

# SENATO DELLA REPUBBLICA

————— XII LEGISLATURA —————

## 12<sup>a</sup> COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

---

### INDAGINE CONOSCITIVA IN MATERIA DI SICUREZZA DELLE TRASFUSIONI DI SANGUE IN ITALIA

4<sup>o</sup> Resoconto stenografico

SEDUTA DI MARTEDÌ 18 LUGLIO 1995

**Presidenza del presidente ALBERTI CASELLATI**

## INDICE

## Audizione del direttore e di due dirigenti dell'Istituto superiore di sanità

PRESIDENTE .....	Pag. 3, 13	GENTILI .....	Pag. 8
DIONISI ( <i>Rif. Com. Progr.</i> ) .....	4, 5	ORLANDO .....	3, 4, 5 e <i>passim</i>
MANARA ( <i>Lega Nord</i> ) .....	5	VICARI .....	3, 10
TORLONTANO( <i>Progr. Feder.</i> ) .....	4, 5, 6		

*Intervengono, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, il professor Giuseppe Vicari, direttore dell'Istituto superiore di sanità, la dottoressa Maria Orlando, direttore del reparto di metodologie trasfusionali dell'Istituto superiore di sanità ed il dottor Giuliano Gentili, direttore del reparto prodotti immunologici dell'Istituto superiore di sanità.*

*I lavori hanno inizio alle ore 17,55.*

**Audizione del direttore e di due dirigenti dell'Istituto superiore di sanità.**

**PRESIDENTE.** Ringrazio i rappresentanti dell'Istituto superiore di sanità per essere intervenuti all'audizione odierna. L'indagine conoscitiva in materia di sicurezza delle trasfusioni di sangue che la nostra Commissione sta svolgendo è volta a comprendere la situazione di questo settore al fine di modificare la legge n. 107 del 1990. Il ruolo dell'Istituto superiore di sanità è disciplinato dagli articoli 8 e 9 della citata legge n. 107; ebbene, vorremmo capire cosa - a vostro giudizio - non ha funzionato e in quale direzione, come legislatori, è opportuno andare.

Invito pertanto il professor Vicari a prendere la parola.

**VICARI.** Signor Presidente, se lei è d'accordo, proporrei di separare i due aspetti considerati nella legge per quanto riguarda l'attività di controllo e l'attività scientifica dell'Istituto, cioè il problema delle metodologie trasfusionali e quello del controllo degli emoderivati, perchè pongono problematiche diverse, anche se hanno punti in comune.

Per quanto concerne la prima problematica, cedo la parola alla dottoressa Orlando, direttore del reparto di metodologie trasfusionali, la quale potrà fornirvi delucidazioni sugli aspetti della legge che hanno funzionato e su quelli che non hanno funzionato.

**ORLANDO.** Signor Presidente, la legge n. 107 del 1990 ha assegnato all'Istituto superiore di sanità essenzialmente tre funzioni: coordinamento dell'attività trasfusionale svolta a livello nazionale e regionale, compiti di controllo e compiti di ricerca scientifica.

Per quanto riguarda il coordinamento, l'Istituto è stato identificato come centro di coordinamento nazionale, mentre a livello delle singole regioni è stata indicata dalla legge la necessità di identificare dei centri di coordinamento regionale. Il centro di coordinamento regionale deve essere scelto tra uno dei servizi di immunoematologia e trasfusione della regione e, tra l'altro, ha il compito di raccogliere tutte le informazioni inerenti alle attività trasfusionali a livello regionale e trasferirle al centro di coordinamento nazionale che elabora poi i rapporti semestrali o annuali. Questi rapporti sono evidentemente necessari per la programmazione delle attività trasfusionali negli anni successivi e per la elaborazione dei Piani sangue regionali e nazionale.

Dal 1991 le regioni avrebbero dovuto identificare i centri di coordinamento regionale, ma non tutte lo hanno fatto con sollecitudine; gli ultimi centri di coordinamento regionale sono stati identificati appena qualche mese fa. Ciò ha comportato un forte ritardo nella trasmissione dei dati regionali all'Istituto superiore di sanità e, di conseguenza, un altrettanto forte ritardo nella compilazione dei registri nazionali. Questo è stato quindi il primo problema con il quale ci siamo dovuti confrontare.

