

# LA RESPONSABILITÀ DELL'ORTOPEDICO NELL'UTILIZZO DELLE NUOVE TECNICHE DI BIOTECNOLOGIA SANITARIA

S. FIORENTINO

Studio Legale, Verona

## LA RESPONSABILITÀ DELL'ORTOPEDICO IN GENERALE

A grandi linee possiamo affermare che i parametri di responsabilità cui deve attenersi il chirurgo ortopedico, in via generale, sono i tre seguenti:

1. seguire le comuni regole chirurgiche (le cosiddette *leges artis*);
2. informare adeguatamente il paziente;
3. ricordarsi del fatto che, normalmente, gli interventi chirurgici in questione non sono generalmente tra i cosiddetti "salvavita".

Traducendo i tre parametri sopra indicati in "giuridichese" potremmo altresì parlare di

1. diligenza professionale;
2. consenso informato;
3. rischio giuridicamente tollerabile pari o inferiore allo 0.

A questi parametri di carattere generale se ne aggiungono poi altri specifici a seconda della tecnologia biomedica utilizzata a scopo terapeutico dall'ortopedico sul paziente.

## LE CATEGORIE BIOTECNOLOGICHE

Attualmente, affinché la rigenerazione tessutale abbia successo, sono indispensabili tre elementi, tra di loro estremamente connessi:

- cellule, necessarie per la ricostruzione dei tessuti danneggiati;
- matrici, su cui le cellule possano svilupparsi;
- fattori di crescita, che possano indurre lo sviluppo cellulare accelerando i tempi di guarigione.

In alternativa il chirurgo ortopedico ha a disposizione, in alcuni specifici casi, tessuti ingegnerizzati, ovvero tessuti ottenuti attraverso un procedimento

di ingegnerizzazione di cellule autologhe, omologhe o eterologhe.

## LA RESPONSABILITÀ DELL'ORTOPEDICO NELL'UTILIZZO DI OSSO DI BANCA

Per osso di banca si intende tessuto muscoloscheletrico prelevato, lavorato, conservato, distribuito e certificato come sicuro da Banche del Tessuto regolarmente autorizzate dalle pubbliche autorità competenti.

Il tessuto in questione, che può essere prelevato da cadavere o da vivente, si suddivide in tessuto muscoloscheletrico standard (segmenti ossei, chips etc.) o in tessuto muscoloscheletrico speciale (paste d'osso).

Nell'utilizzo del tessuto muscoloscheletrico la nascita delle banche dei tessuti ha spostato a monte il previgente sistema di responsabilità; infatti, nel sistema previgente (riferibile alla vecchia Legge 644/75) la mancanza di autorizzazione al trapianto/innesto configurava di per sé sola, per il chirurgo utilizzatore, reato penale a prescindere dall'esito dell'intervento.

Con le nuove normative (Legge 91/99) l'utilizzo del tessuto muscoloscheletrico di banca non è più soggetto a preventiva autorizzazione in quanto qualsiasi chirurgo può utilizzare tessuto muscoloscheletrico alle seguenti condizioni:

2. **che l'approvvigionamento avvenga secondo le regole.** Ovvero la richiesta di tessuto muscoloscheletrico deve essere inoltrata alla Banca del Tessuto competente per regione o in alternativa al Centro regionale trapianti o ad una Banca nazionale. Tali strutture, operando come un network, saranno in grado di fornire il tessuto richiesto, ove presente nel network, oppure di

autorizzare il chirurgo a rivolgersi a Banca internazionale, purché la stessa sia presente nella lista predisposta e periodicamente aggiornata dal Centro Nazionale Trapianti.

