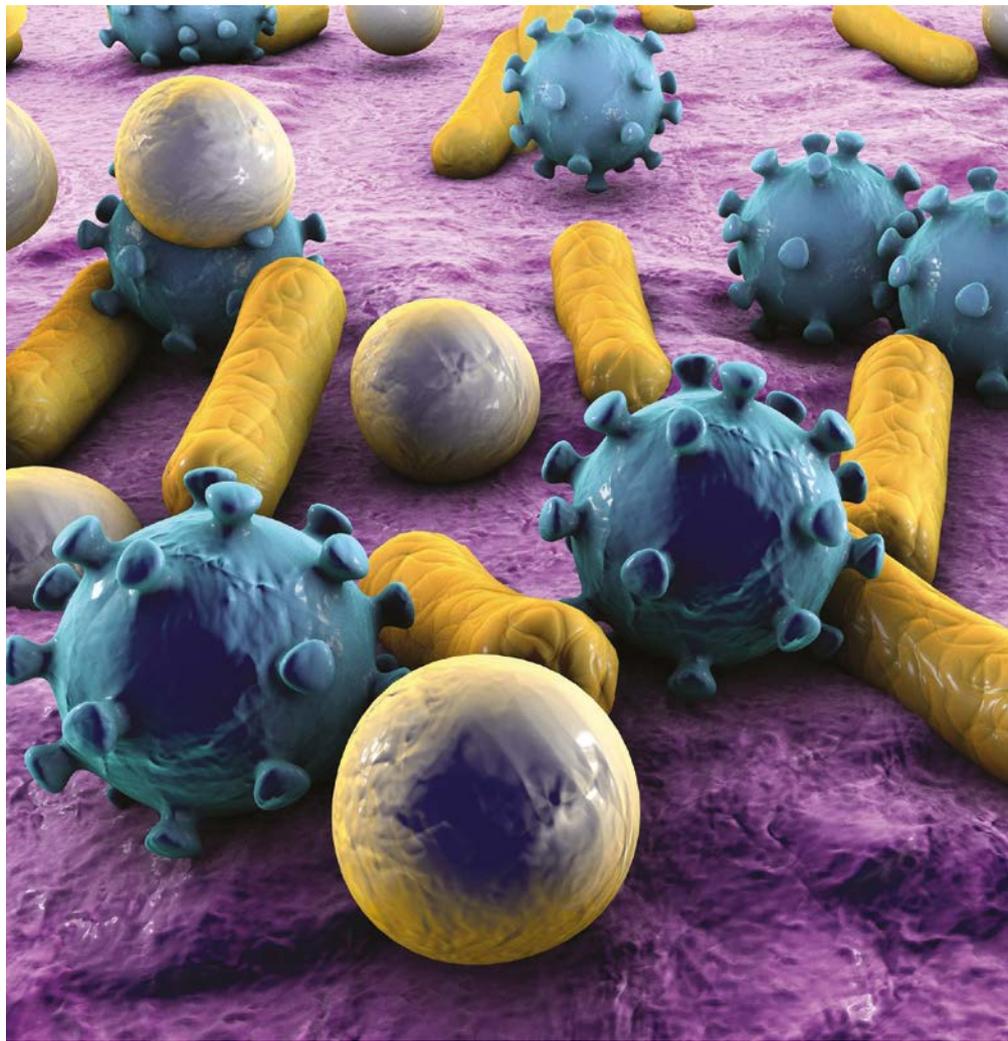
Un panorama complesso





Quando pensiamo alla mancanza di anticorpi, stiamo entrando nel mondo delle Immunodeficienze, patologie in cui il sistema Immunitario risulta inadeguato a svolgere le sue funzioni. Nei casi in cui la causa del deficit di anticorpi sia riconducibile ad alterazioni genetiche del sistema immunitario, ecco che parliamo delle Immunodeficienze Primitive o Primarie. Le PID - questo l'acronimo di *Primary Immunodeficiency Diseases* o Immunodeficienze Primarie - si distinguono dalle ben note e più frequenti Immunodeficienze Secondarie (SID, *Secondary Immunodeficiency Diseases*) o acquisite, nelle quali la compromissione del sistema immunitario è in genere temporanea e per lo più conseguenza dell'insorgenza di altre patologie. Malnutrizione, neoplasie disseminate, trattamenti con farmaci ad azione immunosoppressiva o chemioterapica, possono essere condizioni che alterano la funzione del sistema immunitario. Nelle SID il danno è spesso reversibile, se la condizione o la malattia sottostante si risolve.

In entrambi i tipi di Immunodeficienze, la gravità della condizione è proporzionale all'entità del difetto o della carenza di uno o più fattori del sistema immunitario. La complessità della patologia (in-



Annalisa storia di una PID



Ciao! Mi chiamo Annalisa, ho sei anni, a maggio ho fatto il mio primo saggio di danza e da settembre frequento la prima elementare, nella stessa scuola dove va il mio fratellone Emanuele. Ricordatevi il suo nome perché assumerà un ruolo mooolto importante nella mia storia.

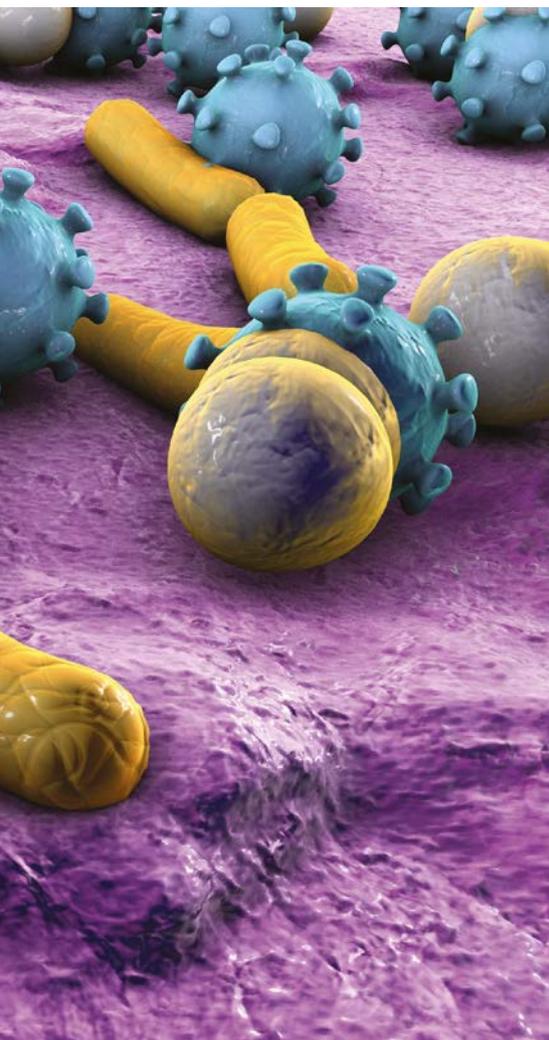
Ma facciamo un passo indietro... Fino all'età di sei mesi stavo benissimo, ero una bambina sana e tonda grazie al latte della mia mamma. Ma quando ho iniziato ad andare all'asilo nido sono iniziati i guai! Mi ammalavo continuamente e guarivo troppo lentamente e solo con l'aiuto degli antibiotici. A 13 mesi ho dovuto smettere di andare al nido, perché le infezioni respiratorie non mi davano tregua. Poi ho iniziato a stare sempre

peggio. Entravo e uscivo dall'ospedale per una brutta polmonite. Ormai dormivo con la bombola di ossigeno e il saturimetro accanto al letto. Fino a che un giorno i miei genitori hanno deciso di sottopormi a un controllo più approfondito. Quei dottori me ne fecero di tutti i colori. Come dite voi grandi: mi rivoltarono come un calzino, fino a che non fecero intervenire una Professoressa che finalmente arrivò a una diagnosi. Non furono buone notizie però: SCID, cioè immunodeficienza severa combinata. Mi mancavano dei "soldatini" che servivano per difendermi dalle malattie. I "direttori d'orchestra" diciamo. Ecco perché mi ammalavo e non riuscivo a guarire. Ecco perché quella brutta polmonite con focolai multipli non mi voleva

proprio lasciare e preoccupava tanto questa Professoressa.

"Qui c'è una cosa sola da fare. Se fosse mia figlia non aspetterei.", disse Chiara (così si chiama la mia cara Prof) ai miei genitori, "Serve il trapianto di midollo ma dobbiamo trovare un donatore compatibile al 100%", continuò a spiegare. Già... Il problema adesso era trovare un donatore compatibile e per di più al 100%.

Chiara prese un po' di sangue dai miei genitori e dal mio fratellone per vedere se uno di loro era compatibile con me, senza dover andare a cercare nella banca dati mondiale dei donatori di midollo osseo. I risultati dissero che il mio babbo non serviva a niente, la mia mamma, stranamente per un genitore,



trinseca nel sistema stesso e nelle cause che la determinano) insieme ai progressi sulle possibili soluzioni terapeutiche, hanno reso le Immunodeficienze Primitive oggetto di una continua indagine scientifica, finalizzata al miglioramento dell'individuazione, della diagnosi e delle soluzioni terapeutiche. Nelle Immunodeficienze Primitive (PID), gruppo eterogeneo di oltre 230 malattie rare congenite e croniche, le anomalie del sistema immunitario sono più frequentemente dovute a un deficit della produzione di anticorpi, sia esso completo o parziale, che conferisce a tale gruppo di Immunodeficienze un'abnorme suscettibilità alle infezioni, per lo più gravi e ricorrenti. Molte forme di Immunodeficienza Primitiva hanno trasmissione ereditaria e si manifestano nei primi mesi dopo la nascita. Tra le forme più diffuse, rientra il deficit di IgA, seguito dall'Immunodeficienza Comune Variabile (CVID), che costituisce il difetto anticorpale più frequente nell'età adulta. In questi casi, pur essendo congenito, lo stato di immunodeficienza può presentarsi con sintomi modesti e rendersi clinicamente evidente solo nell'età adulta, a volte anche con complicanze e danno d'organo già in atto. Forme più rare sono l'agammaglobulinemia di Bruton (o agammaglobulinemia

X-recessiva) e l'Immunodeficienza grave combinata o SCID. In generale, tutte le forme d'immunodeficienza presentano un difetto nella sintesi degli anticorpi. La complessità globale delle PID coinvolge anche le patologie a esse legate. Se non diagnosticate e opportunamente trattate, le PID possono provocare cronicità e danni d'organo fino a mettere a rischio la vita del paziente. Purtroppo si ritiene che in Italia a soffrire d'immunodeficienze primitive siano circa 5.000 pazienti tra bambini e adulti.

Le diverse forme di PID rendono questo gruppo di patologie estremamente complesso, tale da imporre una riflessione su vari aspetti: una priorità è rappresentata dal riconoscimento precoce dei sintomi della malattia. Se la diagnosi avviene nei primi mesi di vita, garantisce la sopravvivenza in oltre il 95% di casi. Purtroppo si presume che circa dal 70 al 90 per cento degli individui affetto da un'immunodeficienza primitiva, pur vivendo in paesi con sistemi sanitari evoluti, non riceva una diagnosi corretta in tempi accettabili. Le conseguenze del ritardo diagnostico sulle condizioni di vita del paziente sono inevitabili e disastrose e spesso legate ad alti tassi d'invalidità, la cui gestione diviene un onere anche per il sistema sanitario pubblico.

era compatibile con me all'80%, ma il mio fratellone... Vi ricordate che vi avevo detto di ricordare il suo nome. Il mio fratellone Emanuele era compatibile con me al 100%!!! E allora... Via col trapianto! A Mè (così chiamavo il fratellone perché all'epoca non mi riusciva ancora di pronunciare il suo nome per intero) venne spiegato che servivano un po' dei suoi soldatini per far guarire la sorellina, che così sarebbe potuta tornare a casa insieme alla mamma. Mè, che non aveva ancora 5 anni, mi fece questo grande regalo. I dottori dissero che ne donò veramente tanti, talmente tanti che dopo una sola settimana da quando me li infusero (di solito ci vogliono circa 15/20 giorni), fecero la loro prima apparizione e

di giorno in giorno aumentavano sempre più. La prima cosa che andarono a guardare fu proprio l'infezione polmonare che non mi voleva abbandonare. Mi servì un casco speciale con l'ossigeno (la CPAP) e furono 15 giorni da cardiopalma, poi lentamente la crisi rientrò e tutto tornò alla normalità. Intanto una era sistemata!!! Ma non finisce qui!!! Ci vollero in tutto ben sette mesi di camera sterile perché nel frattempo venne fuori una complicazioncina, non tanto "ina" a dire la verità. I soldatini di Emanuele non ricobbero parte del mio intestino e gli fecero la guerra. In gergo, mi ha spiegato babbo (e a lui lo hanno spiegato i dottori) si chiama GVHD: Graft Versus Host Disease.

