

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/323258703>

Chronic Fatigue Syndrome (CFS/ME): a first empirical analysis for Italy

Preprint · February 2018

CITATIONS

0

READS

3

1 author:



[Elenka Brenna](#)

Università Cattolica del Sacro Cuore

33 PUBLICATIONS 56 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



COST EUROMENE [View project](#)



Sandwich generation [View project](#)

Chronic Fatigue Syndrome (CFS/ME): a first empirical analysis for Italy

Elenka Brenna,

Dipartimento di Economia e Finanza, Università Cattolica del Sacro Cuore

Lara Gitto

CEIS EEHTA, Università di Roma "Tor Vergata"

1. Introduzione

La Sindrome da Affaticamento Cronico (*Chronic Fatigue Syndrome - CFS*) o Encefalomielite Mialgica (*Myalgic Encephalomyelitis - ME*) descrive una condizione di debolezza cronica, di durata e severità tali da pregiudicare il benessere di chi ne è affetto (McCrone et al., 2012; Richardson et al., 2013). Questo stato di affaticamento non può essere alleviato con il riposo (Whiting et al., 2001; Burns, 2012) ed è associato a una minore qualità della vita (Chalder et al., 1999; Assefi et al., 2003) e a un più ampio ricorso alle cure sanitarie (Meng et al., 2014). Conseguenze negative riguardano anche la produttività dei pazienti, spesso costretti a rallentare o interrompere la propria attività lavorativa per periodi prolungati: questo aspetto, oltre ad avere ripercussioni individuali di tipo finanziario e sociale, solleva una serie di preoccupazioni sull'impatto economico della malattia (Collin et al., 2011; Brenna e Gitto, 2017).

Le evidenze empiriche sull'impatto economico di questa sindrome nei Paesi industrializzati non sempre concordano, a causa delle difficoltà incontrate da medici e ricercatori nel trovare un consenso comune su definizione, diagnosi e trattamento della CFS/ME (Prins et al., 2006, Griffith e Zarrouf, 2008). Uno studio condotto recentemente negli Stati Uniti sostiene che circa l'80% dei pazienti che soffrono di questa patologia potrebbe essere ancora senza una diagnosi e questa affermazione pone seri interrogativi sul grado di conoscenza della CFS/ME nel mondo occidentale e in particolare in Europa (Njoku, 2005).

Dal 1988 in poi sono state sviluppate diverse definizioni della CFS/ME per migliorare il confronto e la replicabilità dei risultati della ricerca clinica (Holmes et al., 1988; Lloyd et al., 1990; Sharpe et al., 1991; Fukuda et al., 1994). La definizione più nota data alla patologia è quella proposta dal *Center for Disease Control and Prevention* (Fukuda et al., 1994), e rappresenta un primo tentativo di creare un consenso generale sulle caratteristiche della malattia. Il quadro sintomatologico definito da Fukuda e dai suoi collaboratori è riportato nella tabella 1.

Riguardo alla prevalenza della CFS/ME, proprio a causa delle difficoltà nella diagnosi, i dati riportati in letteratura non sempre concordano. È possibile, tuttavia, indicare un tasso di prevalenza compreso tra 0.2% e 1% nei Paesi industrializzati (tabella 2).

La malattia colpisce prevalentemente le donne ed è più frequente fra i giovani di età compresa fra i 20 e i 40 anni (Maquet et al., 2006).

Tabella 1. Sintomi della Sindrome da Affaticamento Cronico

- La fatica perdura per almeno 6 mesi.
- È possibile definire un inizio di questo stato.
- La fatica non è il risultato di una malattia organica né di un esercizio fisico continuo.
- La fatica non è alleviata dal riposo.
- La fatica comporta una sostanziale riduzione dell'attività personale lavorativa, educativa e relazionale.
- Vi è, in aggiunta, la co-presenza di 4 o più dei seguenti sintomi per più di sei mesi: perdita di memoria o concentrazione, gola secca, tensione cervicale o linfonodi ascellari gonfi, dolore muscolare, dolori diffusi, mal di testa, disturbi del sonno, malessere successivo all'esercizio fisico.
- I criteri di esclusione per giungere ad una diagnosi di CFS/ME si riferiscono a problemi legati a malattie mentali o fisiche che potrebbero spiegare la fatica cronica.

Fonte: Fukuda et al., 1994.

Tabella 2. Evidenze epidemiologiche sulla prevalenza della malattia

- 0.2-1% nei Paesi industrializzati
- Donne maggiormente soggette
- Picco in età compresa tra i 20 e 40 anni

Fonte: Brenna e Gitto, 2017.

In Italia non sono mai stati condotti studi epidemiologici organizzati, ma solo stime basate su popolazioni di malati in alcune regioni italiane (Capelli et al., 2015; Lorusso, 2014).

In quest'ottica, l'obiettivo del presente lavoro è quello di tracciare un quadro della malattia impiegando dati reali, al fine di individuare, attraverso un'analisi econometrica, i fattori che arrecano il maggior pregiudizio alla qualità della vita dei pazienti.