2. **che vi sia un utilizzo diligente del tessuto:** il che si sostanzia in tre fondamentali precetti ovvero, *seguire* le comuni regole chirurgiche, *seguire* le istruzioni prescritte per l'utilizzo del tessuto, *verificare* il rispetto delle regole di conservazione del tessuto;
3. **consenso informato:** riconducibile al *comunicare* al paziente l'uso di tessuto umano, *precisare* la provenienza del tessuto (da cadavere, da vivente, principalmente per evitare problemi legati a particolari convinzioni religiose o morali o altro), *illustrare* i rischi connessi all'utilizzo di materiale biologico umano (tenendo presente che, in ogni caso, se il rischio diviene giuridicamente inaccettabile, in quanto troppo elevato, il chirurgo dovrà consigliare un trattamento terapeutico alternativo);
4. **effettuare un corretto "follow up giuridico":** consistente nel *segnalare alla banca del tessuto ogni anomalia o reazione avversa nel paziente* in modo che la banca distributrice del tessuto possa garantire una pronta ed efficace soluzione ad eventuali problemi, attraverso il sistema della rintracciabilità. La **rintracciabilità** è il principio cardine che regola l'utilizzo di tessuto di banca; essa consiste nella regola indefettibile che *ogni tessuto deve essere identificato da una sigla e da un numero unico per quel tessuto e che il sistema di individuazione deve seguire il tessuto in ogni fase, dal prelievo alla distribuzione*, in modo da poter individuare immediatamente la causa del problema, in caso di avversità per il ricevente. La rintracciabilità è un requisito fondamentale perché una banca possa essere legittimamente riconosciuta. La **rintracciabilità deve essere garantita anche dal chirurgo che effettua l'innesto** del tessuto di banca attraverso la corretta compilazione della scheda d'impianto che accompagna il tessuto, scheda che dovrà poi essere inviata alla banca nazionale distributrice ed all'Ente che ha autorizzato la distribuzione in caso di banca fornitrice internazionale.

## LA RESPONSABILITÀ DELL'ORTOPEDICO NELL'UTILIZZO DI PRP

L'utilizzo di PRP (*Platelet Rich Plasma*) consiste nel produrre attraverso semplici macchinari che operano un frazionamento meccanico del sangue, una sostanza emoderivata ricca di piastrine, ovvero ricca di elementi organici che contengono fattori di crescita. Una delle principali funzioni delle piastrine è per l'appunto quella di riparare lesioni tessutali attraverso il rilascio, *in situ*, di fattori di crescita per mezzo della degranolazione delle piastrine stesse.

Sotto un profilo strettamente normativo, osserviamo come dopo anni di controversie in merito all'uso topico e non trasfusionale del sangue, la legge 21 ottobre 2005, n.219 (*Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati* in G.U. n. 251 del 27-10-2005) ha statuito che l'attività di emafesi è di stretta competenza dei centri trasfusionali.

A grandi linee possiamo affermare che i peculiari parametri di responsabilità cui deve attenersi il chirurgo ortopedico nel caso di specie, sono i tre seguenti:

1. seguire le comuni regole chirurgiche (le cosiddette *leges artis*);
2. informare adeguatamente il paziente;
3. operare sotto il controllo e con l'autorizzazione del competente Centro Trasfusionale.

## LA RESPONSABILITÀ DELL'ORTOPEDICO NELL'UTILIZZO DI FATTORI DI CRESCITA SINTETICI

I fattori di crescita sintetici (OP-1®, Infuse, etc.) altro non sono che farmaci aventi potenti capacità osteoinduttive.

A grandi linee possiamo affermare che i peculiari parametri di responsabilità cui deve attenersi il chirurgo ortopedico nel caso di specie, sono i quattro seguenti:

1. seguire le comuni regole chirurgiche (le cosiddette *leges artis*);
2. seguire le indicazioni per la prescrizione e l'utilizzo del farmaco;
3. valutare l'efficacia terapeutica del prodotto nel

singolo caso, ovvero il medico deve prescrivere il prodotto in quanto effettivamente efficace per il paziente;

4. informare adeguatamente il paziente.

