



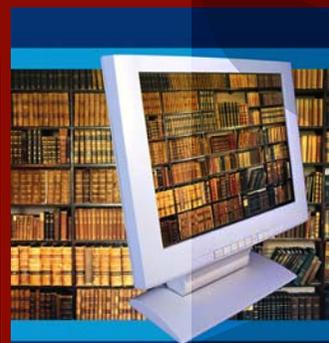
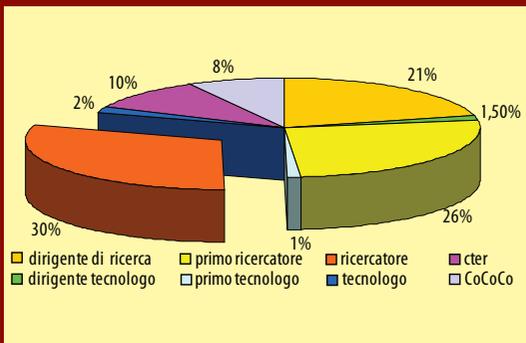
Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Qualità della vita del paziente

Letteratura scientifica ad accesso aperto

Valutazione dei cancerogeni genotossici



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

www.iss.it

Inserto **BEN**
Bollettino Epidemiologico Nazionale

Numero Speciale:
Piano nazionale di eliminazione del morbillo
e della rosolia congenita

SOMMARIO

Gli articoli

"Qualità della vita" del paziente: outcome per una migliore valutazione di strategie terapeutiche..... 3

Letteratura scientifica ad accesso aperto: esperienze ed aspettative dei ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità 7

L'approccio dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) per la valutazione dei cancerogeni genotossici 11

Le rubriche

Nello specchio della stampa 16

Visto... si stampi..... 18

Bollettino Epidemiologico Nazionale (Inserito BEN)

Numero Speciale: Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

Stato di avanzamento del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita i

Implementazione del Piano per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita in Toscana iii

Campagna nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita nell'ASL Napoli 4: primi risultati vi

La vaccinazione antirosolia in Italia: i risultati dello studio PASSI vii



L'Istituto Superiore di Sanità sta costituendo un archivio digitale istituzionale di pubblicazioni dei propri ricercatori

pag. 7



La qualità della vita delle persone con infezione da HIV è misurata da uno specifico questionario, l'ISSQoL

pag. 3



L'EFSA ha proposto di utilizzare il margine di esposizione (MOE) per la valutazione del rischio dei cancerogeni genotossici

pag. 11

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

- AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro HIV/AIDS
- 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 Concetta Carotenuto

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 2006

Numero chiuso in redazione il 28 aprile 2006

Stampa: Ditte Grafiche Chicca & C. snc
Tivoli (Roma)

Il Notiziario è liberamente accessibile online all'indirizzo

www.iss.it

"QUALITÀ DELLA VITA" DEL PAZIENTE: OUTCOME PER UNA MIGLIORE VALUTAZIONE DI STRATEGIE TERAPEUTICHE.

Seminario presso l'Istituto Superiore di Sanità

Maurizio Massella, Raffaella Bucciardini, Vincenzo Fragola
Dipartimento del Farmaco, ISS

RIASSUNTO - La qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) è un outcome "paziente-centrato", ossia basato sulla percezione soggettiva, da parte del paziente, del proprio stato di salute. Esso consente una descrizione dello stato di salute del paziente sulla base di valutazioni autoriportate. I criteri di assegnazione di un "valore" allo stato di salute, in funzione delle preferenze del paziente, definiscono invece il concetto farmacoeconomico di "utilità". La valutazione della HRQoL, ormai ampiamente riconosciuta come un necessario *end-point* per una corretta conoscenza dello stato di salute dell'individuo, generalmente è realizzata attraverso questionari rispondenti a tre requisiti psicometrici fondamentali: attendibilità, validità e responsività. Tra gli strumenti di indagine utilizzati per la misurazione della HRQoL delle persone con infezione da HIV, il questionario ISSQoL è quello di più recente costruzione. Il suo sviluppo è avvenuto nell'ambito di uno specifico progetto coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ad opera di un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da ricercatori esperti nel settore (ISS e non) e da persone con infezione da HIV.

Parole chiave: ISSQoL, qualità della vita, farmacoeconomia, HIV

SUMMARY - (*Patient's "Quality of Life": an essential outcome for a better evaluation of therapeutic interventions for both clinical and practical research*) - Health related quality of life (HRQoL) is a "patient-centred" outcome, based on the patient's subjective perception of his own health status, allowing the description of the patient's health status on the basis of self-reported evaluations. A "value" assignment to the health status according to the patient's preferences, may be considered as an economic evaluation. HRQoL evaluations are performed by means of specific questionnaires constructed and validated according to psychometric procedures, that are previously tested on the basis of their reliability, validity and responsiveness requirements. ISSQoL is a disease-specific questionnaire to evaluate HRQoL of persons with HIV infection. The ISSQoL project, coordinated by Istituto Superiore di Sanità, has been carried out by a working-group constituted by HIV researchers (multidisciplinary professional profiles) as well as HIV-infected persons.

Keywords: ISSQoL, Quality of Life, pharmacoeconomy, HIV

r.bucciardini@iss.it

Introduzione

La valutazione dell'efficacia di un farmaco si basa su misurazioni di outcome che si distinguono in medico-centrati e paziente-centrati. Il punto di vista del paziente, che esprime la percezione del proprio stato di salute, è necessario per la conoscenza complessiva di una strategia terapeutica.

La qualità della vita (QdV) è un concetto astratto che dipende da due macro-aree. La prima è strettamente correlata alla salute (Health Related Quality of Life-HRQoL), composta da tre principali dimensioni: benessere fisico, benessere mentale e funzione sociale; la seconda area è composta da dimensioni non direttamente correlate alla salute quali: personale-individuale, personale-sociale, ambiente naturale-sociale.

L'obiettivo del seminario "Qualità della vita del paziente: outcome necessario per una migliore valutazione di strategie terapeutiche in ambito sperimentale e nella pratica clinica", svoltosi il 14 dicembre 2005 presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), è stato quello di evidenziare come le valutazioni dell'HRQoL siano un outcome necessario nelle sperimentazioni scientifiche e nella pratica clinica. Le relazioni del seminario hanno fatto principalmente riferimento alla popolazione affetta da HIV.

Qualità della vita e terapia antiretrovirale

Uno dei primi studi più significativi sulla valutazione dell'HRQoL nei pazienti che assumevano la terapia antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV è stato pubblicato nel 1994(1). L'obiettivo dello studio era di valutare la HRQoL ►

nei pazienti asintomatici e con $CD4 < 500$, in terapia con la zidovudina o il placebo. I risultati dello studio hanno dimostrato una riduzione della qualità della vita nei pazienti in trattamento con la zidovudina, evidenziando come l'incremento della qualità della vita, associato ad una riduzione della progressione della malattia, sia equiparabile alla riduzione della qualità della vita dovuta agli effetti collaterali seri causati dalla zidovudina.

Un altro studio che ha fornito interessanti risultati, pubblicato nel 2000 (2), aveva come obiettivo la valutazione dell'HRQoL in due gruppi di pazienti in trattamento con AZT/ddI o con AZT/ddI/NVP. I risultati dello studio hanno dimostrato che la tripla combinazione è risultata superiore nei parametri virologici/immunologici ma non nella valutazione della qualità della vita. Dallo studio è quindi emerso che la valutazione della qualità della vita fornisce importanti informazioni sia al medico sia al paziente per una migliore e consapevole scelta terapeutica. Altri studi hanno dimostrato che la misurazione dell'HRQoL è significativamente predittiva di outcome quale, ad esempio, l'aderenza allo schema terapeutico. Da un lavoro pubblicato nel 2004 (3) si evince che le dimensioni dell'HRQoL sono strettamente associate ai livelli di aderenza alla terapia.

Nell'attuale contesto scientifico il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute ha assunto un ruolo fondamentale ed è indicato nelle linee guida internazionali (4) come uno degli obiettivi fondamentali della terapia antiretrovirale.

Concetti base per la misurazione della qualità della vita correlata alla salute

Le misurazioni dell'HRQoL sono effettuate mediante l'utilizzo di questionari con precisi requisiti psicometrici. Innanzitutto un questionario di valutazione della qualità della vita dovrebbe essere rispondente ai seguenti scopi: discriminativo, va-



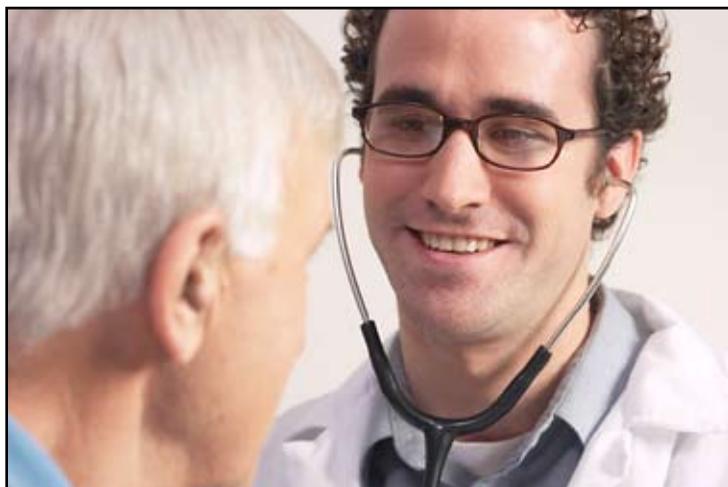
Logo "Quality of life"

lutativo e predittivo. Un questionario si definisce discriminativo quando è in grado di distinguere diversi livelli di qualità della vita all'interno di individui e gruppi; predittivo quando è in grado di distinguere diversi livelli di qualità della vita all'interno di gruppi noti; infine, si considera valutativo quando è in grado di catturare un cambiamento che si verifica in un individuo/i in un arco temporale.

I questionari di valutazione dell'HRQoL si distinguono in generici e specifici. Uno strumento generico può essere somministrato a popolazioni con diverse caratteristiche e patologie e permette di confrontare realtà diverse all'interno di un programma sanitario. Un questionario generico, nonostante la sua versatilità, ha lo svantaggio di non poter essere applicato a specifiche patologie. Uno strumento specifico è utilizzato per misurare la qualità della vita di specifiche popolazioni di pazienti affetti da una specifica malattia. La specificità dello strumento limita la sua versatilità.

I questionari sono strutturati in dimensioni (scale), ognuna delle quali è formata da domande (item) alle quali sono associate diverse tipologie di risposta (si/no, scala analogica, scala Likert). Il formato di risposta di tipo dicotomico "si/no" è molto pratico ma non coglie la gradualità di una risposta. La VAS (Visual Analogical Scale) è una misura continua che varia tra 0 e 100. Il punteggio 100 corrisponde al migliore stato di salute possibile, il punteggio 0 a quello peggiore. La VAS è una tipologia di risposta molto precisa nel valutare lo stato di salute e sensibile ai cambiamenti ma le modalità di compilazione possono risultare difficilmente interpretabili. La scala tipo Likert costituisce un buon compromesso tra precisione e semplicità d'uso. Ad ogni domanda sono associate almeno cinque risposte alternative (esempio: molto spesso, spesso, a volte, quasi mai, mai).

Secondo la teoria psicometrica uno strumento di misurazione deve essere valido, attendibile e responsivo (5). L'attendibilità è il grado in cui l'applicazione dello strumento ripetuta in tempi diversi e nelle stesse condizioni riproduce gli stessi risultati. La validità è il grado in cui lo strumento misura effettivamente la caratteristica che pretende di misurare. La responsività dello strumento riguarda la capacità del questionario di percepire un reale cambiamento del paziente in relazione alla progressione della malattia o alla terapia.



ISSQoL: un questionario specifico per l'infezione da HIV

La necessità di costruire un nuovo questionario di valutazione della qualità della vita per le persone che vivono con l'infezione da HIV nell'era HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace) è stata motivata dalle seguenti constatazioni: assenza in letteratura di questionari realizzati da un gruppo di lavoro multidisciplinare presente in tutte le fasi del progetto e comprendente persone HIV-positivo; necessità di elaborare un questionario che tenesse conto dei nuovi ed importanti cambiamenti nella vita delle persone HIV-positivo dopo l'introduzione dell'HAART quali: il miglioramento dello stato di salute dovuto ad una maggiore efficacia dei farmaci, il cambiamento dell'infezione verso una condizione di cronicità, l'insorgenza di nuovi effetti collaterali. Grazie alla riduzione della mortalità e allo spostamento dell'infezione verso una condizione di cronicità, la persona con infezione da HIV ha una vita sociale più intensa, pone maggiore attenzione verso la vita sessuale, pianifica progetti a lungo termine ed ha un maggiore desiderio di maternità/paternità. Dall'altra parte la necessità di assumere farmaci per tutta la vita comporta che il paziente debba imparare a convivere con gli effetti collaterali che limitano la propria qualità della vita in maniera significativa. Un esempio è rappresentato dalla lipodistrofia, che induce un cambiamento nell'aspetto fisico a causa dell'abnorme accumulo o deplezione di tessuto adiposo in particolari distretti corporei.

