

Lunedì 22 GIUGNO 2015

## Eterologa. Consiglio superiore di sanità: "Mappa cromosomica per i donatori per ridurre rischi"

***Via libera con alcune modifiche al Regolamento del Ministero della Salute che recepisce la direttiva Ue 2012 sul controllo di tessuti e cellule umani, in cui si specificano tutte le varie analisi cliniche di controllo da effettuare prima della donazione. Limiti di età e massimo 10 nascite per donatore.***

Mappa cromosomica per i donatori di gameti per la fecondazione eterologa per ridurre al minimo il rischio di trasmissione di eventuali patologie genetiche. Limite massimo di 10 nascite per ogni donatore e limiti di età entro cui è possibile donare gameti. Come riporta l'Agenzia Ansa è questa la raccomandazione contenuta nel parere con cui il Csc ha dato il via libera al Regolamento messo a punto dal ministero della Salute che recepisce la direttiva Ue 2012 sul controllo di tessuti e cellule umani, un provvedimento che specifica le varie analisi cliniche di controllo da effettuare prima della donazione.

Il Regolamento, completa dunque la normativa in materia, dopo il parere positivo del Consiglio lo scorso maggio alle nuove linee guida sulla legge 40 per la procreazione medicalmente assistita (Pma) realizzate dal ministero, nelle quali si prevede anche che le coppie che accedono all'eterologa non possano scegliere le caratteristiche somatiche del proprio figlio. Per quanto riguarda l'età, la donazione di cellule riproduttive è consentita agli uomini di età non inferiore ai 18 anni e non superiore ai 40, ed alle donne tra i 20 e i 35 anni. Gli stessi limiti erano anche indicati nelle linee guida sulla fecondazione eterologa approvate dalla Conferenza delle Regioni nel settembre 2014. I limiti di età per la donazione sono motivati dal fatto che all'aumentare dell'età dei donatori aumentano anche i fattori di rischio di tipo genetico. Si prevede inoltre, così come già stabilito nelle linee guida delle Regioni, che i gameti di uno stesso donatore non possono determinare più di 10 nascite, ma tale limite può essere derogato nel caso in cui una coppia, che abbia già avuto un figlio tramite procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, voglia sottoporsi nuovamente a tale pratica utilizzando i gameti del medesimo donatore.

Nel Regolamento si specificano i test di controllo previsti per i donatori e si sottolinea che devono essere effettuati una consulenza genetica, il test per la fibrosi cistica ed eventuali altri esami ritenuti necessari. E' inoltre vietata la donazione di cellule riproduttive tra parenti fino al quarto grado, e si precisa che la coppia ricevente deve essere informata del fatto che gli esami di controllo sul donatore non possono comunque garantire, in modo assoluto, l'assenza di patologie per il nascituro. Rispetto a quanto previsto dal Regolamento ministeriale, il Consiglio superiore di sanità, esprimendo un parere favorevole, ha tuttavia indicato la necessità che venga effettuata anche una mappa cromosomica (analisi genetica del cariotipo) del donatore al fine di prevenire ulteriormente il rischio eventuale di trasmissione di patologie genetiche. Il Csc ha pure indicato, sempre secondo quanto si apprende, che la consulenza da parte del genetista - prevista dal Regolamento - sia corredata da un referto scritto da parte dello specialista.

## Più cautele sui donatori

# Eterologa, serve la mappa cromosomica per ridurre i rischi di malattie genetiche

**Nel parere con cui approva il regolamento del ministero della Salute, il Consiglio superiore di sanità fissa paletti stringenti per i gameti "donati"**

**EMANUELA VINAI**  
ROMA

**S**arà necessaria la mappa cromosomica del donatore assieme ad altri esami approfonditi prima di poter utilizzare i gameti "donati" per la fecondazione eterologa. Il parere con cui il Consiglio superiore di sanità (Css) ha approvato il regolamento elaborato dal ministero della Salute per recepire l'allegato 3 della direttiva 17/2006 (e 39/2012 che la modifica) pone paletti sanitari stretti volti a tutelare la salute del concepito.

Una raccomandazione stringente nelle cautele per assicurare la massima sicurezza e ridurre al minimo il rischio di trasmissione di eventuali patologie genetiche, come purtroppo già avvenuto in altri Paesi europei. Era necessario un documento di disciplina specifico su questi temi poiché, al momento del recepimento integrale della direttiva, l'allegato 3 sul controllo di cellule e tessuti umani da donatore era stato recepito solo in parte. Questo perché la Corte Costituzionale non era ancora intervenuta in merito e sull'eterologa vigeva il dettato della legge 40 che la vietava. Così, non essendo ammessa altra fecondazione che non

fosse quella omologa, con gameti interni alla coppia, la legge stessa non disciplina in alcun punto la donazione dei gameti che, invece, è uno dei nodi centrali per la fecondazione eterologa. Il parere del Css realizza il primo passo per completare il recepimento della normativa europea per cui lo strumento del regolamento si conferma l'unico idoneo. Per recepire questo particolare allegato della direttiva europea non basta un decreto ministeriale: il decreto legislativo 85/2012, all'articolo 9, ha espressamente previsto la necessità di un regolamento governativo da emanarsi con decreto del presidente della Repubblica. Regolamento che va deliberato dal Consiglio dei ministri dietro parere del Consiglio di Stato. Per questo, il Ministero della Salute, intervenuto tempestivamente a seguito della sentenza della Consulta, nell'attivarsi ha compiuto tutti i passaggi utili.

Nel regolamento inoltre è fissato il limite massimo di 10 nascite per ogni donatore e l'età entro cui è possibile donare gameti: potranno donare uomini di età compresa fra i 18 e i 40 anni e donne fra i 20 e i 35 anni. Un limite anagrafico rigoroso che rispecchia la letteratura scientifica in materia: all'aumentare dell'età dei donatori aumentano, infatti, i fattori di rischio di tipo genetico e, in particolare, per le donne diminuisce significativamente la fertilità. All'interno della legge di Stabilità, nel dicembre scorso è stata prevista l'istituzione del registro dei donatori per garantire la tracciabilità donatore-nato e viceversa. A breve sono attese le linee guida.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



RSALUTE

**Prevenzione.** La precisione, per l'individuazione di alcune anomalie genetiche, ha sorpassato quella dei controlli tradizionali. Si fa alla decima settimana di gravidanza. La rivoluzione partita dalla Toscana

# Test del sangue manda in soffitta l'amniocentesi



## La scoperta

Gli enzimi che tagliano e cuciono il Dna, alla base della rivoluzione biotecnologica, sono frutto della ricerca pura

## E si preparano Tor

## Vergata (Roma) e San

## Raffaele (Milano)

ELENA DUSI

**U**n test del sangue può evitare fino all'80% di amniocentesi. Alcuni frammenti genetici del feto entrano in circolazione anche nel sangue della madre. E qui possono essere studiati, con tecnologie ormai affidabili in vendita da pochi anni e che oggi cominciano a sollevare l'interesse anche dei sistemi sanitari pubblici. Rispetto alle tradizionali analisi del liquido amniotico e dei villi coriali, i test del sangue riescono per ora a identificare un numero ridotto di anomalie genetiche. Ma la loro precisione, almeno per la sindrome di Down, ha sorpassato quella dei test tradizionali ed è destinata ad aumentare anche per le altre malattie. Non è escluso che un giorno il tanto temuto ago nella pancia non diventi un racconto da nonne.

La presenza del Dna del bambino nel plasma della madre fu scoperta nel 1997 da Dennis Lo, uno scienziato di

Hong Kong. Ma per sfruttare quell'osservazione ci sono volute le potenti tecnologie di oggi, capaci di sequenziare grandi volumi di Dna a costi e tempi ridotti. Il test è nel mercato Usa dal 2011, oggi è acquistabile in un centinaio di paesi a costi che raggiungono i 1.500 euro. L'Olanda è stata la prima a offrirlo gratis tramite il sistema sanitario nazionale. La Gran Bretagna si appresta a farlo, dopo aver presentato all'European Society of Human Genetics di Glasgow risultati che dimostrano una riduzione dell'80% delle amniocentesi. Il costo dello screening genetico verrebbe ripagato dal risparmio in analisi del liquido amniotico. Senza contare il rischio di aborto pari a zero.

In Italia i test del sangue si stanno diffondendo rapidamente. Possono essere effettuati intorno alla decima settimana di gravidanza e la Toscana, con il Careggi, è stata la prima regione a offrirlo in regime di sanità pubblica, ma a 347 euro. «Abbiamo iniziato a proporre il test all'inizio di quest'anno — spiega Francesca Torricelli, direttrice del servizio di diagnostica genetica a Careggi — dopo aver reclutato 2.400 donne in gravidanza. L'analisi del Dna fetale nel plasma della madre è accompagnata da una consulenza genetica, in cui spieghiamo quali malattie si riescono a osservare e con quanta precisione. Dall'anno prossimo le madri più a rischio potrebbero essere sottoposte al test gratuitamente».

A Roma l'università di Tor Vergata ha appena lanciato uno spin off (Bioscience Genomics) incaricato di sviluppare la tecnologia, ottenendo un investimento di 5 milioni di euro da parte del colosso cinese Bgi, la più grande azienda del mondo impegnata nella genetica. Il test, che costa tra i 350 e i 700 euro, oltre che a Roma verrà offerto dall'autunno anche al San Raffaele di Milano. «Questo esame - avvertono i ricercatori - si basa su algoritmi che di-

ventano più precisi man mano che i test effettuati aumentano. Per questo i collegamenti fra i vari centri portano risultati positivi a tutti. I cinesi della Bgi hanno anche dati enormi, mentre a Tor Vergata è stata scoperta tramite il test del sangue materno una particolare distrofia del bambino».

La maggior parte dei centri privati spedisce i campioni di plasma nei grandi laboratori cinesi o statunitensi, che dispongono di algoritmi abbastanza raffinati. La difficoltà del test sta infatti nel riuscire a calcolare la frazione del Dna circolante che appartiene al bimbo. «Normalmente è del 10% circa - spiega Massimo Candiani, primario di ginecologia e ostetricia al San Raffaele di Milano - la sindrome di Down, o trisomia 21, è dovuta alla presenza di tre copie del cromosoma 21. In questo caso dunque i frammenti del 21 saranno aumentati del 50%. E così anche per le altre trisomie maggiori. La ricerca sta cercando di estendere questa analisi anche a malattie più rare, ma queste applicazioni hanno ancora validità troppo bassa e costi troppo alti per essere usate su larga scala».

Quando il test del sangue scopre un'anomalia, alla madre viene sempre offerta una amniocentesi o villocentesi. «Sono test di screening - avvertono i ricercatori - non diagnostici. La loro utilità sta nell'evitare amniocentesi inutili nel momento in cui escludono il rischio di una malattia».