Vomitavo e avevo mal di pancia, non potevo più mangiare niente. E una brutta diarrea non mi dava tregua. Ero uno scricciolo di due anni, ma non mollavo. Imbottita di medicine, tutta gonfia e piena di tubicini non potevo muovermi, ma appena stavo meglio giocavo con la mia mamma, con le infermiere e con le dottoresse del reparto. Poi, finalmente, piano piano, ho iniziato a migliorare. Piccoli passi verso la guarigione, fino a che, un bel giorno, non mi hanno detto che potevo tornare a casa! E chi se lo ricordava più di avere una casa? Non è stato facile: i primi mesi dovevo prendere un sacco di medicine e fare tanti esami, non potevo frequentare altri bambini, né entrare in luoghi affollati; ho

dovuto passare di nuovo qualche settimana in ospedale a causa d'infezioni. Ma ora... guardatemi un po'? Vi sembra forse una bambina malata? Certo, se il mio difetto fosse stato scoperto alla nascita mi sarei risparmiata tanti brutti esami, tanti mesi di ospedale, e soprattutto non avrei rischiato di morire. Per questo è importante lo screening neonatale! Una diagnosi tempestiva può salvare tanti bambini. Io sono stata fortunata: sono qui a raccontarvi la mia storia e per questo devo ringraziare tutti i miei angeli custodi: medici, infermieri, OSS e tecnici di laboratorio che ho incontrato sulla mia strada (e che hanno sopportato e ancora sopportano i miei genitori :D)

Da qui l'urgenza di implementare lo screening neonatale allargato per la diagnosi precoce di malattie ereditarie, reso obbligatorio solo di recente, e attuare continue campagne informative per i clinici, pazienti e decisori volte a favorire la conoscenza delle PID. Altra complessità, a forte impatto sulla vita dei pazienti, riguarda gli aspetti di gestione dell'assistenza quali le disparità regionali di accesso alle cure, e l'organizzazione delle strutture e delle risorse economiche, in particolare nella transizione dal mondo pediatrico a quello dell'adulto: nella realtà territoriale italiana i centri di riferimento non sono sempre facilmente raggiungibili da tutti e la presa in carico del paziente da parte di centri per adulti è un processo non sempre possibile e comunque non standardizzato. In quest'ambito appare prioritaria l'esigenza di creare reti di specialisti che possano mettere in atto una corretta gestione della patologia, anche nel caso di pazienti che, diagnosticati in età pediatrica, dovranno poi trasferirsi a Centri di Immunologia dell'adulto.



Il sistema immunitario

Il sistema immunitario è l'insieme dei fattori che esercitano la sorveglianza immunitaria, sovrintendono alla difesa dell'organismo umano da aggressioni di tipo batterico e virale, ma anche dall'insorgenza dei tumori e dai processi dell'invecchiamento o di degenerazione.

Il compito del sistema immunitario dell'uomo è rendere l'organismo inattaccabile dalle infezioni prodotte da virus, batteri, parassiti e dai danni causati dai loro veleni (le tossine). Il sistema mette in atto due meccanismi di difesa. Il primo è rappresentato dalle barriere naturali come le palpebre, la pelle o le mucose, cioè i nostri rivestimenti interni della bocca, dello stomaco e dell'intestino, e le relative secrezioni, come lacrime muco e saliva.

Il secondo è costituito da una risposta specifica, cioè costruita su misura e

riservata a quegli invasori che riescono a superare le prime barriere o che si ripresentano dopo giorni, mesi o anni dal manifestarsi della prima infezione. Le nostre difese contro le infezioni causate da virus, batteri e dalle loro tossine sono efficaci e specifiche.

Gli aggressori sono milioni e il sistema immunitario prepara altrettante risposte su misura, specifiche in base a ogni tipo di attacco. Gli agenti di difesa sono anticorpi e cellule killer, che mantengono memoria delle passate azioni di difesa per essere pronti ad affrontare attacchi successivi ripetuti.

L'efficienza eccessiva del sistema può degenerare in aggressioni contro il proprio organismo o contro molecole innocue, come nel caso delle malattie autoimmuni. Per evitare questo tipo di azione, il sistema si munisce di una serie di meccanismi di controllo notevol-

mente complessi. Lo possiamo paragonare a una squadra di calcio con molti giocatori, ognuno con un ruolo preciso. Ci sono le cellule B, che producono le immunoglobuline (IG) o anticorpi, e costituiscono una vera barriera contro ogni tipo di malattia, uccidendo i virus e i batteri che ci aggrediscono. La IgM è la prima immunoglobulina ad accorrere in nostro aiuto; il suo compito è quello di proteggere il sangue e altre parti del nostro corpo. Le IgA - presenti nelle nostre secrezioni come saliva, lacrime e muco - sono pronte a difendere la bocca, il naso, gli occhi, i polmoni e l'intestino. Le IgG sono le immunoglobuline più numerose ed esperte nella distruzione dei germi. Altre cellule deputate alla difesa sono i fagociti, che uccidono i germi accerchiandoli e "mangiandoli". Infine il complemento aiuta le IgG e i fagociti a eliminare i germi.

Malattie rare, ma non troppo

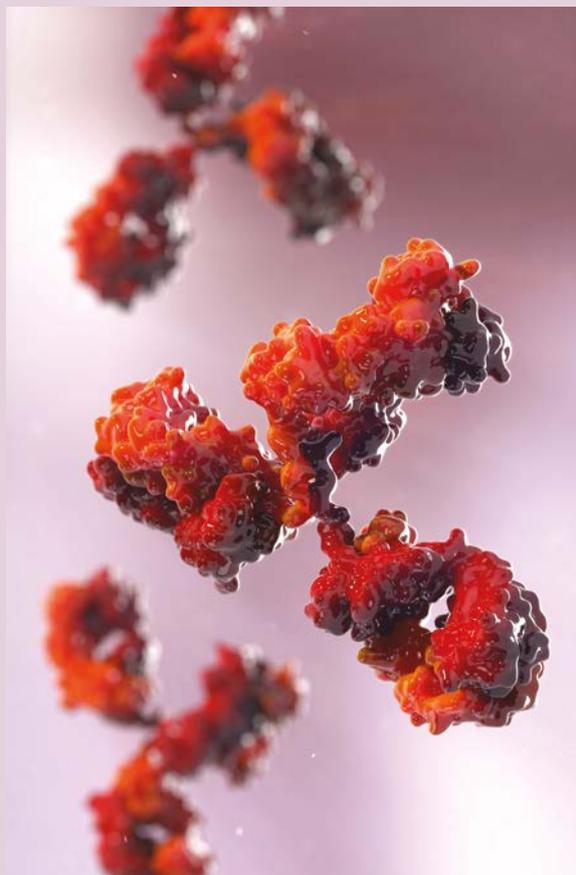
Parlano gli esperti

Domenica Taruscio

Direttore Centro Nazionale Malattie Rare

Le PID fanno parte di un gruppo di malattie (circa 6-7000) che sono denominate “rare” sulla base di un dato di prevalenza. Dato che, peraltro, non ha uniformità a livello mondiale. In Europa la prevalenza delle malattie rare è di 5 casi su 10.000, negli USA è di 7,5 su 10.000, in Giappone di 4 su 10.000. Le PID sono un gruppo molto eterogeneo di patologie rare. Abbiamo a oggi identificato 9 classi, 200 singole patologie e 300 geni coinvolti. Parlare di prevalenza delle singole patologie non ha molto senso. Per quanto riguarda l'Italia, la Rete Nazionale delle Malattie Rare è stata istituita nel 2001 con compiti di diagnosi, sorveglianza e terapia. Il decreto che ha dato vita alla Rete Nazionale delle Patologie Rare ha istituito anche il Registro Nazionale, nutrito dal flusso proveniente da registri regionali, che, a loro volta, raccolgono i dati dai Centri di Diagnosi e Cura. Attraverso un data set condiviso, questo flusso viene inviato una volta l'anno all'Istituto

Superiore di Sanità, cui segue la pubblicazione di un report. La classificazione delle PID è fatta con un codice di gruppo e non per singola patologia. Grazie alla raccolta di questi dati, possiamo vedere, all'interno di ogni singola regione, quali sono le quote di adulti e di bambini prese in carico dai diversi centri. Su richiesta del Ministero, il Centro nazionale Malattie Rare sta facendo anche elaborazioni sul ritardo diagnostico e su altri aspetti di gestione delle patologie rare. In Europa si stanno costituendo le reti di riferimento. Nel network italiano partecipano il Ministero della Salute, l'ISS, i centri accreditati per le patologie rare e i rappresentanti delle Regioni. Si formeranno dei macrogruppi divisi per patologie e all'interno di questi macrogruppi delle sottoreti. Tutta questa nuova organizzazione risponde a quanto disposto dalla direttiva transfrontaliera del 2001. La direttiva dispone anche che i centri che vi aderiscono producano linee guida di buona



pratica clinica. All'interno del progetto Rare Best Practice abbiamo dato vita a una serie d'iniziative (Summer School, corsi) su come elaborare linee guida per malattie a bassa prevalenza.

Verso un Registro unico

In Italia il tema delle malattie rare è stato affrontato anche dal Piano Sanitario Nazionale, che sta per scadere. Per quanto riguarda i registri - al di là di quello Nazionale, che ci dà la mappatura del macrogruppo - siamo stati invitati dal professor Alessandro Aiuti, all'interno di un progetto finanziato dal Ministero della Salute, a svi-

luppare un Registro specifico di patologia. La Direzione del Centro Nazionale delle Patologie Rare si occuperà di redigere un registro delle PID. Il lavoro del gruppo è partito formalmente a febbraio 2016 e siamo quasi pronti con un data set per raccogliere i dati. Il registro che andremo a sviluppare sarà interattivo con queste realtà. Il progetto è inserito all'interno degli obiettivi “2020” della Comunità Europea. In particolare, l'obiettivo che perseguiamo è quello di generare 200 nuove terapie e mettere a punto strumenti diagnostici per la maggior parte delle malattie rare.

stivamente, l'aspettativa

Le immunodeficienze in Italia

Un problema di sanità pubblica

Walter Ricciardi

presidente Istituto Superiore di Sanità

Le PID sono un problema di sanità pubblica, non riguardano solo le persone che ne sono affette. Si tratta di un gruppo di malattie molto eterogeneo, che predispongono o sono associate a varie complicanze. Provocano un'aumentata suscettibilità alle infezioni, disordini del sistema immunitario, predisposizioni a malattie neoplastiche. Le Immunodeficienze Primitive sono almeno 176. La loro evidenza eziopatogenetica si manifesta molto presto, già nell'infanzia o nell'adolescenza; il 70% degli individui affetti è, infatti, in età giovanile. L'incidenza maggiore - soprattutto per quel che riguarda i nuovi casi - è fra i maschi. Se la diagnosi è tardiva o errata, il sistema immunitario ne risulta compromesso, con riduzione della qualità della vita per i pazienti e le famiglie. Purtroppo, se non s'interviene tempe-

