

# Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

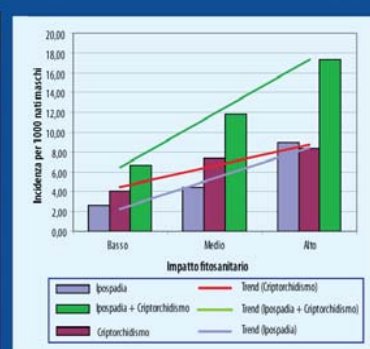
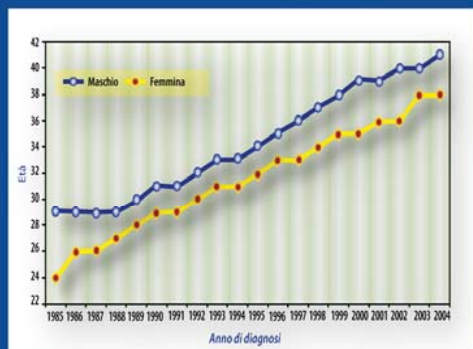
**Enter-net: sorveglianza delle infezioni da patogeni enterici**

**Modellistica e calcolo per le nuove tecnologie radioterapeutiche**

**Sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali**

**Giornata mondiale contro il fumo**

Poste italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale 70% DC Lazio - Roma



**Inserito BEN**

**Bollettino Epidemiologico Nazionale**

**Stima dell'impatto dell'ictus nel determinare mortalità e disabilità in Italia**

**Criptorchidismo ed ipospadia nella provincia di Ragusa: uno studio epidemiologico**

## SOMMARIO

### Gli articoli

Enter-net: sorveglianza delle infezioni da patogeni enterici. Isolamenti di <i>Salmonella spp.</i> da infezioni umane in Italia nel 2003 ...	3
Modellistica e calcolo per le nuove tecnologie radioterapeutiche: attività dell'Istituto Superiore di Sanità.....	9
Sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali .....	13
Giornata mondiale contro il fumo .....	18

### Le rubriche

Nello specchio della stampa .....	20
Visto... si stampi .....	22

### Bollettino Epidemiologico Nazionale (Inserito BEN)

Stima dell'impatto dell'ictus nel determinare mortalità e disabilità in Italia.....	i
Criptorchidismo ed ipospadia nella provincia di Ragusa: uno studio epidemiologico.....	iii



Dal sistema di sorveglianza Enter-net dati microbiologici utili per lo studio l'epidemiologia delle infezioni da *Salmonella* in Italia

pag. 3

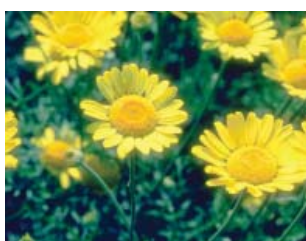
La radioterapia con fasci ad intensità modulata (IMRT), una delle tecniche più innovative

pag. 9



Diffusione della fitoterapia in Italia, caratteristiche degli utilizzatori e analisi delle segnalazioni al sistema di sorveglianza

pag. 13



## L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale ente di ricerca italiano per la tutela della salute pubblica.

È organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e svolge attività di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica.

L'organizzazione tecnico-scientifica dell'Istituto si articola in Dipartimenti, Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici

### Dipartimenti

- Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
- Biologia Cellulare e Neuroscienze
- Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare
- Farmaco
- Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate
- Sanità Alimentare ed Animale
- Tecnologie e Salute

### Centri nazionali

- Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- Qualità degli Alimenti e Rischi Alimentari
- Trapianti

### Servizi tecnico-scientifici

- Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale
- Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile:* Enrico Garaci  
*Redattore capo:* Paola De Castro

*Redazione:* Anna Maria Rossi, Giovanna Morini

*Progetto grafico:* Alessandro Spurio

*Impaginazione e grafici:* Giovanna Morini

con la collaborazione di Serafina Pugliese

*Distribuzione:* Patrizia Mochi, Sara Modigliani

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

*Redazione del Notiziario*

Settore Attività Editoriali

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel: +39-0649902260-2427

Fax +39-0649902253

e-mail: pubblicazioni@iss.it

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988.

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2005

Numero chiuso in redazione il 28 luglio 2005

Stampa: Ditte Grafiche Chicca & C. snc

Tivoli (Roma)

# ENTER-NET: SORVEGLIANZA DELLE INFEZIONI DA PATOGENI ENTERICI. ISOLAMENTI DI *SALMONELLA SPP.* DA INFEZIONI UMANE IN ITALIA NEL 2003



Pasquale Galetta<sup>1</sup>, Ida Luzzi<sup>1</sup>, Emma Filetici<sup>1</sup>, Anna Maria Dionisi<sup>1</sup>, Ildo Benedetti<sup>1</sup>, Sergio Arena<sup>1</sup>, Slawomir Owczarek<sup>1</sup>, Susanna Lana<sup>2</sup>, Antonino Bella<sup>2</sup>, Caterina Graziani<sup>3</sup>, Luca Busani<sup>3</sup>, Alberto Tozzi<sup>4</sup>, Alfredo Caprioli<sup>3</sup> e i laboratori della rete Enter-net Italia \*

<sup>1</sup> Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

<sup>2</sup> Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

<sup>3</sup> Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale, ISS

<sup>4</sup> Ospedale Bambino Gesù, Roma

\*L'elenco dei laboratori è in fondo all'articolo

**RIASSUNTO** - Enter-net Italia è la sezione nazionale della rete europea di sorveglianza per gli enterobatteri patogeni. Il sistema è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e si avvale della partecipazione dei laboratori del Servizio Sanitario Nazionale e di una rete di laboratori regionali di riferimento. Sono qui riportati i dati relativi agli isolamenti di *Salmonella spp.* da casi di infezione umana effettuati nel 2003: 6187 isolamenti. Il maggior numero di essi è stato effettuato in bambini al di sotto dei 5 anni. *S. Enteritidis* e *S. Typhimurium* rappresentano i due sierotipi più frequentemente isolati. La sottotipizzazione mediante lisi fagica ha mostrato che circa il 70% dei ceppi appartenenti a questi sierotipi ricade in quattro tipi fagici. Un'elevata percentuale di ceppi di *S. Typhimurium* presenta resistenza a 4 o più antibiotici. I risultati dimostrano che il sistema di sorveglianza Enter-net è in grado di fornire dati microbiologici utilizzabili per studiare l'epidemiologia delle infezioni da salmonella in Italia e programmare misure di prevenzione e controllo. Tuttavia il sistema presenta ancora alcune carenze nella copertura territoriale, con alcune regioni completamente mancanti, e nella completezza dei dati raccolti. Una serie di iniziative sono state avviate dall'ISS per cercare di migliorare l'efficienza della rete in tutta Italia.

**Parole chiave:** Salmonella, Italia, microbiologia, epidemiologia

**SUMMARY** - (*Enter-net: surveillance network for enteric pathogens. Salmonella spp. from human infections in Italy in year 2003*) - Information on *Salmonella* serotypes is derived from the laboratory-based surveillance system "Enter-net Italia" which participates in Enter-net, the European network that conducts surveillance of foodborne pathogens. In Italy the surveillance system is coordinated by the Istituto Superiore di Sanità (ISS) that collects data and strains isolated by microbiologic laboratories. Data on *Salmonella spp.* isolates from human infections in year 2003 are here presented (6187 *Salmonella spp.* isolates have been reported). The majority of isolates were from children under 5 years. *S. Enteritidis* and *S. Typhimurium* are the serotypes more prevalent. About 70% of strains belonging to these serotypes can be subtyped into 4 phagetypes. A very high percentage of *S. Typhimurium* isolates are resistant to 4 or more antimicrobial agents. The results show that the Enter-net provides useful data for the epidemiological studies of *Salmonella* infection in Italy.

**Key words:** Salmonella, Italy, microbiology, epidemiology

luzzi@iss.it

**S**almonella rappresenta uno dei principali agenti eziologici di gastroenterite in Italia (1). Il Sistema Notifiche Malattie Infettive (SIMI) riporta circa 10.000-15.000 casi di salmonellosi non tifoidee per anno e si stima che circa il 50% dei focolai epidemici di tossinfezione alimentare sia sostenuto da salmonella ([www.ministerosalute.it/promozione/malattie/datidefcons.jps](http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/datidefcons.jps)).

Il sistema di notifica obbligatoria non fornisce indicazioni sui sierotipi dei ceppi di *Salmonella* associati ai casi di infezione. Questa informazione, insieme ad altre caratteristiche microbiologiche quali antibiotico-resistenza, fagotipo e genotipo, risultano invece particolarmente importanti per comprendere l'epidemiologia di questi microrganismi e delle infezioni da essi sostenute. ▶

Nel 1994 è stato attivato in Europa Salm-net, un sistema di sorveglianza basato su una rete di laboratori di riferimento presenti in 15 Paesi europei, tra cui l'Italia. Nel 1997 il network è stato esteso alla sorveglianza delle infezioni da *E.coli* O157 e altri *E.coli* produttori di Vero-citotossina (VTEC) e al monitoraggio dell'antibiotico-resistenza in Salmonella. La denominazione del sistema, coordinato dalla Health Protection Agency (HPA), è diventata Enter-net (Enteric Pathogen Network), sistema che attualmente comprende 23 Paesi europei ([www.hpa.org.uk/inter/enter-net\\_menu.htm](http://www.hpa.org.uk/inter/enter-net_menu.htm)), (2, 3).

Enter-net Italia è la sezione nazionale della rete europea di sorveglianza per gli enterobatteri patogeni. Il sistema è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che ha il ruolo di raccogliere i dati da laboratori del Servizio Sanitario Nazionale che hanno compiti e competenze territoriali definite dalle circolari del Ministero della Sanità n.163 del 1967 e n.16 del 1984.

A livello nazionale il sistema di sorveglianza consente di:

- ottenere dati descrittivi sugli isolamenti di Salmonella, *E.coli* O157 e altri batteri enteropatogeni e di descrivere la frequenza dei serotipi e di altre caratteristiche (fagotipi, profilo di antibiotico-resistenza) degli stipiti isolati;

- di riconoscere eventuali eventi epidemici basandosi anche su una tipizzazione più approfondita dei ceppi isolati;
- confrontare i risultati della sorveglianza con quelli di altri paesi europei che partecipano alla rete Enter-net e supportare la rete europea in caso di episodi epidemici transnazionali.

Sono qui riportati i dati relativi agli isolamenti di *Salmonella spp.* da casi di infezione umana effettuati nel 2003.

### Struttura e metodi di laboratorio del sistema di sorveglianza

Nel nostro Paese, come illustrato in Figura 1, il primo livello del sistema è costituito dai laboratori di microbiologia che effettuano gli isolamenti di Salmonella da casi di infezione.

Una rete di laboratori regionali di riferimento esegue la tipizzazione sierologica e i saggi di sensibilità agli antibiotici e invia i dati raccolti all'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

L'ISS elabora i dati e li trasmette alla rete europea. Riceve inoltre un campione dei ceppi isolati su cui esegue la tipizzazione fagica limitatamente a *S. Enteritidis* e *S. Typhimurium*, la tipizzazione



Figura 1 - Flusso dei dati rete Enter-net Italia

molecolare mediante elettroforesi in campo pulsato (PFGE) (4, 5) e i saggi di sensibilità agli antibiotici (6).

## Risultati della sorveglianza

Nel 2003 sono stati riportati al sistema 6187 isolamenti di *Salmonella*. Come per gli anni precedenti, la distribuzione delle notifiche a livello territoriale non è stata uniforme: il 66,5% degli isolamenti è stato riportato dalle regioni del Nord Italia, il 20% dal Centro Italia, il restante 13,5% dal Sud Italia (Tabella 1).

Alcune regioni hanno centri di riferimento che vantano una costante attività di notifica e una prassi consolidata di collaborazione con l'ISS. In altre regioni la sottonotifica degli isolamenti è evidente ed è, probabilmente, il risultato di una limitata copertura del territorio da parte dei laboratori partecipanti alla rete di sorveglianza. Nel Sud, ad eccezione della Puglia e della Sicilia, l'attività di notifica è scarsa e discontinua. Esistono zone non coperte (Campania, Basilicata, Calabria) per assenza di centri di riferimento.

La Tabella 2 riporta l'età dei soggetti da cui i ceppi sono stati isolati e mostra come il maggior numero di isolamenti sia stato effettuato in soggetti di età compresa tra 1 e 5 anni.

## Distribuzione dei sierotipi

La distribuzione dei 10 sierotipi di *Salmonella* più frequentemente isolati dall'uomo nel corso dell'anno 2003 è mostrata nella Tabella 3.

**Tabella 1** - Distribuzione regionale degli isolamenti di *Salmonella* spp. da fonte umana (anno 2003)

Regione	n. ceppi
P.A. Bolzano	314
P.A. Trento	275
Valle d'Aosta	8
Friuli-Venezia Giulia	27
Veneto	1315
Lombardia	1410
Piemonte	507
Liguria	16
Emilia-Romagna	238
Marche	341
Toscana	82
Umbria	234
Abruzzo	47
Molise	92
Lazio	440
Campania	0
Puglia	349
Basilicata	0
Calabria	0
Sardegna	97
Sicilia	395
<b>Totale</b>	<b>6187</b>

*S. Typhimurium* rappresenta il sierotipo più frequentemente isolato, seguito da *S. Enteritidis*: insieme questi 2 sierotipi rappresentano il 76% di tutti i ceppi isolati.

