

AOGOI

Organo Ufficiale dell'Associazione
Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

12 Progetto di legge Sigo e Aogoi
Per un percorso parto
sempre più fisiologico
e una natalità consapevole
DI VITO TROIANO

16 Biologia della Riproduzione
Creati in laboratorio
i primi embrioni umani sintetici
DI CARLO SBIROLI

Gyneco Aogoi

NUMERO 4 - 2023 - BIMESTRALE - ANNO XXXIV

**Il Report dell'Istituto Superiore di Sanità
sulle Infezioni sessualmente trasmesse**

**ISTITUTO TRENDO STABILE
DAL 2019**

**ALLERTA PER CLAMIDIA,
GONORREA E SIFILIDE**



SIGO
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

SIGO 2023

98° CONGRESSO NAZIONALE

14 - 16 dicembre 2023 | Allianz MiCo | Milano

Presidenti:

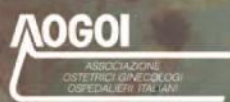
Irene Cetin
Michele Vignali


Antonio Pellegrino
Silvia Von Wunster



La salute delle Donne è il futuro del Pianeta
DONNA AMBIENTE E SALUTE

 **SIGO**
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA
98° Congresso Nazionale

 **AGOI**
ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI
63° Congresso Nazionale

 **AGUI**
Associazione Ginecologi
Universitari Italiani
30° Congresso Nazionale

 **AGITE**
ASSOCIAZIONE
GINECOLOGI
TERRITORIALI
6° Congresso Nazionale

Per informazioni: info@sigo2023.it



QUESTO NUMERO DI GYNECO è particolarmente ricco. Abbiamo sia dati che ci permettono di “fotografare” alcuni andamenti medico-sociali e politico sanitari del nostro Paese, sui quali fare delle riflessioni, sia informazioni di carattere scientifico utili per arricchire il bagaglio formativo del ginecologo. Non solo, contiene anche informazioni su importanti iniziative che l’Aogoi sta portando avanti.

APRIAMO CON I DATI del Rapporto annuale sulle infezioni sessualmente trasmesse appena pubblicato dall’Istituto superiore di sanità. Un documento sul quale ragionare in quanto, nonostante la tendenza delle Ist sia stabile, dal 2019 rimane un’allerta per clamidia, gonorrea e sifilide. È quindi indispensabile fornire un’informazione sempre più corretta alle donne ma soprattutto efficace per prevenire le Ist.

CRITICITÀ NON MANCANO su fronte della carenza di personale. Tra il 2019 e il 2021, come emerge dal nuovo report del ministero della Salute, il personale dipendente a tempo indeterminato del Ssn è cresciuto appena del 2,2%. Insomma, nessun boom di assunzioni a tempo pieno come ci si sarebbe aspettati alla luce delle difficoltà degli ultimi anni.

MASSIMA ALLERTA anche sul fronte della prevenzione: un’analisi dettagliata della Corte dei Conti sui risultati del nuovo sistema di monitoraggio dei Lea relativi al 2021 ci dice che dagli screening agli stili di vita, con la pandemia sono peggiorati i servizi. E al Sud è un disastro. Uno scenario anche questo sul quale riflettere.

MA DAI GINECOLOGI arrivano importanti iniziative che illustriamo sulle pagine di Gyneco. Come spiega Vito Trojano, Presidente nazionale eletto Sigo sono stati presentati da Sigo e Aogoi, in Commissione Sanità del Senato, i contenuti della Proposta di legge “Norme per la promozione del parto fisiologico e per l’utilizzo allogenico autologo-solidale del cordone ombelicale”. Un Disegno di legge che ha iniziato l’iter parlamentare e mira a promuovere il parto fisiologico e la salvaguardia della salute materno neonatale, nonché a rafforzare i percorsi terapeutici connessi alla raccolta e conservazione delle cellule staminali emopoietiche e mesenchimali presenti nel cordone ombelicale.

LE INIZIATIVE TARGATE AOGOI non si fermano qui: l’Associazione scende infatti in campo a tutela della salute sessuale e riproduttiva con un progetto educazione sessuale nelle scuole secondarie di primo e secondo grado.

DA NON PERDERE l’articolo di Carlo Sbiroli sulla creazione in laboratorio dei primi embrioni umani sintetici: un tema che solleva problemi etici e legislativi e che merita anch’esso un’attenta riflessione.

RIFLETTORI PUNTATI poi sul Misoprostolo per l’induzione del travaglio di parto: Antonio Chiàntera approfondisce alcune considerazioni sul suo uso come formulazione galenica o come prodotto a formulazione industriale.

CHIUDIAMO GLI APPROFONDIMENTI scientifici con delle novità in arrivo per trattamento della depressione post partum: la FDA ha approvato l’immissione in commercio di un nuovo farmaco. Fabio Parazzini e Giovanna Esposito illustrano le prospettive che questa opportunità terapeutica potrà offrire.

INFINE, Pasquale Pirillo presenta un bilancio delle attività dell’Ufficio legale Aogoi guardando anche alle prospettive future.

Buona lettura!

**Gyneco
Aogoi**

Organo Ufficiale
dell’Associazione Ostetrici
Ginecologi Ospedalieri Italiani



Numero 4 - 2023
Anno XXXIV

Presidente
Antonio Chiàntera

Comitato Scientifico
Antonio Chiàntera
Claudio Crescini
Giovanni Monni
Pasquale Pirillo
Carlo Sbiroli
Sergio Schettini
Carlo Maria Stigliano
Vito Trojano
Elsa Viora

Direttore Responsabile
Ester Maragò

Editore
SICS S.r.l. Società Italiana
di Comunicazione Scientifica
e Sanitaria
Sede legale:
Via Giacomo Peroni, 400
00131 Roma
Sede operativa:
Via della Stelletta, 23
00186 Roma
email: info@sicseditore.it

Ufficio Commerciale
SICS - info@sicseditore.it
Tel. (+39) 06.89.27.28.41

Stampa
STRpress, Pomezia - Roma

Abbonamenti
Annuo: Euro 26.
Singola copia: Euro 4
Reg. Trib. di Milano
del 22.01.1991 n. 33
Finito di stampare:
settembre 2023
Tiratura 4.000 copie.

La riproduzione e la ristampa, anche parziali, di articoli e immagini del giornale sono formalmente vietate senza una preventiva ed esplicita autorizzazione da parte dell’editore. I contenuti delle rubriche sono espressione del punto di vista degli Autori. Questa rivista le è stata inviata tramite abbonamento: l’indirizzo in nostro possesso verrà utilizzato, oltre che per l’invio della rivista, anche per l’invio di

altre riviste o per l’invio di proposte di abbonamento. Ai sensi della legge 675/96 è nel suo diritto richiedere la cessazione dell’invio e/o l’aggiornamento dei dati in nostro possesso. L’Editore è a disposizione di tutti gli eventuali proprietari dei diritti sulle immagini riprodotte, nel caso non si fosse riusciti a reperirli per chiedere debita autorizzazione.

Testata associata
A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE EDITORIA
PERIODICA SPECIALIZZATA



IST

**IL REPORT DELL'ISTITUTO
SUPERIORE DI SANITÀ**

INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE

Trend stabile dal 2019

**Allerta per clamidia,
gonorrea e sifilide**

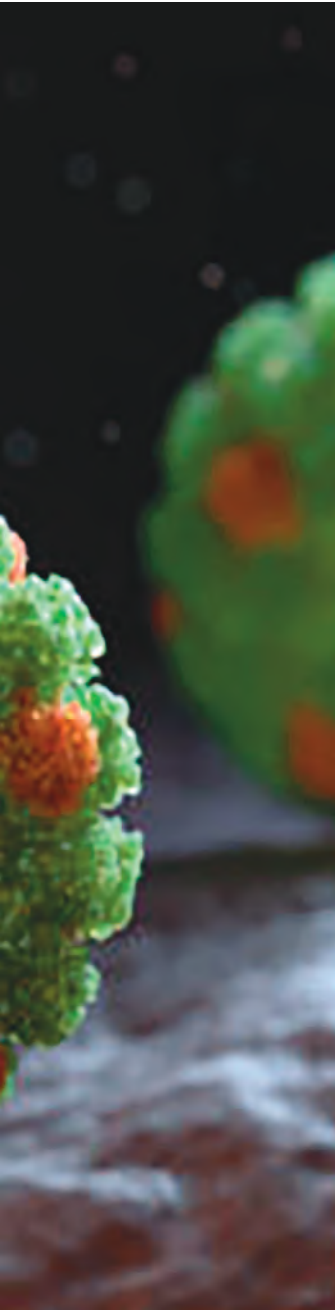
TREND STABILE. Questo il bollettino che arriva dal fronte delle Infezioni sessualmente trasmesse (Ist). Non mancano però campanelli d'allarme. Dal 2019 al 2021 si registra un numero stabile di persone con Ist confermata, questo nonostante i numeri indichino un aumento del 18% rispetto al 2020, anno in cui i dati hanno però risentito dell'emergenza Covid-19.

Ci sono anche molte differenze: rispetto al 2019 la riduzione maggiore di casi (-14,5%) si è osservata nelle donne eterosessuali, mentre per gli uomini eterosessuali il numero di casi è sostanzialmente stabile. Negli stessi anni, invece tra i maschi che fanno sesso con maschi (Msm) l'aumen-

to è stato ben dell'88%.

Segnali preoccupanti si registrano però per clamidia, gonorrea, sifilide primaria e secondaria. In particolare tra i giovani dai 15 ai 24 anni si registra una prevalenza di infezione da Chlamydia trachomatis tripla rispetto alle persone di età superiore

Sono questi in sintesi alcuni dei risultati del Rapporto annuale sulle Infezioni sessualmente trasmesse pubblicato dal Centro Operativo Aids (Coa) dell'Iss, relativo ai due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia, uno basato su centri clinici e l'altro su laboratori di microbiologia clinica.



In sintesi cosa è emerso dal Rapporto Iss

La clamidia, la gonorrea e la sifilide primaria e secondaria hanno mostrato gli aumenti maggiori nel 2021 rispetto al 2020, in modo particolare tra gli Msm.

Il numero di persone che hanno effettuato un test per clamidia è aumentato del 32% nel 2021 rispetto al 2020. I giovani tra i 15 e i 24 anni mostrano una prevalenza di infezione da *Chlamydia trachomatis* tripla rispetto ai soggetti di età superiore. Si sono invece ridotti i casi di condilomi ano-genitali (-31%), una diminuzione che si è osservata dopo il 2016, molto probabilmente attribuibile all'efficacia delle campagne vaccinali anti-Hpv in femmine e maschi.

Nel 2021, la prevalenza Hiv nelle persone con diagnosi di Ist è rimasta simile a quella del 2020 e pari al 14,7%. La prevalenza di infezione da Hiv tra le persone con una Ist confermata nel 2021 è circa settanta volte più alta di quella stimata nella popolazione adulta italiana.

Le persone con sifilide latente mostrano nel 2021 la prevalenza più elevata di Hiv (38%).

Il 96% delle persone Hiv positive con una Infezioni sessualmente trasmesse diagnosticata nel 2021 già sapevano di essere sieropositive prima della diagnosi di Ist.

Le azioni da intraprendere

“Questi risultati – spiegano gli autori del rapporto – sottolineano la necessità di pianificare una strategia nazionale per il controllo delle Ist che favorisca la diagnosi e il trattamento precoce, nonché la promozione del test Hiv a tutte le persone con una Ist e una collaborazione attiva tra strutture ospedaliere e territorio, in modo da favorire l'assistenza attraverso un Percorso Integrato di Cura della persona a rischio di o con Ist. Inoltre, sarebbe opportuno implementare l'informazione e la prevenzione mirate alle Ist e rivolte sia alla popolazione generale che alle popolazioni chiave (ad esempio, giovani, donne, stranieri, Msm), al fine di educare alla salute sessuale e promuovere dei corsi di formazione sulle Ist per il personale sanitario coinvolto”.

Ma non solo, gli esperti segnalano la necessità di favorire una diagnosi precoce di *Chlamydia trachomatis* attraverso l'offerta del test in donne giovani, anche se asintomatiche, in particolare se pluripartner. Di potenziare il contrasto alla diffusione delle epatiti virali B e C tra le persone con una Infezione sessualmente trasmessa, secondo le ultime raccomandazioni dell'Oms.

E ancora, migliorare il contact tracing delle persone con Ist e promuovere la terapia del partner e sostenere la prevenzione primaria favorendo la vaccinazione anti-Hpv, anti-epatite B, anti-epatite A. Soprattutto, occorre elaborare un piano nazionale pluriennale per la prevenzione delle Ist e attivare programmi di sorveglianza dei comportamenti.

TABELLA 1

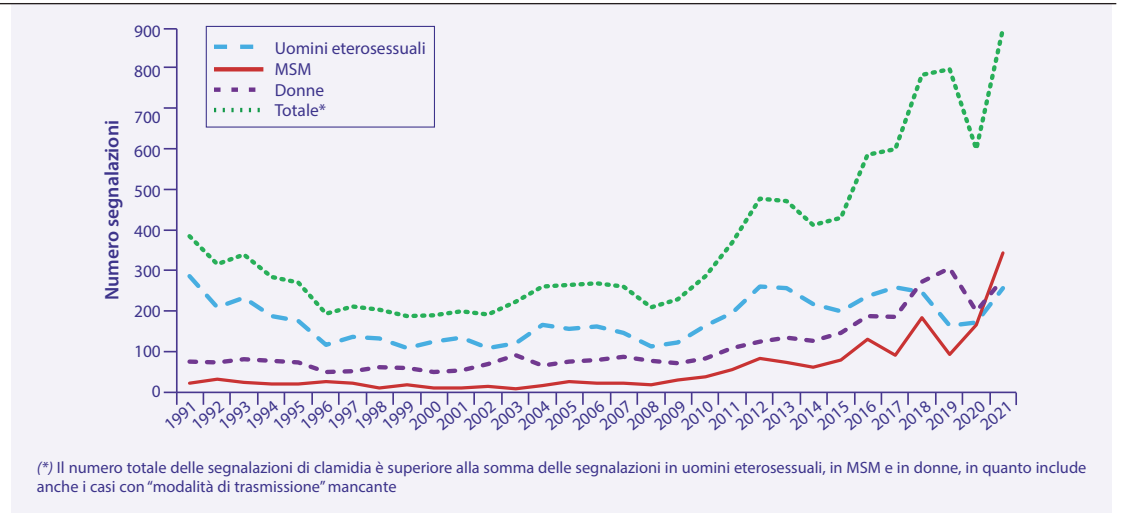
Distribuzione dei casi per tipo di IST diagnosticata: intero periodo e 2021
(Sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici, 1991-2021)

IST diagnosticate	1991-2021		2021							
	Totale n.	%	Totale n. ^b	%	Uomini eterosessuali n. ^b	%	MSM ^a n. ^b	%	Donne n. ^b	%
Totale	151.384	100,0	5.761	100,0	2.079	100,0	2.171	100,0	1.330	100,0
Virali										
Condilomi ano-genitali	65.263	43,1	2.372	41,2	1.241	59,7	377	17,4	665	50,0
Herpes genitale	10.623	7,0	233	4,0	96	4,6	54	2,5	80	6,0
Mollusco contagioso	9.809	6,5	213	3,7	122	5,9	14	0,6	75	5,6
Batteriche										
Cervicovaginiti NG-NC ^c	9.187	6,1	38	0,7	-	-	-	-	38	2,9
Uretriti NG-NC ^c	7.824	5,4	39	0,8	19	1,1	20	1,4	-	-
Sifilide primaria e secondaria (I-II)	10.022	6,6	582	10,1	81	3,9	440	20,3	35	2,6
Sifilide latente	12.151	8,0	381	6,6	74	3,6	253	11,7	47	3,5
Reinfezione sifilitica	664	0,4	66	1,1	0	0,0	66	3,0	0	0,0
Cerviciti da <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	626	0,4	71	1,2	-	-	-	-	71	5,3
Uretriti da <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	9.971	6,6	755	13,1	167	8,0	554	25,5	-	-
Cerviciti da <i>Chlamydia trachomatis</i>	3.481	2,3	284	4,9	-	-	-	-	284	21,4
Uretriti da <i>Chlamydia trachomatis</i>	7.902	5,2	607	10,5	256	12,3	337	15,5	-	-
Cerviciti da <i>Mycoplasma genitalium</i>	108	0,1	25	0,4	-	-	-	-	25	1,9
Uretriti da <i>Mycoplasma genitalium</i>	406	0,3	71	1,2	26	1,3	41	1,9	-	-
Linfogranuloma venereo	227	0,1	13	0,2	0	0,0	12	0,6	0	0,0
Malattia infiammatoria pelvica da clamidia o da gonococco	24	0,0	1	0,0	-	-	-	-	1	0,1
Ulcera venerea	45	0,0	2	0,0	1	0,0	1	0,0	0	0,0
Granuloma inguinale	7	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Protozoarie										
Infezioni da <i>Trichomonas vaginalis</i>	545	0,4	8	0,1	0	0,0	-	-	8	0,6
Parassitarie										
Pediculosi del pube	2.468	1,6	8	0,1	4	0,2	3	0,1	1	0,1

(a) MSM: maschi che fanno sesso con maschi; (b) per l'anno 2021, il numero totale delle segnalazioni per tipo di IST diagnosticata è superiore alla somma delle segnalazioni in uomini eterosessuali, in MSM e in donne, in quanto include anche i casi con “modalità di trasmissione” mancante; (c) NG-NC: non gonococcica-non clamidiale

INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE

FIGURA 1
Andamento delle segnalazioni di clamidia, totale e per modalità di trasmissione (Sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici, 1991-2021)



I dati

FIGURA 2
Andamento delle segnalazioni di gonorrea, totale e per modalità di trasmissione (Sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici, 1991-2021)

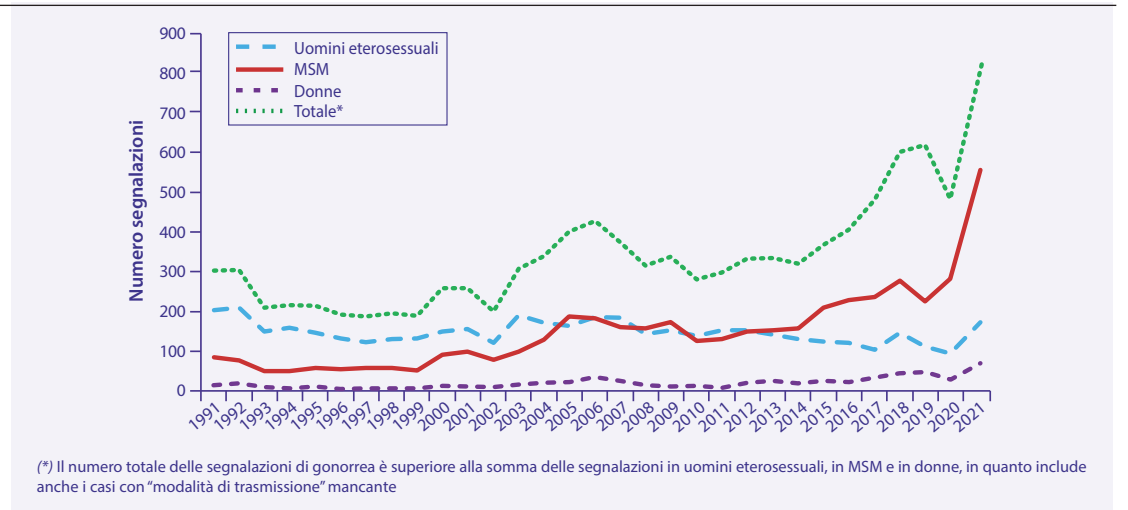
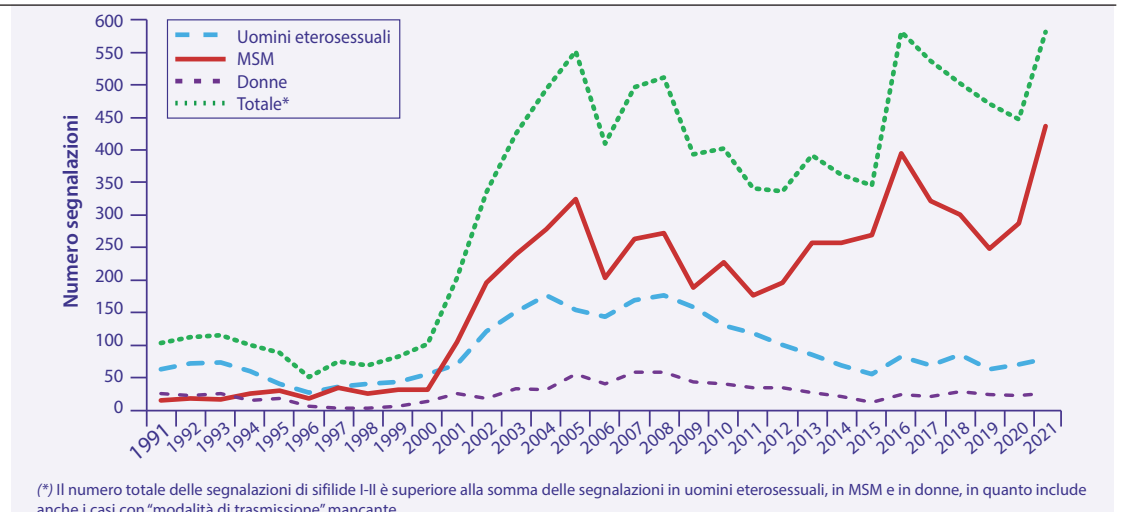


FIGURA 3
Andamento delle segnalazioni di sifilide I-II, totale e per modalità di trasmissione (Sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici, 1991-2021)



La monografia ha considerato l'andamento delle Ist dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2021. In trent'anni il Sistema di sorveglianza ha segnalato un totale di 151.384 nuovi casi di Ist, con un andamento temporale variabile: il numero dei casi è rimasto stabile fino al 2004, con una media di 3.994 casi segnalati per anno; successivamente, dal 2005 al 2016, le segnalazioni (media: 5.486 casi per anno) hanno subito un incremento del 37,4% rispetto al periodo 1991-2004.