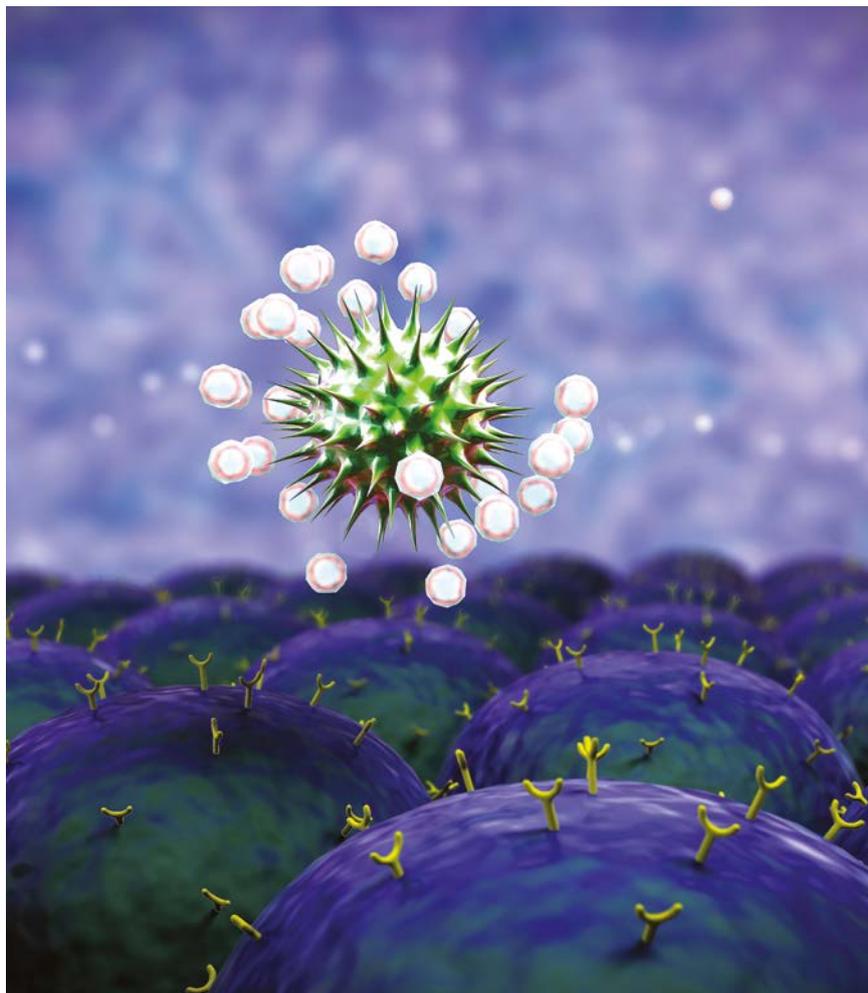
di vita di questi pazienti può essere pesantemente compromessa. Nella cura delle PID l'Italia è all'avanguardia, con una ricerca qualificata nonostante le poche risorse a disposizione. Gli USA contribuiscono con l'85% del budget. Seguono Cina e Giappone: tutta l'Europa arriva appena al 7%. L'incidenza globale delle PID non è nota: la raccolta omogenea dei dati rappresenta tuttora un problema. Tuttavia, sappiamo che il 62% di queste patologie sono in età pediatrica. Si tratta di patologie complessivamente sottovalutate, anche perché i campanelli di allarme non vengono percepiti o sono poco conosciuti. I segnali clinici da tenere in considerazione per sospettare un'PID sono stati elaborati dalla Jeffrey Modell Foundation.



Le PID: un costo socio-economico ancora da valutare

La Sheffield University e IPOPI (l'Organizzazione Internazionale delle Associazioni di Pazienti con Immunodeficienze Primitive), con il sostegno dell'Immunodeficiency Foundation (Stati Uniti), hanno presentato, in occasione dell'edizione 2016 della World PI week 2016, lo studio di farmacoeconomia "sul peso della terapia". Il programma, che coinvolge 11 paesi tra cui l'Italia, mira a calcolare il peso del trattamento associato ai tipi più comuni di immunoglobuline, con l'obiettivo di produrre una metodologia coerente attraverso la quale i medici e gli operatori sanitari saranno in grado di valutare le variazioni di peso del trattamento e quindi identificare le opzioni di trattamento che meglio corrispondono alle esigenze dei singoli pazienti per migliorarne la qualità di vita.

Per quanto riguarda l'Italia, recentemente Francesco Saverio Mennini - Research Director EETHA, CEIS, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" - ha sviluppato un modello di Cost of Illness per valutare il costo medio annuo del trattamento in base alle tre modalità di somministrazione delle immunoglobuline (per via endovenosa, sottocutanea tradizionale e sottocutanea facilitata). Il modello del professor Mennini, utilizza, per la valutazione propriamente economica, l'analisi dello studio di Andrea Matucci, pubblicato nel 2008 sul Giornale Italiano di Health Technology Assessment (HTA), e dello studio Brutè del 2010. Per individuare la popolazione, fa riferimento ai dati di prevalenza e a quelli provenienti dai registri europei, mentre per i parametri clinici fa riferimento alla letteratura internazionale. Anche i risultati del modello di valutazione dei costi medi annui per paziente e secondo le tre opzioni di trattamento disponibili (modalità di somministrazione per via endovenosa- IVIG, per via sottocutanea - SCIG e per via sottocutanea facilitata-fSCIG), saranno disponibili a breve.



GLOSSARIO

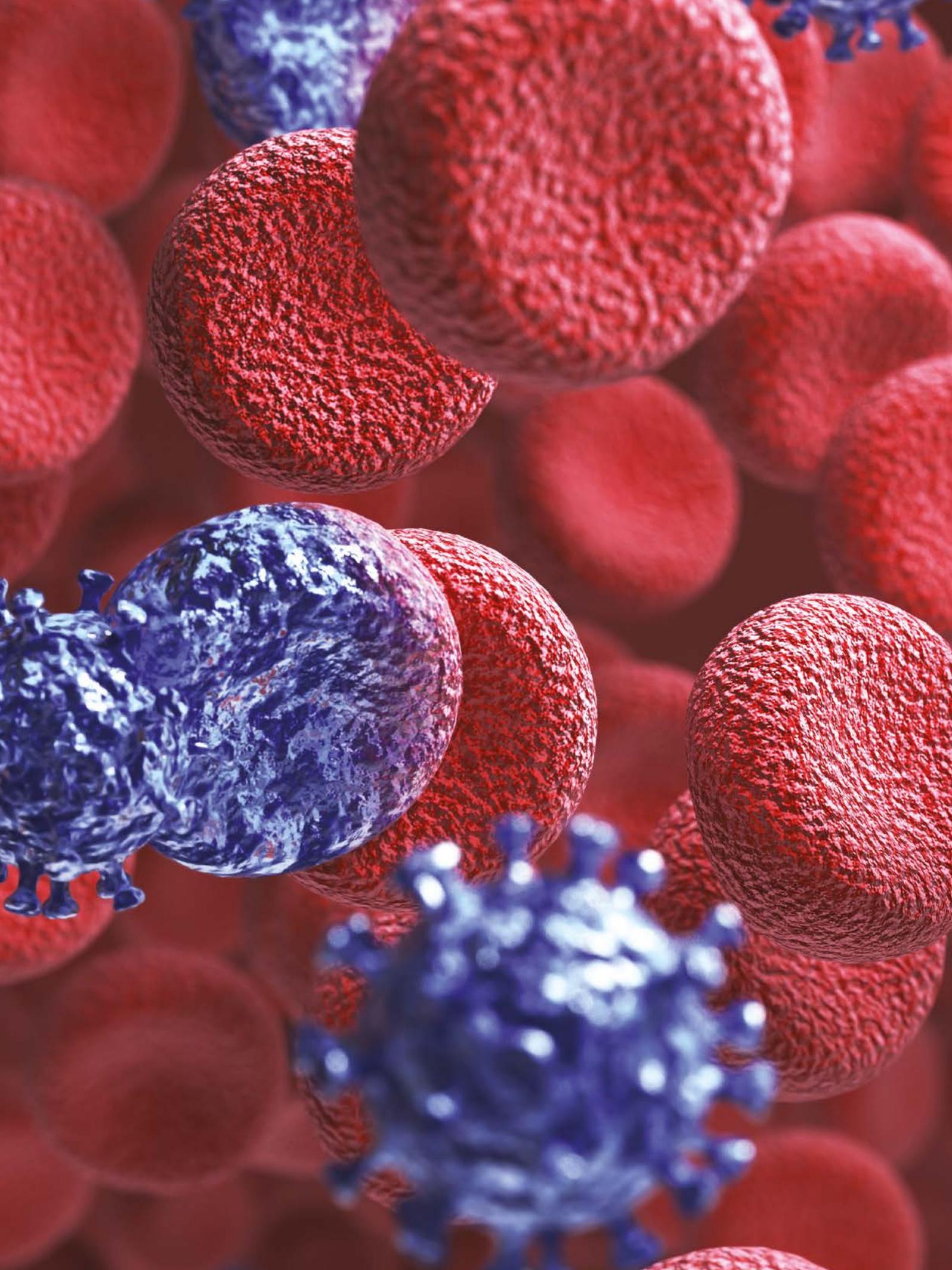
ACRONIMI

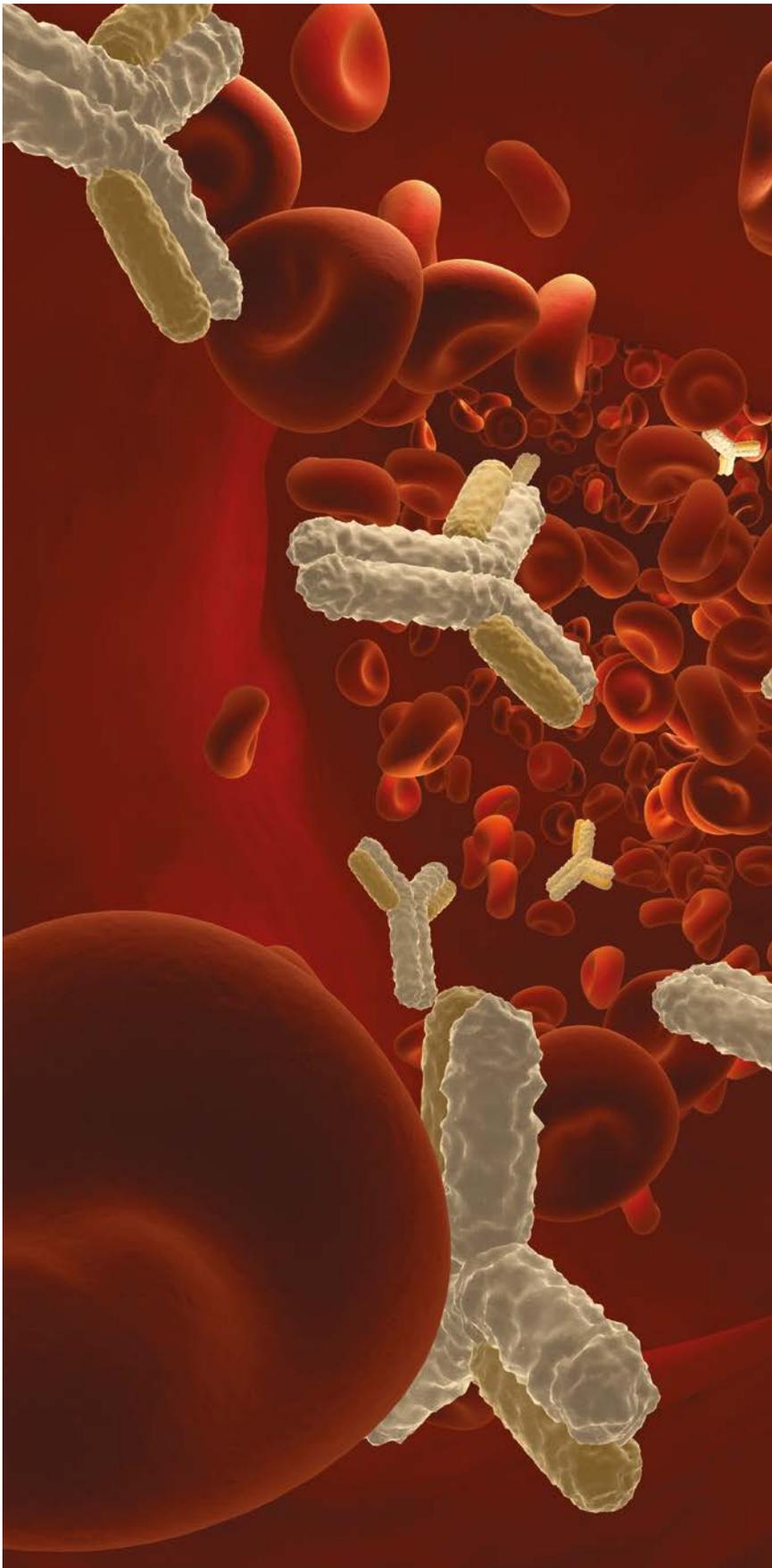
PID	Immunodeficienze Primitive - <i>Primary immunodeficiencies Diseases</i>
SID	Immunodeficienze Secondarie - <i>Secondary Immunodeficiency Diseases</i>
IG	Immunoglobuline
IgM	Immunoglobuline M
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
SCID	Immunodeficienza Grave Combinata
IVIG	<i>IntraVenous ImmunoGlobulin</i> somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa
SCIG	<i>Subcutaneous Immunoglobulin</i> somministrazione di immunoglobuline sottocutanea
f-SCIG	<i>Facilitated subcutaneous immunoglobulin</i> somministrazione di immunoglobuline sottocutanea facilitata

The background of the image is a dense field of spherical particles. Most are a textured, reddish-brown color, while several are a vibrant blue with a more complex, spiky surface structure. The particles are scattered across the frame, creating a sense of depth and microscopic activity.