Il concetto di qualità della vita legata allo stato di salute (*Health Related Quality of Life* - HRQoL) assume una grande rilevanza quando si considera il benessere soggettivo del paziente, come nel caso in oggetto. Queste considerazioni hanno tanto più valore se l'analisi impiega dati che sono forniti direttamente dai pazienti e sono relativi, oltre che alle loro condizioni di salute, alle aspettative per il futuro, all'efficacia delle terapie e agli oneri determinati dalla malattia.

Il presente lavoro ha visto la collaborazione dell'Associazione Malati di CFS Onlus (AMCFS-ONLUS), e costituisce il primo studio empirico condotto in Italia sulla CFS/ME.

Il testo è organizzato come segue: la prossima sezione descrive le caratteristiche e le finalità dell'AMCFS-ONLUS e le fasi della ricerca (campionamento, somministrazione del questionario),

la sezione 3 descrive la metodologia (regressione probit) e i risultati. La discussione dei risultati ed alcuni commenti finali concludono lo studio.

2. Dati e metodologia

L'AMCFS-ONLUS è stata fondata ufficialmente nel mese di giugno 2004 presso l'Università di Pavia. Opera su tutto il territorio nazionale senza fini di lucro ed è costituita dai malati e dai loro familiari. Tra le finalità dell'associazione vi sono la diffusione della conoscenza della patologia e la sensibilizzazione della classe medica attraverso la realizzazione di eventi di formazione scientifica. Il malato di CFS/ME, infatti, vive una condizione particolare, in quanto la conoscenza della malattia da parte della classe medica risulta ancora lacunosa: i medici che si occupano esclusivamente di CFS/ME sono pochi e, di conseguenza, sono necessari parecchi mesi, a volte anni, prima di giungere ad una diagnosi certa. Ciò provoca, ovviamente, un aumento dei costi sanitari diretti (eccesso di esami diagnostici e visite mediche, impiego di terapie inappropriate) e rende imprescindibile investire nella ricerca ai fini di contenere la spesa sanitaria.

Accanto ai costi diretti, incidono in maniera particolarmente rilevante i costi indiretti, dovuti alle interruzioni del percorso scolastico o lavorativo del paziente, con conseguenze in termini di assenteismo e perdita di produzione per la collettività (Reynolds et al., 2004; Huibers et al., 2006).

Si comprende, pertanto, l'importanza dell'attività dell'AMCFS-ONLUS nell'adottare azioni concrete per mantenere o incrementare le capacità residue del malato e nel favorire la sua autonomia e la sua produttività in ambito lavorativo, scolastico e sociale. Si comprende anche la rilevanza di un'analisi condotta su dati reali, che permetta di esaminare sia gli aspetti sanitari che le conseguenze economiche della malattia e che consenta di identificare i bisogni dei pazienti e i fattori che incidono sulla qualità della vita.

Per la presente ricerca sono stati intervistati 108 pazienti. Il quadro che può ricavarsi dalle informazioni ottenute attraverso la somministrazione di un questionario appositamente sviluppato per monitorare la qualità di vita dei pazienti, le loro abitudini e lo stile di vita, fornisce precise indicazioni sulle limitazioni nella vita quotidiana e sui costi personali e sociali che la CFSME comporta.

Nel questionario, le domande sono raggruppate in 4 diverse sezioni: in una prima parte si chiedono al paziente informazioni di carattere generale (età, sesso, istruzione, luogo di residenza, etc.); la seconda parte del questionario riguarda la storia clinica del paziente, dalla diagnosi al momento attuale; la terza parte del questionario è volta a identificare le conseguenze socio-economiche della malattia, con particolare riguardo alle limitazioni nella vita quotidiana, al lavoro, all'assistenza

richiesta ai *caregivers*, e alla conoscenza della malattia (nel questionario sono state incluse anche delle domande relative agli aspetti economici, tra cui i costi diretti e indiretti per i pazienti, compresi i costi dovuti all'assistenza da parte dei familiari); l'ultima parte del questionario chiede ai pazienti di valutare il proprio stato di salute, il livello di fiducia verso i medici, le possibili cause della malattia e le previsioni riguardo al futuro.

All'interno di quest'ultima sezione è stato impiegato l'EuroQol-5D (EQ-5D), ovvero uno strumento standardizzato che consente di misurare lo stato di salute degli intervistati e la loro qualità della vita (EuroQol Group, 1990; Williams, 1995; Dolan, 1997).

L'EQ-5D presenta una prima parte composta da una serie di domande relative a cinque dimensioni della vita quotidiana dell'intervistato: capacità di movimento, cura della persona, attività abituali, dolore/fastidio, ansia/depressione. Ciascuna dimensione presenta tre possibili livelli di risposta (1= nessun problema; 2 = difficoltà moderate; 3 = problemi severi). Le combinazioni tra le varie risposte date a ciascun item del questionario producono fino a 243 diversi stati di salute. Ogni stato è definito da un codice a 5 cifre che rappresenta le risposte date al questionario. Per esempio, 11111 indica che per tutte le domande è stata selezionata la risposta 1; questo significa che, per ciascuna delle dimensioni descritte dal questionario, non sussiste alcun problema (Drummond et al., 2010; Di Novi, 2010).