Devo dire che tale problema non si è esaurito con la individuazione dei centri di coordinamento, perchè molti di essi hanno dichiarato di non essere in grado di svolgere l'attività richiesta in quanto, parallelamente all'identificazione, non sono stati dotati delle risorse necessarie per poter svolgere appunto tale attività, intendendo con «risorse» quelle inerenti le strutture, i finanziamenti e il personale.

I servizi trasfusionali italiani sono, al giugno 1995, 304 e solo in poche regioni sono stati distribuiti secondo il dettato della legge n. 107, in maniera cioè da creare un servizio di immunoematologia e trasfusione per ogni provincia o su un bacino di utenza di 400.000 abitanti.

Dicevo che sono pochissime le regioni in cui si è dato seguito al dettato di legge...

TORLONTANO. In Emilia, per esempio.

ORLANDO. L'Emilia ha qualche centro in più rispetto al numero delle province, perchè - se non sbaglio - ne ha 12; ho qui con me l'elaborazione che abbiamo fatto e posso lasciarla, comunque ricordo che tale ragione ha un numero di centri maggiore rispetto a quello previsto dalla legge perchè Cesena, che non è provincia, ha un suo centro trasfusionale, e a Bologna ci sono 3 servizi trasfusionali.

TORLONTANO. Però un centro per almeno 400.000 abitanti l'Emilia ce l'ha?

ORLANDO. L'Emilia sì.

TORLONTANO. La legge quindi prevede un centro ogni 400.000 abitanti o almeno uno per provincia.

ORLANDO. No: almeno un centro ogni 400.000 abitanti e comunque uno per provincia.

DIONISE. È stata fatta questa previsione per le province che non raggiungono i 400.000 abitanti.

ORLANDO. Quando abbiamo censito i centri sulla base del numero delle province, in realtà, abbiamo verificato che in molti casi vi sono servizi trasfusionali per bacini di utenza di 200.000 abitanti.

DIONISI. Per la stessa provincia?

*ORLANDO.* Per una singola provincia, sì; per esempio, ci sono piccole province, come quella di Matera, che hanno servizi trasfusionali per un bacino di utenza molto limitato.

D'altra parte, quello del bacino di utenza è un concetto non molto logico, se vogliamo, perchè, piuttosto che il numero degli abitanti della provincia o della regione o della zona, il parametro da seguire dovrebbe essere quello della effettiva presenza di un certo tipo di ospedali, cioè dell'effettiva necessità di sangue in quella zona.

*MANARA.* In sostanza, del fabbisogno.

*ORLANDO.* Esatto; quindi, il parametro da utilizzare dovrebbe essere quello del tipo di ospedale presente nella zona, considerando soprattutto se vi sono ospedali a cui afferiscono pazienti da tutto il territorio nazionale, come, per esempio, il «Gaslini» e il «Rizzoli», cioè grosse strutture.

*DIONISI.* Mi consenta un'interruzione, dottoressa Orlando, riguardo al problema del centro trasfusionale che svolge anche attività di immunematologia. Quando emanammo la legge n. 107, ci preoccupammo del fatto che esistesse un centro ogni 400.000 abitanti.

*TORLONTANO.* Minimo: ma non è detto che non possano essere di più.

*DIONISI.* Questo lo stabilimmo pensando che 400.000 abitanti costituissero, grosso modo, un bacino d'utenza accettabile per un centro trasfusionale. Tuttavia, dal momento che esistono province che non raggiungono tale numero di abitanti, prevedemmo altresì che ogni provincia potesse avere un suo centro trasfusionale o una struttura che svolgesse quel tipo di attività.

Lo spirito era questo, anche se poi abitualmente accade che in una provincia esista anche un ospedale che svolge quel tipo di attività. In ogni caso, tengo a sottolineare che vi era una motivazione in quell'impianto.

*ORLANDO.* Sì, ma il problema nasce quando in una provincia ci sono più ospedali grossi. Per esempio, a Roma c'è solo il servizio trasfusionale, che è il centro di coordinamento regionale, e poi ci sono...

*TORLONTANO.* Ma non è che la legge impedisca di costituire altri centri.

*ORLANDO.* No, ma le regioni si sono trovate in difficoltà nell'identificazione di tali centri.

*TORLONTANO.* Non hanno operato.

*ORLANDO.* Il fatto è che effettivamente forse sarebbe più giusto legare il bacino d'utenza al tipo di ospedale presente nel territorio; in sostanza al fabbisogno reale.