La distribuzione mensile degli isolamenti di *Salmonella* presenta il tipico andamento stagionale con valori massimi nel periodo estivo e inizio-autunnale. ▶

**Tabella 2** - Distribuzione degli isolamenti umani di *Salmonella* spp. per classe di età (anno 2003)

Classe di età	Isolamenti	%
0 - 11 mesi	83	1,34
1 - 5 anni	1861	30,08
6 -14 anni	845	13,66
15 - 64 anni	1355	21,90
oltre i 65 anni	507	8,19
non noto	35	0,57
dato mancante	1501	24,26
<b>Totale</b>	<b>6187</b>	<b>100,0</b>

## Tipizzazione fagica

Nel corso del 2003, 692 ceppi di Salmonella, in prevalenza *S. Enteritidis* e *S. Typhimurium*, inviati dai diversi centri regionali sono stati caratterizzati presso l'ISS.

I risultati della tipizzazione fagica per *S. Enteritidis* e *S. Typhimurium* sono riportati nelle Tabelle 4 e 5 e mostrano come la maggior parte dei ceppi tipizzati appartenga a 4 fagotipi principali.

## Antibiotico-resistenza

La Tabella 6 riporta il numero dei ceppi di Salmonella resistenti a ciascuno degli 11 antibiotici del pannello previsto nei metodi di laboratorio della sorveglianza. Sui ceppi analizzati per il pannello completo (756/6187, 12%) è stato possibile determinare la percentuale dei ceppi multiresistenti (Tabella 7).

Il 79,3% dei ceppi di *S. Typhimurium* isolati da campioni clinici nel corso del 2003 mostra resi-

Tabella 3 - Distribuzione dei primi 10 sierotipi di Salmonella isolati dall'uomo

Sierotipo	n. ceppi	%
Typhimurium	2431	39,3
Enteritidis	2287	37,00
Infantis	123	2,0
Derby	106	1,7
Panama	79	1,3
Napoli	72	1,2
Heidelberg	72	1,2
Muenchen	62	1
Virchow	62	1
4,5,12:i-	59	0,9
Altri	834	13,5
<b>Totale</b>	<b>6187</b>	<b>100,0</b>

Tabella 4 - Distribuzione dei fagotipi di *S. Enteritidis*

Fagotipo	n. ceppi	%
1	24	11,0
4	64	29,0
8	15	6,8
14b	29	13,0
21	29	13,0
NT	11	5,0
altri	50	22,5
<b>Totale</b>	<b>222</b>	<b>100,0</b>

Tabella 5 - Distribuzione dei fagotipi di *S. Typhimurium*

Fagotipo	n. ceppi	%
104L	75	23,0
NT	74	23,0
U302	46	14,2
RDNC	32	9,9
Altri	96	30,0
<b>Totale</b>	<b>323</b>	<b>100,0</b>

Tabella 6 - Ceppi di Salmonella resistenti al pannello di antibiotici Enter-net

Sierotipo	NA	AM	CTX	CIP	C	GM	K	S	S3	Te	SXT
Enteritidis	40/657 6,1%	68/939 7,2%	3/877 0,3%	1/1018 0,1%	19/722 2,6%	13/917 1,4%	9/449 2,0%	27/404 6,7%	54/451 11,9%	43/750 5,7%	24/502 4,7%
Typhimurium	52/752 9,6%	902/1116 80,8%	12/1099 1,1%	1/1283 0,1%	262/929 28,2%	31/1093 2,8%	23/519 4,4%	342/487 70,2%	389/577 67,4%	746/952 78,3%	89/589 15,1%
altri sierotipi	67/504 13,3%	172/690 24,9%	3/642 0,5%	1/720 0,1%	39/565 6,9%	22/657 3,3%	35/356 9,8%	148/343 43,1%	126/393 32,1%	280/574 48,8%	25/337 7,4%

**Legenda:**

Acido nalidixico	NA	Ciprofloxacina	CIP	Kanamicina	K	Tetraciclina	Te
Ampicillina	AM	Cloramfenicolo	C	Streptomicina	S	Trimetoprim+	
Cefotaxime	CTX	Gentamicina	GM	Sulfonamide	S3	sulfametossazolo	SXT

stenza a 4 o più antibiotici, un aumento del 40% circa rispetto ai ceppi isolati da campioni clinici nel periodo 1999-2001 (5).

Analizzando i profili dei ceppi multiresistenti di *S. Typhimurium* è possibile notare che la quasi totalità presenta resistenza a 4 antibiotici ASSuT. Questi ceppi possono essere suddivisi in 2 gruppi in base alla presenza o meno della resistenza al cloramfenicolo. La Tabella 8 mostra come i fagotipi prevalenti di *S. Typhimurium* si associno a questi profili di antibiotico-resistenza e soprattutto conferma l'associazione tra il fagotipo DT104 con il pattern a 5 resistenze ACSSuT.

## Conclusioni

Il numero di segnalazioni riportate a Enter-net nel corso dell'anno 2003 equivale a circa il 50%

delle notifiche giunte al SIMI. Tuttavia, queste possono essere considerate un campione rappresentativo dei sierotipi responsabili dei casi di infezione umana in Italia.

Il 75% di queste infezioni sono causate da due soli sierotipi, *S. Enteritidis* e *S. Typhimurium*, ed è quindi su questi due principali agenti patogeni che vanno concentrate le misure di controllo a livello dei serbatoi animali e dei veicoli alimentari. La grande diffusione di questi due sierotipi rende la sierotipizzazione uno strumento insufficiente nel corso di indagini epidemiologiche e richiede l'utilizzo di tecniche di sub-tipizzazione come la fagotipizzazione e la tipizzazione molecolare.

La fagotipizzazione ha mostrato come il 67% dei ceppi di *S. Enteritidis* e il 70% di *S. Typhimurium* ricadano in 4 fagotipi principali. In S. ►

Tabella 7 - Percentuale di ceppi di *S. Enteritidis* e *S. Typhimurium* con resistenza multipla agli antibiotici

Sierotipo	numero di resistenze				
	0	1	2	3	4 più
Enteritidis (n= 257)	69,6	23,0	5,7	0,3	0
Typhimurium (n= 327)	8,7	8,7	0,9	2,4	79,3

Tabella 8 - Correlazione tra profilo di antibiotico-resistenza e fagotipo

Fagotipo	DT104	NT	U302	RDNC	altro
Profilo di resistenza ASSuT (n= 94)	6 (6,6%)	41 (43,6)	25 (26,6%)	13 (13,8%)	9 (9,6%)
ASSuT + altri (n= 25)	0	12 (40%)	6 (24%)	1 (4,0%)	6 (24%)
ACSSuT (n= 67)	63 (94%)	0	1 (1,5%)	0	3 (4,4%)
ACSSuT+altri (n= 30)	17 (56,7%)	3 (10%)	5 (13,3%)	2 (6,6%)	3 (10%)

Typhimurium questi fagotipi sembrano associati a profili di antibiotico resistenza che ne possono rendere più agevole l'identificazione.

I dati presentati dimostrano che il sistema di sorveglianza Enter-net è in grado di fornire dati microbiologici utilizzabili per studiare l'epidemiologia delle infezioni da Salmonella in Italia e programmare misure di prevenzione e controllo. Tuttavia il sistema presenta ancora alcune carenze nella copertura territoriale, con alcune regioni completamente mancanti, e nella completezza dei dati raccolti.

Per cercare di migliorare l'efficienza della rete in tutta Italia e in particolar modo nelle zone carenti l'ISS ha avviato una serie di iniziative per sensibilizzare le autorità deputate alla sorveglianza epidemiologica del territorio, i laboratori e tutte le altre realtà coinvolte al fine di potenziare l'attività dei centri di riferimento regionali o di ridefinirli ove fosse necessario. ■

## Riferimenti bibliografici

1. Caprioli A, Pezzella C, Morelli R, Giammanco A, Arista S, Crotti D, Facchini M, Guglielmetti P, Piersimoni C, Luzzi I. Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. The Italian Study Group on Gastrointestinal Infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(10):876-83.
2. Fisher IS. The Enter-net international surveillance network - how it works. *Euro Surveill.* 1999;4(5):52-55.
3. Fisher IS. International trends in salmonella serotypes 1998-2003 - a surveillance report from the Enter-net international surveillance network. *Euro Surveill.* 2004;9(11)
4. Peters TM, Maguire C, Threlfall EJ, Fisher IS, Gill N, Gatto AJ; Salm-gene project. The Salm-gene project - a European collaboration for DNA fingerprinting for. *Euro Surveill.* 2003;8(2):46-50.
5. Fisher IS, Threlfall EJ, Enter-net, Salm-gene. The Enter-net and Salm-gene databases of foodborne bacterial pathogens that cause human infections in Europe and beyond: an international collaboration in surveillance and the development of intervention strategies. *Epidemiol Infect.* 2005;133(1):1-7.
6. Busani L, Graziani C, Battisti A, Franco A, Ricci A, Vio D, Digiannatale E, Paterlini F, D'Incau M, Owczarek S, Caprioli A, Luzzi I. Antibiotic resistance in Salmonella enterica serotypes Typhimurium, Enteritidis and Infantis from human infections, foodstuffs and farm animals in Italy. *Epidemiol Infect.* 2004;132(2):245-51.

## Rete Enter-net Italia

Struttura	Responsabile
APPA Bolzano	Ludwig Moroder
APSS Trento	Italo Dell'Eva
ARPA Forlì	Giuseppe Cirillo
ARPA - Torino	Daniela Caroli
ARPA Genova	Marina Molina
ARPA Lazio sede Roma	Giuseppe Mercati
ARPA Molise Isernia	Annamaria Manuppella
ARPA Settore Biologico Reggio Emilia	Loretta Camellini
ASL Centro-Sud Lab. Microbiologia Bolzano	Stefan Faes
ASL Lecco PMIP Oggiono	Elisa Codega
ASL Unità Operativa di Microbiologia Aosta	Paolo Lorenzetti
ASL Varese	Maria Agnese Ulissi
Università di Pisa	Gaetano Privitera
Università di Palermo	Caterina Mamma
CEPIS - Università di Milano	Mirella Pontello
IZS Abruzzo e Molise - Teramo	Elisabetta Di Giannatale
IZS delle Venezie - Padova - Legnaro	Antonia Ricci
IZS Lazio e Toscana Roma	Stefano Bilei
IZS Macerata	Stefano Fisichella
IZS Perugia	Stefania Scuota
Ospedale "F.Tappeiner" Merano	Mario Zanetti
Ospedale di Pordenone	Giorgio Mucignat
Ospedale Manerbio di Brescia	Pedroni
Ospedali Riuniti di Bergamo	Antonio Goglio
PMIP Catanzaro	Fiumara
PMIP Brindisi	Gian Paolo Bottinelli
Servizio di Microbiologia Ospedale Treviso	Attilio Mottola
Università di Bari, Istituto di Igiene II	Giovanni Rizzo
Università di Sassari, Istituto di Igiene	Antonio Azara
UOA di Microbiologia di Novara	Giacomo Fortina



## MODELLISTICA E CALCOLO PER LE NUOVE TECNOLOGIE RADIOTERAPEUTICHE: ATTIVITÀ ALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Barbara Caccia e Maurizio Mattia  
Dipartimento di Tecnologie e Salute, ISS

**RIASSUNTO** – La radioterapia con fasci ad intensità modulata (IMRT - Intensity Modulated Radiation Therapy) rappresenta una delle tecniche innovative di maggior interesse nell'ambito della cura di patologie tumorali con fasci esterni di radiazioni. Questo approccio necessita di strategie nuove per la pianificazione del trattamento al fine di aumentare le probabilità di successo. La pianificazione del trattamento richiede un ampio spettro di competenze che va dalle problematiche dell'identificazione del bersaglio tumorale allo sviluppo di tecniche sofisticate per l'ottimizzazione del trattamento stesso. In particolare, l'aspetto modellistico e di calcolo richiede l'uso di tecnologie avanzate e di strumenti che consentano di sfruttare nel modo migliore l'innovazione tecnologica prodotta dai nuovi acceleratori per applicazioni mediche. L'Istituto Superiore di Sanità è impegnato nello studio dell'ottimizzazione fisico-matematica per i piani di cura e del calcolo della dose nella radioterapia innovativa.

**Parole chiave:** radioterapia, ottimizzazione, calcolo

**SUMMARY** - (*Computational aspects of new technologies in radiotherapy: activities at the Istituto Superiore di Sanità*) - Intensity modulated radiation therapy (IMRT) is a brand-new method of administering external beam radiation therapy to treat tumors. It is not just an add-on to the current radiation oncology process, because it needs radical changes in treatment planning strategies to optimise the clinical outcome of radiotherapy. Several clinical advantages showed by this new technique are related to important technology and scientific results obtained in different areas of the medical physics, such as diagnostic imaging, three-dimensional dose algorithms calculation and realization of new and more sophisticated linear accelerators. The development of sophisticated computing technologies are mandatory to optimize the clinical results. The Istituto Superiore di Sanità is involved in the study of the dose computing and the treatment planning optimization in recent radiotherapy approaches.

**Key words:** radiotherapy, optimization, computing

caccia@iss.it

Nel nostro Paese sono più di 260.000 le persone che ogni anno vengono colpite da una forma di tumore (1). Il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 ha come obiettivo prioritario il miglioramento delle strategie di prevenzione e di cura per il cancro al fine di ridurre la mortalità. Nell'ambito del programma "Europa contro il cancro" il miglioramento dei trattamenti loco-regionali è stato indicato come strategia per aumentare il numero di guarigioni, prevedendo un aumento della percentuale dei pazienti curati dall'attuale 45% a circa il 60% (2).