A completamento delle informazioni sulla vita quotidiana, l'EQ-5D presenta una domanda, corredata di scala visuoanalogica, nella quale si chiede al paziente di indicare il proprio stato di salute al momento attuale su una scala graduata da 0 (stato di salute peggiore possibile) a 100 (stato di salute migliore possibile). Questa informazione è stata utilizzata per elaborare la variabile dipendente nel modello probit utilizzato nell'analisi.

I pazienti contattati sono quelli che fanno riferimento ad AMCFS-ONLUS, tutti maggiorenni e con diagnosi certa. Su 104 questionari distribuiti il tasso di ritorno è stato del 100%. Tuttavia, alcune schede sono state eliminate dalla rilevazione poiché presentavano errori nella compilazione. Complessivamente, quindi, le schede considerate nella presente analisi sono relative a 88 pazienti, di cui 68 donne e 20 uomini: non tutti i pazienti hanno risposto a tutte le domande.

La tabella 3 riporta le statistiche descrittive relative alle informazioni rilevate attraverso il questionario impiegate poi nell'analisi econometrica.

Tabella 3. Statistiche descrittive

Variabile	N. risposte	Media	Dev. Standard	Min	Max
Età	88	47	13.86	18	73
Sesso (1=uomo; 0=donna)	88	0.227	0.421	0	1
Istruzione:	88				
scuola dell'obbligo	18	0.204	0.406	0	1
istruzione superiore	36	0.409	0.494	0	1
laurea	34	0.387	0.490	0	1
Stato civile:	88				
celibe/nubile	41	0.466	0.502	0	1
coniugato	39	0.443	0.500	0	1
separato/divorziato	8	0.091	0.289	0	1
Vive da solo	87 (17)	0.194	0.397	0	1
Vive con il partner	87 (35)	0.398	0.492	0	1
Vive con la famiglia	87 (35)	0.398	0.492	0	1
Occupazione:	87				
libero professionista	11	0.126	0.334	0	1
funzionario	4	0.046	0.211	0	1
impiegato	22	0.253	0.437	0	1
artigiano	0	0.000	0.000	0	1
commerciante	2	0.023	0.151	0	1
casalinga	10	0.126	0.334	0	1
pensionato	12	0.137	0.347	0	1
studente	6	0.069	0.255	0	1
disoccupato	20	0.230	0.423	0	1
Reddito:	84				
0-15-000	47	0.559	0.500	0	1
15.001-28.000	23	0.274	0.447	0	1
28.001-55.000	9	0.107	0.310	0	1
55.001-75.000	0	0.000	0.000	0	1
> 75.000	2	0.024	0.152	0	1
Non risponde	3	0.036	0.186	0	1
Residenza:	87				
piccolo centro (<10.000 abitanti)	30	0.345	0.478	0	1
centro medio	28	0.322	0.470	0	1
grande	29	0.333	0.474	0	1
Numero sintomi avvertiti	88	11.011	3.046	2	17
Più di 10 sintomi (si/no)	88	0.727	0.448	0	1
Numero esami clinici pre-diagnosi	88	10.364	2.422	3	13
Più di 10 esami clinici pre-diagnosi (si/no)	88	0.739	0.442	0	1
Nessuna efficacia delle terapie(si/no)	88	0.648	0.480	0	1
Numero di trattamenti medici seguiti	88	4.511	1.819	1	8
Più di 5 trattamenti medici seguiti (si/no)	88	0.329	0.473	0	1
Difficoltà nel descrivere la malattia (più risposte possibili):					
al medico	86	0.732	0.445	0	1
ai propri familiari	84	0.714	0.454	0	1
agli amici	83	0.819	0.387	0	1
ai datori di lavoro	76	0.644	0.481	0	1
Da chi riceve assistenza (più risposte possibili):	85				
famiglia	70	0.823	0.383	0	1
badanti	1	0.011	0.108	0	1
nessuno, chiama il medico se necessario	16	0.188	0.393	0	1
Familiari informati sulla malattia (si/no)	86	0.593	0.494	0	1
Variabilità dei sintomi (si/no)	86	0.558	0.499	0	1
Gravità moderata della CFS/ME (si/no)	86	0.209	0.501	0	1
Stato di salute futuro:	85				
migliore	27	0.318	0.468	0	1

invariato	31	0.354	0.481	0	1
peggiore	27	0.318	0.468	0	1
Speranza di guarigione	84	0.333	0.474	0	1
EuroQol 5D:	87				
capacità di movimento		1.643*	0.549	1	3
cura della persona		1.414	0.495	1	3
attività abituali		2.184	0.518	1	3
dolore/fastidio		2.207	0.573	1	3
ansia/depressione		1.701	0.573	1	3
Qualità della vita prima della malattia	83	90.274	9.714	50	100
Qualità della vita al momento attuale	83	34.607	20.764	2	80
Variazione punteggio della qualità della vita	83	55.373	21.665	10	96
Variazione >50	83	0.506	0.503	0	1

* vedi nota 1.

L'età media dei pazienti inclusi nel campione è di 47 anni (min = 18 anni; max = 73 anni); la variabilità nell'età dei pazienti conferma che la malattia si può manifestare a qualunque età, risultando gravosa sia per chi svolge un'attività lavorativa, sia per coloro che sono impegnati nello studio.

