

<http://www.lastampa.it/>

Tumori dell'utero, diagnosi più semplici grazie ai linfonodi sentinella

La metodica già introdotta al San Gerardo di Monza permette anche interventi meno invasivi e prognosi più accurate



Interventi meno invasivi e senza le complicazioni dovute all'asportazione totale dei linfonodi sono possibili anche nel caso di tumori del sistema riproduttivo femminile. Le frontiere nella diagnosi e nel trattamento di queste neoplasie riguardano la metodica del «linfonodo sentinella», identificabile tramite una sostanza fluorescente verde non radioattiva e analizzabile in modo così approfondito da rivelare la presenza di micrometastasi che possono sfuggire agli usuali esami istologici.

Queste nuove metodiche sono già in uso da qualche anno al San Gerardo di Monza, impegnato «in attività di formazione per trasmettere le competenze anche ad altri centri del nostro paese» come ci spiegano Rodolfo Milani, Direttore della Clinica Ostetrica e Ginecologica del San Gerardo di Monza e docente Università di Milano-Bicocca, e Alessandro Buda, responsabile della chirurgia ginecologica oncologica, organizzatori di un recente convegno con i maggiori padri della tecnica, come Nadeem Abu-Rustum del Memorial Sloan Kettering di New York che la pratica ormai da un decennio.

IL LINFONODO SENTINELLA: UN INDICE AFFIDABILE

Già in uso per il tumore della mammella e del melanoma, la tecnica del «linfonodo sentinella» è applicabile anche ai tumori della cervice uterina e dell'endometrio, due neoplasie del sistema riproduttivo che interessano oggi 12mila italiane. Anatomicamente parlando, i «linfonodi sentinella» sono i primi a ricevere il flusso linfatico dall'organo sede del tumore e vengono individuati con una sensibilità dell'80-90% nell'area pelvica e in vicinanza dell'aorta. L'assenza di tumore nel linfonodo sentinella assicura la negatività di tutti i linfonodi regionali con un valore predittivo negativo del 100%. Questo esclude la necessità di asportare tutti i linfonodi per l'esame istologico.

SI EVITANO GLI EFFETTI COLLATERALI DELL'ASPORTAZIONE TOTALE

I tumori dell'utero nel 20-25% infiltrano i linfonodi anche negli stadi iniziali della malattia. Non disporre di un test diagnostico per identificare il «sentinella» significa ricorrere all'asportazione completa di tutti i linfonodi adiacenti per non esporre la paziente al rischio di metastasi. «Però, così facendo, sottopongo otto donne su dieci ad un trattamento inutile e nocivo. Togliere i linfonodi ha un'elevata percentuale di effetti collaterali gravi, come lo sviluppo di linfocisti, che si possono infettare, di gonfiori dovuti all'accumulo di linfa nei tessuti (linfedemi) e di cellulite, cioè infezione dei tessuti. Preservare i linfonodi negativi è dunque fondamentale» spiega il professor Milani che, insieme al dottor Alessandro Buda, ha già eseguito la tecnica su 160 pazienti con tumore allo stadio iniziale.

IDENTIFICARE LE MICROMETASTASI FINORA “INVISIBILI”

L'intervento di asportazione bilaterale di uno o due «linfonodi sentinella», per un totale di quattro al massimo, può essere eseguito per via laparoscopica. Si garantisce così alla paziente la minima invasività e all'anatomopatologo la possibilità di eseguire un esame più elaborato, arrivando ad una migliore caratterizzazione del tumore ma soprattutto identificando micrometastasi che altrimenti passerebbero inosservate: «Così ci si spiega perché alcune pazienti senza metastasi linfonodale hanno una prognosi identica alle donne con metastasi» spiega il direttore Rodolfo Milani. «è a causa della presenza di micrometastasi non individuate con l'analisi istologica tradizionale».

UNA LUCE VERDE PER INQUADRARE LA SENTINELLA

Per l'identificazione del linfonodo sentinella si utilizzano un radiofarmaco (il radio-isotopo Tc99m) e un colorante blu. «Oggi possiamo abolire i rischi legati alla radioattività per pazienti e operatori utilizzando una sostanza fluorescente, l'Indocianina Verde, che ha anche il vantaggio di avere una maggiore accuratezza nell'identificazione del “sentinella”» spiega il professore. Anche le procedure vengono snellite, accorciati i tempi di esecuzione e non è più necessario l'intervento della medicina nucleare.

I DATI SUI TUMORI DELL'UTERO: INTERESSANO 12MILA DONNE

Con 25,4 nuovi casi all'anno ogni 100mila donne, quello dell'endometrio è il primo tumore maligno che colpisce l'apparato genitale femminile. Non esistono screening e bisogna affidarsi ai sintomi, come un sanguinamento anomalo, o alla fortuna di diagnosticarlo durante un altro esame. Nel mondo questo tumore causa ogni anno 74mila decessi.

Il tumore del collo dell'utero è il terzo tumore maligno del sistema riproduttivo, con 1580 nuovi casi all'anno (5 ogni 100 mila donne) e due decessi ogni 100mila donne. Negli anni Sessanta, l'incidenza era di 2 donne ogni 10mila. «Un miglioramento reso possibile dalle campagne di screening» spiega Milani, che ricorda: «In trent'anni, dalla mia prima campagna di prevenzione italiana, organizzata nel 1972 in tre comuni del lecchese, molto è cambiato. Dalla diagnosi precoce del Pap Test, oggi possiamo fare profilassi, vaccinando le donne contro il papilloma virus (HPV) riconosciuto agente etiologico del cervicocarcinoma, e con l'HPV test possiamo identificare il virus prima ancora che si sviluppino le lesioni».

Fecondazione, la legge 40 perde i pezzi: la Consulta verso una nuova bocciatura

► All'esame il divieto alle coppie fertili con patologie trasmissibili

L'ALLARGAMENTO DELLA DIAGNOSI PRE-IMPIANTO: IL VERDETTO DOVREBBE ARRIVARE TRA OGGI E DOMANI

IL CASO

ROMA La legge 40 sulla fecondazione assistita rischia di perdere un altro pezzo sotto l'ennesima pronuncia della Corte Costituzionale che arriverà tra oggi e domani. Il divieto per le coppie con patologie genetiche trasmissibili di accedere alla procreazione assistita sembra infatti avviarsi a una bocciatura. Prova ne sia che ieri, nel corso dell'udienza pubblica a palazzo della Consulta, il governo non si è costituito a difesa della legge del 2004. «Un segnale di buon auspicio», commentano a mezza bocca le due coppie che hanno dato avvio alle cause. Perché - spiega l'avvocato Filomena Gallo, che col collega Gianni Baldini ha esposto le ragioni delle coppie anche a nome dell'Associazione Luca Coscioni - quel divieto «è discriminatorio e senza fondamento costituzionale». E dunque, se l'Avvocatura dello Stato non era presente, per conto dell'esecutivo a difesa delle ragioni di questo divieto, si tratta di «un segnale importante». Che probabilmente eviterà al governo Renzi una seconda debacle dopo quella già incassata nel 2014 con la bocciatura da parte della Consulta del divieto di fecondazione eterologa e, ancor prima, con quella subita nel 2009 dal governo Berlusconi, quando vennero dichiarati illegittimi sia il divieto di produzione di più di tre embrioni sia l'obbligo di un loro impianto contemporaneo. Se anche questo divieto venisse cancellato dalla Corte Costituzionale si riaccenderebbero le speranze di 2 milioni e mezzo di coppie escluse dalla diagnosi pre-impianto perché fertili.

I PROTAGONISTI

Fabrizio e Valentina, Armando e Mariacristina sono le due giovani coppie che, grazie al Tribunale di Roma che sollevato il caso davanti alla Consulta, attendono con trepidazione. Sono fertili e,

in base alla legge del 2004, il loro non essere sterili li esclude dalla possibilità di fare ricorso alla fecondazione assistita. Per la prima coppia il problema è una malattia che produce una malformazione incompatibile con la vita (e per questo Valentina ha subito 5 aborti di cui 4 spontanei), per l'altra invece la patologia è la distrofia di Becker (e anche in questo caso Mariacristina ha subito un'interruzione di gravidanza). La legge in vigore, infatti, paradossalmente mette a rischio la salute della donna e la espone all'aborto terapeutico. Il divieto di diagnosi pre-impianto, che «rende la legge italiana un unicum al mondo», sottolinea Filomena Gallo, è l'altra «contraddizione». Per questo i legali chiedono di abbatterlo.

L'ATTESA

Terminata l'udienza pubblica, i 13 giudici della Corte presieduti da Alessandro Criscuolo si sono riuniti in camera di consiglio. Che però è stata aggiornata a domattina. Del resto, il nodo della legge sulla fecondazione non è stato facile da sciogliere neppure un anno fa, quando si discusse l'eterologa «Non si può immaginare che fatica sia stata», dice ancora oggi Giuseppe Tesoro, all'epoca presidente della Consulta e relatore della causa.

A dar retta ai «rumors», stavolta, però, l'orientamento, a maggioranza, sarebbe favorevole a infrangere il divieto. Si profilerebbe, cioè, una sentenza di tipo additivo: la Corte potrebbe aggiungere alla legge 40 un contenuto normativo assente, in questo caso prevedendo che il ricorso alla procreazione assistita sia consentito nei casi di sterilità o di infertilità «nonché di coppie fertili, portatrici di patologie genetiche tutte documentate da atto medico».

