



# ToscanaMedica

MENSILE DI INFORMAZIONE E DIBATTITO PER I MEDICI TOSCANI  
A CURA DELL'ORDINE DEI MEDICI E DEGLI ODONTOIATRI DI FIRENZE



## Il caso Stamina

F. Annunziato, M. Barni, A. Fedi, M. Geddes da Filicaia,  
G.F. Gensini, S.E. Giustini, A. Pagni,  
A. Panti, G. Santoiemma, S. Taddei

## India Vs Big Pharma

V. Lastrucci

## Problemi della depressione

L. Degli Esposti, E. Desideri, S. Domenichetti, A. Fagiolini,  
G. Galli, F. Gemmi, S.E. Giustini

## Difendersi dalle ondate di freddo

Regione Toscana

# N° 2 FEBBRAIO 2014



**Priligy**<sup>®</sup>  
Dapoxetina

Depositato presso AIFA in data 06/05/2013



In coperta  
*Fotografie di Aldo Fallai,  
a sinistra "Antonio Brizzolari",  
a destra "Portrait", 2009.*

Fondato da  
**Giovanni Turziani**

Anno XXXII n. 2 - Febbraio 2014  
Poste Italiane s.p.a.  
Spedizione in Abbonamento Postale  
D.L. 353/2003  
(conv. in L. 27/02/2004 n. 46)  
art. 1, comma 1, DCB Firenze

Prezzo € 0,52  
Abbonamento per il 2014 € 2,73

#### Direttore Responsabile

Antonio Panti

#### Redattore capo

Bruno Rimoldi

#### Redattore

Simone Pancani

#### Segretaria di redazione

Antonella Barresi

#### Direzione e Redazione

Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri  
via G.C. Vanini, 15 - 50129 Firenze  
tel. 055 496 522 - telefax 055 481 045  
<http://www.ordine-medici-firenze.it>  
e-mail: [toscamedica@ordine-medici-firenze.it](mailto:toscamedica@ordine-medici-firenze.it)

#### Editore

Edizioni Tassinari  
viale dei Mille, 90 - 50131 Firenze  
e-mail: [pre.stampa@edizionitassinari.it](mailto:pre.stampa@edizionitassinari.it)

#### Pubblicità

Edizioni Tassinari  
tel. 055 570323 fax 055 582789  
e-mail: [riccardo@edizionitassinari.it](mailto:riccardo@edizionitassinari.it)  
<http://www.edizionitassinari.it>

#### Stampa

Nuova Grafica Fiorentina  
via Traversari - Firenze

## COME INVIARE GLI ARTICOLI A TOSCANA MEDICA

- ◆ Inviare gli articoli a: [toscamedica@ordine-medici-firenze.it](mailto:toscamedica@ordine-medici-firenze.it).
- ◆ Lunghezza max articoli: 6 mila battute spazi inclusi (2-3 cartelle), compresa iconografia.
- ◆ Lunghezza max Lettere al Direttore: 3 mila battute spazi inclusi.
- ◆ Taglio divulgativo e non classicamente scientifico.
- ◆ No Bibliografia ma solo un indirizzo email a cui richiederla.
- ◆ Non utilizzare acronimi.
- ◆ **Primo autore: inviare una foto e un curriculum di 400 battute da inserire nel testo e per motivi redazionali un numero telefonico e un indirizzo postale.**
- ◆ Autori: indicare per esteso nome, cognome, qualifica, provincia di appartenenza.
- ◆ Criterio di pubblicazione: per data di ricevimento.

La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, comma 1, della legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha il diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista. Tale Suo diritto potrà essere esercitato semplicemente scrivendo a: Edizioni Tassinari, viale dei Mille 90, 50131 Firenze.

## S O M M A R I O

### LE COPERTINE DI TOSCANA MEDICA

- 4 Dalla fotografia all'immagine in Aldo Fallai  
F. Napoli

### EDITORIALE

- 5 ... ma l'obiettivo non era la salute?  
A. Panti

### IL CASO STAMINA

- 6 Medici, magistrati e ciarlatani: il caso Stamina  
A. Panti
- 8 L'affaire Stamina  
A. Fedi e coll.
- 12 Il diritto alla salute e i guaritori miracolosi  
A. Pagni
- 13 Staminali: lo stato dell'arte  
F. Annunziato e coll.
- 17 La sperimentazione clinica dei nuovi farmaci  
S. Taddei
- 19 Il limpido "navigatore" della deontologia  
M. Barni
- 20 Da Di Bella al caso Stamina: dalla padella alla brace  
M. Geddes Da Filicaia

### OPINIONI A CONFRONTO a cura di Simone Pancani

- 22 Problemi della depressione  
L. Degli Esposti, E. Desideri, S. Domenichetti,  
A. Fagiolini, G. Galli, F. Gemmi, S.E. Giustini
- 29 Quanti depressi!  
A. Panti

### LETTERE AL DIRETTORE

- 30 La V edizione DSM: la psicopatologia ignorata  
F. Bellato

### REGIONE TOSCANA

- 32 Difendersi dalle ondate di freddo
- 38 I tassi di mortalità infantile  
in Italia tra i più bassi del mondo

### SANITA NEL MONDO

- 39 India Vs Big Pharma  
V. Lastrucci

### 43 VITA DELL'ORDINE a cura di Simone Pancani

### 44 NOTIZIARIO a cura di Bruno Rimoldi

### 40 BACHECA

### 41/42 LETTI PER VOI

### 43/45 CORSI E SEMINARI / CONVEGNI E CONGRESSI

### 46 CONVENZIONI

### 46 PRONTO DOTTORE?



FEDERICO NAPOLI

## Dalla fotografia all'immagine in Aldo Fallai

Ricordare, come è stato fatto nella conferenza stampa inaugurale della mostra, la figura di Leni Riefenstahl non è fuori luogo, seppure l'esposizione di Firenze sia dedicata ad altro fotografo, Aldo Fallai.

La mostra che occupa una duplice sede – Villa Bardini e Museo Bardini – si titola *Aldo Fallai. Da Giorgio Armani al Rinascimento. Fotografie dal 1975 al 2013* e inquadra una delle figure di fotografo più interessanti degli ultimi decenni: legata a doppio filo al mondo della moda – in particolare, alle campagne pubblicitarie per conto di Giorgio Armani –, i suoi scatti non solo contribuiscono, per quanto riguarda la comunicazione, alla nascita del *made in Italy* tramite l'immagine, ma anche indirettamente ad inquadrare un preciso momento socio-culturale della Nazione.

La raggiunta capacità creativa del Paese, la volon-

tà di opporsi a qualunque eccesso, trova nella cultura personale (affiorano riferimenti dal Seicento all'Ottocento) e nella sensibilità di Fallai un preciso interprete: questo momento della sua produzione è allestito presso la Villa Bardini, per altro abituata al dialogo con la moda, essendo abituale sede della Fondazione Ca-pucci.

Il preferito uso del bianco/nero – riferibile anche alle classiche tonalità di Armani –, la capacità creativa e compositiva riconosciuta alla luce, la generale sensazione di sicurezza che le studiate immagini offrono, concorrono a dare alla fotografia di Fallai il senso della misura che le distingue: cioè le immagini ricostruiscono un mondo che vede nella moda il suo naturale sbocco.

In queste composizioni equilibrate, la raffinata figura femminile – forse più di quella maschile –, sportiva e ambiziosa nello stesso tempo, assume un risalto da protagonista, ma nello stesso propone un senso di distacco perché sempre *adeguata*.

Ma insieme a questo, compare l'altro aspetto costituito da essere non di rado foto realizzate all'aperto, con la conseguenza di relazionare la moda con l'architettura/ambiente, forse non dimenticando esperienze della tedesca Walde Huth.

D'altro canto, queste foto realizzate sempre su commissione, vengono intese da Fallai anche come ricerca personale: dunque, il mezzo fotografico è un modo per conoscere il mondo ed esprimere un proprio parere su di esso.

Così, aspetti estetici e sensazioni personali si fondono in queste fotografie, trovando poi negli anni e in altri soggetti – quali i nudi o i ritratti di gente comune – una maggiormente variegata espressività, dovuta a volte all'uso del colore, talaltra rintracciata in certe espressioni dei soggetti particolarmente partecipate dall'autore, qualche altra volta ancora grazie ad una specie di *pastellatura* evocando trame psicologiche più profonde.

È questo il caso anche delle foto presenti nell'ambito del Museo Bardini, dove le immagini che nascono dalla città di Firenze e dalla curiosità dell'autore evocano echi in mostra qualificati come *rinascimentali*.

Forse è proprio qui che si può avvertire meglio la pertinenza della citazione iniziale a Leni Riefenstahl, per le inquadrature nette e volitive, non di rado dal sapore androgino, le composizioni accurate e attentamente perfezionate: in tal modo, la foto nata su commissione e piegata ad un linguaggio preciso, trova una sua indipendenza espressiva, una propria autonomia artistica e diventa espressione di una libertà personale.

La mostra curata da Martina Corgnati e Carlo Sisi con la collaborazione di Antonella Nesi e ideata da Luigi Salvioli, da Firenze (grazie all'Istituto Marangoni) si trasferirà a Milano, quindi a Parigi e Londra, per concludersi a Shangai.

**Aldo Fallai.**

**Da Giorgio Armani al Rinascimento.  
Fotografie dal 1975 al 2013**

Villa Bardini (Costa San Giorgio 2, Firenze

orario: 10,00-19,00 chiuso lunedì)

Museo Bardini (via dei Renai 37, Firenze

orario: 11,00-17,00 lu-ven-sab-dom)

**Fino al 16 marzo**

Foto di Aldo Fallai. Emporio Armani Magazine, Fall Winter, 1990.

ANTONIO PANTI

## ... ma l'obiettivo non era la salute?



Spot trasmesso sulle reti televisive nazionali.

“Avete dieci anni di tempo!” per rivendicare un presunto danno; “Zero spese, zero rischi” non rinunciate ai vostri diritti! Siete stati guariti? La cicatrice poteva essere migliore. Contenti e rimborsati, già che non si è speso nulla perché non guadagnarci qualcosa? Il medico legale e l’avvocato hanno fatto un buon accordo, tanto paga il sistema, e che importa del medico, che ci ha messo passione e lavoro, e dei futuri pazienti che subiranno le conseguenze di tanta scoperta furbizia? Nascono come funghi società commerciali il cui unico scopo è di spolpare la sanità pubblica.

La Federazione degli Ordini dei Medici ha inviato esposti ai NAS, ai Ministeri competenti, all’autorità Antitrust e alle Commissioni parlamentari tuttavia, è bene chiarirlo, tutto ciò è legittimo. Viviamo nel mondo del mercato che rifiuta ogni regola, per cui vendere automobili o curare la gente è identica cosa.

E quando la Federazione dei medici ha osato protestare contro Groupon è stata minacciata di una multa severa. Eppure chiunque percepisce che la sanità ha bisogno di regole proprie. Come si difende il paziente se lo si considera come uno che va al mercato e gira da un banco all’altro e il medico asseconda i desideri del cliente?

La parola ora spetta al Parlamento; sono stati presentati alcuni disegni di legge sulla responsabilità medica tra i quali uno firmato dal Presidente della Federazione che siede in Senato.

Il Parlamento dovrà affrontare, al di là della non facile questione della colpa medica all’interno del nostro ordinamento dominato da un pervasivo penalismo, dall’ossessione del processo e oberato da un enorme numero di avvocati, alcune questioni non banali.

Negli USA, che in queste cose sono all’avanguardia, si calcola che il sistema assicurativo incida per circa tre punti del loro PIL.

Ammettiamo un’incidenza analoga: si tratta di circa 45 miliardi di euro ai quali occorre aggiungere il costo della medicina difensiva, che il Ministro Balduzzi aveva stimato intorno ai 10 miliardi, infine l’onere per lo Stato delle cause civili e penali.

Come sostenere questi costi insensati quando gli economisti gridano di ridurre l’assistenza e non sappiamo come affrontare le spese delle novità terapeutiche? L’obiettivo della sanità non è di offrire le migliori cure a chi ne necessita? O è diventato quello di stipendiare una massa di legulei disoccupati, affiancati da medici legali improvvisati?

Giova ai pazienti essere indotti a subire lunghi processi dove si perde comunque di fronte alle lungaggini della nostra giustizia? E a chi giova che i medici rinuncino a quelle buone pratiche, come l’audit, per timore dell’uso che può farne il Magistrato? E mentre i mass media proclamano la necessità di enfatizzare la relazione col paziente, che razza di clima si crea se il medico è costretto a lavorare senza la necessaria serenità?

Se il mercato non si può scalfire occorre subito, con legge, definire che il risarcimento può essere richiesto entro un tempo massimo di due anni, che l’azione risarcitoria si esercita contro la struttura e non contro il medico, che si formalizzano tabelle per l’entità del danno, che non vi è obbligo di referto per la struttura, che il penale sia previsto solo a querela, insomma occorre fermare questo scempio della medicina di cui il medico fa le spese.

TM



ANTONIO PANTI

## Medici, magistrati e ciarlatani: IL CASO STAMINA

La medicina ha cambiato il destino dell'uomo. Ma i suoi fallimenti, le illusioni, le speranze deluse, insieme con la losca propensione a spillare soldi a chi soffre, hanno fomentato ogni sorta di ciarlataneria e di truffaldine menzogne. Ed è vero che la mancanza di sensibilità, che sovente si cela dietro mirabolanti tecnologie, accentui il senso di abbandono del malato senza speranza e la disperazione dei familiari. Il che spesso si coniuga con la diffidenza, figlia dell'ignoranza, nei confronti del sapere, come se questo si esercitasse nell'ombra di segrete congiure. Il dolore e la sofferenza tuttavia sono sempre degne di rispetto e da queste deve partire un ragionamento sul ruolo dei medici e dell'Ordine in siffatte vicende.

La libertà di cura, in particolare quando i costi sono a carico della fiscalità generale, è un diritto delimitato dalla rispondenza alle regole della scienza, cioè alla dimostrazione di efficacia e di non dannosità. La valutazione soggettiva del paziente o del medico è esclusa. La tutela del paziente e della collettività sono affidate all'unico criterio che finora l'umanità ha inventato per avvicinarsi alla verità e cioè al metodo della scienza. I magistrati lo sanno? Mentre il Procuratore di Torino incrimina l'ideatore di Stamina (e i medici di Brescia che hanno agito senza un protocollo scientifico e il parere di un comitato etico), molti magistrati impongono la cura Stamina a carico del SSN e il TAR Lazio sconfessa

la commissione di esperti perché questi avevano già espresso la loro opinione. E che esperti sarebbero altrimenti? Una prima annotazione si impone rispetto al caso Di Bella. Questa volta i giornalisti sembrano aver imparato la lezione e si schierano a tutela dei malati, fatte salve alcune sciagurate eccezioni. I magistrati invece mostrano tutta la debolezza del diritto di fronte alla scienza moderna, la supponenza del giudizio rispetto alla ricerca paziente della verità, la difficoltà di avvalersi di veri esperti, quasi fiduciosi in una autonoma pretesa onniscienza.

Di fronte all'emozione dell'opinione pubblica e ai comportamenti ondivaghi della magistratura, il Parlamento ha dovuto intervenire cercando un compromesso tra la tutela dei pazienti e il dovere di non lasciare sole le famiglie disperate, pronte a ogni drammatica protesta, che si chiedono perché la scienza impedisca di curarsi. Arduo spiegare che il metodo della scienza è l'unica garanzia di fronte a fraudolente panacee. Il viaggio ai Santuari della fede può aumentare la resilienza spirituale del paziente. Ma la frode è soltanto un reato, aggravato dal volgersi a persone che non hanno altra scelta che sperare nel miracolo. E la scienza non fa né promette miracoli ma soltanto lenti e documentati progressi.

Nel discorso legislativo (e sul far carico al SSN dei costi della cura, vero obiettivo di Stamina) è entrato il concetto di cura compassionevole. Ci



Antonio Panti, dal 1971 ha ricoperto diversi incarichi nella FIMMG, di cui è stato anche Segretario e Presidente Nazionale. Presidente dell'Ordine di Firenze dal 1988. Ha ricoperto cariche nazionali nella Federazione Naz.le degli Ordini, in particolare nella Commissione per le ultime stesure del Codice Deontologico. Membro di numerose Commissioni Ministeriali. Dal 1998 è vicepres. del CSR.

sono tutti gli elementi per trasformare il dolore in un dramma pubblico, una sceneggiata televisiva, ma la parola "compassionevole" non esiste nell'ordinamento. Il medico può usare farmaci sperimentali, al di fuori delle indicazioni della scheda tecnica, alle condizioni previste dalla legislazione vigente. Ciò ha due scopi: offrire la massima garanzia rispetto ai possibili danni da farmaci e evitare illusorie anarchie. Questo è il senso della verifica ministeriale sulla sperimentazione che si è conclusa evidenziando "profili giudiziari inquietanti" per l'uso di una procedura "senza basi e pericolosa" che ricorre a "popolazioni cellulari neppure verificate" vantando la presenza di cellule staminali, insomma una possibile "testa di ponte di ciclopici interessi". Cosa c'è allora di compassionevole? La compassione come l'empatia ha altri scopi e l'uso di farmaci (sostanze estranee da maneggiare con somma cura) o è scientificamente corretto o non lo è.

Tuttavia è vero che i confini tra medicina e ciarlataneria sono talvolta incerti in una scienza probabilistica, volta ad agire sulla macchina più complessa che esista, l'uomo. Laddove la medicina non riesce a risolvere i problemi della gente, cure "miracolose" sono esistite, esistono e sempre ne vedremo di nuove. Anzi, spesso, lo stregone mostra quell'empatia oggi nascosta dietro il riduzionismo della tecnica.

L'Ordine che posizione assume su questa vicenda? La condanna è evidente e scontata, ma forse si può fare qualche altra annotazione. Non interessa la vicenda giudiziaria mentre preoccupa il destino dei pazienti e delle loro famiglie. Qui però è importante rafforzare i convincimenti dei medici. Il medico non può non sentire le "ragioni del cuore" ma deve seguire le regole della scienza. E quindi non può che avvalersi di rimedi validati secondo le regole del metodo sperimentale. I medici non possono mentire: se hanno una buona idea debbono dividerla per il bene dell'umanità. Inoltre è parte del metodo sperimentale non fidarsi delle percezioni

soggettive: soltanto i risultati statisticamente validi danno garanzia. Qualsiasi malattia ha un decorso irregolare, soggetto a transitori miglioramenti, a modifiche dovute a impensabili "effetti placebo", all'emotività di chi osserva il malato. La scienza si fonda anche sul tentativo di eliminare la soggettività dell'osservatore. Il dolore provocato da una prognosi infausta non può indurre il medico a sottacerla se non nei limiti della deontologia. Così la durezza di una sentenza non può indurre il magistrato a scambiare il giudizio con la pietà.

Il nocciolo dell'affare Stamina, come di qualunque altro simile caso, è tuttavia di porne gli oneri a carico del servizio sanitario. Questo è il vero "business". E qui si torna ai magistrati impreparati e ai politici timorosi. A quante innovazioni vere si rinuncia nel servizio sanitario oppure si somministrano a dosi irrisorie, quanto personale manca, quante sono le attrezzature obsolete e non rinnovate, quante carenze esistono, e si rischia di peggiorare il quadro buttando via soldi mentre si lesina l'essenziale! L'argomento della sostenibilità non è esercizio economicistico ma valore etico. Anche questo va messo nel conto quando ci si lascia prendere dall'emozione.

Queste situazioni mettono a dura prova la medicina perché rendono esplicita la fragilità di ogni impresa umana di fronte alla inspiegabilità della sofferenza. L'organo della professione tuttavia non può che riaffermare antichi valori. I medici debbono ritrovare rapporti di cura più partecipi e umani. Ma l'agire del medico non può travalicare il metodo della scienza. L'onestà intellettuale è la misura della curiosità per la scienza e dell'amore per chi soffre. I ciarlatani non vivono solo dei fallimenti della scienza ma anche della distanza di una tecnologia fredda e dell'incoerenza di chi dovrebbe offrire un richiamo forte alla ragione in ogni momento della vita. **TM**

SABATO 11 GENNAIO 2014 IL GIORNO - Il Resto del Carlino - LA NAZIONE **QN**

**CRON**

# Stamina, la rabbia dell'ex paziente «Vannoni voleva 27mila euro»

*La denuncia: iniezione di cellule nello scantinato di un centro estetico*

ANNA FEDI<sup>1</sup>, GINO SANTOIEEMMA<sup>2</sup>, SAFFI ETTORE GIUSTINI<sup>3</sup>

# L'affaire Stamina

## Una ricostruzione cronologica

### Anno 2011: inizia la vicenda

La Regione Lombardia ha proposto di compiere presso l'ospedale di Brescia, in un laboratorio che presentava caratteristiche compatibili con il trapianto di cellule staminali emopoietiche, ma non certamente adeguato alla qualità farmaceutica, il trattamento con terapia cellulare compassionevole prodotta da Stamina.

### 28 settembre 2011

Sottoscritto l'Accordo dal Presidente della Stamina Foundation Onlus, Prof. Davide Vannoni - una laurea in lettere, una cattedra di psicologia della comunicazione all'Università di Udine e una folgorazione per le neuroscienze - e il Direttore Generale della AO Spedali Civili di Brescia, Dr. Cornelio Copini.

### Dall'ottobre 2011 all'aprile 2012

Sono avviati al trattamento 12 pazienti: 4 pediatrici e 8 adulti.

### Maggio 2012

L'AIFA accerta, insieme ai Nas, che presso l'ospedale di Brescia sono effettuate terapie a base di staminali mesenchimali preparate secondo il metodo della Stamina Foundation in un laboratorio, non autorizzato alla produzione di tale tipologia di medicinali.

### 12 maggio 2012

L'AIFA emana l'ordinanza n. 1/2012 con la quale dispone il divieto, in via cautelare, di effettuare prelievi, trasporti, manipolazioni, coltura, stoccaggio e somministrazione a pazienti di cellule umane in relazione alla Convenzione sottoscritta tra gli Spedali di Brescia e la Fondazione.

### Maggio 2012

Nuova ispezione richiesta dal Ministro Balduzzi, alla quale hanno partecipato rappresentanti del MinSal, dei NAS, dell'AIFA, dell'ISS, del CNT, della Regione Lombardia e degli stessi Spedali di Brescia. Nel corso dell'ispezione sono emerse gravi lacune nel rispetto dei requisiti di qualità e sicurezza che la legge prevede per la tutela degli stessi pazienti. Le analisi effettuate hanno mostrato caratteristiche cellulari non idonee e comunque diverse rispetto a quelle dichiarate.

### Luglio 2012

Impugnata l'Ordinanza AIFA davanti al TAR di Brescia con ricorsi separati sia dagli Spedali di Brescia, sia da alcuni genitori dei piccoli pazienti congiuntamente alla Fondazione. Il TAR Brescia ha respinto la domanda di sospensione cautelare presentata contestualmente al ricorso dei genitori e della Fondazione Stamina, con ordinanza ampiamente motivata.



Anna Fedi, laureata in Medicina nel 2010 a Firenze. Dal 2012 tirocinante (II anno) del Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale con sede a Firenze. In questo momento svolge attività di tirocinio formativo presso studio di Medicina Generale, Azienda USL 3 Pistoia.



Supplemento di *VobisNews* 2014. Collage di notizie con spigolature sul farmaco e nei dintorni della medicina generale a cura di Paola Mandelli, Saffi Giustini, "Gino" Santoiemma, Lù Zinni.

<sup>1</sup> Medico tirocinante I° anno Corso Formazione Specifica Medicina Generale sede Firenze

<sup>2</sup> Medico MG Modugno di Bari Area Nazionale del Farmaco SIMG, Commissione Appropriatezza Prescrittiva Puglia

<sup>3</sup> Medico MG eCCM Montale PT Area Nazionale del Farmaco SIMG



### Settembre 2013

I genitori di una paziente minore di Venezia hanno presentato ricorso ex art. 700 c.p.c. in via d'urgenza al Tribunale di Venezia, Sezione del Lavoro, contro gli Spedali di Brescia che si rifiutavano di procedere con le infusioni dei trattamenti "Stamina". Il Giudice del Lavoro di Venezia emette un'ordinanza cautelare dei primi giorni del settembre 2012, con cui ha ordinato agli Spedali di Brescia di proseguire la cura alla piccola paziente.

### Marzo 2013

#### Decreto legge Balduzzi n. 24/13

Il D.L. per quanto riguarda la questione delle staminali, intende assicurare una parità di cura tra tutti coloro che hanno avviato il protocollo presso l'ospedale di Brescia, consentendone la conclusione e prevedendo un monitoraggio clinico. Si istituisce inoltre una precisa procedura di valutazione degli esiti del loro impiego, da affidare a competenti istituzioni sanitarie. In sede di esame al Senato, all'articolo 2 è stato approvato un **emendamento** che prevede una sperimentazione di impiego di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva con uso di cellule staminali mesenchimali (attualmente si tratta solo del metodo Stamina). L'emendamento assoggetta la sperimentazione e i requisiti dei laboratori interessati alla normativa sui trapianti.

**L'emendamento provoca due criticità:** un possibile conflitto con l'Unione Europea (la normativa UE considera tali preparati come farmaci e quindi sottoposti alla normativa sui medicinali, più stringente rispetto a quella sui trapianti); l'avvio di una "sperimentazione" assolutamente anomala rispetto a tutte quelle in atto sul tema presso la comunità scientifica.

Il caso diventa di rilevanza internazionale. Scienziati protestano contro l'emendamento. Gli scienziati italiani e internazionali (compreso il premio Nobel per la medicina del 2012) esprimono un giudizio decisamente negativo su tale emendamento in quanto, così facendo, l'Italia rischia di eliminare drasticamente tutte le regole scientifiche che invece sono state sempre ritenute necessarie.

### 2 maggio 2013

Appena iniziato il proprio mandato, il Ministro Lorenzin convoca rappresentanti di Ministero, AIFA, ISS, CNT, Gabinetto e segreteria scientifica dell'ex Ministro Balduzzi per essere informata sullo stato della terapia, sulla normativa esistente e sull'iter fin qui seguito dal governo precedente.

Il Ministro si mostra sensibile ai problemi dei pazienti e delle loro famiglie, comprendendo al contempo la necessità di seguire le regole della scienza.

### 15 maggio 2013

La Camera dei Deputati approva emendamento al D.L. 25/3/2103 n. 24 che prevede l'avvio di una sperimentazione clinica promossa dal Ministero con la partecipazione di AIFA e CNT e coordinata dall'ISS.

Il testo sarà sottoposto per l'approvazione all'esame del Senato il 22 maggio. La sperimentazione viene ricondotta in ambito farmacologico e non trapiantologico.

### 23 maggio 2013

Il Parlamento converte in legge DL 25 marzo 2013 (Legge 23 maggio 2013 n. 57).

### 14 giugno 2013

Riunione presso il MinSal (con ISS, AIFA e CNT) per finalizzare il DM. Viene presentata anche una proposta di composizione del Comitato Scientifico e del Comitato indipendente per la valutazione della sicurezza.

### 18 giugno 2013

Il Ministro Lorenzin firma il Decreto Ministeriale. Il Presidente dell'ISS convoca Vannoni a partecipare a una riunione il 21 giugno (insieme con AIFA e CNT) per presentare il metodo Stamina e consentire così l'avvio della sperimentazione.

### 19 giugno 2013

Riunione presso il MinSal. Il Presidente ISS fa presente che la cosa più urgente è la nomina del Comitato Scientifico (C.S.), in quanto è tale comitato che dovrà indicare le patologie da includere nella sperimentazione e i relativi protocolli. Si decide che la Dr.ssa Marletta, (DG dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e sicurezza delle cure del Ministero) parteciperà all'incontro con Vannoni, in rappresentanza del Ministero.

### 21 giugno 2013

Riunione ISS, AIFA e CNT; Vannoni comunica che non potrà partecipare. Si stabilisce che il gruppo ISS/AIFA/CNT incontrerà Vannoni il 25/6 e il 2/7. Alle riunioni sarà invitata la Dr.ssa Marletta e si chiederà l'assistenza dell'Avvocatura Generale dello Stato. Si stabilisce di approfondire il problema della proprietà intellettuale dei dati e di predisporre una bozza di dichiarazione d'interessi e impegno alla confidenzialità.