© RIPRODUZIONE RISERVATA





**L'AMNIOCENTESI**

È un prelievo di liquido amniotico per diagnosticare anomalie cromosomiche

**QUANTO DURA**  
15-20 minuti



**QUANDO SI EFFETTUA**  
15<sup>a</sup>-16<sup>a</sup> settimana

**A CHI SI CONSIGLIA**  
Donne over 35 o a rischio di anomalie cromosomiche

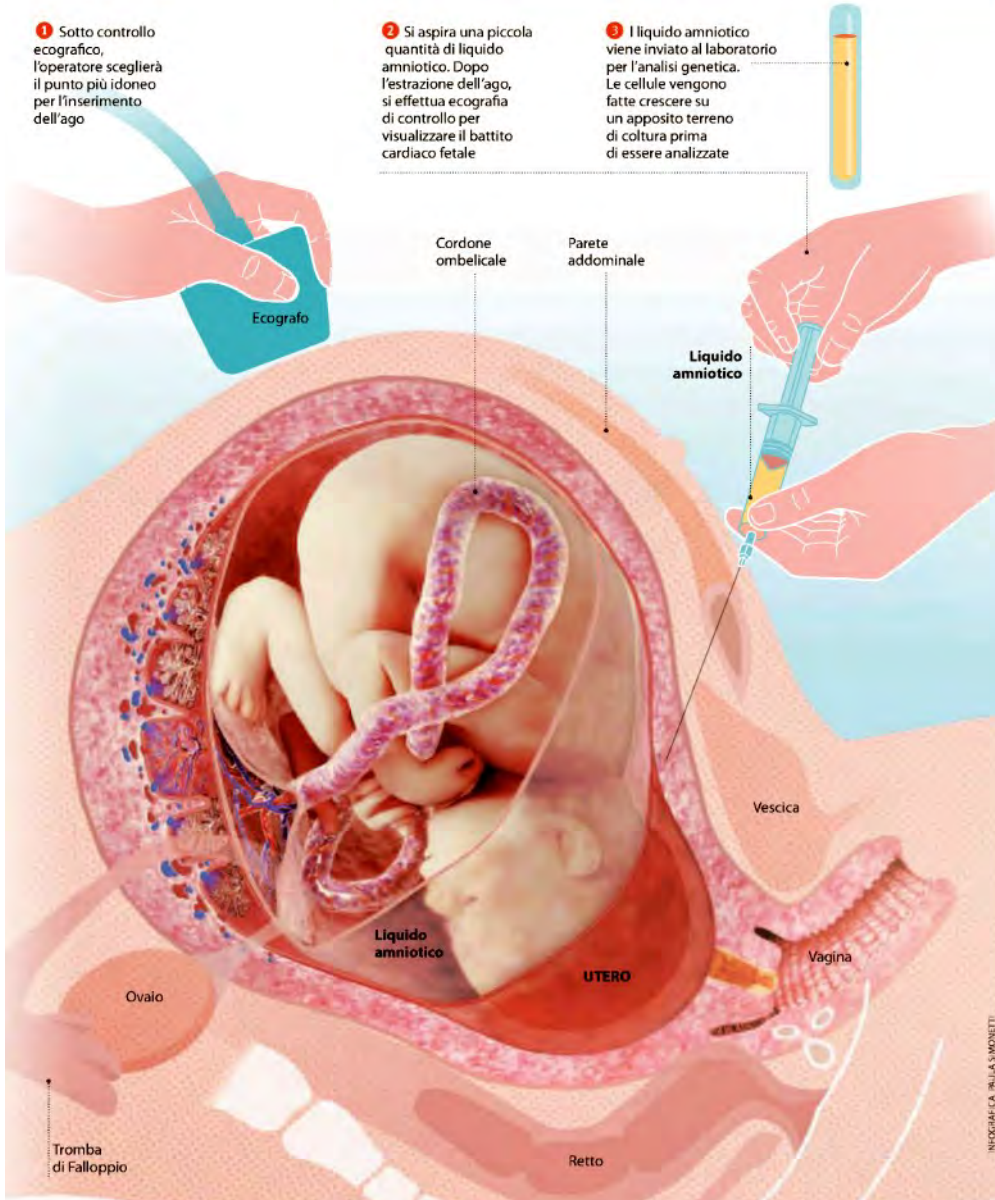
**RISCHIO DI ABORTO**  
**0,3-1%**

**COME SI ESEGUE**

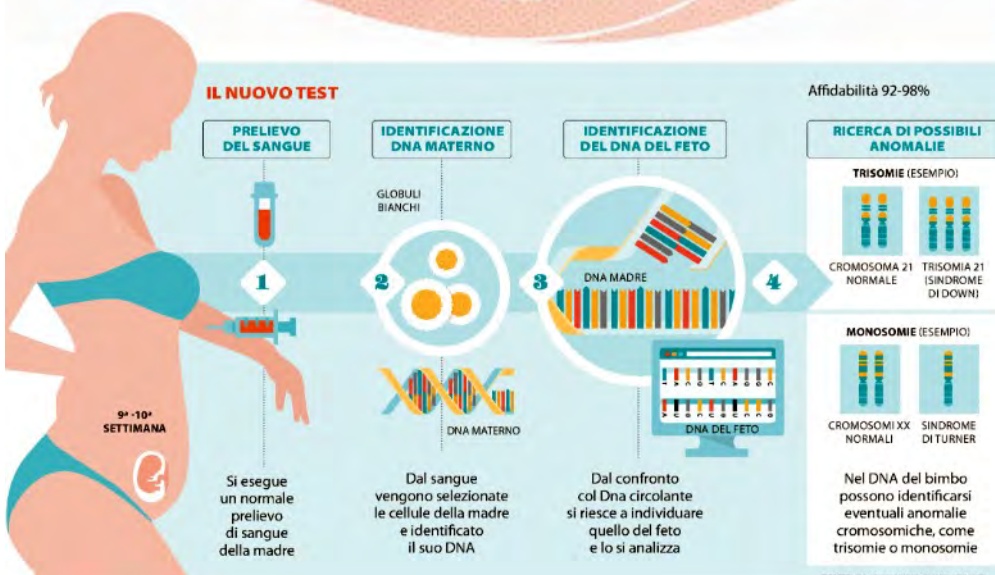
1 Sotto controllo ecografico, l'operatore sceglierà il punto più idoneo per l'inserimento dell'ago

2 Si aspira una piccola quantità di liquido amniotico. Dopo l'estrazione dell'ago, si effettua ecografia di controllo per visualizzare il battito cardiaco fetale

3 Il liquido amniotico viene inviato al laboratorio per l'analisi genetica. Le cellule vengono fatte crescere su un apposito terreno di coltura prima di essere analizzate



**IL NUOVO TEST**



# Rischio rosolia in gravidanza: vaccinazione

Rosetta Papa: "Conseguenze molto gravi, ma basta un semplice esame per proteggersi dalle malattie"

UN programma di vaccinazione contro rosolia e morbillo, indirizzata alle donne in età fertile: è la prima volta che la Asl Napoli 1 dà il via a un'iniziativa ampia di prevenzione e di salute destinata alle donne. Nasce dall'elevata incidenza, tra le più alte d'Italia, di patologie invalidanti a carico dei bambini causate dalla rosolia durante la gravidanza. Una conseguenza devastante di una malattia banale, dice Rosetta Papa, responsabile del dipartimento materno-infantile: «Il grande problema è che non sappiamo esattamente quante sono le donne non protette perché sfuggite alla vaccinazione o che non hanno contratto la patologia. Il ministero della Salute, da una decina d'anni, lancia un messaggio: intercettare le donne nella fase successiva all'interruzione di gravidanza e nel post partum». In questa ottica, la Asl Napoli 1 è partita di recente con il monitoraggio nell'ospedale Loreto Mare dove la fascia di popolazione femminile compresa tra i 17 e i 37 anni in attesa di Ivig viene sottoposta, insieme agli esami pre-operatori, anche al dosaggio delle IgG per la rosolia. Intanto, già sono disponibili i primi dati rilevati da cui emerge che il 27,3 per cento delle donne non protette è pluripara, e questo si-

gnifica che ha avuto gravidanze non protette. Solo per puro caso non si sono verificate conseguenze drammatiche sul nascituro. Wilma Buffolano, responsabile del centro regionale delle Malattie congenite, da anni lancia l'allarme sulle conseguenze: potrebbero essere evitate con una profilassi vaccinica adeguata e in epoca precoce. «L'esame è molto banale — rivela la Papa — si effettua durante il flusso mestruale e già dopo il ciclo successivo ci si può avviare alla gravidanza senza correre rischi. E non bisogna più aspettare sei mesi come prescriveva un limite ormai obsoleto». Ma quali sono le malattie tanto temute? Tante. A partire dalla sordità neurosensoriale (alterazione dei potenziali evocati acustici del tronco encefalico), che può peggiorare dopo la nascita, ai difetti agli occhi (come la cataratta), alle patologie cardiovascolari, ai danni all'encefalo (che si verificano solo in seguito ad infezioni tra la terza e la sedicesima settimana di gravidanza) che possono causare un ritardo mentale da lieve a grave. La diagnosi prenatale dell'infezione fetale deve essere fatta in caso di contatto con un paziente infetto, con o senza malattia in fase eruttiva. Le anomalie congenite e il ritardo di crescita sono rare dopo la sedicesima settimana di gravidanza. Le conseguenze sul feto variano infine dalla morte in utero, alle anomalie multiple, alla isolata perdita di udito. I neonati possono essere asintomatici alla nascita.

(g. d. b.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA



## Donne & malori

**B**isognerà cominciare a fare i conti con questo fenomeno. Insomma, è pur sempre quello sanitario l'ambito della spesa pubblica che impiega più ri-

PER NON DARE I NUMERI - DI ROBERTO VOLPI

sorse. Ne conosciamo lo squilibrio territoriale e quello amministrativo-manageriale. Ma lo squilibrio tra i sessi, quello no, ne sappiamo piuttosto poco. Il fatto è che sono le donne le grandi consumatrici di prodotti e trattamenti, terapie e servizi sanitari - più 30 per cento rispetto agli uomini. Sgomberiamo il campo dalle possibili obiezioni. Questo non succede perché sono in numero maggiore degli uomini, giacché il confronto viene fatto a parità di popolazione. Non perché campano di più, giacché la prevalenza femminile si riscontra in tutte le classi d'età. Non perché partoriscono, giacché le donne che ogni anno partoriscono rappresentano l'1,6 per cento della popolazione femminile, e se pure "consumano" di più, pesano ben poco nel bilancio totale del ricorso delle donne al sistema medico-sanitario. Se pure togliessimo un cinque per cento per tenere conto del maggior invecchiamento e della funzione riproduttiva - e si tratta di una stima sensata - sempre lì staremmo, più o meno.

Le donne consumano più farmaci (123 ogni 100 consumati dagli uomini), si fanno più visite (133 ogni 100), più accertamenti diagnostici (136), ricorrono di più sia ai trattamenti riabilitativi (138) sia ai servizi psichiatrici (129) e alle terapie non convenzionali (139). Non basta: le donne prevalgono ancor più nelle visite specialistiche nelle generiche, negli esami specialistici (dove arrivano a 162 ogni 100 degli uomini) che in quelli di laboratorio. Insomma, c'è un fattore femminile che non risparmia una sola prestazione, ed è tanto più significativo quanto più alto è il costo delle prestazioni. E' la conclusione che si ricava dai dati dell'ultima indagine Istat sul ricorso ai servizi sanitari. Ma non se ne parla, dicevo. Forse perché lo ignoriamo, forse perché pensiamo che mentre si può agire su altri fattori. Forse per non irritare l'altra metà del cielo e non apparire - Dio non voglia - maschilisti e misantropi. Ma il dato resta. Assieme a un altro: la percezione della salute. Ch'è alquanto peggiore nelle donne. Ragione per cui la domanda è d'obbligo: è perché si sentono peggio che le donne consumano così tante medicine, visite ed esami? O non vale piuttosto la relazione inversa, che si sentono peggio proprio perché si fanno così tante visite ed esami, e assumono così tante medicine?





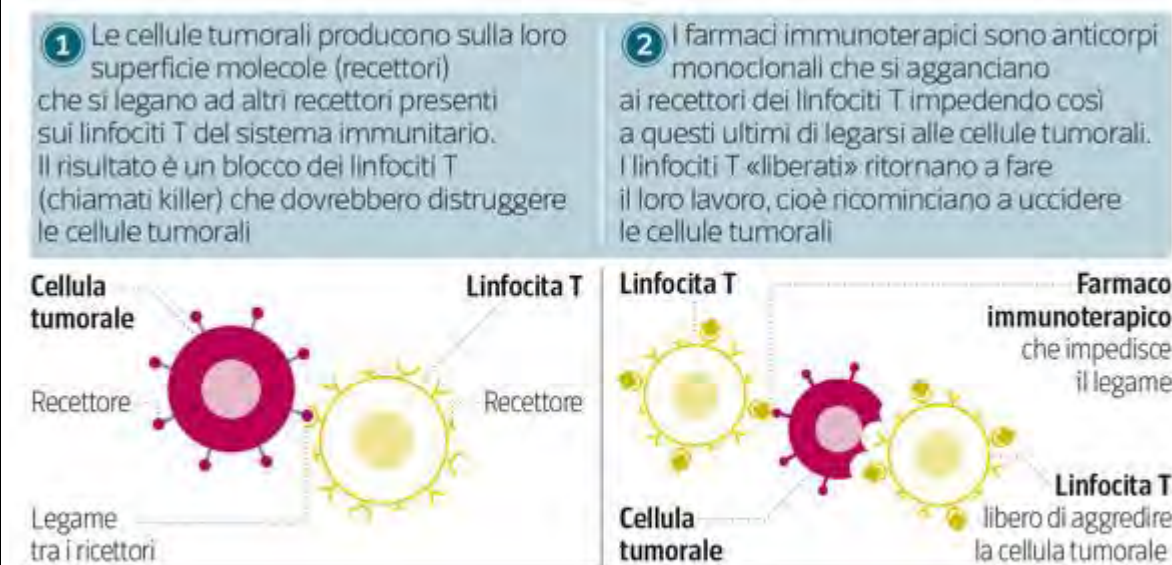
<http://www.corriere.it/salute/>

MEDICINA

## Con le difese del sistema immunitario si attaccano i tumori

*Una nuova strategia mira a stimolare il sistema immunitario contro le cellule neoplastiche, ma gli effetti collaterali non sono ancora ben conosciuti*

**di Adriana Bazzi**



**DALLA NOSTRA INVIATA A CHICAGO** - Forse per la prima volta, nella storia delle cure contro il cancro, si può davvero parlare di guarigione, anche per pazienti con malattia metastatica. O almeno per alcuni. La promessa arriva da una nuova classe di farmaci antitumorali che stimolano le difese immunitarie dell'organismo ad aggredire il tumore: gli immunoterapici. "Trattamento di rottura", "grande ottimismo", "molto eccitante": questi i commenti di alcuni specialisti (fra i 25 mila riuniti a Chicago per il meeting annuale degli oncologi clinici (Asco). Ecco che cosa dicono alcuni studi presentati al congresso.

## ***I principali studi***

Uno dei più importanti riguarda il tumore al polmone non a piccole cellule squamoso metastatico: una forma con una prognosi non buona. «Il 51 per cento dei pazienti con questa neoplasia trattato con *nivolumab* (un immunoterapico, appunto) - dice Lucio Crinò, oncologo a Perugia, uno dei coordinatori della sperimentazione - è vivo dopo un anno, rispetto al 39 per cento di chi invece viene curato con *docetaxel*, il chemioterapico standard. È presto per dire che l'immunoterapia renderà questi pazienti dei lungo-sopravvivenenti, ma visti i risultati positivi già osservati sul melanoma è molto probabile che queste percentuali di risposte positive si mantengano nel tempo».

Un secondo studio, sull'adenocarcinoma polmonare, ha dimostrato analoghi benefici in termini di sopravvivenza: le due neoplasie rappresentano il 90 per cento di tutte le forme che colpiscono questo organo ed è evidente l'impatto clinico che potranno avere questi farmaci.

## ***Come funziona l'immunoterapia***

L'idea di stimolare le difese dell'organismo per combattere il cancro non è nuova, ma in anni passati non ha funzionato e così si è continuato a distruggere il tumore con la chemioterapia (che colpisce anche i tessuti sani) o, più recentemente, grazie ai progressi della genetica, si è pensato di colpire bersagli specifici delle cellule tumorali (identificati, appunto, attraverso l'analisi del loro Dna) con quella che si chiama la *targeted therapy*: farmaci che hanno come bersaglio da uccidere le cellule tumorali, risparmiando le cellule sane. Queste terapie non sono tramontate, ma ora si aggiunge la terza chance: l'immunoterapia.

I ricercatori hanno scoperto le relazioni (pericolose) che si instaurano fra cellula tumorale e linfocita T del sistema immunitario (il killer delle cellule tumorali). La prima sviluppa recettori che si legano ad altri recettori, presenti sui linfociti T (si chiamano *immunocheckpoint*), e li "frenano", impedendo loro di uccidere le cellule tumorali. Obiettivo dei farmaci immunoterapici è quello di "riattivare" i linfociti.

Come? Togliendo il freno con farmaci, come il *nivolumab*, che bloccano *icheckpoint* dei linfociti in modo che non si possano più legare alle cellule tumorali: i linfociti così "liberati" possono fare il loro lavoro di "killer" (si chiamano proprio così anche in termini medici).

## ***I primi successi sul melanoma***

La storia moderna dell'immunoterapia è cominciata nel qualche anno fa con l'*ipilimumab* e il melanoma è stato la sua palestra di allenamento. Questo farmaco aumenta la sopravvivenza in pazienti con malattia metastatica, tanto che due su dieci sopravvivono dopo dieci anni. «Nel melanoma stiamo adesso sperimentando la combinazione di due immunoterapici, *nivolumab* e *ipilimumab* - precisa Paolo Ascierto dell'Istituto Tumori di Napoli, Fondazione Pascale - che aumenta ancora di più le probabilità di sopravvivenza dei pazienti rispetto all'*ipilimumab* da solo».