La radioterapia rappresenta il trattamento di tipo loco-regionale con maggiore efficacia nella cu-

ra e nel controllo delle patologie tumorali. In radioterapia la situazione ideale è data dalla possibilità di depositare una grande quantità di energia ("dose") nel volume tumorale evitando di coinvolgere nell'irraggiamento, per quanto più possibile, i tessuti sani circostanti. Lo scopo è quello di rendere inattive le cellule oncogeniche e ridurre le loro capacità riproduttive. Maggiore è la capacità di concentrare la dose sul solo "bersaglio tumorale" e migliore è la qualità del trattamento in termini di probabilità di cura del paziente (3).

Come è facile intuire, questo tipo di terapia nasconde un'ampia rete di competenze che spaziano dalle problematiche di identifica-

zione della sezione anatomica, oggetto dell'irraggiamento, agli aspetti, più o meno applicativi e tecnologici, che sono legati alla progettazione, realizzazione e controllo degli acceleratori di particelle che producono il "bisturi", ossia il fascio di radiazione. La capacità, sempre in continua evoluzione, di produrre un trattamento radioterapeutico capace di intervenire su diversi distretti anatomici con un'elevata precisione, richiede il contemporaneo sviluppo di strumenti adeguati a trasformare il vantaggio offerto dalla tecnologia in un miglioramento reale dei benefici clinici. In questa ottica, il calcolo avanzato e un'affidabile model- ►

lizzazione del processo d'irraggiamento e della risposta radiobiologica dei tessuti coinvolti, svolgono un ruolo cruciale nel garantire un uso ottimale degli strumenti che le nuove tecnologie mettono a disposizione della terapia oncologica.

### La radioterapia con fasci ad intensità modulata (IMRT)

Tra le tecniche radioterapeutiche più innovative che stanno entrando nella pratica clinica, una delle più promettenti in termini di versatilità ed efficacia è la radioterapia con fasci ad intensità modulata (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy) che, grazie alla capacità di produrre un irraggiamento controllato non omogeneo, consente di realizzare profili di dose con un'elevata risoluzione spaziale (4). Questa caratteristica di ricalcare fedelmente anche volumi tumorali di forma irregolare permette l'incremento della dose terapeutica (dose escalation) tenendo sotto controllo l'insorgenza di recidive e la dose rilasciata agli organi sani. L'aumento della probabilità di successo del trattamento che da questo ne deriva rende l'IMRT una evoluzione significativa rispetto alla radioterapia convenzionale.

Allo scopo di sfruttare questa elevata capacità dell'IMRT di conformare la dose rilasciata sul volume bersaglio, è necessario porre particolare attenzione alle zone prossime ai distretti che ospitano la patologia dove, in generale, si presenta un repentino cambiamento della concentrazione di dose assorbita. Infatti, per avere una buona capacità predittiva, durante la pianificazione del trattamento sulle distribuzioni di dose in

queste zone che presentano un elevato "gradiente", è richiesta un'accurata modellizzazione del sistema fisico in questione.

Un problema aggiuntivo riguarda la ricerca del piano di cura migliore dato l'elevato numero di parametri, dell'ordine delle migliaia, che definiscono il trattamento, quali ad esempio la modulazione dei fasci decomposti come una matrice di "fascetti" elementari ognuno di diversa intensità. Ricerca questa che viene svolta con approcci numerici di ottimizzazione che cercano nello spazio amplissimo delle possibili soluzioni quella migliore (5), una volta stabilito un indicatore che consenta di valutare la qualità del trattamento immaginato.

La complessità di questo compito, in realtà, non risiede solo nella difficoltà di esplorare un "panorama" molto ampio, quanto nel fatto che il problema è intrinsecamente "frustrato": favorire dosi elevate al tumore ha come inevitabile conseguenza un rilascio di dose agli organi sani tale da indurre indesiderate complicazioni, mentre un atteggiamento conservativo di

tutela degli organi sani potrebbe richiedere l'uso di dosi così basse da rendere inefficace il controllo della neoplasia. Il migliore piano di cura è allora frutto di un compromesso non facilmente individuabile tra tutte le soluzioni possibili (6).

Ambedue le problematiche suddette illustrano come gli aspetti computazionali negli approcci innovativi alla radioterapia non siano solo accessorie alla comprensione del problema, ma fondamentali per l'utilizzo dell'alta qualità delle nuove tecnologie radioterapeutiche.

Per il calcolo della dose sono stati sviluppati differenti tipi di algoritmi (7), ma le approssimazioni a cui si ricorre forniscono spesso risultati non eccessivamente accurati, specialmente se si considera la complessità di un piano IMRT. In particolare, la mancanza di equilibrio elettronico e gli aspetti legati alle eterogeneità del tessuto diventano elementi rilevanti. I metodi di calcolo Monte Carlo (MC) sembrano essere i più accurati sia in regioni con o senza equilibrio elettronico, che nel calcolo della dose nell'interfaccia tra mezzi di

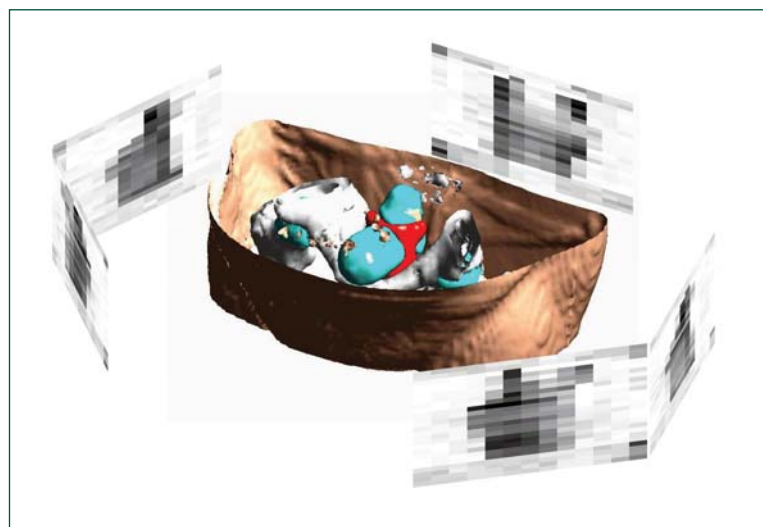


Figura 1 - Esempio di piano di cura con IMRT di una prostata

versi, come ossa-tessuto o tessuto-aria. In letteratura è riportata un'ampia evidenza di differenze significative nella distribuzione di dose ottenuta con i metodi MC e i piani di trattamento di tipo commerciale che spesso usano algoritmi approssimati (8, 9, 10). Il punto critico per l'applicazione dei metodi MC in ambito clinico è il tempo necessario per il calcolo della dose. Ma anche a questo esiste una soluzione tecnologica che sfrutta la natura intrinsecamente parallela dell'algoritmo di calcolo, e consiste nel seguire la dinamica di un numero molto elevato di particelle che, attraverso l'acceleratore, raggiungono il paziente rilasciando dose nei diversi urti anelastici che occorrono durante l'interazione con i tessuti. Le diverse "storie" delle particelle sono indipendenti e quindi il calcolo della dose può essere distribuito in modo triviale su più macchine di calcolo dividendo tra esse il numero di particelle da seguire.

Per valutare l'efficacia di un trattamento radioterapeutico, e quindi individuare il migliore tra quelli possibili, è necessario, oltre al calcolo accurato della distribuzione di dose rilasciata, anche conoscere gli effetti delle radiazioni sui tessuti tumorali e sugli organi sani. Dall'analisi in termini radiobiologici della probabilità di sopravvivenza di una singola cellula irraggiata e attraverso modelli fenomenologici fondati su evidenze sperimentali, vengono utilizzati degli indicatori associati alla probabilità di controllo del tumore (TCP, Tumor Control Probability) e di avere complicazioni nei tessuti normali coinvolti (NTCP, Normal Tissue Complication



**Figura 2** - Cluster di 29 nodi di calcolo allestito presso l'Istituto Superiore di Sanità

Probability). A partire da queste indicazioni la "bontà" del singolo trattamento può essere allora espressa in funzione della "distanza" del caso in questione dalla situazione ideale in cui è solo il tumore ad essere irraggiato con la dose terapeutica prescritta dal radioterapista e i tessuti sani non hanno alcun coinvolgimento significativo: una situazione, quindi, dove si ha la certezza di controllo della neoplasia ( $TCP = 1$ ) e l'assenza di complicanze per gli organi da salvaguardare ( $NTCP = 0$ ).

### Attività svolta all'ISS

Una panoramica delle problematiche sia di ricerca che di utilizzo pratico dell'IMRT in Italia è stata fornita dal Convegno "Strumenti di lavoro in radioterapia con fasci ad intensità modulata", che si è svolto il 20 dicembre 2004 presso il Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità.

Nell'ambito del Convegno sono stati affrontati gli aspetti di ricerca e di complessità dell'utilizzo di questa tecnica radioterapeutica avanzata nella pratica clinica. Al Convegno hanno

partecipato circa 33 strutture pubbliche, tra Servizi di Fisica Sanitaria, Dipartimenti di Radioterapia e Centri di ricerca che in Italia si occupano di radioterapia con fasci ad intensità modulata. La presenza di questa larga comunità ha permesso di avere una buona panoramica, sicuramente non esaustiva, di quanto si sta facendo, o si vuole fare, in Italia sull'utilizzo e lo sviluppo della radioterapia con fasci ad intensità modulata. L'approfondimento dell'aspetto di modellizzazione e di approcci computazionali è proseguito con l'organizzazione di un ciclo di seminari (elencati in fondo all'articolo) sull'uso del calcolo avanzato nell'ambito delle tecniche radioterapeutiche innovative. Sono state presentate e discusse alcune esperienze italiane nell'uso del codice MC su strutture di calcolo parallelo (cluster) in fisica medica, una soluzione che permetterà di superare i limiti posti dai tempi di calcolo troppo onerosi rispetto alle esigenze di pianificazione del trattamento nella pratica clinica e introdurre così uno standard estremamente avanzato di calcolo nei Servizi di Fisica Medica. ►

Il Dipartimento di Tecnologie e Salute è impegnato su questo fronte attraverso un'attività di ricerca e sviluppo basata sullo studio dell'ottimizzazione fisico-matematica per i piani di cura in radioterapia innovativa, in particolare per le tecniche che utilizzano fasci ad intensità modulata. Il recente allestimento, nello stesso Dipartimento, di un cluster di 29 nodi di calcolo (Figura 2) è stato inoltre il germe dell'avvio di un'attività di studio sul codice MC in fisica medica, per applicazioni in campo radioterapeutico e diagnostico. ■

#### Riferimenti bibliografici

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). *GLOBOCAN2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0*. IARC Cancer-Base 5. Lyon:IARC Press; 2001.
2. Belli M, Caccia B, Grandolfo M, Onori S, Tabocchini MA (Ed.). *Progetto. Sviluppo dell'uso di protoni in terapia oncologica. Relazione sulle ricerche di biofisica, radiobiologia, dosimetria e sviluppo dei piani di trattamento e degli strumenti informatici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/40).
3. Khan FM. *The physics of radiation therapy*. Third edition. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 2003.
4. Webb S. *The Physics of Conformal Radiotherapy*. Bristol: Institute of Physics Publishing; 2001.
5. Marzi S, Mattia M, Del Giudice P, Caccia B, Benassi M. Optimization of intensity modulated radiation therapy: assessing the complexity of the problem. *Ann Ist Super Sanità* 2001;37(2): 225-30. Disponibile all'indirizzo: [www.iss.it](http://www.iss.it).
6. Mattia M, Del Giudice P, Caccia B. IMRT optimization: Variability of solutions and its radiobiological impact. *Med Phys*. 2004;31(5): 1052-60.
7. Palta JR, Mackie TR (Ed.). *Intensity-Modulated Radiation Therapy: The state of art*. Medical Physics Monograph 29. Madison, Wisconsin: American Association of Physicist in Medicine; 2003.
8. Carrasco P, Jorner N, Duch MA, Weber L, Gijaume M, Eudaldo T, Jurado D, Ruiz A, Ribas M. Comparison of dose calculation algorithms in phantoms with lung equivalent heterogeneities under conditions of lateral electronic disequilibrium. *Med Phys*. 2004;31(10):2899-2911.
9. Francescon P, Cora S, Chiovati P. Verification of an IMRT treatment planning system with the BEAM EGS4-based Monte Carlo code. *Med Phys*. 2003;30(2):144-57.
10. Chauvie S, Dominoni M, Marini P, Pia MG, Scielzo G. Monte Carlo dose calculation algorithm on a distributed system. *Nucl Phys* 2003;125S:159-63.

