

SCIENZA

**Medicina, Nobel a 3 immunologi
Ma uno è morto**

Ralph Steinman era malato di cancro
«Ha testato su di sé le sue scoperte»

Arcovio e Banfi ALLE PAGINE 16 E 17
IL COMMENTO DI **Tognotti** A PAG. 31

Nobel a tre immunologi ma uno è appena morto

Pionieri dei vaccini che hanno cambiato la storia della salute

I MECCANISMI BIOLOGICI

Un mistero risolto grazie al moscerino della frutta

il caso

DANIELE BANFI

Sono tre grandi esploratori del sistema immunitario e ieri, a Stoccolma, si è deciso di premiarli con il Nobel per la medicina. Ad aggiudicarselo sono stati l'americano Bruce A. Beutler, il lussemburghese naturalizzato francese Jules A. Hoffmann e il canadese Ralph M. Steinman, scomparso per una beffa del destino solo quattro giorni fa. Non era mai successo che un Nobel venisse assegnato a un morto e la decisione ha provocato emozione e scompiglio tanto da fare temere, per qualche istante, che il premio venisse revocato. Allarme poi rientrato, dopo la dichiarazione di conferma del direttore dell'Assemblea di Stoccolma.

Ma in che cosa consistono le scoperte dei tre scienziati? È noto che ogni giorno veniamo in contatto con una grande quantità di microrganismi. Anche se molti non rappresen-

tano un pericolo, una parte, costituita da quelli patogeni, è la causa di tante malattie, dalla tubercolosi all'Aids: fortunatamente il nostro organismo è in grado di difendersi e la sua arma è proprio il sistema immunitario o, più precisamente, l'immunità innata, la capacità delle cellule di riconoscere l'agente patogeno e di innescare una risposta infiammatoria in grado di eliminarlo.

Il meccanismo del processo è stato a lungo sconosciuto, finché il primo a fare luce sulla modalità di attivazione dell'immunità innata fu proprio Hoffmann, in uno studio del 1996, utilizzando come animale modello la *Drosophila*, il moscerino della frutta.

Allo scienziato lussemburghese va dato il merito di aver scoperto la funzione del gene Toll, capace di produrre un recettore posto sulla superficie cellulare che riconosce la presenza di agenti esterni. Studiando come i moscerini rispondevano alle infezioni, Hoffmann scoprì che il gene, se mutato, azzerava la capacità del sistema immunitario di generare una risposta efficace, causando quindi la morte dell'animale. Questa evidenza sperimentale portò lo scienziato a concludere che il pro-

dotto di Toll era necessario alla sopravvivenza e che la sua attivazione era il punto di partenza nella genesi della risposta immunitaria.

Nel 1998, poi, un ulteriore tassello venne posto da Bruce Beutler. Sua è la paternità della scoperta che alcuni topi, particolarmente resistenti alle infezioni generate da prodotti batterici come l'Lps, presentavano una mutazione in un gene simile a quello scoperto da Hoffmann. Era la prova che anche nei mammiferi avveniva quanto accadeva nella *Drosophila*.

Ma alle scoperte sulla risposta innata si deve aggiungere quella sul processo adattativo. La prima, infatti, non è sempre sufficiente. Quando non basta, il corpo mette in atto una seconda linea di difesa, l'«immunità adattativa», appunto. È una risposta più lenta, ma capace di generare una memoria immunologica, vale a dire la proprietà che consente di rispondere in modo rapido nel caso di una seconda infezione. A chiarire il legame tra immunità innata e adattativa è stato, ancora prima degli studi di Hoffmann e Beutler, il canadese Steinman nel lontano 1973. A lui va il merito di aver scoperto le cellule dendritiche e il loro ruolo a livello immunitario. Queste rappresentano il punto d'incontro tra le due linee difensive messe in atto dall'organismo. Le cellule



dendritiche, infatti, riconosciuta la presenza di agenti esterni, attivano le cellule T del sistema immunitario adattativo in modo da produrre una risposta. Un processo necessario affinché l'infezione venga debellata.

Le scoperte dei neo-Nobel sono state tutt'altro che un puro esercizio accademico. Forse, mai come quest'anno, il riconoscimento premia l'impatto che gli studi biologici e genetici stanno generando in maniera sempre più tangibile sulla salute dell'uomo. Aver compreso i meccanismi alla base di questo complicato processo ha aperto infatti la strada allo sviluppo di nuovi farmaci, alcuni dei quali già utilizzati correntemente, capaci di modulare la risposta immunitaria nella cura di molte patologie, tumori compresi. Un esempio è rappresentato dai farmaci per la lotta al **melanoma**, capaci di potenziare la risposta del sistema immunitario e permettere alle difese del corpo di combattere la malattia più efficacemente. Non solo, anche la strada dei vaccini è segnata dalle scoperte dei neo-Nobel. Da non molto la Food&Drug Administration ha approvato per uso clinico il primo vaccino terapeutico costituito da cellule per il cancro della prostata. Approcci innovativi che, senza le scoperte dei tre Nobel, non sarebbero mai stati possibili.

“Grazie a loro nuove cure contro cancro e diabete”

Intervista

L'IMMUNOLOGO DEL CNR

«E in futuro terapie che prevengono il rigetto d'organi»

VALENTINA ARCOVIO

Sono molto contento che il mio collega e amico Steinman abbia ricevuto un riconoscimento così prestigioso. Peccato che non abbia potuto goderselo: la sua malattia è stata più veloce e lo ha portato via giusto pochi giorni prima dalla proclamazione del Nobel.

Per Giuseppe Matarese, immunologo del Consiglio Nazionale delle Ricerche, questo Nobel ha lasciato un po' l'amaro in bocca: «Steinman meritava la soddisfazione di ritirare questo premio di persona».

Non è la prima volta che vince l'immunologia. La scienza alla base dei vaccini è quella vincente?

«È stata premiata una materia trasversale della medicina: dalla realizzazione di nuovi vaccini e terapie alla comprensione di malattie molto diffuse nelle società più avanzate. Negli ultimi anni, poi, l'immunologia ha fatto passi da gigante, a differenza di materie più pubblicizzate come ad esempio Poncologia. Non dimentichiamo che circa una decina di Premi Nobel per la Medicina sono andati a immunologi che si sono contraddistinti per i loro studi».

Qual è stato il contributo che hanno dato i tre scienziati?

«Innanzitutto ci hanno aiutato a capire come funziona il nostro sistema immunitario, quel meccanismo naturale che

ci protegge dalle infezioni. Bruce Beutler e Jules Hoffmann hanno studiato il funzionamento delle cellule che fanno parte del sistema immunitario innato, i cosiddetti “macrofagi”. Si tratta di quelle cellule che agiscono come “spazzini” eliminando i batteri, i funghi e i virus, cioè tutti gli invasori che possono rivelarsi pericolosi per il nostro organismo».

E Steinman?

«Steinman, invece, ha scoperto il ruolo centrale delle cellule dendritiche, da cui partono tutte le azioni delle altre cellule del sistema immunitario. Facendo una metafora militare, possiamo dire che Steinman ha scoperto l'esistenza di un carro armato, mentre Beutler e Hoffmann hanno capito come funziona il cannone».

Grazie al loro lavoro oggi cosa abbiamo?

«Diciamo che il lavoro di tutti gli immunologi del mondo si poggia sulle loro scoperte, soprattutto su quelle di Steinman. E grazie a loro se oggi si ha la possibilità di usufruire di vaccini cosiddetti terapeutici contro il tumore o se si sono fatti grandissimi passi in avanti nella messa a punto di terapie contro malattie autoimmuni molto diffuse, come il diabete, la sclerosi multipla o l'artrite reumatoide».

Qual è il futuro dell'immunologia?

«Sicuramente l'immunologia punta alla cura delle malattie autoimmuni e al trattamento dei tumori. La speranza è quella di spingere le cellule del sistema immunitario a espellere le cellule del cancro, anziché alllearsi ad esse. Molto promettente è anche quel filone di ricerca che studia una terapia efficace per prevenire il rigetto di organi trapiantati».



Medicina L'imbarazzo di Stoccolma: «Non lo sapevamo, il premio resterà a lui»

Nobel al team degli immunologi Ma uno è morto da tre giorni

Sopravvissuto al cancro per 4 anni grazie alle sue ricerche

La figlia

Il regolamento vieterebbe i riconoscimenti postumi

La figlia: «Papà oggi ne sarebbe onorato»

MILANO — Certo che i cinquanta professori dell'Assemblea dei Nobel di Stoccolma non avrebbero mai immaginato di trovarsi in una situazione così imbarazzante. Quello che non era mai successo, in cent'anni di storia del più prestigioso premio al mondo, è accaduto ieri.

Poche ore dopo la nomina dei tre vincitori per la medicina e la fisiologia, alle 11.30 di mattina in diretta via web, si viene a sapere che uno di questi, il canadese Ralph Steinman, 68 anni, scienziato «esploratore» del sistema immunitario, è deceduto tre giorni fa, il 30 settembre. E il Nobel, per regolamento, non può essere assegnato post-mortem, a meno che il vincitore non scompaia dopo l'annuncio, ma prima della cerimonia di consegna, il 10 dicembre (è successo nel 1996, quando il Nobel per l'economia William Vickrey, anche lui canadese, mancò pochi giorni dopo la proclamazione ufficiale).

Non lo sapevamo, si scusano adesso gli accademici attraverso il segretario generale Goran Hansson: «La notizia — dice Hansson — è stata comunicata dal presidente della Roc-

efeller University di New York, dove Steinman era professore di immunologia, alle ore 2.30 del pomeriggio. Nemmeno loro ne erano a conoscenza, fino a oggi. Quello che adesso possiamo esprimere è un profondo dispiacere per il fatto che lo scienziato non possa gioire del premio». Tutto in buona fede, dunque, ma, nell'era di Internet, forse un controllo in più si poteva fare, per evitare che un riconoscimento così prestigioso si tingesse di giallo.

I membri della giuria del Karolinska Institutet di Stoccolma intendono ora mantenere la decisione presa, ma si riservano di studiare il regolamento e decidere come suddividere la quota del premio, in totale 10 milioni di corone svedesi, pari a oltre un milione di euro. Una metà della cifra doveva andare a Steinman, la seconda agli altri due vincitori, l'americano Bruce Beutler, 54 anni, e Jules Hoffmann, nato settant'anni fa in Lussemburgo, ma cittadino francese.

Tutti e tre hanno ottenuto il riconoscimento dell'Accademia svedese per aver svelato i segreti del sistema immunita-

rio, quel sistema che protegge l'organismo dall'aggressione di virus e batteri, parassiti e funghi, ma che, in certi casi, può commettere errori e aggredire i tessuti sani del corpo, dando origine alle cosiddette malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide.

Beutler, attualmente allo Scripps Research Institute di La Jolla, California, e Jules Hoffmann, che ha lavorato prima in Germania poi all'Università di Strasburgo, hanno scoperto l'immunità innata: hanno individuato, cioè, una famiglia di recettori delle cellule che funzionano da «sensori», capaci di intercettare la presenza di microrganismi pericolosi e di attivare le difese immunitarie di prima linea. Sono scoperte che hanno aperto la strada alla costruzione di farmaci e vaccini contro molte malattie infettive.

Steinman, che era nato a Montreal e si era laureato prima in biologia e chi-

mica alla Mc Gill University e poi in medicina alla Harvard Medical School di Boston, si era, invece, occupato di memoria immunologica e di cellule dendritiche, una sorta di «guardie del corpo» che ricordano i «nemici» dell'organismo e danno vita a sistemi di difesa molto sofisticati. Le cellule dendritiche possono essere sfruttate anche per la costruzione di vaccini contro il cancro, un altro grande avversario dell'organismo umano.

E Steinman, ammalato di un tumore al pancreas, aveva provato una immunoterapia, basata proprio sulle sue scoperte, che gli ha consentito di sopravvivere quattro anni, dopo la diagnosi della malattia. «Siamo commossi per questo premio Nobel che riconosce i tanti anni di duro lavoro spesi da mio padre — ha detto la figlia dello scienziato, Alexis Steinman —. Ne sarebbe davvero onorato».

