



Audizione presso XII Commissione
Permanente «Igiene e Sanità» Senato della
Repubblica
Atto n.207
«Uso del medicinale Triptorelina»

Dr. Renzo Puccetti
- Società Medico Scientifica Promed Galileo -

Slide 1: Presentazione

Slide 2: Con la pubertà l'organismo della persona fa esperienza di 3 fenomeni: la maturazione dei caratteri sessuali primari e secondari e lo scatto della crescita. Tali mutamenti avvengono fisiologicamente tra gli 8 e i 13 anni nella femmina e tra i 9 e 14 anni nel maschio.

Slide 3: Il concetto chiave che descrive la disforia di genere è quello della sofferenza, una sofferenza generata dalla percezione di una identità non corrispondente al proprio sesso biologico.

Slide 4: I criteri diagnostici DSM sono distinti per i bambini e per gli adolescenti e gli adulti.

Slide 5: l'epidemiologia che si evince dalle casistiche cliniche probabilmente sottostima la reale prevalenza del disturbo. In una valutazione effettuata su oltre 2.700 giovani di 11-14 anni nella città di St. Louis l'1,3% si è identificata come transgender.

Slide 6: Vi sono indicatori di un incremento d'incidenza. In Italia il numero riferito dai centri specializzati è limitato, ma non vi sono motivi per pensare che anche nel nostro Paese non possa verificarsi quell'aumento registrato in Nazioni come l'Inghilterra e l'Olanda. In Gran Bretagna nel 2018 oltre 300 minori hanno iniziato il blocco puberale. Senza tralasciare la segnalazione pubblicata dalla dottoressa Lisa Litmann su PlosOne di un cluster di 256 casi di disforia di genere ad esordio tardivo, soprattutto nel sesso femminile. È ipotizzato che si tratti di una differente forma della sindrome alla cui insorgenza non sono estranei fattori sociali.

Slide 7: Non vi è alcun dubbio che si tratta di giovani che soffrono, spesso con una comorbidità per numerosi altri disturbi psichiatrici. La ricerca pubblicata sulla rivista Pediatrics lo scorso anno mostra tassi di disturbi psichiatrici di 5, 10, e per alcuni disturbi diverse decine di volte, superiori a quelli presenti nei coetanei di controllo.

Slide 8: È per cercare di aiutare queste persone giovani e sofferenti che nel 1998 alcuni ricercatori olandesi segnalano la possibilità di un percorso che prevedeva il blocco della pubertà in preparazione ad una successiva transizione ormonale e poi chirurgica. Questo protocollo è stato assunto quale trattamento standard dalle società mediche di pertinenza.

Slide 9: Gli obiettivi dichiarati erano e restano la riduzione della disforia, acquistare tempo per una scelta più ponderata, facilitare tecnicamente la transizione chirurgica. Cercherò di analizzarli sulla base dei dati forniti dalla ricerca scientifica, affinché abbiate le informazioni necessarie per le scelte che vi competono.

Slide 10: Per valutare il primo obiettivo il punto di partenza è la più aggiornata revisione della letteratura. Essa segnala, lo vedete sottolineato in rosso, che il blocco puberale non ha alcun effetto significativo sulla disforia di genere e la disaffezione verso la propria immagine corporea. Insieme a questo l'articolo segnala una serie di altri effetti comunque positivi, li ho sottolineati in verde: il funzionamento globale, la depressione, la rabbia, l'ansia, i problemi comportamentali ed emotivi. Vedete che i dati sono tratti da tre pubblicazioni. Due di queste sono valutazioni in momenti successivi di uno stesso campione olandese, l'altra è la valutazione di un campione inglese.

Slide 11: Lo studio originale del campione olandese mostra chiaramente che il blocco puberale non ha determinato alcuna riduzione della disforia.

Slide 12: Lo stesso si deve dire per l'insoddisfazione riguardo i propri caratteri sessuali primari.

Slide 13: E per i caratteri sessuali secondari.

Slide 14: Per quanto riguarda il funzionamento globale, così come riportato nella revisione, il miglioramento nel campione olandese è sì statisticamente significativo, ma essendo minimo, appena 3,7 punti in una scala da 0 a 100, risulta clinicamente irrilevante come la riduzione della febbre di 2 decimi di grado.

Slide 15: Peraltro nel campione inglese la stessa misura non porta invece neanche ad un miglioramento statisticamente significativo.

Slide 16: In entrambi gli studi il blocco puberale non modificava la fascia di appartenenza di funzionamento globale del campione, considerazione che conferma l'irrelevanza clinica di tale dubbio miglioramento.

Slide 17: La pubblicazione inglese contiene un altro aspetto interessante: i pazienti venivano valutati anche per quanto riguarda la disforia, ma non se ne fa cenno nei risultati. Questo ha dell'incredibile, perché attesta un bias dei risultati da omissione.

Slide 18: Ad incrementare lo sconcerto ha provveduto la scoperta del marzo di quest'anno da parte del professor Michael Biggs, docente di sociologia all'Università di Oxford, dunque in possesso degli strumenti culturali per un'analisi critica dei risultati numerici. In un report del giugno 2015 di cui è venuto in possesso grazie alle normative sulla trasparenza, il direttore del GIDS (Gender Identity Development Service), il dottor Polly Carmichael, coautore dello studio inglese del 2015, descriveva i dati su 30 pazienti che avevano ricevuto la soppressione puberale (nel lavoro pubblicato si riportavano i dati su 35 pazienti).

Slide 19: Il risultato è che in quei 30 casi si ammetteva che nessuna differenza era stata rinvenuta nella disforia di genere e nell'insoddisfazione dei propri caratteri sessuali primari e secondari dopo un anno di soppressione puberale.

Slide 20: Non è tutto, purtroppo. Dopo un anno di soppressione puberale la percentuale di coloro che dichiarava di avere tentato deliberatamente di ferirsi o uccidersi era cresciuta significativamente passando dal 13% al 39%. Credo che siate perfettamente in grado di capire la portata di tali dati.

Slide 21: Torniamo alla casistica olandese. La riduzione alla scala di Beck dei punteggi depressivi ottenuta dopo il blocco puberale è risultata anch'essa clinicamente irrilevante, dal momento che anche prima del blocco puberale i punteggi medi erano sotto la soglia di patologia.

Slide 22: Allo stesso modo l'effetto sull'ansia è risultato inesistente.

Slide 23: Così come quello sul comportamento rilevato con la scala Child Behaviour Checklist (CBCL).

Slide 24: O con il questionario Youth Self-Report (YSR). Dunque, che cosa rimane di dimostrato e documentabile dei presunti effetti positivi sul disagio psichico e la sofferenza mentale derivanti dal blocco della pubertà? Niente.

Slide 25: Ricordo a questa commissione che nel parere del Comitato Nazionale per la Bioetica si afferma: “La motivazione principale a favore della triptorelina è la sofferenza del minore con disforia di genere”. Sulla base dei dati prodotti, mi permetto di rivolgervi una domanda: approvereste un farmaco per la dismenorrea che blocca la mestruazione, ma non il dolore mensile? Le evidenze indicano che la triptorelina fa esattamente questo, blocca la pubertà, ma non la sofferenza.

Slide 26: A fronte dell'inefficacia appena descritta, si deve considerare che il blocco puberale ha effetti metabolici dimostrati. La storia della reversibilità è un non senso. In assenza di eventi avversi infatti, il blocco puberale s'interrompe solo con l'avvio della transizione ormonale e per i maschi prosegue anche durante la somministrazione degli estrogeni.

Slide 27: Il secondo obiettivo che si persegue col blocco della pubertà è quello di prendere del tempo.

Slide 28: Sappiamo che una larga maggioranza dei casi di disforia di genere in età infantile si risolve spontaneamente con l'avvento della pubertà.

Slide 29: Il CNB afferma che quando la disforia di genere permane nella fase iniziale della pubertà, raramente desiste, aggiungendo che “quasi tutti i soggetti con disforia di genere in adolescenza mantengono questa condizione in età adulta”.

Slide 30: I protocolli prevedono la somministrazione di triptorelina o analoghi allo stadio II/III di Tanner, cioè in una fase precoce della pubertà.

Slide 31: La letteratura però ci informa che in molti casi è proprio dietro la spinta generata dai cambiamenti fisici puberali che la desistenza dalla disforia gradualmente si verifica.

Slide 32: L'unico studio che ha esaminato la capacità di potere prevedere la persistenza, mostra che i 4 fattori predittivi individuati spiegano nel loro complesso solo il 58% della persistenza. L'età è solo uno dei 4 fattori. Dunque non si comprende su quale base scientifica il CNB abbia potuto fondare tale affermazione.

Slide 33: Attendere bloccando la spinta puberale e sottoponendo il minore ad una psicoterapia affermativa del genere percepito può costituire dunque un approccio in grado di modificare il decorso naturale tra cui anche quello non improbabile della desistenza e dunque della guarigione spontanea.

Slide 34: Giungo al terzo ed ultimo obiettivo che si propone il blocco puberale: facilitare la transizione chirurgica. La letteratura offre molti esempi di miglioramento psicologico dopo la chirurgia. Questi studi si caratterizzano invariabilmente per i breve follow-up

Slide 35: Nel 2017 sono stati pubblicati i dati sui soggetti arruolati in 3 centri del consorzio ENIGI, costituito da 4 centri specializzati europei, Ghent, Oslo, Amburgo e Amsterdam.

Slide 36: Come si vede dal grafico, per la disforia la transizione ormonale non si è dimostrata più efficace della semplice attesa, dove la psicoterapia costituiva l'unico intervento peraltro attuato soltanto nel 60% dei casi. Il miglioramento dopo transizione chirurgica, sebbene statisticamente significativo, dimostra un "effect size" alquanto limitato rilevato ad un follow-up medio di due anni e mezzo.

Slide 37: Ma cosa succede prolungando il follow-up? Dopo un follow-up medio di 18 anni e mezzo, in Olanda le persone sottoposte a riassegnazione chirurgica mostravano un tasso di suicidarietà quasi 6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

Slide 38: In Svezia, dopo oltre 11 anni di follow-up, il rischio rilevato è stato addirittura 19 volte maggiore.

Slide 39: In Danimarca uno studio di linkage mostrava, dopo un follow-up medio di 10 anni nelle femmine e 16 anni nei maschi, un livello di diagnosi di morbidità invariato tra il prima e il dopo la riassegnazione chirurgica. È dunque un approccio saggio, quello di preparare dei minori a trattamenti di mutilazione genitale che producono questi risultati?

Slide 40: Ritengo non solo che non vi siano le condizioni per un accesso al farmaco finanziato dalle risorse pubbliche, ma che non siano presenti nemmeno i criteri necessari ad avviare una sperimentazione clinica. Sulla base dei dati, e anche per la consapevolezza di quanto poco si conosca degli effetti neurocognitivi e comportamentali a medio e lungo termine, credo sia opportuno invitare AIFA a riesaminare con maggiore attenzione il dossier e mentre ciò avviene, a sospendere gli effetti dell'autorizzazione all'uso della triptorelina per il blocco puberale dei minori affetti da disforia di genere.