Nel 2021, le segnalazioni (5.761 casi) sono aumentate del 17,6% rispetto al 2020 (4.748 casi). Nell'arco temporale considerato, il 71,8% (n. 108.762) dei casi è stato diagnosticato in uomini e il 28,2% (n. 42.622) in donne. L'età mediana è stata di 32 anni (Iqr range interquartile 26-41 anni); in particolare, per le donne di 30 anni (Iqr 24-38 anni) e per gli uomini di 33 anni (Iqr 27-42 anni).

Nel 2021, il 76,9% (n. 4.431) dei casi di Ist è stato diagnosticato in uomini e il 23,1% (n. 1.330) in donne. L'età mediana dei soggetti segnalati è stata di 33 anni (Iqr, 27-43 anni) più bassa per le donne (30 anni e Iqr 24-39 anni) più alta per gli uomini (34 anni Iqr 27-44 anni).

Analizzando i dati emerge quindi come negli ultimi anni sia diminuito il numero delle persone con una Ist confermata. Nello specifico tra il 2018 e il 2020 c'è stata una riduzione del 27,8% circa delle segnalazioni. Questo trend in diminuzione è molto evidente tra gli uomini eterosessuali che sono andati incontro a una riduzione del 48% circa dei casi annui segnalati dal 2013 al 2020. Nel 2021, invece, le segnalazioni sono aumentate rispetto al 2020 del 17,6%, mentre tra gli Msm il trend è stato diverso e tra il 2000 e il 2021, si è assistito a un incremento del 23,2% dei casi annui. L'età mediana non è cambiata nel tempo né per gli uomini né per le donne, mantenendo un'età mediana superiore tra gli uomini. Il numero di casi di IST in stranieri è rimasto relativamente stabile dopo il 2012, con una riduzione dei casi dopo il 2017, così come osservato anche tra gli italiani.

Nel 2021, i casi di IST rispetto a quelli segnalati nel 2020 sono in aumento di circa il 31% tra gli stranieri e di circa il 21% tra gli italiani.

Clamidia (Chlamydia trachomatis)

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2021, sono stati segnalati un totale di 11.383 nuovi casi di Clamidia (Ct). Il 69,4% (n. 7.899) è stato diagnosticato in uomini e il 30,6% (n. 3.484) in donne. L'età mediana è stata di 29 anni (Iqr, 24-36 anni). In particolare, stratificando per fascia di età tutte le diagnosi di Ist segnalate, quelle di Ct sono risultate più frequenti nei soggetti tra i 15 e i 24 anni (10,7%) rispetto a quelli tra i 25-44 anni (7,7%) e a quelli di età uguale o maggiore a 45 anni (3,7%). Il 20,3% (n. 2.216) dei soggetti con Ct era di nazionalità straniera, di questi la maggior parte proveniva da altri Paesi europei e dall'Africa (ri-

spettivamente, 48,7% e 28,5%).

Il 28,9% dei soggetti aveva avuto nessuno o un partner sessuale nei sei mesi precedenti la diagnosi, il 55,6% da due a cinque partner e il 15,5% sei o più.

Relativamente alla modalità di trasmissione il 51,4% dei casi di Ct è stato segnalato in uomini eterosessuali, il 16,4% in Msm e il 32,2% in donne. Nel 2021, i centri hanno segnalato 891 nuovi casi di Ct.

I casi di Ct hanno mostrato un aumento dopo il 2008, con un incremento di quattro volte tra il 2008 e il 2021. In particolare, nel 2021 i casi di infezione da Ct negli Msm sono ulteriormente aumentati del 50% circa rispetto al 2020, dopo un aumento costante che si è osservato dal 2008.

Gonorrhea

Nei trent'anni considerati sono stati segnalati 10.597 nuovi casi di gonorrea. Il 94,1% (n. 9.971) è stato diagnosticato in uomini e il 5,9% (n. 626) in donne. L'età mediana è stata di 31 anni (IQR, 25-39 anni). In particolare le diagnosi di gonorrea sono risultate più frequenti nelle persone i soggetti di età compresa tra i 15 e i 44 anni (7,4%) rispetto agli over 45 (5,2%).

Il 23,9% (n. 2.433) delle persone colpite era di nazionalità straniera, di questi la maggior parte proveniva da altri Paesi europei e dall'Africa (rispettivamente, 42,4% e 34,0%).

Il 46,6% dei casi è stato segnalato in uomini eterosessuali, il 47% in Msm e il 6,4% in donne.

Nel 2021, i centri hanno segnalato 826 nuovi casi di gonorrea.

Per quanto riguarda l'andamento temporale le segnalazioni di gonorrea sono triplicate dal 2010 al 2021, raggiungendo un picco massimo nel 2021. Un aumento molto evidente tra gli Msm che sono andati incontro a un incremento del 77% circa dei casi annui di Ist segnalati dal 2010 al 2021.

Sifilide primaria e secondaria

Nel periodo considerato sono stati segnalati 10.022 nuovi casi di sifilide primaria e secondaria (I-II). Il 91,7% (n. 9.189) è stato diagnosticato in uomini e l'8,3% (n. 833) in donne. L'età mediana è stata di 36 anni (IQR, 29-45 anni). In particolare, le diagnosi sono risultate più frequenti nelle persone di età uguale o maggiore a 45 anni (9,2%), rispetto a quelli di età 25-44 anni (6,6%) e a quelli di età compresa tra i 15 e i 24 anni (3,9%). Il 15,5% (n. 1.403) era di nazionalità straniera

Il 30,3% dei casi è stato segnalato in uomini eterosessuali, il 60,8% in Msm e l'8,9% in donne. Nel 2021, il 79,1% dei casi segnalati di sifilide I-II riguardava gli Msm. Nel 2021, sono stati 582 i nuovi casi di sifilide I-II.

L'andamento dei casi è rimasto relativamente stabile fino al 2000 dopo di che c'è stato un aumento rilevante: nel 2005 si è osservato un aumento delle diagnosi di circa cinque volte rispetto al 2000 e un nuovo picco nel 2016.

Dal 2016 al 2020, si è osservata una riduzione dei casi del 23% e un successivo picco nel 2021 sovrapponibile a quello del 2016. Solo tra gli Msm si è rilevato un picco nel 2021 più alto del 10% rispetto a quello del 2016. Nel 2021, gli Msm costituivano il 79,1% delle segnalazioni di sifilide I-II.

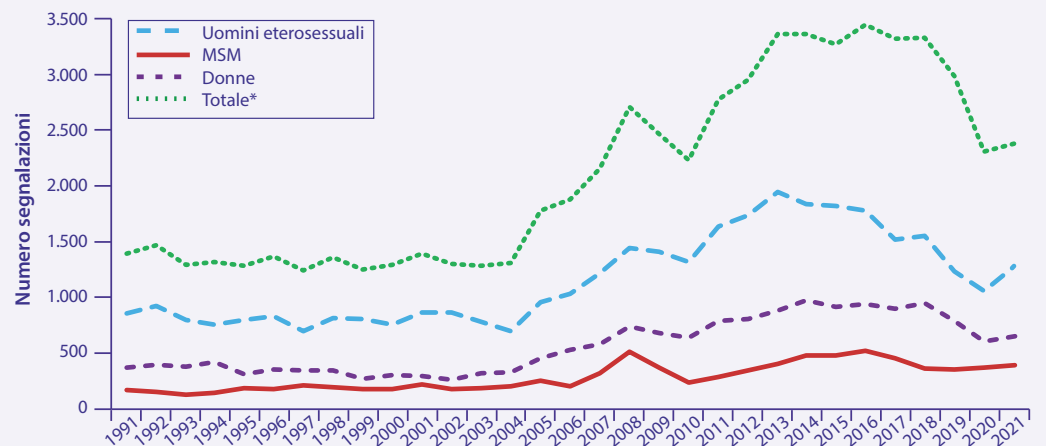
Condilomi ano-genitali

Dal 1991 al 2021 sono stati 65.263 i nuovi casi di condilomi genitali segnalati.

Il 73,2% (n. 47.751) è stato diagnosticato in uomini e il 26,8% (n. 17.512) in donne con un'età mediana di 32 anni (Iqr, 26-40 anni). In particolare, le diagnosi di condilomi genitali sono risultate più frequenti nei soggetti di età compresa tra 15 e i 24 anni (44,1%) rispetto a quelli di età 25-44 anni (43,8%) e a quelli di età uguale o maggiore a 45 anni (39,8%).

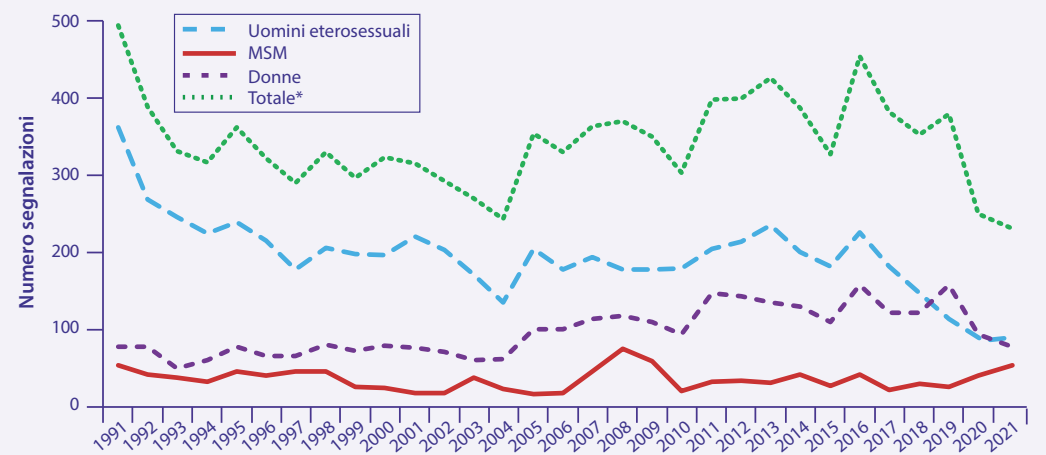
Il 13,2% (n. 8.168) dei soggetti con condilomi genitali era di nazionalità straniera.

FIGURA 4
Andamento delle segnalazioni di condilomi ano-genitali, totale e per modalità di trasmissione
(Sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici, 1991-2021)



(* Il numero totale delle segnalazioni di condilomi ano-genitali è superiore alla somma delle segnalazioni in uomini eterosessuali, in MSM e in donne, in quanto include anche i casi con "modalità di trasmissione" mancante)

FIGURA 5
Andamento delle segnalazioni di herpes genitale, totale e per modalità di trasmissione
(Sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici, 1991-2021)



(* Il numero totale delle segnalazioni di herpes genitale è superiore alla somma delle segnalazioni in uomini eterosessuali, in MSM e in donne, in quanto include anche i casi con "modalità di trasmissione" mancante)

Relativamente alla modalità di trasmissione, si osserva che il 57,7% dei condilomi genitali è stato segnalato in uomini eterosessuali, il 14,2% in Msm e il 28,1% in donne.

Nel 2021, i centri hanno segnalato 2.372 nuovi casi di condilomi genitali.

Il numero annuo di segnalazioni di condilomi ano-genitali ha mostrato un incremento (di circa tre volte) dal 2000 al 2016. In particolare, dal 2018 al 2021 si è osservata una riduzione del 30% circa del numero di casi di condilomi ano-genitali, molto probabilmente attribuibile alle campagne vaccinali anti-HPV in femmine e maschi.

Herpes genitale

Nell'intero periodo considerato sono stati segnalati 10.623 nuovi casi di herpes genitale.

Il 71,7% (n. 7.618) erano uomini e il 28,3% (n. 3.005) donne.

L'età mediana è stata di 35 anni. In particolare le diagnosi di herpes genitale sono risultate più frequenti nei soggetti di età uguale o maggiore a 45 anni (10,5%), rispetto a quelli di età 25-44 anni (6,3%) e a quelli di età compresa tra i 15 e i 24 anni (5,7%).

Il 16,8% (n. 1.714) dei soggetti con herpes genitale era di nazionalità straniera. Il 59,6% dei casi di herpes genitale è stato segnalato in uomini eterosessuali, il 10,8% in Msm e il 29,6% in donne. Nel 2021, invece, i centri hanno segnalato 233 nuovi casi di herpes genitale.

Tirando le somme, le segnalazioni di herpes genitale hanno mostrato dal 2004 un andamento costante, seppure con numerose fluttuazioni. Nel 2021 si è osservata una riduzione del 38% circa rispetto al 2019. Nelle donne si rileva un incremento dei casi di circa due volte e mezzo tra il 2004 e il 2019 e una successiva lieve riduzione fino al 2021. Tra gli Msm si osserva un aumento di casi nel 2021 del 54% rispetto al 2019.

Tricomoniasi (Trichomonas vaginalis)

Il Sistema di sorveglianza nel periodo considerato ha segnalato un totale di 545 nuovi casi di Tricomoniasi (Tv). Il 98,9% (n. 539) dei casi di infezione da Tv è stato diagnosticato in donne e l'1,1% (n. 6) in uomini. L'età mediana è stata di 31 anni (Iqr, 26-41 anni). Il 26,6% (n. 141) dei soggetti con infezione da Tv era di nazionalità straniera.

Dalla monografia emerge che il numero dei casi di infezione da Tv è diminuito progressivamente, passando da 50 casi del 1991 a 3 del 2013, per poi aumentare nuovamente e stabilizzarsi fino al 2018 (n. 14).

Nel 2021, i centri hanno segnalato 8 nuovi casi di infezione da Tv.

PERSONALE SSN. IL REPORT DEL MINISTERO DELLA SALUTE



Poche assunzioni tra il personale Ssn

Tra il 2019 e il 2021, con di mezzo lo scoppio della pandemia, è cresciuto il personale dipendente a tempo indeterminato del Ssn di 13.660 unità tra personale sanitario, tecnico e amministrativo. In totale un misero 2,2%. Anzi, rispetto al 2020 il personale è diminuito di 220 unità pari allo 0,03%. Insomma, nessun boom di assunzioni a tempo pieno.

A CONTI FATTI NEL 2021 sono 617.246 i dipendenti del Servizio sanitario nazionale. Nel 2019 erano in totale 603.856. In particolare, nel 2021 lavorano per il Ssn 102.491 medici e odontoiatri (erano 102.316 nel 2019 ovvero +0,17%) e 264.768 infermieri (256.429 nel 2019 ovvero il +3,2%). Il rapporto fra infermieri e medici, a livello nazionale, si attesta sul valore di 2,6 infermieri per ogni medico.

A scattare la fotografia del personale delle Aziende sanitarie e degli Istituti di ricovero pubblici ed equiparati (Asl, Aziende ospedaliere, Aziende ospedaliere universitarie integrate con il Ssn, Aziende ospedaliere integrate) è la monografia del ministero della Salute - Anno 2021 a cura dell'Ufficio di statistica - Direzione generale della digitalizzazione del sistema informativo sanitario e

della statistica. Nel 2021, il 69,1% del personale del Ssn è composto da donne, contro il 30,9% degli uomini. Il 72,5% (447.359 dipendenti) appartiene al ruolo sanitario, il 17,7% a quello tecnico (analisti, statistici, sociologi, assistenti sociali, etc.), il 9,6% al ruolo amministrativo e lo 0,2% a quello professionale (avvocati, ingegneri, architetti, etc.).

Con particolare riferimento al ruolo sanitario, il 59,2% è rappresentato da infermieri, il 22,9% da medici e odontoiatri e il 17,9% da altre figure professionali sanitarie (dirigenti professioni sanitarie, personale tecnico-sanitario, personale funzioni riabilitative, personale vigilanza e ispezione).

In numeri i medici sono in totale 102.376 di cui 49.981 uomini e 52.395 donne.

La monografia è chiaramente molto dettagliata e divisa in due sezioni la prima è dedicata al personale dipendente del Ssn e dipendente dall'Università che opera nelle aziende e nelle strutture pubbliche (Aziende Sanitarie, Ospedali direttamente gestiti dalle Aziende Sanitarie, Aziende Ospedaliere, Aziende Ospedaliere - Universitarie); la seconda sezione è relativa al personale

**I LAVORATORI
A TEMPO INDETERMINATO
NEL 2021**

617.246

+2,2%

RISPETTO AL 2019

**DONNE
69,1%**

**UOMINI
30,9%**

Neanche la pandemia ha spinto le assunzioni a tempo indeterminato: tra il 2019 e il 2021 si registrano appena 175 medici (+0,17%) e 8.339 infermieri (+3,2%) in più

Personale dipendente del Servizio Sanitario

GRAFICO 1
Distribuzione percentuale per ruolo del personale dipendente del Servizio Sanitario - Anno 2021

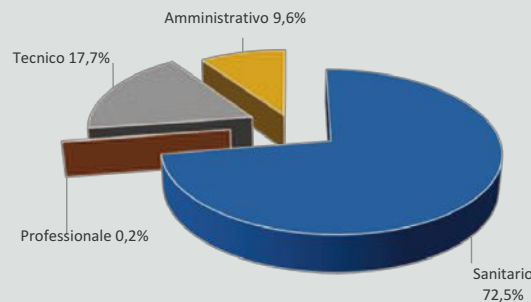


GRAFICO 2
Distribuzione percentuale per figure professionali del personale dipendente del Servizio Sanitario Nazionale - Anno 2021

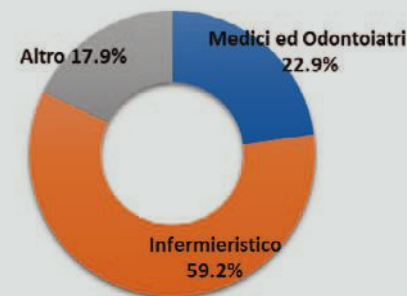


TABELLA 1
Distribuzione per regione e per ruolo del personale dipendente del Servizio Sanitario Nazionale
Anno 2021
NB. Il totale comprende le qualifiche atipiche

REGIONI	RUOLI								TOTALE		DI CUI			
	Sanitario		Professionale		Tecnico		Amministrativo		Totale	% Donne	Medici e Odont.		Pers. Infermieristico	
	Totale	% Donne	Totale	% Donne	Totale	% Donne	Totale	% Donne			Totale	% Donne	Totale	% Donne
PIEMONTE	36.674	75,1	119	24,4	10.158	72,7	6.075	82,6	53.026	75,4	8.166	53,2	21.882	84,2
VALLE D' AOSTA	1.310	75,0	5		458	59,0	342	80,4	2.115	72,2	301	51,2	678	88,3
LOMBARDIA	62.531	74,5	194	24,2	16.500	68,3	10.577	81,0	89.802	74,1	13.407	55,3	37.284	82,3
PROV. AUTON. BOLZANO	5.703	79,9	42	40,5	1.949	60,3	1.215	84,4	8.912	76,1	993	51,6	3.279	89,8
PROV. AUTON. TRENTO	5.628	74,8			1.816	60,3	910	82,6	8.354	72,5	1.130	50,6	3.237	83,9
VENETO	41.993	75,0	71	19,7	12.968	75,4	5.368	77,0	60.400	75,2	7.664	51,7	26.739	82,5
FRIULI VENEZIA GIULIA	12.446	76,4	33	36,4	3.821	73,7	1.255	78,3	17.555	75,9	2.423	56,1	7.537	83,7
LIGURIA	10.524	74,2	23	17,4	2.351	64,7	1.671	75,3	14.569	72,7	2.104	52,6	6.240	82,6
EMILIA ROMAGNA	43.440	74,8	164	36,6	10.360	70,9	5.031	81,3	58.998	74,6	8.494	56,9	26.459	80,9
TOSCANA	37.734	72,3	112	18,8	10.398	76,4	4.185	75,5	52.429	73,3	8.691	54,9	22.226	80,5
UMBRIA	8.765	69,7	26	11,5	1.873	64,8	696	71,8	11.360	68,9	1.980	53,0	5.224	77,2
MARCHE	13.214	72,4	31	25,8	3.407	67,1	1.676	74,9	18.331	71,5	2.897	53,3	8.031	80,6
LAZIO	34.211	68,6	104	28,8	3.760	57,0	4.031	67,3	42.106	67,3	8.368	52,1	20.883	76,9
ABRUZZO	10.235	68,5	21		2.190	60,1	1.080	63,5	13.526	66,7	2.726	52,1	5.816	78,1
MOLISE	2.092	67,0	1		329	45,3	149	57,7	2.571	63,6	440	41,1	1.328	77,6
CAMPANIA	32.488	54,6	161	34,8	5.637	39,6	4.038	51,7	42.330	52,3	9.096	40,1	18.667	62,9
PUGLIA	27.109	64,9	66	19,7	6.906	53,1	3.148	53,0	37.229	61,6	6.413	47,2	15.318	72,2
BASILICATA	4.338	64,3	23	30,4	1.096	46,7	542	59,6	5.999	60,5	967	40,8	2.604	74,2
CALABRIA	12.542	58,3	54	18,5	3.225	41,9	1.664	49,1	17.633	54,6	3.527	42,8	7.017	66,2
SICILIA	30.237	55,4	84	22,6	6.557	51,3	4.097	61,1	40.988	55,3	8.856	44,7	16.754	60,6
SARDEGNA	14.145	71,7	45	13,3	3.230	61,5	1.592	64,4	19.013	69,2	3.848	59,7	7.565	81,1
ITALIA	447.359	69,8	1.379	25,8	108.989	65,0	59.342	72,4	617.246	69,1	102.491	51,2	264.768	77,8

Aziende Sanitarie Locali

GRAFICO 3
Distribuzione percentuale per ruolo del personale dipendente delle Aziende Sanitarie Locali - Anno 2021

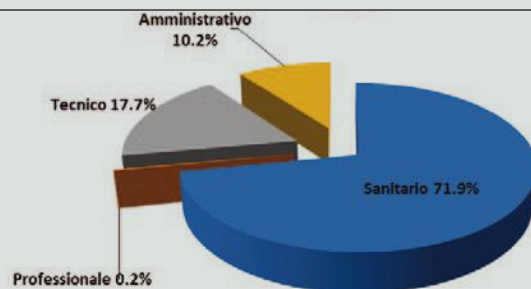


GRAFICO 4
Distribuzione percentuale per figure professionali del personale dipendente delle Aziende Sanitarie Locali - Anno 2021

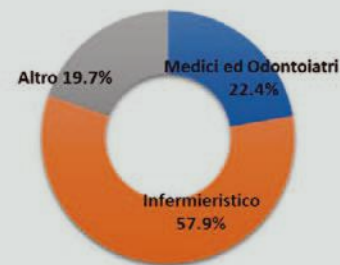


TABELLA 2
Riepilogo per regione, per ruolo e per genere del personale dipendente delle Aziende Sanitarie Locali
Anno 2021
NB. Il totale comprende le qualifiche atipiche