Silvia Barocci

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Martedì 14 APRILE 2015

Gene materno influenza i batteri intestinali del neonato. Ma il latte della mamma è comunque sicuro

E' il gene FUT2 e può contribuire a determinare la composizione del microbiota del neonato. Ma la sua presenza in forma inattiva non comporta che il latte materno sia meno nutriente. Il risultato potrebbe essere utile per studiare come proteggere i neonati prematuri da problemi di natura intestinale. Lo [studio](#) è su *Microbiome*

Un gene chiamato *FUT2* (*fucosiltransferasi2*), attivo in alcune madri, può contribuire a determinare la composizione del microbiota - l'insieme dei batteri intestinali - nel neonato. Se è presente in forma 'attiva', infatti, questo gene produce uno zucchero nel latte materno che influenza lo sviluppo di alcuni gruppi di batteri intestinali nel neonato. Lo afferma uno [studio](#)* condotto dalla University of California - Davis Health System e pubblicato su *Microbiome*. I ricercatori rimarcano con forza che **questo risultato non implica che il latte materno delle donne in cui il gene non è attivo sia meno nutriente o meno sano**: il risultato semplicemente aggiunge un possibile tassello alla comprensione della relazione tra la genetica e lo sviluppo del microbiota umano.

In generale, gli esperti sottolineano l'importanza dell'allattamento al seno. Inoltre, lo sviluppo di un microbiota intestinale sano può avere effetti positivi a lungo termine sulla salute dell'individuo e in particolare la precoce formazione di bifidobatteri può presentare alcuni benefici, dato che è stata associata ad una migliore risposta immunitaria ai vaccini, allo sviluppo del sistema immunitario nei prematuri e alla protezione contro agenti patogeni.

Alcune madri, definite 'non secrete', hanno la variante non-funzionale di questo gene, mentre altre, 'secrete', presentano la forma attiva del gene e producono zuccheri nel proprio latte che nutrono specifici batteri; questi batteri si sviluppano rapidamente dopo la nascita del bambino. In particolare, è noto che i bifidobatteri consumano particolari zuccheri chiamati 2'-fucosilati glucani, prodotti nel latte delle madri con il gene *FUT2*: il Bifidobatterio, dunque, si stabilisce prima nell'intestino dei figli di queste madri. I ricercatori hanno preso in considerazione 44 campioni di latte materno provenienti dal UC Davis Foods for Health Institute Lactation Study e campioni fecali dei loro neonati in diversi momenti della crescita. Di queste 44 donne, 12 risultavano non-secrete e 32 secrete. I ricercatori hanno anche rilevato i livelli degli zuccheri assunti dal latte materno presenti nei campioni fecali e hanno misurato i livelli di lattato, una importante molecola prodotta dai bifido batteri.

A sei giorni di vita, il 60% dei bambini delle madri 'secrete' avevano alti livelli di bifido batteri contro il 37,5% dei bambini delle madri non secrete; mentre a quattro mesi di vita le percentuali sono dell'80% contro il 50%. Secondo i ricercatori, i neonati delle madri non secrete sviluppano più tardi questi specifici batteri. Ciò non significa, come rimarcato dagli scienziati, che il latte di queste madri abbia proprietà nutrizionali minori e la secrezione o meno di questi zuccheri rappresenta soltanto uno dei fattori che influenza lo sviluppo del microbiota intestinale.

I fattori sono diversi anche a seconda della provenienza della madre e del neonato. I ricercatori, infatti, non possono determinare se il risultato odierno può essere esteso anche a madri e neonati di altri paesi. "Iniziamo ad osservare che bambini provenienti da parti del mondo differenti presentano modelli

di colonizzazione di microorganismi diversi tra loro", ha detto l'autore principale dello studio Zachary T. Lewis.

"Le tipologie e i livelli di batteri nei bambini nei paesi in via di sviluppo sono differenti dai tipi e livelli di batteri dei bambini provenienti dallo studio di coorte UC Davis. Questo studio potrebbe spiegare alcune differenze", ha spiegato Lewis.

In generale, il risultato illustra in che modo lo sviluppo del microbiota potrebbe essere collegato ad alcuni tratti genetici della madre e potrebbe fornire uno strumento utile per studiare strategie cliniche rivolte a quei neonati più vulnerabili a livello intestinale, come i prematuri o anche i piccoli soggetti a coliche. In particolare, secondo gli esperti la comprensione di questo meccanismo potrebbe rivelarsi importante rispetto alla scelta di fornire prebiotici o probiotici scelti con cura. Queste sostanze sono spesso somministrate ai neonati prematuri contro l'enterocolite necrotizzante (*Nec*), una seria condizione (seconda causa di decesso per i prematuri negli Stati Uniti) che causa problemi all'intestino quali la necrotizzazione di alcune porzioni di intestino o anche il decesso.

Viola Rita

*Zachary T Lewis, Sarah M Totten, Jennifer T Smilowitz, Mina Popovic, Evan Parker, Danielle G Lemay, Maxwell L Van Tassell, Michael J Miller, Yong-Su Jin, J Bruce German, Carlito B Lebrilla, David A Mills. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome*, 2015; 3 (1) DOI: 10.1186/s40168-015-0071-z

GRAZIE ALLA PREVENZIONE

Guarisce il 90% delle donne colpite dal tumore al seno

— Oggi il 90% delle donne colpite dal tumore del seno guarisce. In 23 anni, dal 1989 al 2012, la mortalità per questa malattia è infatti diminuita di quasi il 30%. Il merito deve essere ricondotto a trattamenti (chirurgia, radioterapia, farmaci antitumorali) sempre più efficaci e personalizzati e alle campagne di prevenzione. Un ruolo fondamentale è svolto dalla mammografia, esame che consente di individuare il tumore in fase iniziale, quando le possibilità di sopravvivenza sono elevate. In particolare in Veneto le campagne di screening sono molto efficaci: nel 2012 sono state invitate 263.478 donne a eseguire questo test.

L'adesione corretta, dato rappresentativo della risposta delle donne, è pari al 74%, superiore rispetto alla media nazionale (62%). È sempre nel 2012, la mammografia ha permesso di diagnosticare nella Regione 929 casi. Prevenzione e terapie sono al centro del convegno nazionale «CANOA», realizzato con il patrocinio dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), che si è tenuto a Verona (Ospedale di Pescantina). Nel 2014 in Italia sono stati diagnosticati circa 48 mila nuovi casi di cancro al seno. Lo standard allo screening mammografico dovrebbe essere del 75%.



Ca al seno, aspirina e FANS dopo la diagnosi legati a una maggiore sopravvivenza



14 aprile 2015

L'aver utilizzato aspirina e altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) successivamente alla diagnosi di tumore al seno, ma non prima, pare essere associato a un miglioramento della sopravvivenza, legato a una riduzione della mortalità dovuta specificatamente al carcinoma mammario e della mortalità dovuta a qualsiasi causa, nonché delle recidive e delle metastasi. Questo, almeno, è il risultato di una metanalisi di un gruppo di ricercatori cinesi, pubblicata di recente sulla rivista *Cancer Causes Control*.

Nell'introduzione, gli autori spiegano che l'associazione tra FANS e sopravvivenza associata al carcinoma della mammella è ancora controversa. Studi preclinici ed epidemiologici, scrivono Xuan-zhang Huang e i colleghi, della First Hospital of China Medical University, di Shenyang City, hanno documentato una relazione inversa tra uso di questi farmaci e rischio di tumore al seno.

Inoltre, diversi lavori hanno evidenziato che un'iperespressione della COX2 è associata a una cattiva prognosi nelle donne con un cancro alla mammella. Di conseguenza, in teoria, i FANS, in quanto inibitori della COX2, dovrebbero avere un effetto protettivo ai fini della sopravvivenza a questo tumore.

In realtà, sebbene diversi studi recenti abbiano mostrato che i FANS possono migliorare la sopravvivenza al cancro al seno, in altri quest'effetto non è stato evidenziato.

Per fare maggiore chiarezza, Huang e i colleghi hanno eseguito una metanalisi per valutare le evidenze disponibili a favore di benefici ai fini della sopravvivenza derivanti dall'utilizzo dei FANS. Inoltre, hanno provato a valutare se i benefici offerti dai FANS differissero a seconda di fattori come il momento di utilizzo dei farmaci (prima o dopo la diagnosi) e il tipo di farmaco (qualunque FANS, aspirina, FANS diversi dall'aspirina) e il disegno dello studio (studi di coorte e studi caso-controllo).

A tale scopo hanno cercato in letteratura nei database PubMed ed EMBASE tutti gli studi in cui si è valutata la

relazione tra uso di FANS e sopravvivenza legata al tumore al seno, e sugli studi selezionati hanno eseguito una metanalisi valutando gli hazard ratio (HR) di sopravvivenza.

La ricerca ha portato a selezionare 16 studi, su un totale di 64.189 pazienti. Di questi 10 hanno valutato i benefici di sopravvivenza legati all'uso dei FANS dopo la diagnosi, mentre sei quelli associati all'uso prima della diagnosi.