### 25 giugno 2013

Primo incontro con i rappresentanti di Stamina Foundation. Si stabilisce che Stamina predisporrà una versione il più dettagliata possibile del metodo di preparazione del prodotto di terapia cellulare. Tale metodo di preparazione "standardizzato" sarà consegnato nella riunione del 2 luglio, previa presentazione dell'impegno di confidenzialità da parte dei rappresentanti istituzionali. Si concorda che la valutazione del metodo sarà affidata al Comitato Scientifico della sperimentazione. Si conviene che biologi di Stamina potranno assistere alla preparazione del prodotto di terapia cellulare che comunque, come stabilito dalla legge, dovrà avvenire secondo le norme GMP e in cell factories autorizzate dall'AIFA. ISS e AIFA presentano una proposta di DOI (Declaration Of Interest - dichiarazione di riservatezza sul metodo e assenza di conflitto d'interessi) che sarà esaminata dai legali di Stamina per approvazione.

### 1 luglio 2013

Il Ministro informa di avere nominato il Comitato Scientifico della sperimentazione. Vannoni conferma che la settimana successiva (dall'8 luglio in poi) saranno pronti a consegnare il metodo.

### 5-8 luglio 2013

Vannoni annuncia che la consegna del metodo slitterà al 1 agosto. Si decide quindi di convocare due riunioni del Comitato Scientifico, una per il 12 luglio e una per il 1 agosto.

### 12 luglio 2013

Prima riunione del Comitato Scientifico. Dopo una discussione sui compiti del Comitato, sono sentiti in rappresentanza di Stamina il Prof. Vannoni, il Dr. Andolina e l'avvocato Bellini. Vannoni avanza 5 richieste che sono discusse approfonditamente dal Comitato. Sulla base delle richieste del Comitato (che chiede di ricevere, oltre al metodo di preparazione, anche il rationale e il protocollo di trattamento per le patologie proposte). Vannoni chiede di rinviare la consegna del metodo alla seconda metà di agosto. Il presidente dell'ISS richiama la necessità di non rimandare ulteriormente, e si concorda che la consegna avverrà, come previsto, il 1 agosto (data della seconda riunione del Comitato scientifico).

Nel corso dell'audizione il Comitato Scientifico ha sottolineato la necessità da parte di Stamina di presentare una descrizione della metodica di preparazione sufficientemente dettagliata e standardizzata da consentirne la riproducibilità e quindi l'impiego nell'ambito della sperimentazione clinica. Vannoni ha chiesto al Comitato di non modificare il metodo che sarebbe stato presentato, per evitare di sottoporre a sperimentazione un prodotto diverso da quello proposto da Fondazione Stamina.

### 24 e 25 luglio 2013

Vannoni scrive al presidente dell'ISS e al DG dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e sicurezza delle cure del Ministero lamentando di non avere ancora ricevuto i verbali delle riunioni; il Presidente dell'ISS risponde a Vannoni inviandogli i verbali della riunione del 25 giugno e dell'audizione del 12 luglio, e demandando alla Dr.ssa Marletta le risposte e i riscontri sugli aspetti di competenza del Ministero.

### 29 agosto 2013

Nuova riunione del Comitato Scientifico. Vengono discusse le relazioni predisposte da parte di diversi componenti del Comitato e degli ulteriori esperti di cui esso si è avvalso. Il Comitato scientifico **esprime all'unanimità parere negativo** sul metodo esaminato. Si stabilisce che la segreteria scientifica preparerà una relazione tecnica da sottoporre al Ministero.

### 11 settembre-10 ottobre 2013

Nuova riunione del Comitato Scientifico presso il Ministero della Salute. Tutti i componenti e gli esperti del Comitato firmano la relazione scientifica. L'Avvocatura generale dello Stato invia a Ministero parere su esiti procedimento di sperimentazione con cellule staminali mesenchimali. Firma della Presa d'atto su impossibilità prosecuzione sperimentazione. Informativa al prof. Vannoni. Conferenza stampa di annuncio della decisione sulla sperimentazione.

### 12 settembre 2013

**I motivi della bocciatura.** La **prima** ragione del "no" al trattamento ideato da Vannoni sta in

una manciata di parole: non c'è differenziazione in senso neurale delle cellule. Praticamente un colpo al cuore del metodo: Vannoni ha sempre ripetuto che la chiave del trattamento sta nella capacità delle cellule staminali mesenchimali (ovvero del midollo osseo) di differenziarsi verso la linea neurale, diventando così in grado di curare le malattie neurodegenerative più disparate, dall'atrofia muscolare spinale (Sma) alla leucodistrofia metacromatica, la patologia di cui soffre la piccola Sofia il cui caso era stato raccontato dalle lene scatenando il putiferio che ha portato sino a oggi. In **secondo** luogo, per la commissione ministeriale, non c'è definizione biologica delle cellule: non c'è uno studio sulla loro differenziazione, rendendo non riproducibile il trattamento (e la riproducibilità è il fondamento del metodo scientifico). **Terzo**: il trattamento è rischioso perché non prevede alcuna distinzione tra cellule prelevate dal malato e quelle da altro paziente, violando la norma che impone lo screening del donatore. La **quarta** motivazione riguarda sempre la sicurezza: le infusioni ripetute di staminali comportano il rischio di complanze, soprattutto in alcune patologie. Insomma: per gli esperti è impossibile affermare che è un metodo sicuro.

### Alcuni commenti

- Amedeo Santuosso, giudice della Corte di Appello di Milano, sostiene di aver criticato i giudici che hanno ordinato il trattamento in modo infondato giuridicamente.

Perché si sono affidati a dichiarazioni sulla presunta efficacia di quelle terapie che venivano dai familiari e dai medici curanti senza nominare un esperto, un perito.

I giudici non possono decidere sulla base del diritto alla salute: la Corte costituzionale dice che il diritto alla salute si realizza attraverso i trattamenti medici e oggi la medicina è scientificamente fondata. Il ricatto morale presentato al giudice: «se non fa questo ci saranno conseguenze irreparabili» è una forma di pressione. Quelle conseguenze irreparabili non dipendono dai giudici ma dal fatto che alcune persone si trovano in condizioni di salute tristissime. Ma questo non significa che deve essere autorizzato a spese del Servizio sanitario nazionale qualcosa che non ha alcun fondamento.

- La Senatrice a vita Elena Cattaneo, direttore del Centro di ricerca sulle cellule staminali dell'Università di Milano, sostiene che *la verità è che ci troviamo di fronte ad un gigantesco esperimento di manipolazione e persuasione di massa.*

*Purtroppo ben pochi politici e giudici si accorgono del rischio che il Paese corre.*

*Perché se Stamina vincerà la sua battaglia e il cocktail verrà dispensato ovunque a spese del SSN si aprirà una finestra dalla quale tutto potrà passare.*

*E il nostro Servizio sarà nel mirino di predatori ansiosi di proporre le loro pozioni simili-Stamina, magari meglio confezionate, ma egualmente inutili. Cocktail di staminali mesenchimali (o perché no, anche di cordonali, amniotiche, adipose, magari nemmeno verificate ma facili da recuperare) somministrati a malati italiani e per molte malattie, senza alcun metodo razionale senza alcuna veduta precisa, senza alcuna fatica scientifica e sperimentale che convinca della verità che si propone.*

*Tutti dietro alle illusioni di coloro che - ben celando più prosaici obiettivi - sostengono che si debba arrivare al malato "prima", cioè prima di avere certificato che abbia senso farlo, illudendo che questo sia per il suo bene. Se queste pozioni a base di staminali dovessero essere riconosciute come rimborsabili dal SSN non vi sarebbe alcun vantaggio per il paziente, perché non vi è alcuna evidenza che possano curare.*

Ma qualcuno ha fatto il conto: 4 miliardi di € di spesa a carico del SSN.

E il rischio è il suo collasso.

Perché una delle nostre più grandi conquiste civili rischierà grosso.

## 2 gennaio 2014

Individuati dal Ministro Lorenzin i nomi che comporranno il nuovo Comitato scientifico che dovrà pronunciarsi sul caso Stamina, in esecuzione dell'ordinanza del Tar del Lazio del 4 dicembre 2013 e tenuto conto di quanto indicato dall'Avvocatura generale dello Stato. Beatrice Lorenzin «È stata individuata la figura di un presidente garante di alto livello esperto non della materia, ma riconosciuto internazionalmente per qualità scientifica, accompagnato da 2 esperti di staminali stranieri, 2 esperti italiani più 2 clinici, uno di interesse metabolico e uno neurologico, entrambi noti in campo di terapia cellulare.

Sono stati seguiti i seguenti criteri: che gli esperti non risultino avere "preso posizione" sulla sperimentazione di che trattasi siano individuati in base ai criteri vigenti nella comunità scientifica per identificare la qualità della relativa produzione (tra i quali l'h-index e il c-index) e siano, tra l'altro, responsabili attivi di centri o istituzioni dedicate, siano in possesso di professionalità "clinica" per la valutazione delle cartelle cliniche».

## Il Comitato

Presidente **Mauro Ferrari**, Ph.D. - presidente e CEO dello Houston Methodist Research Institute; vice presidente esecutivo dello Houston Methodist Hospital; professore presso il Weill Cornell Medical College, New York; Presidente della Alliance for NanoHealth.

### COMPONENTI

**Sally Temple**, Ph.D. - Direttore scientifico del Neural Stem Cell Institute, NY (esperto staminali straniero).

**Curt R. Freed**, M.D. - Capo divisione e professore presso l'University of Colorado (School of Medicine) (esperto staminali straniero).

**Vania Broccoli** - Capo Unità della Divisione di Neuroscienze Stem Cell Research Institute, Ospedale San Raffaele - Milano (esperto staminali italiano).

**Francesco Frassoni** - Direttore centro cellule staminali e terapia cellulare Ospedale Giannina Gaslini - Genova (esperto staminali italiano)

**Carlo Dionisi Vici** - Malattie metaboliche - Dipartimento di pediatria - Ospedale pediatrico Bambino Gesù - Roma (clinico esperto terapia cellulare).

**Antonio Uccelli** - Centro per la Sclerosi Multipla dell'Università di Genova, Neuroimmunologia del Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica (CEBR) - (clinico esperto terapia cellulare).

Tratto e in parte modificato da <http://www.scienzairete.it/documenti/rs/caso-stamina-storia-italiana/ottobre-2013>.

VobisNewSMagazinE Anno IV - gennaio 2014 -  
Redazione Paolo Giustini **TM**

## TERAPIE CON CELLULE STAMINALI

La posizione dell'Ordine di Brescia: **la libertà e l'indipendenza della professione sono diritto inalienabile del medico. Urgente fare chiarezza giuridico-normativa sul tema.**

Documento approvato dal Consiglio dell'Ordine di Brescia in data 21 maggio 2013.

### Omissis

Questo Ordine professionale fa proprio il grave disagio di recente manifestato dai colleghi Dirigenti Medici dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia cui è stata imposta l'esecuzione obbligatoria di una tipologia di trattamento con cellule staminali mesenchimali in seguito a disposizioni della Magistratura. Obbligatorietà cui, ovviamente, la stessa Azienda Ospedaliera non può sottrarsi e che comporta a suo carico un impiego del tutto rilevante di risorse umane e strutturali. Con il presente documento non si intende mettere in dubbio che i magistrati esercitino un dovere e un potere costituzionalmente riconosciuti. Tuttavia la decisione di cura di un paziente attiene alla coscienza e alla competenza del medico, principi che si configurano come nucleo fondativo della professione.

### Omissis

Questo Ordine pone con forza il problema del diritto di ogni medico di rifiutare la prestazione professionale laddove confligga con i propri convincimenti tecnico-scientifici e riferimenti deontologici. Si tratta di un principio che attiene ad una valutazione clinica individuale, non condizionabile, rappresentando il fulcro imprescindibile dell'agire medico.

In base a quanto prescrive il Codice deontologico, infatti, ogni medico deve poter decidere secondo scienza e coscienza quali sono le terapie il percorso di cura da intraprendere a be-

neficio di ogni singolo paziente.

La questione sollevata dai medici dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili riguarda nello specifico lo status di Dirigente medico dipendente dal Sistema Sanitario Nazionale.

Ci si chiede se il Dirigente Medico dipendente abbia come unica possibilità di resistere a un'imposizione - se pur legittima - di condotta, la scelta estrema delle dimissioni dall'incarico.

La legge, infatti, prevede solo specifiche condizioni di obiezione, peraltro di natura etica e non clinica (si veda il caso della legge 194/1978 sull'interruzione volontaria di gravidanza).

Al contrario, attualmente non vi è chiarezza né normativa né di giurisprudenza sul tema di cui questo Ordine si fa interprete.

Questa situazione condiziona in modo determinante il diritto/dovere del medico di astenersi da pratiche cliniche che confliggono con i suoi convincimenti tecnico-scientifici.

Riteniamo di conseguenza che il Servizio Sanitario Nazionale, in assenza di definizioni giuridico-normative, si dovrà assumere la responsabilità di provvedimenti che non potranno che acquisire connotazione da un lato coercitivo o dall'altro punitivo.

Omissis

ALDO PAGNI

# Il diritto alla salute e i guaritori miracolosi



Aldo Pagni, specialista in medicina interna, è stato Vice Presidente dell'Ordine di Firenze e dal 1996 al 2000, Presidente nazionale della Fnomceo.

I giornali, la radio e le trasmissioni televisive non mancano di informarci sulle dolorose, inquietanti e controverse vicende di Stamina, e di mostrare le vibrante e umanamente comprensibili proteste dei genitori di bambini affetti da gravi malattie genetiche prive di cure efficaci, che rivendicano la libertà di cura e il diritto alla salute.

Alcuni giudici autorizzano l'impiego di Stamina, equiparando il diritto costituzionale alla salute a quello della speranza o dell'illusione della stessa con cure prive dei riscontri scientifici fissati dalle Dichiarazione di Helsinki e dalle linee internazionali di Buona Pratica clinica.

È una storia che ciclicamente si ripete, dal siero di Bonifacio alla cura Di Bella, ma nella storia si stima che dal 1893 si siano avuti nel mondo oltre cinquanta casi di cure "miracolose", che vantavano di curare e guarire i tumori. Ultimi, in ordine di tempo il laetrile dal nocciolo di albicocca e lo scorpione blu cubano. La storia di Di Bella sembra ripetersi con Stamina, anche se nel primo caso le malattie oncologiche erano curabili nel 55% dei casi, mentre per quelle genetiche, rare e molto gravi, non esistono cure di dimostrata efficacia.

La capacità organo-genetica delle cellule staminali è oggetto di studi e di ricerche in tutto il mondo ed è in continuo divenire, oltre ad essere oggetto in Italia di divisioni più ideologiche che scientifiche tra quelle embrionali e quelle adulte.

È umanamente comprensibile il dolore e l'impotenza di quei genitori che vedono i loro bambini gravemente disabili e vicini a morire, e si affidano alla speranza di poterli curare, se non guarire, offerta da qualche ciarlatano di turno.

È opinione diffusa, anche nelle persone più colte e informate (e soprattutto in queste), che l'onnipotenza della tecnologia medica moderna possa guarire ogni malattia, che si debba sconfiggere il dolore e la morte, e che da qualche parte vi debba essere comunque un rimedio per ogni male. Se questo non accade si deve, nell'immaginario collettivo, all'ignoranza e all'incompetenza del medico, e alla sua insensibilità umana, agli interessi inconfessabili della medicina scientifica e alle lobby farmaceutiche internazionali.

Il ciarlatano ha successo, sia pure a termine, perché specula sulla componente magica del pensiero umano e sull'aspirazione alla speranza irrazionale di una cura al di fuori della medicina scientifica.

In questo clima culturale Stamina, pur nell'evi-

dente diversità da altri episodi, presenta alcuni aspetti tipici che hanno accumulato tutti i sedicenti "guaritori".

*Tendono a distinguersi dall'ambiente scientifico.* Non usano i regolari canali delle riviste scientifiche e dei congressi medici, ma i mass media. Cercano di accattivarsi con ogni mezzo la fiducia del pubblico, e trovano sostenitori tra persone di spettacoli televisivi, scrittori, giornalisti e politici, inesperti del tema, che danno un po' della loro notorietà alla causa e ne ricevono in cambio una di ritorno.

*I metodi di produzione di "queste" cellule staminali mesenchimali "modificate" (?) sono segreti e non presentano protocolli di ricerca confrontabili.* Affermano che vi è pregiudizio della medicina ufficiale nei confronti di una mirabile "scoperta" e temono che la procedura sia "copiata" da altri, contravvenendo alla regola di etica sociale che le reali scoperte scientifiche devono divenire un patrimonio dell'umanità, anche se protette da un brevetto.

Se il metodo è sottoposto a una valutazione scientifica, rifiutano di accettarne i risultati, sostenendo che sono vittime della gelosia e della congiura del trust medico, dell'incompetenza delle Commissioni nominate dal Ministro della Sanità, e degli interessi di Big Pharma.

Non presentano nessuna prova documentata dei loro successi secondo il metodo clinico scientifico, ma soltanto alcune "osservazioni" emozionali, positive, dei genitori dei malati.

Spesso si tratta di persone di scarsa cultura, o laureati in medicina estranei al mondo della ricerca, o laureati in discipline non biologiche.

L'unica cosa certa, in questa tragedia collettiva, è il dolore, la sofferenza e la disperazione dei genitori di quei bambini, affetti da malattie rare orfane di terapie efficaci, ai quali va la nostra umana e incondizionata solidarietà. Ma in attesa che il complesso universo delle cellule staminali confermi la sua tollerabilità ed efficacia con studi di ricerca controllati e randomizzati, abbiamo il dovere di metterli in guardia dai ciarlatani.

E insieme auspichiamo che la diffusione dei numerosi test prenatali e pre-impianto attendibili (che non sono equiparabili all'eugenetica nazista!), riducano al minimo la suscettibilità di quelle gravi malattie, anche se alcune non sono diagnosticabili preventivamente e purtroppo compaiono dopo alcuni anni dalla nascita.

TM



Francesco Annunziato, Prof. associato di Patol. Gen., Dip. di Med. Sper. e Clin. della Scuola di Sc. della Salute Umana Univ. di Fi. Pres. del Corso di Laurea in Biotecnologie della Scuola di Sc. della Salute Umana dell'Univ. di Fi. Dir. della SOD di Terapie Rigenerative dell'AOUC.

FRANCESCO ANNUNZIATO, GIAN FRANCO GENSINI\*

# Staminali: lo stato dell'arte

## 1. Le cellule staminali

### 1.1 Definizione e ruolo fisiologico

Il termine staminale deriva dal latino *stamen* -*mīnis* «stame, filo», inteso nel contesto della biologia cellulare come principio germinale e costitutivo degli organismi viventi. Le cellule staminali, o cellule stipite, sono dotate di caratteristiche funzionali uniche che le distinguono da tutte le altre cellule degli organismi animali pluricellulari: esse sono infatti altamente immature, capaci di autorinnovarsi e di differenziarsi dando origine ai numerosi tipi di cellule specializzate che costituiscono i diversi tessuti dell'organismo (esempio: cellule epiteliali, cellule cerebrali, cellule muscolari o cellule del sangue).

La definizione di cellula staminale si basa essenzialmente su tre caratteristiche: a) il basso grado di differenziazione, cioè la mancanza di caratteristiche fenotipiche e funzionali che sono invece tipiche delle cellule mature a cui le cellule staminali danno origine; b) l'auto-mantenimento o autorinnovamento, ovvero la capacità di riprodursi per periodi di tempo virtualmente illimitati, garantendo così il mantenimento di una riserva stabile di cellule staminali; c) l'alto potenziale differenziativo, vale a dire la capacità di differenziarsi in diversi tipi cellulari specializzati.

Da quanto detto finora, emerge chiaramente che la funzione principale delle cellule staminali sia quella di permettere ai vari tessuti, organi ed apparati di mantenere una struttura architettonica, citologica e biochimica tale da garantire il regolare svolgimento delle loro funzioni. Infatti, le cellule differenziate deputate alla formazione dei vari tessuti del nostro organismo sono soggette a fenomeni fisiologici di invecchiamento, ma anche di danneggiamento causato da agenti esterni, che ne causano la morte. È quindi evidente la necessità di sostituirle continuamente per garantire la corretta funzionalità del tessuto.

### 1.2 Le diverse tipologie e sorgenti di cellule staminali

A seconda dello stadio di sviluppo da cui derivano e della potenzialità differenziativa, le cellule staminali si distinguono in due categorie principali: 1) le cellule staminali embrionali; 2) le cellule staminali somatiche.

#### 1. Le cellule staminali embrionali

Fisiologicamente sono rappresentate dallo zigote e dalle cellule derivate da questo per successive duplicazioni. Le duplicazioni cellulari che si susseguono durante i primi giorni della vita embrionale si associano ad una progressiva riduzione della potenzialità differenziativa delle cellule. Le cellule staminali embrionali si dividono sulla base della loro potenzialità differenziativa in:

- ◆ **totipotenti**, in grado di produrre qualsiasi tipo di tessuto embrionale (ectoderma, mesoderma ed endoderma) ed extraembrionale (annessi embrionali); questa potenzialità è tipica dello zigote e delle cellule che ne derivano per divisione mitotica (blastomeri) fino allo stadio di 8 blastomeri.
- ◆ **pluripotenti**, in grado di produrre qualsiasi tipo di tessuto embrionale; questa potenzialità è tipica delle cellule che compongono la massa cellulare interna della blastocisti (embrioblasti), ma è stata recentemente dimostrata anche per le cellule germinali primordiali derivabili dalla gonade embrionale. Le cellule staminali pluripotenti se impiantate in topi immunodeficienti formano rapidamente teratomi benigni contenenti tipi tissutali differenziati, inclusi l'epitelio intestinale (endoderma); cartilagine, osso e muscolo scheletrico (mesoderma); epitelio neurale, gangli embrionali ed epitelio squamoso stratificato (ectoderma).

#### 2. Le cellule staminali somatiche

Queste cellule possono avere origine sia fetale che adulta e sono tessuto-specifiche, risiedono cioè in particolari distretti tissutali (o nicchie) per dare origine ai vari tipi di cellule differenziate che costituiscono il tessuto in cui si trovano; esse sono presenti in un numero molto piccolo in ogni tessuto. La funzione di queste cellule è quella di garantire per tutta la vita la rigenerazione continua delle cellule mature di quel tessuto. Le cellule staminali somatiche si dividono sulla base della loro potenzialità differenziativa in:

- ◆ **multipotenti**, in grado di dare origine alle diverse cellule mature di uno specifico tessuto o di più tessuti. Due esempi prototipici sono: le *cellule staminali ematopoietiche*, derivabili principalmente dal midollo osseo ma anche da sangue di cordone ombelicale e sangue

\* Prof. ordinario di Med. Interna c/o il Dip. di Med. Sperimentale e Clinica della Scuola di Scienze della Salute Umana dell'Univ. di Firenze. Pres. del Comitato Consultivo della Scuola di Sc. della Salute Umana dell'Univ. di Firenze Dir. del Dip. del Cuore e dei Vasi dell'AOUC di Firenze. Vicepresidente della Prima Sez. del Consiglio Superiore di Sanità.

periferico, che, in risposta a ben precisi fattori possono dar luogo a tutte le cellule del sangue (globuli rossi, bianchi e piastrine); le *cellule staminali mesenchimali*, derivabili principalmente dal midollo osseo ma anche da liquido amniotico, tessuto adiposo ecc, che, in opportune condizioni microambientali, sono capaci di rigenerare un ampio spettro di tessuti connettivi differenziati, come l'osso, il tessuto adiposo e la cartilagine.

- ◆ **unipotenti**, in grado di dare origine ad uno specifico tipo di cellula matura. Due esempi prototipici sono: la cellula staminale del limbo corneale che è in grado di differenziarsi in epitelio corneale; le cellule staminali cubiche o cilindriche presenti a livello dello strato germinativo dell'epidermide che sono in grado di differenziarsi in cheratinociti.

### 1.3 La nuova frontiera della ricerca: le iPSC (induced pluripotent stem cells)

Una delle maggiori novità nel campo della ricerca sulle cellule staminali è la scoperta effettuata nel 2006 dai due scienziati giapponesi Kazutoshi Takahashi e Shinya Yamanaka. I due ricercatori, utilizzando vettori retrovirali, sono riusciti a generare cellule pluripotenti a partire da fibroblasti umani introducendo in questi ultimi i geni Oct 3/4, c-Myc, Sox-2 e Klf4. Le cellule riprogrammate ottenute in questi esperimenti sono state chiamate cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC). Questa scoperta ha gettato le basi per studi che potranno portare alla generazione in laboratorio di grandi quantità di cellule staminali autologhe in grado di rigenerare ogni tessuto. Ciò consentirà di superare alcuni ostacoli

quali: a) la limitata capacità di isolare ed espandere in coltura le cellule staminali somatiche; b) il problema etico intrinseco dell'uso delle cellule staminali embrionali; c) il rigetto di cellule eterologhe in un organismo ospite.

## 2. Perché tante speranze riposte sulle cellule staminali: la medicina rigenerativa tra passato, presente e futuro

I recenti sviluppi in campo tecnologico hanno permesso progressi significativi nella ricerca sulle cellule staminali rivelando il loro enorme potenziale come fonte di tessuti per le terapie rigenerative. D'altronde, la grande potenzialità delle cellule staminali è stata già ampiamente dimostrata da terapie in uso da decenni con le cellule staminali somatiche quali il trapianto autologo o allogenico di cellule staminali adulte ematopoietiche e, più recentemente, il trapianto di cellule staminali adulte per o malattia acquisite o genetiche della cute e della cornea. Inoltre, tutte le malattie che determinano un'alterazione della funzione cellulare o una distruzione di tessuti possono potenzialmente trarre giovamento da una terapia con cellule staminali in grado di consentire la sostituzione di tessuti distrutti o ammalati. Cellule staminali capaci di differenziarsi in cellule specializzate possono rappresentare pertanto una sorgente indefinita di tessuti per il trattamento di numerose condizioni morbose, quali il morbo di Parkinson, la malattia di Alzheimer, l'infarto miocardico, le ustioni, le malattie renali ed altre ancora.

Infine, la recente messa a punto della tecnica delle iPSC potrà costituire il preludio per la

**Tabella 1** - Potenziale differenziativo e caratteristiche funzionali dei diversi tipi di cellule staminali.

Tipo di cellula staminale	Sorgente	Potenziale differenziativo	Caratteristiche funzionali
Cellula staminale embrionale	Zigote e cellule derivate fino allo stadio di 8 blastomeri	Totipotente	Cellule in grado di riprodursi in modo virtualmente indefinito mantenendo il proprio stato altamente indifferenziato. Possono dare origine a qualsiasi tipo di tessuto embrionale (ectoderma, mesoderma ed endoderma) ed extraembrionale (annessi embrionali), quindi sono in grado di dare origine ad un individuo.
	Embrioblasti e cellule germinali primordiali	Pluripotente	Cellula in grado di riprodursi in modo virtualmente indefinito mantenendo il proprio stato altamente indifferenziato. Può dare origine a qualsiasi tipo di tessuto embrionale (ectoderma, mesoderma ed endoderma) ma non agli annessi embrionali.
Cellula staminale somatica	Cellule dei tessuti fetali, del cordone ombelicale, del midollo osseo e di vari altri tessuti nell'adulto.	Multipotente	Cellula in grado di riprodursi in modo non indefinito mantenendo il proprio stato indifferenziato. Può dare origine a cellule dello stesso e di altri tessuti, ma non tutti (cellule staminali ematopoietiche, cellule staminali mesenchimali).
		Unipotente	Cellula in grado di riprodursi in modo non indefinito mantenendo il proprio stato indifferenziato. Può dare origine ad uno specifico tipo di cellula matura (cellule dello strato germinativo dell'epidermide, cellule del limbo corneale).
	Cellule staminali indotte (iPSC)	Pluripotente	Cellula in grado di riprodursi in modo virtualmente indefinito mantenendo il proprio stato altamente indifferenziato, grazie alla riprogrammazione in vitro di cellule somatiche mature umane (fibroblasti). Può dare origine a qualsiasi tipo di tessuto.

creazione in vitro di organi completi grazie alla combinazione di strutture solide artificiali e cellule. Negli ultimi anni sono stati fatti grandi passi in avanti nel campo della creazione in vitro di organi tridimensionali, che potrebbero in futuro consentire un loro utilizzo nei trapianti, senza la necessità di donazioni ed evitando problemi di immunosoppressione o di rigetto.

