

LA TRIPTORELINA E L'ETICA DEL CASO PER CASO

Nel 2018 l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), raccogliendo la sollecitazione di alcune società scientifiche (Società Italiana di Endocrinologia, Società Italiana di Medicina della Sessualità e Andrologia, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Osservatorio Nazionale identità di genere) ha avviato la procedura per l'autorizzazione all'uso della triptorelina per la terapia della Disforia di Genere (DG) nella modalità off-label rimborsabile dal SSN. In questo iter, ha chiesto al CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica) di pronunciarsi sull'eticità di tale uso.

Il nostro sviluppo sessuale è regolato da un complesso sistema neuro-ormonale a partenza cerebrale. La principale "centrale operativa" sta nell'ipotalamo, area cerebrale che produce vari ormoni che stimolano diversi assi ormonali. Per quanto riguarda lo sviluppo sessuale, l'ipotalamo secerne i GnRH (ormoni che stimolano il rilascio di gonadotropine) che a loro volta agiscono sulla ghiandola ipofisi stimolando la produzione di gonadotropine (FSH e LH) che inducono le gonadi o ghiandole sessuali (testicoli nel maschio e ovaie nella femmina) a secernere i rispettivi ormoni sessuali (testosterone e estrogeni + progesterone). Questo sistema si accende particolarmente con la pubertà e guida tutto lo sviluppo non solo sessuale ma anche corporeo, emotivo e psichico conducendo la persona verso la piena maturazione, come ben vediamo quotidianamente.

La triptorelina è un agonista del recettore delle GnRH e determina il blocco della secrezione ipofisaria di gonadotropine e, a cascata, quello di ormoni sessuali nelle gonadi. Quindi blocca le modificazioni fisiche della pubertà e lascia le persone in un "limbo" di incerta caratterizzazione sessuale. Per le ragioni sopra accennate, influisce su altri apparati e sistemi, in modo non perfettamente prevedibile)app. cardiovascolare con rischio di aritmie, app. neuropsichico con rischio di ansia, turbe psichiche, convulsioni, app. endocrinometabolico con rischio di diabete o di ridotta mineralizzazione ossea, ecc.).

Si somministra con iniezioni intramuscolari mensili, i suoi effetti dopo la sospensione dovrebbero essere reversibili nell'arco di un anno.

La triptorelina è autorizzata per la terapia della pubertà precoce, una malattia rara che provoca lo sviluppo puberale anticipato, per cui una bambina di 7-8 anni può sviluppare il seno e avere mestruazioni, cresce in modo accelerato ma anche con arresto precoce per cui la sua statura finale sarà inferiore a quella normale.

La TRP viene usata off label (cioè al di fuori dalle indicazioni previste dalla

legge, sotto la responsabilità del medico prescrittore, avendo ottenuto il consenso informato del paziente (che deve anche pagarsi il farmaco) in alcune situazioni oncologiche (es. tumore della prostata avanzato o dell'endometrio uterino).

La DG è una condizione caratterizzata dal rifiuto di riconoscersi nel proprio sesso nativo, riferita come sensazione di essere in un corpo sbagliato e quindi desiderare di assumere le caratteristiche dell'altro sesso o addirittura di rimanere in una situazione di neutralità sessuale. Si presenta in circa 2-5/100000 (cioè nella città di Udine vi potrebbero essere dai 2 ai 5 casi), esordisce talvolta nell'infanzia e fanciullezza e ha una punta di massima espressività in adolescenza.

Spesso si accompagna a patologie psichiatriche o dello spettro autistico, ad ansia, disturbi dell'emotività e comportamento, con fenomeni di autolesionismo, abuso di sostanze, rischio di suicidio. Taluni propongono, come rimedio alla sofferenza quando le altre opzioni hanno fallito, di bloccare lo sviluppo puberale per alcuni anni, in attesa di decisioni definitive.

Il CNB ha espresso il 13 luglio 2018 un parere positivo all'uso continuativo della TRP per bloccare lo sviluppo puberale, nell'intervallo di età 12-16 anni con l'intento di ridurre le sofferenze delle persone colpite da DG, mitigandolo e circostanziandolo con una vasta serie di cautele e raccomandazioni.