REGIONI	RUOLI								TOTALE		DI CUI			
	Sanitario		Professionale		Tecnico		Amministrativo		Totale	% Donne	Medici e Odontoiatri		Personale Infermieristico	
	Totale	% Donne	Totale	% Donne	Totale	% Donne	Totale	% Donne			Totale	% Donne	Totale	% Donne
PIEMONTE	23.222	75,8	68	19,1	6.296	72,9	4.155	83,7	33.741	76,1	4.959	53,5	13.771	85,6
VALLE D' AOSTA	1.310	75,0	5	0,0	458	59,0	342	80,4	2.115	72,2	301	51,2	678	88,3
LOMBARDIA	2.993	56,6	48	27,1	527	38,5	1.897	79,0	5.465	62,4	410	65,4	231	83,5
PROV. AUTON. BOLZANO	5.703	79,9	42	40,5	1.949	60,3	1.215	84,4	8.912	76,1	993	51,6	3.279	89,8
PROV. AUTON. TRENTO	5.628	74,8			1.816	60,3	910	82,6	8.354	72,5	1.130	50,6	3.237	83,9
VENETO	33.992	74,9	49	16,3	10.714	75,9	4.410	77,4	49.165	75,3	6.182	51,8	21.337	82,5
FRIULI VENEZIA GIULIA	12.446	76,4	33	36,4	3.821	73,7	1.255	78,3	17.555	75,9	2.423	56,1	7.537	83,7
LIGURIA	10.524	74,2	23	17,4	2.351	64,7	1.671	75,3	14.569	72,7	2.104	52,6	6.240	82,6
EMILIA ROMAGNA	35.455	75,0	144	35,4	8.419	70,5	4.383	81,2	48.404	74,7	6.777	57,3	21.387	81,3
TOSCANA	27.531	72,9	89	15,7	7.310	76,7	3.220	75,7	38.150	73,8	6.164	55,7	16.177	81,7
UMBRIA	5.451	69,9	17	17,6	1.193	66,6	478	70,5	7.139	69,2	1.176	53,8	3.170	78,1
MARCHE	9.140	72,2	22	31,8	2.587	65,0	1.316	73,6	13.068	70,9	1.909	52,8	5.513	80,6
LAZIO	24.806	68,6	79	31,6	2.909	59,5	3.112	67,2	30.906	67,5	6.174	51,5	14.719	77,6
ABRUZZO	10.235	68,5	21	0,0	2.190	60,1	1.080	63,5	13.526	66,7	2.726	52,1	5.816	78,1
MOLISE	2.092	67,0	1	0,0	329	45,3	149	57,7	2.571	63,6	440	41,1	1.328	77,6
CAMPANIA	20.403	53,2	107	37,4	3.772	37,1	3.070	51,0	27.356	50,7	5.593	37,5	11.551	62,2
PUGLIA	22.574	65,0	54	18,5	5.612	54,2	2.634	53,2	30.874	61,9	5.220	46,8	12.614	72,4
BASILICATA	2.388	62,1	15	40,0	746	43,3	420	59,5	3.569	57,7	496	40,1	1.372	71,7
CALABRIA	7.993	56,1	43	18,6	2.244	40,0	1.146	46,8	11.574	52,3	2.174	42,1	4.402	63,2
SICILIA	19.180	53,8	55	23,6	4.754	52,8	3.243	60,9	27.239	54,4	5.599	43,8	10.198	59,4
SARDEGNA	9.485	71,9	34	14,7	2.223	61,7	1.243	64,0	12.986	69,2	2.455	60,6	4.919	82,3
ITALIA	292.551	69,4	949	26,2	72.220	64,5	41.349	71,0	407.238	68,6	65.405	50,7	169.476	77,9

REPORT PERSONALE SSN

dipendente o con rapporto professionale continuativo in servizio nelle strutture di ricovero equiparate alle pubbliche (Policlinici Universitari privati, Istituti di ricovero e cura di carattere scientifico privati e pubblici, Ospedali classificati, Istituti privati qualificati presidio Asl Enti di Ricerca).

Le unità di personale in servizio sono suddivise per Regione, ruoli (sanitario, tecnico, professionale, amministrativo) e figure professionali (medici, personale infermieristico, veterinari, farmacisti, profili di riabilitazione, etc.).

Un report molto ampio quindi, per semplicità vediamo solo dei dati.

Il personale nelle Asl

Nelle Asl il personale dipendente è pari a 407.238 unità di cui 68,6% donne e 31,4% uomini.

Il 71,9% è rappresentato dal ruolo sanitario, il 17,7%, da quello tecnico, il 10,2% sono amministrativi e il restante 0,2% è rappresentato dal ruolo professionale. Le unità di personale con profilo infermieristico costituiscono il 57,9% del tota-

le del ruolo sanitario, i medici e gli odontoiatri il 22,4% mentre il 19,7% è rappresentato da altre figure professionali sanitarie (personale laureato; dirigente delle professioni sanitarie; personale tecnico-sanitario; personale funzioni riabilitative; personale vigilanza -ispezione).

In numeri in totale i medici dipendenti delle Asl sono 65.695 di cui 32.437 sono uomini e 33.258.

Il personale nelle Aziende ospedaliere

Nelle Aziende Ospedaliere il personale dipendente era pari a 139.008 unità di cui il 70% sono donne e il 30% uomini. La composizione per ruolo è così strutturata: il 73,6% è rappresentato dal ruolo sanitario, il 17,3%, da quello tecnico, il 8,9% dal ruolo amministrativo e il restante 0,2% dal ruolo professionale. Il personale infermieristico è pari al 61,6% del totale del ruolo sanitario, i medici e gli odontoiatri il 23,9% mentre il 14,5% è rappresentato da altre figure professionali sanitarie.

Il personale delle Aziende Ospedaliere universitarie e Policlinici Universitari privati

Nell'anno 2021 il personale dipendente delle Aou e dei Policlinici universitari privati ammonta a 85.297 unità, il 73,3% è rappresentato dal ruolo sanitario, il 17,7%, dal ruolo tecnico, il 8,8% dal ruolo amministrativo e il restante 0,2% dal ruolo professionale. Il personale infermieristico rappresenta il 58,2% del totale del ruolo sanitario, i medici e gli odontoiatri il 27,1% mentre il 14,7% sono figure professionali sanitarie.

In numeri i medici sono 16.778 di cui 8.689 sono uomini e 8.089 donne.

Aziende ospedaliere

GRAFICO 5
Distribuzione percentuale per ruolo del personale delle Aziende Ospedaliere - Anno 2021

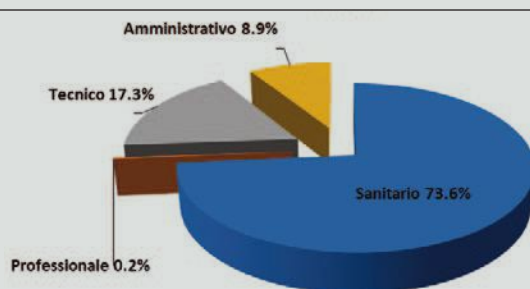


GRAFICO 6
Distribuzione Percentuale per Figure Professionali del personale delle Aziende Ospedaliere Anno 2021

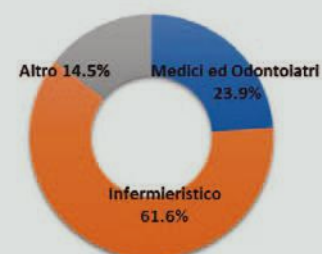


TABELLA 3
Riepilogo per regione, per ruolo e per genere del personale delle Aziende Ospedaliere Anno 2021
N.B. Il totale comprende il personale Universitario

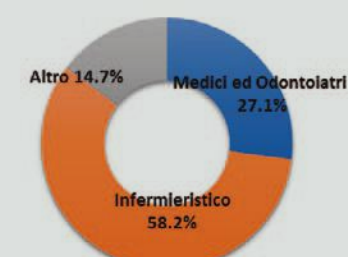
REGIONI	RUOLI								DI CUI					
	Sanitario		Professionale		Tecnico		Ammin.		TOTALE		Medici e Odont.		Pers. Infermieristico	
	Totale	% Donne	Totale	% Donne	Totale	% Donne	Totale	% Donne	Totale	% Donne	Totale	% Donne	Totale	% Donne
PIEMONTE	4.553	72.6	21	28.6	1.172	68.1	527	80.6	6.273	72.3	1.132	48.4	2.746	82.3
LOMBARDIA	59.885	75.2	146	23.3	15.975	69.3	8.680	81.5	84.686	74.6	13.315	54.2	37.055	82.3
VENETO	4.743	73.1	7	42.9	1.353	70.8	522	77.0	6.625	72.9	1.032	46.5	3.047	81.8
UMBRIA	3.432	68.6	9	-	719	61.5	248	74.6	4.414	67.6	908	50.1	2.055	76.0
MARCHE	1.532	73.8	5	20.0	318	76.7	122	75.4	1.977	74.3	381	53.5	951	83.3
LAZIO	4.772	66.7	16	18.8	425	42.4	377	68.4	5.590	64.8	1.224	49.6	3.017	74.1
CAMPANIA	8.990	56.8	48	25.0	1.204	41.9	776	51.8	11.019	54.7	2.672	44.0	5.264	64.0
BASILICATA	1.950	67.0	8	12.5	350	54.0	122	59.8	2.430	64.6	471	41.6	1.232	76.9
CALABRIA	4.706	61.2	11	18.2	988	46.0	518	54.2	6.223	58.2	1.456	42.2	2.615	71.2
SICILIA	6.848	56.2	19	21.1	1.167	43.0	583	63.3	8.623	54.8	2.107	45.5	3.927	60.0
SARDEGNA	1.966	69.6	4	25.0	433	52.9	80	65.0	2.483	66.5	591	57.5	1.074	76.6
ITALIA	103.377	70.6	294	22.8	24.104	64.6	12.555	76.6	140.343	70.0	25.289	50.6	62.983	78.1

Aziende ospedaliere universitarie e policlinici universitari privati

GRAFICO 7
Distribuzione Percentuale per Ruolo del personale delle aziende ospedaliere universitarie e policlinici universitari privati - Anno 2021



GRAFICO 8
Distribuzione Percentuale per Figure Professionali del personale delle aziende ospedaliere universitarie e policlinici universitari privati - Anno 2021





ANALISI CORTE DEI CONTI

La prevenzione è scomparsa dai radar

Dagli screening agli stili di vita, con la pandemia sono peggiorati i servizi. E al Sud è un disastro

LA PANDEMIA tra i molteplici effetti nefasti che ha causato al Paese ha travolto anche i sistemi sanitari regionali soprattutto quelli del Sud che hanno visto le loro performance (già negative) peggiorare ulteriormente. È quanto emerge da un'analisi dettagliata della Corte dei Conti sui risultati del nuovo sistema di monitoraggio dei Lea relativi al 2021 che ricordiamo è composto da tre indi-

catori principali: prevenzione, territorio e ospedale. Nello specifico qui ci occupiamo dell'Area della Prevenzione e dell'analisi degli indicatori che compongono il risultato finale. In quest'ambito sono 4 le Regioni che, nel 2021, non raggiungono il punteggio minimo, due nel Nord (Valle d'Aosta, Provincia autonoma di Bolzano) e due nel Mezzogiorno (Sicilia e Sardegna).

Screening al palo al Sud. Osservando però i singoli indicatori della macroarea, i risultati più insoddisfacenti riguardano, anzitutto, i bassi livelli di adesione ai programmi di screening per le principali patologie tumorali, che si registrano prevalentemente nel Mezzogiorno: per l'indicatore P15C (screening totali) tutto il Mezzogiorno, ad eccezione della Basilicata, con la Lombardia e il Lazio, conseguono un punteggio al di sotto della soglia minima. Fanalino di coda in particolare, Sardegna e Campania.

“Resta da capire – scrive la Corte dei conti – se ciò sia dovuto ad una insufficiente domanda, da parte degli utenti, del servizio, se dipenda da carenze o inapproprietezze organizzative dal lato dell'offerta dello stesso, o se sia un “mix” di entrambi i fattori”.

“La pandemia – segnala la Corte - ha comunque aggravato il dato di fondo: nel 2019, erano insufficienti sette Regioni, (tutto il Mezzogiorno ad eccezione dell'Abruzzo), nel 2020 incrementano a tredici (tutto il Mezzogiorno, cui si aggiungono Valle d'Aosta, Piemonte, Lombardia, Liguria e Lazio), delle quali, nel 2021, solo quattro, Piemonte, Valle d'Aosta, Liguria e Basilicata, riottengono un punteggio positivo”.

Anche l'indicatore composito sugli stili di vita (P14C), elaborato da Istat ed utilizzato anche come una delle misure del Benessere Equo e soste-

TABELLA 1
Sottoinsieme indicatori “Core”
Area prevenzione
Risultati NSG 2021

Regione/Provincia autonoma	P01C	P02C	P10Z	P12Z	P14C	P15C
Piemonte	84,68	83,79	74,06	100,00	66,61	97,46
Valle d'Aosta	19,77	0	87,77	33,20	69,78	73,55
Lombardia	100,00	100,00	79,82	100,00	79,10	58,23
Provincia autonoma di Bolzano	0	0	53,62	100,00	84,87	89,78
Provincia autonoma di Trento	97,91	92,10	77,10	100,00	83,85	100,00
Veneto	100,00	100,00	31,86	95,48	76,23	100,00
Friuli-Venezia Giulia	100,00	85,12	54,63	97,60	69,10	97,38
Liguria	78,14	39,52	66,63	100,00	73,98	80,49
Emilia-Romagna	100,00	100,00	96,68	66,80	71,08	100,00
Toscana	100,00	100,00	71,99	97,44	70,75	97,73
Umbria	100,00	100,00	81,88	94,64	66,60	96,00
Marche	88,53	70,74	92,58	100,00	66,16	69,50
Lazio	100,00	100,00	52,39	100,00	70,03	56,90
Abruzzo	73,80	77,91	86,95	98,72	62,46	58,96
Molise	100,00	89,06	85,31	96,64	53,47	58,71
Campania	100,00	99,28	89,05	97,60	47,53	21,35
Puglia	66,37	65,93	78,63	100,00	57,66	33,44
Basilicata	86,03	64,16	86,69	100,00	50,38	75,90
Calabria	83,35	0	84,13	95,52	56,53	0
Sicilia	0	0	83,01	99,20	55,37	40,50
Sardegna	55,81	56,20	74,62	100,00	62,68	21,00

Fonte: Ministero Salute, “Monitoraggio dei Lea attraverso il NSG – Metodologia e risultati dell'anno 2021”, maggio 2023

SEGUE A PAG 20

La proposta di legge mira a promuovere il parto fisiologico e la salvaguardia della salute materno neonatale, nonché a rafforzare i percorsi terapeutici connessi alla raccolta e conservazione delle cellule staminali emopoietiche e mesenchimali presenti nel cordone ombelicale



PROGETTO DI LEGGE SIGO AOGOI

Per un percorso parto sempre più fisiologico e una natalità consapevole

NEL NOSTRO PAESE, negli ultimi anni, si sono verificati rilevanti cambiamenti nella dinamica demografica, cambiamenti che richiedono al legislatore una rinnovata e specifica attenzione verso l'area della salute riproduttiva. Ciò nel solco della costante riorganizzazione del Sistema sanitario nazionale, ulteriormente implementata per il raggiungimento degli obiettivi posti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza.

È necessario che il legislatore favorisca lo sviluppo di politiche sociali nella consapevolezza che esse sono determinanti per la formazione della famiglia, a sua volta, base insostituibile della società.

Si pone dunque come obiettivo primario la implementazione che l'evento nascita sia caratterizzato da una più completa attenzione verso strumenti nuovi, alla luce delle evidenze scientifiche. Il riferimento è alle cellule staminali sia ematopoietiche che mesenchimali, da tessuto cordonale. La raccolta del cordone ombelicale è eseguita in misura ingiustamente ridotta poiché vi è una



VITO TROJANO
Presidente Nazionale
eletto Sigo

Presentati da Sigo e Aogoi in Commissione Sanità del Senato i contenuti della Proposta di legge “Norme per la promozione del parto fisiologico e per l'utilizzo allogenico autologo-solidale del cordone ombelicale”



autodeterminazione sulle scelte da compiere durante la gravidanza e al momento del parto. Un'eccessiva medicalizzazione ed un sovra utilizzo delle prestazioni diagnostiche rischiano quindi di trasformare gravidanza e parto da eventi naturali in eventi patologici nell'ambito anche della opportuna gestione medico legale degli eventi che connotato l'operato degli esercenti la professione medica, non solo in ambito ginecologico e ostetrico si rende dunque necessario fornire una definizione anche giuridica di "Atto Medico" in coerenza con quanto chiarito dalle società scientifiche e in particolare dalla Unione Europea dei Medici Specialisti, unitamente alla definizione di "alea terapeutica".

Alla luce di questa situazione le Società Scientifiche Sigo (Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia) e Aogoi (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani) hanno presentato in Commissione Sanità del Senato i contenuti della Proposta di legge "Norme per la promozione del parto fisiologico e per l'utilizzo allogenico autologo-solidale del cordone ombelicale", condivisa dai senatori. All'incontro hanno partecipato il Prof. Antonio Chiantera, il Prof. Vito Trojano, l'Avv. Sabino Laudadio, l'On. Benedetto Fucci, il Sen. Ignazio Zullo, e il Presidente della Commissione Sanità del Senato Sen. Francesco Zaffini.

Il Disegno di legge, a prima firma del senatore Ignazio Zullo, ha iniziato l'iter parlamentare. La proposta di legge mira a promuovere il parto fisiologico e la salvaguardia della salute materno neonatale, nonché a rafforzare i percorsi terapeutici connessi alla raccolta e conservazione delle cellule staminali emopoietiche e mesenchimali presenti nel cordone ombelicale. Sin dal 2010, in attuazione di indicazioni derivanti dall'Oms, si è avviato un percorso legislativo e regolamentare, a più livelli, volto alla riduzione della proporzione dei tagli cesarei nel quadro della convinzione che la promozione della salute materno-infantile sia un obiettivo prioritario da perseguire a livello nazionale, in ragione dei riflessi positivi che è in grado di generare sulla qualità della vita della madre, del bambino e, di conseguenza, della popolazione complessiva, oltre a ridurre il grave rischio delle morti materno-fetali (vedi: "Relazione sui Punti Nascita" - Relazione della Commissione parlamentare di inchiesta sugli errori in campo sanitario e sulle cause dei disavanzi sanitari regionali, Doc. XXII-bis, n.3, approvato dalla Commissione nella seduta del 14 dicembre 2011 - XVI Legislatura).

“Un'eccessiva medicalizzazione ed un sovra utilizzo delle prestazioni diagnostiche rischiano di trasformare gravidanza e parto da eventi naturali in eventi patologici

carente informazione sulle molteplici opzioni e benefici della raccolta del sangue e del tessuto cordonale. Occorre pertanto disciplinare criteri nuovi per la salute delle nuove generazioni anche grazie alla prevenzione e ad iniziative, come quella della donazione e conservazione delle cellule staminali da cordone ombelicale, con una piega nuova affinché aumenti la raccolta, individuando quale incentivo la conservazione delle cellule staminali, contenute nel sangue del cordone ombelicale, sia in campo autologo, con finalità solidali, che in quello allogenico e familiare (uso omologo ed eterologo).

Si tratterebbe di un nuovo modello Autologo-Solidale al fine di aumentare in modo significativo il numero di campioni donati (o dedicati) utilizzabili nelle più di 80 patologie già oggi curabili grazie alle stesse cellule staminali, permettendo altresì l'esigenza di coprire la eventuale richiesta di campioni da parte di Gruppi etnici minori, a comunità che difficilmente troverebbero campioni compatibili nella etnia caucasica o comunque, difficilmente reperibili in una Società che sta diventando, ogni giorno di più, multirazziale.

Al tempo stesso consentirebbe alle famiglie italiane di conservare il prezioso materiale biologico dei loro figli in modo sicuro e controllato senza alcun onere finanziario per lo Stato.

Le indagini condotte a livello nazionale mostrano che il rischio di nati-mortalità si è quasi dimezzato rispetto ai valori dei primi anni '80; la maggior parte delle donne entra in contatto con un operatore sanitario nei tempi raccomandati e riceve assistenza prenatale; la totalità dei parti è assistita da un operatore sanitario; tra le donne che decidono di avere un figlio in una fase avanzata della vita si registrano un più elevato livello di informazione e una maggiore capacità di

LA PROPOSTA DI LEGGE IN SINTESI

La Pdl all'articolo 1 propone di favorire il parto fisiologico e di promuovere l'appropriatezza degli interventi al fine di ridurre il ricorso al taglio cesareo.

L'art. 2 individua i compiti che le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, attraverso i rispettivi piani sanitari e sulla base delle risorse umane e finanziarie disponibili, dovranno definire.

L'art. 3 al fine di favorire l'assistenza alla nascita, sancisce per le aziende sanitarie ospedaliere l'obbligo di prevedere corsi di formazione e di aggiornamento per il personale nonché corsi di accompagnamento alla nascita rivolti alla futura madre e alla coppia, allo scopo di garantire le conoscenze relative alla sequenza di eventi: gravidanza, parto, nascita, puerperio e allattamento e alle metodiche per l'effettuazione del parto e le tecniche per il controllo del dolore. In quest'ambito, anche formativo, si definiscono il parto fisiologico, l'Atto medico e l'evento avverso da alea terapeutica.

L'art. 4 detta le modalità assistenziali che devono essere garantite nell'ambito del parto fisiologico.

L'art. 5 definisce i luoghi dove il parto fisiologico può essere effettuato.

L'art. 6 disciplina la nuova modalità di raccolta e conservazione del sangue cordonale con finalità autologa e solidale ossia per uso proprio del donante misto con quello solidaristico.

L'art. 7 rinvia ai criteri individuati dalle applicabili Linee Guida e buone pratiche assistenziali per il riconoscimento delle gravidanze, dei parti e delle condizioni neonatali a rischio. Prevede, altresì, nei casi di particolare gravità il trasporto assistito, che deve essere effettuato dal personale con competenze specifiche, mediante il servizio di trasporto d'emergenza, utilizzando un'unità mobile attrezzata per le cure intensive da prestare in corso di trasferimento.