### 2.1 L'esperienza in Regione Toscana: il trial SCELTA

Studi recenti condotti dall'équipe di ricercatori dell'Università degli Studi di Firenze diretta dal prof. Sergio Romagnani tra il 2003 ed il 2005 hanno dimostrato che un numero significativo di precursori endoteliali circolanti sono rappresentati da cellule CD14+ esprimenti in superficie la molecola CD34 a bassa intensità (CD14+CD34low) e fattori di trascrizione specifici delle cellule staminali embrionali ed adulte, quali Nanog, Oct-4 e Bmi-1. Questa popolazione staminale, precedentemente non identificata rappresenta lo 0.6-8.5% del totale dei leucociti circolanti in giovani adulti sani e mostra capacità di differenziazione non solo nella direzione di cellule endoteliali, ma anche verso diverse altre tipologie cellulari, quali adipociti, osteoblasti e cellule neuronali. Tale scoperta è stata oggetto di brevetto da parte dell'Azienda Ospedaliero/Universitaria di Careggi. Queste cellule, dopo aver ottenuto l'approvazione dagli organi di compe-

tenza, sono attualmente utilizzate nell'ambito dello "Studio monocentrico randomizzato per l'utilizzo di cellule staminali derivate da midollo osseo e sangue periferico in soggetti affetti da ischemia degli arti inferiori (SCELTA; Coordinatore e Responsabile Prof. Enrico Maggi, Direttore delle SOD di Immunologia e terapie cellulari dell'AOU Careggi). Lo scopo del trial SCELTA è quello di determinare la sicurezza dell'impiego di cellule derivate dal midollo osseo (autologo) o popolazioni purificate di sangue periferico CD14+ e CD34+ ottenute mediante sorting immunomagnetico di leucaferesi (autologhe), verificarne la capacità di indurre lo sviluppo di nuovi vasi (neoangiogenesi) al fine di portare un miglioramento clinico soggettivo (riduzione del dolore) e oggettivo (miglioramento della vascolarizzazione dell'arto e della sua funzionalità) nei pazienti affetti da ischemia cronica degli arti inferiori. Attualmente sono stati randomizzati circa 30 pazienti ed alcuni di questi hanno già effettuato controlli a distanza da un anno dall'inoculo dei precursori endoteliali o cellule staminali ottenute da midollo osseo. La chiusura del trial e quindi la valutazione dei risultati è prevista per la fine del 2015.

### 3. Riflessioni e conclusioni

Le cellule staminali embrionali e le cellule staminali adulte possiedono entrambe vantaggi e svantaggi per il potenziale uso nella medicina rigenerativa. Come è stato precedentemente illu-

## LA RICERCA SCIENTIFICA E LE GIUSTE ASPETTATIVE

### La Cochrane Collaboration italiana e il "metodo Vannoni"

Scrisse Alessandro Liberati: "Negli ultimi dieci anni, il messaggio chiave del movimento noto come EBM (Evidence-Based Medicine) è stato quello di sottolineare la necessità di sviluppare metodi più efficaci e trasparenti per una ricerca scientifica capace di produrre risultati migliori e più rilevanti volti ad aiutare i pazienti, i consumatori, i politici, i ricercatori e, in ultima analisi, i cittadini tutti, a prendere delle decisioni informate relativamente alla loro salute". Senza informazioni utili, accessibili e rigorosamente prodotte e quindi riproducibili, la ricerca fallisce nel suo compito di aiutare i pazienti ed i sanitari che di loro devono prendersi cura. I clinici e i decisori sanitari e politici dovrebbero avere disponibilità di prove sempre aggiornate e il più possibile oggettive sulla efficacia dei differenti interventi disponibili".

Ma quando un intervento può definirsi "efficace"? Quando è in grado di ottenere il risultato per il quale è stato effettuato; nel contesto dei sistemi sanitari quindi l'efficacia di un intervento si valuta sulla base del beneficio/utilità che un individuo o una popolazione ottiene dall'offerta di un servizio, di un trattamento, di un programma di intervento.

Stabilire con metodi rigorosi e riproducibili l'efficacia di un intervento, pubblicare i propri risultati su riviste scientifiche internazionali, sottoporsi al giudizio di altri ricercatori, dichiarare in modo esplicito la presenza di eventuali conflitti di interesse, non solo rappresenta una garanzia rispetto alla validità dell'intervento in studio ma protegge coloro che a quell'intervento

dovranno sottoporsi da false aspettative, evitando di alimentare speranze che, se disilluse, avranno effetti non sempre valutabili ma sicuramente negativi sul benessere psicofisico del paziente e di chi se ne prende, a vario titolo, cura.

Le cellule staminali, oggi vengono utilizzate per la ricostruzione del midollo osseo, soprattutto nei pazienti oncologici e sono in corso sperimentazioni sul loro utilizzo per la ricostruzione del muscolo cardiaco e per protocolli di terapia genica per trattare rare malattie genetiche. Non esiste invece alcuna prova che confermi la capacità delle cellule staminali di curare processi neurodegenerativi. Ciononostante, la discussione sui media e i social network ha continuato a svilupparsi ignorando del tutto il punto cruciale: ci sono prove sufficienti per sperimentare questo trattamento e poi eventualmente implementarlo nella pratica clinica? E se queste prove non sono ancora state portate all'attenzione della comunità scientifica, perché non vengono prodotte? E, infine, perché i decisori istituzionali, cedono alla pressione dei media non attenendosi ai protocolli definiti per la sperimentazione di nuovi trattamenti?

Scegliere per sé una terapia inappropriata o immaginaria rientra fra le scelte possibili di un individuo ma si resta davvero sconcertati di fronte alla notizia che le autorità sanitarie considerino la possibilità di permettere di trattare pazienti affetti da gravi malattie del sistema nervoso con staminali al di fuori di ogni evidenza scientifica e di ogni regola.

Ultimo aggiornamento: 11/07/2013  
([http://www.partecipasalute.it/cms\\_2/node/2018](http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/2018)).

**Tabella 2** - Vantaggi e svantaggi dell'uso di cellule staminali embrionali o somatiche.

Tipo di cellula staminale	Vantaggi	Svantaggi
Cellula staminale embrionale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alto potenziale differenziativo (cellule totipotenti e pluripotenti)</li> <li>Facile isolamento dalla blastocisti</li> <li>Disponibilità di numeri elevati di cellule grazie alla notevole espandibilità in vitro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Possono causare rigetto del trapianto (trapianti eterologhi)</li> <li>Rischio di sviluppo di neoplasie (teratomi)</li> <li>Problemi etici relativi al loro utilizzo</li> </ul>
Cellula staminale somatica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facile reperibilità</li> <li>Possibile utilizzo in sistema autologo (assenza di problemi legati al rigetto)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potenziale differenziativo inferiore rispetto alle cellule staminali embrionali</li> <li>Disponibilità di numeri limitati di cellule per una capacità proliferativa in vitro inferiore rispetto alle cellule staminali embrionali</li> </ul>

strato, le cellule staminali embrionali possiedono una maggiore capacità differenziativa rispetto alle cellule staminali somatiche. Tuttavia, alcuni importanti problemi ne limitano l'uso ed in primo luogo le motivazioni di ordine etico sollevate in numerosi paesi, tra cui il nostro. Inoltre, essendo a tutti gli effetti un trapianto allogenico, il loro uso come sorgente di cellule staminali pone anche il problema di un loro potenziale rigetto da parte del sistema immunitario del paziente trapiantato. A tal proposito, l'uso di cellule staminali prelevate da adulto se pur caratterizzate da una minore potenzialità differenziativa, rappresenta una soluzione ai due problemi sopracitati, in quanto: 1) non pone problemi di natura etica; 2) le cellule possono essere prelevate dallo stesso soggetto nel quale dovranno essere reimpiantate, evitando in tal modo il possibile problema del rigetto. Le iPSC descritte precedentemente risolverebbero sia i problemi etici legati all'uso di cellule staminali embrionali che i problemi di assenza di pluripotenzialità delle cellule staminali somatiche, ma molto lavoro è ancora necessario prima che queste cellule possano essere applicate in trials clinici. Infatti, qualsiasi "farmaco" prima di arrivare all'utilizzo clinico deve superare una serie ben codificata di controlli e di validazioni. La prima validazione, che è ritenuta ovvia da tutta la comunità scientifica, ma che spesso non è adeguatamente percepita dai "non addetti ai lavori", è quella scientifica. Recentemente è bal-

zato all'attenzione pubblica il caso Stamina, che ha suscitato molte polemiche sull'opportunità o meno dell'utilizzo di cellule staminali derivate dal midollo osseo, attraverso un protocollo peraltro ancora non del tutto chiarito, principalmente in malattie neurodegenerative. Sinteticamente, il metodo Stamina prevede la conversione di cellule staminali mesenchimali prelevate dal midollo osseo dei pazienti (cellule che come abbiamo detto precedentemente possono essere differenziate in un ampio spettro di tessuti connettivi, come l'osso, il tessuto adiposo e la cartilagine) in neuroni, dopo una loro breve esposizione in vitro (poche decine di minuti) ad acido retinoico diluito in etanolo. *Senza entrare troppo nei dettagli del metodo Stamina e della sua applicazione, è però obbligatorio fare due osservazioni: 1) attualmente non ci sono prove definitive di differenziazione in vitro delle cellule staminali mesenchimali ottenute da midollo osseo in neuroni; 2) tutti i protocolli di differenziazione di neuroni partendo da cellule staminali (staminali embrionali o somatiche riprogrammate) prevedono settimane o mesi di coltura in vitro di quest'ultime con appropriati fattori di crescita e differenziazione.* Se il metodo messo a punto dall'équipe di *Stamina Foundation* per ottenere neuroni in vitro è una innovazione scientifica, questo doveva essere oggetto di pubblicazione e di successiva validazione preclinica prima di poter essere applicato per il trattamento di patologie neurologiche nell'uomo. **TM**

Corriere della Sera **Domenica 22 Dicembre 2013**

**Salute e affari** Quando la medicina ufficiale non dà risposte si spera in qualsiasi cosa

**COSÌ GUARITORI E SANTONI  
GIOCANO CON LA DISPERAZIONE**  
La promessa di rimedi prodigiosi per mali incurabili





Stefano Taddei è Professore Ordinario di Medicina Interna presso l'Università di Pisa e direttore del DAI Medico e dell'U.O. di Medicina Generale 1 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana. Membro di numerose società scientifiche ed Editorial Board, è International Editor dell'European Journal of Cardiology.

STEFANO TADDEI

# La sperimentazione clinica dei nuovi farmaci

## Una tutela per i nostri pazienti

Nella società moderna, la necessità di un'accurata sperimentazione clinica per la messa in commercio di un nuovo farmaco è un'esigenza doverosa a tutela della salute dei cittadini. In realtà, il caso Stamina ancora una volta vuole disattendere questo concetto basilare sulla base di un diritto ad accedere a qualsiasi tipo di ipotetica terapia anche in assenza di una chiara documentazione di efficacia e sicurezza.

In realtà, per poter mettere in commercio un nuovo farmaco bisogna dimostrare nel modo più certo possibile la sua efficacia e sicurezza e per questo lo sviluppo delle nuove molecole deve seguire un protocollo sperimentale ben definito per poter stabilire con la massima chiarezza possibile (che comunque non è mai assoluta!) il rischio/beneficio di quella specifica terapia. È necessario sottolineare che la fase di sperimentazione nell'uomo di una nuova molecola dura in genere dai 10 ai 12 anni. Questi tempi a volte possono sembrare ecces-

sivamente lunghi, ma in realtà sono una garanzia per i futuri pazienti.

La sperimentazione di un nuovo farmaco si svolge in tre fasi ed ha inizio ovviamente con lo studio di **fase 1** che ha lo scopo di valutare non l'efficacia terapeutica bensì la sicurezza e tollerabilità del medicinale. In genere, questi studi sono condotti in pochi centri selezionati, su un numero limitato di volontari sani, in età non avanzata. Tuttavia se oggetto della sperimentazione sono gravi patologie (per esempio tumori, AIDS, eccetera), questi studi possono essere condotti direttamente su pazienti che ne sono affetti e per i quali il farmaco è stato pensato. Comunque anche questi pazienti devono essere scelti sulla base di chiare caratteristiche cliniche in modo che i risultati siano interpretabili. Ad esempio un antitumorale che potenzialmente possa causare come effetto collaterale crisi epilettiche, non può essere sperimentato in pazienti con tumori cerebrali in quanto non sarebbe possibile poi capire

### LA SPERIMENTAZIONE SULL'UOMO

#### Sperimentazione clinica

Uno studio finalizzato a testare su soggetti umani un trattamento (uno o più medicinali/dispositivi o procedure diagnostiche o terapeutiche non farmacologiche) e a valutare, attraverso una rigorosa metodologia scientifica, i suoi effetti clinici generalmente in termini di sicurezza ed efficacia per una patologia per la quale non esista una cura adeguata o per la quale si ritenga che il nuovo trattamento possa essere migliore rispetto ad uno alternativo già in uso. Nello studio di regola i partecipanti sono assegnati in modo casuale (randomizzato) a ricevere il trattamento sperimentale o il trattamento di controllo.

#### Fasi della sperimentazione clinica dei farmaci

**Fase I:** finalizzata a valutare tollerabilità e sicurezza del farmaco e a raccogliere indicazioni per il dosaggio. Coinvolge un piccolo numero di volontari sani e solo eccezionalmente pazienti.

**Fase II:** viene indagata l'attività terapeutica del farmaco e ulteriormente studiati i suoi effetti, la sua sicurezza e il dosaggio: il farmaco viene testato su un gruppo più ampio di pazienti.

**Fase III:** il farmaco viene somministrato a un numero molto ampio di soggetti con grandi *trial* clinici in genere multicentrici, internazionali, randomizzati, per confermare la sua efficacia e sicurezza rispetto al trattamento convenzionale già in uso ("gold standard"). Se la sperimentazione supera questa fase, può essere richiesta l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).

**Fase IV:** sono studi di sorveglianza condotti, dopo l'immissione in commercio del farmaco, su una popolazione ampia di pazienti per raccogliere informazioni aggiuntive (efficacia, eventi avversi - rari o a lungo termine - interazioni, effetti collaterali).

#### Studio osservazionale

Studio non interventistico che raccoglie dati su di un farmaco/patologia/condizione, osservando nel corso del tempo la normale pratica clinica senza in alcuna maniera influenzarla o alterarla.

#### Comitato etico

Organismo indipendente che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che prendono parte ad uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale tutela: il suo compito è di valutare e approvare i protocolli di ogni sperimentazione clinica in termini di scientificità, eticità e fattibilità. È formato da personale sanitario e non.

#### Normativa e Codici di riferimento

D.M. 15 luglio 1997, *Recepimento delle linee guida dell'U.E. di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*.

D.Lgs. 24 giugno 2003, 2001, *Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico*.

D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 200, *Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali*.

*Dichiarazione di Helsinki, 1964* (ultima revisione, Fortaleza, Brazil, October 2013).

*Convenzione sui diritti umani e la biomedicina/Convenzione di Oviedo* (L. 8 marzo 2001, n. 145).

l'eziologia di una eventuale crisi comiziale.

Se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile rispetto al beneficio previsto (profilo beneficio/rischio) allora può passare allo studio di **fase 2** (definito anche terapeutico-esplorativo) con lo scopo di valutare, per la prima volta, se effettivamente la nuova molecola è efficace contro la malattia per la quale è stata inventata. Per questa fase si selezionano pazienti (in genere non più di un centinaio) il più possibile simili tra loro per caratteristiche individuali e della patologia in modo che i risultati ottenuti siano chiaramente interpretabili. Anche in questa fase si fa attenzione a eventuali effetti collaterali e tossici, e si stabilisce qual è la posologia ottimale (dosaggio e tempi della somministrazione). Questa fase dura circa due anni ed è utile quindi a dimostrare la non tossicità e l'attività del nuovo principio attivo sperimentale.

Se anche la fase 2 viene superata con successo, è necessario valutare la reale efficacia terapeutica del nuovo farmaco e se soprattutto ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio. Tutto questo viene valutato con lo studio di **fase 3** (o terapeutico-confermatario) nel quale la nuova cura viene confrontata con la terapia standard già esistente per verificarne la reale efficacia. Il numero dei pazienti reclutati aumenta nell'ordine delle migliaia in quanto solo facendo crescere il numero di persone sottoposte alla sperimentazione (sempre però nell'ambito di un preciso protocollo) è possibile verificare se essa è veramente efficace e se esistono effetti collaterali rari, che difficilmente si possono scoprire finché la cura è somministrata a poche persone. La durata della somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone, ma in genere dura dei mesi. Il periodo di monitoraggio degli effetti del farmaco è invece spesso più lungo, arrivando in qualche caso a 3-5 anni.

Quando infine il nuovo farmaco ha dimostrato di avere un'efficacia sufficiente in rapporto agli eventuali rischi (rapporto rischio/beneficio), tutti i dati derivati dalle valutazioni precliniche e cliniche sono raccolti in un dossier che viene sottoposto all'autorità competente (per l'Italia l'AIFA), per richiederne la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione.

Una volta che il nuovo farmaco è disponibile in commercio non viene comunque abbandonato a se stesso: poiché possono comparire effetti collaterali rarissimi è stata istituita la cosiddetta **fase 4**, chiamata anche sorveglianza postmarketing. Qualsiasi effetto collaterale, sia pur minimo e non notato nelle fasi precedenti, viene segnalato alle autorità che ne considerano l'importanza ed eventualmente cambiano le indicazioni o il foglietto illustrativo del farmaco, o, in casi veramente estremi, dispongono il ritiro della molecola dal commercio.

Purtroppo il rigore scientifico, che è necessario nell'interesse dei pazienti, a volte si "scontra" con l'emotività (e ahimè anche la retorica) che sempre caratterizza i problemi di salute delle persone. Di fronte a patologie molto gravi quali le neoplasie oppure le malattie degenerative del sistema nervoso si scatenano reazioni emotive per le quali i pazienti si dichiarano "disposti a tutto" pur di poter aver accesso a nuove cure, anche se non sufficientemente

studiate.

Perché tutto questo non è accettabile? Innanzi tutto è sempre molto difficile dimostrare l'efficacia di un farmaco se valutata su pochi casi, o persino in condizioni "estreme", tipo i pazienti oncologici terminali.

Basti pensare all'effetto placebo che è molto più consistente di quanto si creda. Quando vennero fatti i primi studi per valutare se la riduzione della pressione arteriosa fosse una misura terapeutica efficace per ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti ipertesi, il trattamento attivo veniva confrontato con un placebo. Ebbene, il 30% circa dei pazienti trattati con placebo presentava una riduzione significativa della pressione arteriosa. La terapia attiva si mostrò chiaramente di gran lunga più efficace e quindi fu possibile dimostrare in modo scientificamente corretto che la riduzione della pressione arteriosa era una valida misura terapeutica nell'ipertensione arteriosa. Ma il dato singolare è che il placebo è utile anche per valutare la vera incidenza degli effetti collaterali, in quanto molto spesso si assiste a una incidenza simile di effetti collaterali tra la molecola attiva e il placebo.

Di fronte quindi all'estrema variabilità sia delle caratteristiche cliniche che psicologiche della razza umana, ulteriormente amplificate in condizioni patologiche, è cruciale applicare un estremo rigore scientifico per lo sviluppo di nuovi farmaci, proprio per tutelare la salute dei cittadini.

D'altra parte quando nel passato la documentazione richiesta per l'immissione in commercio era decisamente molto più approssimativa, abbiamo assistito all'immissione in commercio di farmaci inutili o persino dannosi.

Basti pensare agli epatoprotettori, ai ricostituenti, ai neurotrofici, a lungo utilizzati a carico del sistema sanitario nazionale senza alcuna dimostrazione di efficacia. Ma un altro esempio è rappresentato ad esempio dalla picotamide, un vecchio antiaggregante piastrinico, immesso in commercio solo sulla base di una efficacia in vitro senza alcun studio di notevoli dimensioni nell'uomo. Questo farmaco è stato poi ritirato dal commercio, in quanto gli è stata sospesa la rimborsabilità, dopo anni di utilizzo inefficace per la cardioprotezione primaria e secondaria.

Ma anche il problema della sicurezza non è di secondaria importanza in quanto basti pensare alla talidomide. Questo farmaco entrò in commercio negli anni '60 come antinausea per la gravidanza e fece nascere migliaia di bambini senza braccia nella sola Europa. Con il livello di sperimentazione richiesto oggi per un farmaco, questi eventi drammatici sarebbero stati sicuramente evitati. Tra l'altro la talidomide è stata poi studiata con più attenzione e oggi viene utilizzata come antitumorale, con l'accortezza, ovviamente, di evitare una gravidanza durante la cura. È stato proprio da casi come questi che la comunità scientifica si è data regole ferree che è assolutamente necessario rispettare salvo casi eccezionali.

È essenziale che la classe medica si faccia sentire in modo chiaro su quelli che sono i principi fondamentali della nostra professione, per evitare che altri (amministratori, magistrati!!!) decidano al posto nostro per interessi non chiari, ma sicuramente non per il bene dei nostri pazienti. **TM**



Mauro Barni, già Vicepresidente del Comitato Nazionale di Bioetica, Ordinario di Medicina Legale dell'Univ. di Siena, ex Sindaco di Siena, già Rettore dell'Univ. di Siena.

MAURO BARNI

## Il limpido "navigatore" della deontologia

La trasparenza di una sempre più limpida atmosfera (quasi metafisica per l'incredibile, perfetto, vorrei dire leonardesco mutare tecnologico) spalanca alla conoscenza e alla potestà della medicina orizzonti arcani, rendendoli accessibili anche nei più remoti anfratti della patologia ove si muovono demoni e mostri, ancora in qualche misura inesorabili. La penetranza della civiltà, la progressione della scienza e della tecnica, obbediscono a oggettivi e riproducibili criteri, modi e ritmi e controlli e pause, cui è confidato ogni successo parziale o definitivo che sia. La fatica dell'indagine e della scoperta conosce anche, come Sisifo esibì nel suo mitico supplizio, la delusione ma resta assolutamente "umana" e quindi *non facit saltus*, né li tollera se estranei alla dinamica intimamente sublime ma intrinsecamente debole del pensiero, restando anche il "genio" nell'ambito della inesorabile precarietà della vita.

L'umanità, intesa nella sua realtà complessiva, assorbe le nuove potestà taumaturgiche (così come avviene per ogni altra categoria del conoscere e del vivere), ma insensibilmente le assorbe, misconoscendo ogni confronto statistico col passato, sino a relegarle nel novero della normalità e del diritto ad una fruizione non condizionata ed a esecrarne ogni errore, ogni ritardo scientifico, ogni lacuna, in specie di fronte alle *aberrazioni* delle malattie rare, delle reattività abnormi, delle agghiaccianti epifanie quando soprattutto ne siano colpiti i piccoli, i fragili, gli indifesi.

Si perde, si è persa così la necessaria cognizione d'una natura vulnerabile nonostante ogni difesa, anche la più sofisticata e provvida; ed è sfumato il confronto della *speranza*, della *fede*, e della *ragione* (ch'è sempre più raro il *farsene una*). Sovviene allora la mistica del *miracolo* raggiunta nell'illusorio tepore del manto protettivo quasi che fosse esigibile sempre un salvifico avvento. E chi ha il diritto di condannare, ogni misteriosa e contagiosa eppur pietosa deriva della mente?

È invece condannabile, e senza riserve e furbie, la demagogia alimentata da estremismi religiosi o politici e soprattutto lo è il gioco crudele e baro, maledetto e scientemente truffal-

dino sulla disperazione, sulla debolezza acritica di chi vive nel dolore: un gioco al massacro che nulla ha a che fare con la scienza, ma molto con la follia e con la criminalità più o meno organizzata.

Ogni quinquennio tornano ad oscurare la trasparenza della biomedicina, intraprese barlorde, come nuvole di corvi neri minacciosi e lugubri, definite da nomenclature arraffate spesso dall'arsenale della vera scienza, come quella vigliaccamente arieggiante alle *cellule staminali*. E così si ripete puntualmente il rituale delle speranze inani, fatte di invocazioni, di pretese, di imprecazioni, di minacce contro la medicina ufficiale e la sanità pubblica, che, anche grazie a compiacenze politiche, talvolta giudiziarie e purtroppo professionali, finisce col mobilitare estemporanee e anomale sperimentazioni destinate *ab initio* a improbabili risposte da parte di amministratori e ministri e persino col promuovere circolari, decreti o leggi sul tipo di quella "Di Bella", per poi relegarle nel dimenticatoio, una volta *scampato* il pericolo ...

Che nell'ultimo caso, ancora tormentoso, sia più che evidente la malafede, la crudeltà, l'avidità dei proponenti, cui potrebbe essere contestato l'esercizio abusivo della professione sanitaria, non v'è ombra di dubbio. Ed è (sarebbe) quindi logico che il medico, ove sollecitato ad imbracciare l'arma fasulla, o quanto meno ad esprimere un giudizio, un consiglio, non si nasconda, se non nella accondiscendenza, neppure nell'indifferenza o nella compiacenza solo verbale.

Tanto più, in effetti, la libertà del medico è indotta in tentazione, ancorché non attuosa, quanto più ne è minacciata la *dignità* professionale ed etica, che non può essere posta in tensione al di là dei limiti stessi del *placebo*.

Se la dignità si spezza vengono meno ogni virtù deontologica, ogni lealtà professionale, ogni *alleanza terapeutica*, per lasciar spazio alla convivenza e alla tolleranza nei confronti di qualsiasi *rossiniana* cialtroneria. Mentre invece è sempre necessaria (e tutti ne siamo consapevoli) una coraggiosa risposta di verità che è atto d'etica medica, atto di rispetto umano, atto d'amore. **TM**

MARCO GEDDES DA FILICAIA

# Da Di Bella al caso Stamina: dalla padella alla brace

## Diritto alla salute, libertà di cura e doveri dei medici



Marco Geddes da Filicaia, ha svolto attività di ricerca in ambito oncologico, come epidemiologo, collaborando con l'I.A.R.C. È stato direttore sanitario dell'Istituto Nazionale Tumori di Genova e vice presidente del Consiglio Superiore di Sanità (1997-2003). Assessore alla Sanità e servizi sociali del Comune di Firenze (1996-2000), è stato presidente della Conferenza dei sindaci dell'area fiorentina. Direttore Sanitario P.C. Firenze Centro di cui fa parte l'Ospedale di Santa Maria Nuova, fino ad agosto 2012.

I due casi hanno evidenti analogie e alcune – anche drammatiche – differenze. Partire dal caso Di Bella, occorso nel 1997 e nei primi mesi del 1998 (cioè oltre quindici anni fa!) evidenzia meccanismi analoghi e l'assenza di sostanziali progressi, in questo non breve lasso di tempo, nella definizione di regole certe per i malati e per chi li assiste, nella differenziazione dei compiti fra chi ha la responsabilità scientifica e medica, chi ha funzioni giuridiche e chi ha compiti di indirizzo politico e normativo.

Questo fatto non dovrebbe destare eccessiva meraviglia considerato che i temi di una qualche rilevanza etica sono sostanzialmente assenti, non tanto da un dibattito politico particolarmente fazioso su queste problematiche, ma dalla agenda governativa e parlamentare e, anche conseguentemente, dagli approfondimenti e dai progressi giuridici e normativi, salvo pregevoli e rilevanti eccezioni, che non sembrano diffondersi nella cultura degli operatori nei diversi ambiti del diritto.