Sono più di venti gli studi in corso sull'immunoterapia e stanno dimostrando l'efficacia di questi composti anche in altri tipi di tumore, come il glioblastoma del cervello, i tumori del rene, quelli della testa collo o del colon-retto (dove un altro farmaco di questa categoria, il *pertuzumab* sta dando buoni risultati) o, ancora, tumori del seno particolarmente aggressivi (chiamati triplo-negativo).

## ***Gli effetti collaterali poco conosciuti***

Ma non sono tutte rose e fiori. L'immunoterapia pone una serie di problemi, compreso quello di nuovi effetti collaterali, che vanno risolti.

Il primo punto da rivedere sono le modalità di sperimentazione. «Con questi nuovi farmaci - spiega Pierfranco Conte, dell'Istituto oncologico veneto di Padova - è difficile interpretare i risultati degli studi clinici perché può succedere che i benefici siano tardivi (il sistema immunitario risponde con i suoi tempi, *ndr*) e non si hanno parametri precisi per valutare l'efficacia. Anche i modelli statistici, finora usati nelle sperimentazioni per stabilire se un trattamento è migliore di un altro, devono essere



ripensati».

Poi ci sono gli effetti collaterali, forse minori rispetto a quelli della chemioterapia, ma nuovissimi. Occorre imparare a conoscerli, perché quando si interviene su un sistema delicato, come quello immunitario, le conseguenze possono essere imprevedibili. «L'elenco delle tossicità è piuttosto lungo - commenta Filippo de Braud, oncologo all'Istituto Tumori di Milano - e comprende diarrea, polmoniti, ipotiroidismo, encefalopatie, malattie autoimmuni (legate appunto al fatto che si interviene sul sistema immunitario). L'importante è prevedere questi effetti e gestirli. La diarrea, per esempio va trattata con cortisonici».

C'è però una notizia positiva: anche quando si interrompe il trattamento per la tossicità, il paziente continua a rispondere all'immunoterapia.

## Immunologia

### Studio Iss: chemioterapia più efficace stimolando il sistema immunitario del paziente

IMMUNOLOGIA/ Lo studio dell'Iss con l'istituto Roussy pubblicato su Nature Medicine

# Così la chemio è più efficace

Farmaci antitumorali più attivi se il sistema immunitario è stimolato

Il potente ruolo Cellule malate  
dell'interferone I vaccini anticancro

**I**l morbillo, la rosolia, la varicella, chi non le ha avute? Eppure siamo tutti sopravvissuti e ne siamo diventati indenni, per sempre! Questo è il merito del nostro sistema immunitario. Quando opportunamente stimolato, il sistema immunitario esprime una forza protettiva che nessun farmaco può eguagliare. Ma allora perché non sfruttare questa forza anche contro i tumori?

Da più di cento anni gli immunologi cercano di rispondere a questa domanda, ma ora, finalmente, stanno cominciando a trovare la risposta.

La ricerca in campo immunologico si è fatta sempre più raffinata e la mole di conoscenze prodotte è diventata impressionante. L'Italia è in prima linea in questo campo e le conoscenze prodotte dai ricercatori italiani, in Italia e all'estero, apportano un contributo notevole alla comprensione dei meccanismi con cui agisce il sistema immunitario e al loro possibile sfruttamento in ambito terapeutico.

Nel lavoro recentemente pubblicato sulla rivista "Nature Medicine", un'équipe di ricercatori del Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare dell'Istituto superiore di Sanità, diretto da Filippo Belardelli, in collaborazione con il prestigioso istituto francese Gustave Roussy ha dimostrato che i farmaci chemioterapici antitumorali risultano maggiormente efficaci se aiutati da una risposta specifica del sistema immunitario da loro stessi potenziata. Alcuni di questi, le antracicline, come la doxorubicina (scoperta in Italia), sono largamente usati nel trattamento del tumore al seno. Gli studiosi si sono concentrati proprio su queste molecole e hanno osservato che questi farmaci inducono nella cellula cancerosa un particolare tipo di morte, denominata apoptosi immunogenica. Le cellule tumorali, trattate con doxorubicina, mitoxantrone o oxaliplatino, ma non con cisplatino o mitomicina C, durante il processo che le porta a morte (chiamato apoptosi) inviano dei segnali che le rendono visibili al sistema immunitario.

Così allertato, questo attiva i propri linfociti T a distruggere le rimanenti cellule tumorali ancora vive. In sintesi, alcuni chemioterapici non solo agiscono direttamente sulle cellule tumorali, ma trasformano queste in una sorta di autovaccino contro il tumore.

La novità della ricerca consiste nell'aver compreso perché alcuni chemioterapici inducono apoptosi immunogenica. La più che trentennale esperienza, maturata nei laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità, nello studio dell'interferone di tipo I (interferone alfa/beta, da non confondere con interferone gamma), ha permesso di ipotizzare che proprio questa citochina fosse al centro del fenomeno della apoptosi immunogenica. Scoperto nel 1957, l'interferone è stato utilizzato per lungo tempo per il trattamento di alcuni tumori e dell'epatite C, ma il suo meccanismo di azione non è stato mai completamente delucidato. Solo di recente si è progressivamente capita la sua importanza nell'attivare l'immunità innata, quel fenomeno, cioè, che dà inizio alle risposte immunitarie efficaci.

Non sempre, anzi quasi mai, il sistema immunitario interviene contro la miriade di elementi estranei con cui il nostro organismo viene in contatto. La forza della sua risposta, protratta nel tempo, ci manterrebbe in uno stato di grave infiammazione cronica che poco sarebbe compatibile con la nostra vita. Il suo intervento viene attivato soltanto quando alcuni particolari segnali di allarme vengono inviati alle sentinelle del sistema immunitario, le cellule dendritiche. Un esempio è dato dai virus, i cui acidi nucleici (in particolare gli RNA) costituiscono un sistema di allarme particolare e inducono la produzione di interferone. Proprio lui è il responsabile del successo delle nostre risposte immunitarie contro il morbillo, la rosolia, la varicella e la miriade di altre infezioni virali cui ci esponiamo nel corso della nostra vita. E non solo. L'interferone è responsabile anche del mantenimento della memoria immunologica, quella che impedisce al morbillo, alla rosolia ecc.



di infettarci una seconda volta.

Come nelle infezioni virali, le antracicline inducono, nella cellula tumorale morente, il rilascio di segnali che allarmano le nostre cellule dendritiche e attivano il complesso sistema dell'interferone. Nello studio pubblicato nelle scorse settimane, i meccanismi di induzione dell'apoptosi immunogenica mediata da interferone sono stati ampiamente studiati in modelli sperimentali, ma anche verificati nell'uomo. Per fare questo si è ricorsi a uno stratagemma. Una proteina propria dell'uomo, MX1, è presente se l'individuo è sensibile all'azione dell'interferone. L'espressione di questa proteina è stata studiata retrospettivamente, come indice della risposta a interferone, in un numero considerevole di pazienti con tumore del seno prima di essere sottoposte a terapia con doxorubicina. In sintesi, nelle pazienti che presentavano una minore espressione di MX1, il trattamento con doxorubicina risultava significativamente meno efficace.

Questo risultato, oltre a confermare anche nell'uomo l'importanza del sistema interferone come elemento centrale dell'apoptosi immunogenica indotta da chemioterapici, rappresenta un nuovo metodo per predire l'efficacia del trattamento con antracicline prima di iniziare la terapia. Conoscendo perciò la suscettibilità individuale della risposta all'interferone sarà possibile prevedere anche la risposta individuale alla terapia con antracicline, offrendo così la possibilità, in caso di scarsa sensibilità, di optare per chemioterapici più idonei, e quindi verso terapie più "personalizzate". Lo studio dell'espressione di MX1 potrebbe essere esteso anche a pazienti trattati con altri farmaci antitumorali per predire la loro sensibilità individuale e permettere, in questo modo, di individuare i trattamenti più appropriati e risparmiare un notevole numero di insuccessi e di inutili sofferenze.

Ma non solo. Un aspetto ancora più rilevante è stato messo in luce dagli esperimenti condotti soprattutto da Antonella Sistigu durante il suo dottorato svolto a Roma e a Parigi, che ha dimostrato come, associando interferone al trattamento, alcuni chemioterapici che normalmente non riescono a indurre l'apoptosi immunogenica (tra questi il cisplatino) diventano capaci di farlo. In modelli sperimentali, cellule tumorali

trattate con cisplatino e interferone diventano così immunogeniche da funzionare come vaccino antitumorale e provocare il rigetto del tumore. Questa osservazione apre la possibilità di usare l'interferone, un farmaco ormai sulla via del tramonto in quanto soppiantato da nuovi farmaci, con una filosofia completamente nuova. Infatti, l'indicazione di associare l'interferone a quei chemioterapici che non inducono apoptosi immunogenica potrebbe rappresentare una nuova possibilità, sostenuta da convincenti prove scientifiche, di un suo utilizzo per rendere più efficaci farmaci già ampiamente impiegati in oncologia.

Considerando le nuove, recenti acquisizioni sull'importanza della partecipazione del sistema immunitario al controllo della malattia neoplastica, un trattamento capace di distruggere la cellula tumorale e di indurre al contempo una risposta immunitaria specifica permetterebbe di agire su due fronti, uno dei quali, quello immunologico, in grado di conservare nel tempo la memoria della propria attività.

Combattere il tumore nella sua fase di maggiore debolezza, quando è ridotto ai minimi termini, seppure non del tutto debellato, è nelle possibilità del sistema immunitario. Non adatto a eliminare i miliardi di cellule che formano un solo centimetro di tumore è invece attrezzato, se opportunamente guidato, a scovare e distruggere fino all'ultima cellula tumorale così come fino all'ultima particella virale quando ci ammaliamo di morbillo.

È convinzione generale che la combinazione di più interventi terapeutici sia essenziale per sfidare una malattia insidiosa come il cancro e, sebbene molti successi siano stati ottenuti, la conoscenza di nuove modalità applicative di vecchi farmaci e la combinazione con i nuovi possa aiutare a costruire un nuovo punto di partenza in questa lotta incessante e un'opportunità per fornire prodotti e strategie d'avanguardia in questo settore.

**Enrico Proietti**

*direttore Reparto di applicazioni cliniche delle  
Terapie biologiche dell'Istituto superiore di Sanità*

© RIPRODUZIONE RISERVATA



*e Emilia-Romagna*

di **Pier-Luigi Lollini\***

## Oncologia di precisione per cure personalizzate

**P**rovate ad immaginare che ai miopi venga prescritta un'unica gradazione di lenti, uguale per tutti. Alcuni avrebbero gli occhiali giusti, o quasi giusti, e ci vedrebbero meglio, ma per altri non ci sarebbe alcun giovamento. Altri ancora accuserebbero calo della vista, mal di testa ed effetti collaterali vari. Lo scenario ci sembra assurdo, perché siamo abituati al fatto che ci vengano dati gli occhiali giusti per il nostro personale problema visivo, non un modello uguale per tutti. È un esempio di quello che si chiama medicina di precisione. Molte terapie, in cui lo stesso medicinale viene prescritto a tutti i malati, sono ancora lontane da questi livelli di precisione. In oncologia le cose stanno cambiando rapidamente, grazie alla ricerca nel campo del DNA e dei geni. Ogni tumore è causato da alterazioni di alcuni geni specifici, diversi da un caso all'altro. Oggi possiamo individuare queste alterazioni nel genoma del singolo tumore grazie al sequenziamento del DNA. Abbiamo già decine di farmaci disegnati per colpire selettivamente i tumori che presentano una determinata alterazione genica, e molte nuove terapie mirate sono in corso di sviluppo. L'oncologia di precisione ci proietta verso un futuro molto prossimo in cui lo studio molecolare di ogni malato consentirà di curare tutti con terapie personalizzate, come oggi avviene solo per alcuni tipi di tumore.

*\*membro Con*

*cnico-scientifico*

© RIPRODUZIONE RISERVATA



RSALUTE



## La prostata

Quando il tumore della prostata risulta aggressivo si localizza principalmente alle ossa, anche dopo l'asportazione della prostata, causando dolore. Da poco queste forme avanzate di tumore possono essere combattute con il radiofarmaco 223 (Xofigo\*), il primo ad azione specifica che non induce danni al midollo osseo e aumenta la sopravvivenza globale del 30%, anche nelle persone già sottoposte a chemioterapia. Una vera innovazione tanto che l'AIFA lo ha inserito in fascia H, a totale carico del sistema sanitario. La terapia consiste nell'iniezione endovenosa del radionuclide una volta ogni 28 giorni, per 6 mesi. Il radiofarmaco si inserisce nel metabolismo più attivo dell'osso, legandosi alle metastasi ossee, che

vengono poi distrutte. Trattandosi di radiazioni alfa, con raggio d'azione ristretto, si ottiene la distruzione delle sole cellule tumorali e non di quelle del midollo, che potrà continuare la sua funzione. Il risultato immediato è la remissione del dolore, l'abbassamento della fosfatasi alcalina e del PSA, ma anche un aumento della sopravvivenza. «Per la prima settimana - dice Maria Luisa De Rimini, presidente del congresso dei medici nucleari, svoltosi a Rimini - bisogna evitare di abbracciare i neonati, utilizzare gli stessi asciugamani dei familiari per pericolo di inquinamento di feci o urine, mentre si possono avere rapporti sessuali, evitando la procreazione», che però nel prostatectomizzato non è più possibile per l'assenza dell'eiaculazione. (aldo franco de rose)



**RSALUTE/LETTERE&RUBRICHE**

A CURA DI ELVIRA NASELLI

# Il medico risponde

## ■ Disfunzione erettile

Una precisazione sui farmaci generici

**Enrique Hausermann**  
presidente Assogenerici

**Il professor Aldo F. De Rose, per rispondere ad un lettore insoddisfatto del passaggio dal tadalafil di marca (Cialis) al sildenafil equivalente, ha fatto considerazioni scorrette sui farmaci generici. I due farmaci per la disfunzione erettile hanno caratteristiche differenti, e quindi il confronto non è tanto tra generico e farmaco di marca ma proprio tra due farmaci diversi. Viene detto che «se poi si utilizzano farmaci generici bisogna considerare che possono contenere una quantità inferiore di principio attivo fino al 20%, e quindi, in alcune situazioni, risultare inefficaci». Questa affermazione è assolutamente falsa: la quantità di principio attivo è esattamente la stessa del farmaco originatore. L'ormai famigerata variazione del 20% riguarda i limiti del test di bioequivalenza e rappresenta un valore teorico massimo e, peraltro, è la stessa variabilità che si ammette, per legge, anche tra un lotto e l'altro dello stesso medicinale.**

■ **Prof. Aldo F. De Rose**

Urologo e Andrologo, osp. univ. San Marino, Genova

Premesso che non ho paragonato l'efficacia di due farmaci differenti, ho scritto invece che i farmaci generici possono contenere una quantità inferiore di principio attivo fino al 20%, rispetto al prodotto di marca, come consentito anche dall'EMA (Agenzia europea per i farmaci). A distanza di 14 anni questo rischio non può considerarsi solo teorico. In letteratura sono presenti numerosi studi riguardanti farmaci generici anticoagulanti, antiepilettici, antiulcera dove risulta una minore efficacia rispetto ai farmaci di marca. Anche nei casi di deficit erettile, quando esiste un minimo danno arterioso per ipertensione, diabete o altro e la risposta erettile risulta insufficiente dopo l'assunzione del farmaco generico del Viagra, è giusto per un medico ipotizzare - dato che è concessa dall'ente regolatorio - una ridotta quantità di principio attivo (sildenafil) nella compressa.