#### GIORNATE DI SEMINARIO GIÀ SVOLTE PRESSO L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**21 dicembre 2004**

**"Uso del codice MonteCarlo per radioterapia:  
esperienza all'Ospedale S.Bortolo di Vicenza"**

Relatore: Stefania Cora  
Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Ospedale "S.Bortolo", Vicenza

**"Uso del codice MonteCarlo per IMRT  
con sistemi di calcolo parallelo"**

Relatore: Emiliano Spezi  
Servizio di Fisica Sanitaria, Policlinico "S.Orsola Malpighi", Bologna

**31 gennaio 2005**

**"Il toolkit Geant4: aspetti generali"**

Relatore: Maria Grazia Pia  
INFN Sezione di Genova

**"Il toolkit Geant4: applicazioni fisico-mediche"**

Relatore: Michela Piergentili  
INFN Sezione di Genova

#### NUOVO CONVEGNO

**Sistemi  
di calcolo avanzato  
per la pratica clinica  
e la ricerca  
in fisica medica**

Istituto Superiore di Sanità  
Roma  
13 dicembre 2005

Per informazioni rivolgersi a:

Barbara Caccia  
Tel. 06 4990 2241  
e-mail: [caccia@iss.it](mailto:caccia@iss.it)



### SORVEGLIANZE NAZIONALI

## STIMA DELL'IMPATTO DELL'ICTUS NEL DETERMINARE MORTALITÀ E DISABILITÀ IN ITALIA

Sergio Mariotti

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS*

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha riconosciuto con il progetto Global Burden of Diseases (GBD) 1, la necessità di valutare lo stato di salute delle popolazioni anche in termini di morbidità, oltre che di sopravvivenza in vita, e conseguentemente di valutare l'attuale e futuro impatto globale di malattie ed incidenti (Burden of Disease- BOD) in termini non solo di mortalità precoce, ma anche di ridotta qualità della vita a seguito di una patologia invalidante. Nel GBD viene usata una misura complessa dell'impatto delle singole patologie denominata DALYs (Disability Adjusted Life Years), che è determinata dalla somma degli anni di vita vissuti con disabilità (YLDs - Years of Life lived with Disability) e degli anni persi per mortalità precoce (YLLs - Years of Life Lost). La metodologia del BOD è stata illustrata, oltre che nel lavoro originale (1), anche in un recente articolo in italiano (2).

La rilevanza dell'ictus come problema sanitario emerge prendendo in considerazione le stime di impatto valutate dall'OMS per l'anno 2000 e pubblicate nel World Health Report 2000, e aggiornate più di recente (3). Secondo queste stime, l'ictus ha provocato nel 2001 nel mondo circa 5 milioni e mezzo di morti, pari a poco meno del 10% dei morti totali. Nella macroregione EURO A, della quale fa parte l'Italia assieme a tutti gli altri Paesi dell'Unione Europea allargata, l'ictus (identificato come patologia cerebrovascolare) è la seconda causa di mortalità complessiva e con-

tribuisce con il 5,17% al BOD totale quantificato tramite i DALYs. Per ciò che riguarda la sola componente di disabilità dei DALYs, l'ictus si colloca al sesto posto in termini di YLDs (3,14% sul totale degli YLDs).

Seguendo la metodologia di calcolo raccomandata dall'OMS, la valutazione epidemiologica dell'impatto dell'ictus inizia con uno studio approfondito della patologia, schematizzandone l'evoluzione in un certo numero di stadi, a ciascuno dei quali deve essere associato un certo grado di disabilità, riassunto in un peso compreso tra 0 (piena salute) e 1 (morte), valutato in genere da uno studio indipendente e precedente. Di ciascuno di questi stadi di evoluzione è necessario valutare l'incidenza per età e per sesso e la durata. Lo studio qui illustrato pone l'attenzione sui primi episodi di ictus.

Dopo un episodio di ictus primitivo, un individuo può andare incontro alla morte nei successivi 28 giorni. In caso di sopravvivenza, quasi sempre il paziente andrà incontro ad una fase di riabilitazione, di durata variabile, da alcune settimane ad alcuni mesi. Alla fine di questo periodo il paziente può sperimentare un pieno recupero, o rimanere in uno stato di parziale disabilità, che dura fino alla morte; la durata del tempo intercorrente fino alla morte deve essere valutata tenendo conto che l'aspettativa di vita di un individuo dopo un episodio di ictus differisce da quella di un individuo sano della stessa età. Per quanto riguarda la stadiazione della patologia si è seguito

lo schema di uno studio australiano, distinguendo per ciò che riguarda gli stati post-ictus uno stadio di pieno recupero e tre stadi di ridotta capacità, ai quali corrispondono distinti pesi per la disabilità. Al pieno recupero corrisponde un peso 0, mentre pesi di 0,36, 0,63 e 0,92 rispettivamente vengono assegnati allo stato di disabilità lieve (nessun problema di mobilità o cura della persona, alcuni problemi vengono riscontrati per quanto riguarda le attività abituali di tutti i giorni), moderata (alcuni problemi di mobilità e di cura della persona ed inoltre alcuni problemi nello svolgere attività abituali), e severa (gravi problemi di deambulazione e di cura della persona, dolori, ansia/depressione).

La mortalità per ictus è stata desunta dai dati ISTAT. La principale sorgente di dati per valutare l'incidenza di un primo episodio di ictus è rappresentata dalle diagnosi di dimissione ospedaliera (SDO), per le quali si sono selezionati i codici ICD-9 430-434 e 436-437. Piuttosto che cercare di ottenere dati parziali su tutta l'Italia, si è preferito nello studio basarsi su una singola regione, il Friuli-Venezia Giulia (FVG), per la disponibilità di dati adeguati, completi e controllati e studiare successivamente i problemi di estrapolazione al contesto del resto d'Italia. Il sistema informativo sanitario di popolazione del FVG ha permesso di evidenziare i primi episodi di ictus, distinguendoli da quelli ricorrenti ed anche di seguire nel tempo l'esito post-episodio, individuando le morti precoci (entro ►

28 giorni) tutte attribuite all'ictus, indipendentemente dalla causa di morte codificata nei file di mortalità. Controlli incrociati sui database regionali hanno poi permesso di verificare che il numero di casi di ictus non fatali non ospedalizzati risultava trascurabile. Per quanto riguarda lo stato di salute dei sopravvissuti ai primi 28 giorni, si è fatto ricorso ad uno studio longitudinale *ad hoc* del 1999 effettuato sempre in FVG.

La formula semplificata per il calcolo degli YLD è: "YLD = I x DW x L", dove I è il numero di casi incidenti di quella patologia, DW è il peso della disabilità (in un range da 0 a 1) e L è la lunghezza media della durata della disabilità (espressa in anni). Occorre però valutare gli YLD per ciascuno degli stadi della patologia e sommarli insieme per avere il valore totale.

Il numero totale di morti per ictus in Italia nel 1998 è risultato essere di 29.481 maschi e 42.841 femmine, di cui il 71% dei maschi e l'85% delle femmine di età superiore ai 75 anni. L'ictus è stato nel 1998 in Italia la seconda causa di morte per importanza, dopo la cardiopatia ischemica. A queste morti corrispondono rispettivamente per maschi e femmine, 126.523 anni e 146.273 anni persi per mortalità precoce, per un totale di quasi 273.000 anni persi. Il calcolo degli YLL riportato sopra è stato effettuato tenendo conto di un fattore per pesare l'età a cui avviene l'evento ictus, e di un fattore di "sconto" per gli anni persi nel futuro, rispetto agli anni persi al momento presente, secondo i concetti sviluppati nello studio GBD e accettati qui per la confrontabilità dei risultati, ma sia gli YLL che gli YLD sono stati calcolati anche senza tener conto di questi fattori modificatori.

L'incidenza di ictus nel 1998 in FVG è stata di 1311 casi nei maschi, di cui il 22% fatali entro i 28 giorni, e 1580 nelle femmine, di cui il 28% fatali, corrispondenti ad un tasso totale di 244 casi per 100.000, ed un tasso di fatalità del 25%. Questo tasso è stato estrapolato alla popolazione italiana, così come i dati sul tasso di mortalità a 28 giorni. Per quanto riguarda la situazione di disabilità post-ictus, i risultati dello studio di disabilità post-ictus condotto nel 1999 in FVG mostrano che circa il 56% dei maschi ed il 37% delle femmine vanno incontro

ad un pieno recupero dall'ictus entro un periodo variabile, ma comunque inferiore ad un anno. Il rimanente si distribuisce in maniera abbastanza uniforme tra le tre classi di disabilità per i maschi, mentre per le femmine una percentuale maggiore va incontro ad una disabilità permanente severa (28%).

Dopo estrapolazione pesata delle stime ottenute per il FVG al resto della popolazione italiana, gli anni vissuti in stato di parziale disabilità dopo un episodio di ictus, espressi in termini di anni equivalenti di buona salute sono risultati 44.278 per gli uomini e 55.587 per le donne, per un totale di quasi 100.000 anni, da confrontare con il valore di 273.000 anni valutati per gli YLL, risultanti da un precedente lavoro (4). Questo risultato mostra che, pur essendo l'ictus una patologia fortemente invalidante, tuttavia fornisce il suo principale contributo nei riguardi della mortalità precoce, accorciando la vita della popolazione.

Per potere estrapolare i dati del FVG al resto d'Italia si deve valutare che non esistano differenze troppo grandi per i principali parametri che entrano nel processo di stima, e cioè, l'incidenza di FES, il tasso di letalità a 28 giorni, e la stadiazione, intesa come grado di recupero nei sei mesi successivi all'episodio. Per quanto riguarda l'incidenza, in diversi studi nella letteratura si è mostrato che l'incidenza dell'ictus non varia significativamente a livello geografico. Ciò è stato confermato anche nelle nostre stime. Infatti, standardizzando i tassi di incidenza specifici per età e per sesso ottenuti in diversi studi europei sull'incidenza dell'ictus, con riferimento alla popolazione standard europea, si trova che i tassi standardizzati reperibili in letteratura variano da un minimo di 100 casi per 100.000 abitanti in uno studio a Dijon, Francia, fino ad un massimo di 192 casi per 100.000 trovati nello studio della Valle d'Aosta. Il FVG con un valore standardizzato di 135 per 100.000 si trova in una situazione intermedia, con valori quasi identici allo studio di Vibo Valenzia (136). Il tasso di letalità a 28 giorni (25%) è anche risultato intermedio nel FVG rispetto a tutti gli altri studi considerati (range: 13% nello studio di Dijon, fino a 33% nello studio di Belluno). La distribuzione percentuale di di-

sabilità post-ictus è risultata simile ad uno studio in England&Wales, eccezion fatta per le donne che in FVG presentavano una distribuzione di disabilità spostata verso le classi a più alta disabilità. Non abbiamo potuto trovare studi paragonabili in Italia.

Gli anni di vita persi per mortalità precoce da ictus (YLL), sommati agli anni persi per disabilità a causa dell'ictus (YLD) stimati per l'Italia nel 1998(5), forniscono un totale di circa 373.000 DALYs, corrispondenti a 647 anni persi per 100.000 individui della popolazione (tasso grezzo, non standardizzato), che corrisponde abbastanza bene con il corrispondente valore di 624 stimato nel GBD originario per l'area Established Market Economies (EME) nel 1990, e con il valore 671 stimato nella revisione del GBD per il 2000 per il gruppo EURO-A, includente 26 paesi europei tra cui l'Italia. Più basso il valore di 435 riportato nel GBD australiano, ma bisogna tener conto che la popolazione australiana è molto più giovane delle altre considerate.

Il contributo proporzionale della componente disabilità agli anni persi totali è anche simile nei vari studi ora nominati, con valori che vanno dal 27% in Italia (1998), passando per il 31% nelle aree EME (1990) ed EURO-A (2000), fino al 35% in Australia (1996). ■

#### Riferimenti bibliografici

- 1 Murray CJ, Lopez AD (eds). *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Global Burden of Disease and Injury series vol. 1. Harvard: Harvard University Press, 1996.
- 2 Mariotti S., Simon G e Francescutti C. *Il Global Burden of Disease. Analisi di una metodologia per valutare lo stato di salute delle popolazioni. Tendenze Nuove*. Il Mulino. N. 2, 2003.
- 3 Trulsén T, Begg S, Mathers C. *The Global Burden of Cerebrovascular Disease*. WHO; 2003.
- 4 Mariotti S, D'Errigo P, Mastroeni S, Freeman K. Years of life lost due to premature mortality in Italy. *European Journal of Epidemiology* 2003; 18: 513-21.
- 5 Francescutti C, Mariotti S, Simon G, D'Errigo P and Di Bidino R. The impact of Stroke in Italy: first step for a National Burden of Disease Study. *Disability and Rehabilitation* 2005; 27 (5):229-40.

STUDI DAL TERRITORIO

CRIPTORCHIDISMO ED IPOSPADIA NELLA PROVINCIA DI RAGUSA: UNO STUDIO EPIDEMIOLOGICO

Pietro Carbone, Felice Giordano, Fiammetta Nori, Irene Figà-Talamanca, Laura Lauria\*, Alberto Mantovani\*\*, Domenica Taruscio\*\*\*

Dipartimento di Biologia Animale e dell’Uomo, Università di Roma “La Sapienza”

\*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

\*\*Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale, ISS

\*\*\*Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

A questo studio hanno collaborato i medici pediatri della provincia di Ragusa riportati in fondo all’articolo

Criptorchidismo ed ipospadia sono due malformazioni dei genitali esterni maschili, che interessano rispettivamente la mancata discesa dei testicoli nello scroto (monolaterale o bilaterale) e lo sbocco dell’uretra, che si presenta nella porzione ventrale del pene. Si tratta di malformazioni che richiedono interventi chirurgici correttivi in età pediatrica e che possono comunque avere una ricaduta negativa sulla salute riproduttiva in età adulta.

L’incidenza media di ipospadia in Italia è del 2-4 per 1000 nati maschi, quella del criptorchidismo si attesta su valori simili.