La maggior parte dei pazienti (73.2%) è di sesso femminile; il 44.3% è coniugato, mentre poco meno del 20% vive da solo.

Per quanto riguarda le variabili socioeconomiche, meno di 4 pazienti su 10 (38.7%) hanno conseguito la laurea. Il 55.9% percepisce un reddito annuale inferiore a 15,000 €: questa fragilità economica è verosimilmente legata alle difficoltà di inserimento nel mondo del lavoro e alle difficoltà nel mantenere un'attività lavorativa continuativa. Infatti, i pazienti affetti da CFS/ME hanno una maggiore probabilità di assenteismo, dedicano al lavoro un numero di ore giornaliere inferiore alla media, hanno minore resistenza fisica e difficoltà di concentrazione (Bombardier e Buchwald, 1996; McCrone et al., 2012).

Dalle risposte date al questionario si evincono le problematiche che i pazienti devono fronteggiare giorno per giorno (tra cui, ad esempio, spiegare a terzi la malattia – l'82% dei pazienti dichiara di incontrare difficoltà nel parlare della CFS/ME persino con i propri amici). Più dell'80% dei pazienti può comunque contare sull'assistenza fornita dai propri familiari (il 59.3% dichiara che i familiari sono sufficientemente informati sulla malattia).

Dalle risposte date al questionario emergono anche le difficoltà nel pervenire ad una diagnosi, oltre che indicazioni sull'inefficacia della maggior parte delle terapie. I pazienti presentano in media 11 diversi sintomi (min = 2, max = 17), con il 72,7 % che segnala più di 10 diversi sintomi; quasi il 74% dei pazienti deve effettuare più di 10 analisi cliniche prima di poter pervenire ad una diagnosi; un terzo (32.9%) dei pazienti ricorre, in media, a più di cinque trattamenti farmacologici quando la malattia non è in fase latente. Più del 60% dei pazienti considera le terapie seguite di limitata utilità. Riguardo al grado di severità della patologia, solo un quinto dei pazienti intervistati (poco meno del 21%) pensa che la malattia abbia una gravità moderata.

Complessivamente, i pazienti intervistati hanno un atteggiamento pessimista riguardo alle proprie condizioni di salute. Due terzi dei pazienti pensa che le proprie condizioni di salute peggioreranno o resteranno invariate in futuro, mentre un terzo ritiene improbabile di poter guarire dalla malattia.

Tra le dimensioni investigate dall'EQ-5D, i punteggi medi più elevati (vale a dire, quelli espressi dai pazienti che indicano come debbano affrontare delle maggiori difficoltà a causa della malattia), riguardano lo svolgimento delle attività quotidiane (2.184) o la dimensione del dolore/fastidio (2.207)¹.

Una domanda importante ai fini della presente analisi riguarda il punteggio (in una scala da 0 a 100) che i pazienti attribuiscono al proprio stato di salute, rispettivamente *prima* dell'esordio della malattia e *al momento attuale*. La differenza fra i due punteggi è stata utilizzata come variabile dicotomica nel modello probit. Questa variazione in media è pari a 55.37 punti. Il punteggio medio relativo allo stato di salute *prima* dell'esordio della malattia è pari a 90.27 (min = 50, max = 100), mentre il punteggio medio dichiarato *al momento attuale*, quando è stato compilato il questionario, si abbassa a 34.61 (min = 2, max = 80). Da quest'ultima informazione si intuisce quanto la malattia influisca sulla qualità della vita dei pazienti.

3. L'analisi empirica dei dati

L'analisi empirica dei dati è finalizzata ad individuare le variabili che determinano la probabilità che si verifichi una variazione maggiore di 50 punti nel proprio stato di salute.

Come si è detto, è stato chiesto ai pazienti di classificare il proprio stato di salute, in scala da 0 a 100, sia allo stato presente, che prima della comparsa dei sintomi della malattia. Mentre un punteggio pari a 100 corrisponde al miglior stato di salute possibile (perfetta salute), 0 è il peggior stato di salute immaginabile (morte del paziente).

La variabile dicotomica Y che viene così creata, assume valore = 1 per differenze nella qualità della vita (Δ QoL) maggiori di 50, e valore = 0 in caso contrario.

L'analisi econometrica si basa su una regressione probit, che misura la probabilità che Y sia pari ad 1 oppure a 0. Viene quindi stimata la probabilità che i pazienti segnalino una variazione superiore a 50 del proprio stato di salute a causa della malattia:

¹ Sebbene le variabili relative alle dimensioni dell'EQ-5D siano discrete, potendo assumere valore 1, 2 oppure 3, nell'analisi descrittiva si è proceduto al calcolo della media per osservare quali fossero le dimensioni nella vita quotidiana maggiormente deteriorate.

$$y_i = \begin{cases} 1 & \text{se } \Delta\text{QoL} > 50 \\ 0 & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

$P(Y=1|X)$ è la probabilità di $Y=1$, date le variabili esplicative comprese nella matrice dei regressori X .