Adriana Bazzi
abazzi@corriere.it

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Gli studi

Lo scienziato

Il canadese Ralph Steinman, 68 anni, scienziato «esploratore», biologo alla Rockefeller University di New York, ha scoperto i

segreti delle cellule-sentinella delle difese immunitarie: Nobel per la medicina, è deceduto il 30 settembre

La scoperta

Insieme ai biologi Bruce Beutler e Jules Hoffmann ha ottenuto il riconoscimento per aver svelato i segreti del sistema

immunitario, che, in certi casi, può commettere errori e aggredire i tessuti sani, dando origine alle cosiddette malattie autoimmuni

Il premio per la Medicina
Vince il Nobel
ma è morto

A PAGINA 22

Vince il Nobel per la medicina, ma è morto

Premiati tre scienziati, uno è il canadese Steinman scomparso tre giorni fa. Stoccolma: resta comunque a lui

Il premio

Scoperta dei meccanismi con cui l'organismo scopre che è in corso un attacco esterno e reagisce attivando il sistema immunitario

10 dicembre

cerimonia di consegna del premio a Stoccolma

1,08 milioni di euro

il premio, diviso fra i vincitori

Ha studiato
l'immunità adattativa

Ralph Steinman

Hanno studiato
l'immunità innata

Bruce Beutler

Jules Hoffmann

Era malato di tumore e ha vissuto di più grazie alla terapia da lui stesso escogitata

ELENA DUSI

ROMA — Scivolando dalla vita così in silenzio, ha guadagnato lo stesso il premio che non potrebbe andare ai morti. «Dai papà resisti, lunedì assegnano il Nobel» scherzavano con lui i figli negli ultimi giorni di malattia. E Ralph Steinman, che una settimana fa a 68 anni è entrato per l'ultima volta in ospedale, stava volentieri al gioco: «Devo tenere duro, quel premio lo danno solo ai vivi».

Con lui hanno fatto un'eccezione. Ralph Steinman è morto venerdì 30 settembre per un tumore al pancreas. Ma lo ha fatto in silenzio. Nel week end la notizia non è penetrata nella stanza blindata di Stoccolma dove 50

giurati ponderano scoperte e carriere per scegliere il vincitore del più prestigioso premio scientifico del mondo. E così ieri mattina, come ogni anno, il Comitato Nobel ha aperto i microfoni per annunciare i tre prescelti, fra cui Steinman. Poi ha iniziato a telefonare per comunicare loro la notizia in diretta, registrare le voci stupite e un po' in stile Caramba darle in pasto ai giornalisti.

Con Steinman i tentativi sono andati avanti tre ore. Ed è stato un comunicato della Rockefeller University di New York, dove fino all'ultimo Steinman è stato direttore della sezione di immunologia, a svelare il perché di quel silenzio. «Noi stessi abbiamo appreso stamattina che il professor Steinman è morto tre giorni fa».

Il Comitato di Stoccolma ha passato il resto della giornata compulsando codici. Il regolamento emendato nel 1974 infatti parla chiaro: il Nobel può essere assegnato solo a scienziati viventi. L'unica possibilità concessa è morire fra la data dell'annuncio (ottobre) e quella dell'assegnazione (dicembre), come accadde nel 1996 all'economista William Vickrey. Il caso dello scienziato che lascia questa vita in silenzio, non essendo contemplato in nessun regolamento, ha messo in imbarazzo gli esperti svedesi, che in serata hanno comunque deciso di lasciare il premio a Steinman: «La nostra decisione è stata presa in buona fede, sulla base della convinzione che il Laureato fosse vivo». Anche il premio in denaro (mezzo milione di euro) sarà assegnato allo scienziato nato a Montreal. «Trasferiremo la somma sul suo patrimonio personale — ha spiegato Annika Pontikis della Fondazione — e sarà poi la famiglia a disporne liberamente».

Dopo gli annunci della morte del Nobel, è stata anche la giornata delle polemiche per lo

scienziato canadese, che ha continuato a far parlare di sé a causa di una frase scivolosa nel comunicato della Rockefeller University: «Steinman ricevette la diagnosi del tumore al pancreas 4 anni fa e ha goduto di un prolungamento della vita grazie a un'immunoterapia a base di cellule dendritiche da lui stesso escogitata». In realtà l'immunologo canadese non creò mai pozioni segrete per salvarsi, e nemmeno si avvicinò alla medicina clinica. Semplicemente, la sua scoperta delle cellule dendritiche, avvenuta nel 1973, ha posto le basi di un nuovo filone della lotta ai tumori: quello che tenta di sfruttare le armi affilate del sistema immunitario per uccidere le cellule del cancro.

Finora questa strategia ha prodotto un solo farmaco, il Provenge, approvato negli Stati Uniti nel 2010 per combattere il cancro della prostata. Ma decine di trial clinici sono in corso per capire se la strategia immunitaria è efficace anche contro altri tumori. Si tratta di sperimentazioni pubbliche e aperte a tutti (anche se i posti disponibili sono limitati) e durante la sua lotta contro la malattia Steinman era stato arruolato in diverse batterie di test. «Sarebbe profondamente ingeneroso — spiega Alberto Mantovani, uno dei più famosi immunologi italiani, direttore dell'istituto Humanitas, docente dell'università di Milano e autore di "I Guardiani della vita" in cui ripercorre le tappe delle scoperte di Steinman — pensare che uno scienziato faccia ricerca solo allo scopo di salvare se stesso. Non è mai l'egoismo la molla del nostro lavoro».

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Il sistema immunitario

Agisce seguendo due strade

Le applicazioni

Vaccini più efficaci

Sfruttamento del sistema immunitario per distruggere le cellule del cancro

Trattamento delle malattie autoimmuni, in cui il sistema immunitario attacca l'organismo stesso (artrite, asma, morbo di Crohn)

① **Immunità innata**

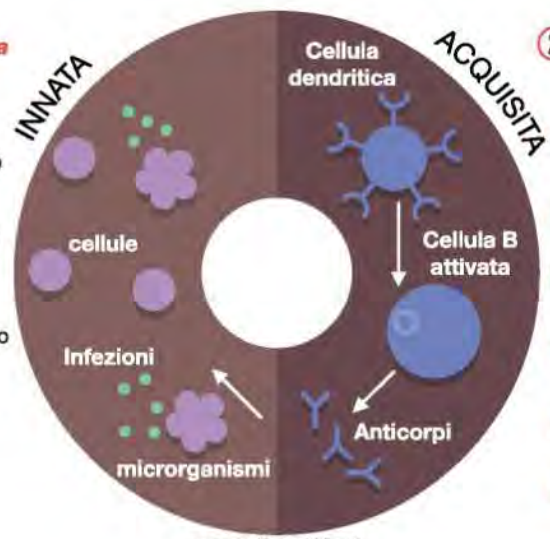
È molto rapida

- Svolge il ruolo di barriera contro le infezioni
- Non ha memoria
- Scatta quando i microrganismi pericolosi entrano nell'organismo e si legano alle sue cellule
- La sua azione causa le infiammazioni

② **Immunità acquisita**

Si mette in moto più lentamente

- Agisce quando l'immunità innata non riesce a far fronte all'infezione
- Il suo ruolo è eradicare le infezioni
- Ha memoria: permette ai vaccini di funzionare
- Si avvale di cellule "sentinelle": le cellule dendritiche
- A loro volta, attivano i linfociti T
- Una cascata di reazioni porta alla formazione degli anticorpi



g.granati@repubblica.it

Destino beffardo per Steinman

Vince il Nobel per la medicina ma è morto da tre giorni

■ ■ ■ CARLOTTA ADDANTE

■ ■ ■ Grazie a lui il nostro sistema immunitario non ha più segreti. Per questo gli è stato riconosciuto il Nobel per la Medicina 2011. Ma le sue difese immunitarie l'hanno abbandonato proprio tre giorni prima dell'annuncio del premio, sconfitte da un cancro al pancreas.

Ralph Steinman era un biologo canadese di 68 anni. Una vita passata a studiare come il nostro corpo reagisce a virus e batteri. Era laureato in biologia e chimica alla McGill University di Montreal e in medicina ad Harvard. La notizia della sua morte, avvenuta venerdì scorso, è stata data solo dopo la proclamazione della vittoria dalla Rockefeller University di New York, dove il biologo lavorava. È proprio all'università della Grande Mela, dove dal 1970 insegnava Immunologia e dirigeva l'omonimo centro, che la sua carriera ha preso il volo. Steinman è il padre delle cellule dendritiche, quelle sentinelle del nostro sistema immunitario che riconoscono gli agenti pericolosi e insegnano a produrre gli anticorpi necessari. Proprio grazie ad una terapia basata su queste cellule e da lui stesso messa a punto era riuscito a resistere quattro anni al tumore.

«Era un uomo fortissimo, ma è quasi un record che sia vissuto per tutto questo tempo», ha confermato Diana Boraschi, immunologa del Cnr che ha incontrato il biologo in diversi congressi.

«Quella di Steinman è stata una scoperta importante per l'immunologia - spiega la scienziata - anche se resta incompleta. Per quanto il suo lavoro sia stato ottimo e il Nobel sia meritato, Steinman ha aperto delle linee di ricerca che però devono ancora essere sviluppate».

Assieme a Ralph Steinman sono stati premiati anche altri due studiosi del sistema immunitario, l'americano Bruce Beutler, 54 anni e Jules Hoffmann, 70 anni, di Lussemburgo, per avere scoperto i meccanismi dell'immunità innata. Quest'ultima lavora assieme a quella adattiva studiata da Steinman, con la differenza che entra in azione prima e insegna alla seconda come comportarsi. Le importanti scoperte di questi tre scienziati saranno fondamentali per lo sviluppo futuro di cure contro le malattie infettive e disturbi del sistema immunitario ma pure contro il cancro.

Il riconoscimento assegnato a Ralph Steinman, che avrebbe dovuto dividersi il premio in denaro con gli altri due scienziati, resta comunque valido, anche se lo statuto della Nobel Foundation non permetterebbe alle persone decedute di essere premiate.



La scienziata

La sua scoperta servirà contro il cancro

■ ■ ■ DIANA BORASCHI*

■ ■ ■ Gli studi che hanno fruttato il premio Nobel a Bruce Beutler, Jules Hoffmann e Ralph Steinman hanno rivoluzionato il campo dell'immunologia e aperto la possibilità di terapie nuove. Steinman, in particolare, ha identificato una funzione speciale di alcune cellule dell'immunità innata, cioè quella di inglobare l'agente patogeno, di farlo a pezzi e di portarli al sistema immunitario adattativo che produce così gli anticorpi. Nell'uomo la risposta immunitaria adattativa è più lenta di quella innata, ma entra in gioco quando quest'ultima non ce la fa più ed è anche più precisa. Steinman ha descritto le grandi capacità possedute da queste cellule capaci di "presentare" i pezzetti che, facendo da ponte fra immunità innata e adattativa, innescano l'attivazione della seconda. Le ha chiamate "cellule dendritiche" e ha aperto con i suoi studi un enorme campo di ricerca sui meccanismi di regolazione dell'efficacia dell'immunità adattativa. Dal punto di vista terapeutico, molti ricercatori stanno cercando di trattare alcune malattie (come i tumori) stimolando la risposta adattativa del paziente contro il tumore stesso tramite somministrazione di cellule dendritiche "caricate" con pezzettini del tumore.

*Immunologa del Cnr



Il Premio L'Accademia di Stoccolma ha scelto i ricercatori che hanno studiato le difese immunitarie. Imbarazzo dopo l'annuncio

Medicina, Nobel postumo a uno scienziato

Ricerca

I tre studiosi hanno chiarito come il corpo si difende da virus e malattie

Il canadese Steinman, morto quattro giorni fa, premiato con l'americano Beutler e il lussemburghese Hoffmann

Emanuele Perugini

SE oggi sappiamo molto, anzi quasi tutto del nostro sistema immunitario, il merito va a tre scienziati che ieri mattina sono stati insigniti del più alto riconoscimento mondiale: il Premio Nobel per la medicina. I tre ricercatori sono l'americano Bruce Beutler, 54 anni, il lussemburghese Jules Hoffmann, 70 anni, e il canadese Ralph Steinman, 68 anni. Uno di loro però - Steinman - non potrà godersi il merito della vittoria perché è morto venerdì scorso, 30 settembre, senza che nemmeno l'Accademia delle Scienze di Stoccolma ne fosse a conoscenza. «Siamo tutti molto commossi che nostro padre sia stato premiato con il Nobel, dopo tanti anni di lavoro durissimo», ha detto la figlia Alexis Steinman in una dichiarazione riportata sul sito della Rockefeller University.