Che le problematiche etiche, il loro approfondimento e confronto con gli indirizzi di altri paesi, sia tenuto in scarsissimo conto dai nostri governanti, a livello nazionale e regionale, si evidenzia anche dalle difficoltà che vengono frapposte al funzionamento del Comitato nazionale di bioetica (vedi: Gian Antonio Stella, *Corriere della sera*, 5 gennaio 2014) e dalla mancata nomina – in violazione della stessa legge regionale – del Comitato di bioetica della Regione Toscana.

Entrambi i casi (Di Bella e Stamina Foundation) nascono di fatto da campagne mediatiche; il primo nell'ambito della trasmissione *Moby Dick* su Italia 1, il secondo da parte de *Le Iene*, sempre su Italia 1. Tuttavia il metodo è assai diverso; nel primo caso un giornalista solleva il caso Di Bella, con una cultura scientifica, approfondimento giornalistico, valutazione di una pluralità di voci che lascia

ampiamente a desiderare (ma che riflette la cultura scientifica e professionale del nostro Paese); nel caso Stamina si tratta di una vera e propria attività di promozione e sostegno, che si sviluppa nel corso di molti mesi con circa 20 puntate (<http://www.wired.it/scienza/medicina/2013/10/22/10-domande-iene-sul-caso-stamina/>).

Nel caso Di Bella un medico, sulla cui proibizione nessuno solleva perplessità, propone un approccio terapeutico privo di evidenze scientifiche e che risulterà, dopo la valutazione della documentazione clinica da lui stesso fornita e la sperimentazione condotta – con una normativa ad hoc approvata e finanziata dal servizio sanitario nazionale, creando così un pericoloso precedente, – totalmente inefficace. Si tratta, come noto, di pazienti affetti da patologie oncologiche di vario tipo e gravità, per i quali esistono approcci terapeutici con diversi gradi di efficacia e che fanno la scelta di non sottoporsi a tali terapie, ma di affrontare una sperimentazione che non ha presupposti di validità. Tuttavia ciò che Di Bella propone si tratta di un "cocktail" di prodotti in commercio, con dosaggi diversi (assai bassi in tale cocktail) ed utilizzati talora per altre patologie. In questo caso la questione non era la *libertà di cura* – che nessuno contestava a Di Bella e ai pazienti – ma l'obbligo del servizio sanitario di farsi carico di un trattamento che non aveva alcuna consistenza scientifica e assistenziale.

Nel caso del "metodo Stamina" un non medico, sconfessato dalla Comunità scientifica internazionale e sotto indagine da parte della procura di Torino, "animato dall'intento – si legge nel capo d'accusa – di trarre guadagni da pazienti affetti da patologie senza speranza", in assenza di protocolli e follow up e non attenendosi all'ordinanza dell'Agenzia per il farmaco (Aifa), promuove la trasfusione di un insieme non definito di cellule staminali mesenchimali, potenzialmente inquinate dal ter-

reno di coltura senza le elementari garanzie non solo di benefici, ma di assenza di effetti avversi.

La sensazione di essere passati – da Di Bella al caso Stamina – “dalla padella alla brace”, è accentuato dalla drammaticità delle patologie di cui soffrono i piccoli pazienti, per i quali la scienza allo stato attuale non ha strumenti terapeutici di una qualche sostanziale efficacia.

Tuttavia alcuni Tribunali (Venezia, Pesaro, l’Aquila, ecc.) impongono il trattamento; il ministro Balduzzi con proprio decreto (25 marzo 2013 n. 24) stabilisce che i pazienti che hanno iniziato la cura potranno proseguirla, come sperimentazione, per 18 mesi; il Parlamento approva e il Tar del Lazio sospende il Comitato tecnico nominato dal Ministro, perché parte dei componenti aveva espresso pareri sull’approccio scientifico della *Stamina Foundation*.

Vi sono, alla base di queste vicende, alcune problematiche che credo utile evidenziare.

In primo luogo un fraintendimento sul significato di diritto alla salute, e del suo riferimento all’articolo 32 della Costituzione, come qualità per fare ottenere cose – che il soggetto identifica – e non *relazioni*, che comportano l’accesso a prestazioni assistenziali e terapeutiche (anche indipendentemente dalla propria capacità retributiva e relazionale) governate da regole scientifiche e cliniche.

Il secondo elemento che emerge è l’assoluta sottovalutazione dei costi delle pseudo-sperimentazioni e di comportamenti legislativi che aprono il varco a proposte terapeutiche non validate e finanziariamente insostenibili. Ora il rapporto fra diritto alla salute e risorse risulta complesso poiché deve essere interpretato nei termini di bilanciamento fra un diritto del soggetto e quello di altri soggetti attuali o futuri, a cui le risorse “sottratte” possono essere necessarie.

A tale problematica non è applicabile una gerarchia dei diritti derivata da altri contesti, che pone il diritto individuale prioritario rispetto alla salute pubblica, limitandolo solo in casi ristretti e normativamente identificati (trattamenti sanitari obbligatori). Qui si tratta di altro, e di una sottrazione di risorse per interventi non necessari o potenzialmente dannosi, a cui seguono poi orientamenti assolutamente controversi della giurisprudenza (è del marzo 2013 la sentenza della corte d’Appello di Bologna che ha richiesto a una donna 113mila euro, i soldi spesi per curarsi da un mieloma con la cura Di Bella, dopo che una sentenza

del 2006 aveva invece stabilito che aveva diritto alle cure!).

Un ulteriore elemento di riflessione riguarda le garanzie di libertà della ricerca, previste dagli articoli 9 e 33 della Costituzione e anche recentemente ribadite dalla Suprema Corte (ad esempio dichiarando illegittima la determinazione per legge del numero di embrioni che il medico può produrre), in base a cui la pratica medica si basa sulle conoscenze scientifiche e la legge, o il Decreto Balduzzi, non può dire al medico cosa deve fare. I giudici dovrebbero rispettare tali orientamenti e tali “delimitazioni di campo”.

Resta infine aperto – e necessitante di attenti approfondimenti e indirizzi deontologici – il problema dei comportamenti dei medici e della possibilità di rifiutare la somministrazione di trattamenti di non provata efficacia e per i quali si ritiene clinicamente inaccettabile l’effettuazione di una terapia, ipotesi prevista dal codice deontologico (Art. 22: Autonomia e responsabilità diagnostica e terapeutica). Non si tratta di una obiezione di coscienza – che è delimitata dalla legge per motivi etici e che non può essere estesa – ma di aderenza obbligata da sentenze della magistratura a procedure che non hanno supporti scientifici, che non rientrano nella sfera di conoscenze del medico e prive delle indicazioni professionalmente corrette.

Che fare? La corretta acquisizione di un consenso informato e la stessa espressione delle volontà del paziente non risolvono certo la questione. Il non consenso di un paziente impedisce – in base a ovvii criteri di autodeterminazione – un intervento che si ritiene necessario (ad esempio: amputare un piede in un diabetico) o indispensabile; ma non legittima un intervento che si ritiene dannoso (ad esempio: amputare un piede perché il paziente lo richiede, quando non si ritiene necessario). Il medico può/deve fare un atto di disubbidienza civile o la scelta estrema è la dimissione dall’incarico?

Una sintesi di questa vicenda può essere riassunta dalle considerazioni di un breve scritto di Michele Serra (Repubblica - 28/12/2013): *“Il limite della scienza è – appunto – rivelare il limite. Compreso il proprio. E nominarlo. Se non vi è cura possibile la scienza ha il dovere etico di dirlo, sia pure con l’umanità e le cautele del caso. La ricerca farà di tutto per spostare il limite sempre più in là. La magia, quel limite, lo fa sparire. Oplà. E il pubblico applaude contento”*.

TM

LUCA DEGLI ESPOSTI<sup>1</sup>, ENRICO DESIDERI<sup>2</sup>, SANDRO DOMENICHETTI<sup>3</sup>, ANDREA FAGIOLINI<sup>4</sup>, GIUSEPPE GALLI<sup>5</sup>, FABRIZIO GEMMI<sup>6</sup>, SAFFI ETTORE GIUSTINI<sup>7</sup>

# Problemi della depressione

## Appropriatezza e compliance

**TOSCANA MEDICA** – *Quanti sono in Toscana i soggetti veramente depressi, le persone cioè per le quali è stata formulata una diagnosi psichiatrica di depressione? Dai numeri dell'appropriatezza diagnostica è infatti possibile giudicare se nella nostra Regione abbiamo un eccesso di prescrizione oppure un numero troppo elevato di depressi, come le statistiche nazionali tendono a sottolineare.*

**DOMENICHETTI** – La diagnosi di depressione è estremamente articolata, basandosi anche sul manuale diagnostico che viene impiegato e sulla formazione scientifico-culturale del professionista che la formula.

Per quanto riguarda la Toscana i dati al momento più attendibili derivano da uno studio condotto a Sesto Fiorentino sulla popolazione assistita dai medici di famiglia della zona che ha riportato una percentuale di soggetti depressi del 6.1 ogni 100 abitanti. Questi dati concordano sostanzialmente con quelli OMS che a livello mondiale parla di cifre variabili tra il 5.7 e l'11%. Secondo le proiezioni questa percentuale è inoltre destinata a salire al 12% entro il 2030, arrivando a rappresentare la prima causa di disabilità a livello planetario (oggi la depressione è al secondo posto dopo le malattie cardiovascolari).

Fino a qui l'epidemiologia della depressione "malattia", cosa ben diversa dalla percezione soggettiva dell'essere depressi, presente sempre secondo l'OMS, in circa il 10% della popolazione. A proposito di quest'ultima considerazione, in Toscana nel 2011 è stato realizzato lo studio PASSI che ha descritto la percezione dell'essere depressi in ben il 10% delle persone interpellate, praticamente raddoppiando il numero dei soggetti genericamente depressi.

**DEGLI ESPOSTI** – I dati che oggi abbiamo a disposizione li ricaviamo per lo più da analisi di prevalenza basate sul consumo di farmaci antidepressivi, cioè da valutazioni inerenti all'esposizione al trattamento piuttosto che di diagnosi vera e propria. Nel Centro Italia, inclusivo della Toscana, abbiamo una prevalenza del 6.1% (rispetto ad un valore nazionale del 5.8%), con le donne a valori praticamente doppi rispetto agli uomini (3.6 contro 7.8). Per quanto riguarda le classi di età, la prevalenza di soggetti che assumono farmaci antidepressivi è del 2.7% negli under 45, 6.2 tra 45 e 65 anni, 9.3 tra 65 e 75 anni, 12.5% negli over 75. Come ultima considerazione ricordo, inoltre, che il tasso di crescita della prevalenza dei trattamenti antidepressivi appare in

diminuzione nel corso degli ultimi anni (del +1.4% dal 2010 al 2011, nulla dal 2011 al 2012).

**DESIDERI** – Rispetto ai dati su prevalenza (e incidenza) della "depressione", scontiamo anche l'uso un po' generico del termine, che – come noto – comprende diverse sindromi e disturbi non tutti necessariamente di interesse psichiatrico.

In ogni caso: almeno in Toscana, è noto che il numero delle persone trattate con antidepressivi è assai maggiore di quello che risulta essere il numero delle diagnosi di depressione, in base ai criteri consolidati.

**GIUSTINI** – Una questione rilevante in termini clinico-epidemiologici è quella del 6% di soggetti con diagnosi di depressione a confronto del 10-12% di coloro che ricevono una terapia antidepressiva. Si tratta di un grosso problema, soprattutto in Toscana dove il consumo di questi farmaci è veramente assai elevato.

**TOSCANA MEDICA** – *La depressione richiede quindi una metodologia di approccio diagnostico estremamente complessa. In pratica come si arriva a formulare questa diagnosi?*

**GALLI** – Questa è una questione veramente di fondamentale importanza. Cerco di spiegare il punto di vista del medico generale. Nei nostri ambulatori vediamo molto spesso soggetti che presentano quadri sintomatologici articolati che però non consentono di formulare un'ipotesi diagnostica attendibile, insieme a persone nelle quali sono presenti soltanto alcuni aspetti della complessa tassonomia della depressione. Il medico deve pertanto cercare di capire se si trova di fronte ad un vero e proprio malato o piuttosto ad un soggetto che manifesta sentimenti quali la tristezza, l'angoscia, l'inquietudine, che in passato erano considerati semplici aspetti non patologici del vivere quotidiano ed oggi vengono accomunati sotto il termine depressione. Sono convinto che alla base di questa semplificazione ci sia stata una sorta di strategia mediatica basata su un evidente "disease mongering" teso a favorire il sempre maggiore consumo di farmaci antidepressivi.

Ed alla fine, sempre più spesso mi domando: ma sono davvero tutte depressioni quelle che mi trovo di fronte oppure il nostro approccio diagnostico e terapeutico è in qualche modo forzato dall'ambiente e da tutto quello che ruota intorno a questi pazienti? È una depressione vera o un semplice, talvolta transitorio, disagio?



Luca Degli Esposti



Enrico Desideri



Sandro Domenichetti

<sup>1</sup> Direttore CliCon

<sup>2</sup> Direttore Generale della Asl 8 di Arezzo

<sup>3</sup> Direttore dell'Unità Funzionale Salute Mentale della Asl di Firenze



Andrea Fagiolini



Giuseppe Galli



Fabrizio Gemmi



Saffi Ettore Giustini

**GIUSTINI** – La questione del malessere in senso generale, all'interno di uno scenario culturale esemplificativo dello stesso disagio psichico, in associazione con un esagerato consumo di farmaci antidepressivi, pone qualche dubbio sullo specifico della realtà toscana.

A questo proposito ricordo che nel 2008 un gruppo di medici di medicina generale di Pistoia condusse una ricerca tra i propri assistiti che confermò i dati epidemiologici nazionali, tra i quali, la prevalenza di circa il 12% e il numero di donne coinvolte doppio rispetto agli uomini. All'epoca fu tentato di coinvolgere l'Asl con i suoi specialisti psichiatri e psicologi. Purtroppo il tentativo non andò a buon fine ed i medici di medicina generale, con i dati in proprio possesso, riuscirono solo a capire che stavano trattando con psicofarmaci un numero eccessivo di persone magari "ansiose" o con varie forme di disagio ma non sicuramente depresse. Curiosamente i dati di quella ricerca e quelli odierni di farmacoutilizzazione sono praticamente sovrapponibili a quelli di 10 anni or sono: per questo sarebbe molto utile strutturare uno studio epidemiologicamente significativo, che coinvolga numerosi e diversificati professionisti, che sia in grado di scoprire chi realmente curiamo in Toscana e con quali farmaci, più o meno opportunamente prescritti.

Tra l'altro, potenziale causa di shift da una categoria all'altra, non dimentichiamoci del fatto che la maggioranza dei farmaci ansiolitici è a carico dei pazienti mentre gli antidepressivi sono per lo più in fascia A.

**DESIDERI** – Oltre all'indagine epidemiologica, giustamente proposta, ritengo che sarebbe utile una seria valutazione cost – effectiveness della terapia.

È nota, infatti la bassa adesione alle terapie e ciò è considerato un elemento negativo per la tutela della salute e un inutile costo per il Servizio Sanitario Nazionale.

Attraverso uno studio che coinvolga i medici di famiglia e una un'adeguata popolazione sarebbe possibile, credo, esaminare l'efficacia sul campo dei vari approcci terapeutici, gli effetti di una scarsa aderenza, dell'integrazione tra psicoterapia e psicofarmacologia e la comparsa di effetti indesiderati (ADR e DDR).

**DEGLI ESPOSTI** – Per approfondire l'argomento, alcuni dati di farmacoeconomia a livello nazionale. Su 100 pazienti trattati con farmaci antidepressivi, circa 26 sono classificabili "occasionalmente" al trattamento. Esiste pertanto il ragionevole dubbio se tali pazienti occasionali siano realmente depressi per cui il trattamento è stato interrotto in modo estremamente precoce oppure se siano depressi non conclamati per cui il trattamento doveva essere ritardato o non iniziato. Credo sia pertanto davvero necessario selezionare al meglio le persone alle quali proporre i farmaci antidepressivi, per evitare da un lato di trattare chi non ha bisogno e dall'altro di non curare in maniera adeguata chi invece ne avrebbe reale necessità.

**GEMMI** – Il punto di vista della mia attività lavorativa, esclusivamente ospedaliera, non è probabilmente il migliore per parlare di depressione, però di fronte ai grandi numeri finora citati può apparire un po' strano che i depressi veri negli ospedali in fondo non rappresentino poi una popolazione realmente significativa. Eppure il ricovero ospedaliero è risaputo essere in grado di slatentizzare una depressione ancora non evidente, peggiorando l'outcome di situazioni quali le malattie cardiovascolari ed i tumori. Per questo in ospedale è necessario valutare con attenzione i pazienti che, ricoverati per i motivi più svariati, potrebbero sviluppare sintomi depressivi ed avere di conseguenza bisogno di adeguate terapie.

**TOSCANA MEDICA** – *Alla luce di tutte queste considerazioni, torniamo alla questione della diagnosi della depressione.*

**DOMENICHETTI** – Per diagnosticare la depressione oggi sono disponibili essenzialmente due approcci, uno basato sul famoso Manuale DSM degli psichiatri americani, testo per così dire "informale" e non riconosciuto dall'OMS e l'altro che si riferisce alla classificazione ICD-10 della stessa OMS. Quest'ultima limita molto i criteri diagnostici della depressione e la inquadra tra le patologie psichiatriche di notevole gravità.

I manuali di oggi descrivono situazioni che già erano ben conosciute nell'Ottocento (depressione delirante, postpartum, melanconica, ecc), essenzialmente tutte caratterizzate dal concepire la morte come liberazione da ogni male. Si tratta di quadri patologici gravi, verosimilmente ad eziologia multifattoriale, che per fortuna interessano un numero ristretto di pazienti e che possono evolvere verso la depressione psicotica.

I manuali oggi tendono a comprendere nella definizione generica di depressione anche quelle esperienze esistenziali di abbassamento del tono dell'umore per perdite vere oppure emotivamente vissute come tali che abbassano significativamente le performances del soggetto e finiscono per caricarlo di una sensazione soggettiva di tristezza estrema.

Questo approccio diagnostico alla depressione si lega direttamente all'elevatissimo uso in Regioni come la Toscana di antidepressivi nelle classi di età più avanzate come gli ultraottantenni. In questi soggetti ben difficilmente troveremo un disturbo bipolare vero e proprio o una classica psicosi depressiva, quanto piuttosto "danni" esistenziali legati alla senilità, al processo di invecchiamento ed alla tristezza che inevitabilmente ne consegue.

Lo stato depressivo è causa di enorme dolore ed il grande ricorso agli antidepressivi nella nostra Regione potrebbe anche perdere il connotato negativo che generalmente lo accompagna e venire considerato un vero e proprio approccio palliativista alla sofferenza mentale, al pari di quanto ormai avviene da tempo nel campo delle terapie antalgiche nei pazienti oncologici. Si tratta di una questione di mentalità incentrata sulla considerazione che, se e quando possibile, il dolore e la sofferenza vanno tenuti adeguatamente sotto controllo e se possibile

<sup>4</sup> Associato di Psichiatria dell'Università degli Studi di Siena

<sup>5</sup> Medico di medicina generale, componente della Commissione Terapeutica Regionale, Presidente SIMG Massa Carrara

<sup>6</sup> Direttore Sanitario della AOU Pisana;

<sup>7</sup> Medico di medicina generale, SIMG Responsabile Nazionale Area Farmaco

eliminati dalla vita delle persone malate.

A parte una semplice considerazione di farmacoeconomia spicciola per cui nonostante si consumino tanti antidepressivi il loro peso economico non cresce più di tanto grazie al grande numero di generici disponibili sul mercato, vorrei concludere con alcune notazioni relative all'eziopatogenesi della depressione. È stato ormai chiarito che siamo di fronte ad una situazione che per un terzo ha una componente genetica e per i due terzi ambientale.

Le teorie che fino ad oggi hanno sostenuto il meccanismo di azione dei farmaci antidepressivi (ad esempio, "riempimento" delle sinapsi da parte dei mediatori oppure stabilizzazione ed eccitazione delle membrane cellulari) appaiono al momento superate dall'approccio farmacogenomico dei trattamenti psicofarmacologici che nei prossimi anni certamente concepirà nuove molecole in grado di agire direttamente sul corredo genetico neuronale alterato dalla malattia.

**GEMMI** – A livello di medicina non specialistica forse la diagnosi di depressione potrebbe essere alla portata di ogni medico che sia ben disposto ad ascoltare i propri pazienti. Tra l'altro a questo livello gli score ed i test disponibili presentano una discrepanza davvero notevole tra i differenti risultati diagnostici e l'individuazione dei soggetti eventualmente da inviare allo specialista. La collaborazione tra i professionisti dei vari livelli penso sia realmente un momento di grande importanza, ad oggi forse non ancora compiutamente valorizzato.

**GALLI** – Sempre in tema di diagnosi mi sembra significativo ricordare uno studio pubblicato nell'aprile scorso sul *Journal of Psychotherapy and Psychosomatics* in cui sono stati rivisti i criteri diagnostici che avevano condotto alla diagnosi di depressione in 5000 soggetti: dopo questa valutazione la percentuale dei veri depressi si è ridotta al 38.4%.

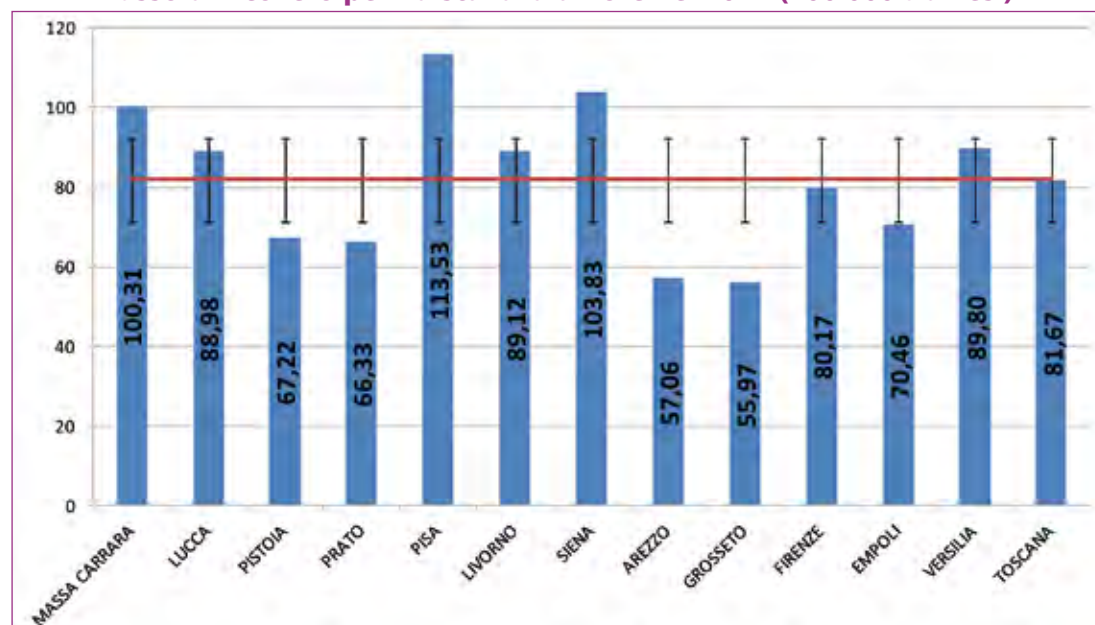
**TOSCANA MEDICA** – *Un medico di medicina generale che seguendo ad esempio i criteri del DSM pone il sospetto diagnostico di depressione deve necessariamente inviare il paziente allo specialista?*

**GIUSTINI** – Secondo me quando un medico di medicina generale si trova di fronte ad un forte sospetto di depressione maggiore, situazione a volte devastante sul piano personale, familiare e sociale, ha l'obbligo di inviare il paziente allo specialista con il quale confrontarsi durante tutto il percorso di cura.

La stessa attenzione dovrebbe poi essere riservata anche alla gestione di quelle situazioni di tristezza adolescenziale e giovanile che, se non adeguatamente trattate, potrebbero col tempo precipitare verso situazioni assai più gravi. Parimenti dovrebbero essere seguiti con molta cura anche i soggetti affetti da patologie acute cronizzate (ad esempio l'insufficienza cardiaca dopo infarto del miocardio), oppure croniche fin dall'esordio, come il diabete in precario compenso o alcune malattie neurologiche. In questi casi il senso di tristezza e di angoscia è praticamente sempre presente e deve essere curato esattamente come la condizione patologica di base.

**GALLI** – Però bisogna ricordare che le cose non sono proprio così lineari. Quando ci troviamo a seguire ad esempio un paziente che ha subito un evento traumatico, può essere un infarto, una separazione oppure un lutto, il DSM 4 consigliava di far trascorrere un certo periodo di tempo, quantificabile in un paio di mesi e solo successivamente, in assenza di segni clinici di miglioramento del tono dell'umore, iniziare una terapia antidepressiva. Il DSM 5, tra l'altro oggetto di critiche da buona parte della psichiatria, negli stessi casi propone invece di iniziare subito un trattamento, con il rischio evidente di fare entrare nel percorso di cura un numero enorme di soggetti. Di fronte a queste difformità di

**Tasso di ricovero per i disturbi d'umore nel 2012 (100.000 ab. res.)**





approccio terapeutico credo che il medico di medicina generale non possa essere che disorientato e debba affidarsi allo specialista.

**TOSCANA MEDICA** – *Dopo il punto di vista del medico di medicina generale, sentiamo allora lo specialista: quale è oggi lo stato dell'arte nella cura di questi pazienti? La terapia di fronte ad un lutto o a una perdita deve necessariamente sostituire la normale capacità di reazione dell'essere umano?*

**FAGIOLINI** – La cosa importante da considerare in primo luogo, oltre a sapere impiegare nel modo giusto i manuali nosografici, è quella di associarvi sempre una congrua dose di buonsenso. È infatti evidente che di fronte ad un soggetto che, ad esempio, presenta delle reazioni del tutto normali ad un lutto o a una perdita non è necessaria alcuna terapia, se non forse una adeguata empatia unita ad una altrettanto necessaria capacità di ascolto. Se però di fronte ad un lutto iniziano a manifestarsi sintomi devastanti quali arresto psicomotorio, insonnia estrema, anoressia, disturbi psicotici veri e propri è altrettanto evidente che questo soggetto necessita di un aiuto tempestivo ed appropriato. Questa è l'impostazione di base contenuta nel più recente DSM che in questi casi consiglia di scegliere con molta attenzione il tempo dell'intervento, rispettando il più possibile i tempi "fisiologici" del lutto e della sua elaborazione.

Ovviamente per gli psichiatri è ancora oggi abbastanza difficile arrivare ad una diagnosi basata su dati oggettivi, così come accade per molte altre discipline mediche, anche se oggi i correlati neurobiologici della depressione cominciano ad essere relativamente conosciuti seppure non ancora disponibili per l'impiego sia diagnostico che clinico. Attualmente è infatti possibile ricorrere a sofisticate (e costose) tecniche di neuroimaging che permettono di vedere cosa succede in determinate aree del cervello di una persona depressa e come le cose a questo livello tornino alla normalità quanto più si avvicina il recupero compiuto dello stato di salute.

Accanto a queste metodiche esistono però dei criteri diagnostici abbastanza standardizzati che

permettono di formulare una diagnosi di depressione con relativa certezza. Tra l'altro questo è un argomento che stiamo affrontando a livello di governo clinico regionale, cercando di diffondere tra i medici di medicina generale e gli stessi specialisti dei semplici strumenti diagnostici da impiegare soprattutto a livello di screening per inquadrare una vera e propria depressione senza scambiarla, ad esempio, con un disturbo bipolare che richiede un trattamento completamente diverso.