L'ISSQoL è un nuovo questionario autosomministrato, aggiornato e completo, strutturato per dimensioni, utilizzabile sia nella pratica clinica che nella ricerca. L'elaborazione del questionario è stata coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nell'ambito delle attività di ricerca del Dipartimento del Farmaco, e realizzata nel periodo 2001-2004. La caratteristica principale del questionario è quella di essere stato costruito da un gruppo di lavoro eterogeneo sia per provenienza (distribuito all'inter-

no del territorio nazionale) che per competenza scientifica (ricercatori ISS, ricercatori esterni, persone HIV-positivo appartenenti ad associazioni impegnate nella lotta all'AIDS).

Nella prima fase (2001/2002) è stata realizzata una prima stesura del questionario attraverso la seguente metodologia: accurata revisione della letteratura relativa alle definizioni della QdV nei questionari già esistenti, riunioni mensili del gruppo di lavoro, pre-test dello strumento, articolato in due fasi successive, ognuna attraverso interviste condotte su scala nazionale ad un campione di circa 100 persone HIV-sieropositive selezionate secondo precisi criteri. Questa prima fase di lavoro ha permesso di elaborare la prima stesura del questionario.

Nella seconda fase (2003-2004) è stata effettuata l'analisi di validazione del questionario, la cui attendibilità e affidabilità è stata verificata mediante la somministrazione del questionario ad un'ampia popolazione HIV-sieropositiva su tutto il territorio nazionale. La stesura definitiva del questionario ISSQoL ha rappresentato il completamento della seconda fase di lavoro. Un'ulteriore fase di lavoro sta proseguendo con l'obiettivo di verificare la responsabilità del questionario.

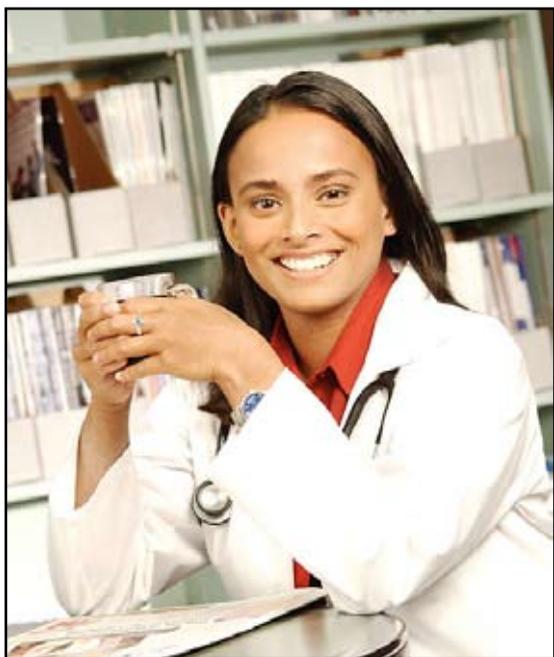
L'ISSQoL è costituito da due sezioni: una sezione di 15 scale esplorate attraverso 62 item, distinte in 9 domini principali e 6 aree aggiuntive; una sezione relativa ai sintomi. I domini principali sono "Soddisfazione nella QdV", "Benessere fisico", "Benessere di ruolo", "Funzione sociale", "Depressione e ansia", "Energia e vitalità", "Disagio legato alla malattia", "Funzione cognitiva", "Vita ses- ►

suale". Le altre sei aree addizionali che influiscono e/o riflettono un miglioramento o peggioramento della qualità della vita sono "Supporto sociale", "Rapporto con il l'èquipe curante", "Impatto del trattamento", "Cambiamenti nell'aspetto fisico", "Progettualità", "Maternità/Paternità". Il questionario ISSQoL è attualmente in fase di traduzione e validazione in Europa e negli Stati Uniti.

Qualità della vita legata allo stato di salute in farmacoeconomia

Gli strumenti che misurano la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) sono costruiti in base a due differenti approcci: la misura dello stato di salute (descrizione) e la misura dell'utilità (valutazione del proprio stato di salute). Nel primo caso descrivono il benessere della persona in uno o più domini e si possono usare come misure di outcome nei trial clinici o per monitorare la salute di una popolazione; nel secondo caso valutano la preferenza per uno stato di salute e possono essere usati nell'ambito della farmacoeconomia.

Nell'ambito del *decision-making*, per valutare l'efficacia di un intervento sanitario è necessario tenere conto di due dimensioni della salute: la lunghezza della vita e la qualità della vita, intesa come misura di utilità che esprime il valore attribuito da una persona al proprio stato di salute. Questi due aspetti possono essere misurati tramite un singo-



lo indice: il QALY (Quality Adjusted Life Years). Esistono varie tecniche dirette per calcolare l'utilità misurata dal QALY quali ad esempio VAS, *standard gamble* e *time trade off*. Queste tecniche sono difficili da applicare e metodologicamente complicate. Per ovviare a questo problema, nella maggior parte dei casi, la valutazione del proprio stato di salute viene ottenuta tramite il questionario EuroQol (6). Tale strumento è composto da 5 dimensioni (mobilità, cura personale, attività abituali, dolore fisico, depressione) ognuna delle quali esprime tre diversi stadi di salute. Dai valori ottenuti dalla somministrazione del questionario è possibile ottenere le cosiddette tariffe sociali che vengono impiegate come indici di utilità per il computo del QALY. Le tariffe sociali disponibili sono tuttavia limitate alla popolazione anglo-sassone e a quella catalana, mentre a tutt'oggi non sono disponibili le tariffe sociali relative alla popolazione italiana. Le varie metodologie enunciate sono oggetto di ricerca e molto deve essere fatto per promuovere l'uso di tali strumenti di misurazione sia in ambito sperimentale sia nella pratica clinica. ■

Riferimenti bibliografici

1. Lenderking WR, Gelber RD, Cotton DJ, Cole BF, Goldhirsch A, Volberding PA, Testa MA. Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1994; 330(11):738-43
2. Bucciardini R, Wu AW, Floridia M, Fragola V, Ricciardulli D, Tomino C, Weimer LE, Pirillo MF, Mirra M, Marzi M, Giannini G, Galluzzo CM, Andreotti M, Massella M, Vella S. Istituto Superiore di Sanità 047 Study. Quality of life outcomes of combination zidovudine-didanosine-nevirapine and zidovudine-didanosine for antiretroviral-naïve advanced HIV-infected patients. *AIDS* 2000;14(16):2567-74.
3. Carballo E, Cadarso-Suarez C, Carrera I, Fraga J, de la Fuente J, Ocampo A, Ojea R, Prieto A. Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Qual Life Res.* 2004;13:587-99.
4. US Department of Health and Human Services. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.* DHHS 2005. Available from <http://www.aidsinfo.nih.gov/>
5. Nunnally JO. *Psychometric Theory.* New York, NJ: McGraw-Hill; 1978.
6. Brooks R with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health policy* 1996; 37:53-72

LETTERATURA SCIENTIFICA AD ACCESSO APERTO: ESPERIENZE E ASPETTATIVE DEI RICERCATORI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Elisabetta Poltronieri¹, Cristina Morciano¹, Tarcisio Niglio²,
Albina Rumeo¹, Cinzia Sellitri², Renata Solimini³

¹Settore Attività Editoriali, ISS

²Settore Informatica, ISS

³Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

RIASSUNTO - L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in parallelo ad altre importanti istituzioni di ricerca di vari paesi, si è attivato per diffondere i principi della comunicazione scientifica in open access (OA) presso la propria comunità di ricerca. Sulla base dei risultati di un questionario distribuito internamente, che ha rilevato una discreta consapevolezza dei vantaggi legati alla pubblicazione ad accesso aperto, l'ISS sta costituendo un archivio digitale istituzionale delle pubblicazioni prodotte dai propri ricercatori. L'archivio, concepito in adesione agli standard OA, è destinato ad accogliere lavori *peer-reviewed* depositati dagli autori.

Parole chiave: pubblicazioni, basi di dati, politiche editoriali, questionari

SUMMARY - (*Open Access scientific communication: researchers' experiences and perspectives at the Italian National Institute of Health*) - A brief overview of Open Access (OA) publishing principles and initiatives for distributing research material has been outlined. Like other leader research institutions, the Istituto Superiore di Sanità (ISS, Italian National Institute of Health) is implementing a policy on enhancing public access paradigm within the internal research community. The results of a questionnaire on practices and expectations for publishing and distributing research materials, administered to ISS in 2005, revealed increasing OA initiatives awareness and researchers' positive attitudes toward the setting-up of a digital archive (institutional repository) containing peer-reviewed articles.

Keywords: publications, databases, editorial policies, questionnaires

elisabetta.poltronieri@iss.it

L'editoria scientifica ad accesso aperto, attuata attraverso il canale dei periodici open access (OA) e il modello del deposito negli archivi digitali istituzionali è divenuta ormai un riferimento costante, alternativo al circuito tradizionale della pubblicazione su riviste commerciali.

Si tratta di un sistema editoriale innovativo che nel preservare i valori fondamentali della comunicazione scientifica - libera diffusione dei risultati della ricerca e riconoscimento della paternità intellettuale su di essi - rivendica una "vasta, capillare, accessibile ricezione dei risultati della ricerca 'consolidata' attraverso la sua diffusione gratuita o a prezzi equi" (1).

I grandi editori commerciali del segmento STM (Scientific, technical & medical publishers) hanno elaborato politiche interne che rivelano la maggiore o minore adesione al nuovo modello di comunicazione in OA. Tali politiche regolano i rapporti tra autori ed editori relativamente a vincoli e condizioni sottesi alla pubblicazione ad accesso libero (2).

Per l'area biomedica la logica della libera fruizione

delle risorse frutto della ricerca è sostenuta con vigore dalla Dichiarazione di Bethesda del 2003 che, riconoscendo l'attività di pubblicazione come elemento essenziale del processo di ricerca, ha indicato come realizzare operativamente una rapida transizione verso le politiche dell'accesso aperto (3).

Una concreta realizzazione degli obiettivi OA è rappresentata dall'iniziativa dei National Institutes of Health (NIH) che invita i propri ricercatori a depositare i contributi scientifici nell'archivio digitale ad accesso libero PubMed Central (4).

I centri di elaborazione della conoscenza scientifica (istituzioni di ricerca e università) stanno dunque progressivamente assumendo il ruolo di strutture cardine del processo di liberalizzazione dei contenuti della ricerca e dimostrano di agire in adesione alla filosofia dell'accesso aperto attraverso due principali linee d'azione: la pubblicazione su periodici OA e la costituzione di archivi digitali istituzionali o tematici (5) che, grazie all'impiego di formati di metadati, assicurano la condivisione in rete di estese collezioni di materiale di ricerca (6).

Metodi

Azioni "OA oriented" dell'ISS

L'ISS ha promosso la logica dell'accesso aperto firmando, il 27 febbraio 2006, il documento di adesione alla "Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities" già siglata da un numero crescente di istituzioni accademiche e di ricerca, italiane ed estere (7).

Per sensibilizzare la comunità scientifica interna sulle tematiche OA, sono state adottate due strategie complementari: l'una diretta ad indirizzare i ricercatori verso la scelta di periodici OA, promuovendo i vantaggi della pubblicazione sulle riviste editate da BioMed Central (8), cui l'Istituto è abbonato dal 2005, l'altra volta a fondare le premesse per costituire un archivio digitale istituzionale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS, in cui attuare l'auto-archiviazione dei contributi scientifici *peer-reviewed* sottomessi alle riviste tradizionali (9).

Analogamente ad alcuni studi condotti per analizzare l'evoluzione della comunicazione scientifica in atto (10,11), l'ISS ha avviato un'indagine conoscitiva volta ad acquisire informazioni sui comportamenti legati alla produzione dei lavori scientifici e a raccogliere opinioni in merito al progetto di costituire in ISS un archivio digitale delle pubblicazioni.

Risultati

Profilo dei rispondenti al questionario sulle pratiche editoriali in ISS

Tra novembre e dicembre 2005 il personale dell'ISS è stato chiamato a rispondere a un questionario attraverso un'applicazione informatica. I rispondenti sono stati 201(10%) su 2010 unità di personale di ruolo e non di ruolo (censite dall'Ufficio matricola dell'ISS alla data del 16/12/2005).

Con riferimento alla distribuzione per qualifica dei rispondenti, la maggiore adesione si è registrata

per i profili di Ricercatore, Primo Ricercatore e Dirigente di ricerca (77%), mentre il numero degli appartenenti ad altre qualifiche si è attestato ad un valore pari o al di sotto del 10% (Figura 1).

Riguardo alla produzione letteraria dei rispondenti, è stato elaborato il numero di articoli su rivista prodotti nel 2004, fatti pervenire al Settore Attività Editoriali dell'ISS e registrati nella base dati bibliografica utilizzata per la rendicontazione annuale delle attività dell'Istituto. Su un totale di 804 lavori, 517 (61%) sono risultati all'attivo delle fasce più consistenti di rispondenti (rispettivamente: 128 attribuiti a Ricercatori, 185 a Primi ricercatori e 204 a Dirigenti di ricerca).

Infine, nel valutare la distribuzione per anzianità di servizio, è emerso che la fascia più cospicua dei rispondenti è quella compresa tra 0 e 5 anni (29%) che, stratificata per età anagrafica, identifica prevalentemente il personale ISS compreso tra i 25 e i 45 anni.