L'art. 8 stabilisce che quanto previsto dalla legge costituisce livello essenziale delle prestazioni sanitarie.

L'art. 9 prevede l'obbligo per il Ministro della Salute di presentare con cadenza almeno annuale alle Camere una relazione sullo stato di attuazione della legge.



PROGETTO EDUCAZIONE SESSUALE NELLE SCUOLE SECONDARIE DI PRIMO E SECONDO GRADO

L'Aogoi scende in campo a tutela della salute sessuale e riproduttiva

VITO TROJANO
Presidente Nazionale
eletto Sigo

È SEMPRE PIÙ DI GRANDE attualità ed emergente oggi la necessità di rimodulare i programmi educativi nelle scuole secondarie di primo e secondo grado alla luce dei recenti accadimenti di violenze e stupro di genere che dilagano anche tra i giovani adolescenti e della problematica sempre più emergente della denatalità/inverno demografico nel nostro paese che vale 1/3 del nostro Pil che raggiungerà livelli sempre più preoccupanti per le nostre prossime generazioni future già dal 2050 con l'ulteriore incremento del debito pubblico che si stima possa raggiungere il 200% nel 2070.

ED È PER QUESTI DATI ALLARMANTI che la società scientifica di categoria Aogoi - Associazione ostetrici ginecologi ospedalieri italiani, ha pensato di unirsi agli altri esperti del settore (psicologi, politici, sociologi, associazioni di difesa delle donne ed avvocati) per poter affrontare le suddette problematiche mettendo in atto le giuste strategie per risolvere radicalmente il problema partendo proprio dall'educazione sessuale e dall'insegnamento nelle scuole e negli altri contesti sociali frequentati dagli adolescenti.



La consapevolezza delle problematiche emergenti e degli eventuali rimedi e soluzioni non può prescindere dalla conoscenza dei cambiamenti generazionali che si vanno delineando per le attuali e prossime generazioni future

L'obiettivo fondamentale è di acquisire consapevolezza delle crescenti criticità che si vanno delineando e che lasciano ben intravedere come l'inizio precoce degli atti sessuali nell'ambito di contesti giovanili ed immaturi comporti dei rischi maggiori per la salute sessuale e riproduttiva.

L'ALTRO ASPETTO PIÙ IMPORTANTE è rappresentato oggi dalla scarsa cultura del concepimento tra i più giovani, con conseguente assenza di una pianificazione familiare in considerazione dell'età (la maternità dopo i 35 anni subisce un importante declino fisiologico) ed anche nella mancata conoscenza dei vari fattori di rischio che possono compromettere la riproduttività con conseguente sterilità per cui si pensa di poter porre rimedio attingendo ad informazioni e metodi impropri diffusi mediante i social.

PER TALI FINALITÀ Aogoi è disponibile a presentare al ministero dell'Istruzione ed al ministero della Sanità un "Progetto con slide kit di educazione sessuale" da promuovere e presentare nelle scuole secondarie di primo e secondo grado ad opera di specialisti del settore.

TALE PROGETTO verrà corredato inoltre dalla diffusione di opuscoli informativi che verranno diffusi, mettendo inoltre a disposizione delle scuole e dei vari centri, specialisti del settore disponibili a dialogare con i più giovani anche mediante la realizzazione di incontri finalizzati.

Tutto ciò nella assoluta convinzione che nei casi specifici la consapevolezza delle suddette problematiche emergenti e degli eventuali rimedi e soluzioni non può prescindere dalla conoscenza dei cambiamenti generazionali che si vanno delineando per le attuali e prossime generazioni future.

INNOVAZIONE TECNOLOGICA

Diventa operativo il Fascicolo sanitario elettronico 2.0

Con il via libera della Conferenza Stato Regioni del 2 agosto scorso è entrato in porto il nuovo decreto di Salute, Mef e Innovazione tecnologica sul Fascicolo sanitario elettronico, che definisce quali dati sanitari conterrà il Fse 2.0, chi dovrà inserirli e da chi potranno essere consultati.

Nel Fascicolo che entrerà in vigore con la pubblicazione del provvedimento in Gazzetta Ufficiale, sarà contenuta la storia clinica dell'assistito e la sua situazione corrente conosciuta. Potrà essere consultato dagli operatori sanitari anche in caso di accesso in emergenza ad una struttura sanitaria

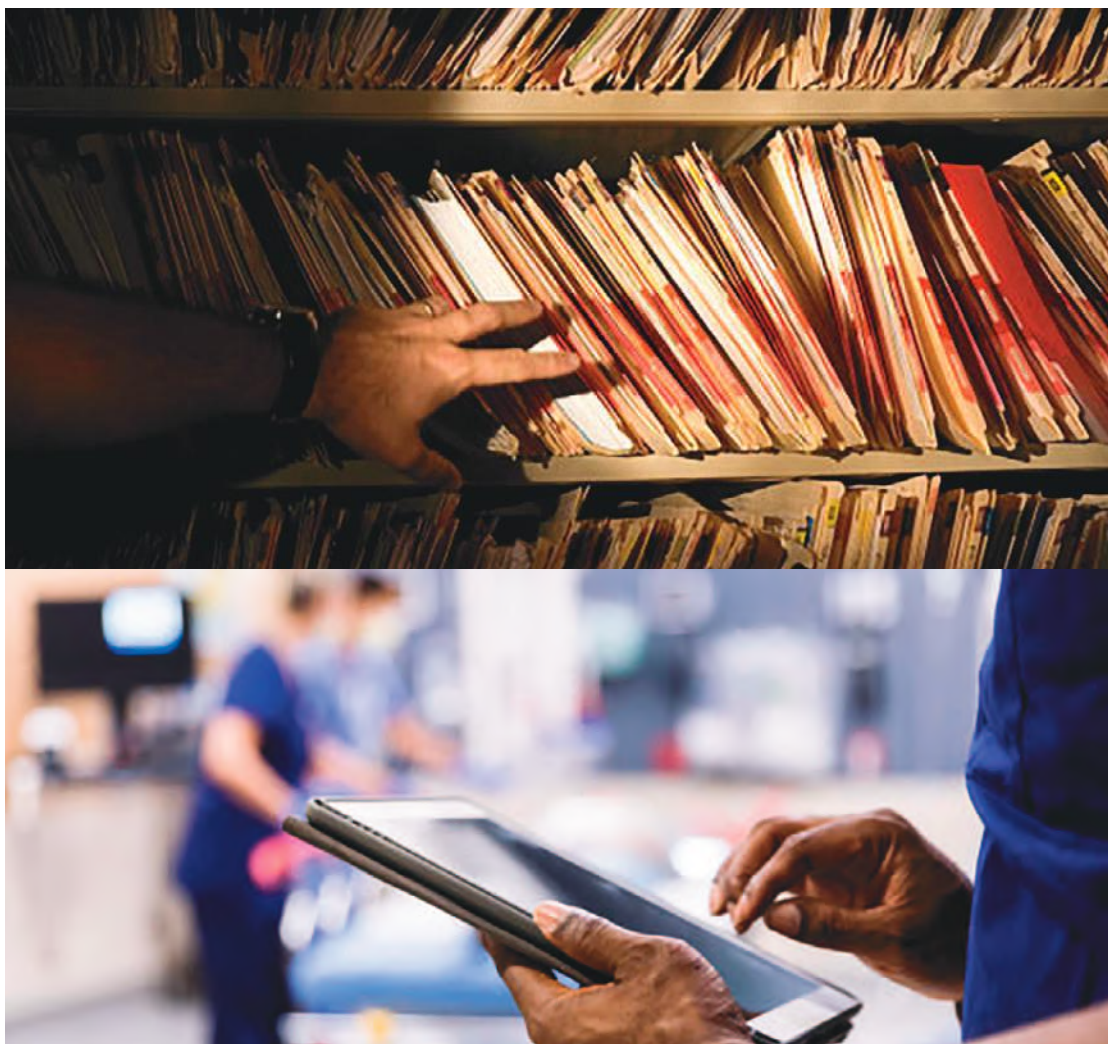
Ecco tutte le novità del Fascicolo sanitario elettronico 2.0

Dalle vaccinazioni effettuate, passando per le prescrizioni specialistiche e farmaceutiche e ai verbali di pronto soccorso fino alle misure di privacy e molto altro ancora.

Sono queste solo alcune delle numerose informazioni che saranno contenute nel Fse 2.0.

Il decreto individua i contenuti del Fascicolo, i limiti di responsabilità e i compiti dei soggetti che concorrono alla sua implementazione, le garanzie e le misure di sicurezza da adottare nel trattamento dei dati personali nel rispetto dei diritti dell'assistito, nonché le modalità e i livelli diversificati di accesso e si compone di tre allegati tecnici.

NEL FSE SARANNO CONTENUTI DATI E DOCUMENTI, RIFERITI ANCHE ALLE PRESTAZIONI EROGATE AL DI FUORI DEL SSN. Nello specifico, i dati identificativi e amministrativi dell'assistito (esenzioni per reddito e patologia, contatti, delegati); referti e verbali pronto soccorso; lettere di dimissione; profilo sanitario sintetico (ossia il documento socio-sanitario informatico redatto e aggiornato dal medico di medicina generale o dal pediatra di libera scelta che riassume la storia clinica dell'assistito e la sua situazione corrente conosciuta); prescrizioni specialistiche e farmaceutiche; cartelle



cliniche; erogazione farmaci a carico Ssn e non; le vaccinazioni; l'erogazione di prestazioni di assistenza specialistica; il taccuino personale dell'assistito (di cui all'articolo 5); i dati delle tessere per i portatori di impianto; la lettera di invito per screening.

MA NON SOLO, NEL FSE TROVERÀ SPAZIO IL COSIDDETTO PROFILO SANITARIO SINTETICO che è il documento socio-sanitario informatico redatto e aggiornato dal Mmg/Pls che riassume la storia clinica dell'assistito e la sua situazione corrente conosciuta

IN UNA SEZIONE RISERVATA DEL FSE VI SARÀ ANCHE IL TACCUINO PERSONALE DELL'ASSISTITO nel quale esclusivamente l'assistito, o un suo delegato, può inserire, modificare ed eliminare dati, anche generati dai dispositivi medici e/o wearable, e documenti personali relativi ai propri percorsi di cura, oltre a informazioni integrative inserite direttamente dal cittadino.

ALTRA NOVITÀ RIGUARDA L'ACCESSO IN EMERGENZA AD UNA STRUTTURA SANITARIA. In caso di impossibilità fisica, incapacità di agire o incapacità di intendere o di volere dell'interessato e di rischio grave, imminente ed irreparabile per la salute o l'incolumità fisica dell'interessato che non abbia espresso il consenso alla consultazione dei dati del proprio Fse, gli operatori del Ssn e dei servizi socio-sanitari regionali nonché gli esercenti le professioni sanitarie possono accedere prioritariamente al profilo sanitario sintetico del medesimo interessato e, ove necessario, agli ulteriori dati e documenti del Fse, ad eccezione dei dati e documenti per i quali l'assistito abbia richiesto l'oscuramento, solo dopo averne verificato l'incapacità fisica o giuridica di esprimere il consenso, per il tempo strettamente necessario ad assicurare allo stesso le indispensabili cure e, in ogni caso, fino a quando l'interessato non sia nuovamente in grado di esprimere la propria volontà al riguardo.

SOGGETTI CHE CONCORRONO ALLA ALIMENTAZIONE DEL FSE Concorrono alla corretta alimentazione e all'aggiornamento del Fse con i dati e documenti riferiti all'assistito, nei limiti di responsa-

bilità e dei compiti loro assegnati: a) le aziende sanitarie locali, le strutture sanitarie pubbliche del Ssn e dei servizi socio-sanitari regionali e i Ssn, attraverso le diverse articolazioni organizzative; b) le strutture sanitarie accreditate con il Ssn e i servizi socio-sanitari regionali; c) le strutture sanitarie autorizzate; d) gli esercenti le professioni sanitarie, anche convenzionati con il Ssn, quando operano in autonomia.

CHI PUÒ ACCEDERE AL FSE 2.0 Può accedere in consultazione per la finalità di cura, fermo restando il rispetto dei diritti dell'assistito, il personale sanitario secondo i ruoli e i profili di autorizzazione e, in particolare: a) il Mmg/Pls, per la durata dell'assistenza, o il medico sostituto, per la durata della sostituzione; b) il medico, diverso dalla precedente lettera a), avente in cura l'assistito per visite o esami o per il ricovero, limitatamente al tempo in cui si articola il processo di cura, previa dichiarazione che tale processo di cura è in atto al momento della consultazione e assunzione della relativa responsabilità da parte del medesimo personale sanitario; c) l'infermiere/ostetrica, limitatamente al tempo in cui si articola il processo di cura, previa dichiarazione che tale processo di cura è in atto al momento della consultazione del Fse e assunzione della relativa responsabilità da parte del medesimo personale sanitario; d) il farmacista; e) il personale amministrativo, limitatamente alle sole informazioni amministrative strettamente necessarie per assolvere le funzioni cui è preposto.

L'ACCESSO AL FSE È SEMPRE ESCLUSO per i soggetti che operano in ambito sanitario ma che non perseguono finalità di cura quali periti, compagnie di assicurazione, datori di lavoro, associazioni o organizzazioni scientifiche, organismi amministrativi anche operanti in ambito sanitario, personale medico nell'esercizio di attività medico legale quale quella per l'accertamento dell'idoneità lavorativa o per il rilascio di certificazioni necessarie al conferimento di permessi o abilitazioni. I dati e i documenti presenti nel Fse sono sempre consultabili, oltre che dall'assistito, dai soggetti che li hanno prodotti.

BIOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE

Creati in laboratorio i primi embrioni umani sintetici

I biologi dello sviluppo sono riusciti ad assemblare in vitro embrioni sintetici con cellule staminali umane senza utilizzare ovuli e spermatozoi

Doveva accadere. Era solo questione di tempo.



CARLO SBIROLI
Past president Aogoi

I BIOLOGI DELLO SVILUPPO avevano previsto che prima o poi sarebbero stati realizzati. E così è stato: per la prima volta sono stati creati in laboratorio embrioni sintetici utilizzando esclusivamente cellule staminali umane, senza ricorrere a ovuli e spermatozoi. E nello stesso tempo sono stati replicati *in vitro* le fasi dello sviluppo embrionale post-impianto, una fase critica e tradizionalmente poco conosciuta. Queste ricerche offrono la possibilità di poter studiare a fondo la complessità dei processi cellulari e molecolari che avvengono in questa fase cruciale della vita. Grazie a questi avanzamenti sarà ora possibile avere una visione più chiara delle cause di alcuni casi di infertilità, dei fallimenti di molte gravidanze iniziali e della genesi di numerose patologie genetiche. Questo straordinario risultato è stato annunciato il 14 giugno scorso dalla biologa Magdalena Žernicka-Goetz dell'Università di Cambridge e del California Institute of Technology (Caltech) durante l'incontro annuale dell'International Society for Stem Cell Research (Isscr) a Boston. I risultati della sua ricerca sono stati poi pubblicati in peer-reviewed su *Nature* il 27 giugno successivo, facendo da apripista a diversi lavori scientifici sullo stesso argomento, prodotti da altri gruppi di studio.

LA FASE CRITICA DELLO SVILUPPO EMBRIONALE: SUPERATA LA "SCATOLA NERA"

I biologi dello sviluppo hanno dedicato anni di lavoro per assemblare in laboratorio strutture organiche pluricellulari, simil-embriionali («embrioidi») che, pur presentando caratteristiche differenti rispetto agli embrioni naturali, ci aiutano a chiarire i processi che avvengono nelle fasi cruciali dello sviluppo umano come quelle successive all'annidamento. È stato un lavoro intenso, non semplice per le difficoltà tecniche e per le restrizioni etiche. Ci sono voluti più di dieci anni di stu-

dio e sperimentazioni per ottenere i risultati vantati oggi.

Un primo importante traguardo fu raggiunto nel 2014, quando si riuscì a riprodurre in laboratorio le primissime fasi dello sviluppo embrionale utilizzando esclusivamente cellule staminali embrionali (o ESC, da *Embryonic Stem Cells*). Un passo avanti significativo si ebbe successivamente, nel 2017, quando fu dimostrato che combinando ESC con cellule staminali extra-embriionali (cellule staminali trofoblastiche) di topo si otteneva *in vitro* una struttura tridimensionale, simile a un embrione naturale; è con questo lavoro che si cominciò a parlare di «embrioni sintetici o artificiali». Tuttavia, la vera svolta si ebbe nell'agosto del 2022, quando venne pubblicato sulla rivista *Nature* un lavoro prodotto dal team di Žernicka-Goetz, con prima firma dell'italiano Gianluca Amadei del Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova. Questo studio documentò la formazione del primo embrione sintetico di topo, che aveva superato la fase dell'annidamento in utero, raggiungendo lo sviluppo di 8,5 giorni (la gestazione di un topo dura circa 21 giorni), mostrando la presenza di un cuore pulsante e di una struttura primitiva di cervello. Questo risultato fu ottenuto combinando cellule staminali embrionali di topo con staminali trofoblastiche e staminali endodermiche extraembriionali.

Successivamente, ad aprile scorso, un team di ricercatori cinesi ha raggiunto un traguardo simile producendo embrioni sintetici, creati a partire da cellule di scimmia che sono stati successivamente impiantati nei grembi di scimmie adulte, alcune delle quali hanno mostrato i primi segni di gravidanza che si sono sviluppate solo per pochi giorni. Al momento non vi sono dati in letteratura di uno sviluppo di embrioni sintetici fino a produrre animali vivi. Si ritiene comunque che in un prossimo futuro questo risultato potrebbe essere raggiunto.

È importante sottolineare che questi studi sono stati condotti esclusivamente su cellule animali,



per cui è stato possibile spingere la coltura *in vitro* abbondantemente oltre la fase di annidamento in utero. Per quanto riguarda le cellule umane, almeno fino a giugno scorso, gli studi si erano concentrati esclusivamente sui primi 6-8 giorni dopo la fecondazione, ossia la *fase pre-impianto*. Periodo durante il quale si realizzano processi fondamentali per lo sviluppo umano: si forma la blastocisti e da questa struttura si differenziano i due strati distinti dell'ipoblasto e dell'epiblasto. È proprio dall'epiblasto che avranno origine le future cellule germinali primordiali. A questi processi segue subito dopo l'annidamento del pre-embrione nell'utero.

Gli ultimi studi, pubblicati a fine giugno di quest'anno, menzionati all'inizio di questo articolo, hanno fatto un ulteriore passo avanti: utilizzando cellule staminali umane, gli scienziati hanno iniziato a indagare la fase successiva, ovvero quella del *post-impianto*, che interessa i giorni dal 9° al 14° dopo la fecondazione. È una fase dello sviluppo embrionale che per molto tempo ha rappresentato la «scatola nera» della riproduzione umana. La maggior parte delle informazioni proveniva da studi su animali (topi, scimmie, zebra-



fish) e non da cellule umane. Questa lacuna è dovuta in parte a limitazioni etiche-legali: gli scienziati possono coltivare embrioni *in vitro* solo fino a 14 giorni dal concepimento (“regola dei 14 giorni”), ovvero prima che si possa rilevare l’andamento della gravidanza con una scansione ecografica.

Nella settimana successiva all’arrivo in utero, l’embrione completa il suo annidamento e iniziano i processi di *gastrulazione*. Le cellule embrionali cominciano a organizzarsi e a differenziarsi in un’esplosione di diversità cellulare. Si formano i tre strati germinativi principali: l’ectoderma, il mesoderma e l’endoderma. Questi strati sono alla base della formazione di tutti i tessuti ed organi del corpo.

PLASTICITÀ DELLE CELLULE EMBRIONALI E REVERSIBILITÀ DELLE STAMINALI

Parafrasando quanto scritto dai biologi della riproduzione, si può dire che l’intero corpo umano si forma da un “mucchio” di cellule embrionali. Sono cellule pluripotenti, capaci di svilupparsi in tutti i tipi di tessuti corporei ed hanno la straordinaria capacità di auto-organizzarsi e diffe-



renziarsi in cellule specializzate. E si deve proprio alla loro naturale plasticità e alla loro potenziale capacità di diversificarsi in vari tipi di cellule che formeranno successivamente i diversi tessuti e organi del corpo umano.

Il loro corretto sviluppo dipende dal supporto dei tessuti extraembrionali periferici. Più precisamente, quando lo sviluppo avviene normalmente nell’utero materno, le interazioni con l’ambiente uterino forniscono istruzioni e segnali essenziali alle cellule embrionali. Questo contesto permette alle cellule di seguire percorsi di sviluppo coordinati e definiti, differenziandosi nei diversi tessuti e strutture. Quando invece questo sviluppo avviene *in vitro*, la mancanza di queste interazioni con l’utero impedisce alle cellule embrionali di seguire percorsi specifici: tendono inizialmente a formare gli strati germinali embrionali ed extra-embriionali, sacco vitellino e cavità amniotiche. Inoltre, possono iniziare a differenziarsi in cellule più specializzate che alla fine andranno a formare tessuti come la pelle, il sangue e i nervi, però lo fanno in modo casuale e senza struttura.

Un aspetto importante dello sviluppo embrionale umano è la progressiva *perdita di plasticità cellulare*. Per anni la comunità scientifica ha creduto che, una volta avviato il processo di differenziazione, la pluripotenza delle cellule embrionali venisse irrimediabilmente persa. Questa teoria fu completamente ribaltata nel 2006 dal lavoro di Shin’ya Yamanaka, biologo presso l’Università della California a San Francisco. Le sue ricerche dimostrarono che cellule mature, completamente differenziate, potevano essere riportate indietro ad uno stato simile a quello delle cellule staminali embrionali. Questo processo fu reso possibile grazie all’introduzione di un cocktail di geni attivi in quest’ultime cellule.