#### LA RESPONSABILITÀ DELL'ORTOPEDICO NELL'UTILIZZO DI FATTORI DI TESSUTI INGEGNERIZZATI

Si definisce **Tessuto Ingegnerizzato** ogni tessuto e/o cellula di origine umana o animale, espansi in vitro o comunque che abbiano subito una "estensiva manipolazione" a scopo terapeutico ovvero a scopo di trapianto su pazienti.

Secondo le Linee Guida del l'Istituto Superiore di Sanità del 2004 sui Prodotti per Terapia Cellulare (PTC), si intendono per tali Cellule e tessuti utilizzati come Farmaci. La categoria comprende specificamente:

- Manipolazioni estensive attraverso attivazione cellulare.
- Amplificazione cellulare ex vivo (pelle, condrociti, miociti, etc.).
- Ricostruzione cartilaginea ed ossea con matrici e tessuti (condrociti o osteoblasti).
- Uso di tessuto anche minimamente manipolato in modo non omologo alla sua funzione biologica.

Tutte queste categorie vengono considerate dall'Istituto Superiore di Sanità come farmaci.

Allo stato attuale esistono, nell'ambito delle biotecnologie, due compiuti e distinti corpi normativi, a livello europeo, i quali disciplinano:

**A** - i tessuti e le cellule di origine umana sottoposti a manipolazioni minime e destinati ad essere stoccati in strutture accreditate (Istituti dei Tessuti) al fine di essere successivamente reimpiantati nei pazienti a fini terapeutici (Direttiva 2004/23/CE). Tale normativa dovrebbe entrare a regime entro luglio 2007;

**B** - i medicinali per terapie avanzate, i quali si basano su processi produttivi centrati su varie biomolecole prodotte mediante trasferimento di geni e/o su cellule biologicamente modificate (Direttiva 2003/63/CE). Per quanto tale normativa sia già a regime, indicativamente verso la seconda metà del

2007 è attesa l'emanazione di un regolamento della Commissione Europea, attualmente in fase di proposta avanzata, (Proposta di regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio sui Medicinali per Terapie Avanzate recante modifiche della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n°726/2004) il quale disciplinerà specificamente i **prodotti di ingegneria tessutale**, come categoria rientrante tra i medicinali per terapie avanzate.

La proposta di regolamento dovrebbe costituire, nell'ottica del Legislatore comunitario, una vera e propria "chiusura del cerchio", riunificando nel vasto campo dei medicinali tutti quei prodotti nei quali il processo industriale di "fabbricazione ingegnerizzata" non determina risultati facilmente classificabili come prodotti per terapia genica e cellulare somatica.

Sui tessuti ingegnerizzati, mancando allo stato una normativa compiuta, abbiamo poche certezze, tuttavia è pressoché certo che entro la fine del 2007:

- A. *L'approvvigionamento dei tessuti ingegnerizzati dovrà avvenire secondo le regole dei tessuti di banca;*
- B. *Le lavorazioni saranno fatte da strutture autorizzate in GMP.*
- C. *Saranno considerati farmaci.*

A grandi linee possiamo affermare che i peculiari parametri di responsabilità cui deve attenersi il chirurgo ortopedico nel caso di specie, sono i quattro seguenti:

1. seguire le comuni regole chirurgiche (le cosiddette *leges artis*);
2. rispettare le future regole di approvvigionamento
3. seguire le indicazioni per la prescrizione e l'utilizzo del farmaco, valutando l'efficacia terapeutica del prodotto nel singolo caso, ovvero il medico deve prescrivere il prodotto in quanto effettivamente efficace per il paziente;
4. informare adeguatamente il paziente.

#### LA RESPONSABILITÀ DELL'ORTOPEDICO NELL'UTILIZZO DI BIOMATERIALI (DEVICES) A MARCHIO CE

I biomateriali devices sono dispositivi medici con marchio CE e consistono sia in prodotti di deriva-

zione sintetica (sostituti ossei di sintesi, ovvero materiale ottenuto per sintesi di vari materiali che si trovano anche nell'osso umano), sia in prodotti di origine animale (tessuto animale acellulare bovino, equino, suino etc.) e sottoposti ad un processo di assoluta devitalizzazione.