TORLONTANO. Quando si parla di «minimo 400.000 abitanti», significa che Roma non è detto che debba avere un centro ogni 400.000 abitanti.

ORLANDO. In ogni caso, non si raggiunge l'obiettivo che ci si era prefissati, quello cioè di diminuire il numero dei servizi trasfusionali.

Ad ogni modo, noi abbiamo redatto un rapporto, che posso lasciare, dal quale si evince quali sono le regioni per le quali comunque, anche se non è stato elaborato un nuovo Piano-sangue, vale il parametro del numero di province, e quelle per le quali vale invece il parametro abitanti-bacino di utenza.

Se la Commissione è interessata, posso poi fornire i dati, riferiti al 1992, riguardanti la situazione nazionale del registro sangue. Anche questo è un documento che possiamo lasciare alla Commissione.

Nel 1993 siamo stati in grado di censire circa il 92 per cento delle strutture trasfusionali esistenti sul territorio nazionale, mentre nel primo semestre del 1991 avevamo raggiunto solo il 65 per cento delle strutture, poichè non essendo stati identificati i centri di coordinamento regionale non avevamo avuto l'interlocutore previsto dalla legge. Successivamente, proprio per evitare questo problema, si è deciso di contattare direttamente le strutture trasfusionali.

Tali strutture nel 1993 erano 380 (oggi sono diminuite a 304 perchè la Lombardia ha ridotto di parecchio il loro numero).

Sempre in quell'anno, coloro che hanno donato sangue sono risultati abbastanza stabili rispetto a quelli del 1992, attestandosi su una cifra di circa 1.200.000. Di questi, il 76 per cento è periodico mentre il restante 24 per cento è formato da donatore nuovi; questi ultimi possono essere donatori occasionali ma anche donatori nuovi che poi diventeranno periodici. Questo dato però ci sfugge, non sappiamo cioè quanti dei nuovi donatori diventano periodici e quanti, invece, sono realmente occasionali. Questo è importante poichè si dovrebbe tendere a diminuire la quota dei donatori occasionali per incentivare la donazione periodica.

Per quanto riguarda poi le unità di sangue intero raccolte, nel 1993 esse sono state circa 1.900.000, in quantità sufficiente a coprire il fabbisogno nazionale di sangue intero. In realtà, noi sappiamo che, secondo stime internazionali, per l'autosufficienza sono necessarie 40.000 unità per milione di abitanti; in Italia quindi sarebbero necessarie circa 2.200.000 unità. In una riunione dell'Istituto superiore di sanità con i rappresentanti delle regioni è emerso però che a livello locale si ritiene che quella di 40.000 unità per milione di abitanti sia una indicazione un po' eccessiva; su questa base, dunque, si può dire che con 1.900.000 unità di sangue intero raccolte l'autosufficienza in questo campo è teoricamente raggiunta.

Delle unità raccolte una parte proviene da donatori nuovi - come abbiamo già visto, si tratta di circa il 24 per cento - ciò significa che non raggiungiamo l'autosufficienza solo con donatori periodici: in questo senso quindi esiste un problema.

Dai circa 2 milioni di unità di sangue intero raccolte si ricavano fondamentalmente emazie concentrate e piastrine, mentre il plasma prodotto è pari a circa 400.000 litri annui. È una quantità insufficiente,

perchè secondo le nostre stime, per coprire il fabbisogno in emoderivati, sarebbero necessari circa 840.000 litri di plasma. A livello nazionale riusciamo quindi a soddisfare solo il 40 per cento delle esigenze di plasma; ma, in realtà, stiamo anche al di sotto di questa percentuale, perchè una parte del plasma prodotto, circa il 30 per cento è del totale (quasi 144.000 litri) utilizzato per uso clinico. Dovremmo scendere almeno al 10 per cento, se non al 5, al fine di poter assicurare una maggiore quantità di plasma per altri scopi. In definitiva, solo 300.000 litri di plasma sono stati destinati al frazionamento presso le industrie italiane del settore.