Il lavoro di Yamanaka ridefinì il modo di vedere le cellule e la loro programmazione. Dimostrò che il nostro patrimonio cellulare, i tessuti e quindi l’intero organismo, possiedono una plasticità e una programmabilità precedentemente impensabili. In altre parole, fu dimostrato che le cellule del nostro corpo sono dotate di una grande plasticità iniziale, che successivamente pian piano si perde, ma quelle stesse cellule sono sempre pro-

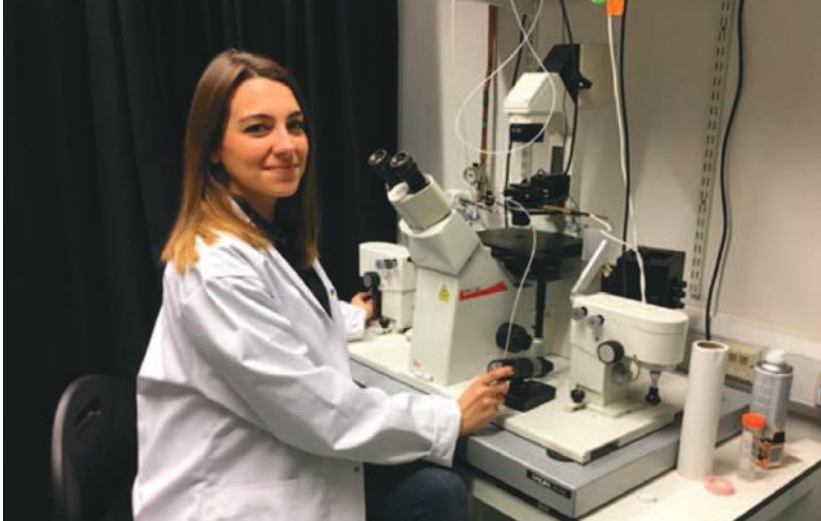
grammabili. E quando le cellule sono riprogrammate, acquisiscono anche nuove conoscenze morfologiche. Così, ad esempio, negli studi menzionati all’inizio di questo articolo, i modelli di embrioni sintetici sono stati assemblati con cellule staminali pluripotenti indotte (o iPSC, da *Induced Pluripotent Stem Cell*). Sono cellule mature e differenziate, prelevate da tessuti umani, come la pelle o il sangue, e che sono state riprogrammate per diventare qualsiasi tipo di cellula del corpo umano, comprese le cellule extra-embriionali. Nella creazione di un embrione sintetico, le cellule iPSC sono riprogrammate introducendo specifici geni attivi che le permettono di acquisire le caratteristiche delle cellule staminali embrionali (ESC). Una volta riprogrammate, queste cellule vengono coltivate in condizioni che replicano le fasi dello sviluppo embrionale umano. In seguito, le iPSC extra-embriionali e le iPSC embrionali si uniscono, dando origine a una struttura che ricorda un embrione umano.

Infine un dettaglio importante. Le iPSC, pur essendo strutture molto versatili, non danno grandi risultati quando si prova a utilizzarle per creare strutture complesse (ad esempio, un cuore). Questo accade perché non hanno informazioni dall’ambiente circostante, come invece avviene per l’embrione da parte dell’utero. Tutto questo evidenzia l’importanza dell’ambiente nel determinare il destino cellulare.

Vantaggi dell’utilizzo delle cellule staminali nella ricerca

PERCHÉ GLI SCIENZIATI scelgono di utilizzare cellule staminali anziché ovociti e spermatozoi? Cosa rende queste cellule staminali così attraenti per gli scienziati? In primo luogo la praticità: in laboratorio le cellule staminali si sono dimostrate più maneggevoli e flessibili rispetto ai gameti tradizionali. Ma il vantaggio non è solo pratico. C’è anche un aspetto etico da considerare. Evi-

BIOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE



Berna Sozen

Professore di biologia delle cellule staminali dello sviluppo presso il Dipartimento di Genetica della Yale School of Medicine a New Haven, Connecticut (USA),

tando l'uso di embrioni, ottenuti da gameti - come avviene nelle tecniche di fecondazione assistita per la riproduzione umana - gli scienziati hanno maggiori possibilità di poter eludere l'intricato labirinto delle questioni etiche e legislative che circonda la ricerca in questo settore.

Fino alle ultime ricerche di cui si è parlato prima, gli studi sull'embrione si basavano su modelli animali, come il topo e la scimmia. I problemi etici avevano bloccato l'accessibilità agli embrioni umani. Tutto questo aveva lasciato notevoli lacune nella conoscenza dello sviluppo nella nostra specie. Perché, come sottolinea Berna Sozen: "Se vuoi capire lo sviluppo umano, devi guardare al sistema umano. Solo in questo modo si possono ottenere informazioni dirette sulla nostra specie". Questi modelli stanno già iniziando a pagare i dividendi scientifici. Gli embrioni sintetici, creati da iPSC, hanno permesso di osservare direttamente, come mai prima d'ora, la gastrulazione umana. E già si pensa di esplorare le fasi della post-gastrulazione.

Ma non è tutto. Con l'uso di embrioni sintetici, gli scienziati stanno osservando per la prima volta lo sviluppo delle strutture esterne embrionali: strutture vitali per lo sviluppo embrionale. Come queste strutture embrionali ed extraembrionali interagiscono e dialogano fra loro e quali problemi potrebbero avere. Questi progressi stanno alimentando la speranza che in un prossimo futuro si possa comprendere meglio i difetti e le patologie delle fasi iniziali della gravidanza e che sono alla base dell'infertilità, delle malformazioni congenite e degli aborti.

Piattaforme di cellule staminali

NEL CONTESTO DEGLI EMBRIONI SINTETICI, una delle questioni maggiormente discusse tra i ricercatori, e di sicuro interesse per il lettore, è legato al tipo di piattaforma di cellule staminali che viene utilizzato: sono sofisticati sistemi di coltura cellulare che cercano di riprodurre l'ambiente in cui un embrione si sviluppa normalmente, inclusi i segnali biochimici e fisici che modulano lo sviluppo delle cellule staminali.

Negli studi sugli embrioni sintetici, menzionati in questo articolo, i ricercatori hanno utilizzato colture di cellule staminali su substrati specifici o "letti di cellule", noti come *piattaforme di coltura*. Questi letti di cellule mimano l'ambiente uterino, permettendo alle cellule staminali di svilupparsi in strutture simili a quelle degli embrioni naturali.

Gli scienziati utilizzano una serie di composti chimici, noti come *fattori di crescita* e segnali biochimici, per guidare le cellule staminali nel loro sviluppo. Questi composti possono essere aggiunti



Magdalena Żernicka-Goetz

Biologa polacco-britannica presso l'Università di Cambridge e il California Institute of Technology

al mezzo di coltura delle cellule staminali per imitare le condizioni che si verificano durante lo sviluppo embrionale in utero. L'obiettivo è creare una sorta di "mini-utero" in una provetta, dove le cellule staminali possono iniziare a formare strutture tridimensionali simili agli embrioni. Tuttavia, la complessità dell'interazione tra madre e feto pone dei limiti alla perfetta riproduzione di queste condizioni *in vitro*.

I biologi dello sviluppo sono costantemente alla ricerca di miglioramenti e nuove tecniche, per avvicinare sempre più i modelli di coltura *in vitro* alle condizioni fisiologiche dell'utero. "È un tema classico della ricerca delle staminali", dice Gianluca Amadei in una intervista pubblicata su *Le Scienze* del febbraio scorso. E continua precisando: "occorre individuare sia le cellule giuste per raggiungere un determinato obiettivo sia le condizioni migliori per farle esprimere in tutta la loro potenzialità. È un lungo lavoro, sia che si basi sulle conoscenze pregresse, su una successione di tentativi e anche su un pizzico di fortuna".

Contributi recenti

Magdalena Żernicka-Goetz e il suo team hanno creato un modello di embrione post-impianto utilizzando cellule staminali embrionali umane (ESC) e cellule staminali adulte umane (iPSC), analogamente a quanto accade in un normale embrione. Le iPSC sono state indotte a differenziarsi in due tipi di cellule extraembrionali utilizzando proteine (fattori di trascrizione) capaci di regolare l'attività dei geni. Queste cellule, una volta combinate tra loro, si auto-assemblano per formare una struttura sferica simile a un embrione umano. Questi aggregati auto-organizzati contengono un dominio pluripotente simile all'epiblasto, circondato da tessuti extraembrionali, e che si dif-



ferenza successivamente in amnios, in mesenchima extraembrionale e, cosa importante, in strutture simili a cellule germinali primordiali: non c'è stata formazione di trofoblasto. Żernicka-Goetz ha precisato: "Il nostro modello è il primo modello di embrione umano a tre linee che specifica le cellule amniotiche e germinali, le cellule precursori dell'uovo e dello sperma". Ed ha concluso: "queste strutture embrionali ci consentiranno di manipolare i geni per comprendere i loro ruoli nello sviluppo e ci permetteranno di testare la funzione di fattori specifici, cosa difficile da fare nell'embrione naturale".

Berna Sozen, professore di biologia delle cellule staminali dello sviluppo presso il Dipartimento di Genetica della Yale School of Medicine a New Haven, Connecticut (USA), e il suo team hanno fatto un ulteriore passo avanti in questo filone di ricerca. Hanno presentato i risultati dei loro studi su *Nature* del 27 giugno scorso (la stessa edizione su cui ha pubblicato Żernicka-Goetz). Sozen ha utilizzato cellule staminali umane (iPSC) indotte a generare cellule del trofoblasto e dell'endometrio. Il metodo scelto dal team di Sozen differisce da quello utilizzato dal gruppo di Żernicka-Goetz. Mentre quest'ultima sfrutta il programma genetico per orientare lo sviluppo dell'embrioide, Sozen ha optato per un approccio alternativo. Anziché attingere al programma genetico, si è affidata alla creazione di una piattaforma specificatamente preparata: una sorta di "zuppa chimica" che imita gli scambi madre-feto che avvengono in una gravidanza normale all'interno dell'utero. Questo ha permesso di poter osser-



La Società Internazionale per la Ricerca sulle Cellule Staminali (Isscr) ha precisato le sue linee guida: è proibito impiantare embrioni sintetici, indipendentemente dal tipo di utero, umano o non umano. Inoltre, da decenni, esiste la “regola dei 14 giorni” che delimita il periodo massimo di coltivazione degli embrioni in ambiente di laboratorio.

Problemi etici e legislativi

NON È RARO CHE I PROGRESSI SCIENTIFICI portano con sé nuove questioni etiche che meritano attenta riflessione. Questo è particolarmente vero quando si parla di embrioni sintetici, dove la linea tra scienza ed etica sembra diventare sempre più sottile.

Al centro del dibattito vi è la questione di come bilanciare i vantaggi della ricerca con la complessità delle questioni etiche. L'approccio, che è stato impiegato, si basa sull'utilizzo di cellule staminali umane. Derivate da tessuti adulti, e successivamente riprogrammate, queste cellule offrono la possibilità di creare modelli che ricordano gli embrioni naturali, ma con caratteristiche ben diverse. Questa distinzione, essenziale, mira a chiarire che l'obiettivo della ricerca non è la creazione di embrioni umani, ma piuttosto la possibilità di utilizzare questi modelli per ottenere informazioni su una fase dello sviluppo embrionale rimasto finora in gran parte poco conosciuta. In definitiva, mentre una parte della comunità scientifica considera gli embrioidi come strumento prezioso per lo studio di molti casi di infertilità, di patologie genetiche e di aborti ricorrenti, altri ritengono, invece, che rappresentino una problematica intersezione tra progresso tecnologico e dignità della vita, anche se creata in laboratorio. Il vero nodo della questione è la definizione dei confini etici all'interno dei quali poter operare con questi modelli. In altre parole, fin dove si può spingere la scienza? Visto da questa angolazione la questione diventa anche un problema legislativo. Infatti, la maggior parte dei Paesi più industrializzati si è posto questo quesito e conseguentemente ha introdotto leggi che regolamentano la ricerca sugli embrioni umani, stabilendo limiti temporali per la coltivazione in laboratorio. La Società Internazionale per la Ricerca sulle Cellule Staminali (Isscr) ha precisato le sue linee guida: è proibito impiantare embrioni sintetici,

SEGUE A PAG 20

vare, nelle successive 48 ore, che le cellule staminali si differenziavano e si auto-organizzavano spontaneamente in strutture embrionali ed extra-embryonali tridimensionali. Assumevano la tipica forma sferica, simile a un embrione post-impianto, e formavano strutture che assomigliavano a epiblasti e ipoblasti. In particolare, i ricercatori hanno evidenziato le firme trascrittomiche dell'ipoblasto post-impianto, dell'ectoderma amniotico, della striscia primitiva, del mesoderma, dell'endoderma extra-embryonale precoce e dell'iniziale induzione del sacco vitellino. I ricercatori hanno precisato che non sono stati notati segni di formazione della placenta.

Berna Sozen sembra soddisfatta di questi risultati: “nella nostra nuova piattaforma, utilizziamo un singolo tipo di cellula staminale e mostriamo la formazione spontanea (senza l'utilizzo di modificazioni genetiche) delle due principali popolazioni di cellule embrionali: l'epiblasto, il precursore del futuro embrione, e l'ipoblasto, il precursore del futuro sacco vitellino”. Ed ha voluto precisare che: “questo approccio riduzionista ci consente di studiare la diafonia critica tra due lignaggi chiave mentre danno forma al futuro embrione, così come il loro processo di differenziazione. È fondamentale comprendere questi processi perché ci dicono come avviene lo sviluppo umano nelle fasi che normalmente sono nascoste all'interno del corpo della madre”.

Oltre a questi due lavori, altri studi sono stati pubblicati, in gran fretta e negli stessi giorni, sulla creazione *in vitro* di embrioni sintetici. Studi che stanno ad indicare il fervore d'innovazione e scoperte che sta caratterizzando il campo della bio-

logia dello sviluppo in questi ultimi anni. Come i due precedenti studi, anche il team di *Jacob Hanna*, professore presso il Dipartimento di genetica molecolare al Weizmann Institute of Science in Israele, ha portato avanti una ricerca su embrioni sintetici che replicano le fasi iniziali dello sviluppo embrionale. “L'embrione derivato da cellule staminali non subisce alcuna manipolazione genetica, è equivalente a un embrione di 14 giorni”, ha dichiarato alla stampa Hanna. Ha sottolineato inoltre che: “come un embrione vero e proprio, ha mostrato la presenza di cellule primordiali del sacco vitellino, della cavità amniotica, della placenta e delle cellule del corion”.

Un altro contributo significativo proviene dalla Kunming University of Science and Technology in Cina. Il team, guidato da *ZONGYONG*, impiegando un approccio simile a quello sperimentato da *Žernicka-Goetz*, ha utilizzato fattori di trascrizione-proteine che regolano l'attivazione e la disattivazione dei geni, per guidare le cellule staminali a formare strutture simili a embrioni. Questa metodologia ha permesso agli scienziati di studiare come le cellule si auto-organizzano e si sviluppano nelle fasi iniziali dell'embrione.

Infine, una quinta ricerca è stato presentato dal team *Mo R.Ebrahimkhani* dell'Università di Pittsburgh. Il gruppo ha sviluppato embrioidi sintetici (iDiscoids) prodotti da cellule staminali pluripotenti indotte umane (iPSC) attraverso un circuito genico sintetico ingegnerizzato. Queste strutture simil-embryonali mostrano un co-sviluppo reciproco del tessuto embrionale umano e una nicchia extra-embryonale ingegnerizzata in un modello di post-impianto umano

PER SAPERNE DI PIÙ

Amadei, G., Handford C.E., Qiu C. et al.: Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature*, 610, 143–153 (2022).

Ball P.: Ridisegnare la vita. *Le scienze*, n.659, luglio 2023.

Oldak B., Wildschutz E., Bondarenko W., et al.: Transgene-free ex utero derivation of a human post-implantation embryo model solely from genetically unmodified naive PSCs. *bioRxiv – The preprint server for biology*. Giugno 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.06.14.544922>.

Pedroza, M., Gassaloglu, S.I., Dias, N. et al.: Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages. *Nature* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06354-4>

Weatherbee, B.A.T., Gantner, C.W., Iwamoto-Stohl, L.K. et al.: Pluripotent stem cell-derived model of the post-implantation human embryo. *Nature* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06368-y>

Zongyong A., Niu B., Yin Y. et al.: Dissecting peri-implantation development using cultured human embryos and embryo-like assembloids, *Cell Res*, luglio 2023.

ANALISI CORTE DEI CONTI

SEGUE DA PAG 11

nibile (BES) nei territori per il Dominio Salute, evidenza un'altra criticità dell'area Prevenzione, che si concentra anch'essa nelle Regioni del Mezzogiorno, con la sola eccezione della Sardegna.

In particolare sul fronte degli screening alla mammella e alla cervice il Mezzogiorno segna il passo. Per la mammella i valori più bassi si registrano nella regione Sicilia (19%), seguita dalla Campania (28,54%) e dalla Puglia (37,21%). Per la Cervice uterina guida la classifica in negativo la Calabria (8,04). Tra le regioni con i valori più bassi il Molise (44,64), e la Campania (49,12), Va molto meglio in Basilicata che sfiora di poco il 100% fermandosi a un 98,8.

La pandemia ha fatto peggiorare le coperture vaccinali. Altro aspetto critico della macroarea Prevenzione, che evidenzia risultati in peggiora-

mento rispetto a quelli ante pandemia, è costituito dalle percentuali di adesione alle vaccinazioni in età pediatrica (esavalente e trivalente) nei bambini a 24 mesi (indicatori Po1C e Po2C), che in entrambi i casi, in media nazionale, risultano inferiori al dato del 2019, segnando quindi una battuta di arresto nel percorso di miglioramento avutosi nel triennio 2017-2019. l'Oms, per le vaccinazioni in età pediatrica, raccomanda una soglia ritenuta accettabile ed una ottimale, pari, rispettivamente, al 92% e al 95% dei bambini in quella classe di età.

Per l'indicatore Po1C (vaccinazione esavalente), il valore ottimale è raggiunto (o superato) in nove Regioni (Lombardia, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Molise, Campania), mentre si collocano al di sotto

del valore minimo accettabile quattro Regioni, due nel Nord, la Valle d'Aosta (90,7%) e la Provincia autonoma di Bolzano (75,6%) e due nel Mezzogiorno, la Sicilia (83,3%) e la Sardegna (89,9%). Per quanto riguarda, invece, la copertura vaccinale nei bambini a 24 mesi per prima dose contro morbillo, parotite e rosolia (indicatore Po2C), la cui media nazionale si attesta al 92,3% rispetto al 93,3% del 2019, solo sei Regioni raggiungono il target ottimale (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio), mentre si collocano al di sotto del valore accettabile la Provincia autonoma di Bolzano, con il valore più basso (71,2%), e le Regioni Valle d'Aosta, Liguria, Calabria, Sicilia e Sardegna.

TABELLA 2
Area prevenzione -
Screening per patologia
tumore - Punteggio
finale per ogni indicatore
Anno 2019

Regione/Provincia autonoma	Mammella	Cervice	Colon	Totale
Piemonte	89,19	100	98,89	96,03
Valle d'Aosta	100	100	100	100
Lombardia	96,26	109,92	95,05	67,41
P.A. di Bolzano	100	77,73	69,73	82,49
P.A. di Trento	100	100	100	100
Veneto	100	100	100	100
Friuli-Venezia Giulia	100	100	100	100
Liguria	98,7	74,15	72,2	81,69
Emilia-Romagna	100	100	100	100
Toscana	100	100	86,7	95,57
Umbria	100	100	90,17	96,72
Marche	89,89	92,11	75,03	85,68
Lazio	73,05	75,48	64,87	71,13
Abruzzo	71,38	86,18	67,1	74,88
Molise	49,07	44,64	41,39	45,03
Campania	28,54	49,12	3,1	26,92
Puglia	37,21	66,1	0	34,44
Basilicata	0	98,8	76,42	58,41
Calabria	0	8,04	0	2,68
Sicilia	18,93	64,94	17,6	33,82
Sardegna	37,5	67,89	22,2	42,53

Fonte: Ministero Salute, "Monitoraggio dei Lea attraverso il NSG - Metodologia e risultati dell'anno 2021", maggio 2023

BIOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE

SEGUE DA PAG 19

indipendentemente dal tipo di utero, umano o non umano. Inoltre, da decenni, esiste la "regola dei 14 giorni" che delimita il periodo massimo di coltivazione degli embrioni in ambiente di laboratorio. Ma è applicabile questa regola anche agli embrioni sintetici, essendo essi modelli e non veri e propri embrioni? Per affrontare queste e altre domande, è stato creato un gruppo di lavoro, denominato Governance of Stem Cell-Based Embryo Models (G-Scbem), che unisce scienziati, giuristi ed esperti di bioetica. L'obiettivo di questo organismo è chiaro: individuare e colmare le lacune nelle attuali regolamentazioni, fornendo indicazioni precise nell'ambito delle ricerche sugli embrioni sintetici. È fuor di dubbio che la ricerca sugli embrioni sintetici richiede un'attenta riflessione, sia in termini scientifici che etici. La sfida principale è come sostenere l'innovazione scientifica salvaguardando allo stesso tempo valori etici fondamentali. Il dibattito in corso, che coinvolge ricercatori, legislatori, esperti di etica e la comunità in generale, si concentra su questo preciso punto: come procedere in modo responsabile? La chiave risiederà in un dialogo aperto e collaborativo, attraverso il quale si potrà navigare in questo nuovo ambito, bilanciando progresso e principio.

Per concludere

NEL RECENTE ARTICOLO pubblicato su *Le Scienze* di luglio ultimo scorso, Philip Ball, già redattore di *Nature*, s'interroga sul futuro - attualmente non praticabile - degli embrioni sintetici: cosa accadrebbe se un embriode fosse impiantato in un utero? Seguirebbe il percorso di un embrione? Quali sarebbero le sue potenzialità? Queste domande sollevano inevitabilmente delle riflessioni che vanno al di là del puro ambito scientifico, proiettandosi in una dimensione non solo etica, ma anche sociale.

Da decenni, il mondo medico, e quello della ginecologia in particolare, sono stati chiamati a confrontarsi con dilemmi etici legati alla rapida evoluzione della biologia dello sviluppo. Si pensi, ad esempio, ai dibattiti sull'aborto, alle questioni emergenti nella procreazione medicalmente assistita o alla controversa maternità surrogata. Sono solo alcuni dei quesiti che hanno richiesto un profondo dialogo tra scienza e società e dove noi ginecologi siamo stati spesso assenti.