Procedure di pubblicazione

Obiettivo del questionario è stato anche quello di studiare il comportamento dei rispondenti in merito alla loro attività di pubblicazione. A questo proposito, sono

stati analizzati due aspetti critici legati al modello tradizionale di editoria scientifica: la valutazione dell'Impact Factor (IF) quale criterio di selezione delle riviste sulle quali pubblicare e la questione dei diritti connessi alla proprietà intellettuale degli articoli pubblicati.

Alla domanda "In relazione all'Impact Factor di una rivista, come ti regoli, in genere, ai fini di pubblicare?", la quota maggiore dei rispondenti (58%) considera come fattore determinante nel giudizio di qualità di una rivista l'IF relativo all'area disciplinare di appartenenza e non l'IF assoluto, mentre il 30% dei rispondenti si è dichiarato propenso a pubblicare su periodici che ritiene qualificati, indipendentemente dal loro valore, anche modesto, di IF (Figura 2). Rispetto al quesito "In relazione alla questione del copyright come ti re-

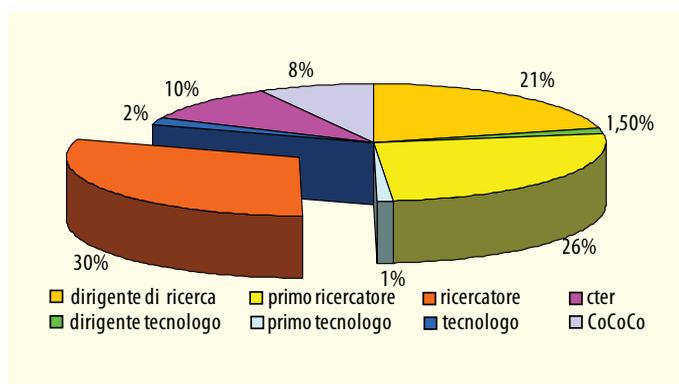


Figura 1 - Profilo dei rispondenti al questionario: distribuzione per qualifica

goli?», la maggior parte dei rispondenti (56%) ha dichiarato di sottoscrivere senza problemi il modulo di cessione del copyright predisposto dalle riviste, richiesto come condizione contrattuale per la pubblicazione dei lavori. Di contro, solo il 20% dei rispondenti ha affermato di sottoscrivere con riluttanza i diritti (Figura 3).

Consapevolezza del movimento Open Access

In relazione alla conoscenza del movimento OA, il 62 % dei rispondenti ha dichiarato di essere al corrente dei principi che sono alla base dell'OA, contro un 38% che invece si è dichiarato ignaro delle implicazioni connesse all'accesso aperto.

Coloro che hanno affermato di utilizzare liberamente documenti accessibili in rete sono stati circa l'83%. Riguardo la pratica di depositare i propri lavori in Internet (articoli, lavori diversi dagli articoli scientifici, materiale didattico), si è rilevato che il 40% dei rispondenti ha messo a disposizione i propri articoli per la diffusione in rete, mentre il 37% ha dichiarato di non aver mai diffuso nessun tipo di materiale in rete.

Costituzione di un archivio digitale aperto

Al progetto di costituire un archivio digitale ad accesso aperto in ISS, è risultata favorevole la stragrande maggioranza dei rispondenti (99%). Rispetto alle tipologie di materiale da depositare, prevale, con il 96%, la scelta di articoli già pubblicati, nel rispetto della normativa sul copyright, mentre il 50% dei rispondenti dichiara di essere propenso a archiviare lavori in corso di stampa. L'opzione di depositare in archivio lavori ancora da pubblicare - in attesa del vaglio dei revisori, oppure da pubblicare a condizione che siano apportate le correzioni indicate dai revisori - è stata selezionata, nel primo caso, dall'8% dei rispondenti e, nel secondo caso, dal 12%. Quanto ai lavori non accettati per la pubblicazione per vari motivi, i favorevoli al deposito in archivio sono risultati il 16%. Infine, coloro che hanno espresso il proprio consenso al deposito di materiale didattico sono stati pari al 67%. Il più ampio numero dei rispondenti (54%) condiziona la sua disponibilità a depositare i propri lavori nell'archivio ad accesso aperto alla definizione di una policy istituzionale a riguardo. Un dato consistente è quello riferito al- ▶

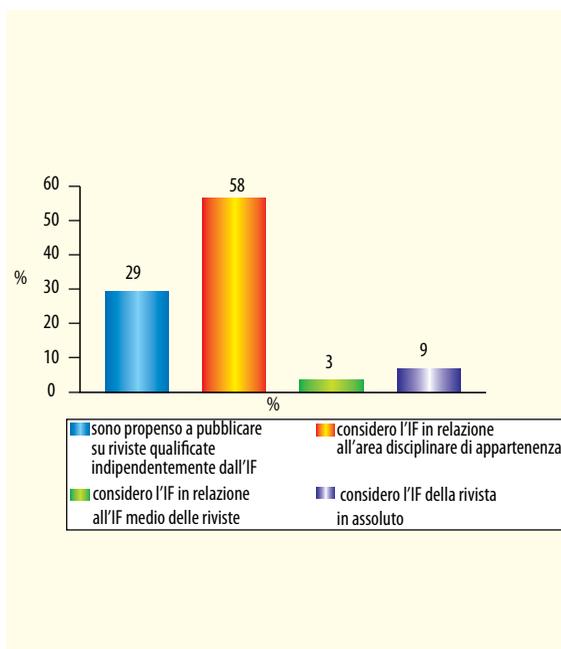


Figura 2 - Atteggiamento dei rispondenti al questionario in relazione all'IF delle riviste sulle quali pubblicare

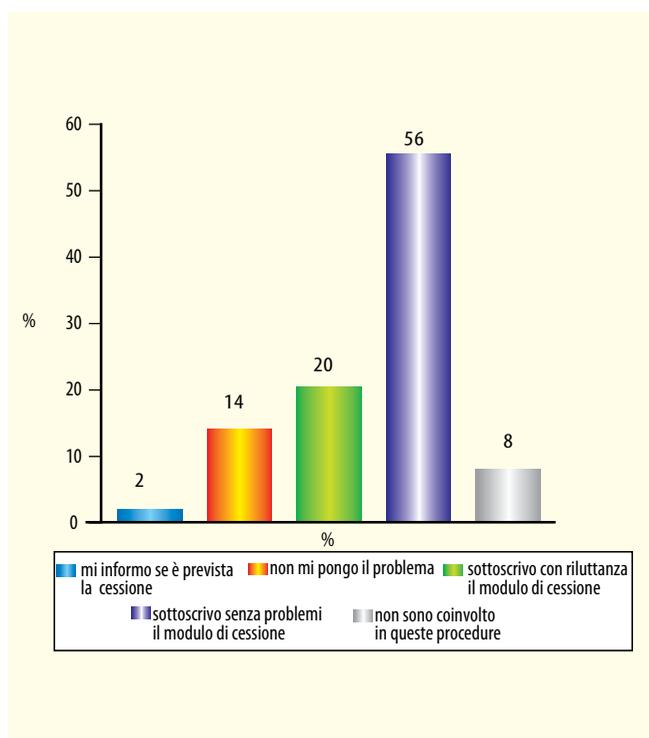


Figura 3 - Atteggiamento dei rispondenti al questionario in relazione alla cessione del copyright

la percentuale di coloro che non pongono alcuna condizione di accesso e di uso dei materiali residenti in Internet (49%).

Quanto ai vantaggi offerti da un archivio istituzionale, si è manifestata un'ampia sensibilità dei rispondenti (67%) all'opportunità di rendere disponibili liberamente in rete, senza barriere tecniche o restrizioni di copyright, i risultati della ricerca, favorendone in tal modo la massima diffusione.

Conclusioni

La comunità dei ricercatori ISS conferma gli obiettivi di visibilità e impatto dei risultati della ricerca quali elementi prioritari per la diffusione della conoscenza scientifica e intende orientarsi verso una graduale consapevolezza dei nuovi modelli di comunicazione connessi alla logica dell'accesso aperto alla letteratura di ricerca.

In risposta a un sondaggio sulle esperienze di pubblicazione e sulle aspettative maturate nei confronti del paradigma open access, il personale dell'Istituto ha ribadito la centralità di alcune tematiche come la valutazione dell'IF delle riviste sulle quali pubblicare e l'urgenza di diffondere tempestivamente la letteratura prodotta. Si è evidenziato inoltre che occorrerà rafforzare l'informazione sulla necessità per gli autori di mantenere la più ampia disponibilità dei diritti di utilizzazione dei propri lavori, in modo da superare le barriere giuridiche ed economiche che ne ostacolano la diffusione.

Quanto alla correlazione tra fasce di rispondenti al questionario e entità delle pubblicazioni (articoli su rivista) al loro attivo, si è riscontrato che, pur con una stima circoscritta al 2004, il personale ISS che in misura più consistente ha partecipato all'indagine (personale di ricerca articolato nei tre livelli) è risultato anche titolare del più alto numero di lavori registrati nell'anagrafica delle pubblicazioni dell'Ente. Questo dato conferma il più elevato grado di coinvolgimento da parte di un determinato profilo di personale nella produzione di letteratura scientifica e spiega la sua maggiore sensibilità verso tematiche che implicano una effettiva innovazione nei modelli di diffusione dei risultati della ricerca.

I dati raccolti hanno dimostrato inoltre che i ricercatori sono più attivi come fruitori di materiale di ricerca in rete che come autori favorevoli a depositare liberamente i propri lavori in Internet.

In relazione agli anni di servizio in Istituto e alla classe di età, è interessante considerare che i rispondenti al sondaggio si identificano prevalentemente con il personale, di ruolo e non, attivo in ISS da pochi anni (massimo 5), di età non superiore a 45 anni.

L'attività di sensibilizzazione sulle prospettive dell'editoria ad accesso aperto nei confronti della comunità scientifica ISS dovrà puntare, infine, proprio sull'iniziativa di queste fasce di personale più consapevoli e interessate alle prospettive dell'accesso aperto, allo scopo di moltiplicare nella comunità interna l'adesione ai nuovi modelli di pubblicazione. ■

Riferimenti bibliografici

1. Vitiello G. La comunicazione scientifica e il suo mercato. *Biblioteche oggi* 2003; 5:37-57.
2. Publisher copyright policies & self-archiving: the SHERPA/ROMEO list. Disponibile da: <http://www.sherpa.ac.uk/romeo.php>.
3. Bethesda Statement on Open Access Publishing 2003. Disponibile da: <http://www.earlham.edu/~peters/fos/bethesda.htm>
4. National Institutes of Health. Policy on Enhancing Public Access to Archived Publications Resulting from NIH-Funded Research. Disponibile da: <http://publicaccess.nih.gov/>
5. OpenDOAR, Directory of open access repositories. Available at: <http://www.openoar.org/>
6. Open Archive Initiative. Frequently Asked questions (FAQ). Disponibile da: <http://www.openarchives.org/documents/FAQ.html>
7. Berlin Declaration on Open Access Access to Knowledge in the Sciences and Humanities. Disponibile da: <http://www.zim.mpg.de/openaccess-berlin/berlindeclaration.html>
8. BioMed Central. Disponibile in: <http://www.biomedcentral.com>
9. Swan A, Brown S. *Open access self-archiving: an author study*. UK: Joint Information System Committee (JISC); 2005. Disponibile da: <http://eprints.ecs.soton.ac.uk/10999/>
10. Pelizzari E. Academic staff use, perception and expectations about Open-access archives. A survey of social science sector at Brescia university. 2003. http://eprints.rclis.org/archive/00000737/01/Academic_staff_perception_about_Open_archives.htm
11. Swan A, Brown S. *JISC/OSI Journal authors survey. Report*. Key Perspectives:Truro (UK); 2004. Disponibile da: <http://cogprints.org/4125/01/JISCOReport1.pdf>



Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

Nel 2005, la 55^a sessione della Commissione Regionale Europea dell'OMS ha approvato la risoluzione per raggiungere l'eliminazione del morbillo e della rosolia entro il 2010, attraverso il miglioramento dei programmi nazionali di vaccinazione (1). In tale risoluzione, viene richiesto agli Stati Membri di garantire che tutti i bambini, adolescenti e donne in età fertile possano accedere a servizi vaccinali di elevata qualità, e di assicurare che la sorveglianza sia adeguata a monitorare il raggiungimento ed il mantenimento del target di eliminazione. I progressi in tal senso verranno valutati dalla 58^a Commissione Regionale, nel 2008. Il Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita si inserisce perfettamente in questa cornice, perché delinea le azioni per raggiungere il target europeo e costituisce uno strumento per migliorare la qualità del sistema vaccinale *in toto*. Parte fondante del Piano, infatti, è la valutazione delle vaccinazioni eseguite, delle segnalazioni di eventi avversi e dell'andamento delle malattie prevenibili, che oggi riguardano morbillo e rosolia ma potranno riguardare in futuro altri vaccini. Questo numero del BEN è perciò dedicato al monitoraggio dello stato di avanzamento del Piano, a livello nazionale, regionale e di ASL. Infatti, così come la stesura del Piano è avvenuta in modo congiunto tra le diverse istituzioni e associazioni scientifiche e professionali, anche la valutazione dei progressi compiuti deve, per essere efficace, verificarsi a tutti i livelli territoriali e con la collaborazione di diverse competenze.