CAPITOLO 2

La diagnosi
di **PID**





La manifestazione delle Immunodeficienze Primitive è legata alle infezioni acute e croniche, principalmente a livello del tratto respiratorio e del tratto gastrointestinale, nei due apparati quindi inevitabilmente più esposti all'ambiente esterno e ai micro-organismi. Troppo spesso, in particolare negli adulti, queste manifestazioni - ben sintetizzate in una lista denominata "i dieci campanelli d'allarme" per adulti e per bambini - non vengono percepite e adeguatamente indagate con indagini mirate sulla funzione immunitaria. Inoltre c'è l'errata percezione che le PID riguardino esclusivamente il mondo pediatrico, mentre è noto che nell'immunodeficienza comune variabile la comparsa dei sintomi avviene più frequentemente nell'età adulta. Accade quindi che, in particolare nell'adulto, le Immunodeficienze Primitive siano troppo spesso diagnosticate in ritardo. Differenze significative nella prevalenza delle PID all'interno dello stesso Paese, sono indice di una distribuzione non uniforme di conoscenza e di supporto diagnostico.

I "dieci campanelli d'allarme"

La JFM (Jeffrey Modell Foundation, l'associazione scientifica mondiale che si occupa delle Immunodeficienze) ha redatto la lista dei "dieci campanelli d'allarme", sulla base della frequenza delle infezioni e dell'implicazione contemporanea di diversi organi o il ripetersi dell'infezione in differenti sedi dello stesso organo.

Ecco i segnali spia che dovrebbero stimolare l'approfondimento diagnostico.

Bambini

1. Otto o più otiti in un anno
2. Due o più gravi sinusiti in un anno
3. Aver fatto più di 2 mesi di terapia antibiotica con scarso effetto
4. Più di 2 polmoniti in 1 anno
5. Scarso aumento della statura e del peso
6. Ascessi ricorrenti della cute o di organi interni

7. Mugghetto persistente o altre candidosi, dopo l'anno di età
8. Necessità di terapia antibiotica endovenosa per guarire
9. Due o più infezioni di organi interni
10. Storia familiare di Immunodeficienze Primitive

Adulti

1. Più di 4 otiti in un anno
2. Più di 2 sinusiti in un anno, in assenza di allergie
3. Una polmonite all'anno per più di un anno
4. Diarrea cronica, con perdita di peso
5. Infezioni virali ricorrenti (raffreddore, herpes, verruche, condiloma)
6. Necessità di terapia antibiotica endovenosa per guarire
7. Ascessi ricorrenti e profondi a carico della pelle o di organi interni
8. Mugghetto o infezione fungina persistente sulla pelle o altrove
9. Infezioni da batteri normalmente innocui
10. Storia familiare di PID

Aumentare la consapevolezza presso

i clinici, i medici di Medicina Generale, i pediatri di libera scelta, nonché gli specialisti di altre branche e nella popolazione in generale, è essenziale per far sì che la diagnosi sia precoce e, di conseguenza, lo sia anche l'avvio di una terapia adeguata.

Nel caso di gravi immunodeficienze combinate, il riconoscimento precoce delle PID è fondamentale durante i primi 3 mesi di vita: in queste forme gravi il trapianto di midollo osseo/cellule staminali rappresenta l'unica soluzione con un alto tasso di successo per la sopravvivenza dei pazienti. Nelle immunodeficienze associate a carenza anticorpale, il trattamento privilegiato è rappresentato dalla terapia sostitutiva con Immunoglobuline, il cui avvio tempestivo è fondamentale per evitare l'insorgenza di danni irreversibili a organi e apparati a causa delle infezioni. Quanto più tardive sono la diagnosi e l'avvio della terapia sostitutiva, tanto maggiore sarà la gravità delle manifestazioni cliniche, con conseguenti ripercussioni sull'aspettativa e sulla qualità di vita dei pazienti.

Nell'ambito della diagnosi delle PID, dati di letteratura indicano un ritardo medio, tra l'insorgenza dei primi sintomi e la diagnosi, di 5,5 anni nell'adulto e di 2,5 anni nel bambino. Il ritardo diagnostico è purtroppo la regola. Un paziente non correttamente diagnosticato è costretto a una vita compromessa dai continui ricoveri, interventi chirurgici e trasfusioni. Per non parlare dell'aspetto psicologico, legato all'incertezza di non sapere da cosa si è affetti, al peregrinare tra i medici, alla paura del ripetersi di infezioni sempre più pesanti e alla consapevolezza di non poter condurre una vita normale.

Una volta identificati i segnali di allarme, in linea teorica i pazienti dovrebbero essere inviati a centri di riferimento regionale, che potranno confermare la diagnosi, rilasciare l'assenso e rinviare il paziente al centro territoriale. Ricevuta la diagnosi, l'avvio tempestivo della terapia adeguata, il più possibile personalizzata sulle esigenze del paziente, consente di raggiungere una buona qualità di vita.

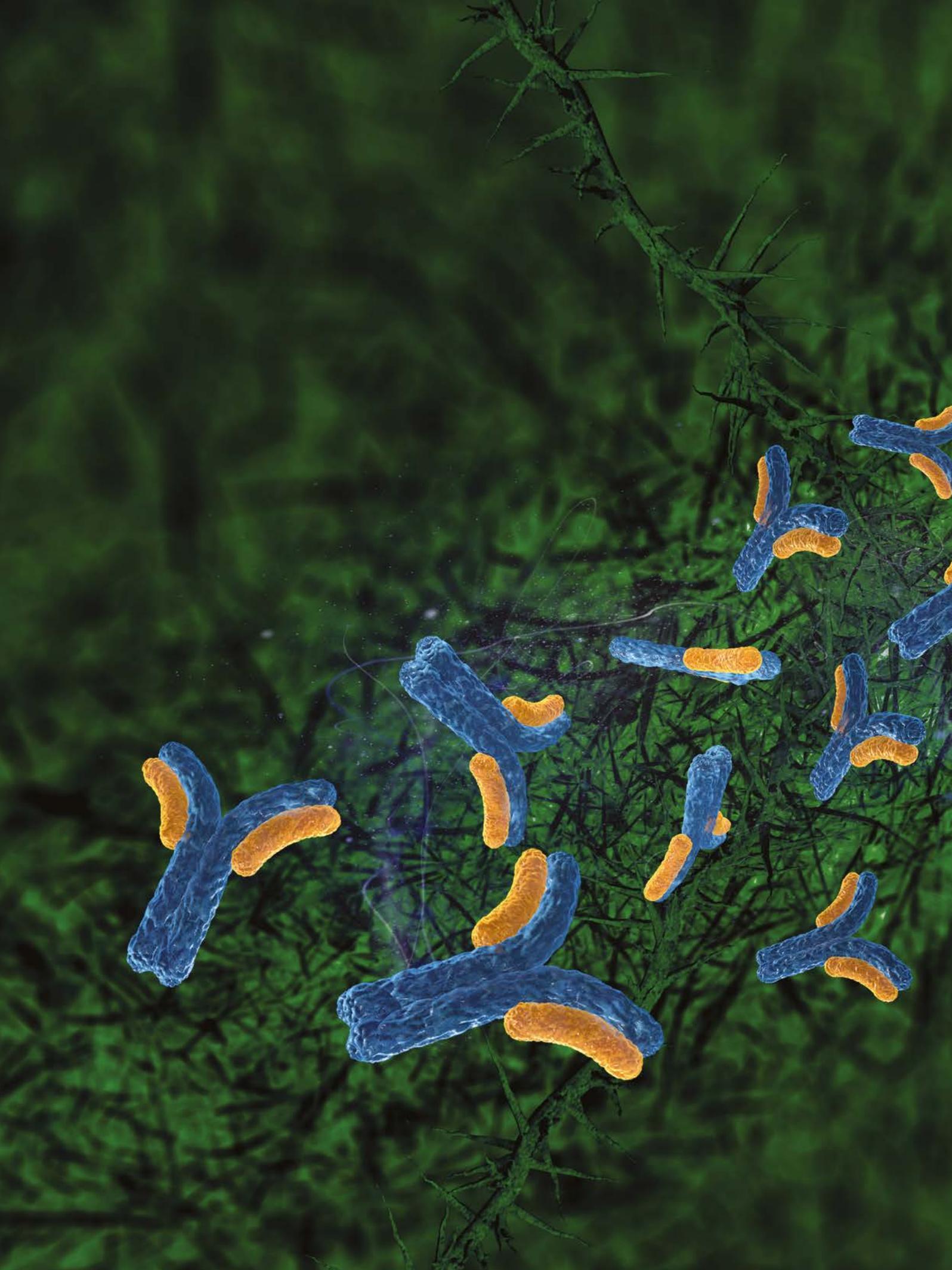
Andrea storia di una diagnosi tardiva

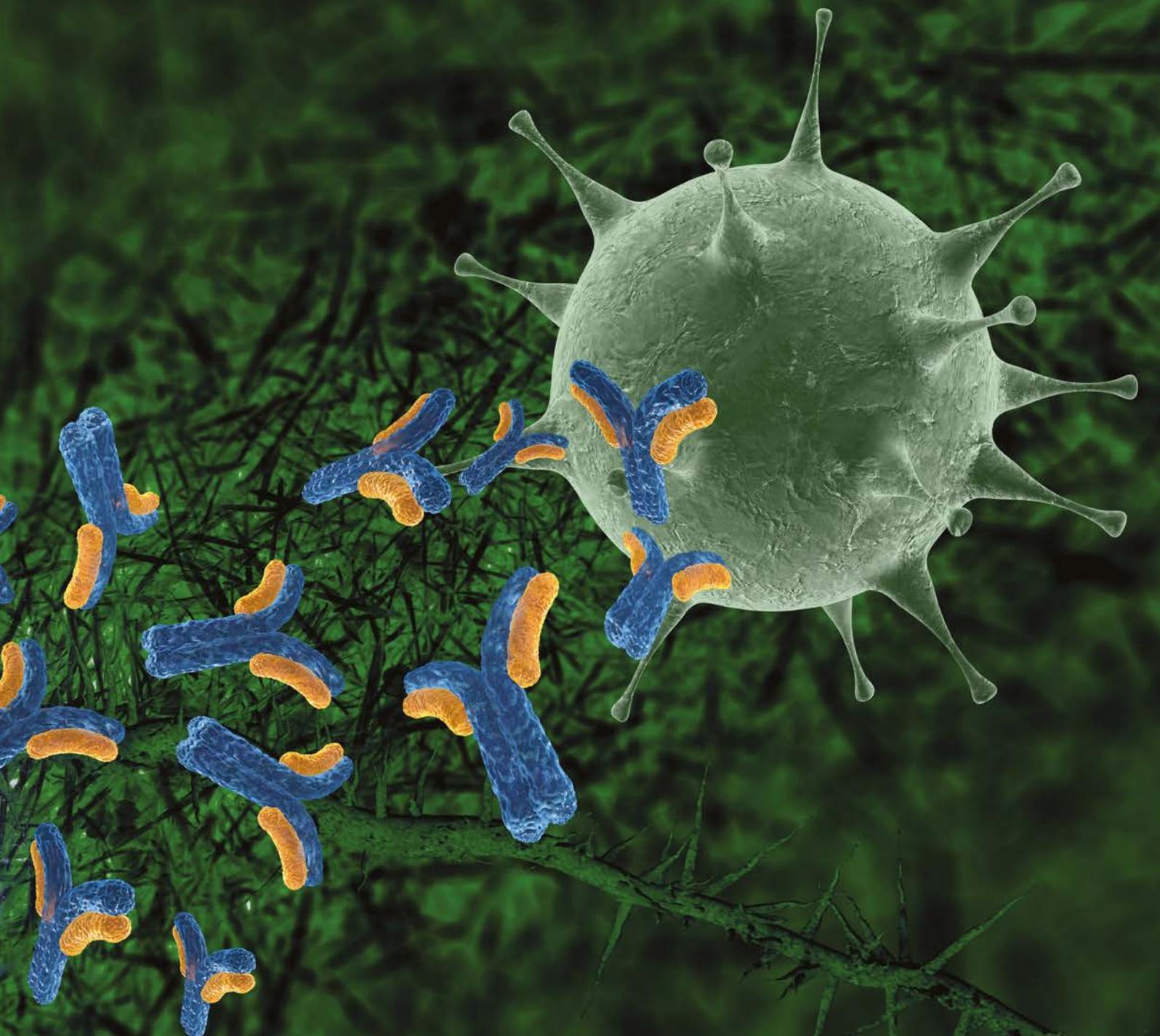


Non mi piace molto parlare del mio problema, ma leggendo le testimonianze di altri, anche io mi sono convinto che magari con la mia storia posso aiutare qualcuno. Mi chiamo Andrea e ho 30 anni. L'immunodeficienza che mi è stata diagnosticata è la comune variabile (CVID). Tutto è iniziato nel 2007, all'età di 21 anni, quando ho deciso di andare dal gastroenterologo per continue scariche di diarrea. Inizialmente la colpa del problema era ricaduta sulla sindrome del colon irritabile, ma nessuna cura che mi veniva data mi faceva stare meglio. Dopo aver fatto le analisi del sangue per la celiachia, il gastroenterologo vide che i valori delle Iga erano bassi e per questo mi prescrisse l'analisi di tutte le altre immunoglobuline (Igg e Igm). Da lì la scoperta che pure tutti gli altri valori erano bassi. Così mi rivolsi a un reparto