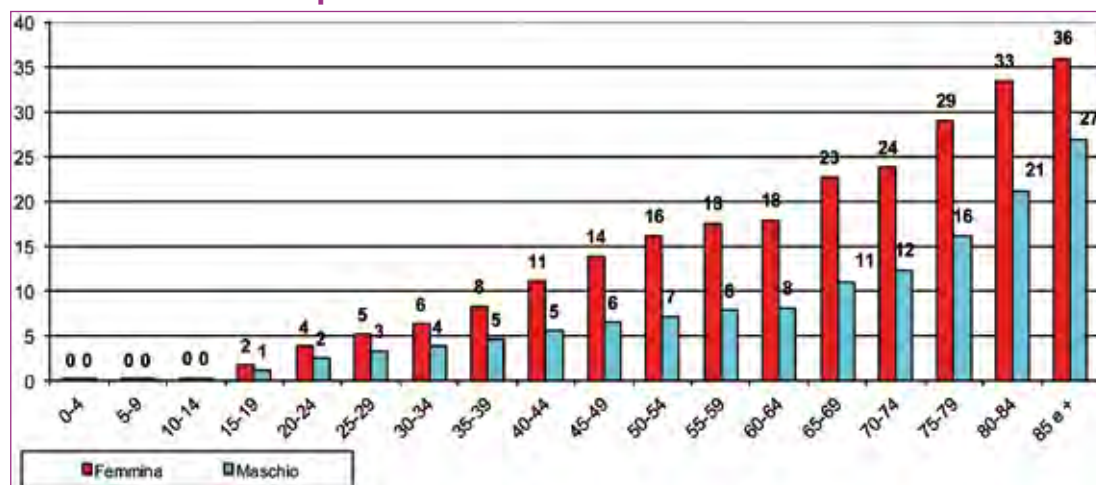
**DOMENICETTI** – Io credo che una questione molto importante da affrontare da parte dei medici ed anche dell'industria sia quella della reale efficacia dei trattamenti farmacologici che somministriamo ai nostri pazienti. Onestamente dobbiamo riconoscere che l'efficacia nel lungo termine appare abbastanza modesta, a causa della complessità biologica della depressione e della sua eziopatogenesi, come ricordava adesso il prof. Fagiolini. Per questo ancora oggi particolarmente temibili appaiono le ricadute in corso di terapia che si cerca di contrastare con dosaggi iniziali molto aggressivi di farmaci e schemi di cura di lunga o lunghissima durata.

A questo punto ricorre ancora una volta la questione della ricerca e dell'importanza dell'industria. Oggi molto spesso si ricorre alla somministrazione di escitalopram, ad ora l'unico SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) attivo solo sulla serotonina, al contrario delle altre molecole della medesima classe che hanno effetto anche sugli altri neuromodulatori. Il tempo degli antidepressivi triciclici è ormai superato, però le vere novità terapeutiche si vedranno soltanto quando saranno trovate soluzioni in grado di intervenire sui meccanismi genetici della depressione.

Bisogna tuttavia notare che ultimamente stiamo assistendo ad una riduzione del consumo degli SSRI in associazione ad una certa ricomparsa dei "vecchi" triciclici, soprattutto con funzione sedativa notturna nei soggetti anziani.

Un'ultima considerazione. Non dimentichiamo che come tutti i farmaci anche gli SSRI presentano dei possibili effetti indesiderati e per questo particolare attenzione deve essere riservata soprattutto

### Farmaci antidepressivi: numero di utenti per 100 residenti, per sesso e classi di età. Anno 2012



al controllo della coagulazione e della funzionalità cardiovascolare nei soggetti ai quali li prescriviamo.

**TOSCANA MEDICA** – *Le lunghe terapie di cui abbiamo parlato adesso condizionano un problema di aderenza alle cure da parte dei pazienti? Ed ancora, esistono degli indicatori che ci permettono di descrivere oggettivamente i risultati delle nostre terapie: un miglioramento della clinica di un soggetto può significare raggiunta guarigione?*

**DEGLI ESPOSTI** – I dati disponibili attualmente ci dicono che in un anno la percentuale di aderenza alla terapia riguarda il 38% dei pazienti, arrivando al 54% se si considera un periodo di valutazione di 6 anziché 12 mesi. E una buona aderenza alla cura si riscontra nel 17% delle persone che iniziano un trattamento (quindi, una percentuale molto bassa) e nel 50% di coloro che ne seguono uno di mantenimento. Questa tendenza virtuosa all'utilizzo "aderente" dei medicinali aumenta ogni anno di circa il 3-4%.

Ovviamente coloro che interrompono precocemente la terapia potrebbero anche essere soggetti psichiatricamente indenni che ne hanno avuto bisogno per un tempo limitato magari, ad esempio, per affrontare al meglio un periodo particolarmente difficile della propria vita.

**GIUSTINI** – Accanto ai dati riferiti adesso, riporto l'esperienza della medicina generale. Spesso in soggetti di età avanzata il medico di famiglia in collaborazione con lo specialista prescrive dei farmaci antidepressivi. Dopo un anno di terapia, seguita con maggiore o minore aderenza, quali sono gli indicatori sui quali realmente possiamo basarci per vedere se la cura ha funzionato, come il migliorato tono dell'umore, la maggiore voglia di uscire, un ritrovato desiderio di vedere ed incontrare altre persone? Voglio dire che in questa classe di popolazione non è sempre facile capire se il nostro intervento terapeutico ha realmente fornito qualche risultato positivo. Un'altra considerazione che ri-

guarda la medicina generale e non lo specialista. I nostri assistiti di età avanzata quasi sempre presentano comorbidità-polipatologia importante che li obbliga all'assunzione quotidiana protratta nel tempo di numerosi farmaci. Non si può pertanto dimenticare la questione delle eventuali interazioni tra tutte queste classi farmacologiche differenti che spesso possono venire sottovalutate se non addirittura ignorate. Quando si valutano gli indicatori di risultato anche questo aspetto a mio parere dovrebbe venire tenuto nella giusta considerazione.

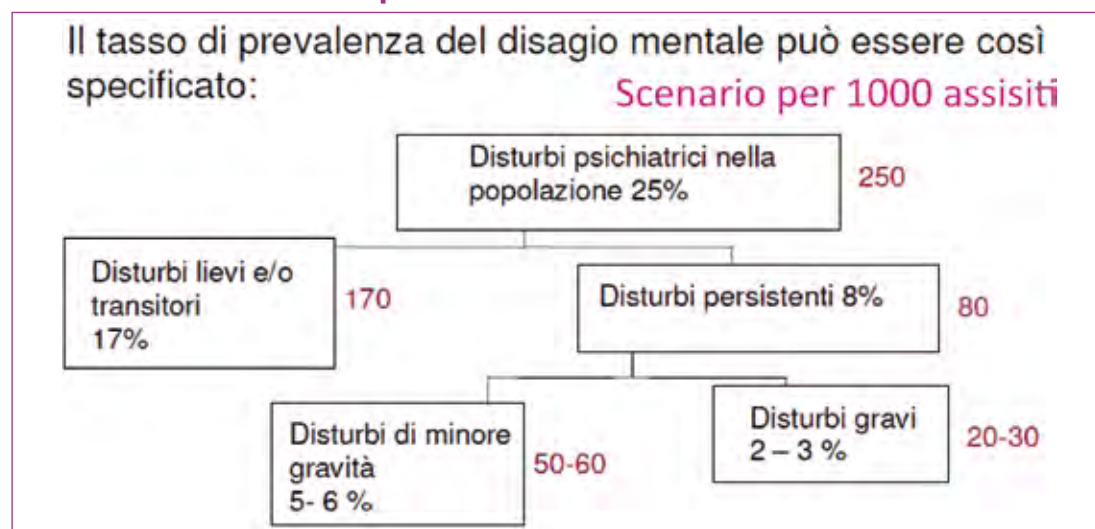
**DESIDERI** – Il tema della bassa aderenza – come è noto – riguarda molte tipologie di farmaci e, oltre che riguardare l'uso degli antidepressivi, interessa l'uso di altri farmaci assai importanti come, quelli, ad esempio per il controllo del diabete o dell'ipertensione...

È intuibile che il paziente depresso abbia, però, maggior bisogno di ascolto e sostegno da parte degli operatori sanitari (psichiatri, medici di medicina generale, psicologi, infermieri...).

Il tempo dedicato alla attività di relazione è, dunque terapia esso stesso. È qui il caso di ricordare come il medico di medicina generale, possa svolgere rispetto agli altri professionisti coinvolti, un ruolo insostituibile. È descritto in letteratura, infatti, che il paziente con depressione maggiore e intenti suicidari, spesso si rivolge al proprio medico di famiglia, quasi a cercare il suo aiuto! Il medico di medicina generale, quindi, ha un ruolo veramente cruciale, centrale avendo nel suo "armamentario" strumenti per la cura, il counseling e la possibilità di richiedere l'intervento medico specialistico o psicologico.

**FAGIOLINI** – Sempre continuando a parlare di indicatori della efficacia della terapia bisogna tenere presente che questi in buona parte dipendono anche dalla scelta appropriata del farmaco e dal singolo paziente al quale viene prescritto. Infatti le molecole ad azione antidepressiva oggi disponibili

### Depressione nelle cure Primarie



I CSM della Regione seguono circa il 2% del target della popolazione adulta, ed il 6% della popolazione minorenni è seguita dai Servizi NPIA.

non presentano differenze sostanziali in termini di efficacia e di comparsa di eventuali effetti collaterali per gruppi di pazienti ma possono presentare grandi differenze per il singolo individuo: in pratica bisogna identificare per ogni paziente il farmaco più adatto alle sue caratteristiche neurobiologiche. Gli indicatori devono pertanto tenere conto anche e soprattutto di questa grande variabilità di risposta individuale ad una medesima molecola ad azione antidepressiva. I tempi di risposta ad un farmaco possono essere lunghi ma un seppur leggero miglioramento si vede spesso dopo poco tempo. Per questo motivo, se una terapia non inizia a dare il risultato sperato entro 15-20 giorni, e i sintomi sono sufficientemente gravi, conviene talvolta cambiare precocemente il farmaco. È vero che dopo 15-20 giorni ci sono possibilità di risposta anche per quei pazienti che non abbiano manifestato alcun miglioramento ma è anche vero che, trascorse 2-3 settimane senza veder alcun progresso, le possibilità di risposta ad un nuovo farmaco sono spesso superiori a quelle ottenibili protrando il trattamento in corso.

Per quanto riguarda l'aderenza alla terapia vanno presi in considerazione essenzialmente tre aspetti: l'efficacia, la presenza di eventuali effetti collaterali, il livello di conoscenza relativo al trattamento assunto, ai suoi rischi e ai suoi benefici. Esempio classico di questo atteggiamento è il paziente che, visto il buon risultato terapeutico raggiunto, smette di prendere il farmaco, senza contattare il medico e senza porsi il problema se questa sua scelta sia realmente giusta ed opportuna. A questo proposito non dobbiamo dimenticare che la recidiva di un episodio depressivo, con le ovvie differenze legate alle cause sottostanti, oscilla intorno al 50%, aumentando al 70 ed al 90% in caso rispettivamente di due o tre episodi pregressi.

**TOSCANA MEDICA** – *Ad oggi esistono farmaci specifici per singoli quadri clinici?*

**FAGIOLINI** – Rispondere a questa domanda è molto difficile soprattutto a causa della grande variabilità di risposta dei pazienti alle singole molecole.

In linea di massima possiamo dire che i triciclici sono stati andati progressivamente declassati a farmaci di seconda scelta, non tanto per mancanza di efficacia, quanto piuttosto per l'alta possibilità di comparsa di effetti collaterali, quali aritmie cardiache, ritenzione urinaria, glaucoma, secchez-

za delle mucose, disturbi cognitivi, aumento di peso, disregolazione metabolica, rischio di overdose.

Gli SSRI, a parità di sostanziale efficacia, appaiono nettamente più sicuri e meglio tollerati. Ripeto comunque che la scelta del farmaco deve assolutamente essere personalizzata in ogni singolo malato.

**TOSCANA MEDICA** – *Anche nel campo della depressione potrebbe essere utile un modello assistenziale condiviso tra il territorio, ospedale e medicina specialistica?*

**GEMMI** – Se vogliamo affrontare la questione dal punto di vista dell'appropriatezza, credo non esista migliore esempio di inappropriata di un modello che permetta al paziente di costruirsi da solo il proprio percorso di cura. Questo significa che sono ovviamente favorevole ad un'assistenza strutturata e condivisa per la gestione dei soggetti affetti da depressione.

**GALLI** – Anche secondo me la collaborazione stretta tra medici di famiglia e specialisti è fondamentale, nel senso che anche lo psichiatra che prende in carico un paziente inviatogli dalla medicina generale deve rimanere in stretto contatto con il curante. Spesso si tratta di pazienti con polipatologia, in trattamento polifarmacologico; molti farmaci antidepressivi, specie se usati ad elevati dosaggi presentano effetti collaterali ed interazioni rilevanti. Questo approccio, tanto per citare un esempio, permetterebbe di evitare la prescrizione di un antidepressivo triciclico ad un paziente depresso con cardiopatia aritmogena che potrebbe avere effetti devastanti.

**TOSCANA MEDICA** – *In Toscana come vanno le cose in tema di collaborazione tra medici di base e specialisti?*

**DOMENICHETTI** – In Toscana si sta cercando di sviluppare il cosiddetto "collaborative model" alla cui base si trova appunto la collaborazione stretta tra i vari professionisti impegnati nella assistenza ai pazienti psichiatrici. In Italia la situazione appare migliore di quello che avviene in altri Paesi perché da noi è attiva ormai da tanti anni una vera e propria rete di "psichiatria di comunità", facilmente accessibile anche da parte degli stessi pazienti, che rappresenta uno strumento di effi-

### Punti di Partenza e Obiettivi della Politica Sanitaria

- La depressione è un disturbo con un'alta prevalenza ed è molto costoso.
- È costoso in termini di sofferenza per coloro che ne sono affetti, e in termini economici per la società ed il sistema sanitario a causa dell'uso inappropriato delle risorse.
- La pratica clinica e la politica sanitaria devono essere basate sulla prova di ciò che funziona e sull'uso ottimale delle risorse sanitarie, visto che queste sono limitate.
- Da garantire sono: Accesso; Equità; Efficacia; Efficienza; Servizi che tengono conto delle esigenze degli utenti (Patient centered care).

cece raccordo nella gestione del loro percorso di cura, potendo disporre di tutte le professionalità necessarie volta per volta.

All'estero esiste invece un semplice rapporto di consulenza tra medico di base e specialista che talvolta può non essere in grado di soddisfare al meglio i bisogni di un'assistenza così delicata e protratta nel tempo.

Anche in Toscana si lavora per cercare di spostare un certo numero di soggetti con sintomi genericamente depressivi che affollano le sale di attesa della medicina generale verso un trattamento cosiddetto "psicoeducativo", organizzato in moduli per lo più di poche settimane e gestito direttamente dallo psichiatra. Le cose da fare in questa direzione sono comunque ancora tante.

**TOSCANA MEDICA** – È comunque importante che la medicina generale, i servizi distrettuali e quelli di salute mentale, seppure operando in sinergia, mantengano comunque ognuno le proprie peculiarità?

**DESIDERI** – Occorre non solo confermare la necessaria peculiarità delle attività e dei servizi di salute mentale, ma serve anche sottolineare come sia assolutamente non rinviabile una regia forte da parte del Distretto per assicurare un attento monitoraggio delle capacità di presa in carico (e non solo farmacologica!) del sistema delle Cure Territoriali.

La nascita, e il consolidamento delle AFT (Aggregazioni Funzionali Territoriali) offre un'ulteriore opportunità di rinforzo delle potenzialità di governo clinico del Sistema Distrettuale. In questo nuovo assetto, il territorio può definire e contestualizzare i migliori percorsi diagnostico-terapeutici e monitorarne l'efficacia.

Una buona medicina, ricordiamolo, riduce anche i costi!

**DOMENICHETTI** – Assolutamente sì, anche se come dicevo la strada da percorrere è ancora molto lunga.

**TOSCANA MEDICA** – I costi della terapia della depressione sono sostenibili dal sistema?

**DOMENICHETTI** – I dati provenienti anche dall'esperienza di monitoraggio attuata della Regione Toscana sul rapporto costo/beneficio di diverse classi di farmaci tra le quali anche gli SSRI dimostrano che la spesa farmaceutica per le malattie psichiatriche risulta molto inferiore rispetto a quella, ad esempio, delle condizioni oncologiche, del diabete o delle malattie cardiovascolari.

**TOSCANA MEDICA** – Il fatto allora che in Toscana si consumino molto più antidepressivi che in altre Regioni, meriterebbe quindi una attenta ed approfondita riflessione?

**GEMMI** – Al di là delle normali dinamiche di mercato (farmaci che perdono il brevetto, uso dei generici, interventi delle aziende produttrici), delle abitudini prescrittive dei medici, della genetica dei cittadini toscani, dell'importanza dell'ambiente, dei cambiamenti socio antropologici legati alla massiccia presenza di persone provenienti da altri Paesi, onestamente non riesco a spiegarmi fino in fondo queste grandi differenze regionali nel consumo degli antidepressivi.

**FAGIOLINI** – I costi della depressione sono imputabili non tanto ai farmaci quanto alla perdita di giornate lavorative da parte sia dei malati che dei loro caregivers ed al peggioramento complessivo delle malattie concomitanti: ad esempio è stato dimostrato che un soggetto infartuato che sviluppa una depressione dopo l'evento presenta un rischio di morte aumentato di 3-4 volte rispetto ai controlli.

**DEGLI ESPOSTI** – Il fatto che in Toscana si consumino più antidepressivi rispetto alla media nazionale non è di per sé sinonimo di inappropriata prescrizione. Per effettuare una valutazione in tal senso sarebbe necessario disporre della diagnosi in modo da poter incrociare diagnosi ed esposizione a trattamento e sarebbe opportuno analizzare, oltre

### Modelli per la cura della depressione

Formazione	Consultation-liaison	Collaborative Care	Referral
Fornire conoscenze e competenze per identificare e gestire la depressione dai MMG	Valutazione breve del paziente da uno specialista della salute mentale con indicazioni ai MMG per la gestione del paziente	Approccio Cronic Care. Case manager che collaborano con i MMG e con lo specialista della salute mentale sulla base di un piano di trattamento, protocolli, follow-up attivo, liaison strutturata e feedback	Collocazione dello specialista della salute mentale nei team delle cure primarie in modo da fornire trattamenti psicologici specialistici nei setting delle cure primarie
Più MMG		Più Specialista della salute mentale	

alla variabilità dei consumi, anche le modalità di utilizzo (eg, aderenza e occasionalità al trattamento, sequenze terapeutiche).

**FAGIOLINI** – Volevo ricordare la grande importanza nella cura della depressione della psicoterapia che però ad oggi viene offerta a prezzi considerevoli per lo più solo dal settore privato, essendo il numero degli psicologi che lavorano in quello pubblico

ancora molto limitato.

Potrebbe pertanto essere utile cercare di favorire determinati tipi di approccio psicoterapico, come ad esempio quello di gruppo, che facilmente potrebbero essere sostenuti in ambito pubblico. Tra l'altro proprio quest'ultima modalità di intervento ha dimostrato una indiscussa validità in alcune classi di soggetti come gli anziani o i ricoverati negli istituti di lunga degenza.

ANTONIO PANTI

## Quanti depressi!

La depressione colpisce il 5-6% della popolazione, per lo più donne di età media, essendo più rara tra i giovani e gli anziani. Ma le persone in cura con antidepressivi sono almeno il 10%, in Toscana quasi il doppio che nelle altre Regioni. Perché? La Regione ha posto sotto osservazione questo strano fenomeno e i nostri esperti ne hanno ragionato approfonditamente.

La depressione, nelle sue varie forme, è una malattia grave, curabile ma assai poco guaribile, con una forte componente di predisposizione familiare o genetica (almeno un terzo dei casi), classificata tra le forme psichiatriche gravi, quasi sempre da affidare allo specialista. Ma il quadro nosografico si è ampliato e la società mette insieme, quasi sotto forma di spettro patologico depressivo, angosce, lutti, disagi, fallimenti, emozioni o sentimenti di privazione che si ritiene degni di terapia farmacologica, certo quando danno segni pesanti di disadattamento sociale o di sofferenza troppo acuta, ma quasi anticipando o spiazzando, grazie alla chimica, la biologica resilienza dell'organismo.

Ma perché questo fenomeno è più rilevante in Toscana? Occorrono, per tentare una spiegazione, studi specifici, affidati ai medici generali che affrontano queste situazioni di disagio psichico, certamente non di competenza specialistica. Ricordiamo che la Toscana ha forse il sistema più avanzato di cure palliative e di terapia del dolore e questo incide sull'uso di questi farmaci. Altresì la disponibilità di farmaci abbastanza maneggevoli e tollerati facilita questa moderna estensione della medicina. Inoltre questi sono a carico del servizio per cui è facile curare soggetti ansiosi con antidepressivi. Infine oltre il 25% dei pazienti assume una sola confezione di antidepressivi in un anno e l'aderenza alle terapie è scarsa anche in chi si cura per anni.

Il prossimo DSMV estende il concetto di depressione alla reazione a eventi esistenziali; lo stato depressivo è un dolore mentale e come

tale degno di cura (e del prendersi cura). I farmaci non sono mezzi naturali, ma quali altri mezzi funzionano, escluso le psicoterapie, spesso costose o poco ottenibili nel servizio? Il medico di famiglia, all'interno di questo composito target che gli si presenta, dovrà individuare i casi da affidare allo specialista. La medicina tuttavia cura i sintomi o i comportamenti ma ancora dati conclusivi sugli esiti sono rari, sia nel disturbo bipolare che monopolare; i risultati sono buoni sul momento ma incerti alla distanza.

Quindi farmaci e psicoterapia; i farmaci hanno meccanismi d'azione simili fra loro, ma diversa responsabilità, per cui la scelta del medico deve tenerne conto nel personalizzare la cura, sia nella gestione delle terapie in acuzie, che in quelle long term. Ecco che è importante il percorso assistenziale e la collaborazione tra medici generali e specialisti. Forse qualche buona linea guida non guasta, ma il vero problema è che ancora latita una abitudine a lavorare insieme. Il modello migliore è certamente quello collaborativo (lo si tenta a Grosseto) in cui medici di famiglia e specialisti hanno ben delimitato i campi di intervento e si confrontano in incontri periodici. Più spesso in Toscana vige il modello di servizio; la salute mentale è un servizio territoriale come la medicina generale e allora è più facile un'embricatura più faticosa. La medicina oggi agisce meglio per processi in cui collaborano diverse professionalità sullo stesso caso.

L'ultima osservazione riguarda i costi. I farmaci antidepressivi costano poco e presto saranno tutti generici. Il vero peso sta nei costi sociali per il mancato lavoro, per il lavoro malfatto o per l'impegno dei familiari. Trattare la depressione è un buon investimento purché sempre si ottemperi al dettato deontologico di usare il farmaco che costa meno a parità di risultato. Tornando al caso toscano forse sarà utile una più attenta riflessione sul significato non solo clinico della depressione. **TM**

*Si ringrazia **Eli Lilly**  
per aver contribuito alla realizzazione della presente pubblicazione*

FRANCO BELLATO

# La V edizione DSM

## La psicopatologia ignorata

Ho letto con piacere su *Toscana Medica* n. 10 del 2013, l'interessante articolo del collega Pino Pini sul DSM la cui V edizione ha visto la luce lo scorso anno.

Con Pino siamo stati tra i primi specialisti (8), diplomati alla Scuola quadriennale diretta dal Prof. Adolfo Pazzagli, che ha qualificato la cultura e la clinica della psichiatria fiorentina, distaccandola dalla neurologia dominante, secondo la tradizione italiana, e la psicologia clinica.

Importante è riaprire un dibattito anche nel nostro Paese e in Toscana, ampio e sereno che superi retaggi storici ed incrostazioni ideologiche che niente hanno a che vedere con il pensiero scientifico.

Dagli anni Sessanta del Novecento, sotto riflessioni ed esperienze provenienti dalla cultura anglosassone e francese, iniziò la revisione dei luoghi e dei metodi di cura psichiatrica e/o in prevalenza neuro-psichiatrica.

Molti di noi hanno studiato nelle Facoltà di Medicina sul "Gozzano", Trattato di neurologia di circa mille pagine, e sul "Gozzanino", Compendio di psichiatria di circa 200 pagine...; da specializzandi sul Bini e Bazzi, ignorando l'*Handbook of Psychiatry* del 1955 in tre volumi di Silvano Arieti, Presidente degli Psichiatri e degli Psicoanalisti USA, tradotto ed edito da Boringhieri.

Nel 1978 si giunse ad una nuova Legge psichiatrica, la n.180 che con giusti principi chiudevà i manicomi, con molte speranze e senza un adeguato regolamento - venne nel 1994 - che comportò molti problemi e sofferenze per gli psicotici ricoverati e soprattutto per le loro famiglie, recepita nella Legge 833, istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale.

La 180, detta impropriamente Legge Basaglia, il relatore fu il collega On.le Bruno Orsini, fu portata con rapidità avanti per evitare il referendum radicale e sotto la spinta della cosiddetta **Psichiatria Democratica** che aveva referente Franco Basaglia, i cui allievi ed epigoni non erano della qualità del Maestro.

Giovanni Jervis nel suo "Manuale critico di Psichiatria" del 1975 aveva fatto una analisi degli aspetti positivi e negativi, senza pregiudiziali ideologiche, sulla situazione della Psichiatria Italiana.

Abbiamo sentito affermazioni di area filosofico-umanistica prossima alla sinistra extraparlamentare, più che dal fronte psichiatrico "progressista", che: "[...] le malattie mentali non esistono, sono espressione della contraddizione del sistema capitalistico".

Dopo un trentennio di confusione, incertezze, difficoltà, sono state abbandonate le parole d'ordine e i dogmi antipsichiatrici che non appartengono al lavoro scientifico e si è ritornati a considerare i tre approcci: medico, psicologico e sociale che caratterizzano la psichiatria.

Quasi per reazione alla socio-psichiatria ab-

biamo avuto una dominanza della psichiatria medica e biologica, inquadrata nelle neuroscienze, parola in voga anche nella pubblica opinione; le varie edizioni del DSM dell'APA fino alla attuale V, vogliono rappresentare la "Bibbia", ma così non può essere, pena un nuovo dogma antiscientifico.

Perché non è studiato come merita il Trattato Italiano di Psichiatria, Masson 1993?

Preziosa l'indagine del Mental Health Europe cui Pino Pini appartiene, che evidenzia tutti i limiti del DSM V sul piano diagnostico e terapeutico.

Componente essenziale del lavoro psichiatrico sono i pazienti, l'ambiente nel quale vivono, i loro familiari, le loro opinioni, valutazioni, richieste.

Occorre ripensare alla grande Psicopatologia delle Scuole Francese e Tedesca, e di quella Italiana grazie ad una minoranza di colleghi, ignorate dal DSM APA che non coglie la complessa varietà sintomatologica e soprattutto il significato che si differenzia da persona a persona.

Il colloquio diacronico è fondamentale nel rapporto medico-paziente, psicologo-paziente e con il sociologo che conosce le linee evolutive di un ambiente (la persona si rapporta sempre ad un ambiente è parte costitutiva di quell'ambiente).

Il concetto di Mente non è quello di Cervello, organo sul quale "poggia" la Mente, ma non sono la stessa cosa.

Meritevole la ricerca biochimica e molecolare, supportata dagli strumenti di neuroimaging funzionale, ma occorre attenzione a ridurre a circuiti, centri, neurotrasmettitori, neuromodulatori la Mente che si struttura sul Sistema Nervoso globalmente inteso (vedi gli studi sul Brain network - Cina ed USA); superata la concezione per aree a favore di quella di interconnessione, Brain networks, e di plasticità, funzione del cervello che non appartiene al computer talora modello correlato.

Il connectivity pattern ci illumina ulteriormente sul funzionamento cerebrale; il futuro porterà nuove scoperte, ma la Mente è altro dal cervello studiato dalle neuroscienze.

Una riflessione finale può richiamare un atteggiamento che, a parte le scelte di studio e di lavoro, ognuno ha le proprie, mantenga aperta la disponibilità e la curiosità ad apprendere e a confrontare i dati con altri ricercatori e clinici in un dialogo fecondo.