Stefania Salmaso

Direttore del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

Riferimenti bibliografici

1. WHO Regional Committee for Europe. Regional Committee Resolutions. Strengthening national immunization systems through measles and rubella elimination and prevention of congenital rubella infection in WHO's European Region. EUR/RC55/R7, 2005 (http://www.who.dk/eprise/main/WHO/AboutWHO/Governance/resolutions/2005/20050920_3).

STATO DI AVANZAMENTO DEL PIANO NAZIONALE DI ELIMINAZIONE DEL MORBILLO E DELLA ROSOLIA CONGENITA

Marta Ciofi degli Atti¹, Antonio Ferro², Elisabetta Franco³, Gualtiero Grilli⁴, Alfredo Guarino⁵, Stefania Iannazzo⁶, Anna Pavan⁷, Renato Pizzuti⁸, Maria Grazia Pompa⁶, e il Gruppo interregionale malattie infettive e vaccinazioni*

¹Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS, Roma

²Servizio Sanità Pubblica, Regione Veneto

³Università degli Studi Tor Vergata, Roma

⁴Servizio Sanità Pubblica, Regione Marche

⁵Università degli Studi Federico II, Napoli

⁶Direzione Generale della Prevenzione, Ministero della Salute, Roma

⁷Direzione Regionale Sanità, Regione Lombardia

⁸Osservatorio Epidemiologico Regionale, Regione Campania

Il Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita, approvato nel 2003, prevede come azioni strategiche il miglioramento delle coperture vaccinali per morbillo, parotite e rosolia (MPR) entro i due anni di età, il recupero dei bambini e ragazzi più grandi non vaccinati in precedenza, e la vaccinazione routinaria con la seconda dose di MPR (1). Una particolare attenzione viene inoltre rivolta al miglioramento della sorveglianza delle malattie prevenibili, ed alla vaccinazione delle donne in età fertile per la prevenzione della rosolia congenita.

In questo articolo viene quindi illustrato lo stato di avanzamento del

Piano, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione, che per quanto concerne l'andamento delle malattie prevenibili.

Coperture vaccinali per una dose di MPR entro i due anni di età

Gli obiettivi intermedi del Piano, relativamente alle coperture vaccinali per una dose di MPR entro i due anni di età, prevedevano di raggiungere, sia a livello nazionale che in ogni regione, una copertura dell'85% entro il 2004, e del 90% entro il 2005.

Per l'anno 2004, i dati rou-

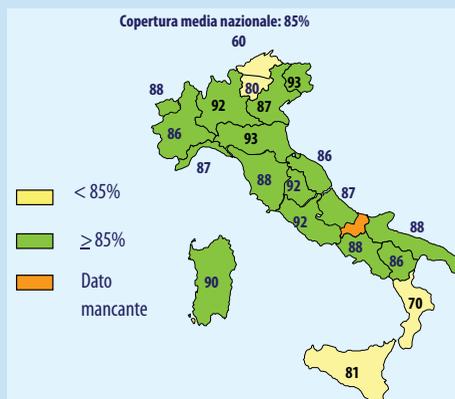


Figura 1 - Copertura vaccinale per una dose di MPR entro i due anni di età; Italia 2004 (Fonte: Sistema di rilevazione routinario; Ministero della Salute)

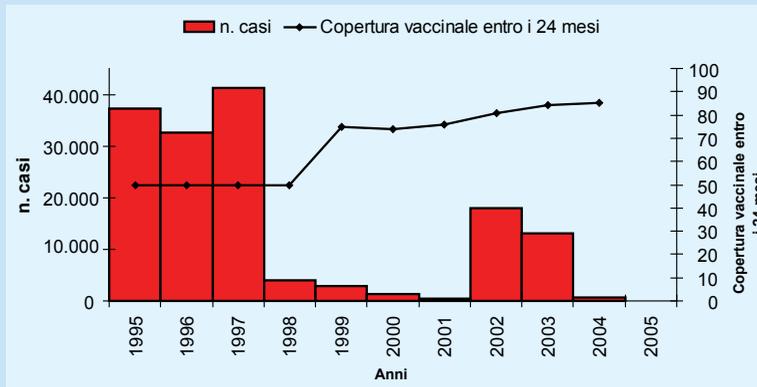


Figura 2 - Andamento del morbillo in Italia, 1995-2005

(Fonte: Casi: notifiche obbligatorie; Copertura vaccinale: sistema di valutazione routinario)

tinari mostrano una media nazionale dell'85% (range: 60-93%) (Figura 1). In particolare, 16 regioni hanno raggiunto coperture > 85%, 6 di queste con coperture ≥ 90%. I dati relativi al 2005 sono in fase di raccolta; al 10 aprile 2006, le coperture vaccinali erano disponibili per 5 regioni, con stime dell'85-92%.

Campagna straordinaria rivolta ai bambini in età scolare

La campagna straordinaria prevedeva nel 2004 la vaccinazione delle coorti di nascita 1993-97, e nel 2005 delle coorti 1991-92.

Le attività straordinarie di vaccinazione sono state finora avviate in 18 regioni. I dati relativi alle coorti di nascita 1993-97 sono disponibili per 16 di queste ultime, dove i bambini target della vaccinazione erano 1.472.885, ed è stato valutato il loro stato vaccinale prima e dopo le attività di recupero. In media, la copertura vaccinale per la prima dose è aumentata dal 72% all'83%, mentre quella per la seconda dose è passata dall'11% al 46%.

Al 10 aprile 2006, i dati di copertura relativi ai ragazzi delle scuole medie (coorti 1991-92), erano invece disponibili per 4 regioni, dove le coperture vaccinali raggiunte per prima e seconda dose erano rispettivamente del 33-93%, e 14-63%.

Sorveglianza del morbillo e della rosolia post-natale

Dall'analisi delle notifiche obbligatorie, emerge che i casi di morbillo segnalati sono stati 686 nel 2004, e 108 nel 2005 (dati provvisori). Il numero di casi notificati è quindi in netta diminuzione, ed ha toccato nel 2005 il minimo storico (Figura 2). Nei due anni considerati, i casi nella fascia di età 0-14 sono stati rispettivamente 557 e 72, pari all'81% e 67% del totale. In questa fascia di età, le incidenze stimate in base alle notifiche sono di 7 ed 1/100.000 abitanti.

I risultati della rete sentinella SPES confermano la diminuzione di incidenza, che nei bambini fino a 14 anni è stata di 61/100.000 nel 2004 e 4/100.000 nel 2005. Va tuttavia notato che nel 2005 sono stati segnalati solo 9 casi, su una popolazione media di 205.000 bambini in sorveglianza.

La stima di incidenza è quindi basata su un numero di osservazioni molto modesto, e va interpretata con cautela.

Anche i casi di rosolia sono in diminuzione, con 461 notifiche nel 2004 e 139 nel 2005. Oltre il 70% di questi casi si è verificato nei bambini tra 0 e 14 anni (rispettivamente, 325 e 107 casi, pari ad incidenze di 4 ed 1/100.000). I dati SPES mostrano incidenze di 29 e 10 casi per 100.000 bambini in sorveglianza.

Sorveglianza della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita

Dal 1° gennaio 2005 è stata introdotta la notifica obbligatoria della sindrome/infezione da rosolia congenita e della rosolia in gravidanza. Una circolare esplicativa è stata pubblicata nell'agosto 2005 (2).

Al 31 dicembre 2005, i risultati preliminari mostravano 7 segnalazioni di sospetta rosolia in gravidanza, che sono stati tutti valutati con indagini di laboratorio nello stesso centro di terzo livello. Nessuna delle gestanti era stata vaccinata; dei 7 casi sospetti, due sono stati confermati. Si trattava di due gestanti straniere, entrambe con manifestazione cliniche (esantema e febbre) verificatesi rispettivamente alla 4^a e 9^a settimana di gestazione; una delle due donne aveva acquisito l'infezione in Perù. Entrambe le donne hanno proseguito la gravidanza, effettuando diagnosi prenatale che ha permesso di confermare l'infezione fetale in un caso e di escluderla nell'altro. L'infezione congenita è stata confermata nel neonato con diagnosi prenatale positiva, che presentava ipoacusia. Le cinque gestanti in cui l'infezione è stata esclusa avevano presentato positività delle IgM specifiche, ma senza sintomi clinici suggestivi di rosolia o anamnesi di esposizione ad un caso. In questi casi la positività delle IgM rappresentava un falso positivo oppure una persistenza degli anticorpi da pregressa infezione. Va notato che una delle 5 donne con infezione non confermata ha interrotto la gravidanza entro la 12^a settimana.

Conclusioni

Dai dati disponibili emerge che per il 2004 gli obiettivi di copertura vaccinale per la prima dose di MPR sono stati raggiunti a livello nazionale e nella maggioranza delle regioni, grazie all'elevato coinvolgimento delle autorità sanitarie regionali e degli operatori delle ASL e del territorio. Resta tuttavia da valutare l'andamento delle coperture vaccinali nel 2005; nessuna regione infatti ha raggiunto la soglia del 95%, ed è presumibile che all'aumentare delle coperture vaccinali diventi sempre più difficile migliorare l'adesione alla vaccinazione.

Per quanto riguarda la campagna rivolta ai bambini in età scolare, la copertura vaccinale media per una dose ha superato l'80%, e quella per la seconda dose ha raggiunto il 46%. Va però notato che questi dati non sono ancora completi, perché mancano le

(*) R. Cassiani - Regione Abruzzo; F. Locuratolo - Regione Basilicata; G. Morosetti - Provincia Autonoma Bolzano; R. Curia, A. Zaccone - Regione Calabria; R. Pizzuti - Regione Campania; L. Grandori, B. Borini - Regione Emilia-Romagna; G. Rocco - Regione Friuli-Venezia Giulia; F. Curtale - Regione Lazio; R. Gasparini - Regione Liguria; L. Macchi, A. Pavan - Regione Lombardia; G. Grilli - Regione Marche; R. Patriarchi, L.A. D'Alò - Regione Molise; A. Barale - Regione Piemonte; R. Prato, C. Germinario - Regione Puglia; G. Rossi - Regione Sardegna; S. Ciriminna - Regione Sicilia; E. Balocchini - Regione Toscana; V. Carraro - Provincia Autonoma Trento; A. Tosti, G. Guaitini - Regione Umbria; L. Sudano - Regione Valle d'Aosta; A. Ferro, S. Milani - Regione Veneto.

informazioni relative ad alcune regioni o ASL. La percentuale di bambini vaccinati è stata inoltre maggiore per la seconda dose rispetto alla prima, a testimonianza del fatto che è più difficile raggiungere chi non è mai stato vaccinato. Infine, i dati relativi ai ragazzi nati nel 1991-92 sono largamente incompleti, né sono disponibili dati di copertura sulla somministrazione di routine della seconda dose. Sarà quindi importante valutare con appropriate indagini anche questi indicatori.

I dati di sorveglianza mostrano come l'incidenza di morbillo e rosolia sia ai minimi storici. Tale diminuzione è attribuibile sia all'incremento delle coperture vaccinali, che al periodo post-epidemico.

Per quanto riguarda la rosolia, inoltre, l'introduzione della notifica di rosolia congenita e rosolia in gravidanza costituisce uno strumento indispensabile per valutare la quota di casi prevenibili e l'impatto delle stra-

tegie di prevenzione. Le attività rivolte alla prevenzione della rosolia congenita costituiscono infatti la priorità per il 2006. Ogni opportunità deve essere sfruttata per vaccinare le donne in età fertile suscettibili. Una particolare attenzione, inoltre, deve essere rivolta alle donne straniere, in particolare a quelle provenienti da nazioni che non hanno un programma vaccinale contro la rosolia. Infine, i risultati della sorveglianza raccolti finora sottolineano come la diagnosi di infezione acuta da rosolia in gravidanza non debba mai basarsi esclusivamente sulla presenza di anticorpi IgM specifici (3), confermando come la ricerca delle IgM anti rosolia in gravidanza non debba essere eseguita di routine, ma solo in caso di manifestazioni cliniche o esposizione ad un caso di rosolia (4).

Riferimenti bibliografici

1. Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, Regioni e le province autonome di Trento e Bolza-

no. Accordo sul Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. *Gazzetta Ufficiale* n. 297 del 23 dicembre 2003-Suppl. Ordinario n.195.

2. Ministero della Salute. Circolare 5 agosto 2005, n. 2. Notifica obbligatoria della infezione da rosolia in gravidanza e della sindrome/infezione da rosolia congenita. *Gazzetta Ufficiale* n. 211 del 10 settembre 2005.
3. Best JM, O'Shea S, Tipples G *et al.* Interpretation of rubella serology in pregnancy-pitfalls and problems. *BMJ* 2002; 325:147-8. (<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/325/7356/147>).
4. Morgan-Capner P, Crowcroft NS, and PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis Public Health* 2002; 5(1):59-71.