Si raccomanda di ricorrere alla TRP solo in casi selezionati e dopo che le altre terapie (psicologiche, psichiatriche, farmacologiche) hanno fallito, riservando la selezione dei casi a equipe multidisciplinari che valutino le situazioni caso per caso, avendo cura di ottenere un valido consenso informato.

Raccomanda inoltre la formazione di pediatri, rete socio-assistenziale, istituzioni scolastiche (la famiglia non viene citata) per supportare i ragazzi ed evitare discriminazioni.

Raccomanda inoltre all'AIFA di regolamentare le modalità di erogazione del farmaco e della formazione delle équipes multidisciplinari ed una politica che assicuri una distribuzione equa ed omogenea del farmaco.

I possibili benefici di tale trattamento sono identificati come la possibilità di avere tempo per la diagnosi e la stabilizzazione del quadro, la riduzione dello stress per il ragazzo derivante dal subire i cambiamenti irreversibili della pubertà, la minore invasività degli interventi ormonali e chirurgici che verranno effettuati al raggiungimento della maggiore età se la persona confermasse il desiderio di completare la transizione sessuale, definita SRS (sex reassignment surgery) o evitare l'automedicazione con l'acquisto incontrollato di farmaci su internet.

Il termine "cambio di sesso" è sbagliato, visto che il sesso genetico è imm modificabile (i cromosomi restano quelli dalla nascita alla morte) ma si modificano solo gli apparati genitali esterni.

I possibili rischi di questa procedura sono identificati dal CNB dalla mancanza di studi sull'efficacia e sicurezza del trattamento, sugli effetti del disallineamento tra sviluppo fisico puberale (bloccato) e sviluppo cognitivo e psichico che prosegue con l'età, la difficoltà di ottenere un consenso pieno e valido in questa situazione.

Nonostante queste perplessità, 28 membri del CNB hanno votato a favore, 2 si sono astenuti e solo uno ha votato contro il parere (Assuntina Morresi). La prof.ssa Morresi ha ben argomentato le sue ragioni in una postilla che viene riportata nel testo del parere del CNB e che riassume:

1. Aspetti scientifici.

Mancano di fatto dati sull'efficacia e la sicurezza della TRP per il trattamento della DG. Vi sono molti dati relativi al suo unico uso autorizzato, cioè il trattamento della pubertà precoce, ma non è corretto utilizzarli per la questione DG, data la differenza tra le due situazioni. Infatti il bloccare una pubertà patologica per consentire a un bambino/a di svilupparsi al momento giusto è completamente diverso dal bloccare una pubertà fisiologica perché non si accetta quel corpo sessuato. Inoltre nel primo caso tolgo una differenza patologica con i propri coetanei (es. una bambina a cui cresce il seno a 7 anni) per consentire una crescita più serena, nel secondo aumento la distanza con i propri coetanei (es. un'adolescente di 16 anni che mantiene l'aspetto di una bambina) con l'intento di aiutare uno a capire meglio quale è la sua identità.

Non vi sono dati sulle conseguenze del disallineamento tra sviluppo fisico (bloccato a uno stadio prepubere) e sviluppo cognitivo e psichico che prosegue con l'età.

Gli effetti della TRP utilizzata per ridurre la sofferenza psichica dovuta alla mancata accettazione di sé dovrebbero essere quindi valutati non sull'ottenimento del blocco puberale (e comunque vi è estrema carenza di studi su questo punto) ma sull'accettazione di sé alla fine del processo, e anche qui non abbiamo dati seri su cui ragionare.

La gran parte delle persone che intraprendono questo percorso lo portano a termine, ma al momento vi è un solo studio olandese con 55 giovani transgender seguiti per almeno un anno dopo l'intervento chirurgico, troppo pochi a detta degli stessi ricercatori per trarre conclusioni solide. Inoltre ai vari tentativi di follow up a distanza si registra la perdita del 70% dei casi, che rende ovviamente impossibile trarre conclusioni e capire se un intervento farmacologico precoce con l'uso della TRP incide sul risultato finale rispetto a un percorso iniziato alla maggiore età senza uso della TRP. Risulta peraltro chiaro che le persone che hanno completato la SRS mantengono tassi di mortalità per tutte le cause e per suicidio molto più alti rispetto alla popolazione generale, a conferma del fatto che il problema non sta nel corpo (che è giusto) ma in una sofferenza che parte altrove e forse non è

adeguatamente analizzata e affrontata.