Un altro dato importante riguarda l'informatizzazione, dove si registrano notevoli carenze. Solo il 64 per cento dei servizi trasfusionali ha informatizzato la gestione dei donatori; solo il 27 per cento ha informatizzato la gestione del magazzino; solo il 34 per cento quella dei riceventi e solo il 55 per cento quella delle attività di laboratorio. Per quanto riguarda il controllo di qualità, è interessante notare come circa l'80 per cento dei laboratori partecipi ad un programma gestito dall'Istituto superiore di sanità relativamente ai *test screening*. La quasi totalità, cioè circa l'86 per cento, di questi laboratori ha comunque dichiarato di aver adottato programmi di qualità interni; non abbiamo però un servizio di verifica e quindi ci basiamo sulle loro dichiarazioni. La possibilità di effettuare ispezioni, magari creando organismi di controllo all'interno delle stesse regioni, è uno degli aspetti che dovrebbero essere potenziati. Ad esempio, si potrebbe pensare a un comitato costituito da primari ospedalieri trasfusionalisti che effettui un'attività di controllo nell'ambito della regione. Un organismo nazionale potrebbe poi intervenire solo in casi particolari. In caso contrario, non si riuscirebbe a mantenere sotto controllo i più di 300 servizi trasfusionali esistenti in Italia.

Analizzando i dati a livello regionale, si osserva che per quanto riguarda la distribuzione dei donatori nel paese, circa il 50 per cento si concentra nell'Italia settentrionale. Quanto poi al numero di donazioni per ogni 1.000 abitanti, è interessante notare che la Sardegna ha un elevato livello di donazioni e si avvicina molto allo *standard* dell'Italia settentrionale. Vorrei sottolineare che quando diciamo che in Italia si è raggiunta l'autosufficienza di sangue intero ci riferiamo ad un dato nazionale, perchè poi ci sono molte singole regioni che non sono affatto autosufficienti. Dai nostri dati infatti emerge chiaramente che le regioni dell'Italia centrale e meridionale non raggiungono l'autosufficienza, per cui c'è bisogno di uno scambio di emazie tra chi è in situazione di eccedenza e chi ne è carente.

Questo è un altro dei problemi che abbiamo incontrato a livello di coordinamento. La questione non è tanto conoscere chi abbia delle eccedenze e le possa mettere a disposizione di chi è carente di sangue, quanto trovare il sistema di convenzione necessario a garantire gli scambi tra una regione e l'altra, ossia un sistema di compensazione e di pagamento dei servizi prestati; altrimenti le regioni dell'Italia settentrionale, se andassero in perdita, non avrebbero alcun interesse a incrementare questo tipo di attività.

Vorrei poi sottolineare che sarebbe auspicabile un incremento della tecnica della *plasmaferesi*, che in Italia è ancora poco utilizzata anche perchè costosa. Secondo noi, essa andrebbe sviluppata solo nelle regioni

in cui è stata raggiunta l'autosufficienza di sangue intero, mentre nelle altre regioni dovrebbe prima essere raggiunto questo risultato. Nel 1993 si è fatto ricorso alla plasmaferesi in Piemonte, Lombardia, Veneto, Emilia Romagna e Toscana, mentre nelle altre regioni tale tecnica è stata molto poco utilizzata.

*GENTILI.* Vorrei aggiungere qualcosa circa il controllo degli emoderivati. Premesso che il plasma destinato alla produzione di emoderivati viene sottoposto allo stesso *screening* a cui è sottoposto il sangue, bisogna aggiungere tuttavia che in Italia vi è una carenza legislativa per quanto concerne la disciplina dei controlli dello Stato su tali prodotti. Infatti, il solo emoderivato controllato per legge è rappresentato dalle immunoglobuline antitetaniche.

Questo non tanto perchè esista uno specifico provvedimento legislativo, ma in quanto l'immunoglobulina antitetanica è stata assimilata dall'Istituto superiore di sanità al siero antitetanico prodotto da cavallo o da bovino e per il quale esiste un decreto ministeriale che prevede il controllo prima dell'immissione in commercio. Attualmente, quindi, l'immunoglobulina antitetanica è il solo emoderivato sottoposto al controllo di Stato serie per serie.

Vengono ovviamente sottoposti al controllo anche altri emoderivati, ad esempio, in corso di campagne di farmacovigilanza, in seguito ad incidenti trasfusionali o a segnalazioni di reazioni avverse di modesta entità o di entità più grave.

Vorrei fare ora un accenno a quanto è stato fatto per la sicurezza degli emoderivati dalla scoperta dell'HIV e dell'HCV ad oggi.

Nel 1981 veniva descritto l'AIDS in omosessuali maschi statunitensi. Nel 1982 furono segnalati i primi casi di AIDS in emofilici e trasfusi statunitensi. Nel 1983 l'F.D.A. raccomandava pertanto di escludere i donatori appartenenti a categorie a rischio; nello stesso anno veniva identificato in Francia il virus LAV e nel 1984 il virus HTLV-III in USA. Sempre nel 1984 poi veniva messo a punto il test per la ricerca di anticorpi anti-HTLV-III (HIV), mentre nel 1985 l'F.D.A. raccomandava di eseguire la ricerca di anticorpi anti-HIV su tutte le donazioni.

In Italia, con circolare n. 28 del 17 luglio 1985, si raccomandava, tra l'altro, di eseguire «appena possibile sotto il profilo organizzativo» la ricerca di anticorpi anti-HTLV-III su ogni unità di sangue donato e di utilizzare per gli emofilici preparati di fattore VIII e di fattore IX «trattati con il calore e possibilmente derivati da sangue di provenienza nazionale».

Con una successiva circolare del 30 aprile 1986 si stabiliva, inoltre, che gli emoderivati dovessero essere prodotti a partire da plasma negativo per anticorpi anti-HTLV-III.

Il 6 aprile 1987 usciva il primo aggiornamento della IX edizione della Farmacopea ufficiale italiana che imponeva che ogni unità di sangue raccolta fosse sottoposta alla ricerca di anticorpi anti-HIV con la tecnica più sensibile disponibile al momento.

Con il decreto-legge del 30 ottobre 1987 veniva sottolineata l'importanza dell'autoesclusione di donatori a rischio e si ribadiva l'obbligatorietà della ricerca di anticorpi anti-HIV.



Con il decreto del 30 dicembre 1992 veniva stabilito che tutte le unità di sangue destinate alla trasfusione diretta devono risultare negative anche per gli anticorpi anti-HIV 2.

Questo ha contribuito, ovviamente, ad aumentare la sicurezza degli emoderivati. C'è da dire tuttavia che, per quanto riguarda l'HIV, siamo stati abbastanza fortunati in quanto non c'è stato mai nessun caso di AIDS trasmesso da albumine e immunoglobuline. Invece, purtroppo, con i fattori VIII, per i quali non è prevista nel processo produttivo neanche una fase di frazionamento alcolico e che sono ottenuti con una semplice centrifugazione a freddo, con un processo produttivo cioè non idoneo ad inattivare l'eventuale virus presente, ci sono stati effettivamente alcuni casi di sieroconversione, in cui si è manifestata la malattia.

Attualmente si può dire che, sempre per quanto riguarda l'HIV, tutti i fattori VIII hanno una sicurezza quasi assoluta da quando sono stati introdotti nel processo produttivo trattamenti specifici di inattivazione virale. Questo non è altrettanto vero per quanto riguarda il virus dell'epatite C.

L'epatite C nacque come problema nel 1974, con l'identificazione dell'epatite non A-non B quale entità clinica. Nel 1984 sono stati introdotti nel mondo dei test surrogati (ad esempio l'ALT) per limitare il rischio di epatite non A-non B post-trasfusionale. Tuttavia, anche con questo sistema il rischio di trasmissione di epatite non A-non B non diminuiva in maniera significativa.

Nel 1989 fu clonato il genoma del virus C e messo a punto il saggio immunoenzimatico per la ricerca di anticorpi anti-HCV.

In Italia, già nel 1989, si invitavano le ditte produttrici ad utilizzare per la produzione di emoderivati solo plasma derivante da donazioni sottoposte a *screening* anche per il contenuto di ALT.

L'ALT è un marcatore specifico di sofferenza epatica, il cui aumento potrebbe far sospettare una probabile infezione da virus epatici.

Con il decreto ministeriale del 21 luglio 1990 fu istituita l'obbligatorietà dello *screening* per gli anticorpi anti-HCV su tutte le donazioni destinate all'uso diretto, cioè alle trasfusioni. In questo decreto non si parlava della ricerca di anticorpi anti-HCV per il plasma destinato al frazionamento. Ci fu pertanto un certo periodo di tempo in cui il sangue destinato alle trasfusioni era sottoposto a *screening* per gli anticorpi anti-HCV, mentre il plasma destinato al frazionamento non lo era.

Il 7 novembre 1992, con un telegramma della Direzione generale del servizio farmaceutico, tutte le ditte produttrici, a partire dal primo gennaio 1993, furono obbligate a produrre emoderivati da plasma comunque sottoposto a *screening* per gli anticorpi anti-HCV. Praticamente, i prodotti in commercio dal primo gennaio 1993 sono tutti prodotti ottenuti da plasma sottoposto a *screening* anti-HCV.

Per quanto riguarda il rischio di trasmissione di epatite C attraverso l'uso di emoderivati, possiamo dire che l'albumina continua ad avere un certo grado di sicurezza perchè il processo di produzione prevede una lunga fase di riscaldamento (10 ore a 60°C) per cui eventuali virus presenti possono essere inattivati. I fattori VIII, con i nuovi sistemi di inattivazione virale con solventi/detergenti, con la pastorizzazione, il riscal-

damento, lo *shock* termico sul prodotto finito, offrono un certo grado di garanzia sul prodotto finito, anche se sono stati segnalati ancora alcuni casi di epatite C.

Ultimamente poi si è verificata, purtroppo, con le immunoglobuline endovenose, una serie di casi di trasmissione di epatite C al momento inspiegabili. Improvvisamente, sono stati segnalati nel mondo circa 200 casi di epatite C, contro i 50-60 verificatisi negli anni 1984-1988, con immunoglobuline sperimentali prodotte presso piccoli centri di frazionamento di banche del sangue.

Uno dei motivi per cui si sospetta che ciò sia avvenuto è che il plasma utilizzato per la produzione di queste immunoglobuline fosse plasma sottoposto a *screening* con *kit* di seconda generazione. Pertanto, si potrebbe ipotizzare che anticorpi neutralizzanti eventualmente presenti siano stati allontanati con lo *screening* effettuato con *kit* di seconda generazione, il che renderebbe il prodotto più pericoloso di quello ottenuto con la plasma sottoposto a *screening* con *kit* di prima generazione e addirittura con plasma non sottoposto affatto a *screening*.

*VICARI.* Vorrei ritornare alla domanda del Presidente su che cosa eventualmente va cambiato nella legge, soprattutto in relazione agli emoderivati.

Per quello che riguarda questi prodotti, mi pare che l'articolo 10 della legge n. 107 del 1980 sia stato già discusso in Parlamento, in vista di una sua modifica. Tale articolo, infatti, pone in capo al Ministro l'individuazione dei centri di produzione di emoderivati, cui è demandata la lavorazione di plasma naturale sotto il controllo dell'Istituto superiore di sanità. Questa disposizione contrasta, però, con la normativa comunitaria che prevede una libera circolazione dei farmaci in ambito europeo e mette in discussione il fatto che un'altra industria, o straniera in Italia od europea, possa produrre emoderivati.

Quindi, il problema esiste, ma non è tanto un problema dell'Istituto e spiegherò perchè.

Dall'esposizione del dottor Gentili è emerso come, senza togliere alcuna importanza al problema dell'autosufficienza e del buon uso del sangue, di cui chiaramente il legislatore della legge n. 107 ha tenuto conto, quella della sicurezza degli emoderivati sia la questione più importante, che ha angosciato, negli ultimi trent'anni, non solo i ricercatori e i trasfuzionisti, ma credo anche tutti gli altri gruppi di persone interessate al problema, inclusi i parlamentari e governanti. Infatti, la tragedia dell'AIDS, il cui virus era sconosciuto, è rimasta certamente impressa dentro di noi in quanto, non conoscendo tale virus ci siamo trovati impotenti nell'affrontarlo, anche se la ricerca industriale sui processi di riscaldamento e di inattivazione dei virus ha attenuato gli effetti dannosi da esso provocati.

Come dicevo, l'articolo 10 della legge n. 107 ci affida al riguardo nella funzione di controllo e allora ciò di cui ci dobbiamo preoccupare è essenzialmente la sicurezza dal punto di vista virale degli emoderivati, cioè che non trasmettano infezioni virali.

In ambito europeo abbiamo lavorato moltissimo sul problema della sicurezza virale; al nostro gruppo, istituito nel 1986 proprio per vigilare sui farmaci e le biotecnologie che si pensava potessero essere pericolosi,

a un certo punto, quando è esploso il problema degli emoderivati, è stato affidato anche un compito di indagine su questi prodotti, per i quali - torno a dire - il problema principale è quello della sicurezza. Sono quindi stati discussi vari aspetti ed io ho consegnato al Presidente una pubblicazione in cui sono contenute tutte le decisioni adottate e tutte le linee guida elaborate a questo proposito. La legge può prevedere alcune cose, ma, in realtà, non è male che si lasci anche uno spazio agli operatori; la legge è difficile da modificare, quindi, il sistema anglosassone - che è entrato nell'atteggiamento europeo - di linee guida, di *recommendations*, che però le ditte poi devono seguire, è senz'altro da preferire.

Entrando nello specifico, quali sono i problemi con i quali dobbiamo confrontarci? Uno è quello delle immunoglobuline che - come ha detto il dottor Gentili - recentemente ha determinato un certo numero di casi di epatite C, soprattutto in Francia. Pertanto, per le immunoglobuline vengono richiesti oggi due tipi di inattivazione o rimozione dei virus.

In primo luogo, si fa ricorso ad un processo scientifico abbastanza promettente che è quello per il quale vengono adoperati procedimenti di riscaldamento o di solventi organici; inoltre, è stata adesso sviluppata tutta una serie di filtri che potrebbero essere molto promettenti.

Vi è poi il problema dei centri di donazione e dei centri trasfusionali. Questo è un aspetto su cui la legge può intervenire sicuramente; al riguardo, la proposta che viene avanzata a livello europeo da parte del gruppo di cui ho parlato è che vi sia l'obbligo per la ditta che produce emoderivati, sia essa italiana, austriaca o tedesca, di rendere noti quali sono i centri di donazione di plasma da cui si rifornisce e, qualora vi fossero mutamenti successivi in proposito, ciò rappresenterebbe una variazione che richiederebbe una nuova domanda di autorizzazione per la produzione di emoderivati.

Questa è una conseguenza di quanto è previsto oggi dalla legge; infatti, la normativa vigente stabilisce che bisogna controllare la lavorazione di questi prodotti, ma per poterlo fare bisogna che la materia di partenza sia «fissa», cioè che si conosca la provenienza; non dev'essere permessa alcuna variazione o comunque, se essa si verifica, dev'essere notificata e autorizzata.

È questa la ragione per cui l'Istituto - avrete letto i giornali in questi giorni - ha detto no all'importazione di plasma dalla Cina o dall'Europa dell'Est e anzi qualcuno mi ha anche accusato, dall'esterno, di essere un po' razzista. Non è che siamo stati razzisti: è che non avevamo le necessarie garanzie e comunque non sapevamo che cosa significasse importare plasma dall'Europa dell'Est, perchè essa è costituita, ai nostri fini, da almeno sei o sette realtà, nel senso che, da questo punto di vista, la Russia è molto diversa dalla Romania, che, a sua volta, è molto diversa dalla Polonia, che è molto diversa dalla Cecoslovacchia, che è molto diversa dall'Ungheria.

Pertanto, quello che bisogna sapere è l'esatta provenienza del sangue, perchè noi oggi siamo costretti a importare una parte di plasma e anche di prodotti finiti in quanto non siamo autosufficienti per la produzione di emoderivati. È chiaro quindi che il plasma di origine dev'essere in qualche modo «fisso» e che bisogna conoscere la lista delle ban-

che del sangue che producono questo plasma e fissare i requisiti da garantire. Questo è il motivo per cui, in passato, abbiamo accettato plasma dagli Stati Uniti, dal momento che proveniva da banche del sangue che erano certificate dalla Food and Drug Administration. Si tratta dell'unica soluzione possibile, per quanto neanche questa risulti soddisfacente al cento per cento.

*Uno dei problemi dunque è che i centri di donazione devono essere contenuti in una lista e ogni eventuale cambio dev'essere notificato; ciò forse potrà essere previsto in una norma ministeriale, ma questa è una delle questioni che va risolta.*

Abbiamo poi un problema relativamente ai *kit dei test* con reagenti che servono a misurare i marcatori virali; in proposito, è in fase di elaborazione una direttiva. Infatti, anche in questo caso, è necessaria un'armonizzazione a livello europeo per avere la sicurezza che la valutazione di questi marcatori venga fatta nella stessa maniera in tutta Europa.

Quanto alla tecnica di amplificazione genomica, denominata PCR, è in atto una grande discussione; al riguardo, ci sono stati due *meetings* e quasi sicuramente si arriverà alla adozione di questo metodo, che non può essere richiesto sulla singola donazione, ma che potrà essere certamente richiesto su un *pool* di plasma. In sostanza, dopo aver miscelato piccole quantità di plasma di varia estrazione, si saggiano queste piccole miscele e si elimina oppure si va ad identificare qual è il singolo plasma contaminato. Su tale metodo si sta svolgendo un intenso lavoro ed esso viene già richiesto dagli americani per le immunoglobuline intramuscolari, prodotto finito che non è stato sottoposto alle due fasi di inattivazione.

Un altro problema importante da considerare per quanto concerne la sicurezza è quello relativo alle frazioni intermedie. Quando controlliamo la sicurezza virologica di un emoderivato vogliamo essere garantiti sia sulla sicurezza del plasma di origine che su quella del prodotto finito che andiamo a saggiare con determinate analisi. Chiediamo, inoltre, una dimensione virale su scala ridotta, a cui artificialmente vengono aggiunti alcuni virus per verificare se questi poi scompaiono o diminuiscono.

Bisogna insomma capire alcuni aspetti della produzione degli emoderivati. Relativamente alle banche del sangue, puntiamo - ripeto - ad avere una lista conosciuta che, in caso di cambiamento, necessiti una variazione della registrazione. Vi è poi il problema delle paste; ad esempio, per la immunoglobulina antitetanica o specifica esistono le immunoglobuline al terzo o al quarto tasso della precipitazione alcolica. Questo precipitato diventa come una pasta e può essere conservato a 60 gradi sotto zero, o a 30 gradi sotto zero per 10 anni, potendo essere trasferito da un'industria all'altra nell'ambito degli scambi commerciali. Non so quale sarà la posizione europea in merito, ma si sta comunque discutendo a livello comunitario. Si tratta di un problema importante, perchè ci possono essere scambi di paste incontrollabili.

L'indirizzo prevalente, a livello europeo, è di arrivare a uno *standard* molto elevato delle industrie produttrici di emoderivati. È chiaro che non arriveremo mai ad un prodotto biologico a rischio zero, però non possiamo nemmeno sottrarci alla responsabilità di produrre emoderivati sempre meno rischiosi e sempre più sicuri. In questo senso, l'ultimo

problema che stiamo considerando riguarda l'uso degli stessi emoderivati. Si parla di buon uso del sangue e forse sarebbe meglio cominciare a parlare di buon uso degli emoderivati. Quando, per salvare una vita, somministriamo un emoderivato, come può essere il fattore VIII o una immunoglobulina, dobbiamo compiere una valutazione rischi-benefici. Gli americani hanno già adottato la pratica di indicare che il prodotto considerato è stato saggiato, cioè che il plasma di origine è stato sottoposto a procedimenti di inattivazione virale; queste indicazioni vengono riportate nel foglietto illustrativo dei prodotti considerati.

Tornando alla legislazione sul sangue e sulle sue diverse utilizzazioni, credo che il punto più importante sia garantire che, all'interno di uno stabilimento di fabbricazione, il plasma che entra esca come prodotto finito. Non si tratta di un atteggiamento contrario alle ditte italiane, ma il futuro, con la libera competizione, si potrebbe verificare che una ditta straniera venga in Italia e faccia finta di produrre emoderivati, magari portandosi dietro dalla nazione di origine un po' di pasta o addirittura di prodotto finito. Se si deve controllare la produzione, allora dobbiamo essere sicuri che si passi dal plasma al prodotto finito nello stesso stabilimento. Si deve essere sicuri cioè di quello che entra e di quello che esce, altrimenti la situazione è incontrollabile.

**PRESIDENTE.** Ringrazio il professor Vicari, la dottoressa Orlando e il dottor Gentili per aver riferito alla Commissione. Sono purtroppo costretta a chiudere questa seduta e invito quindi i rappresentanti dell'Istituto superiore di sanità a partecipare ad un'altra audizione, in modo che i senatori della Commissione possano formulare delle domande a cui loro potranno rispondere.

Rinvio pertanto il seguito dell'audizione e dell'indagine conoscitiva ad altra seduta.

*I lavori terminano alle ore 18,30.*

---

SERVIZIO DELLE COMMISSIONI PARLAMENTARI

*Il Referendario parlamentare reggente l'Ufficio centrale e dei resoconti stenografici*

DOT.TSA GLORIA ABAGNALE