di immunologia, dove mi fu diagnosticata la CVID. Alcuni mesi dopo iniziai la terapia endovenosa con le immunoglobuline, che mi hanno fatto stare meglio fisicamente, ma non nascondo che il mio morale era a terra. Trovarsi a 21 anni ad accettare una malattia rara ammetto che non è stato facile. Sorgono mille domande, dubbi, timori che fino a pochi anni prima nemmeno avrei pensato di pormi. Inoltre, il dover accettare di andare all'ospedale ogni 20 giorni mi faceva sentire ammalato, cosa che tuttora detesto. Tutto è cambiato quando, un anno dopo, ho iniziato a fare la terapia sottocute; i problemi intestinali piano piano sono quasi spariti, ho iniziato ad ammalarmi molto meno. I valori sono saliti e si sono stabilizzati. Inoltre, il non dover frequentare troppo spesso l'ospedale, unito al non pensare troppo spesso

alla malattia, mi ha aiutato ad accettarla. Da quando ho iniziato la terapia sottocute posso dire di essere quasi "guarito". Conduco una vita normalissima e faccio cose che fino a pochi anni fa non avrei mai pensato di riuscire a fare. Da quando sto meglio ho iniziato a viaggiare molto spesso per lavoro, riuscendo a stare fuori casa anche per molte settimane. In quei casi porto con me tutto l'occorrente che serve per fare le infusioni di immunoglobuline sottocute. Sembrerà poco, ma per me essere riuscito a fare tutto questo rappresenta una grande vittoria morale. Essere ottimista e riuscire a riconoscere i miei limiti è la seconda terapia che ho imparato a "somministrarmi" negli anni. La diagnosi precoce e una terapia seguita con costanza aiutano ad avere una vita normale.





CAPITOLO 3

La terapia con Immunoglobuline

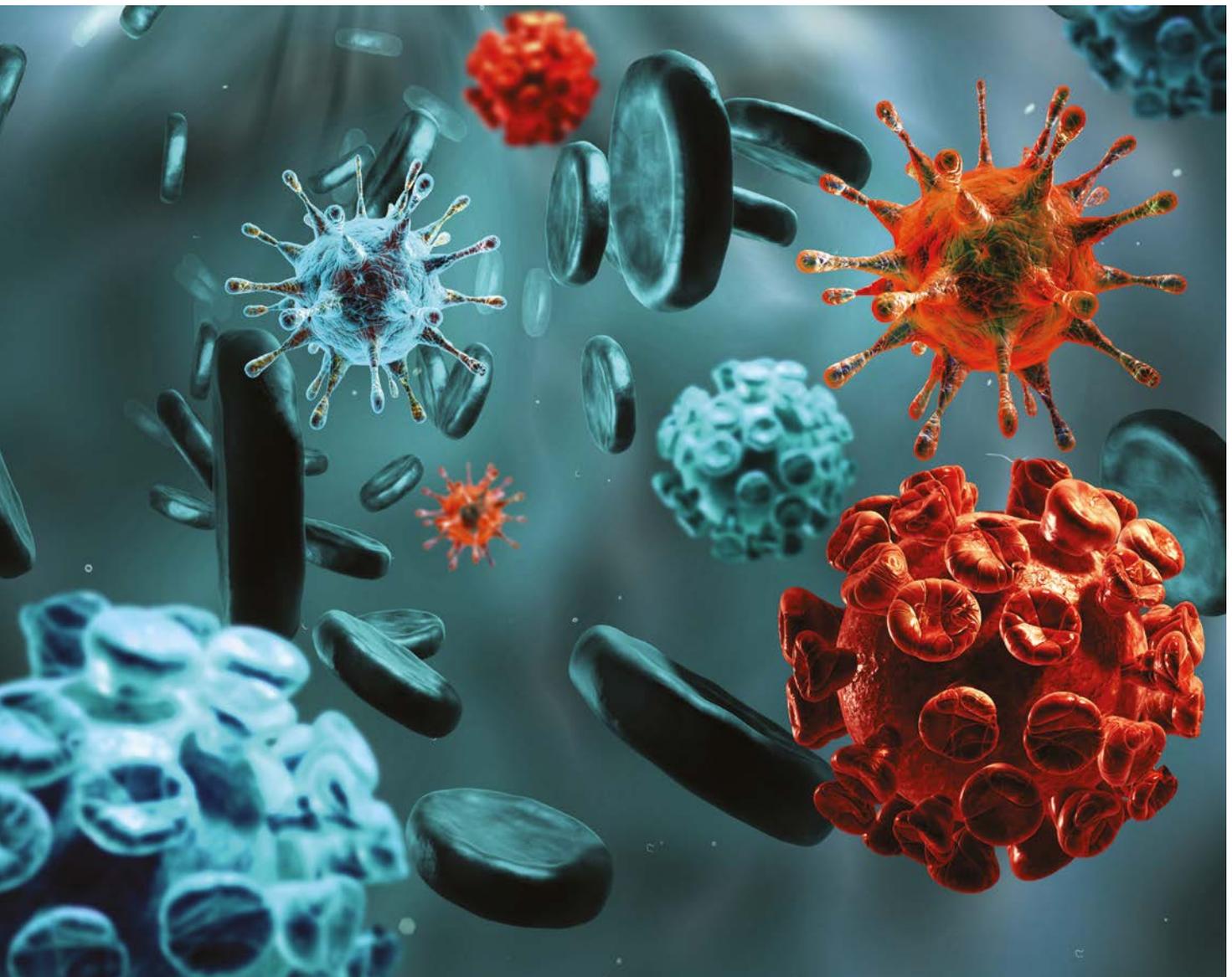
Nel mondo clinico, le opinioni divergono in merito alla scelta dei parametri da considerare per valutare l'inizio della terapia sostitutiva con immunoglobulina (IG) (chiamata anche terapia con IG o terapia con gammaglobulina) che è l'opzione più comune per il trattamento della PID. Tuttavia ci sono due parametri che possono contribuire alla scelta: fattori clinici e qualità della vita.

La terapia con IG non è una cura per la PID, ma contribuisce a ridurre il rischio d'infezione, dando al sistema immunitario uno stimolo temporaneo. Nelle sindromi da carenza di anticorpi il trattamento con immunoglobuline è necessario per tutta la vita.

Altre possibilità di trattamento includono il trapianto di midollo/cellule staminali emopoietiche e la terapia genetica. La terapia sostitutiva con immunoglobuline viene somministrata nei pazienti a intervalli tali da assicurare l'aumento dei livelli sierici di immunoglobulina, fino a raggiungere la concentrazione fisiologica in grado di assicurare la protezione contro le infezioni batteriche. In base alla modalità di somministrazione, sono 3 i tipi di trattamento con IG: *per via sottocutanea facilitata*, *per via sottocutanea convenzionale*, *per via endovenosa* (fSCIG, cSCIG, IVIG). Il trattamento endovenoso (IVIG) affonda le sue radici negli anni '50.

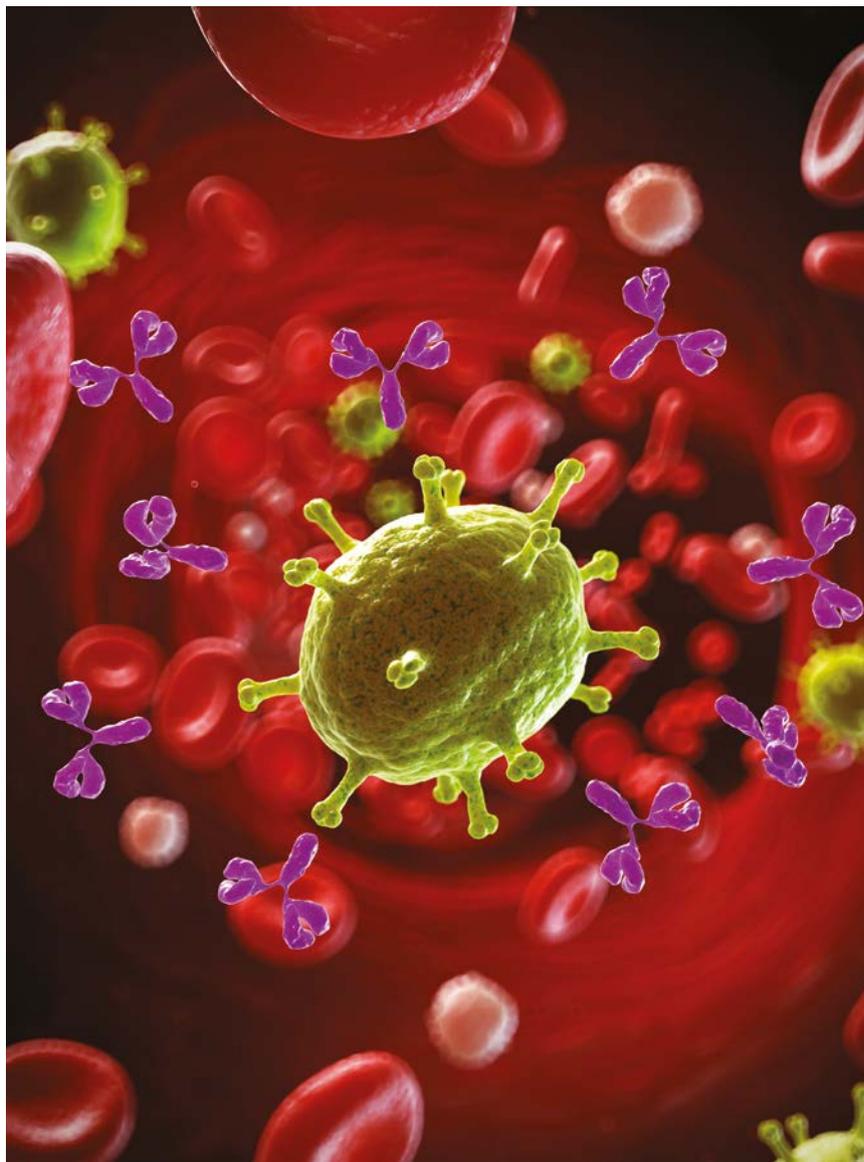
Permette la somministrazione di ampi volumi di immunoglobuline (che in un paziente medio oscillano tra 400 e 600ml) e, considerata l'emivita fisiologica delle immunoglobuline stesse, con una frequenza d'infusione di 3 o 4 settimane. Questa terapia necessita di una supervisione medico-infermieristica; pertanto richiede che il paziente si rechi presso la struttura ospedaliera per ogni ciclo di cura.

I trattamenti per via sottocutanea, sia convenzionale (cSCIC) che facilitata (fSCIC), hanno semplificato notevolmente la terapia di somministrazione con immunoglobuline in quanto, rispetto al trattamento endovenoso



(IVIG), non richiedono accesso venoso, permettono la somministrazione o l'autosomministrazione domiciliare, garantiscono maggior libertà e flessibilità di trattamento per il paziente. In particolare, nel caso della terapia facilitata (fSCIC), consentono una riduzione dei tempi d'infusione con conseguente miglioramento della qualità di vita. Le fSCIG, o nuove sottocutanee facilitate, si caratterizzano per l'aggiunta della ialuronidasi umana ricombinante che consente di infondere grandi volumi di IG in un'unica somministrazione, con una frequenza d'infusione fino a una volta ogni 3 o 4 settimane, in un unico sito di infusione. I quantitativi di IG che possono essere infusi per via sottocutanea convenzionale (cSCIG) sono notevolmente inferiori (massimo 20ml per sito d'infusione). Questa seconda opzione richiede una frequenza settimanale di somministrazione e più siti d'iniezione (4/6).