L'impiego di FANS dopo la diagnosi è risultato significativamente associato a una riduzione del rischio di recidiva e metastasi (HR 0,69; IC al 95% 0,59-0,80) e ha mostrato una tendenza ad avere un effetto potenzialmente protettivo sulla mortalità dovuta a qualsiasi causa (HR 0,79; IC al 95% 0,61- 1,02).

Negli studi di coorte, l'associazione tra uso dei FANS dopo la-diagnosi e sopravvivenza al cancro al seno è risultata ancora più forte, con un'eterogeneità inferiore. Infatti, il rischio di mortalità legata specificamente al tumore al seno è risultato ridotto del 35% (HR 0,65; IC al 95% 0,48-0,89) e quello di mortalità dovuta a una qualsiasi causa ridotto del 27% (HR 0,73; IC al 95% 0,57-0,92), così come quello di recidiva o metastasi (HR 0,73; IC al 95% 0,61-0,86).

Per quanto riguarda la sola aspirina, il suo impiego dopo la diagnosi è risultato associato in modo significativo a una riduzione del 31% del rischio di mortalità legata-specificamente al tumore al seno (HR 0,69; IC al 95% 0,50-0,96) e del 35% di recidiva o metastasi (HR 0,75; IC al 95% 0,56-1,00), oltre a mostrare una tendenza ad avere un effetto protettivo nei confronti della mortalità dovuta a qualunque causa (HR 0,79; IC al 95% 0,60-1,03).

I ricercatori hanno ottenuto risultati simili anche includendo nell'analisi solo gli studi di coorte. In particolare, il ricorso all'aspirina dopo la diagnosi è risultato associato in modo significativo a una riduzione del rischio di mortalità (HR 0,72; IC al 95% 0,56-0,93).

Sulla base di questi risultati, Huang e i colleghi concludono che l'uso di aspirina e FANS dopo la diagnosi di tumore al seno, ma non prima, potrebbe migliorare la sopravvivenza delle pazienti, riducendo il rischio di mortalità dovuta specificamente al cancro al seno, il rischio di mortalità legata a qualunque causa e il rischio di recidiva e metastasi.

“La terapia adiuvante con aspirina e FANS potrebbe diventare un metodo a basso costo per migliorare la sopravvivenza al cancro al seno” scrive il team cinese nelle conclusioni.

Inoltre, i ricercatori sottolineano che sono necessari studi ulteriori di alta qualità e ben disegnati per comprendere il meccanismo alla base dell'effetto protettivo, per capire se il beneficio clinico dei FANS sia generalizzato o riguardi solo alcune specifiche sottopopolazioni e per identificare le dosi terapeutiche ottimali per il cancro al seno, in considerazione dei potenziali effetti tossici e collaterali di questi farmaci

Alessandra Terzaghi

X. Huang, et al. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs after but not before diagnosis are associated with improved breast cancer survival: a meta-analysis. *Cancer Causes & Control* 2015;26(4):589-600.

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]

<http://www.corriere.it/salute/>

STATISTICHE

Donne, 7 tipi di cancro legati ai chili di troppo

E chi è obesa rischia il 40 per cento in più perché il grasso modifica ormoni e geni, favorendo lo sviluppo del tumore. In Italia sovrappeso due adulti su tre

di Vera Martinella



Nell'arco della loro vita le donne obese hanno il 40 per cento di probabilità in più, rispetto alle loro coetanee normopeso, di sviluppare uno dei vari tipi di cancro collegati ai chili di troppo. Il nuovo richiamo arriva dall'istituto britannico Cancer Research UK, che ha aggiornato le statistiche relative ai pericoli causati dall'eccesso di peso corporeo, lanciando l'allarme per le cattive abitudini sempre più diffuse in Inghilterra, dove un quarto delle donne è obeso. «L'obesità aumenta il rischio di ben sette differenti tumori - scrivono gli esperti -: esofago, seno, cistifellea, pancreas, reni, intestino e utero. I modi in cui questo avviene sono diversi e un ruolo importante è giocato dalle modificazioni dell'assetto ormonale indotte dall'obesità che favoriscono la trasformazione neoplastica delle cellule».

Gran Bretagna, 18mila donne si ammalano ogni anno di cancro per i chili di troppo

Secondo le stime recenti, in Gran Bretagna circa 18mila donne si ammalano ogni anno di cancro a causa del fatto che sono sovrappeso o obese. E dai confronti appena pubblicati emerge che tra mille pazienti obese 274 dovranno fare i conti con una diagnosi di tumore nel corso della loro vita, mentre la malattia oncologica interesserà solo 194 donne normopeso su mille. «Sappiamo - commentano gli studiosi britannici - che le probabilità di sviluppare un tumore dipendono in parte dai nostri geni, in parte dall'ambiente in cui viviamo e in parte da molti aspetti della nostra vita su cui abbiamo un potere, come fumo, consumo di alcolici, alimentazione sbagliata, sedentarietà e chili di troppo. Bastano semplici cambi nel nostro stile di vita per far scendere in modo molto significativo la possibilità d'incontrare la malattia nella nostra vita».

Italia: 2 adulti su 3 e la metà dei bimbi sono in sovrappeso

Diverse ricerche hanno già dimostrato che il cibo e le abitudini relative all'attività fisica possono avere ripercussioni sul nostro Dna, perché giorno dopo giorno modificano il metabolismo dell'organismo e il

normale funzionamento di ormoni e geni, influenzando la regolare attività delle nostre cellule che possono così finire per trasformarsi in cancerose. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che a livello globale circa 3,4 milioni di adulti muoiono all'anno per cause correlate all'eccesso ponderale (sovrappeso e obesità) e che il 44 per cento dei casi di diabete, il 23 per cento delle malattie ischemiche del cuore e tra il 7 e il 41 per cento di alcune forme di cancro siano attribuibili all'eccesso di peso. Stando agli ultimi dati Istat in Italia più di un terzo della popolazione adulta è in sovrappeso, mentre una persona su dieci è obesa. E anche la metà dei nostri bambini ha dei chili di troppo. L'elenco delle malattie che si rischiano è molto lungo, mentre la lista delle cose da fare per restare sani è brevissima: fare movimento ad ogni età e seguire la dieta mediterranea.

<http://www.adnkronos.com/salute/>

Allo studio super-salmonella 'Frankenstein', ha il dna selezionato per uccidere il cancro



Modificare geneticamente il batterio della salmonella enterica creando un'arma sofisticata contro il tumore. E' quello che hanno fatto i ricercatori dell'Arizona State University in uno studio pubblicato su 'mBio', la rivista online dell'American Society for Microbiology. La salmonella 'Frankenstein' è stata usata per uccidere le cellule tumorali che avevano attaccato i topi. "Questo studio - spiega Roy Curtiss, autore della pubblicazione - apre una finestra significativa sullo sviluppo di strategie integrate a quelle tradizionali che oggi sono usate dai medici per la lotta al cancro". La salmonella enterica sierotipo Typhi ha dimostrato non solo di poter colonizzare i tumori consolidati, ma anche di avere un effetto antitumorale intrinseco.

Tuttavia, per poter utilizzare la salmonella come un'arma oncologica i ricercatori hanno faticato non poco. Infatti la sfida era trovare un equilibrio che consentiva di uccidere il cancro e di non procurare danni al paziente. Nel nuovo studio, gli scienziati si sono concentrati su come modificare la struttura del lipopolisaccaride (Lps) della salmonella enterica Typhi per rendere il batterio meno tossico per l'organismo. Per farlo hanno usato l'ingegneria genetica eliminando i geni coinvolti nella sintesi dell'Lps e testando poi in provetta i vari ceppi modificati di Salmonella contro cellule tumorali umane e nei topi malati.

Il passo successivo è stato quello di identificare il particolare ceppo mutante che è risultato il più efficace nell'uccidere le cellule tumorali. Una volta trovato, questo 'Frankenstein' ha manifestato meno forza nel colonizzare la metastasi pur essendo più efficace nell'eliminare le cellule tumorali quando viene in contatto con esse.

La selezione genetica del ceppo, più sicuro per l'uomo e più aggressivo contro il cancro, è proseguito fino a trovare il giusto 'equilibrio'. "La modifica ha permesso al batterio della Salmonella di essere iniettato nei topi senza danneggiare le cellule sane. Ma - precisano i ricercatori - questa transizione si verifica molto rapidamente a causa della divisione e della crescita cellulare molto rapida che avviene nella metastasi quando la Salmonella entra in contatto con il tumore. In una cellula normale infatti il batterio cresce molto lentamente, dividendosi una o due volte in un periodo di 24 ore, ma nel tumore le cellule del batterio si dividono ogni ora". Questa terapia sperimentale - si augurano i ricercatori - una volta superati i trial clinici, dovrebbe essere utilizzata in combinazione con la chemioterapia e la radioterapia.

Leucemia mieloide cronica, bosutinib bene come quarta linea



14 aprile 2015

L'inibitore delle tirosin chinasi bosutinib sembra essere una buona opzione come terapia di quarta linea per i pazienti con leucemia mieloide cronica. Tale, almeno, si è rivelato in un piccolo studio retrospettivo su pazienti pesantemente pretrattati, pubblicato di recente sull'*American Journal of Hematology*.