L'equazione stimata è

$$Y_i = \beta X_i + u_i \quad [1]$$

dove u_i è il termine d'errore.

In seconda battuta sono stati stimati gli effetti marginali di ciascun regressore sulla variabile dipendente.

I modelli probit possono impiegarsi per stimare la probabilità di determinati esiti che derivano da alcune terapie (Santoro et al., 2011), dalla partecipazione a programmi sanitari (Slomka et al., 2012) o dall'aderenza a trattamenti medici (Traylor et al., 2010).

I coefficienti stimati per i vari regressori valgono in termini qualitativi, in funzione del segno (Jones, 2007). Se il coefficiente stimato è positivo, la variabile indipendente aumenta la probabilità che si verifichi l'evento $Y = 1$, se il coefficiente è negativo, x_i impatta negativamente sulla probabilità che $Y = 1$.

I regressori da impiegare nella stima sono stati scelti a seguito di un'analisi di correlazione tra le variabili relative alle informazioni desunte dal questionario. Ovviamente i risultati dipendono dalla tecnica di campionamento e dalla scelta dei regressori. Purtroppo, il campione di pazienti, caratterizzato da scarsa numerosità, limita il numero di regressori che è possibile considerare nell'analisi: come si vedrà, nei tre modelli stimati non sono state incluse più di 5-6 variabili esplicative. Il primo modello impiega variabili legate alle caratteristiche e alla storia clinica del paziente (età del paziente, mesi di malattia, numero e variabilità dei sintomi presentati, numero di trattamenti medici a cui si è fatto ricorso); il secondo modello considera, invece, la numerosità dei sintomi, il giudizio di gravità moderata dato dal paziente alle proprie condizioni (scelta tra gravità moderata, media ed estrema) e la valutazione dell'impatto della malattia su alcune dimensioni della vita dell'individuo, resa attraverso la risposta ad alcuni items dell'EQ-5D, riferiti alla cura della persona e allo svolgimento delle attività abituali, che sono, secondo quanto riportato dai pazienti, gli aspetti che sin dall'esordio della malattia sono pregiudicati. Il terzo modello considera specificamente l'impatto delle terapie ed include, in particolare, la variabile relativa alla circostanza che si sia fatto complessivamente ricorso a più di 5 trattamenti medici.

La variabile continua, relativa ai mesi di malattia, è presente in tutte le regressioni stimate.

I risultati delle stime possono osservarsi nella tabella 4.

Quasi tutti i coefficienti stimati sono significativi, ad eccezione, nel terzo modello, della circostanza che si sia fatto ricorso, complessivamente, a più di 5 trattamenti medici. La non significatività di questo risultato dovrebbe considerarsi congiuntamente all'opinione sull'efficacia delle terapie (limitata o nulla per il 64.8% dei pazienti).

I coefficienti per ciascun regressore indicano l'impatto (probabilità positiva o negativa) di ogni variabile inclusa nel modello nel determinare l'*outcome* d'interesse (Jones, 2007). Così ad esempio nei modelli 2 e 3, dichiarare una gravità moderata della CFS/ME (rispetto ad una gravità severa o media) diminuisce la probabilità di aver sperimentato un cambiamento rilevante nella qualità della vita fra il periodo precedente l'esordio della malattia e il momento attuale.

Tabella 4 – Risultati delle stime

Variabile	Modello I: Stima con variabili legate alla storia clinica del paziente	Modello II: Stima con variabili legate alla malattia e alle sue conseguenze (EQ-5D)	Modello III: Stima con variabili legate ai trattamenti medici
Età	0.032** (0.014)		
Mesi di malattia	-0.006*** (0.002)	-0.003*** (0.001)	-0.003*** (0.001)
Sintomi variabili	-0.783*** (0.317)		
> 10 sintomi	1.220*** (0.394)	0.985*** (0.379)	0.897** (0.404)
> 5 trattamenti medici	0.710** (0.365)		0.262 (0.389)
CFS gravità moderata		-0.253** (0.122)	-0.232** (0.120)
EQ-5D: cura della persona		0.729** (0.339)	0.687** (0.352)
EQ-5D: attività abituali		0.825** (0.352)	0.781** (0.367)
Costante	-1.137* (0.678)	-2.763*** (0.877)	-2.623*** (0.919)
Log pseudolikelihood	-42.929	-42.500	-42.246
Wald χ^2	23.62***	28.61***	32.19***
Pseudo r^2	0.244	0.252	0.256

*p < 0.1; **p < 0.05; ***p < 0.01

I diversi modelli possono considerarsi robusti nella scelta dei regressori: infatti, questi mantengono quasi sempre la loro significatività e il medesimo segno nelle diverse specificazioni.

La variabile relativa ai mesi di malattia mostra sempre un elevato livello di significatività ed è inversamente correlata con la variabile dipendente, suggerendo che ci possa essere una sorta di “acquiescenza” alla malattia.

L'età dei pazienti, presente solo nella prima stima, mostra una correlazione positiva (tanto più anziano il paziente, maggiore la variazione nello stato di salute): questo potrebbe però essere dovuto

all'invecchiamento del paziente (come si è visto, nel campione osservato sono inclusi pazienti anziani e malati da oltre 20 anni), per cui è possibile che altri fattori di comorbidità siano insorti dall'esordio della malattia.