La storia delle immunoglobuline inizia nel 1890, quando due scienziati, Emil Von Behring e Shibasaburo Kitasato, dimostrarono per la prima volta che il sangue (in particolare il siero) degli animali vaccinati contro il tetano, trasferito in animali non immuni (cioè mai precedentemente esposti alla tossina tetanica), era in grado di conferire loro resistenza; quindi, anche se contagiati, non si ammalavano di tetano. Il sangue doveva quindi contenere sostanze capaci di combattere le tossine batteriche (e l'infezione) e per questo le chiamarono "antitossine". Anche se non sapevano ancora che queste "antitossine" erano in realtà anticorpi e non ne conoscevano la struttura, diedero la prima dimostrazione che il sangue poteva contenere sostanze protettive nei confronti delle infezioni. In seguito, nella notte di Natale del 1896, Behring somministrò il siero con "antitossine" per la prima volta a un essere umano, per la precisione a un bambino ammalato di difterite: il piccolo guarì dalla malattia. Questo fu il primo grande successo terapeutico che valse a Behring l'assegnazione del premio



Nobel per la Medicina. Sull'onda di questa esperienza, nei decenni seguenti la pratica si consolidò e il plasma umano e animale venne somministrato sia per prevenire, sia per curare molte altre malattie infettive come il morbillo, la poliomielite, l'epatite.

Come “lavorano” le immunoglobuline

Gli anticorpi o immunoglobuline sono glicoproteine che riconoscono per lo più molecole estranee all'organismo espresse da virus, batteri e altri agenti infettivi, gli antigeni. Il riconoscimento antigene-anticorpo è molto selettivo. Infatti, ciascun anticorpo crea un legame

complementare con l'antigene corrispondente. Gli anticorpi sono presenti sia in forma solubile nel sangue e in altri liquidi biologici (latte, lacrime, saliva, ecc.), sia sulla superficie dei linfociti B. La funzione degli anticorpi è quella di legare gli antigeni e favorirne l'eliminazione. Nel sangue e negli altri liquidi biologici, gli anticorpi catturano gli antigeni e innescano meccanismi immuno-mediati di eliminazione, per esempio la fagocitosi dell'antigene da parte di globuli bianchi e macrofagi e l'attivazione del complemento, un insieme di glicoproteine del siero che regolano la fagocitosi, la citotossicità, l'infiammazione.

La frazione di gammaglobuline (Ig) che si ottiene dal plasma è costituita da 5 classi di immunoglobuline: IgD, IgE, IgM, IgA, IgG.

Le IgD sono presenti in piccolissime quantità, praticamente non dosabili, e non hanno un ruolo importante nella difesa dalle infezioni.

Anche le IgE hanno un ruolo marginale e in parte ancora da chiarire: sono in qualche modo legate alla difesa dai parassiti e, di fatto, la loro mancanza non causa infezioni. Paradossalmente causano più problemi quando abbondano: alti livelli di IgE nel sangue si accompagnano infatti alle malattie allergiche come l'asma, l'eczema o il raffreddore da fieno. Le IgM vengono prodotte in occasione

del primo incontro (prima infezione) con qualunque germe: sono anticorpi poco efficienti, ma costituiscono il passaggio obbligato per arrivare a produrre le altre classi di immunoglobuline.

Le IgA sono presenti nel sangue dove hanno peraltro una funzione marginale; svolgono invece un'efficace azione di difesa soprattutto nelle secrezioni: lacrime, saliva, muco dei bronchi e dell'intestino sono particolarmente ricchi di questi anticorpi che si dispongono sulle superfici (lungo tutto il canale intestinale, sui bronchi, gli occhi, la vescica e le vie urinarie), formando una specie di "vernice" antisettica che rende più difficile l'attecchimento dei germi. La loro mancanza favorisce quindi le infezioni,

soprattutto intestinali e polmonari. Le IgG, infine, sono gli anticorpi più importanti e più abbondanti nel sangue. Sono diretti contro tutti gli agenti infettivi più diffusi e rappresentano il nucleo portante delle difese contro i batteri. I preparati d'immunoglobuline umane normali attualmente disponibili contengono (per il 90%) anticorpi di classe IgG.

La terapia sostitutiva con immunoglobuline rappresenta, insieme alla terapia antibiotica, il cardine del trattamento delle immunodeficienze primarie, in particolare dei difetti anticorpali. Essa fornisce infatti le difese immunitarie ai pazienti che altrimenti andrebbero incontro a gravi infezioni.

ANNI '50: **prima somministrazione** di immunoglobuline umane per via sottocutanea.

ANNI '60: sono disponibili le Ig Umane policlonali purificate. **La via intramuscolare** non permette la somministrazione di quantità sufficienti a garantire la protezione dalle infezioni e risulta dolorosa

ANNI '80: I metodi di purificazione delle IG vanno progressivamente migliorando e le Ig sono somministrabili per **via endovenosa**. Possibile insorgenza di effetti collaterali sistemici durante e dopo le infusioni

ANNI 2000: **somministrazione sottocutanea**: riduce gli effetti collaterali e sistemici. Limite: la biodisponibilità (le sostanze somministrate per via sottocutanea possono rimanere intrappolate nella matrice extracellulare riducendo la biodisponibilità). Altro limite è la frequenza delle infusioni e numero dei siti di infusione

ANNO 2012: **somministrazione sottocutanea facilitata**. Il pretrattamento del sito di infusione con ialuronidasi umana ricombinante permette di scindere l'acido ialuronico in maniera transitoria e localizzata, riducendo la resistenza della matrice extracellulare al passaggio delle sostanze nello spazio sottocutaneo. La ialuronidasi consente la somministrazione di grandi volumi di Ig in un solo sito

I tre tipi di trattamento

Trattamento mensile a base di immunoglobulina per via sottocutanea con ialuronidasi umana ricombinante

Si tratta di un nuovo trattamento domiciliare con frequenza d'infusione fino a una volta al mese con immunoglobulina per via sottocutanea. Si utilizza una pompa da infusione e può essere effettuata a domicilio da parte del paziente o di una persona incaricata, previo adeguato addestramento.

Questa terapia è la forma di trattamento indicata per i pazienti che desiderano minori infusioni, maggiore indipendenza e controllo della propria vita quotidiana. Ciò è reso possibile grazie all'uso della ialuronidasi umana ricombinante, un enzima che scinde i legami di acido ialuronico e crea temporaneamente degli spazi a livello sottocutaneo, permettendo la somministrazione di quantità maggiori di soluzione di immunoglobulina, con una maggior dispersione e un maggior assorbimento del farmaco.

I suoi vantaggi:

- ✓ infusione fino a una volta al mese
- ✓ un unico sito di infusione
- ✓ autosomministrazione a domicilio
- ✓ ridotti effetti collaterali sistemici rispetto alla terapia per via endovenosa

- ✓ rapidi tempi di infusione (fino a 300ml/h/sito)
- ✓ ridotte visite in ospedale
- ✓ riduzione dei giorni di assenza da lavoro o da scuola
- ✓ non richiede accesso venoso

Trattamento tradizionale a base di immunoglobulina per via sottocutanea

Nella terapia tradizionale a base di immunoglobulina per via sottocutanea, gli anticorpi sono somministrati a livello del sottocute con l'ausilio di una pompa da infusione. La terapia tradizionale per via sottocutanea è indicata sia per bambini, sia per gli adulti e permette l'auto-infusione a domicilio da parte del paziente o di una persona incaricata, previo adeguato addestramento.

Questo tipo di terapia richiede generalmente un'infusione alla settimana, in quanto ciascun trattamento prevede la somministrazione di quantità limitate di immunoglobulina, rendendo necessaria l'esigenza di più infusioni nell'arco di un mese e spesso l'uso di più sedi di infusione per singolo trattamento.

I suoi vantaggi:

- ✓ possibilità di auto-infusione a domicilio
- ✓ ridotti effetti collaterali sistemici

rispetto alla terapia per via endovenosa

- ✓ ridotte visite in ospedale
- ✓ riduzione dei giorni di assenza da lavoro o da scuola
- ✓ non richiede accesso venoso

Trattamento mensile a base di immunoglobulina per via endovenosa

Nel caso di una terapia per via endovenosa, l'immunoglobulina è somministrata con frequenza mensile attraverso un accesso venoso. Il trattamento ha luogo in ospedale in quanto richiede la supervisione da parte di un operatore sanitario specializzato. Consente di somministrare quantità maggiori di immunoglobulina rispetto al trattamento sottocutaneo tradizionale e con una velocità di infusione maggiore.

I suoi vantaggi:

- ✓ infusione con frequenza mensile
- ✓ possibilità di infusione di ampi volumi di immunoglobulina
- ✓ esperienza pluriennale nell'applicazione
- ✓ unico accesso venoso
- ✓ velocità infusione fino a 8 ml/kg PC/ora

Valentina quando la vita cambia con la terapia

Ciao, ho scoperto di essere affetta da immunodeficienza comune variabile cinque anni fa. Prima di capire cosa avessi mi ammalavo ogni due settimane: le prime due lavoravo, anche con 38 di febbre, e le altre due mi curavo con gli antibiotici, mi riprendevo e iniziavo daccapo.

Il medico di famiglia non capiva, ma dopo la seconda polmonite nel giro di tre mesi, lo pneumologo ha ritenuto di dover approfondire la cosa e mi ha fatto fare un semplice esame: il dosaggio delle Igg

Iga Igm. Risultato? Nessuna difesa immunitaria. Quando il tuo medico ti chiama a casa per dirti che non devi assolutamente uscire e vedere gente perché potresti ammalarti gravemente, non è per niente bello!

Fortunatamente con tre mesi d'infusioni di Ig in vena le infezioni e la febbre ricorrente se ne sono andate e subito dopo sono passata alle sottocute. Adesso vivo una vita più che buona, esco, viaggio, faccio vita sociale e sono di nuovo felice.



Il paziente, protagonista della cura delle PID

L'intervista

Vassilios Lougaris

Medico Ricercatore, Clinica Pediatrica, Università di Brescia e ASST-Spedali Civili di Brescia



Vassilios Lougaris è nato nel 1975, si è laureato e specializzato in pediatria presso l'Università degli Studi di Brescia. Ha svolto attività di ricerca negli Stati Uniti presso l'NIH, National Institutes of Health. Oltre che attività assistenziale presso la Clinica Pediatrica, Lougaris svolge anche attività di ricerca sulle immunodeficienze primitive al laboratorio di genetica pediatrica "A.Nocivelli" della Clinica Pediatrica di Brescia

Dottor Lougaris, quali sono le opportunità terapeutiche per i pazienti con PID da difetto anticorpale primitivo e quali le ultime evoluzioni?

Negli ultimi anni, le opzioni disponibili per chi deve seguire la terapia sostitutiva con immunoglobuline sono aumentate in maniera esponenziale. Per decenni, l'unica opzione è stata la terapia sostitutiva per via endovenosa, terapia che in Italia deve essere eseguita in ambiente ospedaliero, a differenza di quanto accade in altri Paesi, sia europei, sia extracomunitari. Dal 2008 sono stati introdotti anche in Italia i prodotti per la terapia sostitutiva, che possono essere somministrati per via sottocutanea. Inizialmente si trattava di due prodotti a concentrazioni variabili tra il 16 e il 20%, che hanno trovato subito una buona "accoglienza"

sia fra i pazienti, sia fra il personale sanitario. Negli ultimi tempi, stiamo assistendo a un aumento dei prodotti disponibili per via sottocutanea; sono disponibili sotto forma di preparati classici e come preparati "facilitati", questi ultimi abbinati alla somministrazione contemporanea di ialuronidasi ricombinante.

Quali elementi valuta nella scelta di una terapia sostitutiva con immunoglobuline?

Il primo elemento di valutazione è l'età. I difetti di anticorpi – che caratterizzano le Immunodeficienze Primitive – possono infatti riguardare sia bambini molto piccoli, sia adulti anche di 60 anni. Per i pazienti pediatrici la scelta della terapia sostitutiva vede una tendenza a preferire la via endovenosa nei primi anni di vita; un trend che sta cambiando,

per fortuna, in linea con i Paesi in cui si inizia la terapia con le infusioni sottocute già dall'età di un anno o un anno e mezzo.

Per i pazienti adulti la valutazione, prettamente clinica, si amplia fino a considerare aspetti più pratici.