RSALUTE

# Maschi, il calo della fertilità

## Procreazione. Quantità e qualità degli spermatozoi in discesa

libera nei giovani europei. Solo il 25% degli uomini può concepire senza difficoltà

Una delle cause accertate

è l'esposizione in gravidanza

a inquinanti chimici

DAL NOSTRO INVIATO  
ELVIRA NASELLI

**S**olo il 30% degli uomini europei ha una qualità ottimale degli spermatozoi. Il 25% appena sufficiente. Una quota tra il 20 e il 30% potrebbe dover aspettare a lungo per diventare padre e un altro 10-15% ha così pochi spermatozoi da dover ricorrere a trattamenti per la fertilità. Un panorama che non sconcerta così tanto gli esperti riuniti a Lisbona, per la trentunesima edizione dell'Eshre, la società europea di riproduzione umana ed embriologia. E questo perché da una meta analisi precedente, che aveva analizzato 50 anni, dal 1940 al 1990, era venuto fuori niente meno che sia negli Stati Uniti che nei paesi europei si era verificato un crollo del 50 per cento della qualità del seme maschile.

Niklas Jorgensen, dell'università di Copenhagen, ha presentato a Lisbona uno studio realizzato nella sua città su 4867 ragazzi, età media 19 anni, dal 1996 al 2010. La buona notizia è che è stato registrato un leggero aumento sia della concentrazione che della conta totale degli spermatozoi. La cattiva è che i limiti rimangono comunque molto bassi: solo il 23 per cento dei ragazzi aveva una concentrazione di spermatozoi superiore a 40 milioni per millilitro, soglia minima secondo molti studi per avere molte possibilità di concepire. C'è da dire, però, che per l'Oms un campione è classificato come normale se la concentrazione spermatica è di almeno di 15 milioni per ml, il numero di spermatozoi morfologicamente normali è uguale o superiore al 4 per cento e il 32 per cento ha buona motilità. D'altro canto non è scontato che chi ha parametri superiori riesca subito a diventare padre e, al contrario, che chi li ha al di sotto di questa soglia non ci riesca naturalmente.

La strada della fertilità, maschile ma anche femminile, è - per dirla con un editoriale

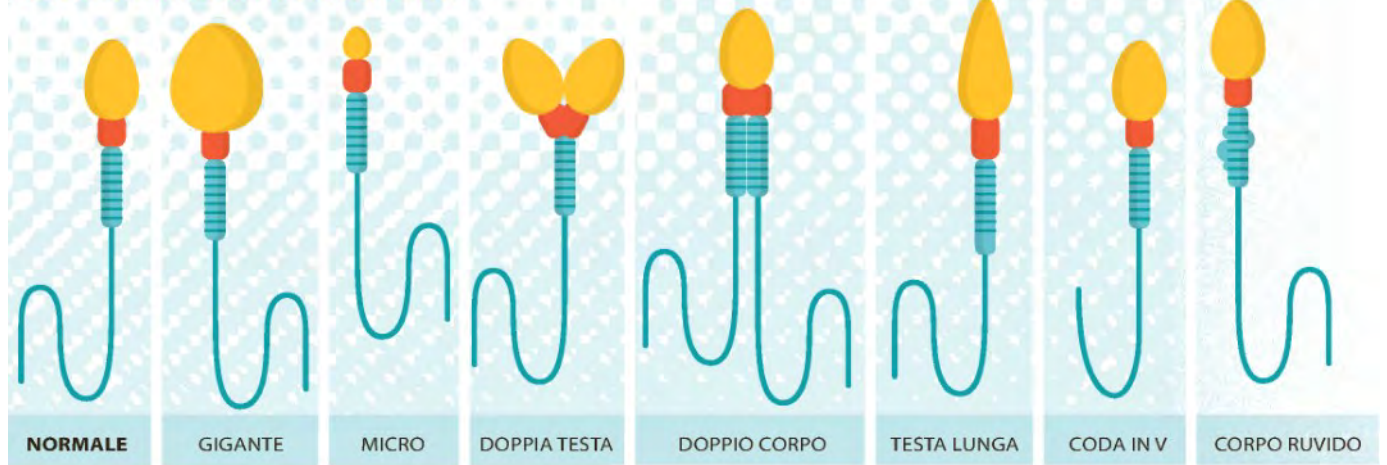
di *Human Reproduction* - una strada rocciosa, piena di ostacoli. Il declino documentato della fertilità maschile - le percentuali più alte si registrano in Norvegia, Danimarca e Germania - è legato infatti a molti fattori. Uno dei più studiati è l'esposizione durante la vita fetale - in particolare tra l'ottava e la dodicesima settimana di gestazione - ai cosiddetti interferenti endocrini, inquinanti ambientali chimici che appunto possono "interferire" con lo sviluppo testicolare portando poi da adulti a cattiva qualità del seme, rischio aumentato di cancro al testicolo e possibile riduzione nella produzione di testosterone, con maggiore rischio di nascite con criptorchidismo, la mancata discesa di un testicolo nel sacco scrotale, e ipospadia, una malformazione congenita dei genitali. Inoltre sono ipotizzati effetti avversi sulla funzione testicolare anche con l'esposizione da adulti mentre è limitata l'attenzione posta agli stili di vita, benché alcuni studi invece la ritengano importante. «In ogni caso un alto consumo di grassi trans - ricorda Jorgensen - e di alcol, e i disturbi del sonno influiscono negativamente sulla qualità del seme. Mentre l'attività fisica e la vitamina D la influenzano positivamente».

La situazione complessiva diventa ancora più grave se si pensa che in quasi tutti i paesi europei le donne posticipano la prima gravidanza ben oltre i 30 anni. Le due cose insieme - ritardo delle donne e scarsa qualità e conta spermatica degli uomini - provoca, secondo *Human Reproduction*, l'aumento dei problemi di fertilità in tutti i paesi. Problema che riguarda le coppie ma che comincia ad incidere anche sui singoli Stati che non riescono più a mantenere in attivo il bilancio tra i morti e i nati. E - ribadisce la rivista - la risposta non può essere la procreazione assistita. La risposta è fare i figli prima. E non dipende solo dalle donne. Ma dalle politiche sociali che, almeno in Italia, certo non aiutano.

CRIPRODUZIONE RISERVATA

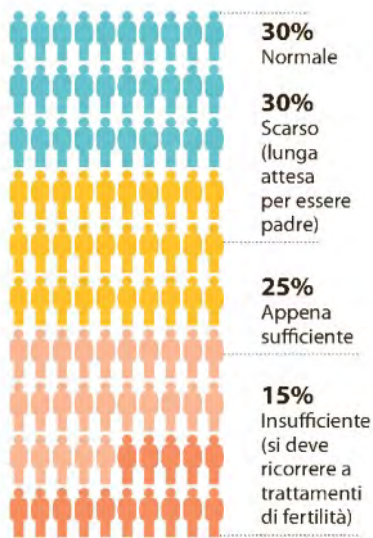


### MORFOLOGIA DEGLI SPERMATOZOI



### LA QUALITÀ DEL SEME

Dati della Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia



INFOGRAFICA PAULA SIMONETTI

FONTE: RSALUTE / ESHRE

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

## Quel gene da riattivare per battere il cancro al colon

Sperimentata nei topi la tecnica consiste nell'inserire una porzione di Dna capace di interrompere la crescita del tumore



### DANIELE BANFI

Nella lotta al cancro ogni arma è lecita. Chirurgia, radioterapia, chemio e immunoterapia sono i pilastri su cui si fonda la cura delle malattie oncologiche. Validi approcci che forse un giorno verranno affiancati da una nuova strategia molto simile alla terapia genica. In uno studio pubblicato dalla rivista Cell, opera dei ricercatori della Weill Cornell Medical College di New York, è stato dimostrato che è possibile far regredire un tumore del colon retto (la sperimentazione è avvenuta nel topo) semplicemente inserendo un gene capace di arrestarne la crescita.

### Sotto controllo il gene APC

Per arrivare allo straordinario risultato gli scienziati americani hanno analizzato tutti i geni che sono alterati nel tumore del colon. Dalle analisi è emerso che in oltre il 90% dei casi il gene APC risulta totalmente inattivo. Solitamente il suo ruolo è quello di regolare una serie di reazioni a livello cellulare responsabili della replicazione cellulare. Quando esso non funziona la cellula è libera di dividersi più volte in maniera incontrollata proprio come avviene nel cancro.

### Correggere il difetto per fermare la crescita

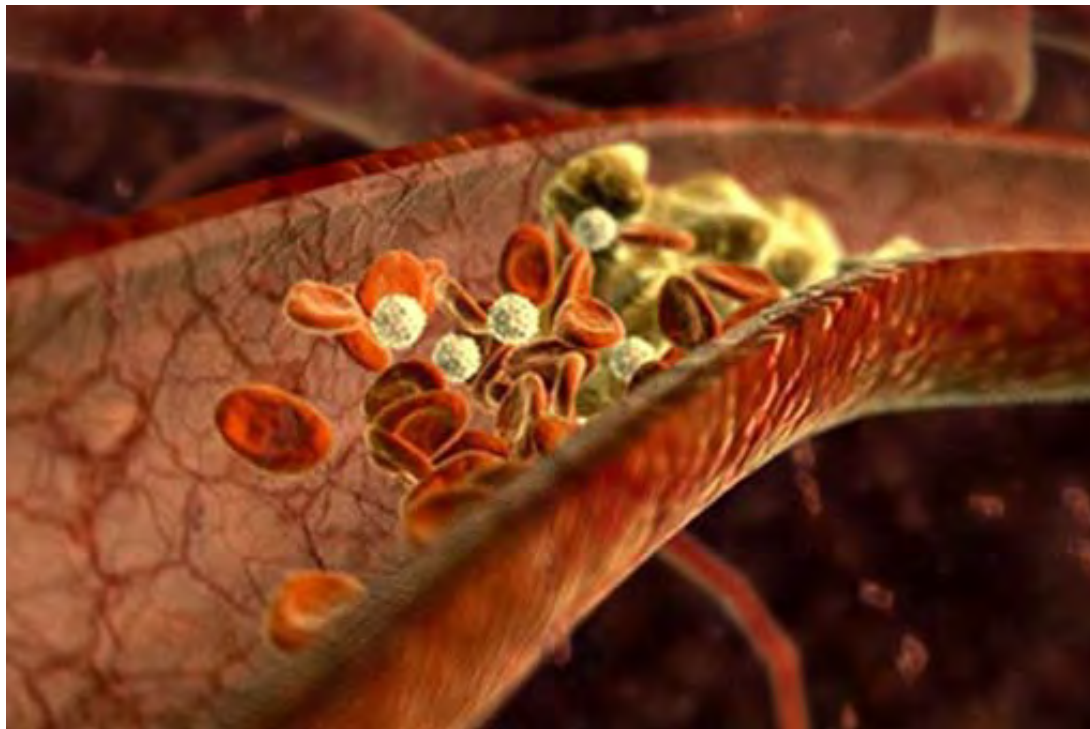
Partendo da questa evidenza i ricercatori hanno inserito all'interno del tumore che affliggeva i topi una copia funzionante del gene APC. Il risultato è stato immediato: il tumore è regredito sino a sparire nel giro di due settimane. Non solo, la funzionalità intestinale è tornata alla norma e a distanza di sei mesi non si sono registrate nuove manifestazioni della malattia.

### La futura applicazione nell'uomo

I risultati ottenuti nei topi sono molto promettenti ma sfortunatamente -come fanno notare i ricercatori- al momento è impensabile riuscire ad inserire un gene perfettamente funzionante all'interno di tumori del colon nell'uomo. Ciononostante la ricerca degli scienziati statunitensi fornisce importanti indicazioni sul trattamento di questa forma tumorale. Un'idea potrebbe essere quella di sfruttare alcune molecole in grado di influenzare l'espressione di APC e delle reazioni ad esso correlate in modo da riattivarne parzialmente la funzione. Questo potrebbe portare -in associazione alle cure già disponibili- ad un miglioramento nel trattamento del cancro del colon-retto in cui APC è assente



## Rivaroxaban, al via programma di studi su prevenzione e trattamento di trombi nei pazienti oncologici



22 giugno 2015

Bayer HealthCare insieme a Janssen Pharmaceuticals, l'altra azienda partner nello sviluppo del farmaco, hanno annunciato oggi l'avvio del programma di ricerca clinica CALLISTO, per studiare i potenziali benefici dell'inibitore del fattore X rivaroxaban nella prevenzione e trattamento dell'embolia polmonare e della trombosi venosa profonda in pazienti oncologici.

Nei pazienti malati di cancro, il rischio di TEV è 4-7 volte superiore a quello di persone della stessa età senza malattia. La chemioterapia aumenta ulteriormente e significativamente il rischio fino a 6,5 volte. Nonostante questo, nessuna delle attuali Linee Guida consiglia un trattamento per la prevenzione del TEV nella maggior parte dei pazienti oncologici ambulatoriali.