Sta inoltre emergendo con sempre maggiore frequenza il fenomeno dei de-transitioners, cioè coloro che dopo aver iniziato il processo di transizione o averlo anche concluso vogliono tornare indietro.

Sorprende pertanto che il CNB avvalli senza alcuna evidenza scientifica chiara circa l'efficacia e la sicurezza l'uso di un farmaco costoso (circa 2200 euro per anno di trattamento) a carico del SSN per una problematica che non è nemmeno chiaramente definibile come patologia (ricordiamo la tendenza costante negli ultimi decenni a far uscire i disturbi dell'identità e orientamento sessuale dall'ambito della patologia), considerandolo al pari di altri farmaci che però agiscono in maniera efficace su patologie gravi e ben definite (tumori, epatite C, ecc).

2. Considerazioni di metodo

La TRP viene proposta per ridurre la sofferenza del bambino/ragazzo che si percepisce "in un corpo sbagliato" e dargli tempo per capire meglio quale sia la propria identità senza "l'interferenza" di un corpo sessuato nel periodo cruciale che va dai 12 ai 16 anni. Da sempre sappiamo che nel percorso di crescita e sviluppo di una persona spesso vi sono incertezze e timori che solitamente si chiariscono poco a poco, aiutati dal tempo, dalla maturazione psico-fisica e dalle esperienze fisiche, sentimentali e relazionali che si fanno. Come si può pensare che una persona che vive questo disagio in maniera molto accentuata venga aiutato dal rimanere per anni (fino a 4) in una situazione di neutralità fisica sessuale, mentre i suoi coetanei si sviluppano e inesorabilmente allontanano (corporalmente e simbolicamente) da lui? Al dramma individuale si aggiunge il distacco dalla realtà.

La DG si accompagna spesso a ansia, depressione, tendenze suicidarie, disturbi dello spettro autistico. Non sarebbe più opportuno intervenire prioritariamente e con determinazione su questi aspetti, invece di considerarli conseguenze della DG al punto da voler modificare irreversibilmente un corpo sano per alleviarli?

Il dato emergente è che il CNB, pur dichiarando di non voler entrare nel merito della questione del gender, di fatto accetta l'impostazione per cui l'identità sessuale è una scelta libera, autonoma e in ultima istanza indipendente dalla realtà corporea, che quindi può essere alterata con ogni mezzo e a carico del SSN.

3. Considerazioni bioetiche

Si presenta l'enorme problema della decisione che un preadolescente (12 anni) viene chiamato a esprimere circa un percorso che, se mantenuto fino in fondo, cambierà in modo irreversibile il suo corpo e la sua vita per sempre. Nel documento del CNB la famiglia viene citata solo per un ruolo di supporto che non deve interferire con la decisione del minore. Come può un preadolescente o adolescente che, oltre alle normali difficoltà correlate all'età,

presenta solitamente gravi disagi psichici, esprimere un consenso libero, informato, volontario?

Non sappiamo con certezza se la TRP, dopo la sua sospensione, consenta il pieno recupero della fertilità. D'altra parte, se la SRS viene completata, la persona sarà certamente resa sterile e potrebbe procreare solamente se in precedenza avesse fatto congelare i suoi gameti (spermatozoi o cellule uovo), e in quel caso sarebbe biologicamente genitore di un sesso con l'aspetto esteriore del sesso opposto.

Come viene spiegata e capita dal ragazzo/a questa problematica?

Considerazioni finali

Ho chiesto personalmente alla prof.ssa Laura Palazzani (filosofo, vicepresidente del CNB ed estensore del parere) come è stato possibile che il CNB abbia autorizzato quasi unanimemente una pratica terapeutica con fondamenti scientifici molto scarsi e dubbi e bioeticamente molto controversa. Se si voleva lasciare uno spazio di libertà ai medici di tentare una extrema ratio in casi eccezionali bastava lasciare le cose come stavano (cioè la prescrivibilità off label su responsabilità del medico e a carico del paziente) senza fare un atto di fede nella scienza che appare fuori luogo e contro il principio di precauzione.

Lei mi ha risposto ignorando la questione scientifica e di metodo, sottolineando il valore di un documento di mediazione che ha ricevuto un ampio consenso da tutte le parti e che si propone di restringere l'uso del farmaco evitando gli abusi.