IMPLEMENTAZIONE DEL PIANO PER L'ELIMINAZIONE DEL MORBILLO E DELLA ROSOLIA CONGENITA IN TOSCANA: PROGRESSI VERSO LA SECONDA FASE DI CONTROLLO DELL'INFEZIONE

Angela Bechini¹, Giovanna Pesavento¹, Sara Boccalini¹, Emilia Tiscione¹, Emanuela Balocchini², Grazia Graziani², Lucia Pecori², Maria Grazia Santini³, Chiara Azzari⁴, Marta Peruzzi⁴, Francesco Mannelli⁴, Alberto Tomasi⁵, Emanuele Montomoli⁶, Franca Mazzoli⁷, Paolo Bonanni¹

¹Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Firenze, Firenze

²Dipartimento Diritto alla Salute e alle Politiche di Solidarietà, Regione Toscana, Firenze

³Dipartimento di Prevenzione, ASL 10 Firenze, Firenze

⁴Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze

⁵Dipartimento di Prevenzione, ASL 2 Lucca

⁶Dipartimento di Fisiopatologia Sperimentale, Medicina e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Siena, Siena

⁷Dipartimento di Prevenzione, ASL 3 Pistoia

La Regione Toscana è stata una delle prime regioni italiane ad emanare un proprio Piano Regionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita (Deliberazione n. 1284 del 1° dicembre 2003) (1). Di seguito vengono riportate le attività svolte e gli obiettivi raggiunti in tale ambito.

Determinazione del profilo di suscettibilità al morbillo della popolazione toscana

Nel 2003, prima dell'avvio delle attività del Piano, è stato condotto uno studio di sieroprevalenza per

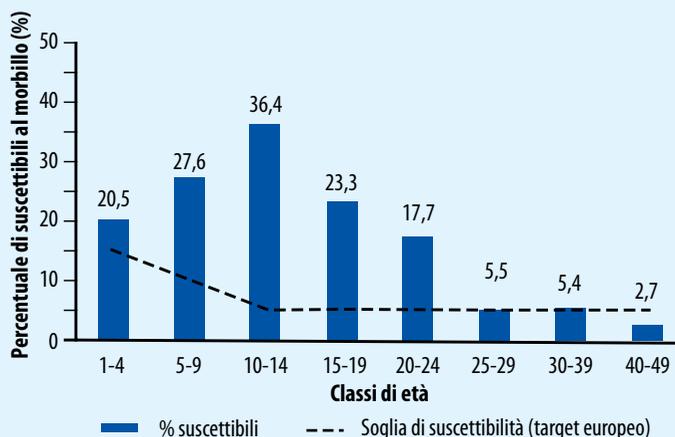


Figura 1 - Proporzione di suscettibili al morbillo per fascia di età - Toscana 2003

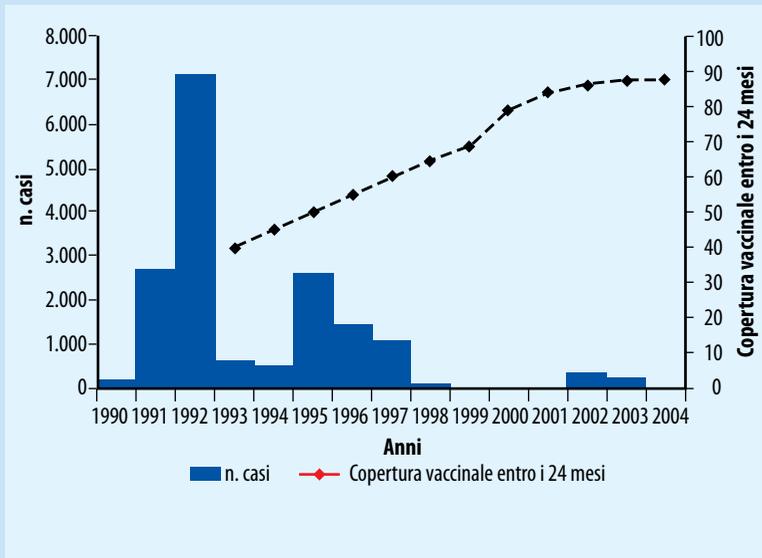


Figura 2 - Numero di casi di morbillo notificati in Toscana dal 1990 al 2004, e copertura vaccinale entro i 24 mesi di età

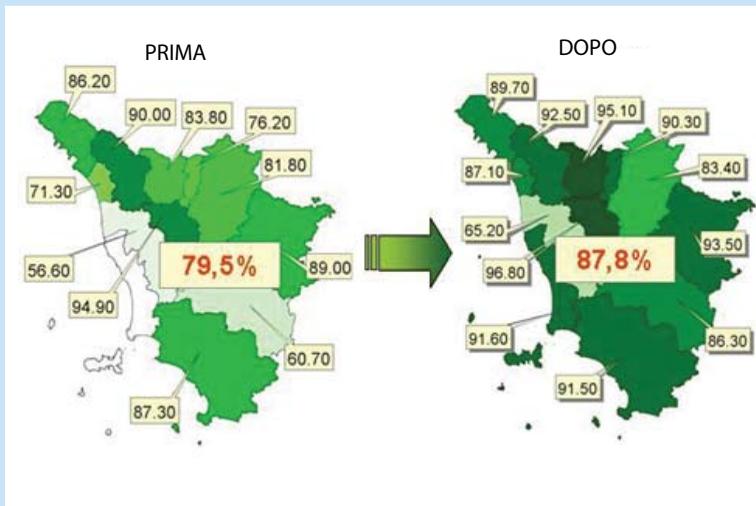


Figura 3 - Copertura vaccinale per almeno una dose prima e dopo la campagna nelle scuole elementari, per ASL. Regione Toscana, 2004

anticorpi IgG specifici contro il virus del morbillo. Sono stati analizzati 888 campioni di sieri residui provenienti da persone fino ai 50 anni di età (2). Fino ai 25 anni, le percentuali di suscettibilità superavano il target europeo per l'eliminazione dell'infezione (Figura 1). La proporzione più elevata di suscettibili si è riscontrata nei ragazzi tra i 10 e i 14 anni (36,4%), come si osserva in caso di copertura vaccinale sub-ottimale con accumulo dei suscettibili oltre la prima infanzia.

Copertura vaccinale per MPR al 24° mese ed andamento del morbillo

La copertura vaccinale al 24° mese per MPR nella regione Toscana ha subito un progressivo incremento negli anni dal 1999 al 2004, quando ha raggiunto l'87,6% (Figura 2).

L'epidemia di morbillo verificata in Italia nel 2002-03 ha avuto in Toscana un impatto minore rispetto ad altre regioni (Figura 2). Nel 2002 sono stati notificati 330 casi, con un grado di sottotifica di circa 3 (casi

stimati SPES/casi notificati = 2,7)(3). Nel 2003 i casi di morbillo notificati sono stati 218. Nel 2004, si è osservata una forte riduzione di incidenza, con soli 15 casi notificati.

Campagna di catch-up nelle scuole elementari

La campagna di catch-up per le scuole elementari è stata condotta nel 2004, ed è stata rivolta alle coorti di nascita 1994-97. La ASL 6 di Livorno non ha partecipato alla campagna, ma ha comunque trasmesso le informazioni sulla copertura vaccinale delle coorti in oggetto al 31 dicembre 2004. In tre ASL, invece, sono stati coinvolti anche i nati del 1993 (ASL 3-Pistoia, 7-Siena, 11-Empoli).

Le basi di dati utilizzate per invitare i bambini alla vaccinazione sono state le liste degli iscritti a scuola, o, in caso di problemi di privacy, l'anagrafe comunale o l'anagrafe assistiti.

La popolazione bersaglio era costituita in totale da 108.780 bambini. Lo stato vaccinale della popolazione target all'inizio e alla fine della campagna viene mostrato nelle Figure 3 e 4.

Si è partiti da una copertura vaccinale media per almeno una dose del 79% e si è raggiunto un valore di 88%, con un incremento di copertura di circa 8%, mentre per le seconde dosi il valore medio regionale è salito in misura superiore, dal 38% al 66%. Da sottolineare il numero di rifiuti registrato, che corrisponde ad un valore compreso tra il 5% e il 10% del totale dei bambini contattati.

Sorveglianza degli eventi avversi a vaccino MPR

La regione Toscana ha costituito un comitato per la sorveglianza degli eventi avversi a vaccino MPR che ha valutato il possibile nesso di causalità. Nel 2004 sono stati segnalati in Toscana 25 eventi avversi temporalmente correlati a vaccino MPR, 24

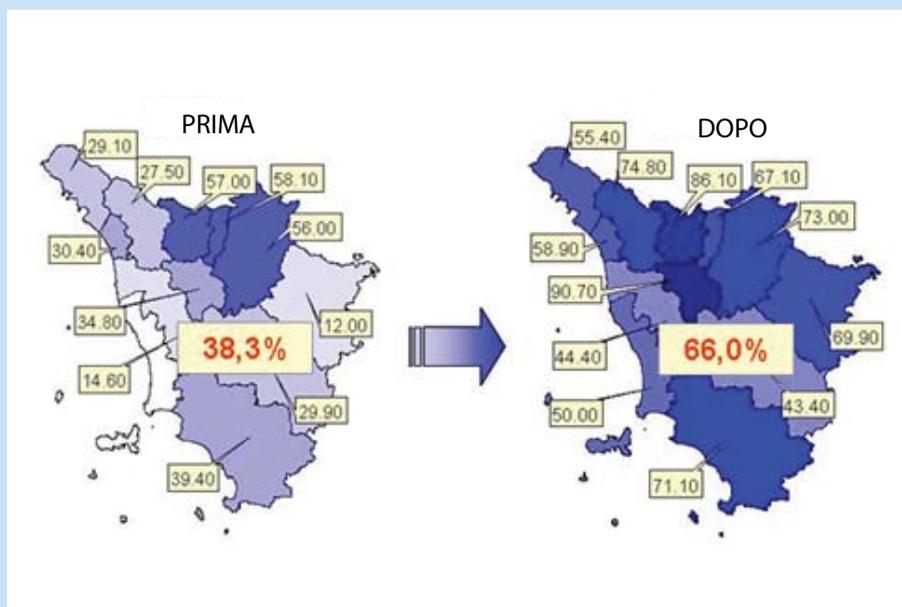


Figura 4 - Copertura vaccinale con due dosi prima e dopo la campagna nelle scuole elementari, per ASL. Regione Toscana, 2004

dei quali sono stati giudicati con possibile nesso di causalità. Il tasso di segnalazione rispetto al numero di vaccinazioni effettuate è stato di 25 eventi/100.000 dosi. La maggioranza degli eventi (15/24; 62%) si è verificato dopo la prima dose; il tasso di segnalazione dopo la prima dose è stato quattro volte più elevato di quello osservato dopo la seconda dose (da 39,5 a 12,4/100.000).

La maggior parte degli eventi (54%) ha interessato la cute con orticarie generalizzate e rash morbilliformi; si sono avute alcune reazioni febbrili con cefalea, lipotimia o convulsioni (17%); il 17% ha presentato tumefazione parotide; il 4% ha presentato difficoltà respiratoria. Sono stati inoltre segnalati 2 casi di reazione anafilattoide, verificatisi entro 40 minuti dalla somministrazione del vaccino MPR, seguiti da risoluzione completa.

Dall'analisi delle segnalazioni è emerso che le schede riportano quasi sempre l'età del soggetto alla vaccinazione, l'intervallo intercorso tra la somministrazione del vaccino e la

comparsa dei sintomi, il numero di lotto del vaccino e l'ospedalizzazione; spesso mancano invece dati fondamentali come il numero della dose e l'esito dell'evento.

Conclusioni

Il grado di controllo dell'infezione da morbillo nella regione si attesta attorno allo stadio I di controllo limitato della malattia (OMS). Questo risultato rispecchia anche la situazione a livello nazionale. Tuttavia in Toscana molti dei risultati ottenuti fanno pensare che il raggiungimento della fase II di controllo dell'infezione non sia molto lontana. Gli sforzi compiuti nell'ambito del Piano da parte di tutti gli operatori, i recenti incrementi di copertura registrati nelle diverse ASL e il miglioramento dei flussi informativi costituiscono incoraggianti risultati verso l'obiettivo di eliminazione del morbillo.

Ulteriori attività da intraprendere includono la conduzione di una seconda indagine di sieroprevalenza per valutare l'impatto delle attività di vaccinazione e l'implementazione

della conferma di laboratorio dei casi sospetti di morbillo. La Toscana, infatti, è stata la prima regione a mettere a punto delle Linee guida per la conferma di laboratorio, validate dall'Istituto Superiore di Sanità e presentate al Workshop sullo stato di avanzamento del Piano nel giugno 2004. Durante le giornate di formazione a livello regionale sono stati divulgati i risultati del primo anno di attività e le criticità riscontrate e a partire dal 2005, si è ritenuto opportuno incrementare la sensibilità della

sorveglianza di laboratorio con l'introduzione dei tamponi naso-faringei insieme al prelievo di urine e siero.

Risultati estremamente incoraggianti si sono ottenuti nei primi mesi del 2006, quando le attività di sorveglianza hanno permesso di studiare e controllare un episodio epidemico in un'area della Toscana meridionale: è stato possibile confermare i casi sospetti di morbillo sia con indagini sierologiche che biomolecolari tuttora in corso. I risultati della tipizzazione del genoma virale permetteranno di comprendere l'origine e le modalità di diffusione del virus nel territorio regionale.

Riferimenti bibliografici

1. Supplemento al Bollettino Ufficiale della Regione Toscana n. 51, suppl. n. 193: 24-54.
2. Bonanni P, Bechini A, Pesavento G et al. Implementation of the Plan for Elimination of Measles and Congenital Rubella Infection in Tuscany: evidence of progress towards phase II of measles control. *Journal of preventive Medicine and Hygiene* 2005; 64(3): 111-7.
3. Ciofi degli Atti M. Spes. Metodi e risultati (consultabile all'indirizzo <http://www.epicentro.iss.it/1/problemi/vaccinazioni/spes-ciofi1.pdf>).

