

ACCORDO SULL'INFLUENZA PANDEMICA (Pandemic Influenza Preparedness Framework – PIP)

L'accordo è stato definito nel 2011 cercando di unire gli obiettivi degli Stati membri, le associazioni civili e l'industria. Anche se non è un vero e proprio trattato, ha tutte le caratteristiche di una legge internazionale: responsabilità condivise, cooperazione fra gli stakeholder, meccanismi di conformità. Uno dei grandi limiti dell'accordo è tuttavia quello di avere un obiettivo troppo specifico, contempla infatti solo la sorveglianza dei virus influenza-correlati e non dell'influenza stagionale, il cui monitoraggio è invece fondamentale per una individuazione rapida dei ceppi. Sarebbe auspicabile che l'assemblea generale dell'OMS richiedesse di incorporare i dati genetici all'interno della convenzione PIP per effettuare un monitoraggio continuo dei ceppi. Mettere a disposizione i dati in una piattaforma open access, da un lato, permetterebbe una più stretta collaborazione con l'industria nell'ottica di sviluppare nuove tecnologie realmente efficaci, ma, di contro, pone anche il grande dilemma dell'utilizzo improprio di tali dati da parte di organizzazioni terroristiche.

DISCUSSIONE

Una normativa sanitaria globale potrebbe essere uno strumento potente. La nuova direzione generale dell'OMS dovrebbe spingere per nuovi accordi sulla salute per quanto concerne il monitoraggio dei principali fattori di rischio (ad esempio, malattie non trasmissibili, salute mentale, etc) e nuove iniziative globali (ad esempio, copertura sanitaria universale). Si dovrebbe inoltre includere un più ampio campo di applicazione, conformità delle norme, robustezza, coordinamento e integrazione fra settore pubblico e privato, e finanziamenti sostenibili. Gli strumenti giuridici dovrebbero inoltre essere flessibili, con capacità di evolvere nel tempo nel rispetto dell'innovazione tecnologica e delle prove scientifiche a disposizione. In un'epoca di populismo nazionalista, l'azione collettiva rimane quindi un'arma cruciale per contenere e ridurre le minacce alla salute, aiutando a realizzare un diritto globale alla salute stessa.

Letizia Orzella

Agenas, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Malattie renali: un piano di azione globale

Levin A, Tonelli M, Bonventre J et al

Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy

Lancet 2017; 390; 1888-1917

INTRODUZIONE

La malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease - CKD) è sempre più riconosciuta come un problema globale di salute pubblica.

L'insufficienza renale rappresenta la forma più severa di CKD e può essere fatale se non viene trattata con la dialisi o con il trapianto. La prevalenza è in aumento in tutto il mondo con una crescita preoccupante nei Paesi a medio e basso reddito.

La CKD è associata ad un peggioramento della qualità della vita e ad una sostanziale riduzione dell'aspettativa di vita, in ogni fascia di età. È inoltre associata ad un rischio di patologie cardiovascolari e altre condizioni come il diabete, infezioni (HIV, epatiti) e cancro. Il costo del trattamento della CKD e delle sue complicanze sono spesso troppo onerosi per molti Paesi; si stima che i costi annuali per paziente varino in un intervallo compreso fra 35.000 e 100.000 dollari. Sebbene un migliore accesso alla dialisi e al trapianto nei Paesi a medio e basso reddito mostri dei progressi sostanziali nel campo, i costi associati a tali trattamenti determinano conseguenze rilevanti per i sistemi sanitari e per le famiglie. La Società Internazionale di Nefrologia (ISN), nel luglio 2016, ha organizzato un meeting coinvolgendo più di 85 persone con *expertise* internazionali diverse (clinici, scienziati, ricercatori, epidemiologi, metodologi). Gli obiettivi dell'incontro sono stati quelli di:

- identificare e definire le attività chiave per i prossimi 5-10 anni per quanto concerne l'assistenza clinica, la ricerca e il sostegno;
- identificare partner potenziali dentro e fuori la comunità di nefrologia;
- definire un piano di azione globale.

Su indicazione della ISN, l'incontro è stato strutturato e suddiviso in dieci grandi argomenti e i delegati hanno partecipato ad almeno due di questi, riportati di seguito.