Per quanto riguarda la prescrizione di una terapia anticoagulante per il trattamento e la prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso, le attuali Linee Guida si basano su pochi e poco rappresentativi studi clinici.

"Oggi ci sono poche evidenze e altrettanto limitate indicazioni nell'utilizzo routinario di farmaci anticoagulanti per il trattamento a lungo termine e la prevenzione dell'embolia polmonare e della trombosi venosa profonda in pazienti affetti da tumore, nonostante la formazione di trombi rappresenti la principale causa di morte nei pazienti oncologici, a prescindere dalla malattia in sé" – ha dichiarato il Professor Guy Meyer, dell'Université Paris Descartes e dell'European Hospital Georges Pompidou di Parigi, uno dei Principal Investigators del Programma CALLISTO. "Sono ottimista relativamente al fatto che i risultati del Programma CALLISTO forniranno importanti informazioni cliniche per contribuire a ridurre il rischio di embolia polmonare e trombosi venosa profonda, condizioni che possono essere trattate e prevenute."

Il programma CALLISTO è un progetto di ricerca clinica, composto da più trial prospettici, volto a evidenziare nuovi elementi che aiutino a gestire la trombosi associata al cancro. Il programma prevede complessivamente nove iniziative che comprendono sia studi clinici che Registri, e coinvolgerà più di 4.000 pazienti in tutto il mondo. CALLISTO affronta tre aree chiave della trombosi associata al cancro:

[[chiudi questa finestra](#)]

Lunedì 22 GIUGNO 2015

## Tumori ed embolia polmonare. Bayer e Janssen estendono studi clinici su rivaroxaban

***Le due aziende hanno avviato Callisto, un programma di ricerca clinica comprensivo di più trial prospettici nel trattamento della trombosi associata al cancro. Nei pazienti con tumore, il rischio di TEV è 4-7 volte superiore ma linee guida non consigliano un trattamento per la prevenzione.***

Bayer HealthCare insieme a Janssen Pharmaceuticals Inc, l'altra azienda partner nello sviluppo del farmaco, hanno annunciato oggi l'avvio del programma di ricerca clinica CALLISTO, per studiare i potenziali benefici dell'inibitore del fattore X rivaroxaban nella prevenzione e trattamento dell'embolia polmonare e della trombosi venosa profonda in pazienti oncologici.

Nei pazienti malati di cancro, il rischio di TEV è 4-7 volte superiore a quello di persone della stessa età senza malattia. La chemioterapia aumenta ulteriormente e significativamente il rischio fino a 6,5 volte. Nonostante questo, nessuna delle attuali Linee Guida consiglia un trattamento per la prevenzione del TEV nella maggior parte dei pazienti oncologici ambulatoriali.

Per quanto riguarda la prescrizione di una terapia anticoagulante per il trattamento e la prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso, le attuali Linee Guida si basano su pochi e poco rappresentativi studi clinici.

"Oggi ci sono poche evidenze e altrettanto limitate indicazioni nell'utilizzo routinario di farmaci anticoagulanti per il trattamento a lungo termine e la prevenzione dell'embolia polmonare e della trombosi venosa profonda in pazienti affetti da tumore, nonostante la formazione di trombi rappresenti la principale causa di morte nei pazienti oncologici, a prescindere dalla malattia in sé" – ha dichiarato il Professor **Guy Meyer**, dell'Université Paris Descartes e dell'European Hospital Georges Pompidou di Parigi, uno dei Principal Investigators del Programma CALLISTO. "Sono ottimista relativamente al fatto che i risultati del Programma CALLISTO forniranno importanti informazioni cliniche per contribuire a ridurre il rischio di embolia polmonare e trombosi venosa profonda, condizioni che possono essere trattate e prevenute."

Il programma CALLISTO è un progetto di ricerca clinica, composto da più trial prospettici, volto a evidenziare nuovi elementi che aiutino a gestire la trombosi associata al cancro. Il programma prevede complessivamente nove iniziative che comprendono sia studi clinici che Registri, e coinvolgerà più di 4.000 pazienti in tutto il mondo. CALLISTO affronta tre aree chiave della trombosi associata al cancro:

### **Prevenzione della VTE**

Valutazione di rivaroxaban rispetto a placebo nella prevenzione della embolia polmonare e trombosi venosa profonda in pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, ad alto rischio di formazione di trombi.

### **Trattamento e Prevenzione secondaria di VTE**

Cinque iniziative (tre studi clinici e due registri) valuteranno rivaroxaban per il trattamento e la prevenzione secondaria di embolia polmonare e trombosi venosa profonda in pazienti malati di cancro.

**Aspetti clinici importanti**

Tre ulteriori studi si concentreranno su importanti aspetti clinici, ad esempio, come migliorare la conoscenza clinica del trattamento con rivaroxaban in pazienti malati di cancro, che ricevono terapie oncologiche standard (chemioterapia), e la valutazione di una strategia "ponte" tra rivaroxaban ed eparina a basso peso molecolare, nei casi in cui l'assunzione di una terapia orale sia impedita dagli effetti emetici indotti dalla chemioterapia.

"Il programma Callisto è una tappa importante per Bayer, che si inserisce nella nostra attività incessante, volta a far fronte alle esigenze mediche che non hanno ancora trovato risposte adeguate, grazie alle nostre competenze ed esperienze sia in oncologia, che nella gestione delle trombosi" – ha dichiarato il dottor **Michael Devoy**, membro del Comitato Esecutivo di Bayer HealthCare e Chief Medical Officer di Bayer Healthcare - "CALLISTO si baserà sull'evidenza clinica esistente per rivaroxaban nella prevenzione e nel trattamento di trombi, potenzialmente fatali, in una vasta gamma di indicazioni e di pazienti."

Il Programma di ricerca clinica CALLISTO si aggiungerà alle ricerche complessive su rivaroxaban, che – al momento del suo completamento - si prevede includerà più di 275.000 pazienti in entrambi gli studi clinici e in quelli real life.

<http://www.adnkronos.com>

## **Salvato da bio-valvola nel cuore 'senza tagli', prima mondiale a Tor Vergata**

Nuovo eccezionale intervento 'senza tagli' in prima mondiale al Policlinico di Roma Tor Vergata, dopo il successo della primavera scorsa, quando una valvola biologica ha salvato un paziente ad alto rischio, grazie a un approccio mini-invasivo. "Questa volta la bio-valvola è stata impiantata senza circolazione extra-corporea e totalmente senza tagli, per via percutanea, attraverso la vena femorale destra. Una tecnica innovativa, che è un'evoluzione della precedente, ed è stata eseguita per la prima volta al mondo con successo giovedì scorso, su un paziente di 72 anni ad altissimo rischio, che non era in condizioni di affrontare un'operazione di tipo classico per la sostituzione della valvola mitralica". Lo spiega all'Adnkronos Salute cardiologo Francesco Romeo direttore della Uoc di Cardiologia del Policlinico Tor Vergata.

"Ora il paziente, che era in situazione terminale, sta bene: è in terapia intensiva, sta recuperando, ma già respira meglio". A operare, l'Heart Team composto dai cardiologi Romeo e Gian Paolo Ussia, dal cardiocirurgo - che questa volta assisteva con una funzione di supporto - Giovanni Ruvolo e dal cardioanestesista Pasquale De Vico, dai loro assistenti medici, dal personale infermieristico di emodinamica e di sala operatoria e dai tecnici perfusionisti dell'Uoc di Cardiologia e di Cardiologia interventistica del Policlinico Tor Vergata.

"Anche in questo caso, come a marzo - dice Romeo - il paziente non è stato giudicato trattabile dai chirurghi: aveva già subito l'impianto di bypass e soffriva di un grave deficit del fattore VII della coagulazione. Riaprire il torace sarebbe stato davvero molto rischioso. Ma la sua condizione era davvero compromessa. C'è voluto coraggio, perché dopo l'intervento di marzo - confida - pensavamo occorresse ancora del tempo per arrivare a questo passaggio. Invece il paziente aveva saputo dai media della tecnica che avevamo eseguito, e si è rivolto a noi proprio per questo motivo". I medici hanno studiato una soluzione 'su misura', e optato per un accesso per via percutanea. Protagonista, sempre la CardiAQ\*, valvola biologica transcateretere progettata per la valvola mitrale. Gli specialisti di Tor Vergata hanno utilizzato un approccio totalmente percutaneo, senza tagli, attraverso la vena femorale destra, e l'inserimento a cuore battente della protesi biologica, "per la prima volta al mondo con questa modalità, davvero mini-invasiva", conclude Romeo.



**CHIRURGIA MININVASIVA**

# Laparoscopia: l'importanza dell'innovazione

**L**a chirurgia è una disciplina in rapida evoluzione. Gli ultimi 15 anni sono stati segnati dall'avvento dell'approccio laparoscopico e, ancora più recentemente, delle tecniche robotiche. L'affermazione di queste tecniche ha comportato grandi vantaggi in termini di riduzione del trauma chirurgico, migliore conservazione delle difese immunitarie, minor degenza ospedaliera, migliore risultato estetico e più rapida ripresa lavorativa. Vantaggi che sono stati facilitati anche dall'introduzione, proposta dalle aziende, di numerose innovazioni tecnologiche che contribuiscono a facilitare il lavoro del chirurgo e a migliorare la qualità di vita del paziente.

Ricorrere all'innovazione significa infatti utilizzare un prodotto che permetta allo specialista un migliore atto chirurgico riducendo, a esempio, i tempi o le complicanze intra e post operatorie, oppure assicurando al paziente un maggior comfort dopo l'intervento.

È bene ricordare che la tecnologia, pur aiutando il chirurgo e il paziente, non potrà mai eliminare del tutto la possibilità di complicanze, né tantomeno rendere la chirurgia una pratica a rischio zero: tuttavia, pur avendo ben chiaro che tale obiettivo è impossibile da raggiungere, il nostro dovere è di avvicinarci a questo ipotetico zero, attraverso l'apertura nei confronti delle novità e la collaborazione con le aziende.

Il "gioco" dell'innovazione a volte propone novità banali, altre volte presenta rivoluzioni sostanziali: concetti che assumono un significato differente in relazione alla modalità operatoria scelta e al tipo di complicanze che si possono verificare. Faccio un esempio: nella chirurgia mininvasiva – laparoscopica e robotica – lo specialista non "mette più le mani" in addome e, di conseguenza, tutte le complicanze intraoperatorie legate al sanguinamento e trattate dal chirurgo, con la tradizionale tecnica open, attraverso la compressione emostatica manuale, sono ora gestite con farmaci e dispositivi da inserire attraverso gli strumen-

ti operatori propri della laparoscopia (trocar e cannule). L'innovazione in questo ambito è oggi rappresentata da un farmaco emostatico e sigillante, in un nuovo formato pre-arrotolato, appena introdotto in Italia. Questo farmaco è stato appositamente creato per le esigenze della chirurgia laparoscopica: si inserisce nella cannula e permette, in caso di necessità, di effettuare una perfetta emostasi intraoperatoria in modo agevole e rapido, garantendo allo stesso tempo un'efficace sigillamento dei tessuti.

Simili prodotti e tecnologie rendono possibile eseguire, in modo più semplice, procedure complesse come asportazioni di neoplasie maligne anche in contesti estremi - teatri di guerra o situazioni d'emergenza - dove fino a poco tempo fa era impensabile procedere con un approccio mininvasivo.

Oggi, in Italia, la possibilità di accesso all'innovazione dovrebbe essere a disposizione di tutti i pazienti che arrivano in sala operatoria. Purtroppo ciò non avviene ancora, soprattutto all'interno dei centri più piccoli, nei quali l'attività del chirurgo è a volte penalizzata da fattori quali la spending review e la scarsità di risorse. Per questo motivo, credo che sia giunto il momento di decidere, come già fatto in altri Paesi, di operare delle scelte e ridurre il numero dei centri di riferimento, valorizzando i più grandi che devono diventare veri e propri centri di eccellenza. In conclusione, per noi chirurghi parlare oggi di chirurgia laparoscopica, robotica o mininvasiva non significa più far riferimento a una branca riduttiva della chirurgia tradizionale open: al contrario, è questa l'odierna definizione di "chirurgia" e siamo orientati a guardare con entusiasmo a tutte le innovazioni che permettono di ottenere risultati eccellenti con mezzi tecnologici all'avanguardia, di più facile e rapido utilizzo.

**Francesco Corcione**  
presidente Sic  
Società italiana di chirurgia

© RIPRODUZIONE RISERVATA



**RICERCA. COSTOSI, DOVRANNO ESSERE MISURATI**

# Il futuro? Nei preparati innovativi


**Pillole e pastiglie**

**A** leggere i risultati della scienza medica c'è davvero di che stupirsi in positivo. In vent'anni si è arrivati a dimezzare il numero di persone che muoiono per malattie cardiocircolatorie o dell'apparato digerente, a ridurre del 30 per cento il tasso di mortalità generale della popolazione in base all'età e a far arrivare un milione e mezzo di over65 a vivere in piena salute. Su queste cifre hanno pesato - e molto - gli sviluppi della ricerca, che non sembra volersi arrestare in futuro. Attualmente in tutto il mondo vi sono oltre 7.000 nuovi farmaci in sviluppo. Di questi, ben 1.813 sono destinati al trattamento dei tumori. Oltre 900 sono i farmaci e vaccini biotech in sviluppo, con possibili benefici per più di cento patologie. In Italia, però, c'è spazio di miglioramento per arrivare all'innovazione, come confermano gli esperti presenti a Roma in occasione del corso "Concetti e linguaggi dell'innovazione farmacologica", promosso dal Master di comunicazione scientifica della Sapienza con il supporto della Fondazione Msd.

Ma come si arriva a un farmaco? Lo sviluppo di una molecola che arriva al paziente comporta circa 10-15 anni di studi e ricerche e un investimento pari a oltre 2,5 miliardi di euro; solo una sostanza su 10.000 arriva al paziente e solo due farmaci su dieci ammortizzano i costi. Ovviamente, questo porta a un costo delle cure che spesso si concilia poco con le disponibilità del sistema sanitario a offrirli. «I farmaci innovativi che nei prossimi anni arriveranno sul mercato renderanno sempre meno sufficienti le leve con cui finora è stata governata la spesa farmaceutica pubblica - è il commento di Luca Pani, Direttore Generale Dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Di fronte alla rivoluzione di portata epocale che sta riguardando il mondo dei farmaci, i sistemi di salute pubblica vanno riconsiderati complessivamente, in

un'ottica integrata e sempre meno localistica».