I tre farmaci attualmente approvati come terapia di prima linea per la leucemia mieloide cronica sono gli inibitori delle tirosin-chinasi imatinib, dasatinib e nilotinib. La maggior parte dei pazienti viene trattata con bosutinib, invece, come terapia di quarta linea, spiegano nell'introduzione Valentín García-Gutierrez, dell'Ospedale Universitario Ramón y Cajal di Madrid, e gli altri autori.

Tuttavia, aggiungono i ricercatori spagnoli, i dati sull'impiego di bosutinib come terapia di salvataggio dei pazienti con leucemia mieloide cronica positiva al cromosoma Philadelphia (Ph+) già trattati senza successo con altri tre inibitori delle tirosin-chinasi sono molto pochi.

In uno studio di fase I/II su pazienti con leucemia mieloide cronica trattati con bosutinib, spiegano García-Gutierrez e i colleghi, solo 3 pazienti su 188 sono stati trattati con questo inibitore in quarta linea. "Lo scopo del nostro studio era quello di colmare questa lacuna, e analizzare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con bosutinib in quarta linea dopo che imatinib, dasatinib e nilotinib non avevano funzionato o non erano stati tollerati" scrivono gli autori.

I ricercatori hanno quindi analizzato le cartelle cliniche di 30 pazienti affetti da leucemia mieloide cronica in fase cronica che avevano recidivato dopo essere stati trattati con imatinib, nilotinib e dasatinib o erano risultati intolleranti a questi farmaci.

I pazienti studiati erano stati tutti trattati con bosutinib 500 mg al giorno, con aggiustamenti della dose effettuati a discrezione del medico.

Durante un follow-up medio di 11,5 mesi, 17 pazienti (il 56,6%) sono stati in grado di raggiungere o mantenere una risposta citogenetica completa (CCyR) e 11 (il 36,7%) di raggiungere o mantenere la risposta molecolare maggiore (MMR) di base.

Tra i pazienti che non avevano una CCyR al basale, le probabilità di ottenere una CCyR, una MMR e risposta molecolare profonda MR4,5 sono risultate, rispettivamente, il 13%, l'11%, e il 14%. Invece, tra quelli che avevano un CCyR al basale, le probabilità di ottenere una MMR e una MR4,5 sono risultate rispettivamente il 40% e il 20%.

La sopravvivenza libera da eventi mediana è stata di 11,7 mesi, mentre le stime di sopravvivenza libera da eventi e sopravvivenza libera da progressione a 20 mesi sono risultate rispettivamente del 63,3% e 80%.

Gli eventi avversi più frequenti associati al trattamento con bosutinib sono stati l'anemia (verificatasi nel 23,3% dei casi), il rash (nel 23,3%), la diarrea (nel 20%), l'edema (nel 20%), la neutropenia (nel 16,7%), la trombocitopenia (nel 16,7%) e la stanchezza (nel 10%). Inoltre, tre pazienti hanno interrotto la terapia a causa di tossicità.

Nella discussione, gli autori spiegano che 15 pazienti nei quali in precedenza c'era stato un versamento pleurico durante il trattamento con dasatinib non hanno poi riavuto questo problema con bosutinib e, dei 10 pazienti che avevano manifestato eventi avversi di tipo vascolare con nilotinib, nessuno li ha riavuti una volta trattato con bosutinib.

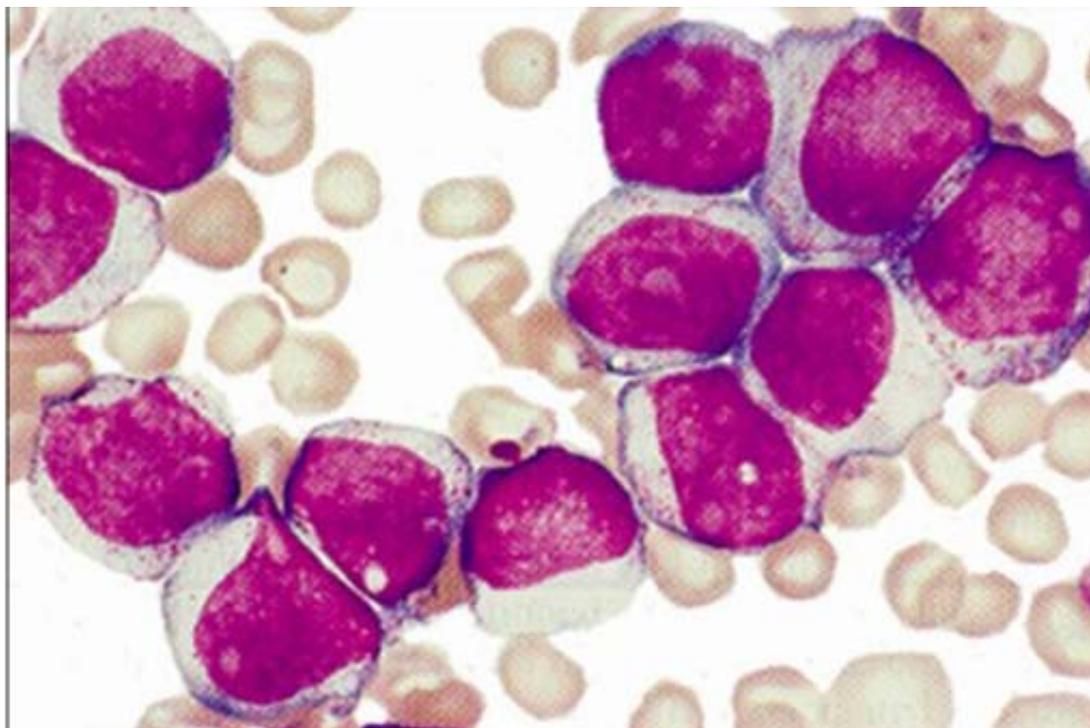
"I nostri risultati mostrano che bosutinib è una valida opzione per i pazienti che sono in attesa di trapianto allogenico o non sono idonei a questa procedura. Inoltre, l'assenza di eventi avversi vascolari rende bosutinib una buona opzione per i pazienti in cui si prende in considerazione ponatinib, ma che hanno fattori di rischio cardiovascolare" concludono García-Gutierrez e i colleghi.

V. García-Gutiérrez, et al. Bosutinib shows low cross intolerance, in chronic myeloid leukemia patients treated in fourth line. Results of the Spanish compassionate use program. Am J Hematol. 2015; doi: 10.1002/ajh.23973.

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]

Leucemia mieloide cronica, interferone potrebbe aiutare a interrompere imatinib



14 aprile 2015

Una terapia di induzione con interferone alfa 2a aggiunto a imatinib, seguita da una terapia di mantenimento temporanea con interferone potrebbe aiutare i pazienti colpiti da leucemia mieloide cronica a interrompere il trattamento con l'inibitore delle tirosin chinasi. A suggerirlo sono i risultati di un piccolo studio pubblicato di recente sulla rivista Leukemia.

"Dopo la terapia con prolungata con imatinib, circa il 40% dei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica alla fine raggiunge una remissione molecolare profonda stabile di MR4,5" scrivono gli autori dello studio, guidati da Andreas Hochhaus, della Universitätsklinikum Jena in Germania. La maggior parte dei pazienti trattati con l'inibitore, tuttavia, non raggiungeranno quella remissione se si interrompe troppo presto la terapia e i ricercatori sottolineano che al momento non ci sono strategie riconosciute per aumentare la percentuale di pazienti affetti da questa forma di leucemia che possano interrompere con successo imatinib.

Lo studio degli autori tedeschi ha coinvolto 20 pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica trattati in prima linea con interferone alfa più imatinib, seguiti da interferone in monoterapia dopo la sospensione di imatinib..

La durata mediana del trattamento con la combinazione è stata di 2,4 anni. Undici pazienti hanno interrotto imatinib in remissione molecolare maggiore (MMR) e sei l'hanno sospesa in MR4/MR4,5.

Dopo un periodo di follow-up medio di 7,9 anni, la sopravvivenza libera da recidiva in questi due gruppi è stata rispettivamente del 73% e 84%, mentre la sopravvivenza libera da recidiva complessiva nell'intera coorte di 20 pazienti è risultata del 65%.

Dieci pazienti hanno poi interrotto la terapia con interferone dopo una mediana di 4,5 anni. Dopo una mediana di 2,8 anni da tale interruzione, 9 di questi pazienti sono ancora in remissione senza dover fare alcun trattamento. Altri quattro pazienti ancora in trattamento con interferone sono rispettivamente in MR5, MR4,5, MR4 e MMR stabili.

La coorte complessiva ha mostrato un tasso di sopravvivenza dell'85% dopo una mediana di 11,1 anni dal momento della diagnosi iniziale. Tutti e tre i pazienti deceduti sono morti per cause non correlate alla leucemia mieloide cronica. Nella discussione, gli autori osservano che i pazienti che non hanno avuto ricadute avevano un livello di MR significativamente più profondo al basale rispetto a quelli che hanno recidivato ($P < 0,001$).

Già altri studi, in passato, avevano esaminato la capacità dei pazienti con leucemia mieloide cronica di mantenere la remissione dopo la sospensione della terapia con inibitori delle tirosin chinasi, come, appunto, imatinib. In questo studio, gli autori fanno notare che i pazienti non erano stati trattati con imatinib per così tanto tempo, ma hanno comunque mantenuto la remissione in un'alta percentuale di casi. "In altre parole, anche se nessuno dei nostri pazienti rispondeva ai criteri di inclusione degli altri studi pubblicati, la maggior parte di essi ha interrotto con successo imatinib e, successivamente, anche l'interferone".

La sinergia apparente osservata tra imatinib e interferone, suggeriscono Hochhaus e i colleghi, potrebbe essere il risultato del fatto che imatinib "converte" i pazienti con leucemia mieloide cronica in responder a interferone, favorendo una risposta molecolare maggiore.

"A causa della natura non controllata del nostro studio e del numero relativamente piccolo di pazienti, l'outcome favorevole ottenuto nella nostra coorte potrebbe in parte essere legato a un bias di selezione dei pazienti" avvertono gli autori. Tuttavia, aggiungono, questa strategia potrebbe rappresentare un metodo per aumentare il numero di pazienti con leucemia mieloide cronica in grado di interrompere il trattamento, ed è in già in corso in Germania uno studio randomizzato di fase III per confermare i risultati della fase II.

A Burchert, et al. Interferon alpha 2 maintenance therapy may enable high rates of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015; doi: 10.1038/leu.2015.45.

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]

Nel ddl al vaglio della camera più coinvolte le strutture sanitarie

Colpa medica allentata

Depenalizzazione per smaltire il contenzioso

DI **BENEDETTA PACELLI**

Colpa medica depenalizzata. Dopo avere eliminato, con la legge Balduzzi (158/12), la responsabilità penale per colpa lieve al sanitario che segue le buone pratiche, ci pensa un ddl elaborato dal Comitato ristretto della commissione affari sociali della camera, a dare una svolta al dibattuto tema dell'assicurazione dei camici bianchi. Che ci fosse bisogno di un provvedimento organico in materia lo aveva detto più volte lo stesso **ministro della salute Beatrice Lorenzin** precisando che seppure il Balduzzi avesse fornito una prima risposta in materia di responsabilità professionale, era necessario «un intervento organico e risolutivo che non fosse la ricerca dell'impunità per i professionisti che sbagliano, ma che riduca sino ad eliminarli i casi di malpractice, erogando una effettiva tutela al diritto costituzionale alla salute». Da questi principi quindi parte un testo unico, che tenta di raggruppare le otto diverse proposte di legge presentate negli ultimi anni e a cui la Commissione ha impresso un'accelerata decisiva (ieri c'è stato il nuovo incontro del comitato ristretto).

Diverse le novità. Tra le più significative compare il delicato principio della depenalizzazione della colpa professionale, passaggio che il Comitato sta studiando nella sua formulazione giuridica più opportuna per evitare il rischio di incostituzionalità e poi ancora l'attribuzione della responsabilità contrat-

tuale alla struttura sanitaria e di quella extracontrattuale per il singolo professionista. Rispetto alle norme degli ultimi anni si pensa, infatti, di coinvolgere maggiormente la struttura sanitaria, rimasta fino ad ora ai margini del regime della responsabilità medica e per la quale scatterebbe l'obbligatorietà dell'assicurazione. Resta la possibilità per le strutture di rivalersi nei confronti dei sanitari che hanno determinato il danno e per questo obiettivo si ragiona per definire l'entità percentuale della somma ammessa a rivalsa rispetto allo stipendio e al numero di anni in cui esercitare l'azione di ristoro del danno. Inoltre per il professionista che lavora nel pubblico si pensa a stipulare una polizza assicurativa, accanto alle previsioni di meccanismi punitivi sulla carriera ed eventualmente sanzionatori per i sanitari colpevoli. Ribaditi poi due principi già presenti nelle leggi precedenti: l'assicurazione non obbligatoria per il medico dipendente e invece cogente per il libero professionista. Tra le altre cose poi, nel nuovo testo compaiono anche altre norme tra cui l'introduzione del sistema «no fault» sulla scia di quanto già avviene in America. In sostanza si tratta di introdurre un indennizzo al paziente indipendentemente dalla condanna del medico, con l'obiettivo di velocizzare gli indennizzi e deflazionare il contenzioso. Il tutto prevedendo tramite regolamento successivo, i casi di specie per i quali scatterebbe in automatico.



SPENDING REVIEW. ACCORDO GOVERNO-REGIONI

Sanità, decreto per tagliare 2,3 miliardi

Roberto Turno ▶ pagina 5

Sanità, decreto per tagliare 2,3 miliardi

Atteso oggi l'accordo con le Regioni - Al via rinegoziazione dei contratti per 1,4 miliardi

Le misure in arrivo

Anticipata la revisione del Prontuario farmaceutico

Stretta sulle visite specialistiche «inappropriate»

SPESA SOTTO LALENTE

Penalizzazione economica per chi prescrive esami inutili. Sui dispositivi medici anche le imprese pagheranno per lo sfioramento della spesa

Roberto Turno

■ Penalità in busta paga ai medici che prescrivono esami inutili. Ripiano per i buchi di spesa extra-tetto anche per le imprese di dispositivi medici. Rinegoziazione dei contratti per l'acquisto di beni e servizi e dispositivi. Rivoluzione del Prontuario farmaceutico. Risparmi anche sul personale medico per la riduzione di migliaia di reparti e di primariati. È ormai pronta la manovra di tagli alla spesa sanitaria che quest'anno vale da 2,35 mld, da applicare però in soli 7-8 mesi. L'accordo tra Governo e regioni è in agenda per questo pomeriggio. Poi con ogni probabilità l'intesa sarà tradotta in un decreto legge. Ma già cresce il malumore di imprese e categorie.

Frutto amaro del taglio da 4 mld alle regioni deciso con la manovra 2015, il nuovo colpo di scure alla spesa sanitaria è composto di due parti: il mancato aumento (2 mld) del Fondo Ssn e contemporaneamente l'individuazione delle leve che i governatori dovranno applicare per restare ai livelli del 2014. Anche se, ma a parità di risultato, potranno individuare delle misure alternative. La fibrillazione è però già cominciata. «Un déjà vu di manovre contrarie alla crescita del settore: trattare così le impre-

se farmaceutiche che con il loro impegno hanno fatto crescere export e occupazione fa male al Paese e alla sua economia», contesta Farmindustria. Ma anche i produttori di biomedicali si oppongono. E in genere i produttori di beni e servizi anche non sanitari. Come i sindacati medici. Se decreto legge sarà, c'è da aspettarsi battaglia in Parlamento.

La manovra finanziariamente più pesante tocca l'acquisto di beni e servizi e di dispositivi con circa 1,45 mld. La parola chiave è «rinegoziazione dei contratti»: per beni e servizi dovrà garantire l'abbattimento di almeno il 4% del valore dei contratti in essere e, in mancanza di accordo, le aziende sanitarie potranno rescindere i contratti senza alcun onere, in attesa di nuove gare centralizzate o aziendali potranno accedere a convenzioni-quadro (anche di altre regioni) o ad affidamento diretto a condizioni migliori. Il menu è variegato: dai combustibili alla cancelleria, dalla manutenzione alle collaborazioni, dalle utenze telefoniche ai lavori interinali alle mense e alle lavanderie. In tutto 60 voci di spesa nel mirino. Percorso pressoché uguale vale per l'acquisto di dispositivi medici (nasce anche un Osservatorio), per i quali però è previsto anche il payback a carico delle imprese produttrici se sarà sfiorato il tetto di spesa del 4,4%: dovranno ripianare il 30% del rosso nel 2016, il 40% nel 2017 e il 50% dal 2018. Da notare che nel 2014 il buco è stato di 845 mln.

Altro capitolo scottante è la farmaceutica. La revisione del Prontuario sarà anticipata di sei mesi, entro fine giugno, con risparmi calcolati (quest'anno) di 200 mln, 400 dal 2016. L'Aifa dovrà individuare gruppi di farmaci «terapeuticamente assimilabili» e identificare i sottogruppi di confezioni ad uguale intensità di trattamento, per poi fissare il prezzo di rimborso pagato dal Ssn al livello del listino più basso: il resto lo paga l'assistito. Prevista poi la ridefinizione del prezzo (di «almeno» il 20%) dei prodotti biotech scaduti di brevetto e la revisione dei prezzi dei medicinali sottoposti a rimborsabilità «condizionata».

Non manca la voce «buona spesa» per l'«appropriatezza» delle prestazioni. A cominciare dalle prestazioni di specialistica ambulatoriale: quelle non «valide» le pagheranno gli assistiti. Mentre i medici dovranno prescrivere solo ciò che non è spreco e compilare a dovere la ricetta: altrimenti, dopo le verifiche, potranno perdere parte del trattamento accessorio se dipendenti o la riduzione degli incentivi se medici convenzionati. Altra tagliola scatterà per i ricoveri inappropriati di riabilitazione. E si risparmierà sulle spese (indennità ecc) con l'entrata in vigore dei nuovi standard ospedalieri che cancelleranno migliaia di strutture semplici e complesse (queste, con tanto di primari). Sempreché tutte le regioni ce la facciano, i Tar non blocchino qualcosa e il Parlamento approvi il tutto, se decreto sarà.

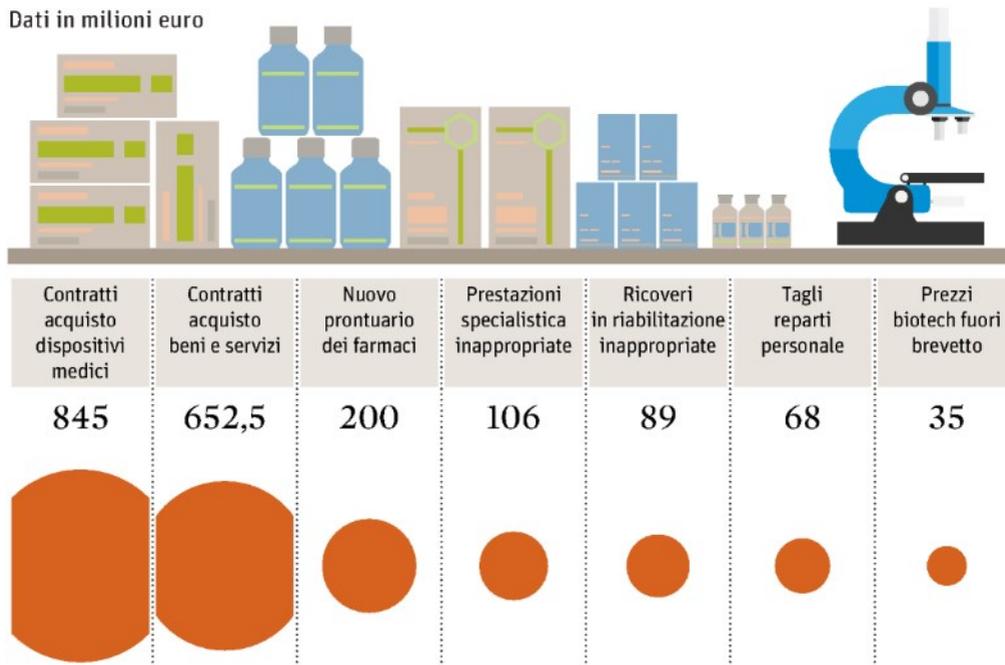
© RIPRODUZIONE RISERVATA



La stretta sulla salute

I RISPARMI STIMATI

Dati in milioni euro



I PRINCIPI DI RIFERIMENTO PER I TAGLI

 RINEGOZIAZIONE	 FARMACI	 APPROPRIATEZZA
<p>Al via il processo di rinegoiazione dei contratti. Per beni e servizi si dovrà garantire l'abbattimento di almeno il 4% del valore dei contratti in essere e, in mancanza di accordo, le aziende sanitarie potranno rescindere i contratti senza alcun onere, in attesa di nuove gare centralizzate o aziendali potranno accedere a convenzioni-quadro (anche di altre regioni) o ad affidamento diretto a condizioni migliori</p>	<p>La revisione del Prontuario sarà anticipata di sei mesi, entro fine giugno, con risparmi di 200 milioni nel 2015 e 400 dal 2016. L'Aifa dovrà individuare gruppi di farmaci «terapeuticamente assimilabili» e identificare i sottogruppi di confezioni ad uguale intensità di trattamento, per poi fissare il prezzo di rimborso pagato dal Ssn al livello del listino più basso: il resto lo paga l'assistito</p>	<p>Le prestazioni di specialistica ambulatoriale non "valide" le pagheranno gli assistiti. Mentre i medici dovranno prescrivere solo ciò che non è spreco e compilare a dovere la ricetta: altrimenti, dopo le verifiche, potranno perdere parte del trattamento accessorio se dipendenti o la riduzione degli incentivi se medici convenzionati. Altra tagliola scatterà per i ricoveri inappropriati di riabilitazione</p>

CURE PALLIATIVE

"Le reti regionali sono in crescita in tutto il Paese"

Parla il [ministro della Salute, Beatrice Lorenzin](#): "Lo sviluppo delle cure palliative non è solamente un atto organizzativo ma prevede un profondo cambiamento culturale che, in quanto tale, richiede tempi più lunghi per la sua piena realizzazione". E ancora: "L'informazione dei cittadini rappresenta il vero tallone di Achille". Per questo "stiamo lavorando a una nuova campagna informativa". L'auspicio per un dibattito sul fine vita non ideologico e pienamente rispettoso di tutti

Maurizio Calipari

Sono ormai passati più di venticinque anni da quando i "pionieri" delle cure palliative in Italia hanno iniziato a sviluppare e applicare questa disciplina. Da allora molto si è fatto, ma il "diritto" alle cure palliative, riconosciuto ad ogni cittadino dalla legge 38/2010 che norma il settore, è ancora in larga parte disatteso. Si stima infatti che, ogni anno, venga assistito da una "rete locale di cure palliative formalmente definita" non più del 20% degli utenti potenziali. Perché? Cosa non funziona ancora? Abbiamo girato questi interrogativi al [ministro della Salute, Beatrice Lorenzin](#).



Signor Ministro, secondo una stima della Federazione italiana cure palliative, ad oggi solo un quinto degli utenti potenziali (pazienti oncologici e non) viene assistito da una "rete locale di cure palliative formalmente definita". A 25 anni dal loro inizio, a che punto è in Italia l'applicazione delle cure palliative?

"Quando si è iniziato a parlare di cure palliative 25 anni fa l'attenzione era del tutto concentrata sull'inguaribilità oncologica. La stessa legge 39/99, che finanziava la costruzione di hospice mettendo a disposizione più di 200 milioni di euro, forniva l'indicazione di dedicare l'assistenza palliativa prevalentemente ai pazienti oncologici. Grazie alla legge 38/2010 è stato fatto un ulteriore passo in avanti definendo 'paziente eleggibile in cure palliative' colui che vive la fase terminale per qualsiasi patologia, ponendo finalmente l'attenzione anche sulla terminalità pediatrica. I documenti tecnici, attuativi della legge e sottoscritti in sede di conferenza Stato-Regioni, ribadiscono questo concetto stimolando le Regioni stesse a far crescere la percentuale dei pazienti non oncologici assistiti dalle reti di cure palliative allo stesso livello di quanto si registra per i pazienti oncologici. Anche il recente discorso del Papa relativamente alle cure palliative dedicate al paziente anziano rappresenta un ulteriore stimolo a far sì che questo possa accadere in tempi brevi. Dunque, posso garantire che le reti regionali di cure palliative sono in fase di crescita in tutto il territorio nazionale, così come annualmente viene rappresentato dal Rapporto al Parlamento previsto dall'art. 11 della legge".

La formazione specialistica del personale sanitario rimane ancora un punto "dolente". Quando potrà diventare realtà l'istituzione di una specializzazione universitaria in cure palliative?

"Sempre in attuazione della legge 38 sono stati istituiti, con specifici decreti, cinque master dedicati a medici, infermieri e psicologi impegnati nelle reti di cure palliative e terapia del dolore per il paziente adulto e pediatrico. Lo stesso art. 8 della legge prevedeva di modificare i corsi universitari e specialistici in modo che ogni professionista sanitario fosse formato su queste tematiche. In questo periodo è stato fatto un lavoro puntuale con le società scientifiche di riferimento per elaborare una proposta di modifica del corso universitario di medicina e delle scuole di specializzazione indicate dalla legge, da condividere con il Miur. La possibilità di istituire un corso di specializzazione in cure palliative non rappresenta al momento una priorità per due motivi: il primo scaturisce dallo scarso numero di corsi presenti nei Paesi europei, il secondo in quanto si ritiene che la cultura palliativa sia un patrimonio di tutta la classe medica e non solo di pochi 'specialisti'".

La legge 38 prevede tra i suoi punti qualificanti l'impegno per l'informazione dei cittadini. Dopo la prima campagna nazionale del 2013, ci sono altre iniziative in cantiere?

"L'informazione dei cittadini rappresenta il vero tallone di Achille nel percorso attuativo della legge. La percentuale di cittadini che sono a conoscenza della legge è pari a circa il 20%. Questo nonostante la campagna del 2011 dedicata alla terapia del dolore, la campagna 'Non più soli nel dolore' del 2013, l'istituzione di un numero verde dedicato e l'aggiornamento delle pagine del portale del ministero dedicate alle cure palliative e alla terapia del dolore. Permane purtroppo un timore diffuso nei cittadini nell'affrontare temi quali la terminalità, ma allo stesso tempo si registra un impegno continuo delle associazioni e delle fondazioni, in sinergia con il [ministero della Salute](#), nel portare avanti iniziative volte alla diffusione della conoscenza delle

cure palliative in Italia. Comunque, per promuovere di più la conoscenza su questo tema, stiamo lavorando a una nuova campagna informativa”.

La legge 38 è sicuramente un ottimo strumento normativo, che tanti altri Paesi europei c’invidiano. Ma la sua attuazione, in tanti aspetti cruciali, spetta alle Regioni, con risultati sul territorio “a macchia di leopardo”. Come colmare queste differenze qualitative in un servizio cruciale nell’ambito del fine vita?

“Come rappresentato nel Rapporto al Parlamento 2014 sulla terapia del dolore e le cure palliative, esistono ancora profonde diversità tra le Regioni nel percorso attuativo della legge 38. Lo sviluppo delle cure palliative non è solamente un atto organizzativo ma prevede un profondo cambiamento culturale che, in quanto tale, richiede tempi più lunghi per la sua piena realizzazione. Lo sforzo operato in tal senso dal [ministero della Salute](#) si concretizza nel valutare ogni singola Regione all’interno del cosiddetto Comitato Lea (Livelli essenziali di assistenza), attraverso i risultati certificati mediante il sistema d’indicatori e relativi standard dedicati alle cure palliative. Sicuramente anche il citato Rapporto al Parlamento permette di far emergere quante e quali criticità esistono ancora a livello regionale e di proporre interventi correttivi o migliorativi”.

Lei ha dichiarato, solo qualche giorno fa, che il fine vita è di esclusiva competenza del Parlamento e richiede un dibattito approfondito. Ma sarà possibile un dibattito non ideologico e pienamente rispettoso di tutti?

“Auspico proprio di sì”.

**È scattata un'emergenza globale
e le soluzioni restano ancora lontane**

Sos supergermi: così invincibili da mettere ko gli antibiotici

Molte infezioni potrebbero diventare mortali
"A rischio anche gli interventi e i trapianti"

NICLA PANCIERA

«Un ritorno agli anni bui della medicina», quando si moriva per una tonsillite. Questo accadrebbe, se rimanesse senza gli antibiotici, i potentissimi farmaci contro le infezioni batteriche. Non è uno scenario apocalittico, ma un rischio concreto di dimensioni planetarie. Stavolta a riaccendere i riflettori è stato un rapporto del governo britannico, secondo il quale l'ondata di batteri capaci di resistere agli antibiotici potrebbe costare la vita a 80mila persone, più o meno quante furono le vittime della Grande Peste di Londra del 1665.

«Gravi infezioni, oggi considerate trattabili anche banalmente, tornerebbero ad essere una minaccia, in un contesto in cui gli avanzamenti della medicina ci rendono capaci di interventi impensabili fino a qualche anno fa», commenta Marta Ciofi degli Atti, responsabile di Epidemiologia Clinica all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma. Stiamo infatti mettendo a rischio i successi ottenuti in decenni di ricerca. Anche perché, senza antibiotici, diventerebbero impossibili interventi chirurgici, trapianti, trattamenti on-

cologici. Sarebbe come essere scaraventati indietro di due secoli - aggiunge - «quando, nel 1847, a Vienna, il medico ungherese Semmelweis per la prima volta installò in sala parto una bacinella per il lavaggio delle mani, bloccando il diffondersi della febbre puerperale a causa dei medici stessi».

Indicazioni terapeutiche.

Vale allora ricordare che gli antibiotici non possono nulla contro le infezioni virali, come influenza o morbillo, ma «trattano le infezioni da batteri, che possono interessare diversi organi - spiega la dottoressa -. Per esempio, possono essere causate da batteri alcune tonsilliti, polmoniti, cistiti e gli accessi dentali».

L'antibiotico-resistenza.

Esistono varie classi di antibiotici, ognuna con una sua specificità. Se i batteri da inattivare non hanno, per struttura o metabolismo, siti nei quali il farmaco può agire, questo diventa inefficace. La vera antibiotico-resistenza, invece, si sviluppa quando «batteri potenzialmente sensibili sviluppano meccanismi di difesa. Ispessiscono la membrana per impedirne il passaggio, emettono delle sostanze difensive o rompono le molecole del farmaco», aggiunge Maria Teresa Gismondo, direttrice del laboratorio di Microbiologia clinica, virologia e bio-emergenza del-

l'Ospedale Sacco di Milano. «E più se ne usano, più si selezionano le resistenze: nella terapia antibiotica vengono uccisi i batteri sensibili, mentre i resistenti sopravvivono e di conseguenza si attua una selezione dei ceppi più cattivi». Ecco, così, che l'abuso ci mette nelle condizioni di agire con le armi spuntate.

I più insidiosi.

«Tra i batteri peggiori ci sono l'Escherichia Coli e lo Pseudomonas, mentre la resistenza dello Klebsiella Pneumonie è tra il 25 e il 50%. Stesso primato negativo per lo Stafilococco Aureo», sottolinea Ciofi degli Atti. Del resto, secondo lo «European Center for Diseases Control», l'Italia è ai primi posti nella lista dei Paesi europei con la più elevata percentuale di resistenza. «È negli ospedali, dove si eseguono le ricerche più raffinate, che si ottengono più informazioni sull'antibiotico-resistenza. Ed è lì che vanno attuati protocolli specifici per certe categorie di pazienti più vulnerabili per



limitare i rischi».

Un'emergenza planetaria.

Oggi, in Europa, le infezioni da germi multiresistenti causano 25 mila morti l'anno. E, solo nel nostro Paese, secondo la Società Malattie Infettive e Tropicali, i decessi per infezioni contratte in ospedale sono ogni anno tra 5 e 7 mila, con un costo che supera i 100 milioni. E, oltre che per il consumo umano, anche per l'utilizzo eccessivo in ambito veterinario e nell'industria alimentare, l'Italia è ai primi posti.

E, infatti, all'Organizzazione mondiale della Sanità, che ha di recente parlato di «emergenza globale», ha fatto eco l'altro ieri la ministra della Salute **Beatrice Lorenzin**, ribadendo la necessità di un'azione concertata che coinvolga strutture ospedaliere, medici e pazienti e definendo «una priorità» la lotta contro questa emergenza.

■ Nel frattempo, negli Usa, dove i batteri resistenti uccidono 23 mila americani l'anno, il presidente Barack Obama ha firmato un piano quinquennale di 1,2 miliardi di dollari. Molti gli obiettivi: procedure migliori per il monitoraggio delle infezioni, messa a punto di nuovi test diagnostici in grado di predire immediatamente la risposta dei germi ai trattamenti e sviluppo di nuove categorie di medicinali, oltre al rafforzamento delle collaborazioni internazionali.

Uso prudente e ragionato.

Le prescrizioni scorrette e le cattive pratiche giocano un ruolo fondamentale nell'inasprire la reazione dei batteri, che rialzano naturalmente la testa ogni volta che si interrompe anzitempo il trattamento. «Se, da una parte, abbiamo dato gli antibiotici per scontato troppo a lungo, limitando la ricerca - ammette Ciofi degli Atti - oggi ci sono nuovi protocolli terapeutici, con farmaci già in uso, e assistiamo anche a inversioni di tendenza, con un decremento di germi resistenti grazie a un utilizzo ragionato dei farmaci».

Non è una corsa a chi si arma di più.

«È vero che la ricerca di nuove molecole è ferma. Tuttavia non possiamo affidarci unicamente a questa», commenta Gismondo, alla guida di uno dei due ambulatori in Italia in grado di intervenire in caso di un'epidemia di Ebola. «L'uso indiscriminato e la mancanza di una cultura di un'antibiotico-terapia mirata ostacolano una soluzione definitiva, che invece verrebbe dal "rispetto dei batteri": si tratta della tutela di quelli che albergano nell'organismo (intestino, vagina, bocca e cute), svolgendo una serie di importanti funzioni per la nostra vita. Se, attraverso l'uso degli antibiotici, vengono alterati nei loro equilibri, possono diventare, a loro volta, una causa di infezioni». Soltanto con questi accorgimenti si potrà vincere la battaglia globale.



IL CASO

È vero che l'abuso di antibiotici li rende inefficaci?

L'ALLARME LANCIATO DALL'OMS È STATO RIBADITO ANCHE DAL MINISTRO DELLA SALUTE LORENZIN



RISPONDE

Silvio Garattini

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Sì, perché si usano anche quando non sono necessari. Talvolta si supplica il medico di prescriverceli, altre volte si ricorre al fai-da-te, assumendo gli antibiotici avanzati da una precedente terapia. **E se si tratta di un virus, è notorio che gli antibiotici sono inutili perché agiscono solo sulle infezioni di origine batterica.** In altri casi, invece, si inizia la cura e poi la si interrompe a metà, oppure si aggiustano i dosaggi a proprio piacimento. Per non parlare, poi, dell'utilizzo spropositato che si fa negli allevamenti.

Tutto ciò ha solo l'effetto di rendere i batteri più resistenti. Gli antibiotici agiscono, infatti, agganciandosi alla superficie del batterio dove sono posizionate le proteine. Ma se le proteine si sono modificate, perché il batterio ha messo in atto questo stratagemma, per l'antibiotico sarà impossibile agire. A volte, poi, i batteri sviluppano enzimi in grado di metabolizzare gli antibiotici e cioè sostanze che rendono i farmaci inefficaci. Il problema è che, se i batteri diventano sempre più forti, perché i farmaci vengono utilizzati a sproposito o in modo scorretto, diventa difficile combattere le infezioni batteriche. È vero che, grazie alla ricerca, sono stati sviluppati nuovi antibiotici (Vancomicina e Meticillina), **ma l'Oms ha recentemente lanciato un allarme perché i germi stanno diventando resistenti** anche a questi medicinali. Negli Stati Uniti si stima che attualmente muoiano 23 mila persone l'anno per infezioni batteriche che gli antibiotici esistenti non riescono più a curare. Il primo ministro inglese David Cameron ipotizza che, per questa ragione, **nei prossimi anni in Gran Bretagna moriranno 60 mila persone l'anno.** Il rischio? Un paradosso: quello di ritornare all'epoca precedente all'uso degli antibiotici, proprio mentre si stanno celebrando i settant'anni dall'assegnazione del Nobel a Fleming per la scoperta della penicillina.