I. Rafforzare la sorveglianza

Il sistema di sorveglianza delle malattie renali continua ad essere meno sviluppato rispetto ad altre patologie come l'ipertensione, il diabete e la malattie cardiovascolari, nonostante siano in aumento il numero, l'ampiezza e la qualità degli studi che prendono in considerazione la prevalenza e l'incidenza della CKD. Inoltre i dati di sorveglianza sono più scarsi nei Paesi a medio e basso reddito rispetto ai Paesi ad alto reddito. Una revisione sistematica del 2010 stima la prevalenza al 10%, una metanalisi riporta un dato pari al 13% e quindi ancora non è chiaro quante di queste differenze siano dovute al metodo di ricerca o a differenze reali fra le popolazioni oggetto di studio. Inoltre i registri di dialisi e di trapianti sono pressoché inesistenti in molti Paesi e, laddove esistenti, non vi è uno specifico obbligo di inserire i dati né tantomeno quello di controllare la qualità delle informazioni. Il primo passo per avere miglioramenti nell'attività di sorveglianza è quello di coinvolgere i decisori ma anche quello di procedere con misure standardizzate di qualità. Un'altra strategia è quella di focalizzare l'interesse su specifiche popolazioni target come, ad esempio, i soggetti con insufficienza renale che hanno ricevuto un trapianto, i bambini, i pazienti con malattie rare, i residenti in zone in cui la patologia sembra essere endemica, i pazienti ad alto rischio (con ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari). Una volta individuata la CKD, è necessario procedere ad una sua corretta gestione: l'inserimento delle informazioni nei database e l'utilizzo di protocolli già implementati permetteranno di rilevare, seguire e trattare in maniera appropriata i pazienti con CKD.

2. Individuare i maggiori fattori di rischio

La malattia renale può avere molteplici cause, sia ereditarie che acquisite. Alcuni fattori di rischio sono ben conosciuti, altri sono emergenti ed altri ancora sono praticamente sconosciuti. Inserire le misure di insufficienza renale negli studi di popolazione, non solo aiuterà il sistema di sorveglianza ma aiuterà anche ad individuare fattori di rischio non conosciuti e a controllare meglio quelli già noti. Il diabete e l'ipertensione sono fattori noti, così come l'obesità (strettamente legata ad essi) può predisporre un soggetto ad avere CKD. I calcoli renali sono un altro importante fattore di rischio insieme

alle infezioni (HIV, malaria, tubercolosi, epatite B e C, malattie tropicali). Infine un basso peso o peso troppo elevato alla nascita (neonati da madri con diabete), così come le nascite premature, devono essere considerati un campanello di allarme.

3. Ridurre le insufficienze renali acute

Gli episodi di insufficienza renale acuta, seppur reversibili, sono associati a nuovi rischi di CKD nel lungo periodo. Una metanalisi del 2012 mostra che chi ha avuto un episodio acuto presenta un rischio 8 volte maggiore di sviluppare la CKD. La gestione della CKD deve essere in grado di individuare precisi target di pazienti che potrebbero, anche per cause esterne, sviluppare la CKD. L'abilità nell'individuare e segnalare questi pazienti apre a opportunità di intervento e pone le basi per un corretto follow-up del paziente e a un eventuale consulto con lo specialista.

4. Diffondere l'importanza dell'individuazione delle cause genetiche

I contributi che si possono avere dalla genetica sono numerosi, inclusa anche l'identificazione di nuove scelte terapeutiche. D'altro canto vi sono delle riserve relativamente alle cause genetiche della CKD. In primo luogo, la genetica è in qualche modo limitata soprattutto per quanto concerne il tipo di test, la valutazione della patogenicità della varianti e l'importanza del supporto ai pazienti. In secondo luogo, le ricerche attualmente disponibili sono state condotte in Europa e quindi potrebbero essere non rappresentative a livello globale, con le implicazioni che ne conseguono. Terzo, la ricerca genetica ha una sua potenzialità solo se i dati sono condivisi, pratica non uniformemente adottata e, laddove presenti, il loro formato non è sempre standardizzato. Quarto, i pochi metodi disponibili, in particolar modo per le cellule renali, sono spesso di ostacolo all'identificazione di geni causali e varianti nonché al trasferimento nella pratica clinica. Infine, l'attuale conoscenza delle interazioni fra genetica e ambiente è incompleta. Ciò premesso, sarebbe di grande importanza riuscire a superare i limiti su esposti con l'aiuto di organizzazioni di professionisti e di pazienti, divulgazione di risultati in riviste scientifiche di settore, media, industrie farmaceutiche, scuole di specializzazione e policlinici universitari, coordinati dalla Società Internazio-

CINQUE IDEE SBAGLIATE SULLE MALATTIE RENALI



nale di Nefrologia che è incaricata anche della disseminazione del materiale rilevante.

5. Definire migliori metodi diagnostici

L'estrema variabilità diagnostica fra i Paesi è sicuramente un punto di debolezza. L'imperativo è quello di muoversi verso un'implementazione globale della diagnosi (valutazione e sforzi per definire le cause). Fatto questo, si tratta di essere in grado di "stadiare" la malattia per definirne i livelli di gravità e poi individuare i metodi diagnostici appropriati. È cruciale istituire centri regionali di eccellenza per le analisi e le interpretazioni a livello globale dei campioni biotipici renali, che rappresentano la base del momento diagnostico.

6. Migliorare la conoscenza del decorso naturale della malattia

I primi ad essere coinvolti dovranno essere gli stessi pazienti, soprattutto per gli aspetti legati alla gestione della malattia. Gli specialisti dovranno introdurre strumenti in grado di stabilire con anticipo i potenziali sviluppi della patolo-

gia in base ai biomarcatori: con la progressione della malattia, alcuni di essi, infatti, possono subire modificazioni, evidenziando diversi fattori predittivi nelle valutazioni di esito.