Anche se macchiato da questo lutto inatteso, il peso del riconoscimento scientifico del lavoro di questi ricercatori non cambia. Le loro ricerche hanno permesso di chiarire come funziona «a tutto tondo» il sistema immunitario, dalle prime linee di difesa che entrano in gioco non appena si presenta una minaccia esterna, alle cellule che entrano in azione successivamente per cacciare gli intrusi e che aiutano il sistema immunitario a «ricordare» quali sono i suoi nemici. In

questo modo è stato possibile comprendere non solo i meccanismi con i quali l'organismo si difende dalle aggressioni esterne, come quelle di virus e batteri, ma anche da quelle interne, come ac-

cade nelle cosiddette malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide. Gli studi condotti dai tre scienziati premiati dal Nobel hanno anche aperto la strada allo sviluppo di nuove strategie di prevenzione, la più recente delle quali punta a vaccini capaci di spingere il sistema immunitario ad aggredire le cellule tumorali. Al punto che lo stesso Steinman, cui quattro anni fa era stato diagnosticato un tumore al pancreas era in cura negli Stati Uniti con una terapia innovativa basata sulle cellule dendritiche che lui stesso aveva contribuito a conoscere.

Beutler e Hoffmann dividono la metà del premio per avere scoperto come funziona la «prima linea» delle difese immunitarie. Hanno individuato infatti i recettori delle proteine che risvegliano la reazione del sistema immunitario nel momento in cui riconoscono batteri e virus. L'altra metà del premio è stata assegnata a Steinman per la scoperta delle cellule dendritiche, specializzate nel «catturare» gli intrusi e fondamentali per la memoria immunitaria. Insieme i tre ricercatori hanno scoperto i meccanismi della cosiddetta «immunità innata» e hanno spalancato le porte su una serie di ricerche le cui possibili applicazioni stanno piano piano arrivando anche a disposizione dei pazienti.

«Ancora una volta l'immunologia - ha detto il ministro della Salute Ferruccio Fazio - è protagonista di un premio Nobel. Non si può dimenticare, infatti, che una delle sue più grandi conquiste sono i vaccini: strumenti fondamentali che però spesso sono vittime del loro successo». Dello stesso avviso anche Ignazio Marino, medico e deputato del Pd, che oltre a riconoscere il ruolo dei tre ricercatori nello sviluppo della medicina non ha perso l'occasione per spezzare una lancia in favore della ricerca italiana. «Un pensiero va all'Italia - ha detto - che negli ultimi cento anni ha avuto sei Nobel per la Medicina: tutte personalità straordinarie ma che hanno svolto per lo più le loro ricerche all'estero e non nel nostro Paese. Per mettere i nostri cervelli nelle condizioni di sviluppare idee "made in Italy" occorrono più investimenti, nuovi metodi di selezione e di assegnazione delle risorse, basati su una parola chiave che nel nostro Paese è ancora una chimera: il merito».

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Cellule dendritiche
Così stava curando il suo tumore

«La decisione resterà immutata, in linea con il primo annuncio dell'Assemblea dei Nobel al Karolinska Institutet», recita una nota diffusa in serata dalla Nobel Foundation. La notizia della morte dello scienziato aveva raggiunto l'Assemblea dei Nobel - tramite il preside della Rockefeller University in Usa, dove Steinman lavorava - alle 14,30 di ieri. Un evento «unico e, a quanto sappiamo, senza precedenti nella storia del Nobel. Per questo il Comitato della Nobel Foundation si è riunito questo pomeriggio», spiegano gli esperti. E alla fine è stato deciso: il Premio resta a lui. Lo ritireranno i familiari. Steinmann aveva un tumore al pancreas ed era in cura negli Stati Uniti con una terapia innovativa basata proprio sulle cellule dendritiche che lui stesso aveva contribuito a studiare ed interpretare.



Che cos'è l'immunità innata

La prima risposta immunitaria che il corpo umano mette in atto in caso di infezione da parte di microbi

FUNGONO DA BARRIERA ALLA PENETRAZIONE DI MICROBI

CUTE
Se integra, è difficilmente attraversata da agenti patogeni

SANGUE
Contiene numerose proteine antimicrobiche

APPARATO DIGERENTE
Ambiente sfavorevole ai microbi
■ basso pH (stomaco)
■ presenza di bile e succo pancreatico

LACRIME
Contengono proteine antimicrobiche

NASO
Intrappola le particelle più grossolane e produce muco con antimicrobici

VIE RESPIRATORIE
Contengono muco capace di inglobare i patogeni

QUANDO UN AGENTE PATOGENO PENETRA NELL'ORGANISMO

Cellule Natural Killer (NK)
Distruggono cellule tumorali e infette da virus

Cellule dendritiche
Attivano il sistema immunitario esponendo sulla propria superficie frammenti dell'agente patogeno

Macrofagi e Granulociti neutrofili
Fagocitano e distruggono gli agenti patogeni

Citochine
Proteine che inducono le cellule a resistere a infezioni virali

ANSACENTIMETRI

ANZITUTTO

medicina

Il Nobel premia tre immunologi Ma non sa che uno è già morto

DI ENRICO NEGROTTI

Immunologia superstar nella valutazione della giuria del premio Nobel per la Medicina. Infatti quest'anno l'ambito riconoscimento assegnato al Karolinska Institutet di Stoccolma è stato destinato a ricerche che «hanno rivoluzionato la nostra comprensione del sistema immunitario scoprendo i principi chiave per la sua attivazione», ha dichiarato la giuria. A ricevere metà del premio di dieci milioni di corone svedesi (oltre un milione di euro) saranno lo statunitense Bruce A. Beutler, 54 anni, e il franco-lussemburghese Jules A. Hoffmann, 70 anni; l'altra metà è stata assegnata al canadese Ralph M. Steinman. Ma un destino beffardo ha privato quest'ultimo ricercatore della gioia per il successo ottenuto: il biologo, che lavorava alla Rockefeller University di New York, è infatti morto lo scorso 30 settembre, vinto dal cancro al pancreas che gli era stato diagnosticato quattro anni fa, e che curava proprio sfruttando le sue scoperte sul sistema immunitario che gli sono valse il Nobel. «Ha dedicato la sua vita al lavoro e alla famiglia, e sarebbe stato davvero onorato» dell'assegnazione, ha detto la figlia Alexis. «Un padre che ha guidato generazioni di immunologi», è stato definito dal direttore dell'Istituto di ricerca in Biomedicina di Bellinzona, Antonio Lanzavecchia. «Tristezza e rammarico» sono stati espressi dall'assemblea Nobel, che ha appreso la notizia solo dopo avere assegnato il premio. Il segretario del comitato dei Nobel, Göran Hansson, ha aggiunto: «La nostra decisione

è che non nomineremo un altro al posto suo. Studieremo i regolamenti per decidere l'assegnazione pratica del compenso». E in serata è stato confermato che il vincitore resta Steinman, che ha scoperto all'inizio degli anni Settanta le cellule «dendritiche», dimostrandone il ruolo nel rendere riconoscibili gli agenti patogeni alle cellule incaricate di distruggerli (immunità adattativa). Beutler (Istituto Scripps di San Diego, Stati Uniti) e Hoffmann (già direttore del Centro nazionale della ricerca scientifica in Francia) sono stati premiati «per le loro scoperte riguardanti l'attivazione dell'immunità innata», che risalgono agli anni Novanta. Generalmente apprezzata dal mondo scientifico la scelta del comitato di Stoccolma. «Ancora una volta l'immunologia è protagonista di un premio Nobel – ha commentato il **ministro della Salute, Ferruccio Fazio** –. Una scelta che trova tutta la mia condivisione». «L'umanità deve molto a tutti e tre questi uomini» ha detto il presidente dell'Istituto superiore di sanità, Enrico Garaci. La combinazione delle due ricerche (di Beutler-Hofmann e di Steinman) «ha aperto la strada – spiega il genetista Bruno Dallapiccola, direttore scientifico dell'ospedale Bambino Gesù – alla preparazione di vaccini più efficaci contro le malattie infettive e allo sviluppo dei cosiddetti «vaccini terapeutici» diretti anche contro il cancro». Favorevole l'immunologo Alberto Mantovani, direttore scientifico dell'Istituto clinico Humanitas di Milano: «Sono scoperte con un impatto straordinariamente ampio che va al di là della ricerca di base».



IL CASO**CONTRO IL MELANOMA AVANZATO
LA FRONTIERA DELL'IMMUNOTERAPIA**

Uno spartiacque per il melanoma, destinato a cambiare la storia della malattia. Al congresso europeo di oncologia medica di Stoccolma è stato definito in questo modo l'ipilimumab, anticorpo monoclonale contro melanoma. «La nuova via per sconfiggere questa malattia è l'immunoterapia. La molecola rimuove i blocchi della risposta immunitaria, potenziando le difese dell'organismo. I tassi di sopravvivenza a un anno e a 24 mesi per i pazienti trattati con ipilimumab erano rispettivamente del 46% e del 24% rispetto al 25% e 14% del braccio di comparazione, praticamente raddoppiati. La dose raccomandata prevede 4 infusioni in 3 mesi», afferma Paolo Marchetti, direttore dell'Oncologia medica del Sant'Andrea di Roma e membro del direttivo nazionale Aiom. Approvato in Europa nella terapia dei pazienti adulti con melanoma avanzato precedentemente trattati, il farmaco è ora al vaglio delle autorità regolatorie italiane.

(an. cap.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Le terapie

Tumore al seno,
quando è meglio
associare
radio e chemio

CAPERNA

Tumore

Dal Congresso europeo di oncologia

uno studio inglese segnala i vantaggi di integrare le cure. Ma restano i dubbi

Seno e recidive quando associare radio e chemio

Effetti positivi nelle donne post-menopausa di everolimus con Tos

ANTONIO CAPERNA

Cambiare l'approccio terapeutico nel tumore al seno, introducendo la radioterapia tra o durante i cicli di chemioterapia, al fine di ridurre il rischio di recidiva. È stato uno dei temi del Congresso europeo di oncologia medica (Esmo-Ecco), che si è tenuto a Stoccolma e che ha riunito oltre 15 mila specialisti. Lo studio inglese di fase III Secrab, infatti, condotto su 2.296 donne che avevano subito un intervento chirurgico conservativo o la mastectomia, dimostra una diminuzione del rischio di recidiva locale del cancro del 35% per il tumore mammario precoce. Radioterapia e la chemioterapia sono di solito scelte dopo l'intervento chirurgico, per distruggere eventuali cellule tumorali residue nella mammella, nella parete toracica o nella zona ascellare. «Questo studio solleva la questione importante di come la radioterapia e la chemioterapia, dopo l'intervento chirurgico, dovrebbero essere sequenziate o integrate, per ottenere il miglior risultato nel cancro della mammella», afferma

Michael Baumann, presidente di Ecco (European Cancer Organisation), «Lo studio suggerisce che il rischio di recidive loco-regionali potrebbe essere ridotto mediante l'applicazione di radioterapia contemporaneamente con la chemioterapia. Il follow-up a lungo termine sarà ancora necessario per valutare il rapporto tra benefici e potenziali effetti collaterali tardivi». Dello stesso avviso Pierfranco Conte, Direttore Divisione di Oncologia Medica, Università di Modena e Reggio Emilia, per il quale lo studio è statisticamente significativo e il trattamento radioterapico durante la chemioterapia potrebbe essere consigliato nelle pazienti ad alto rischio di recidiva locale (tumori multicentrici, estesa componente di carcinoma in situ, incertezza sulla negatività dei margini chirurgici, giovani). Infatti «al momento i dati a disposizione non sono sufficienti per considerare il trattamento combinato come standard per tutte le pazienti», precisa Conte, «sicuramente la radioterapia conferma la sua efficacia e bisogna fare di tutto per evitare liste di attesa troppo prolungate».