La variabilità dei sintomi è inversamente correlata alla variabile dipendente (il paziente vede peggiorare meno le proprie condizioni quando i sintomi sono variabili). La circostanza di riportare più di 10 sintomi legati alla CFS, come prevedibile, presenta il coefficiente stimato più ampio ed è sempre positiva e significativa.

Per quanto riguarda l'EQ-5D, a causa, come si è detto, delle limitate osservazioni e, conseguentemente, del numero massimo di regressori da poter inserire nella stima, sono state incluse solo alcune tra le sue dimensioni nei modelli II e III. Le dimensioni incluse sono quelle relative alla cura della persona e alla capacità di svolgere le attività quotidiane, cioè quelle dimensioni che, come si è detto, rappresentano quegli aspetti che più frequentemente vengono menzionati dai pazienti quando devono descrivere la gravità della malattia e le limitazioni che essa comporta nella loro vita.

I coefficienti stimati nel secondo e terzo modello sono correlati positivamente (quindi, come già precisato prima, al loro aumentare, aumenta anche la probabilità di dichiarare un'elevata variazione nello stato di salute). Fra le variabili incluse nella seconda e nella terza stima è stato inserito il giudizio di gravità moderata della malattia (la minore gravità tra le tre opzioni proposte – moderata, media, estrema); come prevedibile questa variabile mostra una correlazione inversa con la variabile dipendente (minore la gravità della CFS/ME, minore anche la probabilità di una variazione elevata nella qualità della vita).

La tabella 5 presenta gli effetti marginali, ovvero l'impatto in termini quantitativi di ciascun regressore sulla variabile dipendente a seguito di una sua variazione unitaria.

Complessivamente, la probabilità stimata per la variabile dipendente è del 50.5% nel momento in cui si considerano variabili legate alla storia clinica del paziente, mentre è leggermente più elevata (52.3% e 52.4%) nei modelli II e III che considerano, rispettivamente, le variabili legate alla malattia e ai trattamenti medici e includono le dimensioni dell'EQ-5D.

Tabella 5. Effetti marginali

Variabile	Modello I: Stima con variabili legate alla storia clinica del paziente	Modello II: Stima con variabili legate alla malattia e alle sue conseguenze (EQ-5D)	Modello III: Stima con variabili legate ai trattamenti medici
Probabilità stimata	0.505	0.523	0.524
Età	0.013** (0.005)		
Mesi di malattia	-0.002*** (0.001)	-0.001*** (0.0005)	-0.001*** (0.0005)
Sintomi variabili	-0.304*** (0.116)		
> 10 sintomi	0.440*** (0.117)	0.371*** (0.127)	0.342** (0.139)
> 5 trattamenti medici	0.275** (0.134)		0.262 (0.389)
> 2 trattamenti in fase acuta			
CFS gravità moderata		-0.101** (0.049)	-0.092** (0.048)
EQ-5D: cura della persona		0.290** (0.135)	0.274** (0.139)
EQ-5D: attività abituali		0.329** (0.140)	0.311** (0.146)

*p < 0.1; **p < 0.05; ***p < 0.01

Dagli effetti marginali stimati per il modello I, si evince come, in termini percentuali, la circostanza che più di 10 sintomi vengano riportati dal paziente, fa aumentare del 44% la probabilità che vi sia un'elevata variazione nello stato di salute; al contrario, la variabilità dei sintomi diminuisce tale probabilità del 30.4%.

Ogni anno in più di età per il paziente determina un incremento della probabilità dell'1.3%; viceversa, i mesi di malattia sono inversamente correlati (-0,2% per ciascun mese di malattia nel modello I).

Nelle specificazioni successive, i regressori con gli effetti marginali maggiori sono quelli legati alle difficoltà riscontrate nelle attività abituali. Secondo la specificazione II, i pazienti che mostrano difficoltà nella vita di tutti i giorni, hanno una probabilità maggiore del 33%, per ogni livello in più di difficoltà segnalato attraverso il questionario EQ-5D (cioè, se il paziente segnala un punteggio pari a 2 secondo l'EQ-5D = difficoltà moderate, rispetto al punteggio 1 = nessun problema o 3 = problemi severi) di sperimentare una variazione nella qualità della vita maggiore di 50 punti; tale probabilità è del 29% per coloro che segnalano difficoltà nella cura della propria persona. Nel modello III, tali probabilità, in termini percentuali, sono, rispettivamente, 31.1% e 27.4%.

Le evidenze scaturite dall'analisi mostrano ancora una volta che l'aspetto maggiormente pregiudicato dalla CFS/ME risulta essere proprio la quotidianità, con una serie di attività abituali,

come lavoro, studio, rapporti sociali, talmente compromesse da comportare una diminuzione rilevante (più di 50 punti) nella HRQoL.

4. Discussione e conclusioni

La presente analisi, seppure basata su un campione ristretto di osservazioni, ha permesso di fare luce sulla CFS/ME e sulle conseguenze che questa patologia comporta per il singolo individuo, per i suoi familiari e per la società nel suo complesso.