7. Valutare le opzioni di trattamento

Alcune opzioni di trattamento attualmente utilizzato sono in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e la progressione della CKD fino al trapianto: abbassamento della pressione sanguigna, trattamenti con angiotensina o con statine. Tuttavia l'implementazione di queste terapie presenta un'ampia variabilità fra Paesi dovuta a costi troppo elevati o accesso ridotto all'assistenza: spesso infatti i medici non adottano il trattamento migliore o possono non avere accesso a trattamenti standardizzati. Medici, pazienti e gli stessi sistemi sanitari nel loro complesso possono giocare un ruolo importante nell'aderenza a trattamenti già riconosciuti come validi. L'introduzione di una terapia rappresenta un'opportunità per (ri)valutare i metodi di implementazione. Una piena comprensione dei fattori che guidano l'imple-

mentazione efficace porteranno ad una più appropriata disseminazione delle terapie con conseguente espansione del numero di persone che le ricevono, riduzione del tempo per assumerle e anche una potenziale maggiore efficienza per gli erogatori di servizi.

8. Migliorare la gestione dei sintomi e delle complicanze

I sintomi e le complicanze possono essere spesso multifattoriali; la loro patofisiologia è ancora non completamente conosciuta e spesso è difficile stabilire quali trattamenti porre in essere quando si presentano. Non solo, ancora non è del tutto chiaro come questi sintomi possano influenzare la qualità della vita ed altri esiti di salute del paziente. Vi è quindi la necessità di istituire, anche in collaborazione con le associazioni dei pazienti, programmi di ricerca, incontri e indagini che focalizzino l'attenzione sui sintomi e le complicanze e sulle loro eventuali interazioni.

9. Sviluppare interventi innovativi per ridurre la progressione e le complicanze

Al fine di ridurre la progressione della malattia e le sue complicanze tre azioni fondamentali dovrebbero essere adottate: a) identificare le terapie farmacologiche target (attuare sforzi coordinati per l'analisi dei campioni umani e della valutazione dei fenotipi), b) incrementare lo sviluppo di studi clinici e preclinici (su animali e in vitro) e c) incoraggiare gli investimenti per la produzione di terapie innovative in stretta collaborazione con le industrie produttrici.

10. Aumentare la qualità e la quantità dei trial clinici

Studi clinici di elevata qualità sono la base di partenza per la prevenzione e il trattamento di qualsiasi patologia. Nel caso delle malattie renali la situazione è ancora più amplificata, perché le popolazioni con CKD tendono ad essere molto esigue se confrontate con altre patologie e pertanto vi è poca possibilità di effettuare delle randomizzazioni. La probabilità che una sperimentazione sia valida, e la conseguente evidenza applicata alla clinica, sarà ancora maggiore se i partecipanti vengono arruolati anche in base alla probabilità di un responso positivo così come il rischio di progressione. Questo significa adottare specifici criteri di inclusione ed

esclusione per migliorare la capacità di risposta alle domande di ricerca e avere un approccio "adattivo" nella conduzione del trial, ovvero modificare i parametri del protocollo adattandolo alle informazioni disponibili.

CONCLUSIONI

Vi sono ancora molteplici margini di miglioramento per la cura dei pazienti con CKD in tutto il mondo e la comunità internazionale ha tentato di sviluppare un piano di azione globale per affrontare e gestire le criticità in maniera sistematica. Punto fondamentale è il coinvolgimento di quanti più soggetti possibile: persone con competenze ampie e diversi background professionali, scientifici e culturali. Il contenuto di questo documento, comprese le raccomandazioni, è stato sviluppato seguendo un processo graduale, diversi cicli di revisione interna e infine discussione in plenaria al meeting del vertice ospitato dall'ISN e successive deliberazioni dei gruppi di lavoro. L'ampia portata di questa revisione ha purtroppo precluso un'analisi approfondita di ciascun argomento, ma l'inclusione dell'intera gamma di temi rilevanti per la prevenzione e il trattamento della CKD è un importante punto di forza del presente lavoro. Le attività principali proposte dagli autori comprendono istruzione, ricerca, definizione di politiche e implementazione di queste raccomandazioni. I partner devono necessariamente includere istituzioni accademiche, sanitarie, agenzie governative, partner industriali, agenzie di finanziamento della ricerca, medici, ricercatori, responsabili delle politiche e associazioni di pazienti. Lo sviluppo e la valorizzazione dei registri nei Paesi di tutto il mondo rappresenteranno un importante passo in avanti nella documentazione sulla malattia. La capacità di collaborare attraverso le frontiere e le discipline si basa su un cambiamento delle politiche, sulla condivisione dei dati e sulle collaborazioni tra università e industria. Infine, le attività dovrebbero essere mirate a tutte le regioni del globo, anche se gli strumenti, le strategie e i metodi di ricerca dovranno essere adattati in base a considerazioni geografiche, socioeconomiche, culturali e politiche.

Letizia Orzella

Agenas, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali