

SENATO DELLA REPUBBLICA

— XI LEGISLATURA —

N. 913

DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori **BOFFARDI, DIONISI,
GRASSANI e CANNARIATO**

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 20 GENNAIO 1993

Istituzione dei reparti di terapia intensiva presso le divisioni di ematologia clinica degli ospedali regionali e del Registro italiano dei donatori di midollo osseo presso gli Ospedali «Galliera» di Genova

INDICE

Relazione	Pag.	3
Disegno di legge	»	8

ONOREVOLI SENATORI. - L'ematologia è nata come branca della medicina interna e veniva prevalentemente praticata, prima degli anni '70, nelle divisioni ospedaliere di medicina generale e negli istituti di medicina interna delle università. Tale stato di cose rimase per molti anni, anche se esistevano scuole di specializzazione in ematologia e l'idoneità nazionale per tale branca.

Le vere e proprie divisioni di ematologia erano poche, non più di due o tre in Italia e di sette o otto in tutta Europa.

Gli studi citomorfologici e successivamente citochimici ed immunobiologici fecero tuttavia in tali anni enormi progressi e posero le basi dell'attuale sviluppo dell'ematologia; ma così non fu per la terapia, che in tale epoca era prevalentemente di tipo palliativo.

Negli anni '70 cominciò a delinearsi la possibilità di guarire alcune emopatie. Il primo grande successo fu senza dubbio ottenuto nel linfoma di Hodgkin: la prognosi di tale malattia venne totalmente sovvertita dall'avvento di un protocollo terapeutico nuovo (MOPP) e soprattutto da un nuovo e più specifico inquadramento della malattia (stadiazione).

Anche le leucemie acute incominciarono a presentare qualche spiraglio di una possibile guarigione. Fu soprattutto la leucemia acuta linfoblastica del bambino, che costituì una pietra miliare nel mutamento prognostico. Con terapie farmacologiche, integrate con la radioterapia, si poterono ottenere risultati eccezionali, ritenuti precedentemente irraggiungibili.

Anche in questo campo il successo fu determinato da una migliore conoscenza della malattia e da un maggiore grado di specializzazione.

Nel campo dell'emato-oncologia dell'adulto lo spiraglio di una possibile guarigione si vide, sempre negli anni '70, con una nuova procedura, ovvero con il trapianto di midollo osseo allogenico (da fratello HLA compatibile).

Si vide con chiarezza che la medicina interna (perlomeno come era concepita in Italia) non poteva più svolgere tali compiti. Si sentì pertanto la necessità di creare nuove divisioni di ematologia e, nell'ambito di queste, nuovi centri per l'esecuzione del trapianto di midollo osseo allogenico (TMO).

Tale procedura, sicuramente foriera di un enorme avanzamento nelle conoscenze biologiche e, sul piano pratico, l'unica capace di determinare una possibile guarigione della leucemia mieloide cronica, risultò però limitata ad un numero esiguo di pazienti.

Tali limiti risultarono costituiti dall'assenza di fratelli, dalla incompatibilità HLA con i fratelli esistenti, dalle condizioni di malattia, dall'età (il limite massimo per il TMO è di quarantacinque anni) e, in molti casi, dalla ricaduta pre-trapiantologica dovuta alle lunghe liste di attesa.

Altri dati negativi erano costituiti dal costo molto elevato e dalla notevole tossicità della procedura.

Uno studio sul TMO eseguito presso lo *Sloan Kettering Cancer Institute* di New York nel 1992 ha evidenziato che soltanto l'8,6 per cento di 350 pazienti affetti da leucemia mieloide acuta aveva potuto accedere al trapianto allogenico (*New Engl. J. Med.*, 326, 1992).

Per ovviare ad alcuni dei punti negativi sopradetti ed in particolare alla mancanza di un donatore familiare, nacquero in varie parti del mondo registri di donatori di midollo. Anche in Italia venne creato un

XI LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Registro di donatori di midollo osseo (RIDMO), che ebbe la sua sede presso il servizio immunotrasfusionale degli Ospedali «Galliera» di Genova.

Infatti il primo trapianto di midollo osseo tra soggetti non consanguinei in Italia avvenne il 9 marzo 1989 presso il centro TMO degli Ospedali «San Martino» di Genova. Per il buon esito di tale operazione fu essenziale l'attività di assistenza del laboratorio di istocompatibilità degli Ospedali «Galliera» della stessa città, che avevano avviato, con i pochissimi mezzi a disposizione e avvalendosi anche di contributi privati, la realizzazione del Registro dei donatori volontari. Tale Registro ha assunto rapidamente autorevolezza e affidabilità ed è riconosciuto, sia dai cinquantadue laboratori di istocompatibilità italiani che dai ventitrè registri esteri, come unico punto di riferimento e di collegamento nazionale e internazionale, per l'Italia, del settore. Sono così classificati nella memoria degli elaboratori di tale Registro gli oltre 21.000 donatori italiani e, virtualmente, i 967.917 donatori di tutto il mondo registrati al 9 giugno del corrente anno. Per una più dettagliata spiegazione del ruolo e dell'importanza del RIDMO riportiamo di seguito una sintetica relazione del professor Giorgio Reali, che fu tra i promotori del Registro stesso e ne è attualmente il direttore:

«Il trapianto di midollo osseo allogenico (cioè da donatore della stessa specie) rappresenta, oggi, l'unica terapia possibile per alcune malattie del sangue (in particolare, anemia aplastica severa e leucemie) altrimenti fatali. Purtroppo, soltanto un terzo circa dei pazienti candidati al trapianto dispone del donatore "ideale", cioè del fratello a lui identico per le caratteristiche di un sistema "di gruppo", la cui compatibilità fra donatore e ricevente è premessa inderogabile alla riuscita del trapianto. Ben due terzi dei pazienti non potrebbero giovare di un così potente mezzo terapeutico se non si potesse ricorrere (ciò che viene fatto da pochi anni) a donatori estranei, non consanguinei, purchè HLA identici al paziente.

Per ragioni genetiche assai complesse (che trovano la loro base biologica nel-

l'estremo polimorfismo del sistema HLA), reperire, fra la popolazione generale, donatori HLA identici ad un dato paziente è evenienza estremamente rara. Da qui, la necessità di allargare al massimo il numero dei potenziali donatori volontari di midollo. È stato, infatti, calcolato che sarebbe necessario disporre di almeno 500.000 donatori per poter offrire al 90 per cento dei pazienti candidati al trapianto almeno un donatore HLA identico. Sono, quindi, nate delle organizzazioni internazionali che riuniscono i registri nazionali di donatori di midollo. In particolare, in Europa, è attivo un organismo che ha sede a Leiden (in Olanda), guidato dal professor van Rood (scienziato di fama mondiale e uno degli scopritori del sistema HLA), organismo che riunisce i registri nazionali dei seguenti Paesi: Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Italia, Norvegia, Svezia, Svizzera. A breve, si uniranno Austria, Australia, Canada, Israele. Fa parte del gruppo europeo anche la principale organizzazione nordamericana: *National Marrow Donors Program*.

Dall'inizio del 1989, esiste, in Italia, un Registro italiano dei donatori di midollo osseo (RIDMO), nato per volontà e sotto gli auspici delle seguenti società scientifiche: Società italiana di ematologia (SIE), Associazione italiana di ematologia e oncologia pediatrica (AIEOP), Gruppo italiano trapianti di midollo osseo (GITMO), Associazione di immunogenetica e di biologia dei trapianti (AIBIT) e Società italiana di immunoematologia e della trasfusione del sangue Associazione italiana centri trasfusionali (SIITS-AICT).

La sede del RIDMO è stata individuata presso il laboratorio di istocompatibilità annesso al servizio di immunoematologia degli Ospedali «Galliera» di Genova. La scelta è stata motivata essenzialmente da due fatti:

la riconosciuta validità qualitativa del laboratorio;

l'aver messo a punto un efficace sistema informatico per la gestione dei dati.

Al RIDMO fanno capo i registri regionali, ubicati, in genere, nella sede dei laboratori

XI LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

regionali di riferimento per la tipizzazione tessutale, previsti dalla legge sui trapianti d'organo. Ai registri regionali giungono i dati delle tipizzazioni (corredati dalle notizie anagrafiche) eseguite dai vari laboratori periferici, dove si recano i donatori volontari per essere sottoposti a tipizzazione, dopo aver dato un consenso informato ad essere immessi nel Registro. L'iscrizione comporta l'obbligo (ovviamente, soltanto morale) di sottoporsi al dono del midollo, qualora si individui la completa compatibilità del donatore per un determinato paziente (evenienza, peraltro, assai rara, per non dire rarissima).

Tutti i dati riguardanti i donatori pervenuti dai laboratori periferici ai registri regionali mantengono, comunque, copia degli elenchi per una loro gestione interna.

La tipizzazione che viene eseguita, in un primo momento, è la tipizzazione degli antigeni HLA di I classe (tipizzazione HLA-ABC). Questo per ragioni eminentemente economiche, ma anche per ragioni pratiche, in quanto la tipizzazione di secondo livello, quella degli antigeni HLA di II classe (tipizzazione HLA-DR), oltre ad essere più costosa, è anche molto più indagativa e assai meno affidabile. Questa politica è seguita dai registri di tutto il mondo.

La prima selezione viene effettuata sulla tipizzazione di primo livello (ABC). Una volta accertato che un determinato donatore, contenuto negli elenchi del RIDMO, è HLA-ABC identico ad un paziente, viene eseguita la sua tipizzazione DR (nel caso, molto probabile, che non sia già tipizzato per gli antigeni di II classe). Se anche questa tipizzazione dimostra una compatibilità con il paziente (che per accedere al Registro deve, obbligatoriamente, essere già tipizzato completamente, cioè per gli antigeni ABC e DR), allora si rende necessario mettere in coltura i linfociti del donatore con quelli del ricevente. Questa indagine, nota come MLC (*Mixed Lymphocyte Cultures*), rappresenta la prova "finale" prima del trapianto: se negativa, essa testimonia della totale compatibilità fra donatore e ricevente per le caratteristiche HLA ed è, come è facile arguirsi, la premessa

indispensabile e inderogabile al trapianto di midollo. Per ragioni genetiche, quando due fratelli sono identici sia per gli antigeni ABC che per quelli DR, l'MLC è negativo nella stragrande maggioranza dei casi. Al contrario, quando si tratta di MLC fra soggetti non consanguinei (paziente e donatore HLA identici), l'MLC è, di norma, positivo. Ciò riduce ulteriormente le possibilità di reperire fra donatori non consanguinei il soggetto che può dare il proprio midollo ad un dato paziente e giustifica la necessità di disporre di un numero molto alto di volontari, proprio per offrire alla maggior parte dei pazienti concrete possibilità di reperire almeno un donatore compatibile.

Attualmente, al RIDMO risultano iscritti circa 21.000 donatori, la maggior parte dei quali tipizzati dai laboratori di Milano, Bologna, Brescia, Cagliari, Cremona, Firenze, Parma, Perugia, Roma, Torino e Verona. Soltanto una piccola parte di questi (orientativamente il 12 per cento) sono stati tipizzati per gli antigeni DR.

Il RIDMO, con la denominazione *Italian Bone Marrow Donors Registry* (IBMDR), è collegato con i registri europei e tutti i suoi donatori sono riportati nel "libro" (in gergo, *Book*), che riunisce tutti i donatori europei e quelli del *National Marrow Donors Program* precedentemente citato. Il *Book* è stato chiamato *Bone Marrow Donors Worldwide* e ha un *Editorial Board* composto da tutti i responsabili dei registri nazionali che forniscono i dati al «libro» stesso: il professor J.M. Goldman (per l'*Anthony Nolan Research Centre* di Londra, il maggior registro del mondo, che riunisce circa 200.000 donatori), il professor Van Rood (dell'*Europdonor Foundation* di Leiden e che, come riferito, è il coordinatore generale del Registro internazionale), la dottoressa Raffoux (del *Greffe Moelle France Transplant* di Parigi), il professor Peetermans (del *National Marrow Donors Program* di Bruxelles), il dottor Lamm (di Aarhus, Danimarca), il dottor Kern (del *Swiss Unrelated Bone Marrow Registry* di Berna), il professor S. Goldmann (del *Bone Marrow Donors* di Ulm, in Germania), il dottor

Egeland di Oslo. A rappresentare l'IBMDR, è il suo coordinatore, professor Giorgio Reali, che è anche il primario del servizio di immunoematologia degli Ospedali «Galliera» di Genova.

Da quando è funzionante, sono giunte al RIDMO circa due terzi di richieste di eventuali donatori compatibili fra quelli elencati nei vari registri per pazienti italiani ed un terzo di richieste per pazienti esteri. Le richieste estere sono giunte da: Ulm, Monaco di Baviera, Francoforte, Hannover, Amburgo, Berlino (Germania), Leiden e Amsterdam (Olanda), Stoccolma (Svezia), Helsinki (Finlandia), Berna (Svizzera), Vienna (Austria), Mosca (Russia) e dagli Stati Uniti, tramite la Fondazione *Caitlin Raymond International Registry*.

Sono state invece attivate richieste presso i registri esteri per alcune decine di pazienti italiani. Tali richieste sono state "mirate", perchè selezionate sulla base dei dati contenuti nel *Book* e sono state indirizzate per la maggior parte all'*Anthony Nolan Research Centre* di Londra (come riferito, il registro che raccoglie il massimo numero di donatori) e al *Greffe Moelle France Transplant* di Parigi (che possiede un elenco di circa 40.000 donatori). Al proposito, è da sottolineare che soltanto i singoli registri nazionali possono attivare le ricerche presso corrispondenti registri nazionali esteri.

Grazie alla costante attività svolta dal RIDMO sono stati effettuati trapianti di midollo osseo da donatore non correlato. A tale traguardo si è giunti non solamente con l'attività esplicitata precedentemente, ma attraverso una somma di lavoro molto difficile da quantificare. Si tratta di telefonate, lettere, fax, aggiornamenti continui sui dati clinici riguardanti pazienti, sul loro mantenimento o meno in lista, sull'aggiornamento dei dati immunogenetici dei donatori o su quelli anagrafici, sugli stralci per motivi di salute o di età, sulle procedure di incombenti burocratico-amministrativi quali il pagamento delle tasse di attivazione delle ricerche presso i registri esteri o il pagamento delle spese di trasporto dei campioni di sangue per le tipizzazioni di secondo livello o per l'esecuzione dell'MLC

e, ancora, il pagamento delle spese di spedizione del sangue midollare.

I risultati ottenuti dal RIDMO sono oltremodo confortanti. Il suo lavoro, peraltro, si dilata continuamente in rapporto all'aumento del numero dei donatori e all'incremento delle richieste di ricerca di donatori compatibili consanguinei (con tutte le attività inerenti).

È, quindi, da prevedere un ampliamento delle strutture, sia in personale che in attrezzature, e un adeguamento consistente dei finanziamenti.

Esiste, infine, la necessità di studiare e mettere a punto sistemi che tutelino, dal punto di vista assicurativo e lavorativo, i donatori di midollo osseo sia per quanto riguarda le assenze dalle normali attività per l'espletamento degli esami preliminari di compatibilità e di idoneità, sia, soprattutto, per quanto riguarda la donazione di midollo vera e propria».

Per questa riconosciuta attività svolta dal servizio di immunoematologia degli Ospedali «Galliera» di Genova, con questo disegno di legge prevediamo di istituire il Registro italiano dei donatori di midollo osseo (RIDMO) con sede presso il servizio di immunoematologia degli Ospedali di cui sopra, con il compito di raccogliere e coordinare i dati che provengono in Italia dai centri regionali di coordinamento e di compensazione di cui all'articolo 8 della legge 4 maggio 1990, n. 107, e, in campo internazionale, dagli omologhi registri esteri.

Anche se la procedura del trapianto di midollo osseo consente, come si è visto, di ampliare leggermente il numero dei pazienti che possono trarne beneficio, permangono una serie di limiti legati in particolare all'età ed alle gravi complicanze trapiantologiche (in particolare la reazione trapianto verso ospite «GvHD»).

Il trapianto da un donatore non consanguineo comporta ancora, infatti, una grossa perdita di pazienti, dell'ordine del 40-50 per cento, per la procedura trapiantologica nella immediatezza del post-trapianto.

Le ricerche biologiche, l'incremento del numero dei donatori e l'istituzione del RIDMO consentono di auspicare un au-

XI LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

mento dei pazienti che possono essere curati.

La ricerca, tuttavia, non esclude parallele ipotesi terapeutiche, come ricorda il professor Eugenio E. Damasio, primario della divisione di ematologia I, clinica e chemioimmunoterapia degli Ospedali «San Martino» di Genova:

«Negli anni '80, dopo un periodo di sporadiche segnalazioni in campo oncologico ed emato-oncologico, si sviluppò la tecnica dell'autotrapianto di midollo osseo (ATMO), aperto ad un gran numero di pazienti. Si evidenziò che tale procedura poteva determinare delle guarigioni in varie malattie emato-oncologiche con una minore mortalità peritrapiantologica, minori problematiche ambientali e minori ristrettezze legate all'età (è possibile trapiantare pazienti fino a sessanta anni).

Negli anni '90, accanto all'ATMO si è prospettata la possibilità di utilizzare cellule progenitrici raccolte nel sangue periferico per ripopolare il midollo dopo chemioterapia estremamente intensive. Tale procedura, nota come autotrapianto di cellule staminali periferiche (*peripheral blood stem cells* - PBSC), permette di ottenere possibili guarigioni sia nelle leucemie che nei linfomi maligni e recentemente anche nel plasmocitoma, con tossicità peritrapiantologica notevolmente ridotta.