Noi operatori dobbiamo sempre proporre ai nostri pazienti le varie opzioni terapeutiche disponibili, perché negli anni le possibilità di cura si arricchiscono, si completano e ci sono sempre nuovi farmaci, soprattutto per quanto riguarda la via sottocutanea.

I pazienti naive, ovvero con diagnosi recente - che vengono nel centro per la prima volta e iniziano la terapia sostitutiva - nella maggior parte dei casi preferiscono iniziare con le sottocute, per evitare l'impatto con l'ospedale. Un altro gruppo è invece costituito dai pazienti che sono già in terapia. Con coloro che ricevono il farmaco per via endovenosa, ogni tanto si discute sulla possibilità di modificare la terapia e di passare alla sottocute. Se mostrano interesse al cambiamento, allora si valutano le varie terapie sottocute disponibili. Ci sono poi i pazienti "storici", cioè quelli che desiderano venire nel centro per il controllo mensile per essere visitati e incontrare le persone che conoscono da sempre.

Non c'è nessun obbligo di passare da una terapia a un'altra. Ogni paziente fa le proprie scelte.

Che impatto ha la scelta della modalità di somministrazione sulla qualità di vita?

Gli elementi che prendo in considerazione per la scelta della terapia sono molteplici: per alcuni pazienti raggiungere il centro comporta uno spostamento notevole, anche di 300 chilometri, altri hanno difficoltà a perdere giorni di lavoro. Ritengo che il tempo sia l'elemento a maggiore impatto: non ha un prezzo. In quest'ottica, i pazienti che fanno terapia endovena, ogni mese devono dedicare una giornata intera alla terapia. Ed è tanto. Quando passano alla terapia sottocutanea - qualunque essa sia - l'impegno non è più legato alla giornata, ma diventa di un'ora o due, una volta alla settimana o una volta al mese. In questi casi, secondo me e secondo i pazienti che io seguo, la qualità di vita migliora. È un cambiamento significativo che fa la differenza.

Quanto è importante coinvolgere il paziente nella scelta del trattamento?

Ovviamente è importante coinvolgerlo. Io cerco di essere sempre molto

pratico e molto sincero con i pazienti che seguo. Chiedo loro quale modalità preferiscono, illustro le opzioni e rispondo alle loro domande perché dobbiamo tener presente che parliamo di un trattamento da fare a vita.

In particolare, ai pazienti che sono in terapia endovena, sento l'esigenza di presentare, ogni tanto, gli aggiornamenti sugli altri prodotti per via sottocutanea, al fine di valutare il loro interesse. I pazienti ormai - e aggiungo con ragione - sono informati, passano molto tempo online e anche su Facebook. Mi è capitato di ricevere pazienti anche da fuori regione che mi chiedevano la possibilità di iniziare una terapia, magari non ancora disponibile in Italia. Le persone sono sempre più informate sulle opzioni terapeutiche disponibili ed è quindi opportuno che noi operatori, che interagiamo con loro, proponiamo e illustriamo loro tutto ciò che abbiamo a disposizione. Poi la scelta si fa sempre insieme.

Quali esigenze si trova a valutare più di frequente con il paziente?

Nel caso di pazienti in terapia per via endovena, mi trovo più spesso ad affrontare problemi di accesso venoso, soprattutto se sono in terapia per via endovena da anni. In

questi casi la sottocutanea diventa vitale. Altra esigenza ricorrente è legata alla distanza dai centri e ad aspetti organizzativi, come il non potersi assentare dal lavoro e, in generale, l'impegno per la cura rispetto ai ritmi e alle necessità della vita quotidiana.

Quali sono le domande che le rivolgono più spesso i pazienti?

Quando si deve decidere tra un prodotto e l'altro, i pazienti mi chiedono sempre informazioni riguardanti la durata dell'infusione, i possibili effetti collaterali e, per i prodotti sottocute, le possibili reazioni locali. L'aspetto positivo da considerare è che anche con i prodotti per via sottocutanea organizziamo i primi addestramenti all'auto-somministrazione del trattamento nel centro di cura. È un momento importante di colloquio, in cui cerchiamo di rispondere a tutte le domande: Cosa mi succede sulla pancia quando m'inietto il farmaco? Avrò il ponfo? Mi pruderà? Mi darà fastidio? Ci siamo noi a dare le risposte e tutte le perplessità generalmente scompaiono.

Vie e Modalità di Somministrazione delle IG

La Tabella schematizza le caratteristiche delle varie vie e modalità di somministrazione.

Parametro	IVIG	SCIG convenzionali	SCIG facilitate
Numero di siti infusione	Tipicamente 1 sito di infusione ¹	Multipli ²	Tipicamente 1 sito di infusione ¹
Frequenza delle infusioni	Generalmente una ogni 3-4 settimane ^{1,4} (~ 2 ore di infusione) ⁵	Generalmente una ogni 1-2 settimane ¹³	Generalmente una ogni 3-4 settimane (~ 2 ore di infusione) ³
Biodisponibilità	100% della dose somministrata ⁶	60-70% della dose somministrata ^{6,7}	Equivalenza PK alle IVIG al dosaggio 1:1 ⁷
Rischio di ADR locali	Ridotto rispetto alle SCIG ¹	Aumenta rispetto alle IVIG ¹	Aumentato rispetto alle IVIG ¹
Variazione picco-valle	Variazione maggiore ⁴	La ridotta variazione picco-valle determina livelli di IG quasi costanti ⁴	Livelli picco-valle simili rispetto alle SCIG convenzionali ³
Rischio di ADR sistemici	Aumentato rispetto alle SCIG ²	Ridotto rispetto alle IVIG ²	Ridotto rispetto alle IVIG; simile alle SCIG convenzionali ³
Modalità di somministrazione	Richiede la supervisione di un medico per tutta la durata dell'infusione ² Richiede un accesso venoso ^{1,2}	Autosomministrazione dopo il training; non occorre la supervisione di un medico ² Non richiede un accesso venoso ¹	Autosomministrazione; dopo il training non occorre la supervisione di un medico ³ Non richiede un accesso venoso ³

1. Misbah S. et al. Clin Exp Immunol. 2008; 159[Suppl.]: 51-59. 2. Haller MF, et al. PharmTech. 2007. 3. Wasserman RL et al. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130:951-956 4. Gardulf A. Biodrugs. 2007;21:105-116 5. Bryler. Available at: <http://www.idfa.org.au/wp-content/uploads/2012/12/IPOI-Patient-Needs-and-Outlook-Survey.pdf>. 6. Bookbinder LH, et al. J Control Release. 2006;114:230-241. 7. Jolles S. Immunotargets Ther. 2013;2:125-133. ADR: adverse drug reaction

V. Lougaris (Coordinatore), 2016 LA SCELTA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA. *Therapy Perspectives For Rational Drug Use & Disease Management*. XIX (8), 13-15

Clorinda La vita comincia a 52 anni



Ciao a tutti...sono Clorinda e ho 52 anni!

La mia storia non è un granché, ma vorrei raccontarla perché a un certo punto della mia vita, quando mi sono trovata fisicamente a terra, ho trovato per puro caso degli "angeli".

Ricordo che fin dall'età scolastica facevo molte assenze per infezioni alle orecchie e bronchiti. Gli anni passavano e l'interesse per lo sport aumentava dentro di me sempre più, ma con difficoltà potevo praticarlo, perché al minimo sbalzo di temperatura o sudata mi trovavo distesa... allora avanti sempre con una buona dose di "iniezioni di penicillina", come le chiamavano, che mi rimettevano in piedi. Finiti gli studi, trovai un buon lavoro, ma, ahimè, i giorni di malattia erano molti. Tentavo di ridurli al minimo resistendo e

lavorando con febbre alta fino a che non mi diagnosticavano focolai d'infezioni. Allora il medico di famiglia era costretto a "credermi"; si proprio così, perché era arrivato al punto di dubitare dei miei disturbi. Dopo 3 anni dalla prima gravidanza ebbi difficoltà a uscire da una broncopolmonite e decisi di continuare a curarmi privatamente. Dopo 15 anni di girovagare da un medico all'altro e dopo aver testato ogni sorta di antibiotico, decisi di cambiare medico di famiglia; incontrai un giovane medico che, lanciando la penna contro un muro, mi disse: "non è normale"... 5 broncopolmoniti in nove mesi!!!! Fu così che mi fissò un appuntamento in ospedale a Padova e in 5 minuti ebbi il verdetto. Due giorni dopo avrei dovuto iniziare la terapia. La

mia domanda fu: quanto dura? Il medico rispose: IDCV a vita!! Iniziai la terapia in vena con immunoglobuline e dopo qualche anno sono passata alle sottocute. Da subito sono migliorata per arrivare a oggi, dopo circa quindici anni, seguendo alla lettera i consigli dei medici. Mi definisco in buona salute, posso da anni permettermi di praticare sport, avere un lavoro e frequentare luoghi affollati... avessi trovato prima quegli "angeli" non sarei stata segnata dalle varie infezioni per le quali sono costretta a ripetuti controlli. Ma la mia felicità è comunque grande perché, portandomi dietro il necessario, posso permettermi anche dei viaggi impegnativi. Un grazie sempre grande per il lavoro che svolgono immunologi, infermieri e psicologi.

Cosa cerca il paziente?

È del 2014 lo studio IPOPI (*The International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies*): "Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment", i cui risultati dimostrano l'importanza di fornire l'accesso a diverse opzioni di trattamento e modi di somministrazione, al fine di garantire la piena soddisfazione delle esigenze dei singoli pazienti. Lo studio, sostenuto da *Baxter Healthcare SA* e pubblicato dalla rivista *Patient Preference and Adherence*, è stato condotto tramite un questionario on-line che è

stato reso disponibile attraverso IPOPI ai pazienti affetti da PID e ai loro caregivers da aprile a settembre 2011. Hanno partecipato al sondaggio 300 persone (72% pazienti con PID e 28% caregivers) provenienti da 21 paesi, di cui rispettivamente il 53% in terapia endovenosa e il 45% di pazienti sottocutanea. I principali risultati del sondaggio hanno rilevato che la maggior parte degli intervistati (76%) è soddisfatta del trattamento corrente; un dato che riflette i benefici che la terapia Ig fornisce per la salute del paziente e il suo benessere. Nella valutazione dell'indice di benessere per la valutazione della Qualità di

Vita tutti gli intervistati hanno espresso il desiderio di un'infusione ogni 4 settimane, la possibilità di gestire il trattamento a casa, l'auto-somministrazione, somministrazione di durata più breve, e un minor numero di punture d'ago. IPOPI è l'Organizzazione Internazionale per i pazienti con Immunodeficienze Primitive, che raggruppa le organizzazioni nazionali dedicate al miglioramento della conoscenza, all'accesso alla diagnosi precoce e ai trattamenti ottimali per i pazienti con immunodeficienza primaria in tutto il mondo. Lo studio integrale è consultabile sul www.ipopi.org.

Immunoglobuline sottocutanee

L'importanza dell'innovazione e della de-ospedalizzazione

Carlo Agostini

*Direttore Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica
Università degli Studi di Padova*



La terapia sottocute prevede un addestramento del paziente, che è possibile fare in ambiente protetto e consta di due/tre sedute. Dopo questo addestramento, il paziente si sottoporrà a un'infusione settimanale per mantenere il livello desiderato d'immunoglobuline. I siti d'infusione più utilizzati sono le cosce e l'addome; le pompe d'infusione erogano circa 25 ml per sito, a una velocità di quasi 20 ml per ora.

Le concentrazioni d'immunoglobuline disponibili per la terapia domiciliare sono varie: 16%, 16,5% e 20%, con effetti terapeutici praticamente

sovrapponibili.

La maggior parte dei pazienti apprezza questa modalità, perché li rende autonomi e affrancati dall'ospedale. Gli effetti collaterali consistono in arrossamenti locali, a volte accompagnati da gonfiore e dolore; effetti generalizzati sono estremamente limitati. Con le infusioni classiche possiamo iniettare un maggior quantitativo di preparato rispetto alla terapia sottocute. Gli effetti collaterali delle infusioni venose sono rappresentati da cefalea, trombofilia e, a volte, crisi anafilattiche alle immunoglobuline.

CAPITOLO 4

A chi rivolgersi



Una volta identificati i segnali di allarme, in linea teorica i pazienti dovrebbero essere inviati a centri di riferimento regionale che potranno confermare la diagnosi, rilasciare l'esenzione e rinviare il paziente al centro territoriale, seguendo in follow-up periodici per garantire l'applicazione delle linee guida.

La centralizzazione dei pazienti presso i centri di riferimento regionale è però argomento di discussione, soprattutto a causa dell'eterogeneità delle realtà territoriali italiane.