In accordo con l’ipotesi estrogenica, esposizioni in utero ad interferenti endocrini (IE=Interferenti Endocrini, vedi il sito ISS <http://www.iss.it/sitp/dist/>), con effetto estrogenico o antiandrogenico, possono comportare alterazioni nel programma di sviluppo embrionale. Tali alterazioni possono determinare malformazioni dei genitali esterni maschili, la riduzione della fertilità in età adulta nonché un aumentato rischio dell’insorgenza di seminoma (tumore delle cellule germinali del testicolo). In risposta alle recenti preoccupazioni riguardanti l’aumento sospetto delle malformazioni congenite in zone inquinate della Sicilia, si è intrapreso uno studio epidemiologico nella provincia di Ra-

gusa, un territorio con forte vocazione agricola (intensiva serricoltura).

Una preliminare analisi ecologica ha messo in relazione zone a diverso impatto fitosanitario con il numero di casi malformati verificatisi in ciascuna di esse. A tal fine, i comuni della provincia sono stati raggruppati in zone ad alto, medio e basso impatto fitosanitario, secondo tre indici Istat (1):

- 1) numero di aziende con mezzi di irrorazione fitoiatrica;
- 2) numero di mezzi di irrorazione fitoiatrica;
- 3) numero di giornate di manodopera agricola.

Questa prima analisi ha messo in luce l’alta incidenza delle due malformazioni studiate in questa provincia (periodo 1998-2002) rispetto al resto del paese: 6,71‰ per l’ipospadia e 7,62‰ per il criptorchidismo (calcolate sul totale dei nati maschi). Inoltre l’incidenza risulta ben correlata con la variabile impatto fitosanitario, che aumenta, passando dal gruppo di comuni a basso impatto verso quelli a più alto impatto fitosanitario (Figura).

Queste osservazioni hanno stimolato un approfondimento attraverso uno studio analitico di tipo caso-controllo, avviato in collaborazione con l’Istituto Superiore di Sanità. Grazie alla collaborazione dei pediatri di base della provincia di Ragusa sono state raccolte, tramite un questionario-intervista, informazioni su possibili esposizioni in utero, dai genitori di 90 bambini affetti da malformazioni urogenitali (47-criptorchidi, 42-ipospadici, 1 con entrambi i difetti congeniti) nati nel periodo 1998-2003. Come gruppo di controllo sono state intervistate 203 famiglie di bambini senza difetti congeniti.

La possibile esposizione ad IE è stata valutata sulla base di una matrice

Esposizione-Occupazione (2) che ha permesso di definire tre livelli di esposizione: improbabile, probabile, molto probabile.

Nella Tabella sono presentati i principali risultati dello studio.

L’analisi logistica ha evidenziato un rischio più alto per esposizioni occupazionali ad IE. Questo dato, seppur non statisticamente significativo, mostra un incremento del rischio passando da esposizioni improbabili ad esposizioni molto probabili con un lieve trend di tipo dose-risposta. Questo incremento di rischio si osserva per genitori esposti ad IE sia nei tre mesi precedenti il concepimento sia durante la gravidanza.

L’analisi logistica ha anche confermato condizioni note di rischio come la giovane età della madre e il basso peso alla nascita. Inoltre sono state evidenziate associazioni significative o borderline con patologie genituali materne (cisti ovariche-tumori benigni dell’utero) e paterne (ipospadia, criptorchidismo, idrocele, ernia inguinale, varicocele, ecc.), con l’uso del profilattico e l’alto consumo materno di alcol in gravidanza.

In conclusione, dall’analisi preliminare dei dati risulta in parte confermata l’ipotesi estrogenica. Lo studio ha messo in evidenza un’associazione (non significativa) tra esposizioni professionali di ambedue i genitori ad IE e le due malformazioni studiate. Tuttavia l’associazione positiva, tra patologie genitourinarie parentali e criptorchidismo ed ipospadia nella prole, conferma anche il ruolo di una predisposizione genetica e/o di una familiarità nell’eziologia di questi difetti congeniti. Particolarmente interessante è l’incremento di rischio associato all’alto consumo materno di alcol in gravidanza, un IE indiretto (3) e l’uso di profilattici che possono contenere spermicidi indicati come potenziali IE, quali il nonossinololo. Rimane infine da verificare il contributo dell’assunzione di residui attraverso il consumo di alimenti, di origine sia vegetale sia animale, prodotti localmente. È verosimile che in un’area con una forte presenza di aziende agricole, tale consumo non sia affatto trascurabile.

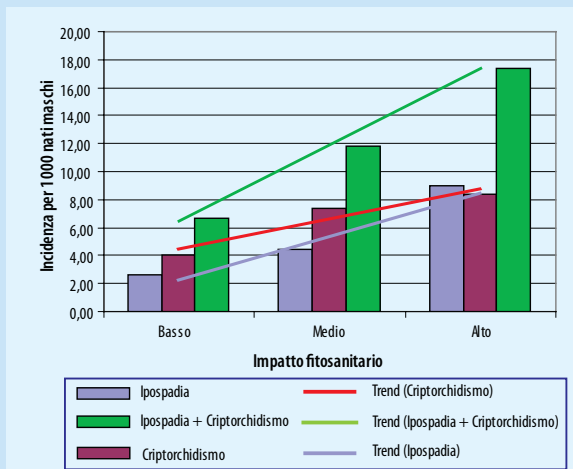


Figura 1. Incidenze delle malformazione studiate nei tre gruppi di impatto fitosanitario

Considerate le limitazioni dello studio caso-controllo, basato su livelli di esposizione dedotti dalle informazioni raccolte tramite intervista, saranno necessari ulteriori approfondimenti attraverso indagini analitiche su matrici biologiche (analisi su sangue, urine, ecc.) al fine di valutare la reale esposizione a diversi composti riconosciuti come accertati o potenziali IE.

### Riferimenti bibliografici

- 1 ISTAT. 5° Censimento generale dell'agricoltura 2000. Roma: ISTAT; 2002.
- 2 Van Tongeren M. *et al.* A Job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *Ann. Occup. Hyg.* 2002;46(5): 465-77.
- 3 Emanuele N, Emanuele MA. The endocrine system. Alcohol alters critical hormonal balance. *Alcohol Health and Research World.* 1997;21(1): 53-64.

**Tabella.** Rischi relativi stimati per le due malformazioni in rapporto ai fattori di rischio (corretti per le variabili sopraindicate) (in rosso gli OR significativi)

<b>MADRE</b>	<b>Esposizione Occupazionale ad IE - PG</b>				
	Improbabile	28	80	<b>1,00</b>	
	Probabile	53	108	<b>1,29</b>	0,64-2,60
	Molto Probabile	9	15	<b>1,65</b>	0,57-4,79
	<b>Esposizione Occupazionale ad IE - DG</b>				
	Improbabile	26	75	<b>1,00</b>	
Probabile	56	113	<b>1,30</b>	0,63-2,63	
Molto Probabile	8	15	<b>1,66</b>	0,55-5,01	
<b>PADRE</b>	<b>Esposizione Occupazionale ad IE - PG</b>				
	Improbabile	22	64	<b>1,00</b>	
	Probabile	25	53	<b>1,33</b>	0,61-2,88
	Molto Probabile	43	86	<b>1,61</b>	0,78-3,30
	<b>Esposizione Occupazionale ad IE - DG</b>				
	Improbabile	23	63	<b>1,00</b>	
Probabile	25	52	<b>1,22</b>	0,56-2,63	
Molto Probabile	42	88	<b>1,37</b>	0,67-2,80	
<b>Altri Fattori di Rischio</b>	<b>Peso alla nascita</b>				
	<2500	7	5	<b>4,49</b>	<b>1,23-16,31</b>
	2500≥Peso≥4000	77	188	<b>1,00</b>	
	>4000	6	10	<b>1,60</b>	0,52-4,93
	<b>Età della madre</b>				
	<25	21	33	<b>1,99</b>	0,97-4,09
	25≤Età<35	53	137	<b>1,00</b>	-
	≥35	16	33	<b>1,15</b>	0,51-2,58
	<b>Uso del profilattico</b>				
	No	71	178	<b>1,00</b>	<b>1,02-1,02</b>
	Si	19	25	<b>2,12</b>	<b>4,41</b>
	<b>Cisti ovariche e/o tumori benigni dell'utero</b>				
	No	77	193	<b>1,00</b>	<b>1,34-1,34</b>
	Si	13	10	<b>3,47</b>	<b>8,99</b>
	<b>Patologie urogenitali del padre</b>				
	No	74	190	<b>1,00</b>	-
	Genitali	12	11	<b>2,41</b>	0,94-6,17
	Urinarie	4	2	<b>3,94</b>	0,62-25,07
<b>Alcol durante la gravidanza madre</b>					
No	65	148	<b>1,00</b>	-	
1-7 bicchieri/settimana	18	48	<b>1,08</b>	0,55-2,10	
≥ 8 bicchieri/settimana	7	7	<b>3,09</b>	0,98-9,76	

**PG**=Prima della gravidanza (tre mesi precedenti il concepimento) **DG**=Durante la gravidanza (primo trimestre di gravidanza)  
**NOTA:** Le variabili comprese nel modello logistico sono: Peso alla nascita del bambino, Parità, Età della madre alla nascita del bambino, Scolarità della madre, Tempo al concepimento, Uso del profilattico, Cisti ovariche o tumori benigni dell'utero, Patologie urogenitali del padre, Assunzione di farmaci ormonali antiabortivi, Assunzione di alcol durante la gravidanza.

### I medici pediatri della provincia di Ragusa che hanno collaborato allo studio

Giuseppina Agosta, Aurelia Alia, Pietro Aurnia, Giuseppe Arcidiacono, Nunziata Barone, Carmela Calvo, Guglielmo Cartia, Diego Cimino, Maria Teresa Conti, Isabella Costanzo, Francesco Cultraro, Grazia D'Aquino, Maria Di Giacomo, Santa Di Raimondo, Franca Di Rosa, Carmelo Di Stefano, Emilia Domicoli, Anna Gallo, Francesco Gambuzza, Simone Gangarossa, Rolando Genovese, Mario Giannone Malavita, Luigi Giunta, Giuseppe Ini, Maria La Boria, Walther La Delfa, Gaetano Lentini, Giuseppina Leontini, Graziella Linguanti, Luigi Lo Giudice, Maria Mazza, Angela Micciché, Andrea Nocita, Angelo Occhipinti, Luigi Oliva, Salvatore Panasia, Giovanna Perrinella, Giuseppina Pisani, Anna Purromuto, Orazio Quattrocchi, Renata Ragusa, Maria Ragusa, Maria Carlotta Ragusa, Daniela Romano, Rosa Scillieri, Maria Siligato, Santa Spadaro, Emanuela Spata, Grazia Lina Tinnirello, Bartolo Turlà, Rosa Vernuccio, Natalino Zisa.

Si ringrazia per la collaborazione il Dott. Sebastiano Bianca (ISMAR - Indagine Siciliana Malformazioni Congenite).

## Il commento

Alberto Mantovani  
 Dipartimento di Sanità alimentare ed Animale, ISS

La Strategia Europea per l'Ambiente e la Salute, lanciata dalla Commissione europea per il periodo 2004-2010 ([http://europa.eu.int/comm/environment/health/index\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/environment/health/index_en.htm)), chiama ad un'azione coordinata nei confronti di rischi derivanti dall'ambiente di vita e dall'alimentazione, con particolare riguardo alla salute dei bambini, considerati sia come futuro della società sia come fascia di popolazione più vulnerabile a rischi associati allo stile di vita e all'esposizione a sostanze chimiche. L'indagine presentata si muove pertanto nella direzione indicata dalla Strategia Europea per l'Ambiente e la Salute, in quanto mira ad identificare fattori di rischio multipli connessi con l'ambiente, l'alimentazione e gli stili di vita, coinvolgendo attivamente gli operatori sanitari dell'area selezionata. I dati ottenuti vanno, ovviamente, considerati risultati preliminari di un'indagine pilota: inoltre, l'area prescelta presenta alcune caratte-

ristiche specifiche dal punto di vista socioeconomico ed ambientale, ad esempio per la sua forte vocazione agricola. Nonostante queste doverose considerazioni, lo studio indica un percorso di attività da sostenere: dalle osservazioni con studi ecologici all'ulteriore studio di tipo analitico, con coinvolgimento di varie figure di operatori della salute, pediatri compresi. Lo studio suggerisce alcuni aspetti interessanti, da approfondire con ulteriori indagini. In particolare, meritano attenzione il ruolo delle abitudini alimentari materne e l'associazione di criptorchidismo ed ipospadia con patologie del tratto genito-urinario; quest'ultima indicazione potrebbe suggerire ulteriori studi sulle interazioni fra predisposizione genetica e fattori, in senso lato, ambientali riguardo alle malformazioni dell'apparato riproduttivo.

### Comitato editoriale BEN

Nancy Binkin, Paola De Castro, Carla Faralli,  
 Marina Maggini, Stefania Salmaso

e-mail: [ben@iss.it](mailto:ben@iss.it)



## SORVEGLIANZA DELLE REAZIONI AVVERSE A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI



Francesca Menniti-Ippolito<sup>1</sup>, Fabio Firenzuoli<sup>2</sup>, Gabriela Mazzanti<sup>3</sup>,  
Antonio Bianchi<sup>4</sup>, Carmela Santuccio<sup>5</sup>, Roberto Raschetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

<sup>2</sup> Centro di Medicina Naturale, Ospedale S. Giuseppe - ASL 11, Empoli (Firenze)

<sup>3</sup> Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università "La Sapienza", Roma

<sup>4</sup> Centro Orientamento Educativo, Barzio (Bergamo)

<sup>5</sup> Unità di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

**RIASSUNTO** - L'uso di prodotti a base di piante officinali è in costante aumento in Italia e in tutto il mondo occidentale. Tra gli utilizzatori della fitoterapia è diffusa l'opinione che le erbe medicinali, in quanto naturali, siano sostanzialmente innocue, e, pertanto, vengono abitualmente utilizzate come forma di automedicazione, spesso senza informare il medico curante. Si è ritenuto pertanto utile organizzare presso l'Istituto Superiore di Sanità un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di erbe basato sulla raccolta di segnalazioni spontanee. Le segnalazioni pervenute hanno riguardato per la maggior parte reazioni gravi, che nel 65% dei casi hanno portato a un ricovero e nel 10% hanno messo in pericolo la vita dei pazienti.

**Parole chiave:** fitoterapia, reazioni avverse, segnalazione spontanea

**SUMMARY** (Surveillance on adverse reactions to herbal preparations) - Use of herbal preparations is increasing in Italy, as well as in other Western European countries. Herbal preparations are generally used as self-medication, often in the wrong belief that "natural" can be equated with "harmless", and patients seldom inform their doctors they are using these products. With the objective of monitoring safety of phytotherapy a surveillance system at the Istituto Superiore di Sanità based on spontaneous reporting of adverse events has been set up. The reports were mostly related to serious adverse reactions which caused hospital admission in 65% of cases and in 10% regarded life threatening events.

**Key words:** herbal medicine, adverse reactions, spontaneous reports

La medicina moderna ha utilizzato, fin dalle sue origini, sostanze vegetali per scopi terapeutici.

Una pianta medicinale può essere considerata come un contenitore di sostanze chimiche che comprende centinaia di costituenti, spesso non identificati, la cui singola attività farmacologica non sempre è pienamente compresa.

L'industria farmaceutica utilizza numerose molecole di origine vegetale per la sintesi di nuovi farmaci, ottenuti modificandone parzialmente la struttura. Ad esempio, i cortisonici e gli ormoni steroidei vengono abitualmente sintetizzati

a partire dalla diosgenina e dall'ecogenina estratte da varie specie di Dioscorea e di Agave. Il farmaco più conosciuto, l'acido acetilsalicilico, viene ottenuto per acetilazione dell'acido salicilico, che in natura è presente nella corteccia di varie specie di Salice così come nella Spiraea ulmaria (da cui tra l'altro deriva il nome di a-spirina).

Per fitoterapia si intende la disciplina medica che utilizza piante medicinali nella prevenzione e cura delle malattie (1). La fitoterapia, dunque, per la sua origine e per le sue modalità d'uso può essere considerata la terapia più "convenzionale" tra le terapie "non con- ►

**È molto diffusa l'opinione che le erbe medicinali, poichè naturali, siano innocue**



**La presenza di malattie organiche può aumentare il rischio di effetti collaterali da componenti di erbe medicinali**

venzionali”. Inoltre, la fitoterapia praticata nei paesi occidentali segue gli stessi principi e utilizza gli stessi strumenti diagnostici della medicina convenzionale.

Le caratteristiche della fitoterapia pongono in evidenza il tema della sicurezza d'uso delle erbe medicinali. Tuttavia, a livello di opinione pubblica e, talvolta, anche tra gli operatori del settore, è diffusa l'opinione che le erbe medicinali, in quanto naturali, siano sostanzialmente innocue e, pertanto, vengono abitualmente utilizzate come forma di automedicazione, spesso senza informare il medico curante. Questo aumenta i rischi di possibili interazioni con farmaci di sintesi, reazioni allergiche, ecc. (2). La presenza ad esempio di malattie organiche, pregresse o in atto (quali ulcera peptica, ipertensione, insufficienza renale o epatica) o interventi chirurgici (gastroresezione, ecc.) possono, modificando la farmacocinetica dei componenti delle erbe medicinali, aumentare i rischi di effetti collaterali.

In ultimo non certo per importanza, da sottolineare il frequente ricorso a “rimedi naturali” in corso di gravidanza e allattamento proprio allo scopo di evitare farmaci di sin-

tesi.

Anche quando tali prodotti vengono utilizzati con le modalità più opportune, possono comunque verificarsi una serie di reazioni non desiderate, soprattutto in relazione alla qualità del prodotto utilizzato (residui di fitofarmaci, metalli pesanti, purezza degli estratti, variabilità dei principi attivi, ecc).

### **Diffusione della fitoterapia in Italia e caratteristiche degli utilizzatori**

Da un'indagine condotta nel 1999-2000 è risultato che, in Italia, le persone che hanno utilizzato nei tre anni precedenti l'intervista almeno una terapia non convenzionale tra omeopatia, agopuntura, trattamenti manuali, fitoterapia o altro sono state quasi 9 milioni (15,6% della popolazione) (3).

La fitoterapia segue, come diffusione, l'omeopatia (8,2%) e i trattamenti manuali (7%), con il 4,8% della popolazione. Il suo uso era del 3,6% nel 1991, e risulta quindi in aumento.

Le condizioni per le quali gli italiani hanno fatto ricorso alla fitoterapia sono state: per migliorare la qualità della vita (44%), per trattare sindromi dolorose (27%), per patologie acute (15%), per patologie croniche (9%), per problemi psicologici (5%). Oltre il 75% degli utilizzatori hanno dichiarato di avere ricevuto benefici. C'è però un'alta percentuale di utilizzatori (41%) che non informa il proprio medico curante di fare uso di prodotti a base di piante.

Per quanto riguarda la distribuzione geografica, l'uso maggiore si è riscontrato nel Nord-Est, seguito dal Nord-Ovest, dal Centro, dalle Isole e dal Sud.

La fitoterapia è stata utilizzata in oltre il 2% dei bambini (con meno di 14 anni di età). La classe di età in

cui si è osservata la maggiore prevalenza d'uso è stata la classe di età 35-44 anni. L'utilizzatore-tipo di fitoterapia, così come delle altre terapie non convenzionali, è donna, di età compresa tra 35 e 44 anni, con un livello di istruzione medio-alto e residente nel Nord-Est.

Dai pochi dati internazionali disponibili la prevalenza d'uso della fitoterapia in Italia risulta inferiore a quella riscontrata in altri Paesi, anche se in aumento, così come negli altri Paesi per i quali sono disponibili dati (4). Negli USA l'uso è passato dal 2,5% del 1990 al 12% del 1997 (5) e al 19% del 2002 (6). Nel Regno Unito la prevalenza d'uso è stata di quasi il 20% della popolazione ne 1998 (7).

### L'organizzazione dello studio

Gli obiettivi dello studio, condotto dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute (oggi Agenzia Italiana del Farmaco), sono: migliorare la conoscenza sulle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali; sensibilizzare gli operatori sanitari sull'utilizzo di erbe medicinali da parte dei loro pazienti; sensibilizzare gli utilizzatori ad un corretto utilizzo delle erbe medicinali (8).

La sorveglianza è basata sulla raccolta delle segnalazioni spontanee. La scheda per la segnalazione, scaricabile in formato PDF dal sito [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it), può essere compilata da chiunque osservi una reazione avversa da tali prodotti e inviata via fax all'Istituto Superiore di Sanità.

### Analisi delle segnalazioni

Dall'inizio del Progetto, aprile 2002, a gennaio 2005 sono pervenute 124 segnalazioni. L'età media dei pazienti per i quali ci sono state

segnalazioni è stata di 41 anni (45 per le donne e 33 per gli uomini), e la percentuale di donne sul totale delle segnalazioni è risultato il 70%. Per quanto riguarda la gravità, l'ospedalizzazione è stata riportata nel 65% delle segnalazioni e nel 10% era segnalato pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione è stata riportata nel 77% dei casi e una risoluzione con postumi nel 6%. Un dechallenge positivo (sospensione del prodotto e miglioramento dell'evento) si è verificato in quasi il 70% delle reazioni e un rechallenge positivo (ripresa del prodotto e ricomparsa dei sintomi) nel 12%. Per quanto riguarda la relazione di causalità tra assunzione del prodotto e reazione avversa, questa è stata definita come "almeno probabile" in oltre il 75% delle segnalazioni.

Le 124 segnalazioni sono relative a 128 eventi avversi. Per quanto riguarda il tipo di eventi segnalati, così come per i farmaci convenzionali, ai primi posti troviamo eventi dermatologici, cardiovascolari, neurologici e gastrointestinali; da sottolineare che tra questi ultimi (in totale 23 eventi) sono state riportate 8 epatiti. Le reazioni sono state attribuite a 106 diversi prodotti (principalmente prodotti erboristici, preparazioni galeniche e integratori alimentari). Sono stati indicati anche 11 medicinali, definiti omeopatici, anche se in realtà si tratta di prodotti composti che contengono tutti dosi ponderali di diverse sostanze.

Metà delle segnalazioni sono state inviate da medici ospedalieri, il 20% da medici di medicina generale, il 14% da farmacisti. Hanno inviato segnalazioni anche erboristi, specialisti e pazienti.

Le indicazioni per le quali sono stati usati i prodotti sono stati principalmente per disturbi psico-fisici (quali insonnia, astenia, ansia, ►

***È stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse basato sulla raccolta di segnalazioni spontanee***

**Da aprile 2002 a gennaio 2005 sono stati riscontrati 128 eventi avversi (dermatologici, cardiovascolari, neurologici e gastrointestinali)**

depressione), per le infezioni delle alte vie respiratorie, come dimagranti, per disturbi gastrointestinali, per problemi dermatologici, per il trattamento del dolore, per migliorare l'estetica, come immunostimolanti e per la stipsi.

Da sottolineare che 10 segnalazioni (8%) hanno riguardato prodotti a base di propoli. In particolare, 9 delle 10 segnalazioni erano relative a reazioni di tipo allergico. Sono state segnalate 2 crisi asmatiche acute in bambini a cui era stato somministrato propoli per una sindrome influenzale. In tre pazienti la propoli è risultata associata con edemi della bocca (lingua, gola, labbra) e parestesie alla lingua. In 6 pazienti è seguito un ricovero. Quattro pazienti hanno dichiarato atopia o allergia non specificata, che sembrano essere condizioni predisponenti per le reazioni osservate. D'altra parte è nota l'allergenicità delle sostanze derivate dalle api (9).

Altre segnalazioni hanno riguardato una rhabdomiolisi da Guggul (estratto della *Commiphora mukul*), un prodotto della medicina tradizionale ayurvedica, molto utilizzato per il trattamento dell'ipercolesterolemia. La reazione ha causato l'ospedalizzazione del paziente, un uomo di 55 anni (10). Questo caso estende la preoccupazione sulla rhabdomiolisi indotta da farmaci anche ad agenti ipocolesterolemizzanti diversi dalle statine, per le quali questo tipo di reazione indesiderata è ben nota.

Tra i casi più gravi è stato segnalato un evento cardiaco manifestatosi con torsione di punta, tachicardia, e QT lungo in una paziente di 61 anni che aveva assunto per una cura dimagrante due prodotti galenici contenenti 15 componenti tra cui ma-huang (efedra), fluoxetina, lassativi antrachinonici, piante ad attività diuretica e passiflora. La reazione ha condotto a ricovero ospedaliero e la

paziente è stata in pericolo di vita. Sulla fluoxetina c'è sufficiente letteratura per la torsione di punta, ma il dosaggio presente nel prodotto era basso (11). L'efedra è stata associata a eventi cardiovascolari quali ipertensione, infarto e stroke ed è nota per produrre aritmie anche fatali (12). Il dosaggio presente in questo prodotto era esageratamente alto. Questa paziente ha assunto una pericolosa associazione di sostanze vegetali e non, tra le quali quella che più probabilmente può essere stata la causa dell'aritmia è l'efedra. Questo caso pone l'accento sulle preparazioni galeniche, che vengono frequentemente associate alle diete dimagranti e che possono causare serissimi danni.

Un altro evento molto grave è quello di una paziente di 48 anni che per una banale epigastralgia ha assunto delle tisane preparate da un "erborista" amatoriale, secondo "ricette millenarie", ed è stata ricoverata per un'epatite acuta colestatica seguita da trapianto di fegato. Ancora non è chiaro quale possa essere stata la pianta o le piante responsabili di questo evento. Sulla base delle indagini eseguite sembra da escludere che l'epatossicità sia stata causata dalla presenza nei preparati di alcaloidi pirrolizidinici o dalla contaminazione degli stessi con aflatossine, quindi la causa va ricercata in fattori inerenti la paziente o in altri principi, presenti nelle piante utilizzate, che possono interagire tra loro. Questo tragico caso evidenzia la necessità di informare i pazienti e gli amanti delle cure "naturali" che naturale non vuol dire necessariamente privo di rischi e pericoli seri per la salute.

Una donna di 42 anni che aveva assunto durante tutte le sue gravidanze lo stesso prodotto ayurvedico, contenente 17 componenti, per la prevenzione dell'anemia gravidica, ha avuto 3 aborti. E' difficile, nel

caso di aborti spontanei, effettuare processi di imputabilità, ma il re-challenge ripetuto è un elemento a favore di un'associazione causale, se non altro possibile.

### Considerazioni conclusive

Le segnalazioni pervenute hanno riguardato per la maggior parte reazioni gravi, che nel 65% dei casi hanno portato a un ricovero e nel 10% hanno messo in pericolo la vita dei pazienti.

Le segnalazioni hanno confermato che è molto diffusa l'erronea convinzione che "naturale" sia sinonimo di "sicuro", per cui l'uso terapeutico di sostanze a base di piante è particolarmente diffuso per curare bambini, donne in gravidanza e anziani. Inoltre, risulta molto elevata l'automedicazione per sintomi e condizioni che andrebbero trattati su consiglio di un medico.