Si riassumono qui brevemente i passaggi effettuati e i primi risultati che possono fornire indicazioni utili per ulteriori approfondimenti.

A livello descrittivo, è stata svolta una prima “mappatura” dei pazienti aderenti all’AMCFS-ONLUS, che ha permesso di rilevare una serie di informazioni riguardanti gli aspetti clinici e terapeutici riconducibili alla patologia, nonché gli aspetti relativi alla vita familiare, lavorativa e sociale dei pazienti affetti da CFS/ME.

Per quanto riguarda gli aspetti clinici e terapeutici, si confermano a grandi linee i risultati che emergono dalla letteratura internazionale. Nella maggior parte dei casi i pazienti sostengono che le terapie seguite si sono rivelate poco efficaci (47% dei pazienti) o totalmente inefficaci (18% dei pazienti), segno che sarebbe auspicabile investire ulteriormente nella ricerca medica per poter alleviare i sintomi della CFS/ME.

Emerge la necessità di un percorso terapeutico personalizzato; in questo senso, andrebbero studiate e implementate specifiche indicazioni per i medici (in particolare quelli di medicina generale) che si trovano a dover trattare pazienti affetti da questa malattia. I risultati del questionario indicano, infatti, delle criticità nel rapporto di fiducia con il proprio medico, con solo il 54.8% dei pazienti che sostiene di poter contare sul proprio medico in futuro e il 73.2% che sostiene di aver sperimentato difficoltà nello spiegare gli effetti della CFS al proprio medico.

Riguardo alla sintomatologia riportata, il perenne stato di affaticamento (84% dei casi), la difficoltà di concentrazione (91% dei casi) e i disturbi nel sonno (88% dei casi) compromettono notevolmente le attività quotidiane.

L’analisi econometrica preliminare, ha stimato - attraverso diverse regressioni - l’impatto da parte di selezionate variabili sulla variazione della qualità della vita da ricondursi alla CFS/ME.

Un ampliamento del campione di pazienti osservato consentirebbe di includere più regressori nell’analisi e giungere a risultati più solidi. Al momento, grazie all’impiego dell’EQ-5D nella rilevazione degli aspetti legati alla qualità della vita, emerge che lo svolgimento delle attività

abituale - come studiare, lavorare, fare shopping, incontrarsi con gli amici - è la dimensione che risulta maggiormente compromessa dalla CFS/ME.

Questa evidenza apre una serie di considerazioni sull'impatto economico e sociale della patologia. Il 23% dei rispondenti è disoccupato a causa della malattia e la media dei giorni di lavoro persi ogni mese in fase acuta di malattia è di 18; inoltre, il 55% dei pazienti dichiara di disporre di un reddito compreso fra 0 e 15.000 euro, a dimostrazione di una condizione di fragilità economica.

Tutti questi dati confermano quanto riportato in letteratura: i costi sociali della CFS/ME sono imputabili principalmente alla mancata produttività sul lavoro da parte dei pazienti. A fronte di queste criticità in ambito economico, possono riportarsi i costi diretti emersi dalla presente analisi: i pazienti spendono in media 210 euro mensili per farmaci e terapie, ma vi è una alta variabilità con picchi rispettivamente di 450 euro per i farmaci e 900 euro per la terapia.

Il quadro descritto, conferma una situazione di forte incertezza sociale ed economica per i malati di CFS/ME. A questo si aggiungono le difficoltà, spesso, incontrate dai pazienti per trovare una conferma della diagnosi (l'81% dei rispondenti arriva alla diagnosi dopo un anno dai primi sintomi) e le difficoltà nello spiegare i sintomi ad amici e parenti, a causa di una malattia che, in Italia come all'estero, non ha ancora trovato un riconoscimento sociale e istituzionale.

È necessaria un'opera di sensibilizzazione nei confronti sia dei *policy makers* che della società nel suo complesso relativamente ad una patologia che risulta fortemente invalidante a livello individuale e comporta una serie di costi che non possono essere trascurati.

Il riconoscimento di aiuti economici alle famiglie con pazienti affetti da CFS/ME dovrebbe essere un passaggio fondamentale per dare maggiore autonomia ai malati e sollevare le famiglie da un servizio di assistenza che, in un Paese basato sul *welfare state* come l'Italia, dovrebbe spettare alle istituzioni.

Fra le indicazioni che emergono dal presente studio vi è, inoltre, la necessità di effettuare una rilevazione epidemiologica a livello nazionale, in modo da definire con più precisione il numero effettivo di malati. La distribuzione del questionario a livello nazionale, su un campione più ampio, permetterebbe un'indagine più approfondita e stime più robuste in grado di portare a risultati significativi.

Ringraziamenti

Si ringraziano i pazienti e il Comitato Direttivo dell'AMCFS-ONLUS per aver reso possibile con il loro impegno la presente ricerca. Inoltre si ringrazia il Dr. Lorenzo Lorusso per i suggerimenti nell'elaborazione del questionario.

Bibliografia

Assefi NP, Coy TV, Uslan D, Smith WR, Buchwald D. (2003) Financial, occupational, and personal consequences of disability in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia compared to other fatiguing conditions. *J Rheumatol.* 30: 804–880.