Insomma: si può avere un'innovazione davvero sostenibile? In primo luogo è importante impiegare i farmaci quando davvero servono, visto che non bisogna cadere nell'errore che le terapie più avanzate, sempre più mirate, vadano sempre bene per tutti. Ad esempio i cosiddetti medicinali "intelligenti" che agiscono esclusivamente su determinati bersagli, presenti in una piccola popolazione di persone colpite da uno specifico tumore, non vanno impiegati a caso. Altrimenti si rischia di gettare via risorse, senza aggiungere nulla ai malati. Fatta questa necessaria precisazione e considerando che in futuro la selettività delle cure sarà ancora più significativa, va però segnalato che i dati delle Associazioni dei pazienti confermano che l'accesso ai farmaci innovativi è ancora oggi un percorso ad ostacoli. I motivi sono tanti? Costi privati, burocrazia, tempi di accesso troppo lunghi, con nove passaggi dopo l'autorizzazione europea, difformità sulla questione tra le Regioni e scarso coinvolgimento delle associazioni nelle scelte che li riguardano. «Il 56 per cento dei pazienti cronici non ha accesso alle terapie innovative: l'innovazione è frenata dalla burocrazia, ancora più complicata quando dal livello nazionale si passa ai Servizi Sanitari Regionali, che hanno procedure e tempi completamente diversi» - commenta Antonio Gaudio, Segretario Generale di Cittadinanzattiva.

La sfida della sostenibilità, secondo Aifa e le Associazioni, si può vincere solo uscendo dall'ambito nazionale per guardare all'Europa: servono nuove strategie per definire criteri di autorizzazione, di prezzo e rimborsabilità validi a livello europeo. Per tutti i farmaci.

**Federico Mereta**  
 RIPRODUZIONE RISERVATA

## La Rivoluzione della salute

**N**on ci sono eventi storici che più di quelli della Rivoluzione francese abbiano dato luogo a un così grande numero d'interpretazioni, tra loro simili o differenti od opposte... Si è scritto che «la rivoluzione compromette, o si è suoi complici o suoi avversari». Personalmente mi schiero, se non proprio tra i numerosi apologeti, certamente tra coloro che sono fermamente convinti che tutto ciò che accadde in Francia nel trentennio successivo al fatidico anno Ottantanove fu un susseguirsi di avvenimenti con origini intellettuali ben precise, in parte mediche o medico-filo-

sofiche, e con impronte durature anche nel campo della medicina e della sanità. Si trattò di avvenimenti destinati a fermentare e ribollire come buona o cattiva coscienza nella percezione e riflessione (o mancata riflessione) da parte dei posteri... Il grande disegno rivoluzionario - fondato sul trinomio *liberté, égalité, fraternité* - fu impostato e in parte realizzato... come uguaglianza o equità sociale, come fraternità o solidarietà tra diversi.

COSMACINI A PAG. 10

A rischio oblio gli ideali che hanno modificato per sempre il rapporto con il paziente

# Dalla Rivoluzione alla sanità

La medicina moderna ebbe una spinta innovativa negli anni dei moti francesi

DI GIORGIO COSMACINI \*

**N**on ci sono eventi storici che più di quelli della Rivoluzione francese abbiano dato luogo a un così grande numero d'interpretazioni, tra loro simili o differenti od opposte. Nei duecento anni trascorsi da quegli eventi, la storiografia, nella sua immensa mole al riguardo, ha determinato il formarsi, nella mentalità e nella sensibilità collettive, di immagini con larga gradazione dall'apologetica alla condanna.

Si è scritto che «la rivoluzione compromette, o si è suoi complici o suoi avversari». In questo libro la Rivoluzione francese dà una immagine di se stessa che l'autore ha cercato, compromettendosi, di vedere idonea al ritrovamento di un significato e valore medico-sanitario attraverso il suo accidentato percorso politico e il suo complesso itinerario sociale.

Personalmente mi schiero, se non proprio tra i numerosi apologeti, certamente tra coloro che sono fermamente convinti che tutto ciò che accadde in Francia nel trentennio successivo al fatidico anno Ottantanove - l'«anno grande» o «primo della libertà» - fu un susseguirsi di avvenimenti con origini intellettuali ben precise, in parte mediche o medico-filosofiche, e con impronte durature anche nel campo della medicina e della sanità. Si trattò di avvenimenti destinati a fermentare e ribollire come buona o cattiva coscienza nella percezione e riflessione (o mancata riflessione) da parte dei posteri.

Oggi la storiografia francese, attraverso il contributo di Jacques Le Goff (recentemente scomparso), si è fatta portavoce della tesi secondo cui il Medioevo è terminato solo nel Settecento: l'economia rurale fu incapace di vera crescita fino alla settecentesca rivoluzione agricola, la religione rivelata si mantenne culturalmente dominante fino alla rivoluzione dei Lumi, la monarchia rimase la forma di predominio politico fino alla Rivoluzione francese. È a partire da quest'ultima che ha avuto inizio

la modernità. Si può dimostrare che a partire dalla Rivoluzione francese, dalle sue origini culturali e dalle sue risoluzioni pratiche ebbe inizio anche la modernità della medicina.

Il grande disegno rivoluzionario - fondato sul trinomio *liberté, égalité, fraternité* - fu impostato e in parte realizzato, negli anni ruggenti della rivoluzione e del dopo-rivoluzione, come libertà dal bisogno, come uguaglianza o equità sociale, come fraternità o solidarietà tra diversi.

Pinel che nell'ospedale per alienati di Bicêtre libera i folli dalle loro catene; Fourcroy che al posto delle obsolete *facultés de médecins* fonda le *écoles de santé* produttive di un sapere fruibile da tutti i *citoyens*; l'importanza data da Cabanis agli ospedali d'insegnamento e di ricerca, luoghi della *naissance de la clinique* (certificata da Foucault) di Bichat e Laennec; l'importanza congiunta di nuove discipline fondative del sapere medico quali l'epidemiologia e la statistica; l'invenzione da parte delle armate rivoluzionarie e poi napoleoniche del «pronto soccorso», trasferito in campo civile nella «medicina d'urgenza» e nella «chirurgia d'emergenza»; l'unificazione, infine, delle figure del medico e del chirurgo, divise da secolare discordia, in quella del medico-chirurgo moderno: questi alcuni dei lasciti della rivoluzione alla medicina moderna.

Nella sesta e ultima parte del mio volume, che ho intitolato «Duecento anni dopo» facendo eco ai «Vent'anni dopo» di Alexandre Dumas, ho inteso esplorare quanto siano trascurati o tralasciati, oggi in Italia, gli insegnamenti derivanti da quella fondazione metodologica, epistemologica, antropologica, al punto da poter configurare la Rivoluzione francese della medicina e della sanità come una sorta di «rivoluzione dimenticata».

Nel testo ho voluto soffermarmi sui concetti di «sanità ritardata», di «riforma contro-riformata», di «beneficialità





contesa», di «grande malata», con riferimenti puntuali all'inerzia politica, ai contrasti ideologici, alle pecche istituzionali. Di una «rivoluzione silenziosa» avvenuta nel nostro Paese si parla oggi a proposito della trasformazione che ha scavato in profondità nel senso comune cambiando gli atteggiamenti radicati circa la propria salute attraverso il mutato rapporto medico-paziente, la pratica del consenso informato, il problema della verità al malato e via dicendo.

Sono temi e problemi che attendono da tempo una visione medico-sanitaria veramente riformatrice, che non sia quella delle riforme parziali, o parcellari, o meramente nominali. Non può aver credito una riforma che esiti a darsi una prospettiva totalizzante, generale e radicale. Si guardi, per analogia, a ciò che avviene in altri campi, diversi da quello medico-sanitario ma con questo intrecciati: l'assetto della giustizia, l'ordinamento della scuola, l'efficienza della pubblica amministrazione, la regolamentazione dei rapporti di lavoro.

Per superare le remore o resistenze al cambiamento non valgono lunghe meditazioni, né servono passi lenti. È necessaria, invece, la ricerca di un consenso «dal basso» che in parte già c'è; ed è poi non meno necessario uno scatto politico «dall'alto» improntato a verità, serietà, rigore, intransigenza e, se occorre, irruenza, quale fu quella che nella Francia rivoluzionaria e postrivoluzionaria avviò la nascita della medicina moderna.

*\* storico della medicina italiana,  
docente all'Università Vita-Salute  
San Raffaele di Milano*

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Giorgio Cosmacini "Medicina e rivoluzione. La rivoluzione francese della medicina e il nostro tempo". Collana Scienza e idee, diretta da Giulio Giorello, Raffaello Cortina Editore - Milano 2015



## RSALUTE



**Un miliardo**  
È l'aumento della spesa sanitaria nel 2014 rispetto all'anno precedente, pari al 2% in più



**80 per cento**  
È la quota di risorse complessive delle Regioni che viene spesa per la gestione della sanità



**Liste d'attesa**  
Ecografia addome: +12 giorni (da 58 a 71 giorni), colonscopia, +10 giorni (da 69 a 79 giorni)



**Privato**  
Nel 2014 almeno un esame specialistico per 22 milioni gli italiani, pagato per intero da 5,4 milioni

**La ricerca.** Liste d'attesa allungate, ticket in crescita, in alcune regioni funziona solo il privato. Ma la civiltà di un paese si misura sulle sue capacità di sostenere un servizio pubblico, equo, gratuito e solidale

# Questa Sanità è da salvare

**Una salute riservata ai ricchi e un sistema lento e costoso, destinato agli altri**

PAOLO CORNAGLIA FERRARIS

**S**alute pubblica: un miliardo di euro in più di spesa nel 2014 (+2% rispetto al 2013). Politici e dirigenti delle Regioni ne sono i responsabili: l'80 per cento del loro budget è speso per la salute, dunque piovono lì le occasioni per alimentare clientele e corruzione. Risultati? Il 63,4% degli utilizzatori intervistati si dichiara insicuro rispetto al futuro (di più, 77,1 per cento, al Sud).

La ricerca del Censis-Rbm Salute rivela dati che devono far riflettere chi governa. Ma anche chi è governato. Nell'ultimo anno si sono allungate le liste di attesa: 20 giorni in più per avere una risonanza magnetica al ginocchio (da 45 a 65 giorni), 12 giorni in più per un'ecografia dell'addome (da 58 a 71 giorni), 10 in più per una colonscopia (da 69 a 79 giorni). L'Ospedale Gaslini di Genova si gloria d'aver superato l'anno (400 giorni) d'attesa per una visita oculistica pediatrica.

I ticket aumentano: €56 e 3 mesi di attesa per una colonscopia contro €224 in privato con attesa di 7 giorni; €63 e 74 giorni di attesa per una RMN al ginocchio, (€142 e 5 giorni di in privato). Sono 22 milioni gli italiani che hanno fatto almeno un accertamento specialistico nel 2014 (radiografia, ecografia, Tac, ECG, pap-test, ecc.): 5,4 milioni hanno pagato per intero la prestazione (1,7 milioni di questi sono persone a basso reddito). Circa 4,5 milioni (di cui 2,8 a basso reddito) hanno rinunciato ad almeno una prestazione per mancanza di soldi. Pagare è necessario, anche per chi ha redditi bassi.

Puglia e Campania sono regioni in cui rivolgersi a specialisti privati è obbligatorio: 69 giorni per una visita oculistica con ticket di €42 nel pubblico contro 6 giorni di attesa nel privato con pagamento intero per €102; 58 giorni di attesa per una visita cardiologica nel pubblico e 5 giorni nel privato

(costi: €42 nel pubblico e €108 nel privato), 48 giorni per una visita ortopedica nel pubblico e 5 giorni nel privato (€32 di ticket, più di €90 nel privato), 38 giorni per una visita ginecologica nel pubblico e 5 giorni nel privato (€31 di ticket e €103 in privato).

Come fu facile prevedere ("La Salute non ha prezzo?", Laterza Ed. 2001), siamo arrivati al traguardo d'una salute riservata ai ricchi e una sanità lenta e costosa, destinata agli altri. Principio anticostituzionale. Qualche mente fine che ricorra alla Corte Costituzionale, denunciando i servizi sanitari regionali, potrebbe aiutare il Governo a decretarne la fine. La civiltà di un Paese si misura sulle sue capacità di sostenere un servizio sanitario pubblico, equo, gratuito e solidale. Quanto più s'allontana tale traguardo, tanto meno civile è il Paese.

L'Italia ha costruito un servizio sanitario pubblico molto buono. Ha perfino viziato i cittadini, facendo loro pensare di poter sprecare, concedendosi il lusso di cure termali, farmaci ed esami inutili a iosa, ma la misura è colma. Investire nell'educazione alla sobrietà sanitaria è fondamentale. Come?

La terapia era già stata identificata nella "slow medicine", nata in Italia nel 2011 come un movimento di idee per riportare i processi di cura nell'ambito dell'appropriatezza delle richieste degli esami e delle prescrizioni delle cure basata sulla relazione di ascolto, di dialogo e di condivisione delle decisioni con il malato.

Solo dopo aver eliminato le ASL regionali, però, perché con le aziende non si costruiscono sobrietà, né ascolto, né dialogo: si fanno soldi. Cura troppo drastica? Se ne identifichi un'altra, basata su modelli regionali virtuosi, immuni da sprechi, clientele e corruzione. Ne esiste almeno uno? Si faccia avanti l'assessore virtuoso, con dati alla mano e ce ne convinca. Altrimenti taccia insieme ai colleghi e si rassegnino insieme, a consegnare alla Storia del Bel Paese risultati che potrebbero trascinare l'Italia ad un grado d'inciviltà che sconteremo dolorosamente.

Non tutti, però, e non certo gli esenti ticket, soprattutto se collettori di mazzette.

camici.pigiama@gmail.com

© RIPRODUZIONE RISERVATA



**LE ECCELLENZE A CONFRONTO**

# Il risk management tutela vite e operatori

a cura di Barbara Gobbi e Rosanna Magnano

## Reggio Emilia in allerta sui germi sentinella

**M**eno infezioni in ospedale grazie all'identificazione tempestiva, alla segnalazione e al controllo dei cosiddetti germi "sentinella", quelli che sono "sintomo" di infezioni legate all'assistenza sanitaria. È il cuore di una procedura adottata dall'Azienda ospedaliera di Reggio Emilia con un progetto avviato ad aprile 2007 e continuamente sottoposta a revisione, che oggi è stata riprodotta grazie alla sua efficacia anche in altre aziende sanitarie emiliano-romagnole.