CAMPAGNA NAZIONALE DI ELIMINAZIONE DEL MORBILLO E DELLA ROSOLIA CONGENITA NELL'ASL NAPOLI 4: PRIMI RISULTATI

Raffaele Palombino, Giancarlo Manetta, Letizia Gigli, Silvana Russo Spina

Dipartimento di Prevenzione, Area di Sanità Pubblica, Servizio Epidemiologia e Prevenzione, ASL Napoli 4

Nel 2002 il territorio della ASL Napoli 4, così come tutta la regione Campania, è stato colpito da una epidemia di morbillo con 1.367 casi notificati (1-2).

L'ASL, già dal 1997, aveva promosso un'offerta attiva della vaccinazione contro morbillo, rosolia e parotite a tutti i nuovi nati dopo il compimento del 12° mese di vita che aveva prodotto, tuttavia, coperture vaccinali insufficienti a garantire un'immunità di branco. Al 31 dicembre 2002 solo le coorti di nascita 1997-2000 raggiungevano coperture di una qualche consistenza: 60% circa la coorte 1996, 75% circa le coorti 1998-99 e 70% circa la coorte 2000 (Figura).

Nel 2003 la ASL ha adottato e implementato un piano vaccini triennale, con l'obiettivo di raggiungere, in tre anni, per tutte le coorti di nascita a partire dal 1990, coperture sufficienti a garantire un'immunità individuale e di gruppo. Nel novembre 2003, è stato approvato dalla Conferenza Stato

Regioni il Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita che è stato reso operativo in Campania all'inizio del 2004.

L'ASL Napoli 4 ha aderito tempestivamente alla campagna, ha adottato popolazione target e metodologie operative fissate dal Piano e ha lanciato la campagna già dal mese di febbraio 2004. Nel presente articolo sono descritti i primi risultati di tale campagna.

Le informazioni sulle coperture vaccinali sono derivate da un'elaborazione dei dati registrati negli archivi informatizzati dei singoli distretti sanitari. Gli indicatori di risultato utilizzati sono:

- coperture vaccinali per coorte di nascita al 31 dicembre 2002 e al 31 dicembre 2005
- variazioni percentuali delle coperture, 2005 *vs* 2002.

Nell'ASL Napoli 4, che conta 550.000 abitanti, nascono mediamente 7.000 bambini all'anno: nel

2004 sono state somministrate 31.219 dosi, di cui 14.875 seconde dosi, a bambini di età inferiore ai 14 anni; nel 2005 sono state somministrate 21.662 dosi.

In entrambi gli anni si è data priorità nell'offerta attiva al target individuato dal Piano, anche se non è stata mai persa l'occasione, avendone la possibilità, di vaccinare bambini di qualsiasi coorte di nascita, a partire da quella del 1988.

Come risultato di queste azioni, per tutte le coorti di nascita che vanno dal 1990 al 2000 si registra, al 31 dicembre 2005, un deciso incremento delle coperture rispetto al 2002; per le coorti di nascita 1990-96, che non erano state target dell'offerta attiva di vaccinazione negli anni '90, si registrano gli incrementi maggiori, dal 40% al 57% (Figura).

Le coperture vaccinali, per almeno una dose, raggiunte in questi primi due anni di campagna sono più che soddisfacenti per le coorti di nascita che vanno dal 1997 al 2003, che si attestano mediamente sul 93%; possono considerarsi soddisfacenti, sebbene suscettibili di miglioramento, le coperture delle coorti che vanno dal 1993 al 1997, soprattutto se si considerano i livelli di partenza e la maggiore esperienza di malattia nell'epidemia di morbillo del 2002, che ha indotto molte famiglie a declinare l'invito alla vaccinazione. Nella maggioranza dei distretti, infatti, le coperture osservate in queste coorti di nascita sono del 70-80%.

Poco soddisfacenti, soprattutto in alcuni distretti, sono le coperture delle coorti di nascita 1988-1992; infatti, le differenze osservate tra distretti sono maggiori, con numerose aree che riportano coperture > 50%.

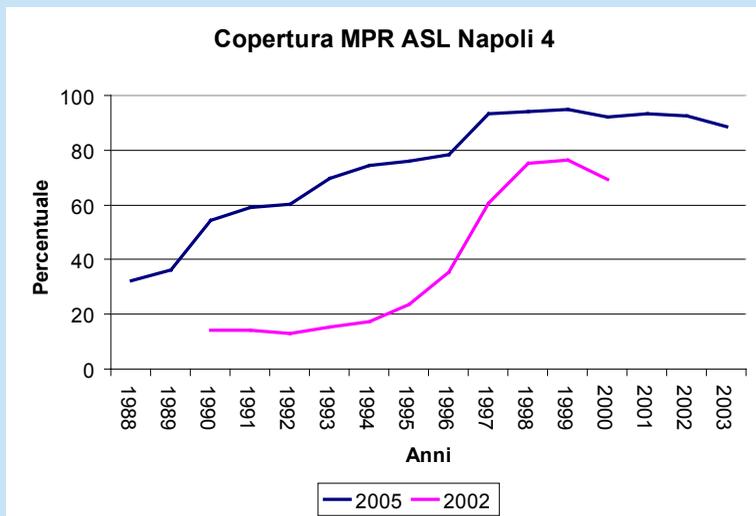


Figura - Copertura per una dose di vaccino MPR al 31.12.2002 e al 31.12.2005

In queste coorti si paga sia lo scotto di un'ancora maggiore esperienza di malattia, sia la difficoltà di reclutamento alla vaccinazione, per la maggiore età della popolazione bersaglio.

Dopo tre anni di intervento massiccio, resta non vaccinato lo zoccolo duro degli utenti, nei confronti dei quali sono necessarie strategie aggiuntive di offerta attiva e di comunicazione personalizzata, fra le quali certamente assume rilevanza il coinvolgimento

diretto dei pediatri di libera scelta e dei medici di medicina generale.

Si può ritenere che le alte coperture raggiunte nel 2005, insieme all'immunità acquisita naturalmente da larghe fasce di popolazione infantile, in seguito all'epidemia del 2002, mettano al riparo da una nuova epidemia di morbillo.

Le basse coperture vaccinali negli adolescenti, invece, mettono in pericolo la possibilità di una immediata

eliminazione della rosolia congenita ed inducono, pertanto, ad effondere ulteriori sforzi per un miglioramento delle coperture vaccinali.

Riferimenti bibliografici

1. Ciofi degli Atti M, Salmaso S, Pizuti R et al. Epidemia di morbillo in Campania. BEN - *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2002; 15 (7/8): iv.
2. Gigli L, Graziano M, Manetta G, et al. Il morbillo nella Asl Napoli 4: coperture vaccinali, epidemia 2001-2002 e strategie per la prevenzione *Ann Ig* 2004; 16:627-32.

LA VACCINAZIONE ANTIROSOLIA IN ITALIA: I RISULTATI DELLO STUDIO PASSI

Tolinda Gallo^{1,2}, Marta Ciofi degli Atti³, Nicoletta Bertozzi^{1,4}, Carla Bietta^{1,5}, Nancy Binkin¹,
Giovanna De Giacomi^{1,6}, Pirous Fateh-Moghadam^{1,7}, Alberto Perra¹,
Paola Scardetta¹, Francesco Sconza^{1,9}, Massimo Trinito^{1,8}

¹Programma di Formazione in Epidemiologia Applicata, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS, Roma

²Dipartimento Prevenzione ASS4 "Medio Friuli", Udine

³Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS, Roma

⁴Dipartimento di Sanità pubblica AUSL, Cesena

⁵U.O. Epidemiologia, Dipartimento Prevenzione AUSL 2 Umbria, Perugia

⁶Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, Roma

⁷Servizio Osservatorio Epidemiologico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

⁸U.O. Epidemiologia e Sistema Informativo, Dipartimento Prevenzione, AUSL Roma C

⁹Dipartimento Prevenzione ASL 4, Cosenza

La rosolia è una malattia benigna in età infantile, ma se viene contratta da una donna in gravidanza può essere causa di aborto spontaneo, natimortalità o gravi malformazioni fetali (sindrome della rosolia congenita).

L'obiettivo principale dei programmi vaccinali contro la rosolia è pertanto la prevenzione dell'infezione nelle donne gravide e, di conseguenza, della rosolia congenita. La strategia che si è mostrata più efficace a livello internazionale per raggiungere questo obiettivo consiste nel vaccinare tutti i bambini nel secondo anno di età e le donne in età fertile ancora suscettibili. Si stima infatti che per eliminare la rosolia congenita, la percentuale di donne in età fertile

immuni alla malattia debba essere superiore al 95%.

Per identificare le donne suscettibili è possibile dosare le IgG specifiche

contro la rosolia (rubeotest); questo test in Italia è gratuito per le donne, sia come esame pre-concezionale che durante la gravidanza.

Tabella 1 - Percentuale di donne vaccinate contro la rosolia, per età e livello d'istruzione, Studio PASSI 2005 (4.172 donne 18-45 anni)

Caratteristiche demografiche	% Vaccinate	
Età	18-24	40,3
	25-34	35,0
	35-45	24,0
Istruzione	bassa ^(a)	27,4
	alta ^(b)	32,1
Totale	30,6	

(a) ≤ licenza media inferiore; (b) ≥ scuola media superiore

Tabella 2 - Stato immunitario per rosolia, Studio PASSI 2005 (4.172 donne; 18-45 anni)

Stato immunitario	%
Immuni	52,8
vaccinate	30,6
non vaccinate, immuni al rubeotest	22,2
Suscettibili	
non vaccinate con rubeotest negativo	3,7
Stato immunitario sconosciuto	43,5
non vaccinate; rubeotest effettuato	
ma con esito non noto	2,4
non vaccinate; rubeotest non effettuato/non so se effettuato	41,1

Per ottenere informazioni relative all'effettuazione da parte della popolazione femminile tra i 18-45 anni del rubeotest e della vaccinazione contro la rosolia, una serie di domande sono state incluse nello studio PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia).

Tale studio è stato realizzato mediante interviste telefoniche a un campione di cittadini di età compresa tra i 18 e i 69 anni, estratto con metodo casuale semplice dalle anagrafi sanitarie di 123 ASL appartenenti a tutte le regioni italiane. Le interviste sono state effettuate nel periodo tra aprile e luglio 2005. L'analisi è stata condotta sui dati ottenuti dalle 4.172 donne nella fascia d'età 18-45 anni (aggiornamento del 15 febbraio 2006).

Il 31% (IC 95% 29-32%) delle donne intervistate ha riferito di essere stata vaccinata per la rosolia. La percentuale di donne vaccinate decresce con l'età (passando dal 40% tra 18-24 anni al 24% tra 35-45 anni) ed aumenta con il livello di istruzione (Tabella 1).

Tra le donne non vaccinate il 41% riferisce di aver eseguito il rubeotest, il 47% riporta di non avere mai eseguito tale esame ed il rimanente 12% non lo ricorda. La percentuale di donne che riferisce di avere eseguito il rubeotest aumenta con l'età (11% tra 18 e 24 anni, 37% tra 25 e 34, e 52% tra 35 e 45 anni).

Lo stato immunitario stimato in base alle vaccinazioni e rubeotest riferiti dalle donne intervistate è mostrato in Tabella 2. È possibile stimare come immuni alla rosolia circa il 53% delle donne di 18-45 anni, il 31% delle quali perché vaccinate ed il restante 22% perché IgG positive. La percentuale di donne stimate immuni è bassa anche tra le più giovani (< 35 anni), dove solo il 37% riferiva di essere stata vaccinata ed il 14% di essere risultata immune al rubeotest.

Al contrario, il 4% del campione riferisce di essere suscettibile perché non vaccinato e con un rubeotest negativo. Nel rimanente 43%, invece, lo stato immunitario delle donne non è conosciuto.

In conclusione, i risultati rivelano che nelle 123 ASL che hanno partecipato allo Studio PASSI, appena il 53% delle donne in età fertile sa di essere immune alla rosolia. Questo dato è basato unicamente su quanto riferito dal campione di donne intervistate; ulteriori informazioni circa la percentuale di donne in età fertile suscettibili alla rosolia, la loro distri-

buzione per età ed area geografica potranno essere desunte da studi di sieroepidemiologia. È tuttavia improbabile che la percentuale di immuni sia superiore al 95%, come richiesto per l'eliminazione. La presenza di donne in età fertile suscettibili è documentata anche dai casi segnalati in Italia di rosolia in gestanti che non erano mai state vaccinate né avevano eseguito il rubeotest (1,2). Inoltre, è fonte di preoccupazione l'elevata percentuale di donne intervistate nello studio PASSI che non conoscono il loro stato immunitario verso la rosolia.

Appare quindi necessario pianificare un programma d'intervento finalizzato al recupero delle donne suscettibili o con stato immunitario non noto, prevedendo il coinvolgimento e la collaborazione di varie figure professionali (medici di famiglia, ginecologi e ostetriche), per ridurre la percentuale di donne in età fertile suscettibili sotto la soglia del 5%, indispensabile per l'eliminazione della rosolia congenita, come previsto dal Piano nazionale (3).