Le preparazioni galeniche per le cure dimagranti possono costituire seri rischi per la salute, così come il ricorso a preparazioni a base di erbe, preparate sulla base di ricette "tradizionali" non basate su nessun presupposto scientifico.

Riteniamo che sia fondamentale il ritorno dell'informazione al personale sanitario e ai pazienti per aumentare la consapevolezza di tutti i problemi sopra elencati e per usare la fitoterapia con meno rischi per la salute. ■

### Riferimenti bibliografici

1. Firenzuoli F. *Fitoterapia*. Milano: Masson; 2002.
2. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001;61:2163-75.
3. Menniti-Ippolito F, De Mei B. Caratteristiche d'uso e livelli di

diffusione della medicina non convenzionale. *Ann Ist Super Sanità* 1999;35:489-97.

4. Menniti-Ippolito F, Gargiulo L, Bologna E, Forcella E, Raschetti R. Use of unconventional medicine in Italy: a nation-wide survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:61-4.
5. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in Alternative Medicine Use in the United States, 1990-1997: Results of a Follow-up National Survey. *JAMA* 1998; 280:1569-1575.
6. Barnes P, Powel-Griner E, Mc Fann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults: United States 2002. *CDC* 2004; *Advance Data Report* 343.
7. Thomas KJ, Nicholl JP, Coleman P. Use and expenditure on complementary medicine in England: a population based survey. *Complement Ther Med* 2001; 9:2-11.
8. Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Firenzuoli F, Bianchi A, Raschetti R. Progetto pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali e integratori alimentari. *Ann Ist Super Sanità* 2005;41:39-42.
9. Callejo A, Armentia A, Lombardero M, Asensio T. Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy* 2001;56:579.
10. Bianchi A, Cantù P, Firenzuoli F, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Raschetti R. Rhabdomyolysis caused by Commiphora mukul, a natural lipid-lowering agent. *Ann Pharmacother* 2004;38:1222-25
11. Roe CM, Odell KW, Herderson RR. Concomitant use of antipsychotics and drugs that may prolong the QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:197-200.
12. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *NEJM* 2000;343:1833-38.

**La fitoterapia è molto utilizzata nei bambini, nelle donne in gravidanza e negli anziani**

# GIORNATA MONDIALE CONTRO IL FUMO

Istituto Superiore di Sanità

Roma, 31 maggio 2005

Carla Faralli<sup>1</sup>, Silvia Rossi<sup>2</sup> e Roberta Pacifici<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Settore Attività Editoriali, ISS

<sup>2</sup>Dipartimento del Farmaco, ISS

Italiani, popolo di virtuosi? Sembrerebbe proprio di sì, almeno a giudicare dalle percentuali di “gradimento” o “accettazione” (dipende a quale parte di mondo si appartenga, rispettivamente non fumatori o fumatori) della cosiddetta legge antifumo: il 90% degli italiani è favorevole al divieto di fumo nei locali pubblici e l’87% nei luoghi di lavoro, secondo quanto emerso dall’indagine Doxa condotta tra marzo e aprile 2005 per conto dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS) al fine di monitorare l’abitudine al fumo degli italiani. Accanto all’ottimo livello di accettazione e al conseguente rispetto della normativa debbono essere posti in evidenza alcuni dati altrettanto significativi: in questo ultimo anno 500.000 italiani hanno dato l’addio alle “bionde”, mentre nel periodo gennaio-aprile 2005 sono stati venduti 138 milioni di pacchetti di sigarette in meno, registrando un calo delle vendite pari al 9%.

Questi sono alcuni dei dati, sicuramente incoraggianti, emersi in occasione del Convegno che da ormai

sette anni l’Osservatorio Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) dell’ISS organizza in occasione della Giornata mondiale contro il fumo, indetta dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). La lotta al tabagismo è infatti una delle priorità dell’OMS, dal momento che il fumo di tabacco ogni anno è causa nel mondo di 4,8 milioni di decessi, di cui circa 650.000 nell’Unione Europea e oltre 80.000 in Italia.

Quest’anno l’OMS ha dedicato la giornata “no smoking” agli operatori sanitari perché sia-

no i primi a dare il buon esempio rinunciando al fumo e dedicando pochi minuti del proprio tempo ai pazienti per spiegare le strategie più adatte per poter smettere. I professionisti che lavorano in ambito sanitario (medici, infermieri, psicologi, farmacisti, ecc.) dovrebbero rappresentare modelli di riferimento in termini di comportamento e stile di vita. E proprio in ambiente ospedaliero è stata condotta dall’ISS un’indagine per verificare l’osservanza della legge. Tra tutte le strutture sanitarie contattate,

distribuite sull’intero territorio nazionale, 536 hanno aderito alla ricerca. Dai risultati ottenuti è emerso che dall’entrata in vigore della legge in appena un ospedale su 200 sono state contestate infrazioni, solo nel 43,3% delle strutture ospedaliere viene fornito aiuto al personale che vuole smettere di fumare e solo il 32% degli ospedali ha un centro antifumo. Quindi, oltre alla legge, è necessario organizzare programmi di intervento più articolati, mirati anche al personale che lavora all’interno della struttura, poiché spesso le



iniziative contro il fumo nascono dalla buona volontà dei singoli, mentre sarebbe auspicabile che organismi preposti progettassero e coordinassero a livello nazionale queste iniziative.

Ma al di là dell'appartenenza o meno alla categoria degli operatori sanitari, quali sono le strategie più efficaci per smettere di fumare? Chi si sottopone al trattamento con la nicotina associato alla terapia di gruppo ha una possibilità doppia di smettere di fumare rispetto a chi ricorre ad altri metodi: oltre il 60% dei fumatori è ancora astinente dal fumo a 6 mesi. Questo è quanto emerge da uno studio condotto dall'ISS in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia della ASL RM E, il primo ad aver valutato in Italia la reale

efficacia dei trattamenti per la disassuefazione dal fumo. Si è trattato di uno studio particolarmente complesso ma anche ricco e completo, in quanto sono stati valutati congiuntamente i dati quantitativi sul numero dei fumatori trattati nei centri antifumo che hanno aderito all'indagine (41 sparsi su tutto il territorio nazionale per un totale di 2.000 individui in trattamento) e le indicazioni derivanti dai test psicologici, anche attraverso le analisi delle motivazioni a smettere di fumare.

Un ulteriore argomento affrontato nella giornata del 31 maggio ha riguardato i livelli di inquinamento nei locali pubblici delle polveri fini ed ultrafini dan-

nose per la salute. Infatti, prima dell'entrata in vigore della legge, si poneva spesso l'accento sul fatto che i livelli di inquinamento causati dal fumo in ambienti chiusi non fossero dissimili da quelli causati dal traffico. Ora grazie ad una ricerca, coordinata dall'ISS, che ha monitorato i livelli di esposizione al fumo di tabacco ambientale (ETS - Environmental Tobacco Smoke), tramite la misurazione delle polveri fini e ultrafini, si ha la certezza che i locali in cui era consentito fumare erano più inquinati delle strade urbane intasate dal

Italia la più bassa prevalenza di fumatori (25,6%) dal 1957 (i fumatori italiani nel 1957 erano il 35,4%) e il trend è in costante e lenta discesa, dall'altro i giovani continuano ad essere attratti dalle sigarette.

Non è poi da trascurare il dato relativo alle proiezioni di mortalità. L'OssFAD ha stimato che se non verranno prese nuove misure per il controllo del tabagismo, in Italia, nel 2010, le vittime del tabacco saranno circa 77.000, solo 3.000 in meno rispetto al 2000. Le donne registreranno il maggior incremento, passando da 13.000

decessi nel 2000 a 21.000 nel 2020, mentre per gli uomini si stima che diminuiranno da 67.000 a 55.000 nello stesso periodo.

In generale, i decessi a livello mondiale legati

al consumo di tabacco saliranno a 10 milioni nel 2030.

Tante luci e qualche ombra, quindi, nella Giornata mondiale contro il fumo 2005. L'Italia è avviata sulla buona strada. Il messaggio sui gravi rischi che il fumo comporta per la salute è "passato": gli italiani hanno capito che il fumo è dannoso sia per chi fuma sia per chi lo subisce. C'è, però, ancora molto da fare, soprattutto per quanto riguarda la prevenzione tra i giovani e il fumo passivo subito dai bambini nell'ambito familiare, affinché nei prossimi anni siano spazzate via anche quelle ombre che ancora offuscano un quadro via via sempre più limpido. ■

**Per saperne di più**

**Il materiale presentato in occasione del VII Convegno Nazionale Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale è consultabile sul sito [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad) alla sezione "Appuntamenti - 31 maggio 2005" e sul sito [www.iss.it](http://www.iss.it) alla sezione "Comunicati stampa" - n. 4/05**

traffico. Dall'indagine condotta in 40 locali di Roma (ristoranti, bar, sale giochi e pub), mettendo a confronto i dati rilevati prima dell'entrata in vigore della legge con quelli monitorati dopo qualche mese dall'applicazione, è emerso che si sono abbassate drasticamente le concentrazioni delle polveri fini e ultrafini.

Ora che la tanto attesa legge antifumo è entrata in vigore, sarà necessario vigilare perché non ci siano deroghe di alcun tipo - questo il monito lanciato dal direttore dell'Istituto "Mario Negri" Silvio Garattini - e particolarmente incisiva dovrà essere l'attività di prevenzione. Se da un lato, come rilevato dall'indagine Doxa, nel 2005 si è registrata in

## AIDS, il vaccino TAT supera il primo esame

a cura di Daniela De Vecchis e Franca Romani

Ufficio Stampa, ISS



Mercoledì 6 luglio 2005, le pagine della cronaca di tutti i quotidiani italiani hanno riportato la notizia appresa il giorno prima in conferenza stampa all'Istituto Superiore di Sanità (ISS): il vaccino contro l'AIDS, basato sulla proteina TAT, messo a punto dall'equipe di Barbara Ensoli del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'ISS, è sicuro e ben tollerato. In grado, oltretutto, di stimolare la risposta immune sia nei volontari sani che in quelli sieropositivi. Detto in altre parole: la fase I di sperimentazione del vaccino TAT si è chiusa dopo aver raggiunto pienamente tutti gli obiettivi (gli "endpoints" in gergo), primari e secondari, fissati dai ricercatori.

Una notizia del genere non poteva certo essere "bucata" dalla stampa. Non solo perché accende la speranza, sia pur senza illudere, di riuscire un giorno a combattere una malattia che ha infettato in tutto il mondo 50 milioni di persone (di cui oltre 2 milioni di bambini al di sotto dei 15 anni di età e più di 17 milioni di donne), ma anche perché segna un punto a favore della ricerca italiana, e per di più della ricerca al femminile. Solo per citare alcuni esempi, tra i maggiori, ricordiamo l'articolo pubblicato sul quotidiano "La Repubblica" che così titolava: "Aids, il vaccino supera il primo test"; il pezzo uscito su "La Stampa": "Aids, primi test positivi per il vaccino italiano - Aids, il vaccino Tat funziona", corredato da un'intervista alla stessa Barbara Ensoli, mentre "Il Messaggero" scriveva "Aids, primi successi del vaccino italiano".

Questa prima fase di sperimentazione sull'uomo ha avuto come principale obiettivo la verifica della sicurezza del vaccino, ossia l'assenza di tossicità per l'organismo umano. Obiettivo secondario di questa fase di sperimentazione, inoltre, era anche quello di condurre un'analisi preliminare dei dati relativi all'immunogenicità. Anche in questo caso il risultato è stato incoraggiante: sia nei soggetti sani che in quelli sieropositivi, i ricercatori hanno riscontrato una risposta immune. Scendendo nel dettaglio, nel 100% dei volontari immunizzati si è avuta una risposta umorale positiva, ossia la produzione di anticorpi specifici, sia nel protocollo preventivo che in quello terapeutico. La risposta cellulare, ossia la risposta di cellule specifiche capaci di riconoscere la proteina TAT, è stata indotta nel 93% dei volontari sani (protocollo preventivo) e nell'83% dei volontari sieropositivi (protocollo terapeutico).

La capacità del vaccino di indurre una risposta immune specifica contro la TAT sarà comunque l'obiettivo primario della fase II della sperimentazione clinica, che si svolgerà sia in Italia sia in Africa, dove l'epidemia ha raggiunto una diffusione allarmante (si pensi che solo nel Sud-Africa si contano più di 25 milioni di ammalati), e che prevede l'arruolamento di un maggior numero di volontari (tra 500 e 2000), un budget di circa 50 milioni di euro e tempi di realizzazione di 2-3 anni.

### Perché un vaccino TAT?

Una serie di motivi rendono la proteina TAT "speciale". Il primo è che si tratta di una proteina regolatoria del virus, un motore del virus, e non di una proteina strutturale. Questo vuol dire che il vaccino sperimentato dall'ISS presenta un rationale, cioè un approccio, totalmente differente da quello degli altri vaccini sperimentati sinora nel mondo. Questi, infatti, si sono concentrati sulle proteine esterne dell'involucro del virus, allo scopo di ottenere un'immunità sterilizzante, ossia la produzione di anticorpi che bloccano il virus prima che entri nelle cellule, inducendo una risposta immune contro queste proteine esterne. Purtroppo questi approcci hanno sinora dato risultati fallimentari. Il vaccino TAT, al contrario, non è in grado di bloccare l'entrata del virus, ma di bloccarne il funzionamento, di non farlo replicare. In altre parole, la risposta immune contro questa proteina dovrebbe far sì che essa non funzioni più nel virus e quindi che l'infezione diventi abortiva.