Ho parlato recentemente con la prof.ssa Morresi, che conferma invece come la prescrizione della TRP in questi mesi sia aumentata e che le équipes multidisciplinari preposte a fare diagnosi di DG e prescrivere tale trattamento siano state nominate solamente in talune realtà. Vi sono state alcune segnalazioni di genitori che hanno accompagnato i figli in centri specialistici ove il percorso di avvio alla TRP è veloce e non particolarmente attento a esplorare le altre possibilità di aiuto ai ragazzi.

Ricordiamo che altre volte in passato si sono liberalizzati trattamenti controversi invocandoli per situazioni estreme e ben definite, salvo poi farne un uso ben più liberale nella vita reale.

Come scrive la Morresi nel suo saggio *La pubertà manipolata*, possiamo cogliere lo zeitgeist (spirito del tempo) osservando come la nostra società affronta problematiche particolarmente serie dopo lo tsunami antropologico che negli ultimi decenni, a seguito dei progressi nelle biotecnologie, ha coinvolto i punti più sensibili della nostra realtà umana: differenza sessuale, procreazione, fine vita.

Il caso particolare del trattamento della DG mediante la manipolazione della pubertà evidenzia una modalità metodologica generale: per ogni problema molti ritengono non si debbano porre divieti assoluti, ma solo regolamentazioni. Tutto si può fare, purchè se ne stabiliscano le condizioni in un confronto fra esperti.

Il principio di precauzione è sostituito da quello di monitoraggio.

Non si danno giudizi di valore, priorità di beni da tutelare, ma vengono utilizzati solo criteri contabili, come il bilanciamento costi/benefici, non si utilizzano più le categorie bene/male (e se ci proviamo ci accorgiamo di fare sempre più fatica a ragionare in questi termini), ma quelle più comode e relative di vantaggi/svantaggi. Diventiamo anche sempre più indifferenti alla condizione umana e alle manipolazioni dell'umano.

Le battaglie su temi etici sono sostituite da definizioni di percorsi amministrativi e regolatori, anche perché i problemi si ritengono di interesse personale, da gestire quindi nel rapporto medico-paziente senza coinvolgere la convivenza sociale.

Il leit motiv è di non generalizzare i trattamenti ma valutare caso per caso, sulla base del giudizio di un gruppo di esperti. Sempre in medicina il giudizio ultimo per qualsiasi terapia deve tener conto delle caratteristiche del singolo paziente, ma qui il porre il criterio del caso per caso al principio del percorso decisionale può di fatto condurre alla rinuncia alle sperimentazioni cliniche, cioè a un depotenziamento del metodo scientifico. Nonostante sia chiaro che per la DG manchino studi clinici a supporto del trattamento di transizione sessuale, gli esperti non spingono per farli, ma si accontentano della scorciatoia di elaborare documenti condivisi di buona pratica clinica.

La collocazione delle trasformazioni dell'umano e antropologiche tra i trattamenti innovativi sottrae di fatto questi temi alla riflessione pubblica, etica, filosofica e politica e li consegna al dibattito tra esperti e alle scelte private.

Inoltre l'etica del caso per caso rende di fatto impossibile dire no a qualsiasi cosa, infatti sempre ci saranno delle situazioni in cui un qualsiasi trattamento diventa lecito.

Infine il criterio contabile di valutare il rapporto rischi/benefici (intesi come misurabili in qualche modo) di fatto demolisce il principio di precauzione, perché esclude la considerazione di possibili rischi dovuti a fattori che ancora non conosco e non posso misurare (un esempio tipico è la costruzione della bomba atomica, che ha causato la morte di gran parte dei ricercatori che vi hanno lavorato perché ignoravano le conseguenze delle radiazioni).

In conclusione, spiace vedere come il CNB abbia sposato l'etica del caso per caso e come anche la presenza dei componenti riferibili alla cultura cattolica non sia distinguibile dagli altri.

Riferimenti

Parere del CNB del 13 luglio 2018

La pubertà manipolata <https://l-jus.it/la-puberta-manipolata/>

Paolo Bordin

Specialista in Medicina Interna e Cardiologia

Master in Fertilità e Sessualità coniugale presso la Università Cattolica del S. Cuore e la Pontificia Università Lateranense

Corso di Bioetica presso l'Università Cattolica del S. Cuore