Il tumore al seno è stato al centro delle sessioni di lavoro. In particolare lo studio di fase III Bolero-2, dimostra che l'everolimus, associato alla terapia ormonale, riduce del 57% il rischio di progressione della patologia rispetto alla sola terapia ormonale, raddop-

piato la sopravvivenza libera da malattia, ovvero il tempo che si vive senza mostrare segni evidenti della massa neoplastica. Bolero-2, trial randomizzato a doppio cieco, ha messo a confronto l'everolimus con l'exemestane rispetto al solo exemestane in 724 donne di 189 centri nel mondo con recettore positivo agli estrogeni (Er+) e recettore negativo Her2-. «Lo studio può rappresentare una nuova opzione terapeutica per le donne con tumore al seno avanzato in post-menopausa, che sono state precedentemente trattate con terapia ormonale», sottolinea José Baselga, dell'Harvard Medical School di Boston. Nel tumore al seno con il recettore positivo Her2+ invece la combinazione trastuzumab-emtansine (T-dm1) rispetto al trastuzumab più chemioterapia, trattamento standard in prima linea metastatica, dimostra una riduzione del 41% del rischio di peggioramento della patologia, un incremento di 5 mesi della mediana di sopravvivenza e minori effetti collaterali.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



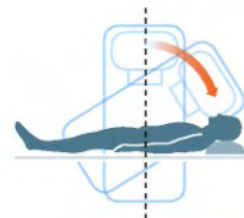
RADIOTERAPIA

Consiste nell'utilizzo di radiazioni ionizzanti per distruggere le cellule tumorali

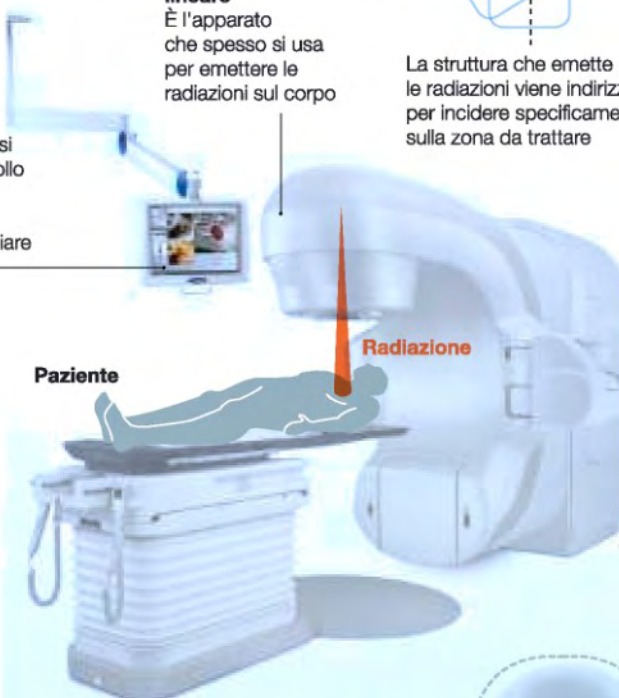
COME VIENE APPLICATA

Simulazione
Prima di iniziare, si effettua un controllo radiografico per delimitare l'area specifica da irradiare

Acceleratore lineare
È l'apparato che spesso si usa per emettere le radiazioni sul corpo



La struttura che emette le radiazioni viene indirizzata per incidere specificamente sulla zona da trattare



CHEMIOTERAPIA

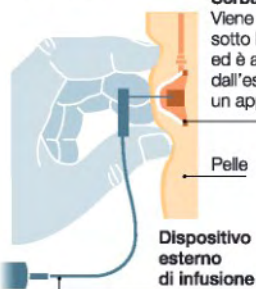
Consiste nella somministrazione di farmaci per distruggere le cellule tumorali

COME VIENE APPLICATA

a Via catetere venoso centrale
Per infusioni prolungate

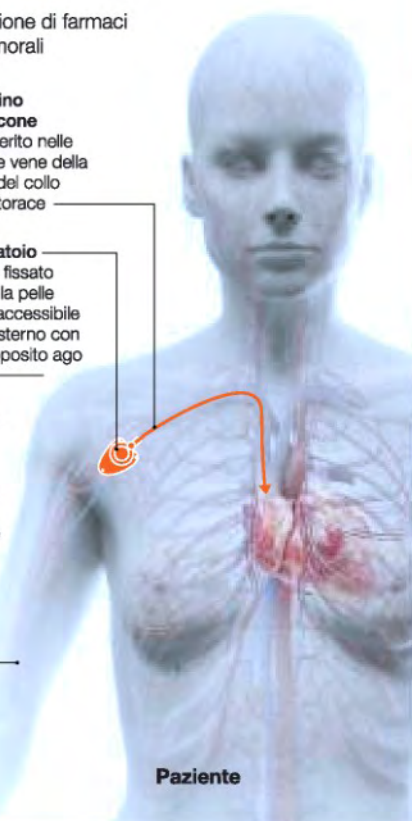
Tubicino di silicone
Va inserito nelle grosse vene della base del collo o del torace

Serbatoio
Viene fissato sotto la pelle ed è accessibile dall'esterno con un apposito ago



b Via endovenosa
È l'infusione in una vena, si usa di solito nei trattamenti brevi

c Altre vie
Più raramente avviene per via orale o locale: creme, iniezioni, infusioni in cavità o arterie



Paziente

Radiazione
Raggi X, fasci di elettroni o raggi gamma si indirizzano sulle cellule cancerogene per danneggiare il loro Dna

Isolamento
Le zone del corpo da non esporre alle radiazioni vengono coperte accuratamente con schermi di protezione



Cellule sane
Riescono a riparare i danni che possono avvenire sul loro Dna

Cellule tumorali
Non riescono a riparare i danni e muoiono più facilmente



Paziente

TERAPIA CONCOMITANTE CHEMIO-RADIOTERAPICA

Si esegue di solito per le seguenti neoplasie:

Tumori della cervice uterina localmente avanzati

Tumori della testa e collo localmente avanzati

Tumori del polmone localmente avanzati

Tumori del retto localmente avanzati

Tumori anali localmente avanzati

Tumori del pancreas operati con margini chirurgici infiltrati

Lo xantumolo, isoflavone presente nel luppolo, al centro di molte ricerche. Ma ovviamente i rischi derivanti dall'abuso di alcol non vanno dimenticati

Nel cuore della birra un presidio anti-tumori

ADRIANA ALBINI *

La birra è ricca di vitamine del gruppo B, di fibre e lieviti benefici per l'intestino, di maltodestrine con proprietà energizzanti e soprattutto di polifenoli antiossidanti naturali. Al centro delle ricerche lo xantumolo, un isoflavone presente nelle infiorescenze femminili del luppolo, la pianta che conferisce alla birra il gusto amarognolo. Lo xantumolo possiede azione antiossidante, anti radicali liberi ed è in grado di combattere le cellule che presentano un alterato equilibrio ossidoriduttivo, come quelle tumorali.

Lo xantumolo è attivo contro le cellule del tumore della prostata e dell'ovaio, è antileucemico e possiede proprietà antiangiogeniche, ovvero è in grado di "soffocare" i vasi dei tumori (ricerca di Nicoletta Ferrari, Istituto Tumori di Genova). Uno studio appena pubblicato (*Journal of Cell Biochemistry*) ha

dimostrato in modelli sperimentali che assumere xantumolo, o birra luppolata, può facilitare la guarigione delle ferite riducendo infiammazione, stress ossidativi e angiogenesi patologica. Un gruppo di studiosi portoghesi (su *Nutrition Research*) ha osservato che lo xantumolo potenzia l'ingresso del farmaco butirrato nelle cellule di tumore del colon e quindi favorisce la distruzione delle cellule tumorali impedendo la loro progressione. Altri flavonoidi, come il resveratrolo del vino rosso e la quercetina delle mele,

non sono invece in grado di cooperare col butirrato, confermando proprietà specifiche dell'"antibiotico" naturale della birra. Donne con diagnosi di tumore al seno che consumano abitualmente moderate quantità di birra (300 ml al giorno) non solo non aumentano le probabilità di sviluppare recidive rispetto alle donne che non ne bevono, ma addirittura mostrano parametri di salute legati a un migliore aspettativa di vita (su *Cancer Epidemiology* e su *Plos Medicine*, ricerca di *Harvard Public Health* sulle over 55).

Le proprietà benefiche dello xantumolo non riguardano solo il campo oncologico. Grazie alla sua capacità di stimolare e promuovere la differenziazione delle cellule responsabili della formazione dell'osso (osteoblasti), questa molecola del luppolo potrebbe essere utile anche per contrastare l'osteoporosi. Studi epidemiologici segnalano anche effetti protettivi sul sistema cardiovascolare. In chi beve birra sono stati riscontrati aumenti nei livelli di vitamina B6 nel sangue. La vitamina B6 regola nell'organismo la produzione dell'omocisteina (sostanza ritenuta concausa dei problemi cardiaci). Piccole quantità di alcol (si parla di 350 ml di birra, un bicchierino di liquore o 118 ml di vino ma attenti) apportano benefici (metanalisi dell'Istituto canadese di sanità pubblica e sul *British Medical Journal*). Ma attenti, a causa del contenuto alcolico, le stesse moderate quantità, aumentano il rischio di cancerogenesi epatica e coloretale. In particolare va scoraggiato il crescente uso di alcolici assunti dagli adolescenti e giovani adulti.

* Responsabile ricerca oncologica Irccs Multimedica, Milano

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Per saperne di più**Gli incontri****L'OKTOBERFEST
SI SPOSTA A GENOVA**

Archiviato l'Oktoberfest di Monaco di Baviera, per la birra ci sono due appuntamenti a Genova: lungomare Canepa 155, dal 7 al 9 ottobre e poi, Oktoberfest italiano, in piazza della Vittoria, dal 13 al 23 www.degustatoribirra.it

Le analisi**COME UN "PIENO"
DI SILICIO**

Studi recenti hanno analizzato la presenza del silicio nella birra: elemento importantissimo per la salute delle ossa, dei denti, di unghie e capelli. La rivista *Journal of the Science of Food and Agriculture* ha analizzato un centinaio di birre diverse e ha stabilito che il contenuto medio di silicio delle birre varia da 6 fino a oltre 50 milligrammi per litro. Il fabbisogno giornaliero è 20-50 milligrammi.

La storia**LA LAGER DI BAVIERA
DA UN MIX DI LIEVITI**

Una delle pubblicazioni più importanti e prestigiose, il *Proceedings of the National Academy of Sciences- Usa* ha rivelato in questi giorni che un tipo particolare di lievito si spostò 500 anni fa assieme ad alcune popolazioni fino alla Baviera, percorrendo 7000 miglia per creare una fortunata e fortuita combinazione con un lievito preesistente e dare luogo alla fermentazione a freddo della birra lager, prodotta per la prima volta in Baviera nel XV secolo. Questo lievito antico e migratore si chiama "Saccharomyces eubayanus".

BENEFICI

Lo xantumolo avrebbe proprietà benefiche non solo in oncologia, ma anche nel contrasto dell'osteoporosi: aumentano infatti i livelli di vitamina B6 nel sangue.

XANTUMOLO

È un isoflavone del luppolo, pianta che rende la birra lievemente amara.

MALTO

Cereali (orzo, segale, avena) germinati in acqua e poi essiccati o torrefatti, lieviti, qualità diverse di luppolo e acqua. Il malto è il prodotto della trasformazione dei cereali.

QUANTITÀ

Nelle ricerche quando si parla di "moderate quantità" di birra si intendono circa 350 ml. al giorno.

FIBRE & CO.

La birra è ricca di vitamine del gruppo B di fibre e lieviti maltodestrine e polifenoli. Questi ultimi con effetti antiossidanti.