La funzione preventiva del vaccino TAT deriva proprio dal fatto che riesce a bloccare le prime fasi di replicazione del virus. Quando si viene infettati, infatti, il virus entra nella cellula e inizia un meccanismo di proliferazione di se stesso, per cui produce tante copie di virus che si diffondono nell'organismo. Se si riesce a bloccare questa prima fase, il virus non è più in grado di copiare se stesso. Nella sperimentazioni precliniche, condotte sulle scimmie, è successo esattamente così: il virus è entrato nella cellula, ma non c'è stata replicazione, non c'è stata quindi l'evoluzione dell'infezione. Questo significa che nel modello animale il vaccino è riuscito a bloccare l'infezione in fasi così precoci che l'infezione stessa non è riuscita a partire.



In una seconda ipotesi, meno efficace, è possibile che il virus riesca ad iniziare un ciclo replicativo, il quale, tuttavia, può essere tenuto sotto controllo da un sistema immune che funziona. I cicli di replicazione virale diventano in questo caso molto più bassi e la malattia rimane sotto controllo. Dati condivisi della letteratura internazionale testimoniano che sono proprio le prime fasi di infezione a stabilire l'evoluzione della malattia. In altre parole, più virus replica nelle fasi di infezione acuta all'inizio, più aumentano le probabilità di procedere verso la malattia in tempi brevi. In questo caso, dunque, si è riusciti, sempre nelle scimmie, a controllare talmente bene il processo replicativo che la malattia è rimasta sotto controllo.

## la Repubblica

### I risultati della sperimentazione italiana anti HIV

**Barbara Ensoli: "Per proseguire la ricerca servono 5 milioni"**

**AIDS, il vaccino supera il primo test "Ma servono fondi per continuare"**

6 luglio 2005

ROMA - La via italiana al vaccino anti-Aids conclude la prima tappa. Dalla fase uno della sperimentazione arriva una promozione: il vaccino non è dannoso ed è effettivamente in grado di stimolare il sistema immunitario. ...Alla fase uno si sono sottoposti 20 volontari sani e 27 sieropositivi. I due gruppi hanno ricevuto cinque somministrazioni e non hanno avuto alcun effetto collaterale, se non la febbre che si presenta anche con il vaccino per l'influenza. Tutti hanno reagito producendo anticorpi specifici. Il 93 per cento dei volontari sani e l'83 per cento di quelli positivi ha prodotto anche anticorpi capaci di riconoscere la proteina Tat, la vera chiave della via italiana al vaccino anti-Aids.

"La Tat - ha spiegato ieri Ensoli nella sede dell'Istituto superiore di sanità - svolge un ruolo essenziale nella replicazione del virus. Bloccare la sua funzione vuol dire far rimanere l'infezione in una fase abortiva, latente". La maggior parte degli altri vaccini in sperimentazione nel mondo (poco più di una trentina) prende di mira le mutevoli proteine di superficie del virus. La Tat è invece sempre uguale a se stessa, qualunque sia il ceppo di Hiv che si intende sconfiggere. "Il vaccino che stiamo studiando - ha proseguito Ensoli - non fa distinzione fra le forme di Aids presenti in Asia, Africa, Europa o altrove. La nostra è una strategia universale".

La fase due della sperimentazione inizierà quando saranno reperiti i fondi. "Sono in corso trattative sia con soggetti pubblici che privati" ha riferito Ensoli. "Per partire bastano anche 5 milioni di euro". La

prossima tappa del percorso sperimentale servirà a provare la reale efficacia del vaccino. Per questo saranno arruolate alcune centinaia di volontari, sia in Italia che in Africa. "Le premesse della prima fase - ha commentato il presidente dell'Istituto superiore di sanità Enrico Garaci - ci impongono di andare avanti". ....

## Il Messaggero

### Vaccino anti-AIDS, primo successo Provata la non tossicità su oltre 40 volontari. Ma mancano i fondi per proseguire

6 luglio 2005

ROMA - La prima fase della sperimentazione, dopo un anno, si è conclusa: è stata provata la non tossicità sull'uomo. Vuol dire che, oltre a difendere l'organismo dal virus, non causa danni. Via libera, dunque, alla seconda fase. Quella che allarga il numero dei volontari e, oltre agli italiani, recluterà anche africani. Ma, come ha detto pubblicamente la coordinatrice della ricerca Barbara Ensoli dell'Istituto superiore di sanità, non ci sono fondi necessari. Niente disponibilità economiche, al momento, per proseguire la sperimentazione in Italia. Per l'Africa, invece, dovrebbero essere disponibili, in tempi brevi, stanziamenti (circa 28 milioni di euro) del ministero degli Esteri. Quelli che hanno lavorato alla "copertura" anti-Aids puntano, per incamerare denaro, sugli obiettivi che, nel frattempo, l'Italia scientifica è riuscita a raggiungere: ben 8 brevetti sono nati durante questa strategia vaccinale. L'idea è quella di venderli, di riuscire a trovare risorse proprio da questi.

Un piccolo-grande successo che i ricercatori dell'Istituto superiore di sanità, l'università La Sapienza di Roma, gli ospedali romani Spallanzani e San Gallicano e il San Raffaele di Milano, condividono con 47 volontari (sani e persone sieropositive). «Questa prima fase - ripete la Ensoli timorosa di indurre false speranze - aveva come obiettivo la dimostrazione della sicurezza e della tollerabilità del preparato. La sua efficacia si testerà nelle fasi successive». Solo con la seconda e la terza fase sarà possibile verificare il potere del vaccino (basato sulla proteina TAT) di impedire lo sviluppo del virus. Non l'entrata dell'infezione nell'organismo, ma la sua diffusione.

... «Queste premesse e questi numeri - commenta Enrico Garaci, presidente dell'Istituto superiore di sanità - ci impongono di avviare la seconda fase dello studio. E' l'alto numero di persone sieropositive nel mondo che ci spinge a non perdere tempo». Un numero per tutti: nel mondo si contano 5 milioni di nuove infezioni l'anno.

## Visto... si stampi

a cura di Paola De Castro  
Settore Attività Editoriali, ISS



Presentiamo qui le più recenti pubblicazioni edite da questo Istituto, disponibili online in full-text e su supporto cartaceo. Per essere direttamente informati, comunicate il vostro indirizzo e-mail a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it).

### Rapporti ISTISAN

05/1

Area tematica  
Ambiente e salute



### Indagini epidemiologiche nei siti di interesse nazionale per le bonifiche delle regioni italiane previste dai Fondi strutturali dell'Unione Europea.

A cura di Liliana Cori, Manuela Cocchi e Pietro Comba  
2005, iii, 153 p.

Il rapporto esamina l'insieme delle problematiche tecnico-scientifiche sottese alla progettazione, effettuazione e interpretazione di studi epidemiologici relativi allo stato di salute delle popolazioni residenti nei siti di interesse nazionale per le bonifiche delle regioni italiane previste dai fondi strutturali della UE. Dalla raccolta delle indagini epidemiologiche ad oggi disponibili emerge, infatti, una condizione molto diversificata per le diverse aree. La descrizione del profilo di salute delle popolazioni residenti richiede un approccio multidisciplinare che integra dati ambientali e sanitari. Il rapporto presenta in modo specifico studi di mortalità su base geografica, indagini analitiche (studi di coorte e caso-controllo), studi su eventi riproduttivi (in particolare, le anomalie congenite), l'utilizzo dei dati delle schede di dimissione ospedaliera e dei registri tumori, il contributo conoscitivo dei sistemi animali-sentinella e dei GIS (Geographical Information System). Vengono esaminate le potenzialità e le criticità degli studi attinenti le relazioni fra ambiente e salute con particolare riferimento alla problematica dei siti inquinati, e si pongono le basi per un corretto processo di informazione e comunicazione sul rischio.

[comba@iss.it](mailto:comba@iss.it)

### Mortalità nei primi due anni di vita in Italia: Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) e altre morti inattese.

Comitato operativo Studio Hera  
2005, iii, 48 p. (in italiano)

Viene descritta la mortalità nei primi due anni di vita in Italia dal 1990 al 2001. L'analisi è basata sui dati provenienti dalle schede di morte raccolte dall'ISTAT e dalle rilevazioni ufficiali delle nascite e della popolazione residente. La mortalità nel primo anno di vita ha subito un decremento del 41% nel periodo in studio. Il 75% dei decessi nel primo anno si verifica nel primo mese ed è associato prevalentemente a condizioni morbose di origine perinatale (71%). Il decremento della mortalità infantile ha interessato tutte le aree geografiche del Paese ma il Sud ha mantenuto nel tempo un livello superiore rispetto alle altre aree. Nel secondo anno di vita si conferma il decremento nel livello di mortalità (-33%) che, nel 1999-2001, si attesta su 3 decessi per 10.000 bambini. La mortalità per SIDS rappresenta il 6% circa della mortalità post-neonatale. Nel periodo 1999-2001 si stimano 0,6 decessi per SIDS su 10.000 nati vivi. La stima corrispondente è di 1,9 decessi su 10.000 nati vivi.

[clara.bianchi@iss.it](mailto:clara.bianchi@iss.it)

### Rapporti ISTISAN

05/2

Area tematica  
Epidemiologia e sanità pubblica



## Ricoveri per morbillo in Italia nel 2002: valutazione dell'impatto in termini di salute e di costi.

Antonietta Fila, Antonio Brenna, Augusto Panà, Gianluca Maggio Cavallaro, Marta Luisa Ciofi degli Atti  
2005, 21 p.

L'indagine presentata in questo rapporto valuta l'impatto, in termini di salute e di costi, dei ricoveri ospedalieri per morbillo verificatisi in Italia nel 2002, anno in cui si è verificata nel nostro Paese una vasta epidemia di morbillo. I dati relativi ai ricoveri sono stati ricavati dalla banca dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera. Complessivamente, sono stati identificati 3072 ricoveri per morbillo e relative complicanze (Codice ICD9-CM 055), la maggior parte dei quali (71%) si è verificata nel Sud. Oltre il 70% dei ricoveri si è verificato nei bambini di età inferiore a 15 anni; il gruppo di età <1 anno ha presentato il tasso di ricovero più elevato. Le complicanze più frequentemente riportate tra le diagnosi di dimissione sono risultate essere quelle del sistema respiratorio, seguite da quelle del sistema nervoso centrale. Sono state registrate 391 diagnosi di polmonite e 81 diagnosi di encefalite. Il costo totale, valutato sulla base delle tariffe DRG, è risultato pari a circa € 4.960.000. I risultati evidenziano chiaramente la necessità di migliorare le strategie di prevenzione del morbillo, come riportato nel Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia approvato nel 2003.

ciofi@iss.it

## Rapporti ISTISAN 05/3

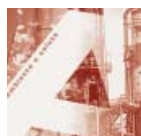
Area tematica  
Epidemiologia e sanità pubblica



## Rapporti ISTISAN

05/4

Area tematica  
Ambiente e salute



## Sicurezza dei sistemi acquedottistici

A cura di Massimo Ottaviani, Renato Drusiani, Luca Lucentini,  
Emanuele Ferretti e Lucia Bonadonna  
2005, ix, 100 p.

Il presente documento, realizzato dalla collaborazione tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e Federgasacqua, è indirizzato ad individuare alcune strategie operative e possibili misure per la prevenzione di potenziali attentati terroristici a carico di sistemi acquedottistici. Vengono individuati alcuni aspetti critici nella gestione dei sistemi idrici e di distribuzione delle acque destinate a consumo umano rispetto a minacce ed attentati, definiti possibili scenari di rischio ed elaborate ipotesi di intervento per fronteggiare i pericoli correlati alla diffusione intenzionale di agenti chimici, radiologici e biologici nelle reti idriche.

ottavian@iss.it

## Biofilm Microbici 2005. I Workshop nazionale. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20-21 giugno 2005. Riassunti.

A cura di Gianfranco Donelli ed Emilio Guaglianone  
2005, x, 58 p.

Microbiologi, infettivologi, igienisti e operatori di sanità pubblica si trovano a dover affrontare sempre più frequentemente problematiche inerenti alla formazione di biofilm batterici e funghi. In particolare, la crescita microbica bentonica rappresenta un problema per il trattamento di un vasto numero di infezioni umane, dato l'osservato aumento di antibiotico-resistenza da parte degli agenti causali coinvolti. Non trascurabile è inoltre il rilievo che la formazione di biofilm assume in numerosi sistemi ambientali ed industriali, con la necessità da parte di biotecnologi, chimici ed ingegneri di individuare interventi preventivi e trattamenti adeguati. La valutazione dei rischi sanitari e ambientali associati allo sviluppo microbico in forma sessile e la conseguente risposta in termini di prevenzione e/o trattamento, deve essere ovviamente basata su una approfondita conoscenza dei vari aspetti del problema. Questo Workshop ha appunto lo scopo di informare e aggiornare sulle più recenti acquisizioni scientifiche in materia di biofilm microbici e fornire un'utile ed attesa occasione di dibattito ed interazione tra i vari gruppi di ricerca italiani che si stanno impegnando in questo importante settore scientifico-sanitario.

donelli@iss.it

## ISTISAN Congressi 05/C5





### Nei prossimi numeri:

La legionellosi in Italia; rapporto 2004  
SAFEFOODERA: un programma europeo  
per la sicurezza alimentare

### Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci  
Direttore Generale: Sergio Licheri

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39-0649901 fax. +39-0649387118

*a cura del Settore Attività Editoriali*