In linea con quanto previsto dal sistema di segnalazione rapida di eventi epidemici e germi sentinella adottato dalla Regione, l'iniziativa nasce dalla consapevolezza che fra i potenziali rischi per la sicurezza del paziente le infezioni legate alla stessa assistenza rappresentano la complicità più frequente. Inoltre questo tipo di infezioni è grave e potenzialmente letale perché spesso sostenuto da microrganismi resistenti agli antibiotici. Ecco perché individuare rapidamente queste infezioni, monitorando la presenza dei cosiddetti "germi sentinella", permette di essere più tempestivi nell'adottare eventuali misure di contenimento del rischio infettivo. Il progetto consiste in una nuova procedura di allarme che si attiva quando il laboratorio di microbiologia invia un "alert" per posta elettronica al personale del reparto in cui è stato isolato un germe. Successivamente il laboratorio contatta per telefono il personale medico del reparto interessato, mentre medici e coordinatori infermieristici che ricevono l'allerta avvertono tutto il personale del reparto della presenza del germe sentinella in modo da adottare precauzioni. L'infermiera addetta al controllo delle infezioni ospedaliere effettua un sopralluogo nel reparto e compila una scheda che raccoglie informazioni sul paziente e sulle precauzioni adottate dal personale. Infine, tutte le informazioni raccolte vengono inserite in un database e, a cadenza mensile, sottoposte a elaborazione statistica e inviate a direttori e coordinatori.

I benefici di un progetto simile non sono solo clinici, ma anche organizzativi ed economici. La procedura ha consentito infatti di standardizzare i comportamenti del personale sanitario e di velocizzare la trasmissione delle informazioni. La diminuzione delle complicanze della patologia dovuta alle infezioni e della relativa degenza contribuisce in ultimo a un minor costo sociale ed economico del paziente. Il progetto ha consentito fra l'altro di individuare i comportamenti ricorrenti degli operatori nei casi di infezioni e di identificare quindi potenziali fattori di rischio assistenziali, come procedure invasive oppure uno scorretto lavaggio delle mani.

In fase di sviluppo per gli operatori è stato predisposto un apposito pacchetto formativo: nel 2007 è stato organizzato un corso specifico, mentre successivamente le indicazioni relative alla nuova procedura sono state illustrate nei corsi "Misure di prevenzione delle infezioni ospedaliere" rivolti a tutti gli operatori sanitari, prioritariamente ai neoassunti. Vengono inoltre di volta in volta "istruiti" sulle precauzioni per prevenire la diffusione di microrganismi anche i pazienti, i visitatori e gli addetti alle pulizie o tutti coloro che entrano o si trovano a lavorare negli ambienti ospedalieri.

(Dg: Ivan Trenti; Referente dell'esperienza: Laura Cavazzuti)



**Good health  
at low cost**

**I**l denaro non è il solo fattore determinante per la nostra salute: quando e come viviamo dipende da un complesso di elementi quali la nutrizione e il numero di medici generici in proporzione alla popolazione.

GUERRIERO A PAG. 6

**L'INTERVENTO****Quella buona salute a basso costo****Prevenzione  
strumento d'equità**

DI CARLA GUERRIERO \*

**N**el 1985 la Rockefeller Foundation ha finanziato uno studio dai risultati sorprendenti che in pochi conoscono e che forse alcuni vorrebbero di proposito tenere nascosto. Lo studio si chiama "Good Health at Low Cost" e ha dimostrato come Paesi allora poverissimi come il Kerala in India, lo Sri Lanka e il Costa Rica abbiano raggiunto, nonostante il basso Gdp per capita, migliori livelli di salute di Stati molto più ricchi come a esempio gli Stati Uniti.

Per la prima volta il Report "Good Health at Low Cost" ha evidenziato che il denaro non è il solo fattore determinante per la nostra salute, ma che quanto e come viviamo dipende da un complesso di elementi quali, a esempio, la nutrizione e il numero di medici generici in proporzione alla popolazione. L'evidenza più rilevante dello studio è stata dimostrare che il fattore che più incide sulla salute è l'equità intesa come uguale utilizzo dei servizi sanitari a parità di bisogni.

Dopo 30 anni dal Rockefeller Report c'è da chiedersi se in Italia abbiamo imparato qualcosa da questo studio, o abbiamo perso qualcosa strada facendo. Lo stato di salute della popolazione italiana in media è migliorato, le aspettative di vita per un/a giovane italiano/italiana sono altissime anche se comparate a Paesi che di solito sono posti come esempio per noi come l'Inghilterra, l'Olanda e la Francia.

Tuttavia molti studi dimostrano anche che la qualità e le aspettative di vita variano drasticamente da una Regione a un'altra. Una bambina nata al Sud avrà una aspettativa di durata e qualità della vita inferiori a una bambina nata in Regioni settentrionali come la Toscana o l'Emilia Romagna.

La qualità della prevenzione, il numero di posti letto, il numero di addetti nel settore sanitario (e il suo turnover), la lista dei farmaci all'interno del tariffario regionale, tutti e molti altri fattori fondamentali, vengono pianificati in Italia al livello regionale creando, di fatto, Stati nello Stato.

Il Fondo sanitario nazionale, distribuito principalmente in base alla vecchiaia della popolazione regionale, avvantaggia le Regioni più ricche del Nord. A questa disparità di risorse va aggiunto il fatto che il taglio indiscriminato dei costi in Regioni in deficit ha paradossalmente aumentato i costi a carico delle

stesse Regioni e quindi del Ssn.

Viene da chiedersi se sia giusto che, a causa del taglio dei costi, l'offerta e la qualità di interventi altamente costo-efficaci come lo screening per il tumore al seno, la vaccinazione contro l'Hpv varino in base alla "salute" del bilancio sanitario della Regione di appartenenza (v. pag. 2-3). Un esempio lampante di come sia inefficiente e iniquo il nostro sistema sanitario è il caso delle vaccinazioni. Le vaccinazioni non solo hanno un comprovato beneficio per la salute della popolazione riducendo l'incidenza di malattie nelle fasce d'età più vulnerabili (bambini e anziani) ma sono associate anche a un notevole risparmio in termini economici. Negli Usa per esempio, fra il 1994 e il 2013, sono stati prevenuti 322 milioni di casi, 21 milioni di ricoveri e 732mila morti. In termini economici i vaccini hanno permesso un risparmio di 295 miliardi di costi diretti e 1,38 trilioni di dollari di costi indiretti.

Dati i benefici e i risparmi delle vaccinazioni, Paesi europei come la Francia, la Norvegia e la Gran Bretagna si sono posti come obiettivo quello di aumentare la copertura vaccinale (es. vaccinare per l'influenza anche i bambini sani di età compresa fra i 4 e i 10 anni).

In Italia invece - secondo quanto affermato da Alberto G. Ugazio, direttore del Dipartimento Medicina Pediatrica dell'Ospedale Bambino Gesù - a causa del federalismo vaccinale si è assistito a un calo della copertura vaccinale. Per esempio, nella vaccinazione contro morbillo, rosolia e parotite in tutte le Regioni del Sud (fatta eccezione per la Basilicata e la Puglia) i tassi di copertura sono al di sotto del 90%, mentre nelle Regioni del Nord ben al di sopra. All'ultimo congresso di Pediatria tenutosi a Roma si è inoltre sottolineato come alcuni vaccini siano gratuiti nelle Regioni più ricche e a pagamento in quelle sottoposte a procedura di rientro del deficit sanitario.

Fatta eccezione per alcune patologie per le quali può essere giustificato un approccio locale/regionale (es. alta prevalenza di pazienti che soffrono di talassemia in Sardegna) una Sanità italiana equa è una Sanità nazionale. Come dimostra il report della Rockefeller Foundation con interventi di prevenzione semplici, a basso costo e accessibili a tutti gli italiani, si può invecchiare bene e vivere a lungo.

Politiche a basso costo come la recente riduzione del sale nella dieta scolastica in Uk, e trasversali come la necessità di imporre l'attività fisica a scuola partendo dal rimodernamento (e in molti casi riapertura) delle palestre negli edifici scolastici possono



essere degli strumenti per una significativa riduzione della spesa sanitaria in tutte le Regioni italiane.

In una sanità equa vi sono meno pazienti e più persone anziane autonome. In molti affermano che a causa della popolazione che invecchia non possiamo più permetterci un sistema sanitario pubblico, ma forse ci si dovrebbe cominciare a chiedere se ciò che non possiamo permetterci è un sistema sanitario iniquo.

*\* ricercatrice presso il Dipartimento di Scienze economiche e statistiche della Facoltà di Economia dell'Università Federico II di Napoli (su gentile concessione di Firstonline)*

© RIPRODUZIONE RISERVATA



**La sfida  
costo-efficacia**

**L**a vaccinazione è l'intervento di Sanità pubblica più efficace al mondo, dopo l'acqua pulita, per promuovere la buona salute e salvare vite umane. La sfida, oggi, è saper comunicare l'importanza della profilassi.

RICCIARDI A PAG. 3

**L'ANALISI**

# Nel futuro dei vaccini Hta e costo-efficacia

**La vera sfida oggi  
è comunicare  
l'importanza  
della profilassi**

DI WALTER RICCIARDI \*

**L**a vaccinazione è l'intervento di Sanità pubblica più efficace al mondo, dopo l'acqua pulita, per promuovere la buona salute e salvare vite umane.

Come mai allora si incontrano tante resistenze nella diffusione di tale pratica? Oggi le vaccinazioni sono a un importante punto di svolta, ed è necessario che la comunità scientifica sia unita nel diffondere il loro valore e supportata da strumenti evidence-based. A questo scopo nasce il I Rapporto "Prevenzione Vaccinale".

I progressi dell'immunologia e della genetica hanno aumentato le nostre conoscenze circa la patogenesi delle malattie infettive e i meccanismi di difesa dell'organismo umano, consentendo lo sviluppo e l'autorizzazione di un elevato numero di nuovi vaccini. Tra le malattie oggi prevenibili si annoverano le meningiti, la malattia pneumococcica, la diarrea da rotavirus e il cancro del collo dell'utero, ma nei prossimi anni i vaccini saranno anche usati per prevenire le dipendenze da nicotina e sostanze stupefacenti, neoplasie, diabete, malattie degenerative del sistema nervoso o per trattare malattie autoimmuni e disturbi allergici. Tale crescente disponibilità di impiego ha sollevato, nel tempo, nuovi interrogativi e problemi che ostacolano o limitano la loro introduzione nell'uso di routine. La

preoccupazione dei genitori per l'elevato numero di vaccini somministrati ai figli, le controindicazioni, i potenziali eventi avversi e la ridotta percezione della gravità di malattie come poliomielite, difterite o tetano a causa delle sempre meno evidenti (fortunatamente!) conseguenze delle stesse, rappresentano oggi alcuni tra i fattori di rifiuto della profilassi immunitaria in assenza di una corretta informazione e comunicazione.

Oggi la sfida è, quindi, quella di far capire alla popolazione, e particolarmente a coloro i quali, più o meno consapevolmente, decidono di non proteggersi con una tecnologia nel tempo sempre più sicura ed efficace, che alcune malattie non sono eradicabili e che l'abbattimento delle frontiere rende tutti vulnerabili. Basti pensare all'allarme lanciato nel 2014 dall'Organizzazione mondiale della Sanità (Oms) sul riaffacciarsi in Europa della poliomielite, ancora endemica in Afghanistan, Nigeria e Pakistan.

La resistenza degli oppositori alle vaccinazioni mette a rischio l'obiettivo di mantenimento di un elevato livello di copertura vaccinale a beneficio dei singoli e della comunità. Tale resistenza vede motivazioni molto differenziate alla base delle quali, come rivelano diverse indagini condotte nel nostro Paese, vi è la mancata conoscenza o la cattiva informazione, assolutamente fronteggiabili con strategie di educazione e sensibilizzazione volte a consentire ai singoli individui di decidere in modo informato e responsabile. Altre motivazioni so-



no le ideologie di coloro che considerano la vaccinazione come espressione della medicina tradizionale (contrapposta ad altre correnti di pensiero come l'omeopatia, la religione ortodossa...), dei soggetti e familiari che hanno sperimentato casi di malattia insorti cronologicamente dopo la vaccinazione (attribuite erroneamente, nella maggioranza dei casi, al vaccino) e dei soggetti che per interessi diversi (medici, avvocati, giornalisti, associazioni di cittadini e/o di consumatori...) strumentalizzano situazioni personali drammatiche per trarne benefici di vario tipo (soldi, visibilità mediatica...).

È emblematica la correlazione causale tra vaccino anti-morbillo-rosolia-parotite e insorgenza di autismo, documentata falsamente molti anni fa da Andrew Wakefield (medico inglese radiato dal Medical Register nel 2010), ripetutamente richiamata dai media e smentita da tutti gli studi successivi e dall'Oms.

Da non sottovalutare, infine, l'ostacolo verso l'uso di nuovi vaccini legato al loro costo. Gli strumenti in nostro possesso consentono di effettuare una puntuale valutazione costo-efficacia delle nuove tecnologie, identificando la valenza dell'investimento "vaccinazione" a breve, medio e lungo termine a seconda della fascia di età cui essa è rivolta. L'approccio dell'Health technology assessment (Hta), che valuta più dimensioni qua-

li l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo e che si pone come strumento di intermediazione tra il mondo scientifico e quello decisionale, ha già supportato numerosi documenti a sostegno della costo-efficacia della pratica vaccinale.

A vantaggio della collettività, quindi, è auspicabile che i vaccini abbiano un futuro importante, realizzabile allorché tutti gli attori siano in grado di assumersi le responsabilità legate al proprio ruolo pubblico o privato: il governo centrale, promuovendo una programmazione omogenea su tutto il territorio nazionale e finanziando adeguatamente i vaccini che siano di provata sicurezza e costo-efficacia; quelli regionali, recependo prontamente e implementando i piani vaccinali, in modo omogeneo nel Paese, e attivando strategie di formazione e sensibilizzazione degli operatori e dei cittadini; i professionisti sanitari, aggiornando costantemente le proprie conoscenze e basando le decisioni in merito alla propria salute e a quella dei propri pazienti sull'evidenza scientifica e l'etica della responsabilità; i cittadini, informandosi attivamente sulle opportunità offerte dalla medicina e dalla ricerca scientifica, per migliorare qualità e quantità di vita, scegliendo liberamente e responsabilmente.