SALUTE L'INFLUENZA, MINACCIA RICORRENTE, CAUSA 7.400 MORTI L'ANNO

«Il calo delle vaccinazioni è un pericolo per tutti»

Allarme del ministero. A rischio bimbi e anziani

NICOLA SIMONETTI

● **BARI.** Vaccinarsi: diritto di ogni cittadino e non solo dei bambini/ragazzi. Anche degli anziani (1 italiano su 5). Ma la maggioranza di tutti quelli che ne avrebbero bisogno/diritto mancano all'appello e la curva delle vaccinazioni effettuate segnala una lenta, progressiva caduta. Un allarme per la popolazione tutta poiché chi non è vaccinato rappresenta un buco attraverso il quale i microrganismi responsabili della malattia si infiltrano ed hanno modo di imperversare e colpire anche gli incolpevoli. Agli anziani - è l'appello di «Italia Longeva», Ministero Salute (supporto incondizionato Novartis, Pfizer, Sanofi Pasteur MSD) - non basti solo invecchiare ma prevenano i mali ed i rischi (non pochi) dell'età. «La longevità in buona salute - dice il presidente **Roberto Bernabei** - nasce dalla prevenzione. Indispensabile, per questo, l'apporto delle vaccinazioni secondo un calendario consigliato dalle società scientifiche e fatto proprio da ministero e regioni. L'anziano è soggetto vulnerabile (immunosenescenza: caduta fino a 10 volte delle difese immunitarie e malattie croniche) e le infezioni possono essergli fatali per il mantenimento dell'indipendenza funzionale e per la vita stessa». L'influenza, minaccia ricorrente, causa 7.400 morti l'anno ed è fattore di

rischio 20 volte maggiore per l'over 65 anni. Nell'ultimo anno, 3 milioni di vaccinazioni in meno e 96% dei medici non vaccinati («Un peccato di presunzione, carenza di cultura specifica e accusa il dr. **Cricelli** presidente medici medicina generale - origine di diffusione dell'infezione ai loro clienti visitati»).

«Contro l'influenza - raccomanda il dr. **Michele Conversano**, presidente alleanza Invecchiamento attivo - si vaccinino over 65 anni ed altri soggetti a rischio».

Necessaria anche la vaccinazione contro l'herpes zoster (fuoco di S Antonio: 157mila casi/anno; 50% over 50 - costo 49milioni euro), origine di dolori e disabilità. Raccomandato il vaccino anti polmonite da pneumococco, male spesso letale e sottostimato (9.000 morti di polmonite per anno). Senza vaccinazione, il numero dei casi raddoppierebbe entro il 2040. Oltre lo spettro del superbatterio. Le vaccinazioni fanno anche risparmiare a Servizio Sanitario, organi assistenziali e previdenziali, imprese private. Una vaccinazione globale costerebbe 628 milioni di euro e ne farebbe risparmiare 10 volte di più. Studiosi, clinici, scienziati, sulla base di studi e milioni di vaccinazioni eseguite assicurano in scienza e coscienza: il vaccino non ha effetti collaterali di rilievo. Il vaccino, l'amico di tutta l'umanità.



La ricerca
Psicosi da vaccino
cala la profilassi
e l'influenza
fa più vittime
Arcovio a pag. 19

I danni della psicosi da vaccino

L'allarme sul farmaco Fluad, che poi si è rivelato infondato, ha fatto calare la profilassi per l'influenza del 20-30 per cento e questo ha causato centinaia di vittime in più rispetto alla media stagionale. A fare il tragico bilancio è Walter Ricciardi, commissario straordinario dell'Istituto superiore di Sanità. L'aumento di mortalità è stato registrato soprattutto tra gli anziani

**I MEDICI DI FAMIGLIA
E LE ASL CHE IN GENERE
IMMUNIZZANO
30-40 PERSONE
AL GIORNO, NE AVEVANO
SOLO DUE O TRE
IL CASO**

L'allarme sul vaccino antinfluenzale Fluad, che si è poi rivelato infondato, potrebbe essere costato centinaia di vite. È questo il dato più eclatante che emerge da un primo bilancio sugli effetti del calo delle vaccinazioni, che si è verificato in quest'ultima stagione influenzale. L'allarme è stato lanciato ieri a Roma, in occasione di un convegno sul tema dei vaccini organizzato da Italia Longeva. «Rispetto alle scorse stagioni influenzali - sottolinea Walter Ricciardi, commissario straordinario dell'Istituto superiore di sanità e professore di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma - vi è stato un significativo calo delle vaccinazioni, valutabile intorno al 20-30%. E dai risultati preliminari di uno studio dell'Iss appare subito evidente un eccesso di mortalità».

LA REAZIONE

In pratica, rispetto agli ottomila morti per influenza, che sono la media che si registra ogni anno, ne vanno aggiunti qualche centinaio in più. Un tragico tributo, questo, non del tutto inatteso, considerata la reazione della popolazione al "caso Fluad", scoppiato a fine novembre dello scorso anno. A seguito di una comunicazione dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), in cui sono state segnalate decine di morti sospette avvenute do-

po la vaccinazione con il Fluad, buona parte della popolazione ha saltato l'appuntamento con il vaccino. «Nei 2-3 giorni dopo il falso allarme, così come nella settimana successiva, il calo delle vaccinazioni ha raggiunto picchi del 90%», riferisce Ricciardi. «Ad esempio le Asl e i medici di famiglia che in genere vaccinano dalle 30 alle 40 persone al giorno, si sono ritrovati a immunizzare solo 2-3 persone», racconta.

Le conseguenze di questo rifiuto di massa sono state subito evidenti nei pronto soccorso e negli ospedali di tutta Italia. «Anche le strutture più organizzate delle grandi città italiane hanno dovuto fronteggiare situazioni di estrema emergenza», riferisce Ricciardi.

«Abbiamo assistito - continua - a scene che non vedevamo ormai da decenni: pazienti buttati sulle lettighe e nei corridoi perché le strutture erano ormai saturate. Questo sovraffollamento è parzialmente imputabile al calo delle vaccinazioni, provocata probabilmente da una cattiva comunicazione del rischio». Gli esperti infatti non hanno alcun dubbio sulla sicurezza dei vaccini. «I vaccini contro l'influenza sono estremamente sicuri - sottolinea Ricciardi - e non ci sono dubbi neanche sull'efficacia».

Tuttavia, in Italia il popolo dei "No vac" sta diventando sempre più numeroso. E questo nonostante nel nostro paese l'influenza rappresenti la terza causa di morte per patologia infettiva. Ogni anno vengono colpite in media 4 milioni di persone. Soglia, questa, superata nella stagione influenzale 2014-2015. Secondo i dati InFluNet, infatti, sono circa 5.958.000 i casi di influenza registrati, 631 i casi

gravi di influenza confermata, 148 le persone decedute. Negli anziani la malattia può causare complicanze tali da rendere necessario il ricovero ospedaliero, portare alla perdita dell'autosufficienza e, in casi estremi, alla morte.

I VANTAGGI ECONOMICI

«Vaccinare significa prevenire o ridurre al minimo la presenza di condizioni croniche, di alto impatto sulla mortalità e sulla qualità di vita dell'anziano», spiega Roberto Bernabei, presidente di Italia Longeva. Oltre a salvare vite, la vaccinazione rappresenterebbe anche un vantaggio economico.

«Con la vaccinazione di tutti sopra 18 anni - spiega Francesco Mennini, professore di Economia Sanitaria dell'Università di Roma Tor Vergata - si potrebbe passare da un costo di 2,86 miliardi di euro, così come stimato per ogni stagione influenzale, a 1,56 miliardi, con un risparmio di 1,3 miliardi, ampiamente sufficiente a coprire i costi per le vaccinazioni. Anche soltanto un aumento di un terzo della popolazione da vaccinare può essere realizzato senza incidere sul budget, soltanto agendo sulle razionalizzazioni dei costi dovute ad esempio ad un uso più appropriato degli antibiotici».

Valentina Arcovio

© RIPRODUZIONE RISERVATA



In numeri

20-30%

Il calo delle vaccinazioni dopo l'allarme sul vaccino antinfluenzale Fluad. Nella stagione 2013-2014 solo il 55,4% degli over 65 si è vaccinato.

8mila

Il numero delle persone che in media muoiono ogni anno a causa dell'influenza: l'80% sono anziani. Lo scorso anno la cifra è aumentata di alcune centinaia.

5-8 mln

I casi di sindrome influenzale che si registrano nel nostro Paese ogni anno, con un'incidenza di 3,5 casi per 1.000 a settimana.

3

La posizione che ha l'influenza in Italia tra le cause di morte per patologia infettiva dopo l'Aids e la tubercolosi.



IL COMMISSARIO Dal 2014 Walter Ricciardi a capo dell'ISS

(a sinistra foto MASTERFILE)