Dolore

In Italia legge inapplicata nella metà degli ospedali. Al congresso europeo si punta sulla genomica

Cure mirate e oppioidi, sono ancora troppi i ritardi

Per saperne di più

Il farmaco

UNA NUOVA ARMA E PIÙ TOLLERABILE

Arriva una nuova arma nella lotta contro il dolore cronico. Già presente in diversi Paesi europei, da ottobre è anche in Italia il tapentadolo: un farmaco con un innovativo profilo farmacologico che all'efficacia analgesica unisce una tollerabilità migliore rispetto agli oppioidi classici, soprattutto dal punto di vista gastrointestinale. Il nuovo medicinale dovrebbe aiutare anche a non abusare di antinfiammatori, abitudine scorretta ancora largamente diffusa. Il nuovo farmaco si è dimostrato particolarmente efficace in campo ortopedico. Il dolore cronico non oncologico colpisce soprattutto la fascia di età tra i 45 e i 65 anni, in gran parte dovuto a lombalgie e dolori articolari (artrosi ginocchia, mani, anche) *(al. mar.)*

Operazione dei Nas Ma nel vecchio continente esistono paesi molto arretrati

IRMA D'ARIA

Anche il dolore spacca in due l'Italia con il Nord che soffre meno rispetto al Centro e al Sud. È quanto emerge da un'indagine svolta dai Nas su 244 ospedali per fotografare lo stato di applicazione della legge sul dolore che ha semplificato la prescrizione degli oppioidi e obbligato gli ospedali a inserire in cartella clinica anche il

La campagna

SPONDILITE, UNO SPOT DA NON SOTTOVALUTARE

Al via la campagna Polaris dell'Associazione nazionale malati reumatici che quest'anno porta anche la firma di Giorgio Pasotti che ha ideato e girato lo spot sociale "L'uomo che non guarda le stelle". È la fotografia di chi soffre di spondilite anchilosante ed è invalidato al punto di non riuscire neppure ad alzare lo sguardo verso il cielo. «Spesso chi soffre di mal di schiena o dolore ai glutei sottovaluta questi sintomi che in alcuni casi potrebbero rappresentare i prodromi di una spondilite» avverte Gabriella Voltan, presidente dell'Anmar Info, www.spondilite.com 800910625 *(i.d'a.)*

Il centro

BAROLAT, IN ITALIA LA NEUROSTIMOLAZIONE

Trentacinque anni fa il neurochirurgo torinese Giancarlo Barolat aprì negli Usa un centro per la cura del dolore cronico diventato punto di riferimento in tutto il mondo. Ora la sede europea del centro è in Italia, ad Appiano Gentile (Como) dove è stato di recente inaugurato il Barolat Neuromodulation Institute Europe. Neurostimolazione perinervosa sottocutanea utilizzata per patologie algiche cranio-facciali, per cefalee, per dolori cervicali, lombari e sciatalgie, per patologie della pelvi e per tutte le sindromi cliniche complesse quali l'epilessia e il Parkinson www.barolateurope.com *(i.d'a.)*

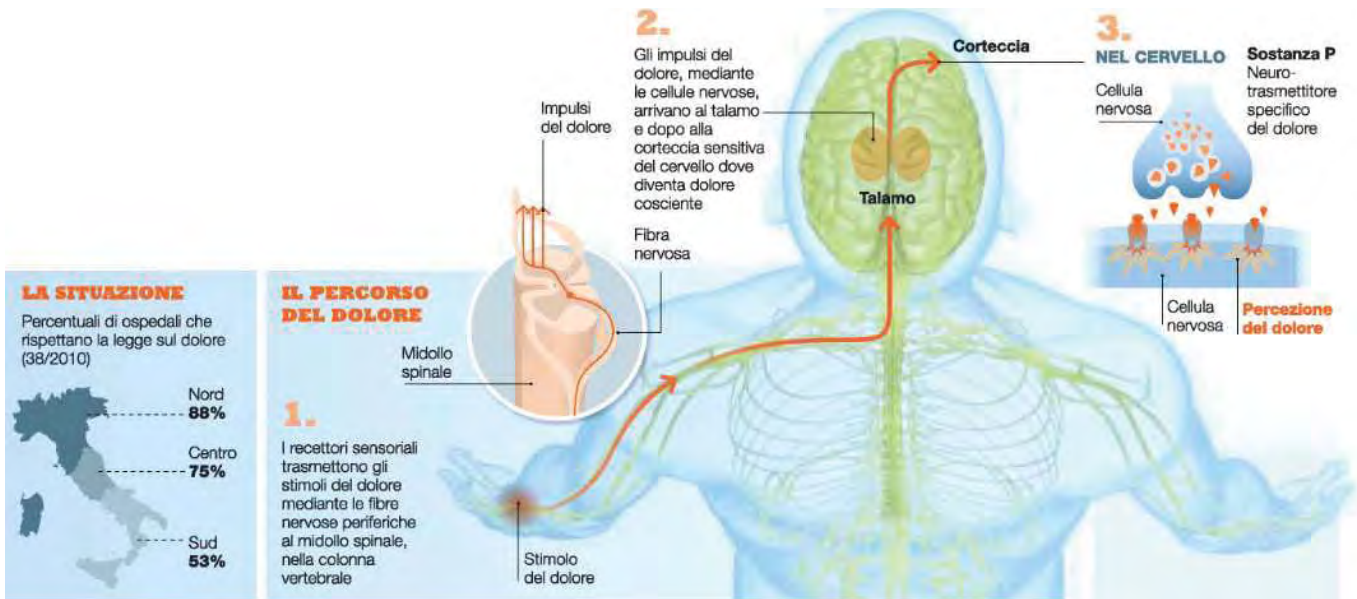
livello di dolore dei pazienti. A seguire le indicazioni della legge sono al Sud il 53% delle strutture, mentre va un po' meglio al centro (75%) e al Nord (88%). Non migliore la situazione per quanto riguarda la prescrizione degli oppioidi che in un anno hanno registrato solo il 7% di aumento, con il 68% di ricette al Nord, il 26% al Centro e il 6% al Sud. Differenze che riguardano anche l'Europa. Dall'ultimo congresso Efic, la Federazione europea delle associazioni per lo studio del dolore, è emerso che nei paesi dell'Europa orientale l'accesso alle terapie è ancora molto limitato e in alcuni casi non si dispone neppure della morfina. Per gli esperti interna-

zionali riuniti ad Amburgo, il futuro della terapia del dolore è la farmacogenetica con trattamenti sempre più personalizzati. «I geni» ha spiegato il professor Jörn Lötsch dell'Istituto di Farmacologia clinica presso l'università Goethe di Francoforte, «sono responsabili della produzione dei neurotrasmettitori che aumentano o inibiscono il dolore e anche del metabolismo e dell'assorbimento dei farmaci. Ecco perché alcune persone sono più sensibili al dolore rispetto ad altre». «La personalizzazione della terapia», racconta Caterina Aurilio, vice-presidente dell'associazione italiana studio del dolore (Aisd) «si sta focalizzando anche sul-

le differenze di genere. L'uomo beneficia della protezione del testosterone, mentre la donna è più esposta a causa di estrogeni e progesterone». L'individualizzazione della terapia passa anche attraverso la comprensione di come i pazienti metabolizzano i farmaci. «È importante sapere se il paziente è un metabolizzatore veloce o lento di un farmaco», spiega Stefano Coaccioli, direttore Clinica medica università di Perugia e presidente della Fondazione Procacci. «Un metabolizzatore veloce avrà bisogno di più

farmaco per avere lo stesso effetto biologico e viceversa». Tra le novità presentate all'Efic, le Linee Guida europee su dolore e depressione. «Il paziente con dolore diventa depresso per meccanismi biochimici e non perché si sente "sfortunato"» chiarisce Coaccioli. Sempre più numerose le evidenze scientifiche a favore delle terapie complementari prime tra tutte l'agopuntura che ha dimostrato di essere un ottimo analgesico; evidenze anche per la meditazione (Journal of Neuroscience: 80 minuti di meditazione bastano a ridurre il dolore).

© RIPRODUZIONE RISERVATA



INFOGRAFICA PAULLA SIMONETTI

Sperimentazione di Federsanità Anci e Nisan su 11 Asl e 750mila ricoveri di 8 Regioni

Costi standard, test in corsia

Boom per spese "comuni" e alberghiere - Tariffe Drg da rivedere

Dalla teoria alla pratica: dopo tante parole ecco le prime prove tecniche di costi standard, almeno nella loro traduzione in corsia. Con risultati a volte anche sorprendenti tra tariffe per i Drg sottostimate o sovrastimate e costi "extra" (spese alberghiere, pronto soccorso, percorsi ambulatoriali) in crescita costante rispetto al core business degli ospedali (farmaci, medici, personale ecc.). La sperimentazione sul campo è firmata da Federsanità Anci insieme al Nisan (Network italiano sanitario per la condivisione dei costi standard) che hanno messo sotto la lente 11 aziende sanitarie per 19 strutture, rappresentative di ben otto Regioni. Nel mirino 841 reparti, 750mila ricoveri e oltre 5 miliardi di volume di spesa nel periodo 2008-2009.

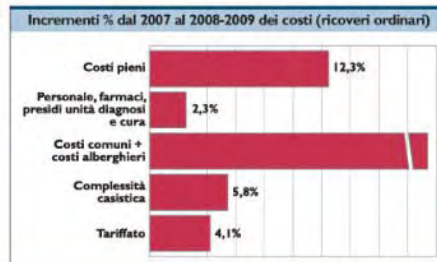
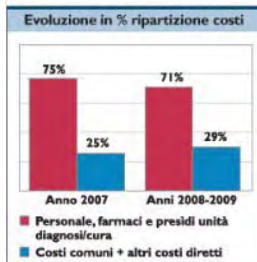
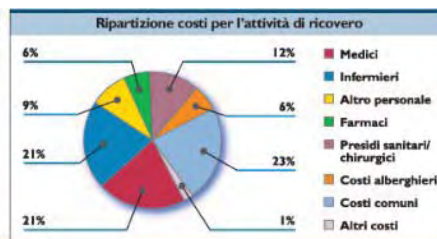
Lo studio è stato presentato venerdì scorso a Roma e utilizza un unico strumento di elaborazione dei costi (il «clinical care costing standard method») per determinare i costi standard in funzione del tipo di risultato (Drg, ricovero, disciplina) e delle risorse coinvolte (attività, fattori produttivi). Il metodo consente in buona sostanza a ogni struttura di determinare un costo di riferimento (standard appunto) per le prestazioni capace di far scoprire lì dove si possono nascondere sacche di spreco o di inefficacia. L'obiettivo è sempre quello alla base della filosofia del federalismo fiscale. E cioè: spendere meglio per spendere meno. Come? "Lavorando" sulla riduzione

dei costi comuni (Ps, ambulatorio ecc.) e alberghieri, magari inserendo una percentuale standard di costo (il 28% contro il 72% per personale, presidi, farmaci). Oggi questi costi sono esplosi in modo sorprendente raggiungendo il 29% dei costi complessivi: in tre anni - dal 2007 al 2009 - sono aumentati del 25% rispetto al 2,3% di aumento di costi per personale, farmaci e presidi delle unità di diagnosi e cura. Ma per Federsanità Anci e Nisan bisogna anche avviare una politica di benchmarking utilizzando il costo standard per Drg, tipo di ricovero, disciplina e per attività o fattore produttivo coinvolto. Infine rendendo il sistema tariffario più aderente al reale andamento dei costi, spostando almeno l'8% del tariffato complessivo da Drg sovrastimati a quelli più sottostimati, migliorando così l'allocatione delle risorse a disposizione.

Certo per fare un'operazione del genere c'è bisogno della volontà di agire su queste leve e anche della possibilità di avere a disposizione i dati che servono. Un fatto, quest'ultimo, impossibile a esempio nelle aziende sanitarie che ancora non hanno adottato una contabilità analitica. Federsanità Anci comunque ha deciso, con questo test dei costi standard, di gettare il sasso nello stagno per dare l'opportunità alle strutture sanitarie di imboccare finalmente la strada dell'efficienza.

Mar.B.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Cardiochirurgia/neurochirurgia	-54%
Cardiologia	-20%
Ematologia/oncologia	-30%
Ortopedia	-27%
Ostetrica ginecologia	-31%
Pediatria	-92%
Rianimazione	-154%
Altre chirurgie	-28%
Altre medicine	-42%
Media totale	-38%

Tipologia di Drg	% attivo/passivo
Out - 542 - Tracheostomia con ventilazione meccanica senza interventi chirurgici maggiori	-215
Ord - 373 - Parto vaginale	-75
Ord - 543 - Craniotomia con impianto di dispositivo magg.	-157
Dh - 39 - Interventi cristallino	41
Dh - 104 - Linfomi e leucemie non acute senza cc	-104
Ord - 247 - Trapianti cutanei e sbrigliamento ferite	22
Dh - 234 - Altri interventi sistema muscolo-scheletrico senza cc	58



DOPO L'INDAGINE DEI NAS PARLA GUIDO FANELLI (MINISTERO SALUTE)

«La lotta al dolore tra gli obiettivi dei Dg»

«Il lavoro dei Nas è stato prezioso e serve comunque a far capire quanto non bisogna abbassare la guardia sulla lotta al dolore, i dati che abbiamo in possesso al ministero della Salute ci fanno comunque essere ottimisti». **Guido Fanelli**, presidente della Commissione terapia del dolore e cure palliative del ministero della Salute, non si ferma ai risultati delle indagini dei Nuclei antisofisticazioni volute dalla Commissione d'inchiesta sul Ssn del Senato (si vedano le anticipazioni pubblicate su «Il Sole-24 Ore Sanità» n. 36/2011) che ha messo sotto la lente 244 strutture ospedaliere in tutta Italia per sapere a che punto è l'applicazione della legge sul dolore: «Al ministero abbiamo un cruscotto, operativo dal 24 giugno scorso, che ci consente praticamente in tempo reale grazie all'analisi delle schede di dimissione ospedaliere di sapere come si comportano le singole strutture nella lotta al dolore e posso dire - spiega Fanelli - che dopo una prima fase in cui la legge è stata poco applicata c'è stato poi un bel balzo in avanti».