Riferimenti Bibliografici

1. Revello MG, Gorini G, Zavattoni M *et al.* Congenital rubella infection following rubella outbreak in northern Italy, 2002: need for an effective vaccination programme. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004; 23(10):780-3.
2. Ciofi degli Atti M, Filia A, Verteramo R, *et al.* First cases of rubella infection during pregnancy detected by new reporting system in Italy. *Eurosurveillance weekly* 2006; 11 (3). (<http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060323.asp>)
3. Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano. Accordo sul Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. *Gazzetta Ufficiale* n. 297 del 23 dicembre 2003 - Suppl. Ordinario n.195.

Comitato editoriale BEN

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

e-mail: ben@iss.it

L'APPROCCIO DELL'AUTORITÀ EUROPEA PER LA SICUREZZA ALIMENTARE (EFSA) PER LA VALUTAZIONE DEI CANCEROGENI GENOTOSSICI



Riccardo Crebelli

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, ISS

RIASSUNTO - L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha recentemente sviluppato un approccio per la valutazione del rischio dei cancerogeni genotossici. Ritenendo inadeguati i modelli matematici per la valutazione quantitativa del rischio alle basse dosi, l'EFSA ha proposto di usare il margine di esposizione (MOE) per definire le priorità nella gestione del rischio. Il MOE è definito dal rapporto tra l'esposizione d'interesse e la dose associata ad una incidenza tumorale del 10% nell'animale. EFSA ha concluso che un MOE uguale o superiore a 10.000 identifica un basso rischio individuale, a cui attribuire bassa priorità nella gestione del rischio. L'approccio proposto dall'EFSA non sostituisce ma affianca il principio dell'ALARA (as low as reasonably achievable); esso trova applicazione su contaminanti o altre sostanze non intenzionalmente aggiunte agli alimenti.

Parole chiave: cancerogeni, valutazione del rischio, sanità alimentare

SUMMARY - (*The European Food Safety Authority (EFSA) approach for risk assessment of genotoxic carcinogens*) - The European Food Safety Authority (EFSA) has recently developed a harmonized approach for risk assessment of genotoxic carcinogens. The EFSA approach does not rely on mathematical modelling; rather, the Margin of Exposure (MOE) is considered for priority setting and risk evaluation. The MOE is defined as the relationship between the dose associated with an incidence of 10% of induced tumors and human exposure. EFSA has considered that a MOE of 10,000 or greater is associated with a low risk and low priority for risk management actions. The approach proposed does not replace the ALARA (as low as reasonably achievable). It should find application on food contaminants, process by-product, and other substances unintentionally present in food.

Keywords: carcinogens, risk assessment, food safety

crebelli@iss.it

Introduzione

La valutazione del rischio posto dalla presenza di sostanze cancerogene negli alimenti è un problema cruciale nell'ambito della sanità alimentare. La sensibilità delle attuali tecniche chimico-analitiche ha infatti rivelato in molti alimenti di uso corrente la presenza di minute quantità di agenti cancerogeni, il cui significato tossicologico e l'eventuale impatto sulla salute dei consumatori non sono stati ancora adeguatamente delucidati. La valutazione del rischio associato alla esposizione a basse dosi di cancerogeni è d'altra parte uno dei problemi più ardui in campo tossicologico, anche al di fuori delle problematiche di sanità alimentare.

La natura del fenomeno tumorale fa sì che al diminuire della dose diminuisca non la gravità della patologia ma la sua incidenza nella popolazione. L'esposizione a basse dosi di cancerogeni può essere quindi associata ad un aumentato rischio di tumore che, sebbene minimo a livello individuale, può ave-

re un impatto rilevante sulla popolazione qualora l'esposizione interessi larghe fasce della stessa. In considerazione delle basse incidenze tumorali attese, e della ridotta potenza dei saggi di cancerogenesi su animali, gli effetti della esposizione a basse dosi di cancerogeni non possono essere verificati sperimentalmente. In assenza di dati epidemiologici, il rischio di tumore per l'uomo viene pertanto stimato in base ai risultati ottenuti in studi su animali, condotti ad alte dosi per compensare la ridotta numerosità dei gruppi sperimentali. La valutazione degli effetti cancerogeni alle basse dosi, rilevanti per l'esposizione umana, richiede quindi l'estrapolazione dei risultati dall'animale all'uomo attraverso numerosi ordini di grandezza.

A tal fine sono stati sviluppati fin dagli anni '60 numerosi modelli matematici, che hanno in comune l'ipotesi di assenza di soglia nella relazione dose-risposta. Questa ipotesi, mutuata dalla radiobiologia, assume l'esistenza di un mecca- ▶

nismo *one-hit* alla base della trasformazione neoplastica, postulando che anche l'interazione di una singola molecola di cancerogeno con un bersaglio cellulare critico abbia una probabilità piccola ma finita di iniziare lo sviluppo neoplastico. L'evidente conservatorismo insito in questa ipotesi compensa le incertezze inerenti i meccanismi di cancerogenesi e l'estrapolazione dalle condizioni sperimentali all'uomo, e ha rappresentato un elemento a favore dell'impiego pragmatico dei modelli matematici per la stima del rischio cancerogeno per l'uomo.

Nonostante l'esteso impiego di modelli matematici per la stima del rischio cancerogeno negli Stati Uniti e da parte di alcuni organismi internazionali, essi non sono stati finora utilizzati dai comitati scientifici istituiti a supporto tecnico-scientifico della Commissione Europea, in particolare dallo Scientific Committee on Food (SCF). L'SCF ha ritenuto che la modellizzazione del rischio cancerogeno non tenesse adeguatamente conto della complessa realtà del processo neoplastico, e che la stima quantitativa del rischio attraverso modelli matematici fosse criticamente influenzata dalla scelta del modello utilizzato (1,2). È infatti plausibile che una estrapolazione lineare del rischio cancerogeno per l'uomo dai dati ottenuti in esperimenti su animali possa non tenere adeguatamente conto di eventuali differenze tossicocinetiche o tossicodinamiche, della efficiente riparazione del DNA a basse dosi, e viceversa della proliferazione cellulare compensativa con effetto promotore, comune alle alte dosi applicate negli esperimenti

di cancerogenesi. Inoltre, i saggi di cancerogenesi hanno normalmente un disegno limitato, con solo due o tre gruppi di trattamento: questo fa sì che modelli disparati possano adattarsi finemente agli stessi dati sperimentali, portando a stime del rischio differenti anche per parecchi ordini di grandezza quando vengano usati per l'estrapolazione alle basse dosi (3). Per questi motivi nelle opinioni dell'SCF sui cancerogeni presenti negli alimenti non sono state formulate delle stime di rischio per l'uomo, ma è stata espressa la raccomandazione di perseguire il livello di esposizione più basso possibile (ALARA, "As Low as Reasonably Achievable") (1,2,4).

Il principio ALARA ha senz'altro dei vantaggi in quanto generalmente protettivo, trasparente e facilmente implementabile, non richiedendo dati quantitativi sugli effetti cancerogeni. L'applicazione del principio ALARA ha tuttavia anche delle importanti limitazioni pratiche. ALARA si applica infatti indistintamente a tutti gli agenti cancerogeni, senza riguardo per la potenza cancerogena né per il livello di esposizione e/o dimensione della popolazione esposta: ALARA non dà quindi informazioni di tipo quantitativo sul rischio cancerogeno, neanche in termini relativi, e non fornisce quindi elementi utili a definire priorità per eventuali interventi.

L'inadeguatezza di ALARA per la gestione del rischio chimico è emersa più volte nel corso dell'attività dell'SCF: un esempio è rappresentato dall'opinione sugli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) negli alimenti (2), il cui significato è stato in gran parte vanificato in assenza di una qualunque indicazione quantitativa utile ai fini della definizione dei livelli tollerabili degli IPA negli alimenti. Il dibattito su questo importante aspetto era dunque già nato in seno all'SCF ed è continuato nell'ambito dell'Autorità Europea di Sicurezza Alimentare (EFSA). All'inizio della sua attività il Comitato Scientifico dell'EFSA ha infatti identifica-



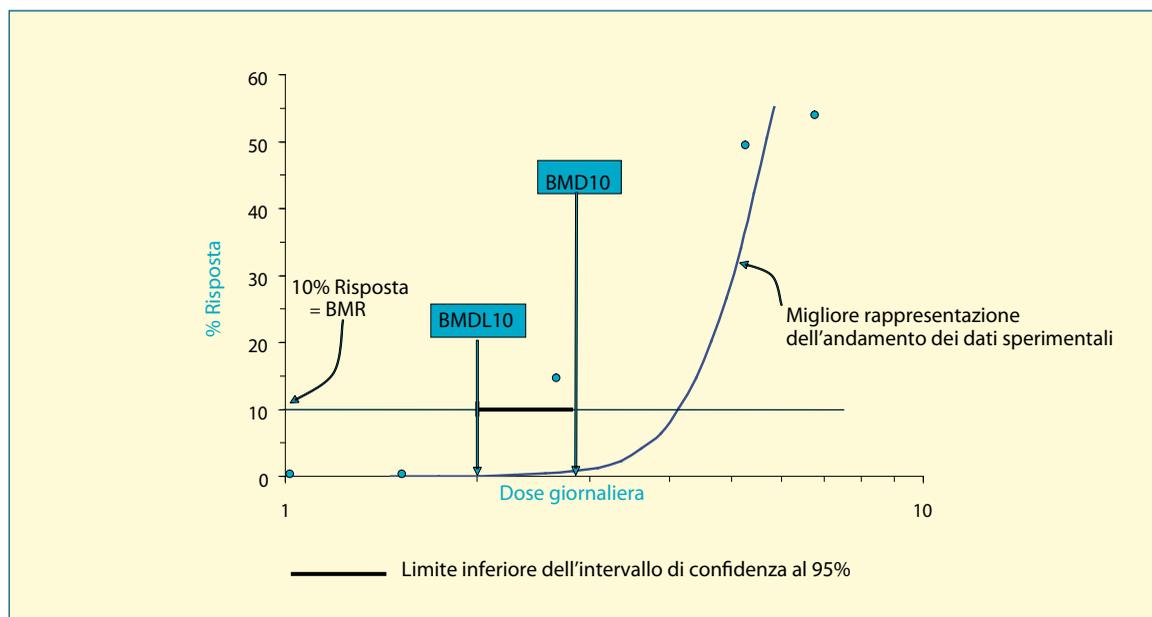


Figura 1 – Ipotesi di relazione dose-risposta che mostra la BMR, BMD e BMDL per una incidenza tumorale del 10% oltre il controllo spontaneo. Modificata da: European Food Safety Authority (EFSA) (5).

to tra le sue priorità lo sviluppo di un approccio trasparente e scientificamente giustificato per la valutazione delle sostanze cancerogene e genotossiche. A tal fine, all'inizio del 2004 è stato istituito un gruppo di esperti *ad hoc*, a cui ha partecipato l'autore del presente articolo, che ha elaborato una proposta, adottata alla fine dello scorso anno dopo una estesa discussione interna e una consultazione pubblica online (5).

L'approccio dell'EFSA per la valutazione dei cancerogeni genotossici

L'approccio proposto riguarda le sostanze cancerogene con proprietà genotossiche dovute all'interazione con il DNA, diretta o successiva alla loro trasformazione metabolica. Per queste sostanze viene generalmente postulata l'assenza di soglia nel meccanismo di genotossicità, diversamente da sostanze con altri bersagli cellulari (veleni del fuso, inibitori delle topoisomerasi) o meccanismo indiretto (stress ossidativo). La stessa procedura si applica inoltre alle sostanze cancerogene con meccanismo d'azione non identificato, per le quali si assume cautelativamente un meccanismo di tipo genotossico. Questo approccio è stato definito armonizzato, proponendosi come uno strumento co-

mune per l'attività di valutazione di tutti i comitati scientifici dell'EFSA, ed eventualmente degli altri organi consultivi comunitari.

In considerazione delle incertezze insite nei modelli per l'estrapolazione quantitativa del rischio cancerogeno, e dei limiti di ALARA, l'EFSA ha individuato nella definizione del margine di esposizione (MOE, Margin of Exposure) un approccio praticabile e utilizzabile in modo trasparente per la definizione di priorità per la gestione del rischio. Il MOE consiste nel rapporto tra un determinato punto della relazione tra dose e incidenza tumorale nell'animale e il livello di esposizione umana. Il MOE assomiglia superficialmente al margine di sicurezza usato in tossicologia (MOS, Margin of Safety), in cui il NOAEL sperimentale ("no observed adverse effect level") viene rapportato all'esposizione umana. Al contrario del MOS, il MOE non permette però di definire livelli di esposizione privi di rischio, in quanto la dose di riferimento è una dose efficace.