*\* direttore dell'Osservatorio nazionale sulla Salute nelle Regioni italiane*

© RIPRODUZIONE RISERVATA

«OSSERVA PREVENZIONE»

## Vaccinazioni e sostenibilità

Il Report dell'Università Cattolica di Roma su cure e spese

La vaccinazione è un'arma fondamentale per prevenire le malattie infettive e la mortalità e morbilità correlate. Per non parlare del contenimento di spesa garantito da una proficienza adeguata. Il valore scientifico, sociale, etico ed economico delle vaccinazioni dovrebbe favorire la massima diffusione: il passaggio da una sani-

tà d'attesa a una d'iniziativa è un ottimo investimento anche per il futuro del Paese.

Il punto nel primo rapporto del progetto Prevenzione Italia, a cura dell'Osservatorio sulla salute nelle Regioni, Università Cattolica di Roma.

DI PIETRO e SOLIPACA  
A PAG. 2-3

PREVENZIONE/ Report dell'Osservatorio sulla salute dell'Università Cattolica di Roma

# Vaccinazioni ancora random

Investimenti e bassi tassi di copertura: in bilico la sostenibilità del Ssn

Il Ssn ha consentito di ottenere, in questi anni, risultati accettabili in termini di sopravvivenza e qualità di vita nella popolazione. Il perdurare dei vincoli di finanza pubblica sulla spesa sanitaria rischia, però, di vanificare quanto sinora ottenuto. Il taglio delle risorse economiche può, inoltre, ripercuotersi sulla parte più facilmente comprimibile della spesa, quella finalizzata alla prevenzione. Secondo l'Ocse, l'Italia ha destinato alla prevenzione solo lo 0,5% della spesa sanitaria totale, collocandosi all'ultimo posto tra i Paesi dell'Unione europea. Ben diversa la situazione in Olanda (4,8%) e Finlandia (5,4%), che hanno attuato incisive politiche preventive e investito risorse 10 volte maggiori. Eppure, fare prevenzione consente di migliorare la qualità e l'aspettativa di vita, abbassando il livello di morbilità e mortalità e alleviando il carico di dolore e sofferenza legato alla malattia, con la conseguente riduzione della spesa sanitaria necessaria per diagnosi, terapia e riabilitazione.

Il dato di spesa per la prevenzione trova conferma in quello di attività, infatti risulta che le vaccinazioni obbligatorie raggiungono l'obiettivo minimo stabilito nel vigente Piano nazionale Prevenzione vaccinale, in accordo con le raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della Sanità, pari ad almeno il 95% di copertura entro i 2 anni di età. La copertura vaccinale antinfluenzale nella popolazione generale si attesta, nella stagione 2013-2014, al 15,6 per cento. Nei bambini e nei giovani adulti i tassi di copertura, a livello nazionale, non superano il 2,6% nelle diverse classi di età considerate. Negli anziani ultra 65enni la copertura antinfluenzale in nessuna Regione raggiunge i valori considerati minimi dal Piano nazionale Prevenzio-

ne vaccinale (75%). Nell'arco temporale 2002-2003/2013-2014, per quanto riguarda la copertura vaccinale degli ultra 65enni si è registrata una diminuzione, a livello nazionale, pari all'8,1 per cento. Nel periodo 2010-2013 il 40% della popolazione target femminile si sottopone a screening per il tumore della cervice uterina (Pap test e/o Human Papilloma Virus test) aderendo ai programmi offerti dalle Asl, mentre il 37% vi si sottopone su iniziativa spontanea.

E, proprio, il trend vaccinale è stato oggetto del I Rapporto del Progetto Prevenzione Italia. Prevenzione come garanzia di sostenibilità e sviluppo del Servizio sanitario nazionale, a cura dell'Osservatorio nazionale sulla Salute delle Regioni italiane dell'Università Cattolica del Sacro Cuore (sede di Roma). Tra gli obiettivi del rapporto vi sono: la descrizione dell'attuale offerta vaccinale (Calendario vaccinale); l'analisi dei dati relativi all'adesione ai programmi di vaccinazione, alla copertura vaccinale della popolazione e alla riduzione dell'incidenza di malattie infettive; l'evidenziazione della centralità della prevenzione nel garantire la sostenibilità dei sistemi sanitari; la valutazione della possibilità e della fattibilità del passaggio da un regime di obbligatorietà a un regime di raccomandazione vaccinale per allinearsi alle politiche sanitarie di altri Paesi.

Dalla lettura del Rapporto risulta evidente la validità del ricorso alla vaccinazione per la prevenzione di malattie infettive, la riduzione della mortalità e della morbilità a esse correlate e il contenimento della spesa necessaria per la cura delle patologie conseguenti alla non vaccinazione. Il valore scientifico, sociale, etico ed economico delle vaccinazioni dovrebbe favorire - allora - la massima diffusione,

nella consapevolezza che il passaggio da una sanità d'attesa a una sanità d'iniziativa è un ottimo investimento anche per il futuro del Paese.

La prevenzione vaccinale in età perinatale e pediatrica può assicurare un migliore stato di salute per le future generazioni, che sono la principale risorsa per lo sviluppo culturale, sociale ed economico di un Paese. Per la fascia di popolazione adulta, l'investimento in programmi di vaccinazione ha un ritorno nel breve termine, generando in tempi rapidi un guadagno di salute che si riflette anche nell'incremento della produttività. Considerando che, ogni anno, la sindrome influenzale colpisce tra il 15 e il 20% della popolazione generale e che un soggetto perde mediamente da 2 a 5 giorni lavorativi, è evidente quale possa essere il suo impatto sull'economia del Paese. Con riferimento alla popolazione anziana, i programmi di vaccinazione sono un investimento a breve termine, poiché consentono di diminuire il rischio di sviluppo di malattie infettive che hanno - in questi casi - un impatto severo. Le complicanze possono, infatti, accelerare il declino complessivo dei soggetti anziani con perdita parziale o totale dell'autonomia.

Il ridotto investimento nell'ambito della prevenzione favorisce, poi, il persistere di condizioni di disuguaglianza





a livello regionale. E se - da una parte - è necessario sensibilizzare i decisori sulla necessità di agire secondo giustizia, eliminando condizioni di trattamento non equo, dall'altra non si può fare a meno di rendere la popolazione più sicura delle proprie scelte e meno "sospettosa" nei confronti delle strategie preventive. Questo richiede sia il massimo della trasparenza da parte di chi produce i vaccini e di chi imposta le campagne vaccinali, sia l'implementazione del grado di consapevolezza da parte di chi ne usufruisce.

Inoltre, anche se l'obbligo vaccinale ha permesso di raggiungere risultati non altrimenti perseguibili, si deve - tuttavia - evidenziare che l'imposizione delle vaccinazioni per legge possa essere percepita da alcuni come un'ingiustificata interferenza nella propria sfera individuale. L'odierna affermazione del "consenso informato" rende, peraltro, sempre più problematica l'idea di una somministrazione obbligatoria dei vaccini. Il passaggio dal-

l'istituto dell'obbligo vaccinale a quello della raccomandazione non è, però, semplice, se si vuole evitare il rischio che un'adesione libera possa portare a una pericolosa disincentivazione alla pratica vaccinale. È necessario un attento richiamo alla responsabilità individuale nelle scelte e nei comportamenti. La promozione della salute e la prevenzione dalle malattie hanno come protagonista - innanzitutto - la persona; l'istituzione deve limitarsi a mettere la prima nelle condizioni di scegliere. In questa ottica, l'istituto dell'obbligo vaccinale risulterebbe addirittura superfluo: dato l'alto valore dell'atto del vaccinarsi per la realizzazione del bene salute per sé e per la collettività, dovrebbe essere lo stesso soggetto a percepirlo come doveroso. Per raggiungere tale obiettivo sarà, allora, fondamentale pensare e attuare un efficace sistema di educazione, informazione e formazione della popolazione. Sarà necessario anche allestire un sistema di sorveglianza delle malat-

tie trasmissibili e di monitoraggio degli eventi avversi sempre più adeguato, formare il personale sanitario adibito all'educazione alla salute e offrire gratuitamente i vaccini.

La prevenzione vaccinale viene così ad assumere un ruolo rilevante per ogni persona, per la società e per l'economia di un Paese. E, se la sfida che ci attende per i prossimi anni continua a essere legata alla sostenibilità del Sistema sanitario nazionale, non bisogna dimenticare che gran parte della sfida si gioca sulla capacità di promuovere la salute e di prevenire la malattia, attraverso politiche illuminate, oculate e rispettose di ciascuno.

**Maria Luisa Di Pietro**  
direttore del Centro di ricerca  
e studi sulla Salute globale  
**Alessandro Solipaca**  
segretario scientifico Osservatorio  
sulla salute nelle Regioni italiane,  
Università Cattolica  
del Sacro Cuore. Roma

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Notifiche (valori assoluti nazionali)					
Malattia	2000	2009	2010		
Epatite B	1.528	778	282		
Varicella	95.174	60.170	40.154		
Pertosse	2.543	638	201		
Morbillo	1.457	759	388		
Parotite	37.669	1.103	534		
Rosolia	2.605	221	47		
Meningococco	189	194	54		

Malattia	2007	2008	2009	2010	2011
Difterite	0	0	0	0	0
Tetano	59	53	58	57	57
Haemophilus influenzae tipo b	33	50	56	69	47
Pneumococco	n.d.	694	738	854	713

Si riducono negli anni i casi di notifica - e dunque ci si ammala di meno - della maggior parte della malattie prevenibili con le vaccinazioni (per esempio morbillo ed epatite C)



Coperture (valori percentuali nazionali)			
	2012	2013	
Poliomelite	96,1	95,4	
Difterite-tetano-pertosse (Dtp)	96,2	95,4	
Epatite virale B (Hbv)	96,0	95,3	
Morbillo-parotite-rosolia (Mpr)	90,0	88,1	
Haemophilus influenzae tipo b (HiB)	94,8	94,5	
	1997	1998	1999
Hpv	70,6	70,3	71,2
			2000
			69,7

Coperture (valori percentuali nazionali) per influenza			
Stagione	%	Stagione	%
2002-2003	60,3	2008-2009	66,2
2003-2004	63,4	2009-2010	65,6
2004-2005	66,6	2010-2011	62,4
2005-2006	68,3	2011-2012	62,7
2006-2007	66,6	2012-2013	54,2
2007-2008	64,9	2013-2014	55,4

Il Calendario vaccinale per la vita 2014 (SITI, Sip, Fimp, Fimmg)

Vaccino	0 gg-30 gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa (2)	dTpaIPV	I dose dTpa (3) ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV				
Epatite B	EpB-EpB (1)	Ep B		Ep B (1)			Ep B					3 dosi: pre esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 dosi (post esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o pre esposizione imminente (0, 1, 2, 12))		
Hib		Hib		Hib			Hib							
Pneumococco		PVC13		PVC13			PVC13	PCV13 (5)			PCV13/PPV23		PCV13	
MPRV										MPRV oppure MPR + V	MPRV MPR + V	2 dosi MPR (4) + V (0-4/8 settimane)		
MPR														
Varicella														
Meningococco C												Men ACWY coniugato 1 dose		
Meningococco B		Men B	Men B		Men B									
HPV												HPV (6): 2-3 dosi (*)		
Influenza							Influenza (7)					I dose all'anno		I dose all'anno
Herpes Zoster														I dose (8)
Rotavirus		Rotavirus (9)												
Epatite A									EpA (10)		EpA (10)		2 dosi (0-6-12 mesi)	

  Cosomministrare nella stessa seduta    
   Opzioni di cosomministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate  
  Somministrare in seduta separata    
   Vaccini per categorie a rischio

**NOTE**

(1) Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2<sup>a</sup> dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3<sup>a</sup> dose, che deve essere effettuata dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente.

(2) La terza dose va somministrata ad almeno 6 mesi di distanza dalla seconda. La quarta dose, l'ultima della serie primaria, va somministrata nel 5°-6° anno. È possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa) a condizione che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.

(3) I successivi richiami vanno eseguiti ogni 10 anni.

(4) In riferimento ai focolai epidemici degli scorsi anni, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia di età (catch-up) anche una ricerca attiva dei soggetti non vaccinati (mop-up).

(5) Bambini che inizino la vaccinazione nel corso del secondo anno di vita devono eseguire due dosi; qualora iniziassero nel corso del terzo anno è sufficiente una dose singola. L'offerta di una dose di PCV13 è fortemente raccomandata a bambini mai vaccinati o che abbiano in precedenza completato il ciclo di vaccinazione con PCV7. Nel caso si tratti di bambini in condizioni di rischio sono raccomandate due dosi.

(6) Somministrare due dosi a 0 e 6 mesi (vaccino bivalente tra 9 e 14 anni; vaccino quadrivalente tra 9 e 13 anni), tre dosi ai tempi 0, 1, 6 (bivalente) o 0, 2, 6 mesi (quadrivalente) nelle età successive. Per accelerare la campagna di prevenzione, è raccomandata una strategia multi coorte nelle femmine, estensione a una coorte di adolescenti maschi, e comunque il co-pagamento (social-price) per le categorie senza offerta gratuita.

(7) Vaccinare con il vaccino stagionale, oltre ai soggetti a rischio previsti dalla circolare ministeriale, anche i bambini che frequentano stabilmente gli asili o altre comunità. Si raccomanda il progressivo abbassamento dell'età adulta per l'offerta universale fino al 50 anni.

(8) Somministrazione raccomandata per età ad almeno una coorte di soggetti  $\geq 60$  anni e per rischio.

(9) Raccomandato in offerta universale, co-somministrabile con tutti gli altri vaccini previsti per i primi mesi di vita.

(10) Indicazioni per aree geografiche a elevata endemia (2 coorti, 15/18 mesi & 12 anni). Offerta universale gratuita per bambino (0-14 anni) viaggiatore all'estero.

(\*) In funzione di età e vaccino; fino a età massima in scheda tecnica