Viviamo in un'epoca in cui la ricerca scientifica è più avanzata che mai. Eppure, come ha evidenziato Joseph Stiglitz, premio Nobel per l'economia nel 2021, ci troviamo di fronte al paradosso delle "promesse infrante": la stessa tecnologia che promette meraviglie potrebbe alimentare di-

sparità, prevenzione e benefici terapeutici negati. Gli embrioni sintetici incarnano questa sfida: un esempio tangibile del delicato equilibrio tra progresso scientifico e responsabilità etica. Sono convinto che la questione degli embrioni sintetici non può rimanere confinata nelle mura dei laboratori. La nostra era esige una scienza ancorata ai valori di trasparenza, dialogo e responsabilità. La riflessione proposta da Ball va oltre la semplice curiosità scientifica; sollecita un profondo esame di coscienza su come guidare l'innovazione rispettando l'etica.

Nel confrontarsi con questi dilemmi, il ruolo della comunità scientifica è duplice: da un lato, svelare le potenzialità della scienza, dall'altro, assicurare che ogni passo avanti sia mosso con consapevolezza e integrità.

PRATICA CLINICA

Misoprostolo per l'induzione del travaglio di parto

Alcune considerazioni sul suo uso come formulazione galenica o come prodotto a formulazione industriale

L'Oms indica il misoprostolo come un farmaco essenziale per l'induzione del travaglio di parto (WHO Model list of essential medicines. 16th list, 2009) in ragione del suo favorevole profilo efficacia/effetti collaterali in ostetricia, della sua buona conservazione a temperatura ambiente e del costo. Il suo uso in Italia è stato autorizzato a totale carico del Ssn come preparazione galenica da Aifa nel 2014. Successivamente è stato sospeso e poi reintrodotta nel 2020 (determina Aifa del 18 Novembre 2020 GU n.291)



ANTONIO CHIÀNTERA
Presidente Aogoi

SONO PRESENTI DAL 2011 in commercio prodotti industriali equivalenti. Vi è quindi oggi la possibilità di utilizzo del misoprostolo orale per l'induzione del parto sia in forma galenica o come preparazione industriale.

Se è pur vero che la preparazione galenica ha un minor costo e ciò ha spinto alcune Farmacie Ospedaliere a continuarne l'utilizzo, non va sottovalutato che detto utilizzo previsto da Aifa, è tuttavia gravato da alcune problematiche sotto il profilo scientifico ed organizzativo. Sotto il profilo clinico e della posologia la preparazione galenica prevede la diluizione di una compressa di 200 mcg di misoprostolo in 200 ml di acqua. La diluizione in acqua di formulazioni orali solide è soggetta ad alcuni rischi come riportato nel manuale "Valutazione della divisibilità e frantumabilità di forme farmaceutiche orali solide" della Società Italiana Farmacisti Ospedalieri (Sifo). Ciò comporta rischi per la salute del paziente e dell'operatore sanitario per la possibile alterazione della stabilità della preparazione e la possibile degradazione del principio attivo per l'esposizione alla luce, la possibile variazione farmacocinetica/farmacodinamica del farmaco, nonché il possibile effetto irritante su mucosa digerente, oltre al gusto sgradevole che rende scarsa la compliance del paziente (<https://www.sifoweb.it/biblioteca-sifo/altre-edizioni/2781-valutazione-della-divisibilit%C3%A0-e-frantumabilit%C3%A0-di-forme-farmaceutiche-orali-solide.html> cap.5)

Per tali motivi il ministero della Salute, nell'obiettivo di garantire efficacia e sicurezza delle cure e la corretta somministrazione dei farmaci, indica che la manipolazione delle forme orali solide è prevista solo per popolazione speciale di pazienti (ad es. pazienti disfagici) e dà indicazioni di indirizzare sempre la scelta verso farmaci industriali con AIC non manipolati se disponibili e non prevede fra le

modalità di manipolazione lo scioglimento in acqua (*Ministero della Salute, raccomandazione 19 ottobre 2019, https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2892_allegato.pdf, paragrafo 1 Premessa e paragrafo 4 Azioni*).

Similmente un Position Paper Sifap (Società Italiana Farmacisti Preparatori) - Sifo "Formule Magistrali" dà indicazioni di non preparare la formula magistrale se è disponibile e reperibile nel canale distributivo un prodotto industriale equivalente con AIC (<https://www.sifap.org/procedura-norme-di-buona-preparazione/formule-magistrali-position-paper-2%C2%Bo-rilascio-ottobre-2019>).

Nello specifico, la farmacopea europea (*European Pharmacopoeia 7.0, Council Of Europe: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, Strasbourg e ©2010 - pag 2514*) attribuisce al misoprostolo la caratteristica di essere scarsamente solubile in acqua. Similmente nel Riassunto delle Caratteristiche di taluni prodotti industriali a base di misoprostolo non sono riportate indicazioni sulla somministrazione farmaco in seguito a manipolazione o diluizione. Tutto ciò può portare a problemi di appropriatezza del dosaggio, generati da una possibile non omogenea distribuzione del principio attivo nella sospensione.

Vanno poi ricordate le previsioni del protocollo (art. 4, 5 e 6 provvedimento 20 luglio 2000 GU 24 marzo 2001) relativamente a: istituzione del Registro, rilevamento e trasmissione dati di monitoraggio, sospensione del trattamento, consenso informato, prescrizione e dispensazione del medicinale, trasmissione dati di spesa, compilazione scheda.

Dette previsioni rendono la procedura complessa ed implicano il necessario impiego di strumenti e personale dedicati con rilevante impegno orga-

nizzativo e di costi. Sebbene il protocollo della determinazione Aifa del 18 Novembre 2020 GU n.291 del 23/11/2020 non indichi in maniera chiara ed univoca quale è l'operatore sanitario che deve effettuare tale attività, vi è la necessità che la preparazione galenica del farmaco sia eseguita da Farmacie Ospedaliere, in quanto la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide ricade nella loro specifica competenza aggravando il carico di lavoro delle farmacie ospedaliere e ponendo problemi nella gestione della sala parto. Va inoltre considerata la necessità che nel consenso informato sia specificato che esiste un'alternativa terapeutica che non viene utilizzata per un criterio di economicità.

Infine dal punto di vista strettamente clinico vi è l'impossibilità con la preparazione galenica di utilizzare il dosaggio alternativo di 50mcg di misoprostolo ogni 4 ore, previsto dal Riassunto delle Caratteristiche di altri farmaci a preparazione industriale con AIC approvato per l'induzione del travaglio di parto.

Occorre dunque una corretta valutazione degli indiretti svantaggi costituiti dall'aggravio di tempo, spese, passaggi burocratici, personale e apparecchiature dedicati, possibili rischi della diluizione, sembrano compensare il vantaggio del minor costo iniziale della preparazione galenica.

In conclusione l'uso della formulazione galenica causa un aggravio burocratico in tempi e impiego di risorse scarse per la compilazione delle schede richieste e necessarie per la rendicontazione - un impegno ed aggravio di costi per l'Azienda in termini organizzativi per l'impiego di tocografi e personale da dedicare al monitoraggio continuo (in accordo alle indicazioni del protocollo previsto nella Determinazione Aifa 18/11/2020, GU n.291 del 23/11/2020) e può limitare l'efficacia clinica.

POSTPARTUM

Nuove prospettive per il trattamento della depressione post partum

La FDA approva l'immissione in commercio dello zuranolone

Il puerperio è un periodo di grande vulnerabilità per la donna, associato ad un intenso impegno fisico ed emotivo. Dopo il parto possono osservarsi cambiamenti dell'umore che riconoscono cause complesse e coinvolgono componenti biologiche, psicologiche, sociali e culturali. Ci possono essere sintomi depressivi lievi, transitori e autolimitanti, che possono svilupparsi nei primi giorni dopo il parto, il cosiddetto quadro del Maternity blues, o più severi e di lunga durata che possono portare ad un quadro di depressione post partum (DPP)



FABIO PARAZZINI
Professore ordinario settore disciplinare MED/40 Ginecologia ed Ostetricia, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano

LA DPP DEVE ESSERE anche distinta dalla psicosi post partum, o psicosi puerperale, ben più grave della depressione e molto più rara (colpisce 1-2 donne su 1000).

In caso di psicosi post-partum la neo mamma perde il contatto con la realtà, presenta deliri, allucinazioni, vissuti persecutori, eloquio e comportamento disorganizzato. Tale condizione può portare all'infanticidio.

FREQUENZA DELLA DPP E FATTORI DI RISCHIO

L'incidenza stimata della DPP varia tra il 14% ed il 25%. La sua frequenza aumenta in situazioni di stress: ad esempio durante l'epidemia di COVID-19 sono state riportate frequenze maggiori al 30% (Chen et al., 2022).

Gli aspetti ambientali e socio-economici contribuiscono e svolgono un ruolo cruciale nell'incidenza della depressione postpartum.

Revisioni della letteratura hanno indicato che il livello sociale basso, scarse relazioni familiari, rapporti coniugali tesi, problemi finanziari erano tutti fattori di rischio per la DPP.

Inoltre una storia di depressione, fuori e durante la gravidanza, aumenta il rischio di DPP.

Con riferimento alle condizioni ostetriche, il taglio cesareo e diabete gestazionale, la nascita pretermine, aumentano il rischio di DPP.

Tra le donne con DPP, l'11,5% sviluppa sintomi in epoca prenatale, il 66,5% sviluppa sintomi entro sei settimane dal parto e il 22% sviluppa sintomi entro 12 mesi dal parto. L'esordio dei sintomi della DPP si verifica più spesso entro i primi mesi dal parto. Circa il 15% delle donne con DPP hanno pensieri suicidi.

LA DPP: UNA PRIORITÀ SANITARIA PER LA SOCIETÀ

La diagnosi precoce ed il trattamento della depressione maggiore è una sfida per la famiglia, la società, il ginecologo, l'ostetrica ed il medico di medicina generale.

Infatti, nonostante l'elevata incidenza della DPP,

Criteri diagnostici per la depressione post partum (DPP)

La DPP è definita dalla presenza di sintomi che durano nel tempo (>2 settimane) dopo il parto e soddisfano i criteri per la depressione maggiore in accordo al DSM V:

5 o più dei seguenti sintomi che devono essere presenti quasi ogni giorno durante lo stesso periodo di 2 settimane:

- Umore depresso per la maggior parte del giorno
- Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte o quasi tutte le attività per la maggior parte del giorno
- Significativo (>5%) aumento o perdita di peso oppure diminuzione o aumento dell'appetito

- Insonnia (spesso insonnia di mantenimento [centrale]) o ipersonnia
- Agitazione o rallentamento psicomotorio osservati da altri (non auto-riferiti)
- Astenia o perdita di energia
- Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati
- Diminuita capacità di pensare o concentrarsi o indecisione
- Pensieri ricorrenti di morte o di suicidio, un tentativo di suicidio, o un piano specifico per effettuarlo

Almeno uno dei sintomi sopra elencati deve essere umore depresso o perdita di interesse nel fare qualsiasi cosa

questa è sottodiagnosticata e sottotrattata. Delle donne con DPP, solo il 30% viene diagnosticato in contesti clinici, il 15% riceve un trattamento. La DPP non trattata può avere sia a breve che a lungo termine conseguenze dannose per la madre e la prole, tra cui difficoltà di legame materno-infantile, fallimento dell'allattamento e compromissione cognitiva, comportamentale ed emotiva del bambino.

Non trattata la DPP è il maggiore fattore di rischio di suicidio materno, che è tra le principali cause di mortalità materna diretta nel primo anno dopo il parto. Si pensi che in Italia in accordo ad uno studio condotto dal sistema di sorveglianza ostetrica (Italian Obstetric Surveillance System - Itoss) tra il 2006 e il 2012 si sono verificati 67 casi di suicidio materno (rapporto di suicidio materno pari a 2,30 per 100 mila nati vivi).

TRATTAMENTO DELLA DPP

A parte la problematica diagnostica, l'efficacia terapeutica è sempre stata limitata.

Gli interventi terapeutici per la DPP includono la psicoterapia e l'uso di farmaci. Una task force dell'American Psychological Association raccomanda la psicoterapia o antidepressivi come prima linea di trattamento per la DPP da lieve a moderata. La psicoterapia (compresa la terapia cognitiva comportamentale e la terapia interpersonale) dovrebbe essere considerata in associazione agli antidepressivi nella DPP da moderata a grave e nei casi in cui le donne sono restie ad assumere antidepressivi.

Tuttavia, le prove sulla efficacia e la sicurezza degli antidepressivi (gli SSRI) nel trattamento della DPP sono complessivamente limitate ed i risultati del trattamento sono comunque compromessi dalla loro lenta azione.



GIOVANNA ESPOSITO
Ostetrica, Dottoranda di Ricerca, Università di Milano

In una revisione di 6 trial randomizzati condotti su un totale di 596 donne, considerando un trattamento che variava dalle 6 alle 8 settimane, considerando le donne con depressione post-partum in terapia con SSRI, oppure si era verificata una riduzione dei sintomi di oltre il 50%, rispetto ad una percentuale pari a circa il 35%, nelle donne che avevano assunto placebo. Anche i tassi di remissione erano più alti nel caso dell'impiego di antidepressivi (49%) rispetto al placebo (26%).

UNA NUOVA CLASSE DI FARMACI

L'allopregnanolone, metabolita del progesterone è uno steroide neuroattivo potente modulatore allosterico positivo endogeno dei recettori sinaptici ed extrasinaptici dell'acido g-aminobutirrico di tipo A (GABAA) che può svolgere un ruolo importante nella DPP.

Il disadattamento alle fluttuazioni peripartum delle concentrazioni degli ormoni riproduttivi durante il periodo perinatale può essere associato alla DPP, con livelli di allopregnanolone, che aumentano durante la gravidanza, raggiungendo il picco di concentrazione nel terzo trimestre e poi diminuendo bruscamente dopo parto.

Si ritiene che il calo improvviso degli estrogeni e dei progestinici in genere sia uno dei principali fattori che contribuiscono alla depressione post-partum.

Lo zuranolone è una versione sintetica dell'allopregnanolone. Esso agisce sui recettori del Gaba nel cervello.

Un prodotto con una funzione simile e ad azione rapida antidepressiva è stato approvato sempre nel 2019 negli Stati Uniti. Si tratta del brexanolone (non commercializzato in Europa), uno steroide neuroattivo e modulatore allosterico positivo dei recettori GabaA, indicato per il trattamento della depressione post partum.

Nell'agosto scorso la FDA ha ora autorizzato l'immissione in commercio dello zuranolone. La FDA ha concesso a questa immissione la designazione Priority Review e Fast Track.

La principale differenza tra brexanolone e zuranolone è che il secondo può essere somministrato per via orale, mentre il primo richiedeva una somministrazione endovenosa ed un ricovero ospedaliero per circa tre giorni.

Rispetto agli SSRI questa nuova classe di farmaci è caratterizzata dalla rapidità di azione.

L'efficacia dello zuranolone nel trattamento della DPP negli adulti è stata dimostrata in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. Le partecipanti allo studio erano donne con DPP che soddisfacevano i criteri del DSM V per un episodio depressivo maggiore e i cui sintomi erano iniziati nel terzo trimestre o entro quattro settimane dal parto. Nel primo studio, le pazienti hanno ricevuto 50 mg di Zuranolone o placebo una volta al giorno la sera per 14 giorni. Nel secondo studio, le pazienti hanno ricevuto zuranolone ad una dose di 40 mg o



Non trattata la DPP è il maggiore fattore di rischio di suicidio materno, che è tra le principali cause di mortalità materna diretta nel primo anno dopo il parto. Si pensi che in Italia in accordo ad uno studio condotto dal sistema di sorveglianza ostetrica (Italian Obstetric Surveillance System - Itoss) tra il 2006 e il 2012 si sono verificati 67 casi di suicidio materno



PER APPROFONDIRE

Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B, Peeper EQ, Freeman M, Lasser R, Bullock A, Kotecha M, Li S, Forrestal F, Rana N, Garcia M, Leclair B, Doherty J. Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression. *Am J Psychiatry*. 2023 Sep 1;180(9):668-675. doi: 10.1176/appi.ajp.20220785. Epub 2023 Jul 26.

Gunduz-Bruce H, Takahashi K, Huang MY. Development of neuroactive steroids for the treatment of postpartum depression. *J Neuroendocrinol*. 2022 Feb;34(2):e13019.

Kaufman Y, Carlini SV, Deligiannidis KM. Advances in pharmacotherapy for postpartum depression: a structured review of standard-of-care antidepressants and novel neuroactive steroid antidepressants. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Jan 28;12:20451253211065859.

Liu X, Wang S, Wang G. Prevalence and Risk Factors of Postpartum Depression in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2022;31:2665-77.

Molyneaux E, Trevillion K, Howard LM. Antidepressant treatment for postnatal depression. *JAMA*. 2015 May 19;313(19):1965-6. doi: 10.1001/jama.2015.2276.

Rubin R. A Fast-Acting Pill Received Approval for Postpartum Depression-Is It a Game Changer? *JAMA*. 2023 Aug 23.

Tosto V, Ceccobelli M, Lucarini E, Tortorella A, Gerli S, Parazzini F, Favilli A. Maternity Blues: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2023 Jan 13;13(1):154.

placebo, sempre per 14 giorni. Le pazienti in entrambi gli studi sono state seguite per almeno quattro settimane dopo il trattamento di 14 giorni. L'end-point primario di entrambi gli studi era la variazione dei sintomi depressivi utilizzando il punteggio totale della scala di valutazione della depressione di Hamilton a 17 elementi (HAM-D-17), misurata al giorno 15. Le pazienti nei gruppi Zuranolone hanno mostrato un miglioramento significativamente maggiore dei loro sintomi rispetto ai quelli nei gruppi placebo. L'effetto del trattamento è stato mantenuto quattro settimane dopo l'ultima dose di Zuranolone.

Lo Zuranolone può influire sulla capacità di una persona di guidare e svolgere altre attività potenzialmente pericolose. Gli effetti collaterali più comuni includono sonnolenza, vertigini, diarrea, affaticamento, nasofaringite (il comune raffreddore) e infezioni del tratto urinario. Lo Zuranolone può causare danni al feto. Le donne devono usare un metodo contraccettivo efficace durante e per una settimana dopo la sua assunzione.

La dose giornaliera raccomandata per Zuranolone (nome commerciale Zurzuva) è pari a 50 mg. Va assunto una volta al giorno, per 14 giorni, la sera con un pasto grasso.

Conclusioni

IL 23 AGOSTO SCORSO JAMA PUBBLICAVA un editoriale dal titolo "A Fast-Acting Pill Received Approval for Postpartum Depression-Is It a Game Changer?"

L'introduzione in commercio di una nuova molecola per il trattamento della DPP può rappresentare un importante passo in avanti nel trattamento di questa condizione.

Tuttavia, prima di considerare l'immissione in commercio dello Zuranolone "un game changer" vi sono ancora alcune "caveat" da considerare.

Prima di tutto il farmaco è stato testato principalmente su donne affette da grave DPP, e non lieve o moderata, in questi casi l'indicazione di prima linea rimane considerare un percorso di psicoterapia. Inoltre, l'effetto del farmaco è stato valutato negli studi registrativi fino a 45 giorni dopo il termine del trattamento ed in donne che non allattavano al seno. Vi è quindi la necessità di valutare gli effetti su un più lungo periodo e su la relazione mamma bambino.

Come sempre la "pillola" non può essere l'unica risposta: solo una società accogliente, che offra un continuo sostegno familiare e sociale alle neo mamme, può essere una risposta completa alla DPP.

UFFICIO LEGALE AOGOI

Contenzioso medico legale: tanti i successi ottenuti

PASQUALE PIRILLO
Ufficio legale Aogoi

L'incidenza del contenzioso medico legale continua ad essere, negli anni, una delle cause di maggior disagio nella professione medica nonché un rischio economico per i singoli Sanitari e per le Aziende Sanitarie. Nel 2020 le compagnie hanno ricevuto 15.926 denunce, inferiori a quelle del 2019 (-16,2%). Nel 2010 erano 31.742. Delle circa 16mila denunce di sinistro 7.700 sono rivolte al singolo sanitario e le restanti alle strutture sanitarie pubbliche e private



NEL 2010 ERANO 31.742. Delle circa 16mila denunce di sinistro 7.700 sono rivolte al singolo sanitario e le restanti alle strutture sanitarie pubbliche e private.

In assenza di statistiche specifiche in Italia i dati pubblicati da singoli gruppi di ricerca (*Buzzacchi et al 2016*) stimano che le specializzazioni maggiormente soggette a denunce per prestazioni diagnostiche sono l'ortopedia (30%) la chirurgia generale (15%) e la ginecologia e l'ostetricia (10%). È verosimile ipotizzare che il contenzioso in Ostetricia e Ginecologia ammonti a circa 1.600 casi/anno.

L'Ufficio Legale dell'Aogoi nasce nel 2015 dall'idea di Antonio Chiantera di offrire, in maniera del tutto gratuita per gli Associati, un'assistenza legale "sul campo" con la messa a disposizione di un gruppo di legali (civili, penalisti, giuslavoristi) particolarmente esperti nel contenzioso medico-legale in Ostetricia e Ginecologia e distribuiti in tutto il territorio nazionale, facendoli lavorare in *team* con i migliori clinici esperti nei vari settori della Specialità e membri dell'Associazione. Un *team* qualificato può in tal modo rispondere alle richieste dell'associato, che incorre nel contenzioso, in ogni fase del percorso: dalla compilazione della Relazione sull'evento avverso, alla assistenza legale e peritale nei vari gradi di giudizio civile o penale sino alla difesa di fronte alla Corte dei Conti.

Il medico non può avere la competenza medico legale atta a garantirgli una adeguata difesa; la presa di contatto, attraverso un modulo di agevole compilazione, elaborato dall'Ufficio Legale, lo interfaccia con la Segreteria che provvederà a gestire il conseguente iter.

Negli anni di attività l'Ufficio Legale Aogoi ha gestito circa 700 casi di contenzioso.

Gli ambiti civile e penale coprono, con pari incidenza, la maggior parte dei casi (94%); si assiste negli anni ad un incremento (5%) dei casi inerenti

la Corte dei Conti. (Tab.1)

Per quanto attiene la pertinenza ostetrica vs ginecologica la nostra esperienza definisce come in una percentuale prossima al 70% il contenzioso coinvolga casi ostetrici.