L'apposizione della marcatura CE, ottenuta attraverso procedure controllate ed ispirate a rigorosi criteri di sicurezza, rende di libero utilizzo tali dispositivi medici.

A grandi linee possiamo affermare che i peculiari parametri di responsabilità cui deve attenersi il chirurgo ortopedico nel caso di specie, sono i quattro seguenti:

1. seguire le comuni regole chirurgiche (le cosiddette *leges artis*);
2. seguire le indicazioni per la prescrizione e l'utilizzo del medical device, valutando l'efficacia terapeutica del prodotto nel singolo caso, ovvero il medico deve prescrivere il prodotto in quanto effettivamente efficace per il paziente;
3. utilizzare solamente devices dotati di regolare marcatura CE;
4. informare adeguatamente il paziente.

#### LA RESPONSABILITÀ DELL'ORTOPEDICO NELL'UTILIZZO DI CELLULE STAMINALI

La tecnologia delle cellule staminali a disposizione dell'ortopedico è allo stato attuale riferita alle cellule staminali mesenchimali presenti nel midollo osseo. Nel midollo osseo sono presenti invero due tipi di cellule:

- emapoietiche (caratterizzate dal fatto che rappresentano una popolazione estesa e non formano precipuamente osso);
- mesenchimali (caratterizzate dal fatto che rappresentano una popolazione limitata e, formando cellule osteoprogenitrici, formano osso).

Al di là degli aspetti etici, sotto un profilo strettamente giuridico e normativo, allo stato attuale in Italia è chiaro non tanto quello che si può fare con le cellule staminali, bensì quello che non si può fare, ovvero:

- Utilizzare cellule staminali umane embrionali (Legge 19/2/2004 n°40)-Utilizzare cellule staminali emapoietiche (attività riservata per legge ai Centri Trasfusionali);
- Utilizzare cellule staminali mesenchimali in siti in cui non sono presenti (diventano a tutti gli effetti *tessuti ingegnerizzati*, quindi *farmaci*)
- Effettuare manipolazioni estensive quali moltiplicazioni in vivo o modifiche genetiche (sono FARMACI vanno fatte in GMP).

Da quanto sopra esposto appare evidente che la possibilità di utilizzo intraoperatorio di cellule staminali è attualmente molto limitata.

Tuttavia in commercio esistono sistemi dotati di marcatura CE in grado di operare, sull'aspirato midollare, una filtrazione selettiva che consente di concentrare su un supporto da innestare una notevole quantità di cellule staminali mesenchimali.

Le caratteristiche precipue di tale operazione sono le seguenti:

- utilizzo intraoperatorio utilizzo di cellule adulte non vengono utilizzate le cellule emapoietiche;
- minima manipolazione utilizzo di mesenchimali in siti dove sono presenti manipolazione attraverso sistemi a circuito chiuso.

Quanto sopra esposto dimostra che l'utilizzo di tali sistemi, in quanto *border line*, non trova allo stato attuale alcun vero e proprio divieto normativo di utilizzo, tenendo soprattutto conto del fatto che il tutto avviene all'interno dell'operazione chirurgica. E' tuttavia probabile che a breve il tipo di tecnica chirurgica venga sussunto tra le competenze dei Centri Trasfusionali.

A grandi linee possiamo affermare che i peculiari parametri di responsabilità cui deve attenersi il chirurgo ortopedico nel caso di specie, sono i tre seguenti:

1. seguire le comuni regole chirurgiche (le cosiddette *leges artis*);
2. seguire le indicazioni di utilizzo dei macchinari che devono avere il marchio CE;
3. informare adeguatamente il paziente;
3. validare le eventuali procedure e/o protocolli di utilizzo operatorio tramite il competente Centro Trasfusionale.