È dall'integrazione di studi e di esperienze cliniche che procede la conoscenza e deriva la diagnosi e la cura dei disturbi mentali, che non è mai unica, ma modulata sulla persona, sul grado di sofferenza, sulla personalità, ricordando che la Medicina è un'Arte e come tale va esercitata oggi come quando ne fu delineato lo status dalla Cultura greco-ellenistica del V e IV secolo a.C.

Vice Presidente  
Fondazione Mario Tobino,  
Lucca

TM



# Indicazioni e consigli per difenderti dalle ondate di freddo.

*Per difenderti dalle ondate di freddo e dai danni alla salute che le basse temperature possono provocare, segui una serie di accorgimenti e consigli per stare bene.*

## In casa

- È importante tenere sotto controllo i valori della temperatura domestica. I valori ottimali sono: temperatura ambiente 19-22°C e umidità dell'aria 40-50%;
- se puoi, regola la temperatura degli ambienti, curando anche l'umidificazione. L'aria troppo secca rappresenta un'insidia per la salute. Evita gli "spifferi" usando materiale isolante, ma dai aria ai locali;
- fai attenzione allo stato dell'impianto di riscaldamento (tiraggio caldaie, pulitura cande fumarie, ecc.); l'intossicazione da monossido di carbonio è frequente e può avere gravi conseguenze. Non trascurare la comparsa di una sonnolenza persistente, eventualmente associata a vertigini, cefalea, nausea, diarrea e vomito;
- soprattutto le persone anziane e/o sole e le persone disabili potrebbero fare preventivamente scorte alimentari e avere una quantità sufficiente di medicinali disponibili e mantenere contatti frequenti con familiari e amici.

## Abbigliamento fuori casa

- indossa indumenti che ti proteggano dal freddo e sempre sciarpa, guanti e cappello, scarpe impermeabili e antiscivolo;
- usa eventuali protettori per le labbra e creme idranti;
- fai attenzione quando passi da un ambiente riscaldato a uno freddo e viceversa;
- è consigliabile uscire nelle ore meno fredde della giornata;
- nel caso di abbondanti precipitazioni nevose, oltre alla difficoltà nel camminare, valuta il rischio della caduta di rami dagli alberi, di neve congelata o di vere e proprie stalattiti di ghiaccio.

## Alimentazione

- bevi abbondantemente, preferibilmente bevande calde (tè, tisane) o spremute di arancia;
- evita le bevande alcoliche perché causano dispersione di calore e abbassamento della pressione arteriosa;

- con il freddo l'organismo reagisce in maniera diversa e tende a consumare più calorie, quindi assumi più spesso pasti e bevande calde integrando la dieta con cibi ricchi di vitamine (verdura, frutta);
- mangia pasta con legumi o con verdure o carne e pesce per il giusto apporto di proteine. Latte e miele possono essere utili per aumentare il fabbisogno calorico.

## In auto

- informati sul traffico e la viabilità prima di partire;
- assicurati che la vettura sia in perfette condizioni, con gomme termiche e/o carene da neve;
- nei lunghi viaggi, porta con te alimenti, termos di bevande calde (tè o caffè) e acqua a sufficienza;
- tieni conto della ridotta visibilità quando le condizioni meteorologiche sono avverse;
- puoi munirti di una "metallina", ovvero una coperta a basso costo che agisce per rifrazione e che impedisce ogni ulteriore dispersione di calore.

## Farmaci

- fai attenzione alla modalità di conservazione dei farmaci che riportano la dicitura "non refrigerare" o "non congelare", in quanto il principio attivo contenuto nel medicinale, con l'esposizione al freddo potrebbe degradarsi;
- alcuni farmaci possono interagire con i meccanismi con cui l'organismo si adatta al freddo e possono contrastare la termoregolazione. Alcuni farmaci alterano lo stato di vigilanza e possono diminuire la capacità di proteggersi dal freddo. In particolare:
  - i neurolettici possono alterare il meccanismo di termoregolazione centrale;
  - i farmaci per l'ipotiroidismo possono contrastare il necessario aumento del metabolismo durante l'esposizione al freddo;
  - i farmaci usati per le patologie cardiovascolari e l'ipertensione possono ugualmente interferire con i meccanismi di termoregolazione.

# Difendersi dalle ondate di freddo

*Pubblichiamo ampi stralci dell'Allegato 1 alla Delibera di Giunta n. 1158 del 23 dicembre 2013 "Informativa e linee di comportamento in relazione alle ondate di freddo".*

## Linee di comportamento

*Omissis...*

### PREMESSA

Questo elaborato nasce ed è stato pensato a completamento di quello predisposto per le ondate di calore (DGRT n. 5/2013) ed è indirizzato a fornire le principali e necessarie informazioni utili alla popolazione per le emergenze legate a situazioni di freddo, gelo e neve e dunque ad adottare le opportune e corrette linee di comportamento in eventuali situazioni di emergenza.

*Omissis...*

### ASPETTI FISIOPATOLOGICI DELL'ESPOSIZIONE AL FREDDO

Nell'adulto sano la temperatura corporea generalmente varia da 36°C a 37°C ed è mantenuta tramite la termoregolazione, che consiste nel processo di bilanciamento tra quantità di calore prodotto (termogenesi) e quantità di calore perduto (termodispersione).

Il corpo, esposto a basse temperature, adotta meccanismi termoregolativi quali la vasocostrizione cutanea e la produzione di calore generata dalla contrazione muscolare (brivido).

L'**ipotermia** costituisce la condizione più direttamente collegata a una sensibile diminuzione della temperatura atmosferica. Si parla di ipotermia quando la temperatura corporea scende al di sotto dei 36°C e ne possiamo distinguere tre livelli: lieve (temperatura compresa tra 36°C-34°C), moderata (34°C-30°C), severa (<30°C).

Altra classificazione è proposta nella Tabella 1.

"Questa condizione provoca il rallentamento fisiologico di tutte le funzioni, comprese l'attività

cardiovascolare e respiratoria, la conduzione nervosa, le capacità intellettive, il tempo di reazione neuromuscolare e l'attività metabolica. Il rapido abbassamento della temperatura corporea provoca letargia, movimenti ritardati, confusione mentale, irritabilità, allucinazioni, rallentamento o arresto del respiro e rallentamento del battito cardiaco che diviene irregolare fino all'asistolia". (Manuale MERK <http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez20/2802621.html>). Lo stato confusionale acuto (delirium) negli anziani, particolarmente grave nella sua forma ipocinetica, può essere causato direttamente da una condizione non riconosciuta di ipotermia. Non ci sono dati certi sulla prevalenza del delirium in ambito domiciliare, ma si presume si attestino intorno all'1-2% nella popolazione anziana. È prevedibile un suo aumento in relazione alla riduzione della durata delle degenze ospedaliere e alla rapida dimissione dopo interventi chirurgici svolti in regime di Day-surgery.

Per quanto riguarda morbilità e mortalità, correlate all'esposizione al freddo, i danni più significativi sono legati all'influenza della temperatura sull'apparato cardiovascolare. In alcune ricerche è stato descritto un probabile effetto diretto delle basse temperature sul sistema cardiovascolare, spesso associato alla vasocostrizione periferica con conseguente aumento della pressione arteriosa e del lavoro cardiaco e anche a un rallentamento del metabolismo corporeo. Esistono ricerche che evidenziano un effetto del freddo sulla coagulazione del sangue con aumento del rischio trombotico (KEATINGE *et al.* 1984; WOODHOUSE *et al.*, 1994; MORABITO *et al.*, 2008; HONG *et al.*, 2012). Il freddo inoltre determina un aumentato rischio di comparsa di

Tabella 1

Classificazione	Manifestazioni cliniche	Temperatura in °C
Grado 1	Brivido, sensazione di freddo. Conservazione dello stato di coscienza.	35 – 32
Grado 2	Stato soporoso, nessun brivido.	32 – 28
Grado 3	Incoscienza, parametri vitali rilevabili.	28 – 24
Grado 4	Assenza di segni vitali.	< 24



A cura della  
Direzione Generale  
Diritti di cittadinanza  
e Coesione Sociale

REGIONE  
TOSCANA







A cura della  
Direzione Generale  
Diritti di cittadinanza  
e Coesione Sociale

REGIONE  
TOSCANA



eritema pernio (geloni), soprattutto in soggetti affetti da acrosindromi vascolari.

Per quanto riguarda le patologie respiratorie, l'inalazione di aria fredda e secca provoca l'aumento delle secrezioni con un impatto peggiorativo rispetto a patologie croniche eventualmente presenti (es. BPCO, asma). A livello polmonare la minore efficienza del sistema immunitario, che si verifica al persistere di basse temperature, aumenta il rischio di bronchiti e polmoniti. A tal riguardo, la maggior parte degli studi clinici e sperimentali evidenzia che l'inalazione di aria fredda, il raffreddamento della superficie corporea e lo stress dovuto alla riduzione della temperatura interna, inducono vasoconstrizione delle mucose e soppressione dei meccanismi immunitari locali. L'insieme di questi fattori incrementa sensibilmente la suscettibilità alle infezioni respiratorie (Mourtzoukou and Falagas, 2007).

### **Freddo e fenomeni meteorologici associati (vento, neve, ghiaccio)**

L'Organizzazione Meteorologica Mondiale (WMO) non ha ancora stabilito un criterio internazionale condiviso per classificare sia le ondate di freddo sia di calore, nonostante esistano evidenze scientifiche dei loro effetti sulla salute. Da un punto di vista climatologico, l'ondata di freddo è identificata come un'anomalia termica locale persistente un certo numero di giorni. La percezione del freddo è fortemente condizionata anche dalla presenza del vento che con la continua dispersione dello strato d'aria prossimo all'epidermide, favorisce un maggiore raffreddamento del corpo, facendo percepire in genere temperature più basse rispetto a quelle dell'aria circostante. Il principale indice biometeorologico per la valutazione dell'effetto raffreddante del vento (il *New Wind Chill Temperature Index*) permette di stimare il tempo di congelamento delle estremità esposte (SHITZER e TIKUISIS, 2012).

In letteratura esistono molte evidenze relative all'effetto del freddo sia sulla mortalità totale sia per quella da cause specifiche. Questa correlazione appare molto complessa, con un impatto variabile sulla popolazione in quanto entrano in gioco elementi comportamentali caratteristici delle varie aree climatiche. Gli estremi delle alte temperature causano generalmente un aumento della mortalità maggiore rispetto agli estremi delle basse.

Tuttavia studi epidemiologici, eseguiti in aree climatiche temperate, hanno evidenziato un numero maggiore di decessi in inverno con una percentuale che varia dal 10 al 25% (KILBOURNE, 1992). Nelle stesse aree altri studi hanno mostrato, nell'ultimo ventennio, un aumento della mortalità per malattie cardiovascolari con il diminuire della temperatura (KHAW, 1995; Mo-

RABITO *et al.*, 2005; ANALITIS *et al.*, 2008, KYSELY *et al.*, 2009; ATSUMI *et al.*, 2013). Una ricerca effettuata in varie città europee (Eurowinter, 1997) ha dato un contributo probabilmente essenziale alla comprensione del rapporto tra freddo e mortalità per malattie cardiovascolari. L'Eurowinter ha dimostrato che, con temperatura sotto i 18°C, una riduzione della media giornaliera di un ulteriore grado dà luogo a un aumento significativo della mortalità per infarto del miocardio (e altre cause), significativamente maggiore nei paesi a clima mite rispetto alle regioni più fredde. Ad Atene lo studio ha evidenziato che per un grado di riduzione della temperatura, l'aumento della mortalità era del 2,15%, mentre in Finlandia era dello 0,7% (Eurowinter Group, 1997). Le conclusioni dimostrano che, nei paesi europei a clima mite, un abbassamento anche lieve della temperatura dell'aria durante l'inverno è sufficiente ad avere un impatto sulla mortalità. Gli abitanti dell'Europa meridionale, in questo caso siciliani e ateniesi, non sono abituati a ripararsi dal freddo coprendosi le estremità e in particolare la testa, cosa che invece fanno abitualmente gli abitanti delle aree settentrionali dell'Europa.

A supporto di questa osservazione, due studi eseguiti in due delle città più fredde al mondo, Yakutsk in Siberia (DONALDSON *et al.*, 1998) e Astana in Kazakhstan (GRJIBOVSKI *et al.*, 2012) non hanno evidenziato alcun rapporto tra il freddo e la mortalità, nonostante le temperature arrivassero anche a 48°C sotto zero: tutto questo è conseguenza di fattori comportamentali come l'uso di abbigliamento idoneo a evitare dispersioni di calore (sciarpe, cappelli, guanti, calze e scarpe con soles di gomma), la limitazione delle attività all'aperto e un adeguato riscaldamento delle abitazioni.

Tuttavia non solo le temperature molto basse possono determinare importanti effetti sulla salute, anche diminuzioni termiche repentine che avvengono nell'arco di poche ore/minuti possono mettere in crisi il sistema di adattamento del nostro organismo. Un significativo aumento del tasso di mortalità per malattie cardiovascolari si riscontra in seguito a una sensibile e repentina diminuzione termica (YANG *et al.*, 2009) e tali effetti sono più marcati nelle regioni subtropicali rispetto a quelle caratterizzate da clima temperato.

Come sopra riportato le principali cause di mortalità e morbilità invernali sono dovute a eventi cardio-circolatori o respiratori. Secondo il Department of Health (UK), quando la temperatura all'interno delle abitazioni scende sotto i 16°C si verifica un aumento della suscettibilità a patologie respiratorie, tra i 12°C e 9°C comincia ad aumentare la pressione sanguigna e il rischio di malattie cardiovascolari, a 5°C è elevato il rischio di ipotermia. [Department of Health (2010) 'Winter kills', in 2009 Annual Report of

the Chief Medical Officer, 31-7.].

Gli effetti del freddo, in termini di mortalità, si differenziano da quelli del caldo per una maggiore latenza tra esposizione ed eventi patologici. Gli effetti sono quasi immediati nel caso delle malattie cardiache (con il picco dopo un paio di giorni), più ritardati (in genere circa 5 giorni) nel caso di eventi cerebrovascolari, anche se sono stati recentemente descritti effetti immediati su un sottogruppo di malattie cerebrovascolari quale l'emorragia intracerebrale primaria (MORABITO *et al.*, 2011). Per le malattie respiratorie i tempi sono più lunghi, circa 10-12 giorni (Eurowinter Group, 1997; DONALDON and KEATINGE, 1997; HUYNEN *et al.*, 2001; ANALITIS *et al.*, 2008).

Nella Figura 1 è illustrata la relazione temporale tra mortalità e ondata di freddo.

Altre patologie che insorgono con maggior frequenza nel periodo invernale sono le otiti, le faringiti e le gastroenteriti.

Altri fenomeni meteorologici come precipitazioni (pioggia o neve) e presenza di ghiaccio o neve al suolo, possono associarsi al freddo e determinare importanti rischi per la salute.

Già circa 25 anni fa fu quantificato in più di 1200 il numero di decessi per coronaropatie negli USA durante o dopo bufere di neve (GLASS *et al.*, 1979) e recenti approfondimenti hanno dimostrato che l'esercizio fisico intenso durante abbondanti nevicate rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo rispetto alle sole condizioni di freddo (CHOWDHURY 2003, SEPILA *et al.* 2005, JANARDHANAN *et al.* 2010). Alcuni studi evidenziano un incremento di fratture agli arti e ferite al capo per cadute accidentali in presenza di ghiaccio o in relazione alle operazioni di spalatura della neve (PIPAS *et al.* 2002). Incremento di infarti miocardici è stato messo in evidenza in Emilia Romagna durante il freddo febbraio del 2012 (DI PASQUALE e COUSOUMBAS, 2012).

Inoltre, la presenza di neve o ghiaccio sul-

la rete stradale, ma anche semplicemente la presenza di asfalto bagnato, determinano un aumento del rischio di incidenti stradali fatali (EISENBERG 2004, EISENBERG e WARNER 2005).

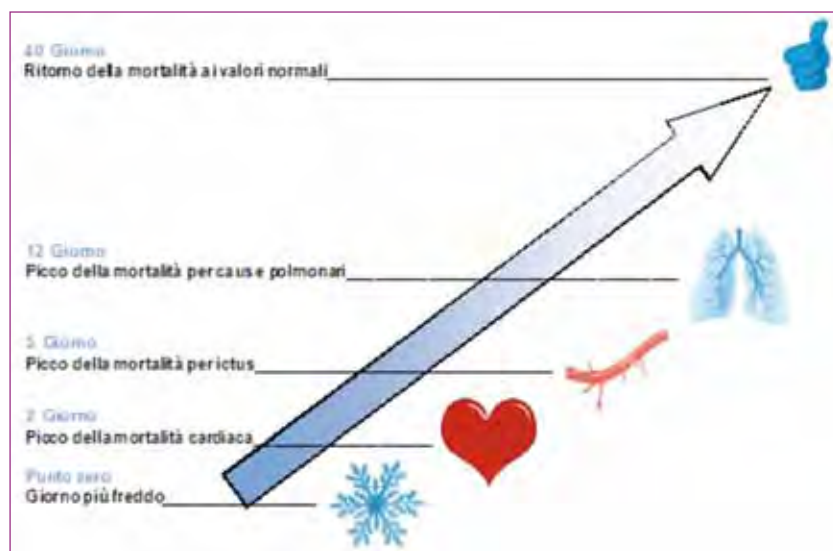
### SOGGETTI DA MONITORARE

Non tutta la popolazione è ugualmente suscettibile agli effetti negativi degli abbassamenti di temperatura. Le cause possono essere legate all'età, alle condizioni di salute, a fattori socio-economici e ambientali (isolamento sociale, condizioni abitative e lavorative) e all'adozione o meno di corretti comportamenti e stili di vita.

Nei **primi anni di vita dei bambini** e soprattutto **nei neonati** la minore tolleranza al freddo è legata alla presenza di un sistema di termoregolazione ancora immaturo oltre che a un elevato rapporto tra la superficie (da cui dipende la cessione del calore) e massa corporea (da cui ne dipende la produzione).

Negli **anziani** le cause di una maggiore vulnerabilità al freddo sono correlate a una ridotta termoregolazione, alla frequente presenza di patologie croniche, a un aumento della sensibilità al freddo e a una riduzione dell'attività fisica. Quest'ultima, in particolare, rappresenta un importante meccanismo per incrementare la produzione di calore endogeno, al fine di evitare un abbassamento della temperatura corporea interna.

Inoltre, tra gli anziani, è piuttosto comune (prevalenza stimata tra il 7 e il 27% nei soggetti con età superiore ai 65 anni secondo gli studi, AVILA-FUNES, 2008; CESARI 2006; SANTOS-EGGIMANN 2009; WEISS 2011) la condizione di fragilità, identificabile come "sindrome biologica caratterizzata da riduzione delle riserve e della resistenza agli stress e provocata dal declino cumulativo di più sistemi fisiologici" (L. FRIED, 2004). Vi concorrono fattori diversi, di natura biologica, clinica, relazionale e socio-ambientale; il suo impac-



**Figura 1** - Relazione temporale tra mortalità e ondata di freddo. Modificata da Department of Health (2010) 'Winter kills', in 2009 Annual Report of the Chief Medical Officer, 31-7.



A cura della  
Direzione Generale  
Diritti di cittadinanza  
e Coesione Sociale

REGIONE  
TOSCANA





A cura della  
Direzione Generale  
Diritti di cittadinanza  
e Coesione Sociale

REGIONE  
TOSCANA



to è condizionato dall'ambiente fisico, sociale e dalle situazioni che perturbano l'equilibrio della vita quotidiana.

Gli **anziani fragili** presentano condizioni eterogenee e instabili e un'aumentata vulnerabilità con tendenza a manifestazioni peggiorative dello stato di salute. BUCHNER (1992), identificando la fragilità come *riduzione della riserva fisiologica nei sistemi di controllo neurologico, nella performance fisica e nel metabolismo energetico*, chiarisce i meccanismi che fanno degli anziani fragili una categoria da monitorare nei casi di freddo intenso: la loro maggiore difficoltà di adattamento ai cambiamenti ambientali si traduce in un incremento del rischio di malattia e di disabilità. Come indicato nella raccomandazione 1A delle Linee Guida della Regione Toscana (2012), "La fragilità dell'anziano", "occorre pensare sempre che la persona di età superiore ai 75 anni possa essere un soggetto fragile". Il sospetto di condizione di fragilità può essere basato sull'osservazione e/o sulla narrazione della persona, raccogliendo le informazioni riguardanti lo stato di salute, con particolare riferimento alla motricità, alla funzione cognitiva, alle abitudini alimentari e di vita e alle funzioni sensoriali.

Particolarmente esposti alle criticità meteorologiche sono le persone identificate secondo il modello bio-psico-sociale della fragilità. Come rilevato dalle linee guida della Regione Toscana, fragili sono i soggetti caratterizzati da una condizione di vulnerabilità latente cui consegue un rischio crescente di disabilità o di morte, in presenza di malattie e/o di situazioni socio-ambientali stressanti. La loro condizione, caratterizzata dal sovrapporsi di problemi sociali e sanitari, è tale da richiedere una valutazione multidimensionale.

In questo contesto è sottolineata la stretta relazione tra adesione alle raccomandazioni e collaborazione tra persona fragile e medico di medicina generale (MALY, 2002).

Particolare attenzione va dedicata alle **persone con deficit cognitivo e/o disturbi psichici** le quali possono non essere in grado di organizzarsi in modo tempestivo e adeguato al cambiamento della temperatura o di comunicare il disagio legato al freddo improvviso. In soggetti affetti da deficit cognitivo, secondo la teoria dei bisogni non soddisfatti (Cohen-Mansfield, 1998), uno stato di agitazione psicom-

torica può celare una incapacità a manifestare una sensazione di freddo. Questa categoria di persone può essere inoltre in trattamento con farmaci che possono provocare o aumentare il rischio di ipotermia<sup>1</sup>.

A prescindere dall'età, tutti i soggetti che presentano **patologie**, tra cui malattie cardio-cerebrovascolari, respiratorie croniche, disordini endocrini e diabete hanno un aumentato rischio di complicanze, anche mortali, se esposti al freddo intenso.

A rischio di eventi avversi sono anche gli appartenenti a diverse **categorie svantaggiate** come i senza fissa dimora, gli alcolisti o coloro che versano in gravi situazioni di povertà. Esiste pertanto un'ampia gamma di persone, con situazioni e caratteristiche diverse, con molteplici bisogni che necessitano di attenzione ed eventuali servizi nel caso di importanti abbassamenti della temperatura esterna.

### **Specifici problemi nei contesti di degenza e a domicilio**

Nei reparti ospedalieri possono insorgere specifici problemi legati al freddo.

È opportuno ricordare come, nel caso di trasfusioni a bassa temperatura, l'emoglobina "fredda" non possa rilasciare ossigeno ai tessuti così velocemente come in normotermia e come questa condizione possa essere particolarmente dannosa per un paziente ipoteso, in shock, traumatizzato o con anemia da qualsiasi causa.

Una coagulopatia da consumo (C.I.D.) può essere indotta dall'ipotermia, favorendo quindi o peggiorando eventi patologici emorragici.

Un disturbo comportamentale e uno stato letargico possono celare un'ipotermia.

Gli stessi interventi attuati in situazioni di disidratazione e malnutrizione, quali l'infusione di liquidi per via endovenosa, si accompagnano a un abbassamento della temperatura corporea: l'infusione di liquidi a 20°C determina la perdita di un grado centigrado per ogni tre litri infusi.

Queste considerazioni di ordine medico sono a supporto della necessità di rilevare la temperatura corporea anche in condizioni di apparente normalità. Interventi come l'applicazione delle coperte cosiddette "metalline" e il tenere i fluidi per infusione in borse riscaldate sono azioni non solo semplici ma anche raccomandabili. Queste pratiche permettono un aumento di temperatura da 0,3°C a 2°C/h.

<sup>1</sup> I neurolettici, i barbiturici e le benzodiazepine possono aggravare l'ipotermia alterando la termoregolazione centrale; mentre certi antidepressivi e tutti i vasodilatatori peggiorano l'ipotermia alterando la termoregolazione periferica, in quanto limitano la risposta vasocostrittiva.

Alcuni neurolettici possono indurre direttamente l'ipotermia.

Il freddo, inoltre, riduce l'assorbimento dei principi attivi somministrati per via transdermica o sottocutanea, sedativi e benzodiazepine, invece, possono indirettamente aggravare gli effetti delle basse temperature riducendo la vigilanza rispetto alla sensazione di freddo.

Fonte GRAND FROID ET MÉDICAMENTS, Afssaps. 17 dicembre 2009.

È evidente come il rilevamento della temperatura corporea sia una procedura semplice e raccomandabile anche nelle RSA dove gli ospiti sono spesso non autosufficienti (RAPHAEL, 1995; GLOTH, 1995; PAYETTE, 1999; ROCKWOOD, 2000; ROUBENOFF, 2000; WIELAND, 2000).

In questi setting assistenziali è importante, oltre al quotidiano controllo della temperatura corporea, porre attenzione all'apporto calorico e favorire la mobilitazione attiva e passiva. Nelle persone allettate, particolare attenzione deve essere posta alla cura del comfort ambientale anche durante l'igiene personale e la pulizia della stanza.

A domicilio i disturbi mentali e il deterioramento delle capacità cognitive sono un importante fattore di rischio di ipotermia perché possono determinare una sottovalutazione dei rischi legati al freddo.

L'ipotermia è una condizione estremamente pericolosa perché i sintomi compaiono progressivamente, in modo tale che, sia chi ne è colpito sia i familiari, non riescono a individuarli precocemente. È bene poter riconoscere tempestivamente i primi segnali di ipotermia: difficoltà nell'eloquio e di deambulazione, confusione mentale, sensazione di progressivo intorpidimento fino alla compromissione della vigilanza e della coscienza.

Le patologie osteoarticolari, per la componente dolorosa che le accompagna soprattutto durante i periodi invernali, possono favorire

l'immobilità, l'isolamento e aumentare il rischio di ipotermia.

## PREVENZIONE ED ALLERTA

*Omissis...*

### **Sistema di allerta da freddo offerto dal CIBIC per la Regione Toscana**

Il Centro Interdipartimentale di Bioclimatologia dell'Università degli Studi di Firenze svolge ormai da alcuni anni un ruolo particolarmente attivo nella prevenzione degli effetti delle ondate di freddo durante il periodo invernale su tutta la Toscana. Il territorio toscano è stato suddiviso in 20 aree omogenee da un punto di vista bioclimatico e, quotidianamente, si fanno previsioni biometeorologiche dettagliate per ciascuna area che sono successivamente inviate a tutti i distretti socio-sanitari della Regione (Figura 2). Durante il periodo invernale, così come per quello estivo, sono emessi avvisi di criticità in caso di superamento di determinate soglie di temperature minime e massime percepite, calcolate attraverso l'applicazione di uno dei principali indici biometeorologici esistenti, che tiene in considerazione anche l'effetto dell'umidità dell'aria e del vento. In particolare i valori minimi percepiti devono essere inferiori a  $-5^{\circ}\text{C}$  mentre le massime non devono superare i  $5^{\circ}\text{C}$ . Il superamento di entrambe le soglie determina la segnalazione di rischio che può assumere due



A cura della  
Direzione Generale  
Diritti di cittadinanza  
e Coesione Sociale

REGIONE  
TOSCANA



Ambito Aziendale Azienda USL 10 di Firenze					
Zona socio sanitaria Mugello					
Area Climatica Mugello					
Bollettino valido per i comuni Barberino del Mugello, Borgo San Lorenzo, Dicomano, San Godenzo, San Piero a Sieve, Scarperia, Vicchio					
Data emissione 15/11/2013					
<b>LIVELLO DI RISCHIO PER CALDO E FREDDO</b>					
<b>Legenda</b>	25/01/2013	26/01/2013	27/01/2013	28/01/2013	29/01/2013
	ATTENZIONE FREDDO	ALLARME FREDDO	ATTENZIONE FREDDO	ATTENZIONE FREDDO	NESSUN RISCHIO
<b>CONDIZIONI TERMICHE PREVISTE</b>					
<b>Data</b>	15/11/2013		16/11/2013		
T. apparente massima prevista ( $^{\circ}\text{C}$ )	14		14		
T. apparente massima prevista alle ore	12.00		16.00		
Numero di ore con disagio da caldo	0		0		
Presenza di disagio notturno da caldo	NO		NO		
Giorni critici da caldo consecutivi	0		0		
T. apparente minima prevista ( $^{\circ}\text{C}$ )	12		11		
T. apparente minima prevista alle ore	2.00		7.00		
Numero di ore con disagio da freddo	0		0		
Presenza di disagio diurno da freddo	NO		NO		
Giorni critici da freddo consecutivi	0		0		
<b>CONDIZIONI BIOMETEOROLOGICHE RILEVANTI PREVISTE PER DOMANI</b>					
16/11/2013					
Freddo e secco: possibile riattivazione della sintomatologia nei soggetti asmatici. Temperatura apparente molto bassa durante tutta la giornata: limitare l'attività all'aperto. Ghiaccio per tutta la giornata: rischio di cadute.					