Le indagini dei Nas hanno messo in luce un Paese diviso sull'applicazione della legge 38/2010 sul dolore: con il Nord quasi a regime, il Centro Italia che insegue e il Sud che è ancora molto in ritardo. «I dati che abbiamo in possesso confermano almeno in parte il fatto che in alcune aree del Paese c'è un po' di ritardo, ma anche che molto è stato fatto». Tra gli esempi il presidente della commissione terapia del dolore e cure palliative del ministero cita proprio il caso degli oppioidi: «Ci sono stati

grandi passi in avanti nei consumi e tra l'altro l'ingresso sul mercato in questi ultimi mesi di tre importanti farmaci per la cura del dolore intenso episodico sta contribuendo a questo aumento importante». Ma di chi è la colpa dei ritardi soprattutto concentrati nel Sud Italia? «Credo che buona parte delle responsabilità siano in capo ai manager degli ospedali che non solo sono obbligati a rispettare la legge, ma anche ad adeguarsi alle linee guida applicative che abbiamo fatto approvare in Conferenza Stato-Regioni a dicembre del 2010». Ma come si può convincerli a introdurre tutte quelle misure - dalla misurazione del dolore in cartella clinica all'attivazione del progetto ospedale senza dolore - che sono previste dalla legge? «Credo che sarebbe molto utile seguire l'esempio di alcune Regioni, come il Veneto e l'Emilia Romagna, che hanno deciso di fissare tra gli obiettivi dei direttori generali, su cui poi vengono valutati, proprio il rispetto della legge 38 sul dolore».

«I fondi ci sono, ma poche richieste»

Per Fanelli, infine, non bisogna neanche puntare il dito contro i pochi fondi a disposizione: «Gli obiettivi del piano sanitario hanno messo a disposizione per quest'anno ben 100 milioni per progetti formativi sul dolore», spiega Fanelli che aggiunge: «Lo sa quanti progetti sono arrivati al ministero? Solo cinque. Quindi invece di lamentarsi dei fondi credo che tutti quanti abbiano il dovere di darsi da fare per applicare questa legge così all'avanguardia».

Marzio Bartoloni

© RIPRODUZIONE RISERVATA



RIFORME

Rivoluzione specializzandi

L'omnibus di Fazio al giro di boa - Stop per i dentisti

Primo via libera la settimana scorsa a Montecitorio per il Ddl omnibus del **ministro della Salute, Ferruccio Fazio**, su sperimentazioni cliniche e riforma degli Ordini delle professioni sanitarie. Approvata la norma che consente l'utilizzo

degli specializzandi nelle attività assistenziali svolte dalle strutture del Ssn, ma senza diritto all'assunzione. Ma per gli odontoiatri sfuma l'ipotesi di un Ordine autonomo.

A PAG. 12

Montecitorio licenzia per il Senato l'omnibus di Fazio: passa la norma sui giovani dottori

Specializzandi non dipendenti

Dentisti senza Ordine - Direttori degli Irccs doppiolavoristi a casa

Specializzandi al lavoro in corsia ma senza rapporto di dipendenza. Odontoiatri senza ordine. Professionisti fedeli ai protocolli Ssn esenti da sanzioni. E direttori degli Irccs "doppiolavoristi" ma solo a casa propria. Tra tagli, ritagli e aggiunte il Ddl "Omnibus" del **ministro della Salute Fazio** ha festeggiato la settimana scorsa alla Camera il primo giro di boa, ottenendo il via libera dell'assemblea di Montecitorio per approdare ora all'esame di Palazzo Madama. Numerose le limature, le aggiunte e le vittime eccellenti a metà iter nell'ambito del provvedimento che tocca numerosi nodi della normativa di settore a partire dalla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche e dalla riforma degli Ordini

delle professioni sanitarie. Tra le "sparizioni" merita d'essere segnalata la cancellazione della norma che sanciva la nascita dell'Ordine degli odontoiatri, approvata con il parere contrario del Governo, le norme sui nuovi servizi in farmacia eliminati dal provvedimento per evitare sovrapposizioni e intralci al ben più articolato riordino già in itinere al Senato. Tra le novità a tener banco è ancora l'emendamento che sancisce l'approdo degli specializzandi ammessi all'ultimo biennio di corso nei ranghi "provvisori" del Ssn. La versione finale dell'emendamento - più volte riformulato e boicottato dai sindacati medici - prevede che i giovani dottori potranno svolgere attività assistenziale coerente con l'ordinamento didattico del corso scelto nelle corsie delle strutture pubbliche senza

che ciò configuri in alcun modo un diritto d'accesso alla dipendenza e senza compensi di sorta salvo quanto già previsto dallo status di specialista in formazione. Smussate con una soluzione salomonica anche le contrapposizioni in merito alla libera professione dei direttori degli Irccs che avranno diritto di svolgerla ma solo all'interno delle strutture d'appartenenza. Introdotta di peso al capitolo dei trials la medicina di genere. Aggiornato anche il capitolo relativo al rischio clinico. La principale novità - introdotta al capitolo relativo alla riforma degli Ordini - riguarda lo scudo offerto al medico che si attiene a linee guida o protocolli terapeutici forniti dal Ssn ai dipendenti: non potrà subire san-

zioni disciplinari per la condotta professionale azioni da essi ispirate. Cancellato invece il segreto professionale e d'ufficio sugli eventi avversi nell'ambito delle procedure di controllo che le strutture sanitarie saranno tenute ad adottare su linee guida dettate dalla Salute. Tra le new entry, infine, un articolo dedicato alla risonanza magnetica: l'installazione delle apparecchiature dovrà essere autorizzata dalle Regioni e direttamente dalla Salute per campi magnetici superiori a 4 tesla. Le grandi apparecchiature potranno essere installate solo nei grandi centri ricerca, su richiesta motivata e con autorizzazione a tempo, rinnovabile. E la Salute dovrà comunque vigilare sulla sicurezza d'uso.

S.Tod.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



La sintesi delle misure

Sperimentazione clinica. Il Governo è delegato a riordinare nell'arco di nove mesi le norme di settore prevedendo tra l'altro una consistente riduzione del numero dei comitati etici; l'individuazione dei requisiti per i centri autorizzati alle sperimentazioni (dalla fase 0 alla fase 4); modalità di sostegno e ottimizzazione dei centri di fase 0 e I su pazienti e volontari sani, prevedendo che siano equamente spartiti tra i due generi; semplificazione amministrativa e informatizzazione dell'iter procedurale per la presentazione delle domande; revisione del sistema di notifica su reazioni ed eventi avversi. Prevista anche la definizione di procedure di valutazione e autorizzazione dei trials, l'individuazione dei percorsi formativi per la conduzione, gestione e partecipazione agli studi, la determinazione delle sanzioni per le eventuali violazioni.

Apparecchiature a risonanza magnetica. La loro installazione deve essere autorizzata dalla Regione (fino a campi magnetici pari a 4 Tesla) o dalla Salute per valori maggiori: in quest'ultimo caso potranno essere installate solo presso i grandi complessi di ricerca e studio ad alto livello scientifico, su domanda motivata a fonte della quale verrà concessa una autorizzazione quinquennale rinnovabile. La Salute dovrà disciplinare le modalità di gestione specie per la sicurezza d'uso.

Ricerca sanitaria. Nell'ambito degli stanziamenti per la ricerca finalizzata una quota del 10% sarà destinata ai progetti dei ricercatori under 40.

Esclusiva per i direttori scientifici degli Irccs. Il rapporto di lavoro esclusivo dei direttori scientifici degli Irccs è compatibile con l'incarico di direzione di struttura complessa e con la libera professione a patto che entrambe siano svolte nell'ambito della stessa struttura di appartenenza. Se il direttore scientifico è anche direttore di struttura lo stipendio complessivo non potrà superare di oltre il 20% lo stipendio più favorevole. Modalità attuative e trattamento economico complessivo sono disciplinati con Regolamento Salute-Economia.

Impignorabilità dei fondi per la ricerca. È vietato il sequestro o il pignoramento dei fondi destinati alla ricerca sanitaria. Gli atti di sequestro e pignoramento già in essere sono nulli e la nullità è rilevabile d'ufficio.

Istituto nazionale malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma. Si prevede il potenziamento della struttura cui sono destinati

45 milioni per realizzare la messa a regime dell'Unità di alto isolamento.

Riforma degli Ordini. Il Governo è delegato ad emanare la riforma degli Ordini dei Medici e Chirurghi, Veterinari e Farmacisti. Previste anche norme specifiche in materia di deontologia ed Ecm, includendo i crediti acquisiti e riconosciuti all'estero. Introdotta la non sanzionabilità disciplinare del professionista attenutosi a guideline e protocolli disposti dal Ssn.

Biologi e psicologi. Le due categorie professionali sono ricomprese tra le professioni sanitarie. I biologi sono sottoposti alla vigilanza della Salute.

Abusivismo. È resa obbligatoria la confisca degli strumenti utilizzati per commettere reato

Sicurezza delle cure. Le strutture sanitarie adottano sistemi di gestione ad hoc degli eventi avversi e dei quasi eventi su guideline nazionali della Salute. Sparisce il segreto professionale e d'ufficio sugli eventi avversi. Le assicurazioni sono tenute ad accettare le proposte per l'assicurazione dei rischi derivanti dall'esercizio della professione medica

Termalismo. Prevista una delega (entro 180 giorni) per il riordino delle attività idrotermali con un Testa unico

Specializzandi. Previsto l'inserimento degli specializzandi ammessi all'ultimo biennio del corso nelle aziende del Ssn con graduale assunzione delle responsabilità assistenziali su base volontaria e senza che si instauri rapporto di dipendenza

Dirigenza odontoiatri Ssn. Per accedervi non servirà il diploma di specializzazione, ma basterà la laurea in odontoiatria

Comparaggio medici-farmacie. Previste sanzioni da un minimo di 20mila fino a un massimo di 100mila euro

Sanità elettronica. Disciplinato a livello nazionale l'istituto del fascicolo sanitario elettronico istituito dalle Regioni, nel rispetto della normativa di protezione dei dati personali

Assistenza on line. Prevista l'implementazione di telemedicina e teleconsulto su tutto il territorio nazionale

Registri patologia. Sono istituiti sistemi di sorveglianza e registri per patologia e di impianti protesici ai fini scientifici ed epidemiologici

REVISIONE DELL'URGENZA E CONTINUITÀ DI CURA

Emergenza, il riordino ai primi passi

Sì è insediato mercoledì scorso il Comitato tecnico voluto dal **ministro della Salute** per mettere mano al riordino dell'emergenza, puntando alla massima interazione tra ospedale e territorio e alla valorizzazione dei professionisti, medici di continuità assistenziale, capaci di "intercettare" le urgenze più lievi prima che arrivino in pronto soccorso.

Un passo dovuto, come ha spiegato il **ministro della Salute Ferruccio Fazio**, che ha presieduto a Roma la prima riunione di esperti: «A seguito dell'indagine del Senato sull'emergenza-urgenza in Italia (v. Il Sole-24Ore Sanità n. 15/2011, ndr) abbiamo deciso di metter mano alla questione. C'è grande convergenza tra esperti, rappresentanti delle Regioni, sindacati dei medici, per arrivare entro la fine dell'anno a una proposta in Conferenza Stato-Regioni».

I tecnici cominceranno a ra-

gionare a partire da un testo-base, già passato al vaglio della Stato-Regioni (si veda Il Sole-24 Ore Sanità n. 27/2011) e che già nel titolo indica l'obiettivo: "Continuità delle cure in un sistema integrato: modelli organizzativi 118 e continuità assistenziale". Il documento mira a «sviluppare nuovi percorsi organizzativi integrati con l'obiettivo di ridurre gli accessi impropri, razionalizzare le risorse sul territorio e rispondere con maggiore efficacia al bisogno di salute della popolazione».

Primo passaggio, in un'ottica di rete, è l'integrazione del servizio di continuità assistenziale con il 118, così da intercettare preventivamente i codici bianchi e verdi e da inviarli, quando possibile, ai servizi distrettuali (medicina generale, assistenza domiciliare, specialistica ambulatoriale, farmacia), assicurando al cittadino continuità dell'assistenza.