Brenna E, Gitto L (2017) The economic burden of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME): an initial summary of the existing evidence and recommendations for further research *European Journal for Person Centered Healthcare. European Journal for Person Centered Healthcare.* Vol 5 Issue 3 pp 413-420, ISSN (Print): 2052-5648. ISSN (Online): 2052-5656.

Bombardier CH, Buchwald D (1996). Chronic fatigue, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia. Disability and health-care use. *Med Care*, 34: 924-930.

Burns D. (2012) Chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis. *Nurs Standard.* 26: 48–56.

Capelli E., Lorusso L., Ghitti M., Venturini L., Cusa C., Ricevuti G. (2015) Chronic fatigue syndrome: Features of a population of patients from northern Italy, *International journal of immunopathology and pharmacology* 28: 53-59

Chalder T, Deale A, Wessely S. (1999) The Treatment of Chronic Fatigue Syndrome. In: Rader M, Nader D., eds. *Difficult Clinical Problems in Psychiatry.* London: Martin Dunitz: 135–153.

Collin SM, Crawley E, May MT, Sterne, Hollingworth S (2011) UK CFS/ME National Outcomes Database. The impact of CFS/ME on employment and productivity in the UK: a cross-sectional study based on the CFS/ME national outcomes database. *BMC Health Services Research.* 11:217. doi: 10.1186/1472-6963-11-217.

Di Novi C. (2009) EQ-5D(EuroQol1: Un Valido Strumento per Misurare la Qualità della Vita, *Economia e salute* n 10, Coripe Piemonte

Dolan P (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care* 35:1095–1108.

Drummond M, Stoddart G, Torrance G (2010) *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari.* Il Pensiero Scientifico Editore, Roma

EuroQol Group (1990) EuroQol: a new facility for measurement of health related health-related quality of life. *Health Policy* 16, 199-208.

Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med.* 121: 953–959.

Griffith JP, Zarrouf FA. A (2008) Systematic Review of Chronic Fatigue Syndrome: Don't Assume It's Depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 10: 120-128

Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. (1988) Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 108: 378–79.

- Huibers**, M.J., Leone, S.S., Kant, I.J. & Knottnerus, J.A. (2006). Chronic fatigue syndrome-like caseness as a predictor of work status in fatigued employees on sick leave: four years follow up study. *Occupational and Environmental Medicine* 63 (8) 570-572.
- Jones**, A., *Applied econometrics for health economists: a practical guide*, OHE research, 2007, second edition.
- Lloyd AR**, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. (1990) Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Australia*. 153: 522–528.
- Lorusso L** (2014) Fattori epidemiologici in Italia. In: *Determinanti della salute della donna, medicina preventiva e qualità delle cure: Chronic Fatigue Syndrome*. AGENAS (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali) 54-68, Roma.
- Maquet D**, Demoulin C, Crielaard GM. (2006) Chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Ann réadaptation Med Phys*. 49(6): 418–427.
- McCrone P**, Sharpe M, Chalder T, et al. (2012) Adaptive pacing, cognitive behavior therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: a cost-effectiveness analysis. *PLoS ONE* 7: e40808. doi: 10.1371/journal.pone.0040808.
- Meng H**, Friedberg F, Castora-Binkley M. (2014) Cost-effectiveness of chronic fatigue self-management versus usual care: a pilot randomized controlled trial. *BMC Family Practice*. 15:184. doi: 10.1186/s12875-014-0184-7.
- Njoku MGC**, Jason LA, Torres-Harding SR. (2005) The relationships among coping styles and fatigue in an ethnically diverse sample. *Ethnicity & Health*.10: 263-278. doi:10.1080/13557850500138613.
- Prins JB**, Van der Meer JW, Bleijenberg G. (2006) Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 367: 346–355.
- Reynolds**, K.J., Vernon, S.D., Bouchery, E. & Reeves, W.C. (2004). The economic impact of chronic fatigue syndrome. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2, 4.
- Richardson G**, Epstein D, Chew-Graham C, et al. (2013) Cost-effectiveness of supported self-management for CFS/ME patients in primary care. *BMC Family Practice*. 14:12. doi: 10.1186/1471-2296-14-12.
- Santoro D**, Gitto L, Ferraro A, Satta E, Savica V, Bellinghieri G. (2011) Vitamin D status and mortality risk in patients with chronic kidney disease. *Renal Failure*. 33: 184-191.
- Slomka, J.**, Kypriotakis, G., Atkinson, J., Diamond, P.M., Williams, M.L., Vidrine, D.J., Andrade, R. & Arduino, R. (2012). Factors associated with past research participation among low-income persons living with HIV. *AIDS Patient Care and STDs*. 26, 496-505.
- Traylor**, A.H, Schmittdiel, J.A, Uratsu, C.S, Mangione, C.M & Subramanian, U (2010). Adherence to cardiovascular disease medications: does patient-provider race/ethnicity and language concordance matter? *Journal of General Internal Medicine* 25, 1172-1177.

Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramirez G. I(2001) Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA*. 286: 1360–1368.

Williams A (1995) The role of EuroQol instrument in Qaly calculation, Discussion paper 130, University of York.