**Figura 2** - Bollettino biometeorologico emesso dal CIBIC durante il periodo invernale.



A cura della  
Direzione Generale  
Diritti di cittadinanza  
e Coesione Sociale

REGIONE  
TOSCANA



livelli: attenzione o allarme. Come per gli avvisi da caldo, anche nel periodo invernale, dal terzo al quinto giorno di previsione, in caso di criticità, è sempre indicato il livello di attenzione, a causa della minore affidabilità previsionale. In aggiunta sono segnalate una serie di informazioni relative a condizioni biometeorologiche che possono avere un impatto sulla salute, favorendo cefalea tensiva, infezioni dell'apparato respiratorio, alterazioni del tono dell'umore, dolori articolari. Per ciascuna località sono inoltre segnalate eventuali limitazioni allo svolgimento di attività all'aperto causate dalla presenza di temperature particolarmente basse, presenza di vento, pioggia, neve o ghiaccio. In aggiunta, in base alle temperature previste, è consigliato l'orario di accensione dell'impianto di riscaldamento e il numero di ore di utilizzo.

### CONSIGLI E PRECAUZIONI

Si suggeriscono i più elementari comportamenti opportuni a evitare i rischi di una ondata di freddo:

#### **In casa**

- Valori ottimali del microclima domestico: Temperatura ambiente 19-22°C e umidità dell'aria 40-50%.
- Regolare la temperatura degli ambienti, curando anche l'umidificazione. L'aria troppo secca rappresenta un'insidia per la salute. Opportuno evitare gli "spifferi" usando materiale isolante. Aerare correttamente i locali.
- Verificare lo stato dell'impianto di riscaldamento (tiraggio caldaie, pulitura canne fumarie, ecc.); l'intossicazione da monossido di carbonio è assai frequente e può avere gravi conseguenze; non vanno trascurati la comparsa di una sonnolenza persistente, eventualmente associata a vertigini, cefalea, nausea, diarrea e vomito.
- Soprattutto per persone anziane e disabili è opportuno fare preventivamente scorte alimentari e avere una quantità sufficiente di medicinali disponibili.
- Nel caso di persone fragili sole, è opportuno mantenere contatti frequenti con familiari e amici.

#### **Abbigliamento fuori casa**

- Coprirsi in maniera adeguata quando si passa da un ambiente riscaldato a uno freddo e viceversa.
- Indossare sempre soprabito, sciarpa, guanti e cappello, scarpe impermeabili e anti-sdrucchiolo.
- Usare eventuali protettori per le labbra e creme idratanti.
- È consigliabile uscire nelle ore meno fredde della giornata.
- Nel caso di abbondanti precipitazioni ne-

vose, oltre alla difficoltà della deambulazione, l'esperienza di precedenti eventi, sottolinea il rischio della caduta di rami di albero, di neve congelata o di vere e proprie stalattiti di ghiaccio.

#### **Alimentazione**

- Bere abbondantemente, preferibilmente bevande calde (the, tisane) o anche semplici spremute di arancio.
- Evitare bevande alcoliche in quanto causano dispersione di calore e abbassamento della pressione arteriosa.
- Viste le aumentate richieste metaboliche che il freddo richiede, assumere frequenti pasti e bevande calde integrando la dieta con cibi ricchi di vitamine (verdura, frutta). Adatti possono essere la pasta con legumi o la pasta con verdure. La carne e il pesce per il giusto apporto di proteine. Per una supplementazione calorica, possono essere utili miele e cacao.

#### **In auto**

- Informarsi della viabilità prima di partire.
- Assicurarsi che la vettura sia in perfette condizioni (gomme termiche e/o catene da neve).
- Nel caso di lunghi viaggi, portare con sé alimenti, bevande calde (thè o caffè) e acqua a sufficienza.
- Tenere conto della ridotta visibilità nel caso di condizioni meteorologiche avverse.
- È opportuno essere muniti di metalline, ovvero coperte che agiscono per rifrazione e impediscono ogni ulteriore dispersione di calore.

#### **Farmaci**

- Fare attenzione alla modalità di conservazione per farmaci che riportino la dicitura "non refrigerare", "non congelare", in quanto il principio attivo con l'esposizione al freddo potrebbe degradarsi.
- Alcuni farmaci possono interagire con i meccanismi con cui l'organismo si adatta al freddo. È questa una situazione di rischio in quanto contrasta il meccanismo di termoregolazione, anche farmaci che alterano lo stato di vigilanza possono diminuire la capacità di proteggersi dal freddo. In particolare:
  - i neurolettici possono alterare il meccanismo di termoregolazione centrale;
  - i farmaci per l'ipotiroidismo possono contrastare il necessario aumento del metabolismo durante l'esposizione al freddo;
  - i farmaci usati per le patologie cardiovascolari e l'ipertensione possono ugualmente interferire con i meccanismi di termoregolazione.

#### **LE AZIONI**

*Omissis...*

# I tassi di mortalità infantile in Italia tra i più bassi del mondo

In Italia nel 1887 morivano circa 223.000 bambini entro l'anno di vita e circa 176.000 tra 1 e 5 anni. Questi numeri drammatici si sono ridotti nel 2011 rispettivamente a 1774 e 310.

Per quanto riguarda il dato toscano, il tasso di mortalità nel primo mese di vita (anni 1999 – 2009 per 1.000 nati vivi) è sceso da 2,9 a 1,9, permettendo alla nostra Regione di guadagnare una posizione di tutto rispetto nel panorama nazionale.

Pubblichiamo alcune tabelle che illustrano questi dati epidemiologici certamente interessanti.



A cura della  
Direzione Generale  
Diritti di cittadinanza  
e Coesione Sociale

REGIONE  
TOSCANA

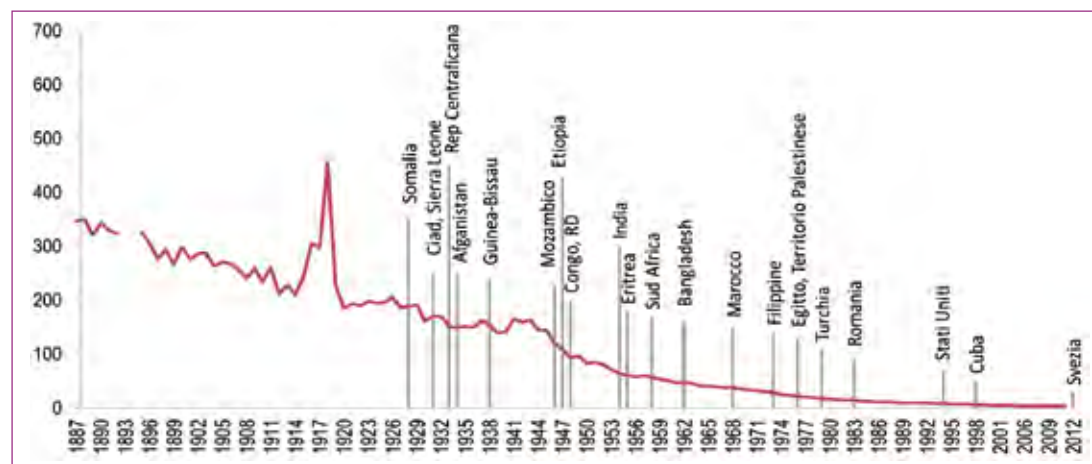


## Tasso di mortalità infantile per regione

Anni 1999-2009 (per 1.000 nati vivi)

REGIONI RIPARTIZIONI GEOGRAFICHE	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Piemonte	4,8	3,4	3,7	3,4	3,4	2,6	2,9	3,5	2,8	2,9	2,5
Valle d'Aosta/Vallée d'Aoste	2,7	4,3	3,6	6,3	6,1	2,5	3,9	0,8	3,3	6,2	1,5
Liguria	3,5	4,5	4,5	3,5	3,3	2,7	2,6	3,2	3,6	2,8	2,7
Lombardia	3,7	3,5	3,9	3,2	3,4	2,8	3,3	2,6	3,0	2,7	3,1
Trentino-Alto Adige/Südtirol	4,5	3,0	2,4	4,0	3,7	3,5	3,1	3,6	2,8	2,6	2,6
Bolzano/Bozen	5,0	2,6	2,7	4,2	3,6	3,5	3,7	4,3	4,2	2,8	3,1
Trento	4,0	3,5	2,0	3,8	3,8	3,5	2,5	2,9	1,4	2,2	2,1
Veneto	3,8	3,1	2,5	3,3	2,8	2,7	2,8	2,8	2,9	2,8	2,9
Friuli-Venezia Giulia	1,8	2,5	3,7	2,2	2,5	1,8	3,7	2,4	1,5	2,1	2,9
Emilia-Romagna	4,0	3,6	3,7	3,5	3,2	3,7	3,5	3,2	2,7	3,4	3,0
Toscana	4,0	3,5	3,3	2,0	2,4	3,7	2,6	2,9	2,6	2,6	2,6
Umbria	5,3	4,3	3,0	2,1	4,4	3,3	3,1	3,0	2,8	3,0	2,7
Marche	5,3	3,2	4,3	4,0	3,0	2,5	3,1	3,4	2,7	2,5	4,0
Lazio	4,7	5,3	5,0	4,7	4,1	3,8	4,2	3,9	3,6	3,6	3,6
Abruzzo	5,2	4,0	5,0	4,1	3,4	4,7	3,4	3,9	4,5	5,2	3,9
Molise	4,0	6,1	5,9	2,3	2,7	4,3	2,0	2,1	2,8	4,0	3,8
Campania	5,7	5,0	5,5	4,7	4,1	4,6	4,3	4,2	4,1	3,9	4,2
Puglia	6,3	5,8	5,7	5,7	4,9	5,1	4,6	4,0	4,0	3,7	3,9
Basilicata	8,3	4,1	5,0	7,0	3,8	4,5	4,7	3,4	0,2	5,3	4,0
Calabria	5,5	6,1	6,0	5,0	5,2	5,4	5,4	5,5	4,9	4,1	4,3
Sicilia	7,0	6,1	6,4	6,7	5,2	4,9	5,1	4,1	4,3	4,5	4,9
Sardegna	4,6	4,1	4,0	3,7	3,1	3,6	2,6	3,2	3,0	3,0	3,3
Nord-ovest	3,9	3,5	3,9	3,3	3,4	2,7	3,1	2,9	3,0	2,8	2,9
Nord-est	3,8	3,2	3,0	3,3	3,0	3,1	3,2	3,0	2,7	3,0	2,9
Centro	4,6	4,4	4,2	3,5	3,5	3,6	3,5	3,5	3,1	3,1	3,3
Centro-Nord	4,1	3,7	3,7	3,4	3,3	3,1	3,3	3,1	2,9	2,9	3,0
Mezzogiorno	6,1	5,4	5,7	5,3	4,5	4,8	4,5	4,1	4,1	4,1	4,2
Italia	4,9	4,4	4,5	4,2	3,8	3,7	3,7	3,5	3,3	3,3	3,4

Fonte: Istat, Rilevazione sui decessi e le cause di morte; Health for All Italia.



Tasso di mortalità sotto i 5 anni in Italia dal 1887 al 2011 e posizionamento di alcuni Paesi sulla base del loro tasso nel 2010. (a) decessi per 1000 nati vivi.

(a) Fonte dei tassi di mortalità dei Paesi: Child Mortality Report 2011, Unicef - OMS.

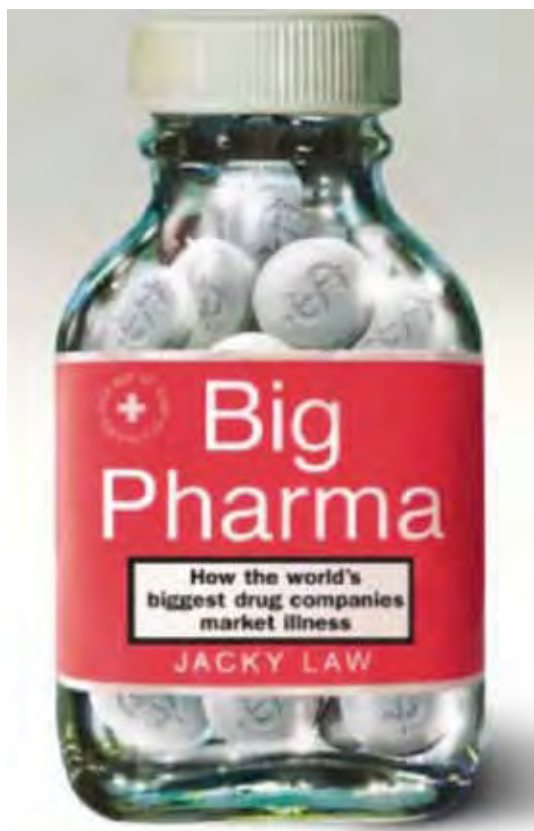


Vieri Lastrucci, medico specializzando iscritto al quarto anno di specializzazione di Igiene e Medicina preventiva dell'Università degli Studi di Firenze. Sta svolgendo attività formativa presso il Centro di Salute Globale della Regione Toscana, dove si occupa principalmente di Cooperazione Sanitaria Internazionale e Salute della popolazione migrante.

VIERI LASTRUCCI

# India Vs Big Pharma

## Accesso ai farmaci, proprietà intellettuale e diritti sui brevetti



L'India è uno dei principali produttori di versioni generiche a basso costo dei farmaci, che vengono utilizzati in tutto il mondo. Dal 2005 ha adottato le regole del commercio internazionale e nel paese la legislazione è molto severa su quello che deve o meno essere brevettato. Definisce, ad esempio, criteri piuttosto restrittivi per brevettare nuove versioni di farmaci già esistenti. Regole che vengono contestate dalle multinazionali come Roche, Novartis e Bayer.

Uno dei "trucchi" più diffusi da parte delle aziende farmaceutiche è quello di "revisionare" un prodotto già noto da tempo cambiandone solo lievemente le caratteristiche. Gli effetti e la validità restano praticamente identici ma quella piccola modifica, avendo valore giuridico, permette alle aziende farmaceutiche di spacciare per "innovativi", dei farmaci che in realtà esistono da tempo. Innovando molto poco (o nulla) riescono così a prolungare i benefici del brevetto.

Lunedì 1 Aprile 2013, dopo una battaglia legale durata sette anni, la Corte Suprema Indiana con una sentenza da molti definita storica, ha respinto il ricorso del colosso farmaceutico svizzero Novartis per il riconoscimento del brevetto di una forma modificata del farmaco oncologico Imatinib mesilato (commercializzato con il nome Glivec).<sup>1,2</sup>

La conseguenza immediata è stata che il generico già in commercio da alcuni anni, è rimasto sul mercato a un prezzo di 175 dollari al mese a fronte dei 2600 dollari del Glivec. Ma questa sentenza porta con sé conseguenze potenzialmente più ampie, infatti potrebbe stabilire un importante precedente anche per prossime dispute sulla proprietà intellettuale e rappresentare un deterrente per futuri abusi da parte dell'industria farmaceutica. In definitiva potrebbe modificare l'accesso al farmaco e realmente fare la differenza per milioni di persone in tutto il mondo.<sup>2</sup>

Un esempio recente della portata della sentenza Glivec è la vicenda sul farmaco Herceptin. Herceptin (Trastuzumab) è uno dei trattamenti più efficaci per una forma aggressiva di cancro al seno. Ma in India (come in molti altri paesi), solo una piccola parte delle donne che ne hanno bisogno possono permetterselo, visto il costo di 18.000\$ per ciclo di trattamento. Il governo indiano lo scorso anno ha minacciato di consentire la produzione di versioni di Herceptin generiche e meno costose. Il suo creatore, la casa farmaceutica svizzera Roche, dopo una iniziale resistenza, quest'anno ha abbandonato la richiesta per un brevetto secondario, principalmente perché consapevole di perdere il ricorso legale nei tribunali indiani. Questa decisione di Roche ha avuto un impatto rapido sul mercato: il mese scorso, Biocon, un produttore farmaceutico indiano, ha annunciato di aver ottenuto l'approvazione per un generico meno costoso del farmaco, che la società prevede di iniziare a vendere all'inizio del prossimo anno.<sup>3</sup>

Oltre alla tutela della crescente industria locale di generici, i contenziosi su Herceptin e altri farmaci anti-cancro, fanno parte di una fase nuova e critica della lotta per rendere i farmaci a prezzi accessibili per le persone più povere del mondo. Lotta che cominciò in maniera struttu-

rata più di un decennio fa, con il successo della campagna per rendere i farmaci per l'AIDS accessibili a milioni di africani.

“Il cancro è la prossima edizione di HIV/AIDS, e la lotta è appena cominciata”, ha detto Shamnad Basheer, professore di diritto presso West Bengal National University of Juridical Sciences a Calcutta.

I dirigenti dell'industria farmaceutica internazionale, sempre più interessata dalla vendita dei farmaci nei mercati emergenti come India, Cina e Brasile, sostengono che gli sforzi dell'India per scavalcare i brevetti minacciano il sistema globale per la scoperta di nuove cure e allo stesso tempo non portano a sostanziali miglioramenti sugli outcomes di salute visti i problemi che l'attuale sistema indiano ha per la cura del cancro in termini di diagnosi precoce, accesso alla chirurgia e radioterapia (ponendo così l'attenzione sulla necessità di una riorganizzazione del sistema prima dell'accessibilità ai farmaci).

Simili argomentazioni furono fatte dall'industria farmaceutica e dal governo degli Stati Uniti mentre cercavano di proteggere i brevetti sui farmaci contro l'AIDS per gran parte degli anni '90. Posizione di cui l'ex presidente Bill Clinton non ha mai smesso di rammaricarsi pubblicamente.

L'India ha già dichiarato come brevetti non validi quelli che proteggono le vendite esclusive di Gleevec della Novartis, Sutent della Pfizer e Tarceva della Roche, tutti farmaci anti-cancro. Inoltre, lo scorso anno il governo pur dichiarando valido il brevetto che protegge Nexavar della Bayer (farmaco anti-tumorale) comunque lo scavalcava vista la proposta da parte di una compagnia farmaceutica di generici di abbassare il prezzo da 4.500 \$ a circa 140 \$ al mese di trattamento.

Ognuno di questi passaggi è stato accolto con plauso in India e profonda disapprovazione da parte dei gruppi di imprese, legislatori e produttori di farmaci negli Stati Uniti.

Un comitato del governo indiano presto dovrebbe annunciare l'inizio di un processo formale di accantonamento di brevetti su più di 15 farmaci, secondo quanto riferito da un membro del comitato.

Per le aziende farmaceutiche, l'aspetto più preoccupante degli sforzi dell'India per abbas-

sare i prezzi dei farmaci è che altri paesi stanno cominciando a seguire il suo esempio. Sia l'Indonesia che le Filippine hanno recentemente adottato leggi sui brevetti simili al modello indiano così come si sta prospettando in Brasile e in Colombia.<sup>4</sup>

“Una delle preoccupazioni dell'industria farmaceutica non è solo quello che l'India sta facendo in India, ma ci rendiamo conto che tutto il mondo sta guardando l'India”, ha detto Amy Hariani della US-India Business Council, affiliata alla Camera di Commercio degli Stati Uniti.

Anche i pazienti assicurati negli Stati Uniti potrebbero chiedersi perché stanno spendendo migliaia di dollari di co-pagamenti per questi farmaci che in India costano molto meno. “Perché dovremmo dare via Herceptin in India e Cina quando abbiamo donne assicurate negli Stati Uniti che non possono nemmeno permettersi il co-payment?” chiede il dottor Peter Bach, un esperto di prezzo del farmaco del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. “Nessuno ha fatto domande sui farmaci per l'AIDS in Africa. Ma con i farmaci oncologici, la gente si chiederà, ed è questo che spaventa l'industria farmaceutica”.

L'industria della farmaco è stata un contribuente importante alla campagna di Obama e un sostenitore fondamentale del suo programma di assistenza sanitaria. Ma i consiglieri di Obama sperano di evitare gli errori dell'amministrazione Clinton, che è stata duramente criticata dagli attivisti AIDS per la sua posizione iniziale contro la fornitura di farmaci antiretrovirali generici in Africa. Per l'amministrazione Obama la contesa tra diritti sui brevetti e l'accesso ai farmaci è un campo minato da cui sarà difficile uscire.<sup>4</sup>

## Bibliografia

(1) Arie S. Indian Supreme Court rejects Novartis's appeal on drug patent. *BMJ* 2013; 346: f2099.

(2) Alice Fabbri e Cristiano Alicino. Il caso Glivec. Davide contro Golia. *India vs Novartis*. Saluteinternazionale.info.

(3) Matthew Limb. Roche's decision to drop Herceptin patent in India opens way for generics. *BMJ* 2013; 347.

(4) Gardiner Harris. India's Efforts to Aid Poor Worry Drug Makers. *New York Times*, December 29 2013.

TM

## BACHECA

Si ricorda che numerosi annunci sono consultabili sul sito dell'Ordine: [www.ordine-medici-firenze.it](http://www.ordine-medici-firenze.it) pagina Servizi online - BACHECA già suddivisi nelle seguenti categorie: **Affitti, Cessione attività, Collaborazioni tra medici, Sostituti medici, Offerte lavoro, Offerte strumenti, Sostituzioni odontoiatri, Personale offresi, Personale non medico cercai**. I colleghi hanno spontaneamente fornito i loro recapiti telefonici ed e-mail per questa pubblicazione.



## LETTI PER VOI

**La pennichella**

SAVERIO MACRÌ

Gli operai americani hanno 20' di intervallo, quelli italiani un'ora. Chi avrà ragione? Produrre di più o subire minori stress? È la domanda cui tenta di rispondere Saverio Macrì con un suo recente piccolo testo, pubblicato ad Arezzo, dedicato alla "Pennichella". Saverio ha condotto una vita attivissima e ora si gode un meritato riposo in cui può dedicarsi a queste peripezie intellettuali, tra scientifiche e letterarie, anche perché non ha mai rinunciato al riposo pomeridiano. Il risultato di questo suo excursus è piacevole e anche istruttivo. Comunque, pennichella o no, pranzare con leggerezza, prendere la vita con maggior calma e staccarsi ogni tanto dall'eccessivo impegno lavorativo, rappresenta una buona ricetta per vivere meglio e più a lungo. In sintesi è il consiglio dell'autore.

*Antonio Panti***Transgenerazionalità e psicoterapie**

CORRADO BOGLIOLO

*Franco Angeli editore*

L'editore Franco Angeli pubblica l'ultima fatica di Corrado Bogliolo, psichiatra e psicoterapeuta fiorentino, che ha coordinato un numeroso gruppo di esperti per affrontare questo interessante tema. Esiste una sorta di psiche collettiva nelle famiglie che si tramanda da una generazione all'altra e influenza il comportamento dei singoli componenti? E come lo si può dimostrare? E, più che altro, come utilizzare queste potenti forze psichiche nella dinamica del rapporto terapeutico? Le risposte fornite fanno sì che, nel complesso, ne esca un testo ben organizzato e chiaro, corredato da alcuni casi clinici e da storie tratte dalla letteratura e dal cinema. In tempi di epigenetica e di rivalutazione del ruolo del fenotipo è affascinante il tentativo di dimostrare la trasmissione di elementi psichici al di là e al di fuori dell'eredità genetica. Eppure è esperienza comune che esistono legami, miti, strutture di pensiero transgenerazionali nell'ambito di gruppi familiari, aspettative che rispondono a storici successi o fallimenti di chi ci ha preceduto al mondo e che incidono sulla nostra vita. Gli antenati non sono un totem ma una presenza viva e attiva.

*Antonio Panti***ORDINE DI FIRENZE****E-mail:**

presidenza@ordine-medici-firenze.it - informazioni@ordine-medici-firenze.it  
 amministrazione@ordine-medici-firenze.it - toscanamedica@ordine-medici-firenze.it  
 relazioniesterne@ordine-medici-firenze.it

**Orario di apertura al pubblico:**

MATTINA: dal lunedì al venerdì dalle ore 8 alle ore 12,30  
 POMERIGGIO: lunedì e mercoledì dalle ore 15,30 alle ore 18,45

**Rilascio certificati di iscrizione:**

UFFICI: in orario di apertura al pubblico - INTERNET: sul sito dell'Ordine - TELEFONO: 055 496 522

**Tassa annuale di iscrizione:**

bollettino postale, delega bancaria (RID) o carta di credito tramite il sito <http://www.italriscossioni.it>  
 (POS virtuale fornito da Banca Monte dei Paschi di Siena)

**Cambio di indirizzo:**

comunicare tempestivamente ogni variazione della residenza anagrafica o del domicilio, specificando chiaramente presso quale indirizzo si desidera ricevere la corrispondenza

**Commissione Odontoiatri:**

il lunedì dalle ore 17 alle ore 18,45

**Consulenze e informazioni:**

CONSULTAZIONE ALBI PROFESSIONALI sito Internet dell'Ordine  
 AMMI - e-mail: [ammifirenze@virgilio.it](mailto:ammifirenze@virgilio.it) - sito: [ammifirenze.altervista.org](http://ammifirenze.altervista.org)  
 FEDERSPEV - 1° mercoledì del mese dalle ore 10 alle ore 11,30

**Newsletter:**

tutti i giovedì agli utenti registrati sul sito Internet dell'Ordine

~ ~ ~

**Info: Via Giulio Cesare Vanini 15 - 50129 Firenze - Tel. 055 496 522 - Fax 055 481 045**  
**Sito Internet: [www.ordine-medici-firenze.it](http://www.ordine-medici-firenze.it)**

## LETTI PER VOI

**Aldo Pagni, medico umanista**

ANNARITA FRULLINI, MAURIZIO MORI

*Edizioni Health Communication, dicembre 2013*

Che dire di Aldo Pagni, dopo averlo conosciuto ed averne apprezzato nel tempo doti umane e professionali? Poi, quando compie 80 anni ed esce la sua prima biografia da vivo, si scopre che la biografia va moltiplicata per 38, ovvero per il numero dei biografi che, fra colleghi, amici e parenti, hanno dato il loro contributo per presentarci la loro esperienza e il personale punto di vista... Aldo è una sorta di caleidoscopio che presenta tante realtà complementari, variamente colorate e sinergicamente confluenti.

Non credo sia facile per nessuno parlare di un collega come Pagni, perché all'ammirazione e alla stima potrebbero facilmente aggiungersi facili adulazioni che normalmente non compaiono nelle biografie, ma che possono essere anche di chi vi abbia collaborato strettamente.

Questo *"Aldo Pagni, medico umanista"*, mi pare voglia dare al lettore, dopo aver esaminato il ritratto e il pensiero dell'uomo e del medico, la possibilità di verificare se le proprie considerazioni collimino o meno con quelle dei suoi testimoni di vita. Ed è forse qui che emerge il personaggio: al di là di possibili e giustificabili divergenze di opinione, Aldo Pagni lascia nella mente di chi lo considera, un nucleo comune su cui la maggioranza pare essere comunque d'accordo.