Tre i possibili modelli ventitré nel documento, cui le Regioni potranno ispirarsi per mettere in piedi, teoricamente entro 60 giorni dall'approvazione in Stato-Regioni, progetti finanziabili con gli obiettivi di piano: il primo prevede l'istituzione di un'area dedicata all'attività delle ex guardie mediche nell'ambito delle centrali operative 118, con un numero di medici proporzionale al carico di lavoro; il secondo, valido soprattutto nelle aree metropolitane, prevede centrali di ascolto autonome della continuità assistenziale esterne alle C.o. 118; il terzo schema contempla l'istituzione di un call center di secondo livello con funzione di filtro, costituito da operatori non sanitari, su cui possono confluire sia le chiamate indirizzate alla c.a. sia quelle destinate al servizio 118.

B.Gob.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Sangue: requisiti di qualità nei centri ed emoderivati autorizzati dall'Aifa

Due decreti della Salute inviati al parere della Stato-Regioni parlano chiaro: i centri di lavorazione del sangue dovranno avere precisi requisiti di qualità per essere autorizzati e gli emoderivati potranno essere messi in commercio solo dopo l'autorizzazione dell'Aifa come accade per i farmaci. (Servizio a pag. 6)

All'esame della Stato-Regioni i decreti sull'Aic per gli emoderivati e la selezione dei centri

Sangue italiano col patentino

Una normativa ponte fino al 2014 in attuazione del milleproroghe

Disciplina ad hoc per l'autoctono

Il sangue italiano diventa sempre più **farmaco** e si affida alla regia dell'Istituto superiore di sanità, dell'Aifa e del Centro nazionale sangue per ottenere il patentino che abilita alla produzione e commercializzazione degli emoderivati realizzati a partire dalle donazioni nazionali e opportunamente dotati di Aic.

Mentre per i centri lavorazione e frazionamento è tempo di procurarsi le credenziali che abilitano alla stipula delle convenzioni con le Regioni per la lavorazione del plasma autoctono.

Le novità sono contenute nei due decreti trasmessi dalla Salute al parere della Stato-Regioni dopo aver superato l'8 settembre il vaglio all'esame della Consulta permanente tecnica per il sistema trasfusionale, istituita dalla legge nazionale di settore.

Dopo l'istituzione dell'albo dei valutatori che dovranno obbligatoriamente essere inseriti nei team regionali addetti alle verifiche sulle attività di settore - cui ha provveduto il Dm del 26 maggio - i due nuovi decreti provvedimenti completano l'attuazione della normativa ponte prevista dal decreto "milleproroghe" (legge 10/2011) che ha procrastinato al dicembre 2014 l'attuazione dell'Accordo Stato-Regioni

del 16 dicembre 2010 sui requisiti minimi e sulle verifiche periodiche dei servizi trasfusioneali.

Lavorazione a regola d'arte. Semplici e tassativi i requisiti previsti per centri e aziende di frazionamento e produzione di emoderivati che aspirano a entrare nella rosa dei potenziali partner delle Regioni.

I candidati avranno un mese di tempo per presentare domanda alla Salute documentando - sotto la responsabilità del legale rappresentante dell'azienda - il possesso dei requisiti fissati dal decreto. In particolare bisognerà dimostrare di possedere adeguate dimensioni industriali, un ciclo lavorativo ad avanzata tecnologia, stabilimenti rispettosi delle norme nazionali ed europee, il possesso dell'autorizzazione alla commercializzazione in Italia dei **farmaci** emoderivati, nonché il processo di frazionamento in stabilimenti ubicati in Paesi Ue dove il sangue non è ceduto a fini di lucro e lavorato in regime di libero mercato. Alle verifiche provvedono Aifa, Salute e Cns per quanto di competenza nell'arco di 90 giorni: l'esito dell'esame sarà vincolante per l'inserimento nell'elenco dei centri accreditati che sarà approvato con decreto della Salute.

Aic nazionale per l'emoderivato.

Dedicato interamente alla sicurezza e bontà degli emoderivati prodotti con plasma nazionale il secondo decreto approvato sui banchi delle Regioni, in cui si prevede la concessione di una Aic da parte dell'Aifa analogamente a quanto accade per tutti gli altri prodotti **farmaceutici** e il controllo di Stato sui lotti da parte dell'Iss. I relativi dossier dovranno documentare qualità e sicurezza della materia prima utilizzata anche in relazione a specifiche linee guida prodotte dal Centro nazionale sangue sulla raccolta di informazioni relative alle caratteristiche del plasma nazionale. L'Aic è subordinata al parere che il Cns formulerà anche avvalendosi di sinergie con l'Iss entro 90 giorni dalla richiesta pervenuta dall'Aifa: le aziende produttrici sono tenute ad aggiornare la relativa documentazione con cadenza annuale. Le aziende già titolari di convenzioni con le Regioni dovranno mettersi in regola entro nove mesi.

Le eventuali eccedenze rispetto al fabbisogno regionale o nazionale potranno essere esportate o cedute ma non a fini di lucro, solo col recupero dei costi di produzione e a patto di poter esibire in dogana l'attestazione del Cns sul possesso da parte degli emoderivati dei requisiti previsti.

Sara Todaro

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Le garanzie sul plasma

Origine del plasma

- Informazioni sui servizi trasfusionali e unità di raccolta del sangue/plasma
- Ispezioni e autorizzazioni dei servizi trasfusionali e unità di raccolta
- Dati epidemiologici sulle infezioni trasmissibili per via ematica
- Informazioni sui laboratori in cui si eseguono i controlli sulle donazioni e sui «plasma pool»
- Ispezioni e autorizzazioni dei laboratori che eseguono i controlli analitici sulle donazioni e sui «plasma pool»
- Criteri di selezione/esclusione dei donatori di sangue/plasma
- Sistema operante che consente di individuare il percorso di ogni donazione dal servizio trasfusionale fino ai prodotti finiti e viceversa

Qualità e sicurezza del plasma

- Conformità alle monografie della Farmacopea europea
- Controlli sulle donazioni di sangue/plasma e sulle miscele per individuare agenti infettivi, con relative informazioni sulla metodica di analisi e, in caso di «plasma pool», dati di convalida dei test utilizzati
- Caratteristiche tecniche delle sacche di raccolta del sangue e plasma, con relative informazioni sulle soluzioni anticoagulanti impiegate
- Condizioni di conservazione e di trasporto del plasma
- Procedure relative alla tenuta dell'inventario e/o al periodo di quarantena
- Caratterizzazione del «plasma pool»
- Sistema operante tra il fabbricante di medicinali derivati dal plasma e/o chi fraziona/lavora il plasma da un lato, e i centri stabilimenti di raccolta e analisi del sangue/plasma dall'altro, che definisce le condizioni delle reciproche interazioni e le specificazioni stabilite

La certificazione dei centri di lavorazione degli emoderivati

Dimensioni industriali

I requisiti richiesti riguardano tutte le fasi - pre-lavorazione, trasformazione e distribuzione - e dovranno essere specificati e attestati sotto la propria responsabilità dal legale rappresentante dell'azienda per ciascuna di esse in termini quantitativi e qualitativi e in rapporto alla produzione regionale e nazionale di plasma

- pre-lavorazione:** aziende e centri dovranno dimostrare la capacità di ritiro, stoccaggio e trasferimento del plasma nazionale conferito nell'impianto di lavorazione
- fase di trasformazione:** aziende e centri dovranno dimostrare la capacità di garantire processi di lavorazione del plasma nazionale che evitino il suo mescolamento con plasma di altra origine, adeguatamente documentata. In particolare dovranno essere soddisfatti i seguenti sei punti:
 - specifico impianto utilizzato per la lavorazione;
 - descrizione delle diverse tipologie di plasma immesse in lavorazione sulle apparecchiature e sugli impianti;
 - strategia di sicurezza adottata al fine di minimizzare i rischi derivanti da agenti infettivi e da agenti infettivi emergenti;
 - aspetti di riduzione virale e/o controlli per gli agenti infettivi o surrogati;
 - capacità di riduzione virale del processo di produzione;
 - rischi di contaminazione crociata fra i lotti di produzione
- fase di distribuzione:** aziende e centri dovranno dimostrare la propria capacità di stoccaggio e di consegna/spedizione dei prodotti finiti

Ciclo lavorativo ad avanzata tecnologia

Il possesso del requisito dovrà essere attestato, sotto la propria

responsabilità, dal legale rappresentante dell'azienda

Processo di frazionamento del plasma effettuato in stabilimenti ubicati in Paesi Ue in cui il plasma raccolto non sia oggetto di cessione a fini di lucro e sia lavorato in regime di libero mercato compatibile con l'ordinamento comunitario

Il legale rappresentante dell'azienda è tenuto a dichiarare:

- l'ubicazione (città e Paese) dello/degli stabilimento/i nel/i quale/i l'azienda intende effettuare il frazionamento del plasma nazionale;
- che, nel Paese ove ha sede ciascuno stabilimento, di cui al precedente punto 1, il plasma raccolto non è oggetto di cessione a fini di lucro ed è lavorato in regime di libero mercato compatibile con l'ordinamento comunitario

Autorizzazione all'immissione in commercio in Italia dei farmaci emoderivati

Il legale rappresentante dell'azienda è tenuto a fornire la lista delle autorizzazioni all'immissione in commercio (Aic) in Italia di farmaci emoderivati, specificando per ognuna di esse la tipologia della procedura di registrazione

Idoneità degli stabilimenti alla lavorazione secondo le vigenti norme nazionali ed europee

Il possesso di tale requisito è attestato dalla presentazione dell'Autorizzazione alla produzione e dell'ultimo certificato Gmp (good manufacturing practice) validi, rilasciati dall'Autorità competente del/i Paese/i dell'Unione europea ove sono ubicati gli stabilimenti utilizzati per la produzione dei medicinali emoderivati da plasma nazionale

I riferimenti normativi in materia di attività trasfusionali

Dlgs 219/2005

(Disciplina delle attività trasfusionali e della produzione di emoderivati)

Prevede la promozione del Lea trasfusionali con uno o più accordi Governo-Regioni anche attraverso la qualificazione dei servizi trasfusionali, confermandone la natura di struttura pubblica, l'omogeneizzazione e la standardizzazione di organizzazione e procedure. Affida ad appositi accordi Governo-Regioni anche il periodico aggiornamento dei requisiti minimi e affida al Centro nazionale l'attività di formazione per l'attività di vigilanza, controllo e accreditamento, di competenza delle Regioni

Dlgs 261/2007

(Revisione del Dlgs 191/2005 di attuazione della direttiva 2002/98/Ce Norme di qualità e di sicurezza per la raccolta e trattamento del sangue)

Riporta le definizioni di "servizio trasfusionale" e "unità di raccolta"; individua le competenze in materia dei ministeri della Salute e della Difesa, del Centro nazionale sangue e delle Regioni sul rispetto dei requisiti dei servizi trasfusionali; regolamento autorizzazione, ispezioni e controlli sui servizi trasfusionali da parte di Regioni e Pa

Legge comunitaria 2009

(Legge n. 96 del 4 giugno 2010 - articolo 40 - Recepimento delle direttive 2005/182/Ce e 2001/83/Ce, in materia di emoderivati)

Ha stabilito che il plasma raccolto in Paesi esteri e i relativi intermedi,

destinati alla produzione di medicinali emoderivati, devono rispondere ai requisiti previsti dalla vigente farmacopea europea e alle direttive europee applicabili. Ha inoltre previsto che sono comunque ammessi alla lavorazione per la produzione di medicinali emoderivati da commercializzare al di fuori dell'Unione europea il plasma e i relativi intermedi provenienti dai centri di raccolta e produzione di Paesi terzi. L'articolo 40 ha stabilito inoltre che ai fini della stipula delle convenzioni regionali per la lavorazione del sangue raccolto in Italia i centri e le aziende di frazionamento e di produzione di emoderivati devono essere dotati di adeguate dimensioni, disporre di avanzata tecnologia e avere gli stabilimenti idonei a effettuare il processo di frazionamento ubicati nei Paesi dell'Unione europea in cui il plasma raccolto non è oggetto di cessione a fini di lucro ed è lavorato in un regime di libero mercato compatibile con l'ordinamento comunitario. I suddetti centri e aziende devono produrre i farmaci emoderivati dotati dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia.