Riguardo ad una distribuzione Regionale del contenzioso è possibile evidenziare come le Regioni meridionali (Campania, Calabria, Puglia, Sicilia) contribuiscano in maniera determinante all'incremento della casistica. (Tab.2)

I risultati ottenuti nella difesa dei nostri Associati sono stati certamente pari alle aspettative.

Si registra che dei circa 20 procedimenti conclusi in sede civile solo due casi hanno avuto una sentenza di primo grado negativa.

Degli oltre 150 casi conclusi in penale solo quattro procedimenti hanno registrato una condanna in primo grado. Sette sono i procedimenti conclusi positivamente davanti alla Corte dei Conti.

I dati, i casi, gli esiti quanto più sono numerosi tanto più accrescono l'utilità e l'efficacia del nostro agire; appare pertanto essenziale che l'esperienza dell'Ufficio Legale Aogoi possa estendersi a tutta la Ginecologia italiana; gli accordi in via di definizione con le associazioni afferenti alla Sigo (Agui, Agite) mirano a questo traguardo.

Le cifre citate, che riflettono la mera attività giudiziaria e che sono da valutare altamente positive, non sono da considerare l'unica funzione meritoria.

L'Ufficio Legale, nei suoi anni di attività, ha visto crescere, parimenti ai successi in aula, una notevole esperienza espressa da una messe di dati (Consulenze Tecniche, Pareri pro-veritate, Sentenze, Dati bibliografici) che, immessi in un Sistema di Archiviazione Centralizzato e opportunamente utilizzati e analizzati, possono costituire un formidabile momento nello studio del contenzioso.

Si è venuto a creare negli anni un vero osservato-



TABELLA 1

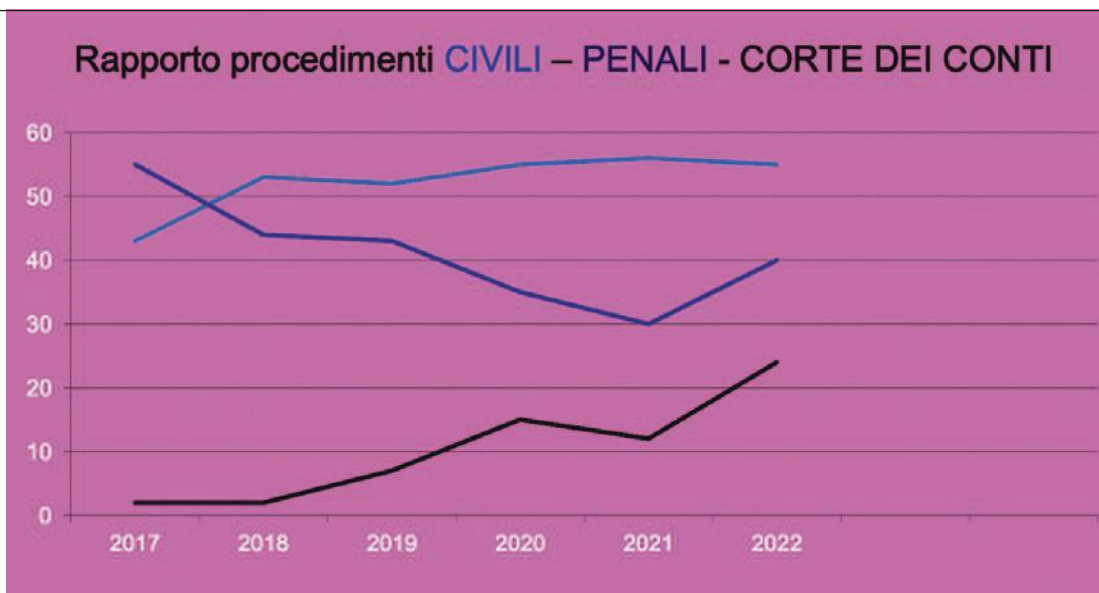
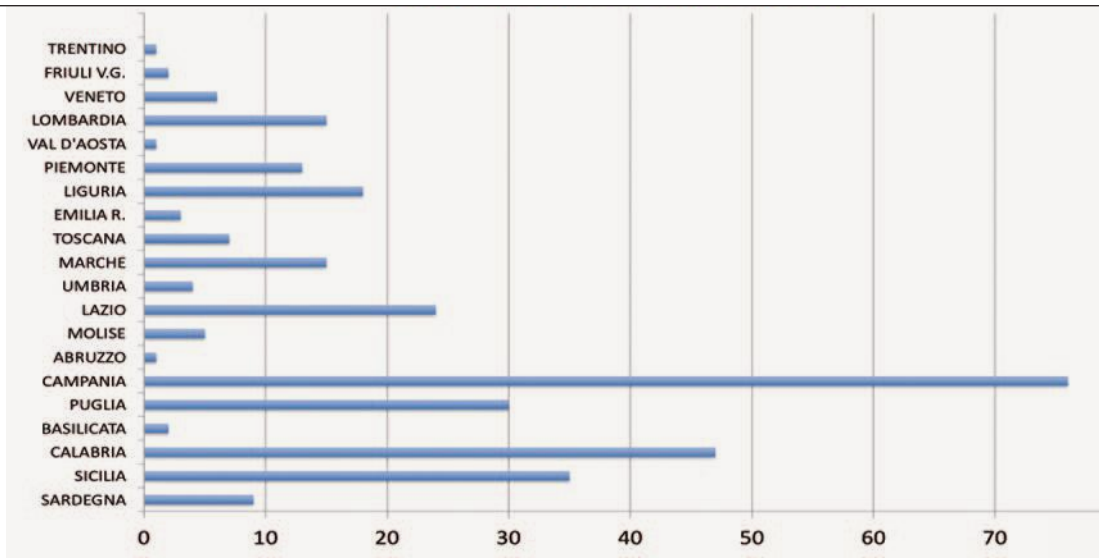


TABELLA 4

Casi gestiti per Regione



rio epidemiologico del fenomeno.

Lo studio dei dati, mirato ad evidenziare quali possono essere le causalità dell'avvento avverso e dell'insorgere del contenzioso, si è trasformato così in un momento di accrescimento culturale che induce azioni mirate alla prevenzione ed alla gestione del rischio clinico. (Tab.3-4)

In una visione di prevenzione del rischio clinico la nostra associazione vuole perorare il concetto espresso dall'art.1 comma 2 della legge 24/17 (legge Gelli), tanto sostenuta dalla Aogoi, quando afferma che: "La sicurezza delle cure si realizza anche mediante l'insieme di tutte le attività finalizzate alle prevenzioni ed alla gestione del rischio connesso alla erogazione di prestazioni sanitarie e l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche ed organizzative".

Tale momento può concretizzarsi nella formulazione di Linee Guida, di Raccomandazioni, di percorsi mirati a quelle condizioni cliniche maggiormente foriere di contenzioso nonché al recepimento dei risultati elaborati dai GISS (Gruppi di Interesse Scientifico Speciale).

Parimenti, in tale contesto, possono essere valutate ed analizzate le dinamiche delle varie fasi dell'iter processuale che hanno potuto avere un ruolo nell'esito del procedimento stesso.

L'analisi dei dati può e deve costituire una sorta di *feedback* negativo nel senso che ad un maggior numero di casi gestiti e trasformati in momenti di accrescimento culturale può conseguire una migliore gestione del rischio clinico e quindi una contrazione del contenzioso

A titolo esemplificativo emerge dall'esame dei dati come la Mortalità perinatale e l'Encefalopatia ipossico-ischemica neonatale (CP) rappresentino le circostanze che incidono con un alto numero nella casistica.

Accanto ad un ormai consolidata evidenza scientifica e dai risultati del GISS che dimostrano come lo studio della placenta sia fondamentale per

TABELLA 3

Primi 6 argomenti del contenzioso ostetrico

2. ENCEFALOPATIA IPOSSICO ISCHEMICA NEONATALE
3. DISTOCIA DI SPALLA
4. MANCATA DIAGNOSI MALFORMAZIONE FETALE
5. MORTE MATERNA
6. LACERAZIONI DA PARTO / INCONTINENZA SFINTERICA

TABELLA 4

Primi 6 argomenti del contenzioso ginecologia

1. COMPLICANZE INTERVENTI LAPAROSCOPICI
2. COMPLICANZE INTERVENTI LAPAROTOMICI
3. MANCATA DIAGNOSI DI NEOPLASIA
4. COMPLICANZE INTERVENTI UROGINECOLOGICI
5. COMPLICANZE CHIRURGICHE IN CORSO DI TAGLIO CESAREO
6. FALLIMENTO CONTRACCETTIVO / IVG

FIGURA 1

Pubblicazione GISS Patologia della Placenta



la comprensione dei meccanismi patogenetici che hanno inficiato la vita o la salute del feto si evidenzia, purtroppo, come, nella prassi corrente e nel maggior numero (oltre il 60%) dei casi osservati, gli standard raccomandati (Consensus Conference di Amsterdam 2016; Afip 2021) non siano seguiti.

Ciò può determinare la mancanza di quella condizione fondamentale per capire la corretta etiopatogenesi dell'evento avverso, per valutare, nel contenzioso le eventuali responsabilità e, anche, per fornire una risposta ai genitori.

La ricerca attuale dell'Ufficio Legale Aogoi si pone come obiettivo quello di valutare, attraverso l'analisi dei dati archiviati nel suo *database*, se sia adeguato o meno lo studio della placenta e degli annessi nella ricerca delle cause dell'evento avverso per offrire risposte ai clinici, ai genitori, ai magistrati sulla causa dell'evento e per evidenziare la necessità di porre raccomandazioni e protocolli efficaci nello studio dell'organo per come anche espresso dalle recenti pubblicazioni del GISS patologia della placenta (Fig. 1)

QUALI, INFINE, POSSONO ESSERE CONSIDERATE LE PROSPETTIVE FUTURE DELL'UFFICIO LEGALE AOGOI:

Continuare ad offrire ai propri iscritti ed a tutti i ginecologi italiani: una adeguata protezione medico-legale.

Attuare un monitoraggio costante dei dati di contenzioso a livello nazionale.

Dar luogo ad una formazione continua, basata su buone pratiche cliniche appropriate e Linee guida sull'argomento.

Ottenere con tale impegno una riduzione del contenzioso ed una maggiore tranquillità per i Colleghi Ginecologi.

DIAGNOSTICA

Il test prenatale non invasivo rileva tumori silenti nelle madri in attesa

La gravidanza è una condizione fisiologica unica durante la quale avvengono numerosi cambiamenti. Uno di quelli più importanti riguarda il sistema immunitario materno, il quale si organizza in modo tale da tollerare la presenza del feto (un organismo semi-allogeneico) in via di sviluppo fornendo, al tempo stesso, protezione contro i patogeni.¹

È noto da tempo che in gravidanza è aumentato il rischio di sviluppare determinati tumori, tra cui il cancro al seno nel breve termine, la malattia trofoblastica gestazionale (GTD, Gestational Trophoblastic Disease), il tumore della cervice e il melanoma.^{2,3}

Le cause di questo incremento non sono ancora pienamente comprese ma sono state formulate numerose ipotesi per spiegare il fenomeno, relative soprattutto ai cambiamenti ormonali e al sistema immunitario



Giovanni Savarese
Direttore genetica medica

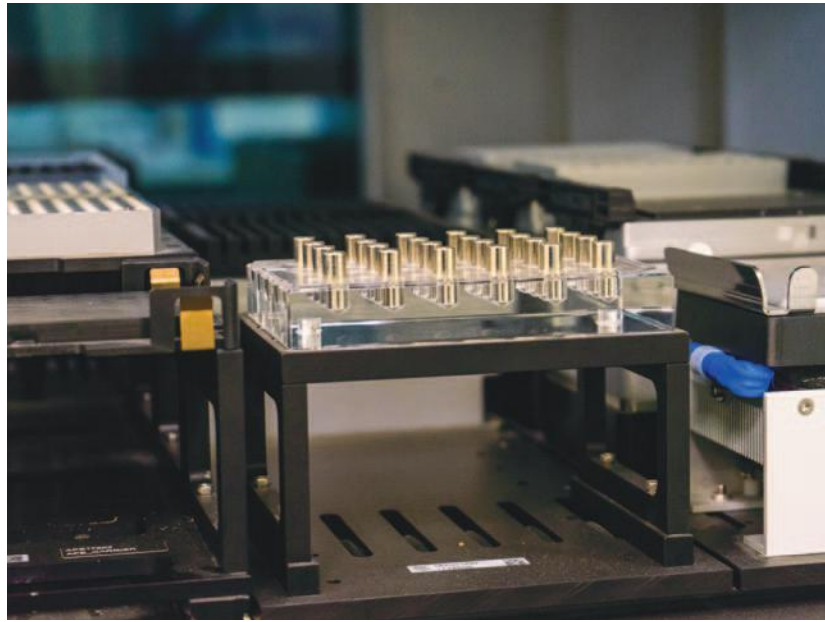
Il Test Prenatale Non Invasivo (NIPT) offre un'alternativa sicura e accurata all'amniocentesi e al prelievo dei villi coriali (CVS, *Chorionic Villus Sampling*) per lo screening di anomalie cromosomiche associate a malformazioni ed alterazioni neurologiche severe [American College of Obstetricians and Gynecologists, and the International Society for Prenatal Diagnosis].⁴ Il NIPT è altamente accurato e presenta un basso tasso di falsi negativi. Test invasivi di diagnosi prenatale (amniocentesi e CVS) sono tipicamente raccomandati per confermare una diagnosi dopo NIPT positivo. Il NIPT prevede l'isolamento e l'analisi del DNA fetale libero circolante (cffDNA, *cell-free fetal DNA*) a partire dal sangue periferico materno. Il cffDNA è presente nel torrente circolatorio materno a partire dalla quinta settimana di gravidanza e la sua concentrazione varia nel corso della gestazione. Al momento del test, in genere, la percentuale di DNA fetale presente nel sangue materno (frazione fetale) oscilla tra il 3% ed il 13%. Nonostante le misure adottate per minimizzare il rischio di contaminazione materna siano state

progressivamente implementate, essa può comunque verificarsi, influenzando l'accuratezza del test.⁵

Può una potenziale fonte d'errore rivelarsi una risorsa? Per la precisione, un risultato positivo al NIPT seguito da amniocentesi o villocentesi negative potrebbe precocemente suggerire l'insorgenza di un tumore nella madre?

Quando questo scenario si verifica, raccomandiamo un immediato *follow-up* post-partum. Questo approccio si basa sull'ipotesi che il risultato positivo al NIPT potrebbe essere indicativo di un tumore di origine primaria sconosciuta (CUP, *Cancer of Unknown Primary*) in silente evoluzione durante la gravidanza.

Tra il 2018 e il 2022, si sono sottoposte al Vera Test (NIPT commercializzato dall'azienda Ames Srl) 100.685 donne incinte di 18 anni d'età o più, con un'età media di 34.6 anni (intervallo: 18-50 anni). Di queste, 1502 sono risultate positive al NIPT. Di queste ultime, 27 hanno presentato aneuploidie singole o multiple. Tuttavia, test invasivi successivamente condotti sul liquido am-



niotico o sulla placenta non hanno confermato la presenza di alterazioni genetiche. Delle donne prese in esame, 16 hanno sviluppato tumori benigni o maligni. Quattro non hanno sviluppato tumori fino alla stesura di questo lavoro e di 7 non è noto il *follow-up*. In 11 casi su 100.685, quindi, la positività al NIPT in assenza di altre indicazioni diagnostiche e l'esecuzione di un monitoraggio clinico-radiologico hanno permesso l'identificazione precoce e il trattamento del tumore con sola chirurgia o radioterapia e rituximab in alcuni casi di Linfoma Non Hodgkin (Tabella 1).

Il trattamento del cancro durante la gravidanza rappresenta una sfida in quanto l'oncologo deve approfondire il suo massimo impegno nel tentativo di ottimizzare e personalizzare le opzioni terapeutico assicurando il più possibile il benessere sia della madre che del bambino non ancora nato.

È importante enfatizzare che nella nostra serie di casi, ad eccezione di una sola paziente, le madri non hanno mostrato alcuna evidenza clinica di tumore durante la gravidanza. Sfortuna-

tamente, in quest'unico caso, la neoplasia (un sarcoma dei tessuti molli) è stata clinicamente rilevata durante il quarto mese di gravidanza e, nel momento in cui è stato riscontrato, aveva già raggiunto uno stadio avanzato e altamente aggressivo. La donna ha rifiutato l'interruzione di gravidanza e la possibilità di sottoporsi a una terapia. Dopo la nascita di un bambino perfettamente sano, il cancro aveva formato metastasi in numerosi siti distanti da quello primario. In un altro caso, una paziente è deceduta a causa di problemi oncologici avendo rifiutato di eseguire dei regolari *check-up* per cui il tumore è stato scoperto solo quando ormai clinicamente sintomatico. In 4 donne, sono state scoperte lesioni benigne come miomi uterini o fibroadenomi mammari. In questa serie di casi è possibile che queste lesioni, date le loro alterazioni genetiche, rappresentassero dei fenomeni precancerosi che sono stati prontamente risolti.

La prima considerazione da fare, immediata e intuitiva, riguarda il fatto che 11 casi su 100.685 rappresentano una coorte estremamente ridotta per attribuire rilevanza al NIPT in questo campo. Tuttavia, in Italia e in buona parte dei Paesi

Europei, milioni di donne incinte si sottopongono al NIPT ogni anno, sia per scelta personale che per appartenenza ad una delle categorie ad alto rischio. Ciò significa che ogni anno potrebbero venire identificate migliaia di situazioni simili.

Quattro donne hanno ottenuto un risultato positivo al NIPT senza nessun'altra evidenza diagnostica (all'amniocentesi o alla villocentesi) di anomalie cromosomiche, hanno dato alla luce bambini del tutto sani e non hanno sviluppato alcun tumore. Tuttavia, l'immediata ripetizione di questi test ha fornito ancora una volta un risultato positivo. Questo genere di situazioni può scatenare forti preoccupazioni nelle gestanti e costi considerevoli per il Sistema Sanitario Nazionale dato che le pazienti devono sottoporsi a controlli successivi superflui. I mosaicismi genetici non possono essere esclusi; tuttavia, i risultati positivi potrebbero essere dovuti a fenomeni dinamici e transitori. Potrebbero rappresentare il risultato di una contaminazione da parte del DNA tumorale durante una fase di eliminazione delle cellule tumorali ad opera del sistema immunitario ("sorveglianza immunitaria"). Questo report non fornisce dati sperimentali spe-

cifici riguardo la questione. Tuttavia, possiamo trarre vantaggio dal possesso di una biobanca che conserva i campioni di plasma delle donne incluse nello studio. Stiamo sfruttando questa risorsa per approfondire questi casi nel dettaglio con lo scopo di distinguere il DNA fetale libero circolante dal DNA tumorale circolante con maggiore precisione (un brevetto attualmente in via di sviluppo non può essere ancora divulgato) e per verificare la presenza di una risposta immunitaria antitumorale. Lo studio è in corso d'opera.

Esistono numerose implicazioni etiche e l'argomento in questione, oltre che delicato, offre molti spunti di riflessione su quelle che potrebbero essere le ripercussioni psicologiche e personali di un simile strumento. Infatti, da un punto di vista psicologico, nella nostra esperienza e in alcuni casi, la comunicazione di un risultato positivo al NIPT e la concomitante negatività ad altri test diagnostici ha generato forti reazioni di negazione o di rabbia, soprattutto in donne provenienti da contesti di basso livello culturale e socioeconomico. Sfortunatamente, per queste

pazienti non abbiamo l'autorizzazione a fornire informazioni sugli eventi clinici successivi al parto. La consulenza genetica in quest'ottica dovrebbe essere integrata da una consulenza psicologica volta alla gestione delle reazioni emotive delle pazienti.

Raccomandiamo a tutte le donne positive al NIPT, in assenza di altre indicazioni diagnostiche rilevanti all'amniocentesi o alla villocentesi, di sottoporsi ad un rigoroso monitoraggio clinico-radiologico dopo il parto per escludere la possibilità di sviluppare un tumore. Una limitazione metodologica del nostro studio consiste nell'assenza di *follow-up* a cinque anni almeno per tutte le donne che hanno ricevuto diagnosi di tumore, che ci permetterebbe di dichiararne la guarigione con maggiore sicurezza. Ad ogni modo, siamo convinti che ulteriori studi siano urgenti e necessari per chiarire il ruolo del NIPT nel rilevamento di tumori latenti nelle madri in attesa dal momento che, a questo stadio, le probabilità di successo del trattamento sono considerevolmente alte.

REFERENCES

1. Petroff MG, Nguyen SL, Ahn SH. Fetal-placental antigens and the maternal immune system: Reproductive immunology comes of age. *Immunol Rev.* 2022;308(1):25-39.
2. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med.* 1994;331(1):5-9.
3. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstet Med.* 2017;10(3):107-112.
4. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: Systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):442-451.
5. Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Borgatti M. Non-invasive prenatal testing using fetal DNA. *Mol Diagn Ther.* 2019;23(2):291-299.



Il laboratorio della AMES Centro Polidiagnostico Specialistico S.r.l. il cui amministratore unico è il dott. Antonio Fico; è sito in Casalnuovo di Napoli ed è divenuto nel corso degli anni un centro diagnostico ad elevata specializzazione di rilevanza nazionale. AMES nasce nel 1996 come laboratorio di analisi di biochimica clinica per allargare la gamma dei servizi offerti alla medicina del lavoro ed alle analisi ambientali, ma è nell'ultimo quinquennio che l'azienda ha investito in maniera consistente nel settore della genetica medica diretto dal dott. Giovanni Savarese divenendo in breve tempo presidio di riferimento per esami ad alta tecnologia, espletando attività di analisi genetiche, citogenetiche e molecolari di elevata specializzazione, con l'obiettivo di fornire un servizio completo capace di soddisfare le più diverse esigenze in campo diagnostico.

Il **Centro Ames** è accreditato dal Sistema Sanitario Nazionale come **Laboratorio generale di base con settori specializzati di:**

- **chimica clinica e tossicologia (A1);**
- **microbiologia e sierologia (A2);**
- **Genetica (A6);**

Il Centro AMES è considerato uno fra i più avanzati laboratori europei di diagnostica molecolare. I professionisti che operano nel centro lavorano nel campo della biochimica clinica e della tossicologia da oltre 20 anni. L'equipe di genetisti e biologi molecolari del Centro Ames proviene dal mondo della ricerca universitaria.