La vasta cultura espressa sempre con un eloquio fluido e attraente, la visione chiara (pragmatica, ma anche – e per fortuna – un po' idealistica) della politica del medico, l'adesione onesta e ferma alla deontologia professionale (che deve evolversi con il mutare dei tempi e delle necessità, combattendo sempre ogni forma di ciarlataneria), l'irrinunciabile aggiornamento professionale (cui come medico riesce ad allinearsi anche nell'era delle folli velocità e dei continui mutamenti), sono sempre stati la carta d'identità di un uomo che ha rappresentato un punto di riferimento della medicina italiana da oltre cinquant'anni, anche per la sua versatilità e poliedricità di interessi.

Un libro da consigliare ai medici più anziani, per ricordare il complesso percorso di un amico e collega? Certo, ma mi sentirei di proporlo soprattutto all'attenzione dei colleghi più giovani, a quelli che non l'hanno conosciuto, per provare a capire, all'inizio di una carriera ancora da disegnare, le linee maestre di un percorso professionale che non può fossilizzarsi su una decina di anni di studio (fra laurea e specializzazione), ma che ogni giorno presenta novità frenetiche, visioni più capillari della medicina, frontiere più ostiche e inaspettate da superare.

La risposta di un medico "umanista" come Aldo Pagni può rappresentare una conferma degli obiettivi deontologici della professione di medico.

Bruno Rimoldi

**La salute di genere in Toscana**

AUTORI VARI

*Documenti dell'Agencia Regionale di Sanità della Toscana*

A dire il vero fino a qualche decennio or sono nei libri di medicina si descrivevano le malattie proprie degli uomini o delle donne, le diversità e lo sviluppo dei due sessi insieme alle prime conoscenze sulla genetica, ma la descrizione clinica e la terapia della quasi totalità dei quadri morbosi era del tutto indifferenziata. In pochi anni le conoscenze scientifiche sono aumentate in modo esponenziale e, con quelle, la consapevolezza che, al di là dei sessi o, meglio, del continuum della sessualità umana, fosse assai più appropriato parlare di identità di genere e approfondire bene le conseguenze che tale diversità apportava nelle conoscenze e nella prassi della medicina e nella costruzione del "sistema salute".

Il libro è disponibile presso l'Agencia stessa ed è frutto della collaborazione di un numeroso e preparatissimo gruppo di esperti, curato e pubblicato dalla Agencia Regionale per la Sanità, e nasce dall'intuizione di alcune studiose toscane che hanno costituito una commissione di lavoro, coordinata dalla collega Annamaria Celesti, ginecologa, che ha convinto l'Assessore al Diritto alla Salute della Regione Toscana a inserire nel Piano Sanitario Regionale le problematiche di genere quale momento qualificante dell'assistenza nella nostra Regione.

Tutto ciò è importante, non soltanto sul piano clinico o della prevenzione ma, e più che altro, sul piano scientifico. Questo stimolo dovrà rendere i medici e tutti i professionisti della sanità consapevoli delle problematiche di genere legate all'uso dei farmaci e, di conseguenza, la ricerca dovrà sempre più essere attenta a tali differenze. Infatti, finora la sperimentazione sull'uomo si è svolta prevalentemente sul soggetto maschio, di fatto distorcendo le conoscenze sulle reali azioni dei farmaci quando somministrati senza tener conto delle differenze di genere.

In conclusione questa iniziativa, resa possibile dall'impegno scientifico e politico di un gruppo di professioniste, rappresenta un concreto esempio di pari opportunità. Non si tratta soltanto di affermazioni teoriche, bensì di traduzioni pratiche delle conoscenze scientifiche più moderne. In tal modo si è posto il servizio sanitario toscano nelle condizioni più idonee per rispondere alle esigenze sanitarie dei differenti generi. Il testo è qualcosa di più di un documento sulla salute di genere. In realtà è una breve ma completa sintesi sulle conoscenze scientifiche attuali sui diversi comportamenti dei generi e quindi sull'incidenza di questi sulla salute e sulla malattia, dal punto di vista epidemiologico e medico. In tal modo il testo si presenta come uno strumento utile a tutti i professionisti della sanità del nostro paese.

Antonio Panti

## Medici nati nel 1949: attenzione alla pensione!

Per tanti anni è stata una tradizione consolidata per i medici e cioè che al compimento dei 65 anni di età si poteva chiedere la pensione ENPAM del fondo generale quota A (quella di base per intenderci). Ma dopo la riforma Fornero anche l'ENPAM è stata costretta a rivedere il requisito minimo dell'età per il pensionamento di vecchiaia che già nel 2013 era 65 anni e 6 mesi e che aumenterà progressivamente di 6 mesi ogni anno fino ad arrivare, dal 2018 in poi, ai 68 anni di età.

Per quest'anno la novità del Regolamento dell'ENPAM riguarda da vicino i medici e gli odontoiatri che sono nati nel 1949 e che compiono quindi i 65 anni nel 2014.

Nel frattempo però il limite di età per la pensione di vecchiaia nel 2014 è diventato 66 anni: l'ENPAM garantisce comunque ai medici della classe 1949 di ottenere la pensione nel 2014 (e cioè al compimento dei 65 anni) ma a precise condizioni:

► **La prima (e più importante)** è che il medico deve inviare all'ENPAM con raccomandata A/R – un apposito mo-

dulo per l'esercizio del diritto d'opzione per il calcolo della pensione anticipata quota A nell'anno precedente quello del compimento del 65° anno di età e, comunque – a pena di decadenza – entro il mese di compimento dei 65 anni di età.

► **La seconda condizione** è che in questo modo il medico accetta che:

- la sua pensione venga calcolata con il sistema contributivo per tutta l'anzianità maturata sulla quota A (art. 1 comma 6 e seguenti della Legge 08/08/1995 n. 335), che è leggermente più penalizzante del sistema attuale;
- alle pensioni liquidate con il metodo contributivo non si applicano le disposizioni sull'integrazione al minimo;
- le maggiori quote di trattamento pensionistico conseguenti alle ricongiunzioni e ai riscatti di allineamento già definiti in conformità a parametri di calcolo utilizzati nel vigore di precedenti Regolamenti, saranno riconosciute nelle misure comunicate

all'iscritto con le proposte che egli ha firmato e restituito per accettazione, in considerazione della natura negoziale dell'accordo sottoscritto.

Per poter valutare con cognizione quale sia la soluzione più adatta – se cioè chiedere comunque la pensione ai 65 anni oppure attendere il requisito dell'età anagrafica per la pensione di vecchiaia (continuando però a pagare i relativi contributi minimi) – l'ENPAM ha messo a disposizione di ogni medico, registrato nell'area riservata del proprio sito [www.enpam.it](http://www.enpam.it), un'apposita simulazione del calcolo della pensione anticipata e della pensione di vecchiaia per poter decidere quale soluzione si adatti maggiormente alle sue esigenze.

La questione comunque è stata già più volte illustrata sul "Giornale della Previdenza". In particolare si rinvia al n. 6/2012 nel quale questi concetti sono più ampiamente spiegati. Tale numero, come tutti i numeri pubblicati, è disponibile sul sito dell'ENPAM nella pagina dedicata al "Giornale della Previdenza".

## Appello ai medici musicisti per costituire una Italian Doctors Orchestra

Quasi tutte le nazioni europee, come peraltro gli USA, il Giappone e l'Australia, hanno una propria Doctors Orchestra, costituita da medici in possesso di certificate qualità artistiche in campo musicale, che si riunisce 2-3 volte l'anno per preparare e poi eseguire in pubblico importanti programmi sinfonici. I criteri organizzativi sono

analoghi a quelli adottati dall'European Doctors Orchestra, fondata nel 2004, e dalla più recente (2008) World Doctors Orchestra. È arrivato il momento di avviare un censimento su base nazionale di tutti i musicisti medici italiani diplomati al Conservatorio e con esperienza cameristica e sinfonica, che desiderino partecipare all'iniziativa, condividendo

con i colleghi di tutta Italia il piacere di esprimere la propria passione e di manifestare il proprio talento.

Gli interessati sono pregati di contattare il collega Massimo Ferrucci del Policlinico A. Gemelli di Roma: cell. 333 1779209, [massimoferrucci@hotmail.com](mailto:massimoferrucci@hotmail.com)

### CORSI E SEMINARI

#### Corso Interattivo di Ecografia Internistica

Castello di Gargonza, Monte San Savino (Arezzo)

28 maggio - 1 giugno 2014

**Direttori:** Marcello Caremani e Fabrizio Magnolfi

Corso teorico-pratico di base e di aggiornamento, caratterizzato dalla didattica interattiva, che comprende lezioni, discussione di casi clinici, sessioni videoquiz ed esercitazioni pratiche a piccoli gruppi con l'ausilio di tutori. Viene insegnata la tecnica dell'esame ecografico convenzionale dell'addome e del torace, la semeiotica ecografica e la terminologia da utilizzare per la refertazione, l'ecografia color-Doppler e l'ecografia con contrasto (CEUS). I principali argomenti specifici sono rappresentati da anatomia e patologia di: fegato, colecisti e vie biliari, pancreas, vasi portali, milza, tubo gastroenterico, reni, vescica, prostata, surrene, linfonodi, organi genitali femminili, polmone. Un ampio spazio viene dedicato all'ecografia in emergenza-urgenza, focalizzando le evenienze cliniche più frequenti in Pronto Soccorso. In particolare si pone l'attenzione sul paziente con dolore addominale acuto e con patologia toracica acuta, e sul paziente politraumatizzato. Ai partecipanti sarà consegnato un CD ed un Sillabus con tutte le lezioni del corso. All'edizione 2013 sono stati attribuiti 29,3 crediti ECM.

**Informazioni:** Ultrasound Congress - Tel 0575. 380513 / 348. 7000999 Fax 0575. 981752 - E-mail: [info@ultrasoundcongress.com](mailto:info@ultrasoundcongress.com) - [Http://www.ultrasoundcongress.com](http://www.ultrasoundcongress.com).

## Niente specializzazione senza abilitazione

Il Consiglio di Stato, con la sentenza n. 5843 del 06/12/2013 pronunciata dalla VI sezione, ha ribadito un principio fondamentale per l'accesso alle scuole di specializzazione e cioè che il medico deve essere in possesso del diploma di abilitazione. La formazione del medico specialista implica la sua fattiva partecipazione alle attività medico-assistenziali proprie dell'unità

alla quale è assegnato, di modo che il possesso della abilitazione all'esercizio della professione è da ritenere indispensabile requisito di partecipazione al concorso per titoli ed esami d'accesso alle scuole. D'altra parte, all'atto della iscrizione alle scuole universitarie di specializzazione in medicina e chirurgia il "medico" stipula uno specifico contratto annuale di formazione-

lavoro, finalizzato all'acquisizione delle capacità professionali inerenti al titolo di specialista mediante la frequenza programmata delle attività didattiche formali e lo svolgimento di attività assistenziali funzionali alla acquisizione delle competenze previste dall'ordinamento didattico delle singole scuole.

## Doctor's life, un 2014 ricco di novità

Il canale 440 della piattaforma Sky oltre ad ampliare l'offerta di corsi Ecm, già partiti con successo lo scorso anno, per il 2014 rilancia i format di punta dedicati all'odontoiatria: 'Dental meeting' e 'Dental Time'. Programmi che mettono al centro l'informazione e l'approfondimento scientifico italiano

e internazionale dedicati al dentista. Doctor's Life – il primo canale tv al mondo interamente gratuito dedicato all'informazione e alla formazione medico scientifica (Ecm), edito da Adnkronos Salute – è stato già scelto da oltre 50 mila medici che lo usano ogni giorno per informarsi a aggiornarsi

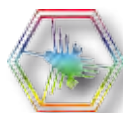
in tempo reale. A garantire la qualità dei docenti e la validità dei programmi didattici che andranno in onda, un board di massimi esperti italiani, la 'Doctors's Life Oral Health Academy', che raccoglie i due mondi dell'odontoiatria italiana: l'università e la libera professione.

## Farmaci generici. Monitorate 6 molecole in altrettante aree terapeutiche

I generici "off-patent" (a brevetto scaduto) non presentano differenze statisticamente significative rispetto ai corrispondenti brand. È quanto emerge dal primo studio osservazionale retrospettivo, che ha analizzato la persistenza, l'aderenza e altri parametri di sei molecole specifiche a partire dai database relativi a circa 350.000 pazienti lombardi. Realizzato con il contributo incondizionato di DOC Generici, lo studio è stato pubblicato su "PlosOne" e i risultati preliminari sono stati presentati a Roma in occasione dei recenti congressi SIIA, SIMI e SISA. Lo studio

- il primo con queste caratteristiche - ha confrontato popolazioni omogenee per età e sesso, in trattamento con farmaco brand o con il relativo farmaco generico, prendendo in considerazione i database amministrativi dal 2008 al 2011 relativi a 347.073 pazienti appartenenti a 5 Asl lombarde. Le 6 aree terapeutiche e le molecole studiate sono: displidemia (simvastatina) - C10AA01, ipertensione (amlodipina) - C08CA01, cardiologia (propafenone) - C01BC03, psichiatria (sertralina) - N06AB06, osteoporosi (alendronato) - M05BA04 e diabetologia (metformina)

- A10BA02. In base allo studio, dopo 34 mesi di osservazione, la conformità e la persistenza sono in favore dei farmaci generici in tutte le aree terapeutiche e statisticamente significative per quanto riguarda i seguenti gruppi: metformina, amlodipina, simvastatina, and sertralina. Gli outcomes considerati sono l'aderenza e la persistenza in terapia, la mortalità, il consumo di risorse e altri "health costs", come ospedalizzazioni e visite specialistiche: essi non mostrano differenze significative, a livello statistico, tra il generico off-patent e il brand off-patent.



EDIZIONI TASSINARI  
FIRENZE

## STAMPA DA NOI IL TUO LIBRO

Affidate i vostri volumi a professionisti specializzati

L'EDITORE DI TOSCANA MEDICA OFFRE PREZZI OTTIMI PER I MEDICI

Inviare le caratteristiche, il numero di pagine e copie, riceverete il preventivo.

Stampiamo anche ricettari, carta da lettere e biglietti da visita.

Viale dei Mille, 90 - 50131 Firenze - Tel. 055 570323 - Fax 055 582789  
[www.edizionitassinari.it](http://www.edizionitassinari.it) - [pre.stampa@edizionitassinari.it](mailto:pre.stampa@edizionitassinari.it)

## Couponing: l'Antitrust avvia procedimento per verificare possibili scorrettezze

L'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato ha deciso di avviare un procedimento per verificare possibili pratiche commerciali scorrette da parte di Groupon. Secondo gli uffici dell'Antitrust alcune società del gruppo internazionale Groupon) potrebbero avere posto in essere pratiche commerciali scorrette a danno dei consumatori. In particolare dovranno essere verificate: la diffusione, attraverso il sito internet

nella fase precedente all'acquisto dei coupon, di informazioni commerciali ingannevoli, omissive e in grado di creare confusione nel consumatore, in relazione ai prezzi e alle caratteristiche delle offerte pubblicizzate e l'incapacità del servizio di assistenza-clienti a far fronte ai reclami dei consumatori nelle diverse ipotesi di non utilizzabilità dei coupon acquistati, ostacolando così l'effettivo esercizio dei diritti contrat-

tuali. Potrebbero rientrare in tale pratica il rimborso effettuato attraverso i buoni anziché con la restituzione dei soldi, il mancato o parziale rimborso dei coupon non utilizzati per cause addebitabili alle società del gruppo Groupon o ai loro partner (es. nei casi di overbooking), i comportamenti dilatori del call center nel rispondere o nel dare seguito alle richieste di rimborso e di recesso.

### CONVEGNI E CONGRESSI

#### Aspetti innovativi in oncologia.

L'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Firenze insieme all'Ente Cassa di Risparmio di Firenze organizzano un convegno dal titolo "Aspetti innovativi in oncologia. Le cellule tumorali circolanti", che si terrà Venerdì **21 febbraio 2014** all'Auditorium delle Cassa di Risparmio di Firenze in Via Folco Portinari 5r dalle ore 9 alle ore 13.00 Parteciperanno: Giampiero Maracchi, Antonio Panti, Alberto Tesi, Luigi Marroni, Monica Calamai, Gianni Amunni, Gianni Forti, Pier Luigi Rossi Ferrini, Giancarlo Berni, Mario Pazzagli, Francesco Di Costanzo, Enrico Mini.

\* \* \* \* \*

ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DI FIRENZE

Via G.C. Vanini 15, Firenze

TAVOLA ROTONDA

#### LA SPIRITUALITA' DEL PAZIENTE NELL'ERA DELLA TECNOLOGIA

5 marzo 2014 ore 20.30

Il codice deontologico obbliga il medico "alla tutela della vita, della salute fisica e psichica dell'uomo e al sollievo dalla sofferenza nel rispetto della libertà e della dignità della persona umana...".

Quest'obbligo è sempre stato fondante dell'etica medica. Oggi, in tempi di trionfante tecnologia foriera di grandi risultati ma spesso fredda e distante, occorre porre l'accento sulla relazione col paziente perché il medico non soltanto rispetti i convincimenti della persona, ma ne sappia valorizzare e stimolare la dimensione etica, spirituale e religiosa per favorirne la reazione positiva alla malattia e alla cronicità. L'Ordine dei Medici di Firenze vuole aprire una riflessione sul rapporto tra paziente e terapeuta nella nostra epoca caratterizzata dalla presenza di diverse visioni del mondo, di molteplici ideologie, opinioni e credenze. La deontologia impone al medico un atteggiamento culturale e laico di considerazione, rispetto e tolleranza per i valori di ogni persona umana al fine di garantire ad ognuno di potere esercitare responsabilmente le proprie scelte, secondo il principio di autodeterminazione. Valorizzare la dimensione spirituale della persona che si rivolge al medico contribuisce al suo benessere e/ al suo coping nella malattia e nella cronicità.

L'attenzione alla storia del paziente è elemento costitutivo dell'agire medico per superare sia l'eccessiva attenzione all'aspetto organico della malattia sia comportamenti irrazionali e derive illusorie che spesso nascono dalla mancanza di comunicazione.

Saluto **ANTONIO PANTI**

Introduzione e Chairman **ALFREDO ZUPPIROLI**

Discussants

**ALESSANDRO BUSSOTTI, STEFANO LASSI, ANDREA LOPES PEGNA, GAVINO MACIOCCO, PIERO MORINO, MARCO RICCA, PIER LUIGI ROSSI FERRINI**

Conclusioni: La formazione del medico ed il problema della spiritualità **GIAN FRANCO GENSINI**

Alle ore 19.30 verrà offerto un aperitivo - Info: 055.496522 int 3

Si prega di dare conferma presenza a: [relazioniesterne@ordine-medici.it](mailto:relazioniesterne@ordine-medici.it)

\* \* \* \* \*

#### Autismo: dalla conoscenza al cambiamento

Dal **27 al 29 Marzo 2014** si terrà presso il Centro Cappuccini in via Calenzano, 38 a San Miniato (Pisa) la III<sup>^</sup> ed. del Convegno Autismo: dalla conoscenza al cambiamento - "Dal paziente autistico al cittadino: il lavoro", rivolto a medici, neuropsichiatri, psichiatri, pediatri, psicologi, terapisti, educatori, assistenti sociali, infermieri, insegnanti e genitori. Info: [www.usl11.toscana.it](http://www.usl11.toscana.it) nello spazio Agenzia per la Formazione, Catalogo AGF o chiamare la segreteria organizzativa al 0571/704306.

\* \* \* \* \*

#### Il contributo dell'agopuntura e della medicina cinese nel trattamento dell'infertilità e come supporto delle tecniche di PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

Firenze, 28-30 MARZO 2014

Il convegno è organizzato dalla FISA, dall'ASL Firenze, dalla Scuola di Agopuntura Tradizionale di Firenze e dall'AMAB e si svolgerà in 3 giornate: il 28 Marzo a Palazzo Vecchio, Salone dei Duecento con orario 9-18, il 29 Marzo presso il Convitto di Sant'Apollonia in Via San Gallo 25 a Firenze con orario 9-18. Il 30 Marzo, presso la Scuola di Agopuntura Tradizionale della Città di Firenze (Via San Giusto, 2), si terrà un seminario a pagamento con la dr.ssa Annick Bigler sul tema della terapia in medicina tradizionale cinese in merito all'ostetricia e alla ginecologia. Crediti ECM Regionali richiesti. Relatori: S. Baccetti (FI), S. Bernardini (Pitigliano), F. Cracolici (Pitigliano), R. Ferreri (Pitigliano), R. Pulcri (Pitigliano), D. De Berardinis (docente FISA di Agopuntura), M. Rinaldi (FI), C. Riviello (ginecologa e agopuntatrice), S. Taccola (FI), A. Bigler (Strasburgo), M. Risi (vicepresidente SIPNEI). Per iscrizioni: [www.scuoladiagopuntura.it](http://www.scuoladiagopuntura.it); inviare modulo iscrizione per fax 0557131035 o per e-mail [info@scuoladiagopuntura.it](mailto:info@scuoladiagopuntura.it) alla segreteria della Scuola di Agopuntura Tradizionale della Città di Firenze tel. 055 704172.

## CONVENZIONI

### AUDIBEL SRL

**Audibel** è un'azienda leader nella distribuzione di apparecchi acustici, conta ad oggi 60 centri acustici sul territorio nazionale di cui 32 presenti capillarmente sul territorio toscano. La filosofia di Audibel può essere riassunta in due parole chiave: ASCOLTO e COMPETENZA al servizio dei propri pazienti. Audibel si avvale infatti di audioprotesisti esperti in modo da fornire una consulenza tecnica qualificata e personalizzata in un'ottica di piena soddisfazione del paziente • **I servizi Audibel:** Test gratuito dello stress uditivo - Prova gratuita dell'apparecchio acustico senza impegno d'acquisto - Forniture ASL/INAIL - Assistenza a domicilio - Possibilità di pagamenti rateizzati e personalizzati • **SCONTO DEL 20% SU TUTTO IL LISTINO ACQUISTI,** e Audibel A2 Tinnitus • Per informazioni e contatti: d.ssa Rita Silei 340 91 39 807 - rita\_silei@audibel.it

### ARGENTI CENTOSTELLE GIOIELLI

Vasto assortimento di articoli regalo e complementi per la casa, bomboniere, liste di nozze, gioielli. Via Centostelle 1/2 - Firenze - Tel. 055/6121260. (10% DI SCONTO SU TUTTI GLI ARTICOLI).

### ASY TECH GROUP IT solution & consulting, di Giannozzi Sandra e Sabatini Francesco

Offre servizi di assistenza su pc, mac e notebook multimarca, assistenza tecnica a domicilio, consulenza informatica, reti, server e storage, vendita Pc, Notebook e periferiche, assemblaggio pc personalizzati, recupero dati da supporti danneggiati, assistenza software, editing per la stampa e servizi web, seo, corsi avanzati riservando uno sconto del 10% a tutti gli iscritti agli albi medici della Toscana, nonché ai dipendenti degli Ordini dei Medici della Toscana, previa esibizione del tesserino di iscrizione. Via P. Calamandrei n. 5 a Scandicci. Tel. 055.2590236.

### Una vacanza intelligente

**Ville in Italia** offre una selezione di ville di prestigio, dimore storiche e affascinanti casali nei luoghi più belli e esclusivi d'Italia. Il piacere e il privilegio di riservarsi un ambiente e un'ospitalità speciale. L'Italia più bella è un privilegio privato.

Ville in Italia offre agli iscritti agli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della toscana uno sconto pari al 10% sui prezzi da catalogo per l'affitto di una proprietà nelle zone più famose d'Italia.

Per contattare e-mail: booking@villeinitalia.com - www.villeinitalia.com - Tel.: 055 412058.

## PRONTO DOTTORE? ...

Pubblichiamo alcuni stralci delle tragicomiche odissee dei pazienti che ogni giorno telefonano ai centralini degli ospedali toscani. Gli autori raccontano con ironia come le persone comuni cerchino di accostarsi a un linguaggio spesso distante o poco comprensibile come quello dei medici.

**Uomo** (*serafico, un po' esitante*) Pronto, sì, è l'ospedale?...

Senta, la chiamo dal Centro "La Conoscenza Delle Vie Interiori" (*in sottofondo si sente un suono mistico di campanellini*).

Niente, è per il nostro maestro zen... Vede, per l'appunto siamo tutti del primo corso, io sono alla terza lezione...

Niente, eravamo immersi da un'oretta in una meditazione sul chakra del loto, quando ho visto il maestro rovesciarsi all'indietro... allora anche noi allievi lo abbiamo imitato, però mi capisce...

dopo un quarto d'ora che eravamo così, niente, ci sembrava che respirasse un po' affannato... e quindi... niente, alla fine io e Samantha ci siamo azzardati a sussurrargli qualcosa... Io gli ho detto "maestro, maestro..." solo che niente, non si è mosso, e aveva quegli occhi un po' vacui... a parte che lui ce li ha un po' sempre... sa come hanno le mucche? ... e con la bocca faceva una specie di ronzio... sa come quando un televisore non prende il canale?

**Operatrice:** Capisco, e poi?

**Uomo:** E niente, alla fine lo abbiamo

toccato, gli ho tirato un tantino il pizzetto... e niente. Lì per lì si pensava che fosse in estasi mistica, ma ora ci stiamo tutti chiedendo... ecco, non sarà mica un ictus?

**Uomo:** Pronto? Dovrei prendere un appuntamento per i miei sky-pass. E volevo parlare col primario. Non passatemi gli altri, perché io voglio parlare solo col primario. Solo con lui! Non voglio tanti discorsi, non passatemi il suo cast!

**Uomo:** Pronto? Ma la cartella clinica non la date più? Mia moglie è tornata a mezzogiorno e mezzo con un dvd in mano. Ma io che ci faccio? Io e la mi' moglie siamo vecchi, non ce l'abbiamo mica il computer in casa! E se lo porto a far vedere al mi' nipote, mi tocca allungargli cinquanta euro! Cara... la mi' cartella clinica!

**Donna:** Pronto? Non lo avrei mai creduto possibile, eppure ho visto due infermieri che hanno avuto una discussione molto, ma molto animata sui

clisteri! Siccome son qui ricoverata, ora volevo chiederle... c'è più di un modo, per fare un clistere?

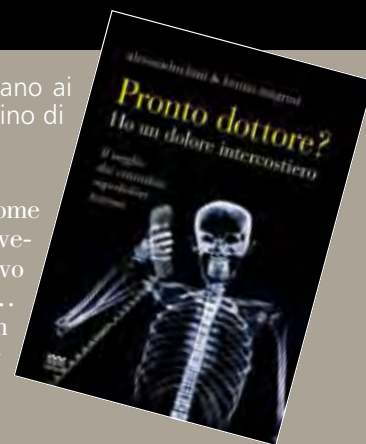
**Donna:** Vorrei prenotare un Moc-Total-Bari...

**Donna:** Pronto? Mia cognata è pazza. Dà lo Xanax al suo gatto!

**Donna:** Pronto? Mi sento il cuore, quando metto l'orecchio sul guanciale. Che si fa? Sono preoccupata.

**Donna:** Pronto? Mi passa quel dottore che sta sempre lì? Quel dottore che è tanto carino, gentile, disponibile. Quel dottore... quello bravo! Non mi passi quell'altro che non mi garba. Ha capito? Se no glielo rispiego.

**Donna:** Mi scusi signora, ma lei è un medico o una persona?



# Adenuric<sup>®</sup>

(febuxostat)



Conformità a Linee Guida per la  
certificazione delle attività di  
informazione scientifica  
Verificata da



Certificato Nr.  
50 100 4785

Manfredo Fanfani

## LA FORCHETTA DI CATERINA DE' MEDICI



### Evoluzione degli usi conviviali dal Medioevo al Rinascimento

L'uso della forchetta fu vera igiene,  
purezza di stile conviviale,  
simbolo del potere, o "instrumentum diaboli"?

---

*Realizzazione: Ricerche Cliniche Prof. Manfredo Fanfani  
Piazza della Indipendenza 18/b Firenze - Tel. 055 49701  
[www.istitutofanfani.it](http://www.istitutofanfani.it)*

*Continuazione dell'articolo in pubblicazione prossimamente nella rivista*

*Una copia della pubblicazione può essere richiesta a [info@istitutofanfani.it](mailto:info@istitutofanfani.it)*