



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



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

Editore

Edizioni Tassinari
viale dei Mille, 90 - 50131 Firenze
e-mail: pre.stampa@edizionitassinari.it

Pubblicità

Edizioni Tassinari
tel. 055 570323 fax 055 582789
e-mail: 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.
- ◆ 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?



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 FEDI¹, GINO SANTOIEMMA², SAFFI ETTORE GIUSTINI³

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.

¹ Medico tirocinante I° anno Corso Formazione Specifica Medicina Generale sede Firenze

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

³ 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 siri-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).

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

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