L'attività del Centro Ames si estende in tutto il territorio nazionale e la società è attiva all'estero sia dal punto di vista diagnostico sia attraverso la partecipazione a progetti di ricerca internazionali. Il Centro AMES il cui direttore sanitario è il dott. Gianluca Valentino, collabora con strutture sanitarie sia pubbliche sia private, case di cura, laboratori di analisi, ospedali, cliniche private, centri di procreazione assistita e con medici specialisti di differenti discipline.

I continui investimenti nel settore della genetica medica pongono il Centro Ames all'avanguardia a livello nazionale ed internazionale e lo rendono il principale centro di riferimento per tutto il Mezzogiorno. L'AMES opera in scienza e coscienza ed evita di propagandare indagini diagnostiche che non trovano un ampio consenso nella comunità scientifica internazionale al solo fine di perseguire mere finalità commerciali.

L'accreditamento col Servizio Sanitario Nazionale permette al Centro Ames di operare in regime di convenzione consentendo ai pazienti di svolgere sia analisi in regime privatistico, sia presentando prescrizione specialistica corredata dalla prescrizione del medico di medicina generale. L'articolata diversificazione delle prestazioni e la possibilità di svolgere indagini di qualsiasi tipo rende il Centro AMES uno dei laboratori di analisi più completi dell'intero panorama nazionale ed internazionale, supportando i pazienti e gli specialisti nell'individuare appropriate soluzioni diagnostiche. Negli ultimi anni il Centro Ames ha aperto una sezione specializzata nell'odontoiatria in grado di offrire tutte le prestazioni in campo odontoiatrico, con alti livelli di competenza, grazie ad un lavoro di equipe che vede la collaborazione di diversi professionisti, ognuno con specifiche competenze. Presso il Centro AMES si svolgono tutte le specialità odontoiatriche: si eseguono pertanto l'igiene e prevenzione, la conservativa, l'endodonzia, la parodontologia, l'ortodonzia, la protesi dentaria, chirurgia orale,

l'implantologia e la patologia orale. L'implantologia non è più ormai una pratica nuova nel panorama odontoiatrico e rappresenta sempre più la soluzione naturale al ripristino di una dentatura che manifesti tutte quelle caratteristiche anatomo-funzionali che più imitano la natura umana. Per quanto sia una pratica di dominio comune e applicabile in un'ampia percentuale di casi, è solo una pianificazione corretta e la padronanza di tecniche e principi rigenerativi tissutali che favoriscono un'osteointegrazione di lunga durata, a garantire un risultato ottimale. Il centro AMES mette a disposizione dei suoi pazienti professionisti con esperienza e professionalità maturate in anni di attività odontoiatrica e chirurgica, in modo da garantire agli assistiti un elevato livello di trattamento per qualunque tipologia di intervento.

Per quanto riguarda il settore della genetica, il Centro AMES svolge attività diagnostica e di consulenza clinica per patologie ereditarie e variabilità genetica. Eroga prestazioni per conto del Sistema Sanitario Nazionale come laboratorio d'alta specializzazione, pertanto, dispone di personale altamente qualificato e costantemente aggiornato sulle novità analitiche e tecnologiche. Presso l'ambulatorio del Centro AMES si effettua il servizio di consulenza genetica pre test, post test clinica nella quale i soggetti e le famiglie vengono informati sulla natura, l'ereditarietà e le implicazioni delle malattie genetiche. La consulenza è anche finalizzata a fornire un aiuto all'utente al fine di prendere decisioni informate d'ordine medico e personale. L'attività di consulenza spazia in diversi campi:

- consulenza genetica diagnostica (prenatale, postnatale, ed oncologica);
- consulenza genetica per la caratterizzazione dei portatori sani;
- consulenza genetica di suscettibilità;
- consulenza genetica pre test pre sintomatici;
- consulenza genetica farmacogenetica;
- consulenza genetica per indagine forense.

Il laboratorio di Genetica Medica del centro AMES ha sviluppato librerie di geni e "pannelli" diagnostici, avendo considerato le esigenze di pazienti che si rivolgono a noi, in diagnosi prenatale e postnatale, quali:

•Cariotipo Molecolare

- SNP-array

•Analisi post-natale mediante SNP-Array

- Sospetta sindrome cromosomica
- Malformazioni congenite
- Disordini neurologici
- Autismo
- Epilessia
- Disordini cognitivi e dello sviluppo psicomotorio
- Approfondimento diagnostico per la caratterizzazione di anomalie cromosomiche precedentemente identificate attraverso il cariotipo convenzionale
- Fenotipi complessi
- Familiari di soggetti con anomalie cromosomiche

Tabella 1

Table 1 Follow-up information for women who tested positive on NIPT but negative on direct diagnostic tests.

Patient initials	Age	Indication for NIPT	Date of blood draw	Type of tumor	Type of aneuploidy	Adherence to post-partum follow-up	Full-term pregnancy	Cancer stage	Type of treatment for cancer	Vital status
AR	34	PC	May 4, 2021	None	Multiple	Yes	Yes	NA	None	A, NED
AV	29	PC	November 6, 2019	FTC	Multiple	Yes	Yes	Stage I	Surgery	A, NED
BMV	39	MAP	June 15, 2021	Unknown ^a	Multiple	No	Yes	Unknown	Unknown	LFU
CMP	31	PC	October 14, 2021	Uterin myoma	Multiple	Yes	Yes	NA	Surgery	A, NED
CS	39	Age	March 3, 2021	Uterin myoma	Multiple	Yes	Yes	NA	Surgery	A, NED
Ca Ma	42	MAP	January 8, 2022	Unknown ^a	Multiple	No	Yes	Unknown	Unknown	LFU
Cr Ma	38	Age	December 19, 2018	None	Multiple	Yes	Yes	NA	None	A, NED
CD	30	PC	February 4, 2022	Unknown ^a	Multiple	No	Yes	Unknown	Unknown	LFU
EE	36	Age	December 28, 2020	STS	Single (13)	No	Yes	Stage IV	CT	D (May 6, 2022) progression of STS
Fa Va	26	PC	June 14, 2021	NHL	Multiple	Yes	Yes	Stage II	Rituximab + RT	A, NED
Fe Va	28	PC	December 6, 2018	NHL	Multiple	Yes	Yes	Stage I	RT	A, NED
FF	37	Age	April 12, 2022	SFT of SNC	Multiple	Yes	Yes	Diameter 2 cm, no metastases	Surgery	A, NED
FL	39	Age	April 26, 2022	Unknown ^a	Multiple	No	Yes	Unknown	Unknown	LFU
FR	35	Age	June 16, 2021	None	Multiple	Yes	Yes	None	None	A, NED
LB	37	Age	September 25, 2021	BC	Multiple	Yes	No	Stage I	Surgery + HT	A, NED
LR	35	Age	November 29, 2021	Breast fibroadenoma	Multiple	Yes	Yes	NA	Surgery	A, NED
Mar Car	39	Age	September 8, 2022	NHL	Multiple	Yes	Yes	Stage II	Rituximab + RT	A, NED
Mas Car	35	MAP	August 10, 2021	Unknown ^a	Multiple	No	Unknown	Unknown	Unknown	LFU
PA	40	Previous T21	January 25, 2020	Colon	Multiple	No	Yes	Stage II	Surgery	A, NED
PF	34	PC	December 22, 2021	NHL	Multiple	Yes	Yes	Stage II	RT	A, NED
PMR	33	MAP	May 18, 2021	None	Multiple	Yes	Yes	NA	None	A, NED
PJ	28	PC	June 29, 2021	BC	Multiple	No	Yes	Stage I	Surgery + HT	D (Sept 22, 2022) progression of BC
PE	40	Age	August 25, 2021	Unknown ^a	Multiple	No	No	Unknown	Unknown	LFU
TG	45	MAP	January 7, 2022	Breast fibroadenoma	Multiple	Yes	Yes	NA	Surgery	A, NED
TP	35	Age	January 26, 2021	Unknown ^a	Multiple	No	Unknown	Unknown	Unknown	LFU
VMC	23	PC	February 19, 2021	NHL	Multiple	Yes	Yes	Stage I	RT	A, NED
WN	26	PC	September 6, 2019	Colon	Multiple	Yes	Yes	Stage II	Surgery	A, NED

A, alive; BC, breast cancer; CT, chemotherapy; D, dead; FTC, follicular thyroid carcinoma; HT, hormone therapy; LFU, lost to follow-up; MAP, medically-assisted procreation; NED, no evidence of disease; NHL, non-Hodgkin lymphoma; PC, personal choice; RT, radiotherapy; SFT, solitary fibrous tumor; STS, soft tissue sarcoma.

^a These patients did not want to undergo any further diagnostic investigations or release any additional information. Indirect information obtained through the treating physician suggests a high probability that they may have developed cancer.

Please cite this article as: Ottaiano A et al., Non-invasive prenatal testing can detect silent cancers in expecting mothers, *Genes & Diseases*, <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.04.008>

• **Screening genico di mutazioni mediante NGS**

- Esoma
- Pannello Cardiomiopatie
- Pannello Sordità
- Pannello geni coinvolti nella predisposizione al cancro
- Pannello Screen Test (Portatore sano)
- Pannello Cancro della mammella e dell'ovaio
- Pannello Baby Exome
- Pannello Mieloide
- Pannello neoplasie endocrine MEN
- Pannelli oncologia (TrusightTumor I5 e TrusightTumor I70)
- Analisi geni BRCA1 e BRCA2
- Analisi gene CFTR

• **Test di genetica prenatale Invasiva**

- Cariotipo su liquido amniotico e/o villi coriali
- Ultramniocentesi
- QF-PCR

• **Test di genetica prenatale non invasiva**

- Vera Prenatal test
- Vera Plus (cariotipo fetale)
- Vera Omnia
- Pannello Microdelezioni
- Determinazione fattore RH fetale

• **Analisi Citogenetica post-natale**

- cariotipo su sangue periferico
- cariotipo di materiale e/o tessuto abortivo

• **Test di Screening pre-concezionali di coppia**

- Donna
- Uomo

• **Test per la diagnosi e lo screening delle seguenti patologie genetiche**

- Amiloidosi familiare
- Analisi molecolare mielodisplastica dei geni TP53 EASX1
- Analisi di zigosita'
- Cardiomiopatia ipertrofica
- Cardiomiopatia dilatativa (DCM)
- Cecità congenita notturna
- Celiachia
- Displasia aritmogena del ventricolo destro (D/ARVD)
- Degenerazione maculare senile (DMS)
- Disomieuniparentali (UDP)

- Emocromatosi ereditaria
- Febbre mediterranea familiare
- Fibrosi cistica (CF)
- Intolleranza al lattosio
- Iperplasia surrenale congenita (CAH)
- Ipoacusia
- Ipogonadismo ipogonadotropo congenito (CHH)
- Malattia di Best o distrofia maculare vitelliforme
- Malattia di Fabry
- Malattia di Stargardt
- Melanoma (CDKN2A)
- Microrodelezioni del cromosoma Y
- Neoplasia endocrina multipla
- Neuropatia ereditaria con paralisi da pressione (HNPP)
- Porfirie
- Sindrome del QT-LUNGO (LQTS)
- Rene Policistico dell'adulto (ADPKD)
- Retinite pigmentosa autosomica recessiva, dominante e X-Linked
- Sindrome di Charcot-Marie-Tooth
- Sindrome di Marfan
- Sindrome Angelman
- Sindrome Brugada
- Sindrome di Gilbert
- Sindrome di Prader Willi
- Sindrome di Silver Russell (SRS)
- Sindrome Von Hippel-Lindau (VHL)
- Sindrome di Usher (SRS)
- Sindrome dell' x-fragile
- Tachicardia ventricolare (TV)
- Talassemia Beta ed Alfa
- Trombofilia
- Vitreoretinopatie

• **Farmacogenetica Molecolare**

- Test di Tolleranza ai chemioterapici (Fluoropirimidine, Metotressano, Irinotecano, Derivati del Plati-no, Taxani)

• **Diagnosi molecolare in Oncologia**

- Test per l'identificazione di mutazioni nei geni quali:
- EGFR
- KRAS
- BRAF
- NRAS
- EML4-ALK

• **Infettivologia Molecolare**

- Ricerca di candida species
- Ricerca di ChlamydiaTrachomatis
- Ricerca di Citomegalovirus (CMV)
- Ricerca di Gardenerella
- Ricerca di HBV
- Ricerca e genotipizzazione di HCV
- Ricerca di Herpes Simplex Virus (HSV 1-2)
- Ricerca di MycoplasmaGenitalium - MycoplasmaHominis
- Ricerca di Neisseria Gonorrhoeae
- Ricerca di Toxoplasma Gondii
- Ricerca di Trichomonas Vaginalis
- Ricerca di Rubella virus
- Ricerca di pseudomonasaeruginosa
- Ricerca di Ureaplasmaparvum-ureaplasmaurealyticum
- Ricerca di Virus Varicella - Zoster

• **Test di Genetica Forense e Parentela**

- Test di paternità
- Test di paternità sul cromosoma Y

• **Test di Oncoematologia**

- Sindromi mieloproliferative
- Eritrocitosi
- Leucemia linfatica cronica
- Leucemia Mieloide cronica
- Mielofibrosi
- Policitemia Vera

• **Ricerca e Genotipizzazione di Papilloma Virus (HPV)**

- HPV test 14 genotipi
- HPV test 28 genotipi
- Save Cancer Test

Drovelis® è la pillola contraccettiva di Gedeon Richter che si integra armoniosamente con il corpo femminile



La pillola contraccettiva di Gedeon Richter **Drovelis®** (3 mg di drospirenone e 14,2 mg di estetrolo) rappresenta la soluzione ideale per le donne che cercano un moderno contraccettivo con un impatto contenuto sul proprio peso. L'**estetrolo** è un estrogeno endogeno con attività selettiva sui diversi tessuti (NEST). Possiede una lunga emivita, un'elevata biodisponibilità orale e ha dimostrato un minimo impatto metabolico ed emostatico.

Il **drospirenone** è un progestinico ampiamente utilizzato nei contraccettivi ormonali, con proprietà diuretica ed antimineralcorticoide.

La combinazione di questi due componenti conferisce a **Drovelis®** un profilo farmacologico e clinico unico: la ricerca clinica, infatti, ha messo in evidenza che **Drovelis®** ha effetti limitati sulle proteine del fegato, sul profilo lipidico e sul metabolismo dei carboidrati con un impatto molto basso sul peso corporeo.

L'effetto contraccettivo di **Drovelis®** è stato dimostrato grazie ad un ampio programma di sviluppo clinico per valutare la sua sicurezza ed efficacia. Lo studio "E4 Freedom di fase III" ha coinvolto oltre 1.550 partecipanti in Europa/Russia e circa 2.150 partecipanti negli Stati Uniti/Canada, per un periodo di 13 cicli. "Questa combinazione innovativa si caratterizza per neutralità metabolica, tollerabilità ed elevata efficacia contraccettiva abbinata ad un profilo mestruale regolare e prevedibile, e rappresenta la nuova era della contraccezione al servizio della contraccezione" – spiega la **Prof.ssa Rossella Nappi**, docente di Ginecologia e Ostetricia all'Università degli Studi di Pavia. "La maggior parte delle pazienti che hanno iniziato ad assumere questa pillola a base di estetrolo e drospirenone ha riferito **di sentirsi bene a livello fisico ed emotivo con un alto tasso di continuazione del metodo**".

"Questo nuovo contraccettivo orale rappresenta una valida soluzione per le **donne**, offrendo loro diversi vantaggi e consentendo di mantenere il peso corporeo." – spiega la Prof.ssa Nappi. "Nelle più giovani la copertura contraccettiva a 24 ore e la certezza di un ciclo regolare favorisce una migliore compliance. Vantaggi da considerare, invece, per le donne adulte sono soprattutto la **neutralità metabolica e la sicurezza sui parametri emostatici ed il ciclo regolare**. Infatti, se nella ragazza più giovane avere un ciclo prevedibile è motivo di assicurazione in quanto evita l'ansia per le gravidanze indesiderate, nella donna che si

avvicina alla menopausa il sanguinamento mensile se non abbondante come quello da pillola è un alleato importante. *Avere il ciclo ogni mese aiuta la donna ad affrontare il periodo che precede l'ingresso in menopausa con più serenità.*" - continua la Prof.ssa Rossella Nappi.

L'esperienza delle donne che hanno iniziato ad assumerla conferma che **Drovelis®** ha mantenuto la sua promessa di anticoncezionale innovativo e al passo con i tempi, per una contraccezione senza compromessi. Commenta **Maria Giovanna Labbate**, Managing Director di Gedeon Richter Italia: "Il mondo della contraccezione ha fatto importanti passi avanti e noi vogliamo **aiutare le donne ad individuare il contraccettivo più adatto alle loro esigenze** sviluppando prodotti altamente innovativi come la nostra pillola a base di estetrolo (E4), **che si integra armoniosamente al corpo femminile.**"

Nuovi studi sono disponibili sulla combinazione di **estetrolo e drospirenone** e la sua efficacia contraccettiva.

Lo studio "Combined Oral Contraceptive Adherence and Pregnancy Rates"² ha valutato il rapporto tra aderenza e tasso di gravidanza nelle partecipanti che hanno utilizzato la combinazione estetrolo e drospirenone. Viene riportato che la composizione della pillola dell'anticoncezionale può influenzare i tassi di gravidanza **quando si salta l'assunzione della stessa**, in quanto ormoni con un'emivita più lunga possono ridurre le conseguenze negative della mancata assunzione. L'estetrolo, il componente estrogenico dell'associazione in studio, ha **un'emivita più lunga** rispetto all'etinilestradiolo e all'estradiolo, che sono gli estrogeni utilizzati in altri contraccettivi orali combinati.

È stato inoltre dimostrato che accorciando l'intervallo di giorni di sospensione si riduce la probabilità di riattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, confermando che i **regimi di 24+4 (come Drovelis), hanno tassi di gravidanza più bassi** rispetto alle formulazioni a 21 +7.

In merito al profilo di sicurezza di Drovelis, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono metrorragia (4,3%), cefalea (3,2%), acne (3,2%), emorragia vaginale (2,7%) e dismenorrea (2,4%).

DROVELIS 1X28cpr Classe SSN: C-RR P.P.= € 20,00;
3X28cpr Classe SSN: C-RR P.P.= €53,00;
6x28cpr Classe SSN: C-RNR P.P.= €96,50
Depositato presso AIFA in data 26/07/2023
Codice AIFA KEDP/DAE66W



Inquadra il QR CODE
per il RCP di Drovelis

Bibliografia:

- Crenin et al "Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results"
- Gemzell et al Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia
- Brinton et al, "Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels". Volume 6: Frontiers in Gynecological Endocrinology
- RCP Drovelis
- Gerard et al "Estetrol: From Preclinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action"
- Klipping et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone
- Laure Morimont et al, "Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol and Drospirenone", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2023
- Mitchell D. Crenin et al, "Combined Oral Contraceptive Adherence and Pregnancy Rates", American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Wolters Kluwer Health, Inc., 2023 7

FAD 2023

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

Vaccinazione anti-HPV nella donna adulta

PUBBLICAZIONE

28⁰⁴ 2023

27⁰⁴ 2024



ISCRIVITI SUBITO

ecm.aogoi.it

12

CREDITI ECM

8

ORE FORMATIVE

DIRETTORE SCIENTIFICO

Dott. Carlo Maria Stigliano

FACULTY

Paolo Cattani, Paolo Cristoforoni, Michele Conversano,
Rosa De Vincenzo, Paola Garutti, Alessandro Ghelardi, Filippo Murina,
Sergio Pacetti, Vincenzo Prestia, Massimo Origoni, Eleonora Preti,
Mario Preti, Riccardo Rossi, Carlo Maria Stigliano

DISCIPLINE E PROFESSIONI ACCREDITATE:

Ginecologi, Igienisti, Epidemiologi, Urologi, Pediatri, Pediatri
di libera scelta, Medici di Medicina Generale, Chirurghi generali,
Anatomo-Patologi, Ostetriche, Assistenti Sanitari, Infermieri, Biologi

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

Con il patrocinio di



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

FAD

ONLINE
dal 28 febbraio 2023
al 27 febbraio 2024

12

CREDITI ECM

La patologia della mammella in allattamento

Responsabili Scientifici

Dott. Giuseppe Canzone
Prof.ssa Irene Cetin
Dott.ssa Elsa Viora

Responsabile della formazione ECM AOGOI

Carlo Maria Stigliano

Faculty

Daniela Anzelmo
Giuseppe Canzone
Irene Cetin
Bianca Masturzo
Martina Mazzocco
Anna Silvia Pertusio
Paola Pileri
Patrizia Proietti
Sara Giordana Rimoldi

Evento n. 2223-370080

8 ore formative

Provider ECM AOGOI ID 2223, Milano

RAZIONALE SCIENTIFICO

L'allattamento materno è un tema di valore globale per la salute della donna, del bambino e una risorsa per la famiglia, la società e per l'ambiente. Il suo ruolo centrale si declina nel condizionare fin dalle prime ore di vita la salute del bambino allattato, arrivando anche, per il suo importante ruolo epigenetico (prevenzione sindrome metabolica), ad influenzare la salute nell'età adulta. Per tali motivi la promozione dell'allattamento al seno viene oggi inquadrata come vera e propria attività di prevenzione ed è entrata di diritto tra gli obiettivi specificamente previsti dal Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025 che mira al raggiungimento degli obiettivi dell'agenda 2030 delle nazioni unite. Il ruolo dei medici ginecologici nel preservare la salute della donna nel percorso perinatale deve poter comprendere la gestione della patologia della mammella. Le donne si riferiscono al medico ginecologo spesso in ambulatorio o in pronto soccorso per la diagnosi e per la terapia di dolore durante la lattazione e questo corso desidera fornire gli strumenti per poter iniziare un percorso diagnostico e terapeutico up to date. Le patologie della mammella in allattamento possono assumere gradazioni di complessità sempre maggiori e possono influenzare la maternità a volte in modo drammatico, per esempio: favorendo la sospensione della lattazione precocemente, aumentando l'insorgenza della depressione post partum e la difficoltà di relazione con il neonato.

ISCRIVITI
SUBITO
ecm.aogoi.it