Accordo Governo-Regioni del 16 dicembre 2010

(Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e sul modello per le visite di verifica)

Risponde all'urgenza "inderogabile" di conformare le attività trasfusionali alle norme nazionali di recepimento delle direttive comunitarie in

materia registrando l'impegno di Regioni e Pa a recepire entro 6 mesi i requisiti strutturali minimi e il modello per le visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e a completare le visite di verifica entro 36 mesi dalla disponibilità dell'elenco dei valutatori

Proroga termini 2010

(DI 225/2010 convertito nella legge 10/2011 del 26 febbraio 2011, n. 10 articolo 2, comma 1-sexies)

Proroga al 31 dicembre 2014 la scadenza ultima per l'entrata in vigore delle disposizioni di cui all'Accordo Governo-Regioni del 16/12/2010 e nel frattempo attua l'articolo 40 della Legge Comunitaria 2009 prevedendo l'emanazione da parte della Salute dei decreti relativi a:

- istituzione dell'elenco nazionale dei valutatori per il sistema trasfusionale, affidandone la tenuta al Centro nazionale sangue (l'albo è stato istituito con il Dm 26 maggio 2011);
- definizione delle modalità per la presentazione da parte degli interessati e per la valutazione, da parte dell'Aifa, delle domande di inserimento tra i centri e le aziende autorizzati alla stipula delle convenzioni;
- disciplina delle modalità attraverso le quali l'Aifa assicura l'immissione in commercio degli emoderivati prodotti da plasma raccolto sul territorio nazionale nonché l'esportazione del medesimo per la lavorazione in Paesi comunitari e l'Istituto superiore di sanità assicura il relativo controllo di stato

A PAG. 8

Farmaceutica

L'appello di Farindustria per garantire sostenibilità: fare squadra stabilizza il sistema

La ricetta del presidente **Farindustria**, **Massimo Scaccabarozzi**, per fronteggiare la crisi

«Sostenibilità vo cercando»

Trasparenza sui conti - Bisogna fare filiera - Partnership con le parti sociali

Trovare soluzioni anti-pay back al 35 per cento entro fine anno. I trial ospedalieri pagati dalle aziende valgono seicento milioni l'anno

L'assunzione di responsabilità di fronte alla manovra di luglio che pretende altri 800 milioni dalle casse delle imprese. Il bisogno pressante di misure strutturali che garantiscano la sostenibilità del sistema sanitario nel suo complesso. La voglia di trasparenza sui conti dell'ospedaliera. E l'appello a fare una buona volta e sul serio "filiera e fronte comune" in difesa del bene **farmaco** che accomuna aziende produttrici, distributori e farmacisti. È un'agenda a tutto campo quella che il presidente Farindustria, **Massimo Scaccabarozzi**, ha illustrato alla stampa di settore quando erano appena stati resi noti i dati del monitoraggio Aifa sui trend della **farmaceutica** pubblica nel primo semestre 2011 e su un probabile buco a sorpresa della territoriale 2010 per un totale di 100 milioni da ripianare a carico delle imprese (v. *Il Sole-24 Ore Sanità* n. 36/2011).

Con una deadline per quanto riguarda le soluzioni da individuare al

tavolo con Governo e Regioni che non ammette deroghe: per evitare quel 35% di pay back che scatterebbe a giugno 2012 in caso di extratetto sull'ospedaliera le soluzioni «vanno trovate entro fine anno. Dopo sarebbe troppo tardi». E con un rimpianto: «Neanche il 35% sarà sufficiente: perché non responsabilizza nessuno. E in più nessuno ricorda quello 0,7% che è stato sottratto al tetto complessivo della **farmaceutica** (sceso dal 16,4% al 15,7% del Fsn) per il terremoto dell'Abruzzo: senso di responsabilità va bene, ma a terremoto finito dovevano restituircelo. Finita l'emergenza la copertura di casa dovrebbe esserci».

Prioritario per **Scaccabarozzi** individuare un percorso che non si traduca ancora una volta in un sacrificio a fondo perduto. «La Sanità pesa sul Pil per il 7%, la ricerca per il 5% - dice - la spirale della crisi rende necessarie misure per la crescita e non solo per il bilancio della finanza pubblica. Si parla da più parti di sostenibilità: di crescita e penso che nessuno meglio delle If possa rappresentare la sintesi di queste due cose: abbiamo la spesa pro capite più bassa d'Europa, abbiamo i

prezzi più bassi, abbiamo un'incidenza su Pil stabile da anni all'1,1%. Ma la manovra di luglio ci ha portato a sorpresa l'ennesima richiesta di un sacrificio economico importante. Anche stavolta abbiamo giocato con un forte senso di responsabilità, pur essendo chiamati a ripianare un tetto che è solo nominale, fissato al 2,4%

quando la spesa era già al 3,8%, e a pagare un miliardo per dei prodotti che abbiamo comunque fornito e che comunque non ci sono ancora stati pagati. Ma la fiducia non è a tempo indeterminato. E forse le imprese sarebbero più disponibili a contribuire allo stesso modo se quei soldi fossero investiti puntando sulla crescita, sulle infrastrutture che servono a rendere sostenibile da un punto di vista organizzativo e strutturale il sistema sanitario».

"Sostenibilità", è il concetto che ricorre con maggior frequenza nelle riflessioni a voce alta del presidente Farindustria. «L'unica responsabilità nella mancata sostenibilità che possono attribuirci - ironizza - è che abbiamo contribuito ad allungare tanto la vita degli italiani da porre un problema alla previdenza: e questa è una responsabilità che siamo ben lieti di assumerci. Ma diamo un contributo importante anche alla crescita». E snocciola i dati: «Abbiamo livelli di export del 60% con punte superiori anche all'80% e sosteniamo il 90% della ricerca svolta in Italia. A fronte di una spesa **farmaceutica** pubblica pari a 12 miliardi l'anno noi produciamo per 25 miliardi l'anno. Questo è un settore che porta un bilancio positivo al Paese e ha ancora voglia di



investire, e ci sono esperienze come quelle della Janssen nel pontino o di Chiesi a Parma a dimostrarlo. Ma con tagli che arrivano al 10% e in passato sono stati ancora più alti, fino al 17% della spesa, si mette in difficoltà un settore per realizzare un risparmio dell'1,7% che non porta da nessuna parte se il restante 83% ha dei livelli di crescita che basterebbe ridurre del 10% per avere un risparmio dell'8,3%. Penso che le amministrazioni dovrebbero occuparsi di quell'83% di cui si sa ancora troppo poco, mentre noi siamo penalizzati perché abbiamo i conti in ordine».

E c'è un'ultima spina, sempre sull'ospedaliera: «Ci dicono che sforiamo il tetto, ma quei 600 milioni l'anno che le industrie investono in studi clinici all'interno degli ospedali non sono un investimento sulla spesa? Quei pazienti vengono assistiti a totale carico del privato che sta facendo ricerca: è una contribuzione al costo degli ospedali».

E un avvertimento alle Regioni? «Con le Regioni dobbiamo fare un discorso molto trasparente e aperto: dobbiamo lavorare assieme sulla sostenibilità: non si può pensare che le inefficienze siano sempre ripianate dall'industria. E del resto anni di tagli dimostrano che il problema non si è risolto e che forse la ricetta sta da un'altra parte: non dimentichiamo che la **farmaceutica** rappresenta solo il 17% della spesa sanitaria e su questo 17%, visto che ci chiedono di ripianare, vorremmo almeno avere trasparenza sui conti». E magari anche trasparenza sulle regole, par di capire, quando il discorso si sposta su marchi e brevetti:

«Non ci può essere sviluppo in un Paese che non rispetta il brevetto e non rispetta i marchi: lo Stato ha fissato dei prezzi di rimborso, all'interno di quei prezzi non ci deve essere discriminazione a parità di costi per lo Stato».

Intanto spunta la strategia del fare squadra più che si può: dal «lavoro serrato con la Salute e con l'Aifa in vista delle proposte da formulare in sede Stato-Regioni», alla «ricerca con la squadra di presidenza di proposte eque che non penalizzino troppo un'industria piuttosto che un'altra».

«Dobbiamo uscire tutti assieme dalla crisi», manda a dire **Scaccabarrozzi** a tutta la filiera. Con un pensiero anche al «popolo di Welfarma». Da presidente-informatore, come si definisce, sottolinea l'importanza del gioco di squadra portato avanti anche con le parti sociali: «Stanno giocando un ruolo importante - spiega - si sono fatte protagoniste del cambiamento che sta attraversando il settore con grande senso di responsabilità e in un momento di forte riduzione del comparto».

Collaborazione a tutto tondo, tranne quando si scrivono le manovre. «Ma perché non vi credono?», azzarda qualcuno. «Sembra quasi che nei nostri confronti ci sia qualcosa di ideologico: forse il problema dipende solo dal fatto che abbiamo i conti in ordine e tutto è misurabile ed è più facile agire. Forse è venuto il momento di parlare di più con il cittadino per far capire qual è il nostro valore».

Sara Todaro

© RIPRODUZIONE RISERVATA

STUDIO INTERNAZIONALE DEL CERGAS-BOCCONI

Listini ospedalieri: Italia sotto del 10% nell'Ue

«Abbiamo i prezzi più bassi d'Europa...». Ormai da un decennio il leit motiv degli uomini d'azienda che si sono avvicendati sulla poltrona di **Farmindustria** è sempre lo stesso. E l'attuale presidente, **Massimo Scaccabarozzi**, come si è visto non fa eccezione.

Ma è davvero così? Stanchi di non essere "creduti" gli industriali hanno affidato l'onere della prova a uno studio appena completato dal Cergas-Bocconi, che non a caso si è concentrato sui prodotti protagonisti della spesa ospedaliera, sempre nell'occhio del ciclone per un extratetto annunciato e riannunciato e per l'inevasa querelle sulla certificazione dei dati (cfr. «Il Sole-24 Ore Sanità n. 36/2011»).

Lo studio - basato su dati ImsHealth e realizzato dal gruppo di ricerca dell'Osservatorio **farmaci** coordinato da **Claudio Jommi** - mette a confronto i prezzi industriali per i principali **farmaci** ospedalieri lanciati dopo il 2001, rilevati nei cinque principali Paesi Ue: Francia, Germania, Italia, Regno Unito e Spagna.

Dal confronto - effettuato a prezzi ex factory, ovvero i prezzi teorici di cessione dei **farmaci** alle strutture ospedaliere, senza considerare dunque gare, sconti o accordi rimborso/prezzo condizionato alla risposta del paziente alla terapia - emerge che i prezzi italiani sono inferiori di circa il 10% in media aritmetica rispetto agli altri grandi Paesi Ue.

Il confronto è stato effettuato sui prezzi di cessione, sia per valutare le condizioni al lancio a prescindere dalle specificità nazionali, sia per dare una valutazione complessiva del mercato indipendentemente dalle condizioni applicate a specifici prodotti.

«I confronti - spiegano i ricercatori - sono di tipo bilaterale: i prezzi in Italia sono stati confrontati con quelli di ogni

singolo Paese, tenendo conto del prezzo medio per unità posologica (standard unit), riferito ai prodotti contenenti lo stesso principio attivo, con stessa indicazione terapeutica e aventi la stessa (o simile) confezione».

Il faccia a faccia ha coinvolto le prime 50 molecole di classe H (**farmaci** rimborsati dal Ssn solo se usati o distribuiti in ambito ospedaliero) più vendute in Italia nel 2010 e lanciate sul mercato dopo il 2001: come dire circa il 71% del mercato totale classificato in Italia in fascia H.

Due gli indici utilizzati: l'indice di Laspeyres, che rispecchia la struttura dei consumi in Italia e l'indice di Fisher che riflette anche la struttura dei consumi nel Paese di confronto.

Al di là delle convenzioni statistiche, comunque si vogliono considerare costi e struttura dei consumi da Paese a Paese il risultato non cambia: i prezzi italiani restano in ogni caso inferiori alla media e più bassi rispetto a Germania, Francia e Spagna. Al di sotto c'è solo il Regno Unito, in relazione al quale i ricercatori hanno avuto cura di utilizzare il tasso di cambio euro/sterlina medio degli ultimi cinque anni per ridurre la distorsione derivante dalla forte svalutazione di quest'ultima avvenuta a partire dal 2009. Il distacco maggiore si registra rispetto alla Germania che si attesta a 128 fatta 100 l'Italia, segue la Francia (110) e la Spagna (105). Da segnalare, infine, che in tutti i Paesi oggetto del confronto - stavolta anche nel Regno Unito - i casi per i quali il prezzo in Italia è più basso superano il 50% del totale delle molecole considerate. La distanza più ampia si registra in questo caso con la Francia dove il prezzo del prodotto è risultato superiore a quello italiano nel 76% dei casi, seguono Spagna (67%), Germania (62%) e Regno Unito (52%).

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Prezzi dei principali farmaci H nel 2010

Paese	Prezzo
Germania	128
Francia	110
Spagna	105
Regno Unito*	95
Media confronti bilaterali	110
Italia	100

* Prezzi convertiti in € con il cambio medio degli ultimi 5 anni