Attualmente questo bagaglio di nuove procedure, che sono entrate nella pratica ematologica corrente e che sono documentate da studi internazionali su un numero elevato di pazienti, rappresenta per l'ematologo attuale un reale mezzo per ottenere la guarigione dei pazienti. Il non praticare terapie ormai convalidate e pubblicate sulle maggiori riviste scientifiche internazionali costituirebbe una omissione terapeutica perseguibile in termini di legge.

Il problema attuale è senza dubbio quello dell'organizzazione e dell'utilizzo delle risorse. Ciò è già stato parzialmente attuato nella divisione di ematologia clinica degli Ospedali «San Martino» di Genova per una naturale e necessaria evoluzione terapeutica.

Si è visto, infatti, che molti pazienti ematologici ed emato-oncologici, che negli

anni passati necessitavano di un ricovero, anche lungo, nei reparti di degenza, potevano essere diagnosticati ed in parte trattati proprio in una struttura individuata come ospedale di giorno (*day hospital*). Quest'ultima poteva svolgere una funzione terapeutica primaria o appoggiare lo sviluppo delle terapie più aggressive attuate in regime di degenza. In tal modo potevano essere attuate terapie, quali l'autotrapianto di midollo osseo od il *rescue* con cellule staminali periferiche, che richiedono un più attento e lungo periodo di degenza.

In termini concreti, in funzione di questa stretta connessione e collaborazione, si è potuto ampliare il numero dei pazienti trattati e guariti di una emopatia maligna.

È importante anche segnalare che le terapie avanzate sovramenzionate (ricupero ematologico dopo megachemioterapia, con midollo autologo espantato, con cellule staminali periferiche autologhe e con fattori di crescita) costituiscono solo un potenziamento del trattamento chemioterapico ematologico e sono un indispensabile mezzo terapeutico per l'ematologo clinico.

Per ottenere questa nuova organizzazione strutturale, che permetta di seguire ad un tempo un numero sempre crescente di pazienti potenzialmente guariti (tale gruppo presenta attualmente una crescita esponenziale) e, dall'altro lato, un notevole numero di pazienti potenzialmente guaribili, con l'impiego di terapie aggressive, si ritiene indispensabile che vengano potenziate le strutture del *day hospital* ematologico e che venga riconosciuta, nell'ambito delle divisioni di ematologia clinica, un'area di terapia intensiva non inferiore al 10 per cento dei posti letto delle singole divisioni. Tutto ciò ovviamente al di fuori delle aree già destinate al trapianto di midollo allogenico».

Queste considerazioni richiamano l'opportunità che le regioni e i relativi piani sanitari prevedano nell'ambito di ogni divisione di ematologia clinica degli ospedali regionali un reparto di terapia intensiva e che venga formalmente riconosciuto il Registro italiano dei donatori di midollo osseo (RIDMO).

DISEGNO DI LEGGE
—**Art. 1.**

1. In ogni divisione di ematologia clinica degli ospedali regionali è istituito un reparto di terapia intensiva.

Art. 2.

1. A ogni reparto di terapia intensiva è assegnata una disponibilità di posti letto rapportata all'incremento delle patologie ematologiche trattate e, comunque, non inferiore al 10 per cento dei posti letto disponibili nell'intera divisione.

Art. 3.

1. Presso ogni divisione di ematologia clinica degli ospedali regionali è istituito un reparto *day hospital* composto da un adeguato numero di posti letto.

Art. 4.

1. I centri regionali o interregionali di riferimento per la individuazione dei soggetti idonei a ricevere il trapianto di organi, di cui all'articolo 13 della legge 2 dicembre 1975, n. 644, hanno il compito di tenere e aggiornare un registro delle donazioni e delle compatibilità di midollo osseo.

2. Il servizio di immunoematologia degli Ospedali «Galliera» di Genova coordina l'attività dei centri regionali di cui al comma 1 per quanto attiene alle donazioni ed alle ricerche di compatibilità di midollo osseo e tiene il Registro italiano dei donatori di midollo osseo (RIDMO).

Art. 5.

1. È a carico dello Stato la tutela assicurativa e lavorativa dei donatori di midollo osseo in relazione sia alla loro condizione fisica conseguente al trapianto, sia alla loro condizione lavorativa, per le assenze dovute alla esecuzione dell'intervento come a quelle dovute all'espletamento degli esami preliminari di compatibilità.

Art. 6.

1. Il Ministro della sanità, con proprio decreto, eroga annualmente quota parte del Fondo sanitario nazionale:

alle regioni, per gli adempimenti di cui alla presente legge cui adeguano i rispettivi piani sanitari;

agli Ospedali «Galliera» di Genova, per quanto previsto dall'articolo 4, comma 2.

Art. 7.

1. La presente legge entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.