Infatti, se da un lato la centralizzazione consente una mappatura della patologia a livello nazionale - che nel tempo porta ad aumento della conoscenza sulla patologia stessa - dall'altro può creare difficoltà logistiche ai pazienti. Questa criticità emerge con particolare evidenza nell'ambito della transizione dal mondo pediatrico a quello dell'adulto.

Sarebbe auspicabile organizzare nel tempo una rete multidisciplinare di specialisti per garantire una integrazione delle competenze (tra cui, oltre a quelle immunologiche, anche quelle pneumologiche, gastroenterologiche e psicologiche) e, di conseguenza, un'assistenza ottimale.

Oltre allo specialista formato ed esperto, un ulteriore pilastro nella gestione del paziente con PID è il personale infermieristico specializzato, poiché è fondamentale che l'infermiere abbia esperienza e formazione specifiche per seguire questi pazienti.

AIP Onlus

L'Associazione Immunodeficienze Primitive Onlus svolge da anni un importante ruolo di sensibilizzazione e informazione sulle patologie oltre che di supporto a pazienti e famiglie.

Per dare visibilità ai problemi ed esigenze dei pazienti l'AIP ha tra le sue priorità la creazione di sinergie con le organizzazioni socio-sanitarie e le istituzioni, tramite lo sviluppo di reti locali e di programmi e momenti di formazione e apprendimento. Il radicamento territoriale permette infatti all'associazione di "essere dove sono i pazienti" e concorrere al loro benessere.

È di primaria importanza la collaborazione tra l'associazione, i medici, gli infermieri e i pazienti. I medici, e anche gli infermieri, giocano infatti un ruolo fondamentale per l'AIP perché, cogliendo direttamente dal paziente le esigenze emergenti, possono agire da catalizzatori del contatto dei pazienti con l'associazione. D'altra parte, l'AIP potrebbe supportare il clinico nel suo dialogo con le istituzioni, mediante la creazione di tavoli tecnici per analizzare e risolvere criticità emergenti che impattano l'assistenza sanitaria rivolta ai pazienti con PID. Infine la sinergia tra centri di riferimento e AIP può facilitare la continua educazione del paziente in merito a tutti gli ambiti che impattano la sua esistenza. L'AIP è stata fondata da un gruppo di pazienti, di familiari e di medici interessati alla diffusione dell'informazione e alla promozione della ricerca nel campo delle immunodeficienze primitive, analogamente ad altre associazioni fondate all'estero da oltre dieci anni. La salvaguardia di un corretto indirizzo scientifico nelle attività dell'AIP è fornita da un Comitato Scientifico del quale fanno parte Clinici e Ricercatori che nel nostro Paese seguono con particolare attenzione le problematiche inerenti le Immunodeficienze Primitive.

AIP onlus mette a disposizione dei pazienti affetti da Immunodeficienze Primitive un punto di ascolto per recepire e cercare

insieme di risolvere le problematiche mediche e socio-assistenziali. Per usufruirne si può contattare la Segreteria dell'Associazione al recapito telefonico 030-3386557, tutti i giorni lavorativi, da lunedì a venerdì tra le 9:00 e le 12:00, oppure inviare quesiti alla casella postale (consulenza@aip-it.org).

Sito web: <http://www.aip-it.org>

Le iniziative

L'Associazione Immunodeficienze Primitive, AIP Onlus, in occasione della World PI Week (WPIW, Settimana Mondiale delle Immunodeficienze Primitive) porta in televisione e sul web uno spot di sensibilizzazione che vede come protagonista l'attore e conduttore televisivo Paolo Ruffini. Il nuovo spot tv è stato realizzato per la Settimana Mondiale, campagna che ogni anno promuove un'azione di sensibilizzazione sulla patologia a livello nazionale e internazionale. Promossa dalle organizzazioni di pazienti di tutto il mondo, ricorre ogni anno dal 22 al 29 aprile e mira a diffondere conoscenza e migliorare il trattamento e la diagnosi legati alle Immunodeficienze Primitive. Nel 2016 la WPIW ha avuto per titolo *Migliorare l'accesso alle cure per i pazienti affetti da immunodeficienza primitiva*. Link allo spot tv:

<https://youtu.be/tKODTaLzVPY>



Il testimonial

Paolo Ruffini, volto noto della TV, protagonista dello spot, ha detto: “Ho voluto interpretare questo spot TV - e sono lusingato che l’Aip abbia pensato proprio a me - per poter dare un contributo a questa iniziativa. Dietro a ogni malattia rara c’è una persona con affetti, sogni e speranze, e ovviamente una sensibilità che necessita di accoglienza e comprensione. È nelle emozioni che si preserva quella forza capace di contrastare l’indifferenza. Un video quindi è lo strumento forse più efficace per

rappresentare il vissuto di una persona che, pur trovandosi a vivere una condizione di malattia, cerca di non arrendersi, senza cedere alla paura o alla disperazione. La vita è un’opportunità, e noi non saremo mai la malattia, ma la cura. Avere l’abilità di trasformare il limite in opportunità è la strategia migliore per poter alzare la qualità di vita, non solo di un paziente, ma di chiunque. Il vero protagonista dello spot è cameraman a cui io rivolgo e che racconta la sua storia vera: cosa significa



vivere la malattia oggi che abbiamo a disposizione cure e trattamenti un tempo impensabili. Il traguardo può

allora diventare non una vita ‘rara’ ma una vita ‘particolare’, vissuta con coraggio e determinazione”.

La settimana delle PID

Raising awareness, diagnosis and treatment of PI together

La settimana Mondiale delle Immunodeficienze Primitive è una campagna globale che mira a sensibilizzare e facilitare la diagnosi precoce e il trattamento delle immunodeficienze primarie per una migliore qualità di vita delle persone con PID in tutto il mondo. Questo evento rappresenta un’opportunità per informare ed educare i decisori politici, le istituzioni come la scuola, le famiglie e il pubblico in generale sulle immunodeficienze primarie, allo scopo di favorire la diagnosi precoce e il trattamento ottimale. Attraverso eventi e attività che promuovono i segnali spia di una Immunodeficienza Primitiva, la

comunità globale delle PID si unisce per promuovere, in tutto il mondo, cambiamenti positivi nei sistemi e nelle pratiche di assistenza sanitaria, a sostegno delle persone che vivono con PID. L’edizione 2016 della World PI Week ha avuto per tema “Migliorare l’accesso alle cure per i pazienti affetti da immunodeficienza primitiva” e ha promosso lo studio di farmaco-economia che vede la collaborazione tra la Sheffield University ed IPOPI (l’Organizzazione Internazionale delle associazioni di pazienti con Immunodeficienze Primitive), con il sostegno della Immunodeficiency Foundation negli

Stati Uniti. Il programma mira a calcolare il peso del trattamento delle PID in base alle modalità di cura e di fattori che influenzano appunto il peso della terapia. La prima fase dello studio sarà condotta tra i pazienti con PID in 11 Paesi, tra cui Canada, Danimarca, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Norvegia, Polonia, Svezia, Regno Unito e Stati Uniti. I risultati dello studio saranno utilizzati per educare e sensibilizzare responsabili politici, operatori sanitari, pazienti e familiari sul peso del trattamento, nonché per individuare modi per ridurlo. Nell’ambito di questo studio, la Sheffield University sta

progettando uno strumento validato specifico sulle PID che è destinato a essere utilizzato per valutare il peso del trattamento associato ai tipi più comuni di immunoglobuline. Questo sforzo pionieristico ha l’obiettivo di produrre una metodologia coerente attraverso la quale i medici e gli operatori sanitari saranno in grado di valutare le variazioni di peso del trattamento e quindi di aiutare i medici a identificare le opzioni di trattamento che meglio corrispondono alle esigenze dei singoli pazienti. Sito web:

www.worldpiweek.org



La storia di Leo

Direttore della fotografia



Lo spot di sensibilizzazione sulle Immunodeficienze Primitive racconta in breve la mia storia di paziente: la scoperta della malattia da adulto, la diagnosi e il trattamento che ha migliorato la mia qualità di vita, offrendomi la possibilità di avere molto più tempo libero, per me, per il lavoro, per vivere come voglio. Semplicemente. Fino ai 27 anni sono stato ricoverato in ospedale a intervalli regolari di 5/6 anni, sin da quando ero solo un bambino e non mi rendevo bene conto di quello che stesse succedendo. Ricordo vagamente i pianti in ospedale, ma niente di più. A 12 anni iniziavo a capire che qualcosa non andava, ma ancora ero in una fase di

tranquillità psicologica. Con l'adolescenza, a 16 anni e l'ennesimo ricovero in ospedale, ero tutto concentrato su me stesso, come è normale a quell'età, pensavo a divertirmi con gli amici e alle mille altre cose 'da adolescente' che mi passavano per la testa... Volevo solo scappare da quella che mi sembrava una prigione. Non mi rendevo conto del percorso che pian piano si delineava. Ho cominciato a fare l'operatore televisivo e sono sempre andato avanti per la mia strada nonostante la stanchezza e la debolezza. Finché, a 27 anni, mi è stata diagnosticata una broncopolmonite ed è ricominciato l'iter ospedaliero. Da lì i medici hanno

fatto chiarezza sul problema ed è arrivata finalmente la diagnosi di Immunodeficienza Primitiva. A questo punto della mia vita, però, mi rendevo conto eccome di quello che accadeva, e il mio pensiero era sempre per i bambini, i ragazzi, giovani e forse ignari, come lo ero io all'inizio di questo percorso. Ragazzi in cui rivedevo me stesso. Ragazzi che avrei voluto aiutare. E poi che è successo? Niente di straordinario. Faccio una vita normale, come prima, ma con meno rischi e meno stanchezza. Faccio cinema, vivo a Roma e sto bene. Mi sento bene. Sono stanco solo quando mi stanco.

#ciaksivivebene

690 like e 30 storie di chi ce l'ha fatta raccontate su Facebook. Questi i numeri del successo ottenuto da #ciaksivivebene, la prima campagna social sulle Immunodeficienze Primitive che lo scorso luglio ha chiuso la prima edizione.

Annalisa, Andrea, Clorinda, Valentina, Leo sono solo alcune delle storie di pazienti che in appena due mesi sono arrivate sulla pagina web dedicata, bit.ly/ciaksivivebene e pubblicate poi sul profilo Facebook, per far conoscere le difficoltà che hanno affrontato e sensibilizzare sull'importanza di una corretta e

rapida diagnosi. "L'informazione, se condivisa, può fare la differenza", questo il leit motiv che ha ispirato la campagna di awareness che mira a dar voce ai pazienti stessi e mettere in luce come, tramite una corretta diagnosi e una terapia adeguata, sia possibile avere una migliore qualità di vita. #ciaksivive-

bene ha anche l'obiettivo di far luce sulle difficoltà che un paziente affetto da immunodeficienza primitiva deve affrontare prima di giungere a una corretta diagnosi. Il ritardo diagnostico, infatti, ancora oggi può arrivare fino a 20 anni e pertanto compromettere per sempre la vita dei pazienti.

#ciaksivivebene è una campagna che ruota intorno alle storie dei pazienti che ce l'hanno fatta, nonostante le difficoltà, che hanno ripreso in mano la loro vita, che oggi sono sereni, nonostante tutto. L'esortazione rivolta ai pazienti è stata proprio quella di inviare

la propria storia, anche in forma anonima, attraverso la pagina web dedicata, bit.ly/ciaksivivebene. Le storie sono state poi veicolate anche attraverso la pagina Facebook di campagna, *Ciaksivivebene - Storie di Immunodeficienze Primitive*, per contribuire a fare una corretta informazione e ad arginare il fenomeno della sottodiagnosi o diagnosi tardiva.

La campagna ha sfruttato i canali digital per arrivare capillarmente alle persone e al cuore del problema: la disinformazione. Disinformazione che, per alcuni pazienti, può diventare fatale.

Mappa dei centri di cura

Località sedi di Centri medici di riferimento IPInet – AIEOP

ANCONA	L'AQUILA	PISA
BARI	LECCE	RIMINI
BOLOGNA	MANTOVA	ROMA
BOLZANO	MESSINA	SALERNO
BRESCIA	MILANO	SIENA
CAGLIARI	MONZA	TORINO
CATANIA	NAPOLI	TREVISO
CATANZARO	PADOVA	TRIESTE
CHIETI	PALERMO	UDINE
COSENZA	PARMA	VARESE
FIRENZE	PAVIA	VERONA
GENOVA	PESARO	



POPULAR SCIENCE