Il MOE è un approccio pragmatico, che non si occupa di definire livelli di rischio accettabile (di competenza del *risk management* piuttosto che del *risk assessment*) ma che presenta alcuni importanti vantaggi rispetto ad altri approcci: la trasparen-

za, non essendo richieste estrapolazioni con modelli matematici, e la possibilità di effettuare valutazioni comparative e di stabilire priorità, tenendo conto sia della potenza cancerogena che del livello di esposizione umana. Per definire il MOE è necessario prendere in considerazione una dose di riferimento associata ad un determinato effetto cancerogeno nell'animale. Diversi descrittori dell'attività cancerogena possono essere selezionati come *point of comparison* per derivarne il MOE: l'EFSA ha valutato criticamente il possibile impiego del TD50, del T25 e della Benchmark Dose (BMD), concludendo che quest'ultima rappresenta il *point of comparison* più adeguato per calcolare il MOE. La BMD infatti è calcolata tenendo conto di tutti i punti sperimentali e della forma della relazione dose-risposta, e risulta quindi meno sensibile a variazioni del disegno sperimentale. La figura 1 illustra schematicamente la relazione tra BMR, BMD e BMDL10. In particolare, è stato raccomandato di utilizzare la BMDL10 (Benchmark Dose Lower Confidence Limit 10%), il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% della dose associata con un incremento di tumori del 10%, in quanto questo è l'effetto più piccolo che può essere misurato come statisticamente significativo nella maggior parte degli studi. Il calcolo della BMDL10 non richiede quindi normalmente estrapolazioni al di fuori dell'intervallo dei dati sperimentali.

Per quanto riguarda la stima dell'esposizione, è stato ribadito che nel caso di sostanze cancerogene e genotossiche l'esposizione cumulativa ha maggiore rilevanza. L'EFSA ha raccomandato di



considerare vari scenari di esposizione per calcolare il MOE: per sostanze presenti in cibi di largo consumo, stime riferite all'intera popolazione possono essere adeguate; viceversa, per sostanze presenti in alimenti di nicchia, è necessario prendere in considerazione stime mirate sugli effettivi consumatori per evitare macroscopiche sottostime dell'esposizione.

Mentre il calcolo matematico del MOE non presenta particolari problemi, una volta stabilito il *point of comparison* e l'esposizione d'interesse, l'interpretazione del MOE in termini di rischio residuo pone degli interrogativi a cui, in base alle conoscenze attuali, non è possibile dare una rigorosa risposta scientifica. In particolare, resta aperto il problema della definizione del livello di esposizione tollerabile. L'EFSA ha ribadito che la definizione della accettabilità del rischio è di pertinenza del *risk management* piuttosto che del *risk assessment*, essendo basata anche su argomenti extrascientifici di tipo economico, etico, sociale, ma ha ritenuto possibile dare una indicazione sulla dimensione del MOE teoricamente associato ad un rischio minimo, che possa essere considerato di bassa priorità per il *risk management*.

Sulla base delle attuali conoscenze scientifiche l'EFSA ha ritenuto verosimile anche per le sostanze cancerogene e genotossiche l'esistenza di un livello di esposizione sotto il quale l'incidenza di tumori non risulti aumentata. È infatti evidente come, anche senza assumere l'esistenza di soglie nel meccanismo di cancerogenesi, esistano livelli di esposizione ai quali il rischio aggiuntivo di tumore si riduce fino ad annullarsi di fatto. In considerazione dell'esistenza di fattori a favore dell'assenza di linearità alle basse dosi, l'EFSA ha ritenuto inappropriata l'estrapolazione lineare dalla BMDL10 per identificare livelli di esposizione con rischio trascurabile. Ha invece preso in considerazione la variabilità inter- e intraspecifica nella suscettibilità individuale agli effetti mutageni e cancerogeni (a cui è stato attribuito un fattore 100), e a fattori aggiuntivi di incertezza relativi al processo di cancerogenesi (a cui è stato attribuito un altro fattore 100). Su tale base l'EFSA ha concluso che un MOE di 10.000 o più grande possa essere ragionevolmente

associato ad un basso rischio e a bassa priorità per interventi correttivi. Tale fattore può essere tuttavia incrementato se sussistono ulteriori incertezze, per esempio sulla natura dei dati sperimentali.

La bozza di opinione è stata sottoposta ad una consultazione pubblica in rete prima di essere adottata dal Comitato Scientifico dell'EFSA. Il punto più dibattuto, come prevedibile, è stata la proposta di applicare fattori di incertezza per stabilire la dimensione del MOE associato ad un rischio minimo. In generale è stato rilevato che, sebbene il fattore 10.000 proposto possa essere ritenuto pragmaticamente adeguato, la sua ripartizione in fattori di incertezza non appare scientificamente fondata in base alle conoscenze oggi disponibili. È stato inoltre notato che il *point of comparison* (la BMDL10) è una dose con effetto, non una soglia, e che l'applicazione di fattori di incertezza non riduce il rischio ad essa associato ma lo trasferisce alla parte sensibile della popolazione.

Sebbene le argomentazioni sollevate siano fondate, esse non intaccano tuttavia la validità del MOE come uno strumento pratico per la definizione di priorità nella gestione del rischio cancerogeno. L'approccio dell'EFSA non si propone la definizione di livelli di esposizione privi di rischio, un esercizio al di là della portata delle attuali conoscenze scientifiche; esso vuole invece indicare un livello di esposizione plausibilmente associato con un basso rischio, senza ricorrere ad estrapolazioni altamente aleatorie nella relazione tra dose e risposta cancerogena alle basse dosi. È da notare peraltro come un MOE di 10.000 rispetto alla BMDL10, indicato pragmaticamente dall'EFSA come un livello di rischio minimo, corrisponda ad un rischio individuale di 10^{-5} stimato secondo il modello lineare conservativo della Environmental Protection Agency (EPA) (6).

È infine da menzionare il previsto campo d'applicazione dell'approccio dell'EFSA: esso è dedicato alla valutazione delle sostanze cancerogene presenti negli alimenti, naturalmente o come contaminanti ambientali o di processo, mentre non vuole rappresentare uno strumento per definire eventuali concentrazioni tollerabili di cancerogeni genotossici introdotti volontariamente (ad esempio, pesti-

ci), che rimangono banditi. Inoltre l'approccio proposto, finalizzato ad individuare possibili livelli di esposizione associati ad un basso rischio, non sostituisce ma affianca ALARA. L'EFSA ha ritenuto infatti opportuno sottolineare che la riduzione dell'esposizione ai cancerogeni genotossici debba essere realizzata, ove possibile, indipendentemente dall'ampiezza del MOE. La gravità della malattia neoplastica e le incertezze, che ancora sussistono, sui meccanismi di cancerogenesi chimica e sul significato di esposizioni multiple, suggeriscono infatti di minimizzare l'esposizione umana agli agenti cancerogeni e genotossici. ■

Riferimenti bibliografici

1. European Commission, Scientific Committee on Food (SCF). *Opinion of the Scientific Committee on Food on new findings regarding the presence of acrylamide in food* (expressed on 3 July 2002). SCF 2002. Available from http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out131_en.pdf
2. European Commission, Scientific Committee on Food (SCF). *Opinion of the Scientific Committee on Food on the risks to human health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in food* (expressed on 4 December 2002). SCF 2002. Available from http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out153_en.pdf
3. Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COC). *Guidance on a strategy for the risk assessment of chemical carcinogens*. COC 2004. Available from <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/coc/guideline04.pdf>
4. European Commission, Scientific Committee on Food (SCF). *Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of the presence of safrole (1-allyl-3,4-methylene dioxy benzene) in flavourings and other food ingredients with flavouring properties* (adopted on 12 December 2001). SCF 2001. Available from http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out116_en.pdf
5. European Food Safety Authority (EFSA). *Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic* (Request No EFSA-Q-2004-020) (adopted on 18 October 2005). *The EFSA Journal* 2005; 282:1-31. http://www.efsa.eu.int/science/sc_committee/sc_opinions/1201_en.html
6. Environmental Protection Agency (EPA). Guidelines for carcinogen risk assessment (Final Guidelines). *Fed. Register*. 2005; 61 (79):17960-18011.

Nello specchio della stampa

a cura di Daniela De Vecchis e Franca Romani

Ufficio Stampa, ISS



Melanomi, chemioterapia più efficace se unita a farmaci antiacidi

Farmaci antiacidi, chiamati inibitori delle pompe protoniche (PPI) e usati finora nel trattamento dell'ulcera gastrica, potrebbero essere l'arma vincente per indurre i tumori particolarmente resistenti alla chemioterapia, primi fra tutti i melanomi, a capitolare. Da questa ipotesi, e grazie a un accordo di collaborazione tra AstraZeneca SpA e Istituto Superiore di Sanità (ISS), sta per partire un trial di fase II, il primo al mondo ad utilizzare i PPI, coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'ISS e frutto di una ricerca ISS pubblicata nel novembre 2004 sul *Journal of National Cancer Institute*.

Abbiamo chiesto a Stefano Fais, del Dipartimento del Farmaco, di illustrare i dettagli di questo studio clinico, di cui hanno dato notizia alcuni quotidiani italiani.

Dott. Fais, quali finalità si prefigge questo trial di fase II?

"Questo studio clinico ha come primo scopo di essere un *proof of concept*, cioè la dimostrazione che le nostre evidenze pre-cliniche hanno un riscontro clinico, basato sul meccanismo ipotizzato: alcalinizzando l'ambiente tumorale tramite i PPI si consente ai farmaci anti-tumorali di entrare nella cellula tumorale ed ucciderla. Inoltre, si intende verificare la dose maggiormente efficace fra tre dosi considerate (*dose-ranging*). Non ultimo, vi è anche lo scopo di verificare un possibile ruolo dei PPI nell'abbassare la tossicità sistemica dei chemioterapici".

Quanto durerà, dove e con quanti pazienti sarà condotto?

"Il trial si svolgerà all'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, coinvolgerà inizialmente 15 pazienti e durerà tre anni".

Cosa sono i farmaci inibitori delle pompe protoniche? Quali meccanismi sono alla base della loro azione?

"Gli inibitori delle pompe protoniche sono degli antiacidi che svolgono la loro azione attraverso un blocco più o meno permanente di una classe di enzimi chiamati ATPasi vacuolari. La particolarità è che il farmaco in sé è un pro-farmaco che necessita di un ambiente acido per essere attivato ed entrare nella cellula. Normalmente il sito che sequestra questi farmaci è lo stomaco, essendo il luogo più acido dell'organismo e, per tale ragione, fino a poco tempo fa questi farmaci venivano unicamente somministrati come antiacidi gastrici".

Sulla base di quali osservazioni è stato possibile candidarli a farmaci antitumorali?

"Si sa da tempo che i tumori sono acidi. Ma tale proprietà dei tumori veniva per lo più attribuita al fatto che i tumori maligni hanno un metabolismo completamente diverso dalle cellule normali con alti livelli di glicolisi aerobia, che porta alla formazione finale di acido lattico. Questa ipotesi iniziale è stata in parte sconsigliata da esperimenti che hanno chiaramente mostrato che bloccando la glicolisi aerobia i tumori continuano ad acidificare l'ambiente circostante. Si è pensato quindi al ruolo di pompe in grado di acidificare liberando ioni (H+). Solo di recente si è dimostrato che i tumori esprimono alti livelli di pompe vacuolari che sono il target dei PPI. Gli studi da noi eseguiti sull'acidità tumorale ci hanno quindi portato a testare per la prima volta l'uso dei PPI in varie linee tumorali umane, in particolare di melanoma, sia *in vitro* sia *in vivo* in modelli di topi immunodeficienti (SCID) in grado di far crescere, senza rigettarli, tumori umani. Nei nostri esperimenti è stato dimostrato che solo il pre-trattamento con PPI e non il co-trattamento, è in grado di sensibilizzare vari tumori umani all'effetto citotossico dei chemioterapici".

Perché proprio il melanoma?

"Il melanoma è di fatto fra i tumori meno sensibili alla chemioterapia e di cui si dispongono un gran numero di linee cellulari derivate direttamente da pazienti. E' quindi da considerarsi un prototipo di tumore molto maligno su cui testare nuove terapie. Inoltre, anche nostri studi hanno confermato che il melanoma è un tumore che sia *in vitro* sia *in vivo* acidifica molto il microambiente e nel quale le

pompe vacuolari, target dei PPI, sono molto attive. Basti pensare che linee di melanoma sono in grado di sopravvivere a pH 5 (condizione di elevata acidità) dove cellule normali abitualmente muoiono dopo pochi attimi”.

L'ISS sta conducendo nel frattempo altri studi sui PPI? Quali?

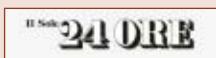
“Ovviamente i nostri studi stanno continuando in molte direzioni:

- Stiamo studiando il meccanismo di azione dei PPI sulle cellule tumorali, in modo da stabilire anche la scheda di trattamento. È infatti importante poter capire se l'effetto dei PPI è permanente o no, per poter modulare la durata del trattamento.
- Stiamo verificando se trattamenti più prolungati e a dosi maggiori di PPI possono essere citotossici per la cellula neoplastica. Sembra infatti che il mantenimento di un gradiente di pH alterato fra il fuori e il dentro della cellula neoplastica sia necessario per l'omeostasi e quindi la sopravvivenza della cellula stessa.

- Stiamo mettendo a punto una metodica di risonanza magnetica nucleare per misurare il pH del tumore *in vivo*.
- Entro quest'anno partiranno altri due studi clinici: uno sull'osteosarcoma (finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA) in tre centri clinici italiani di cui il capofila è l'Istituto Rizzoli di Bologna ed uno in Svezia presso il Karolinska Institutet sui bambini con leucemia linfoblastica acuta”.

Come nasce l'accordo con l'Astra-Zeneca e a cosa ha portato finora?

“L'accordo con A-Z nasce dai nostri studi e da un brevetto che ne è derivato. A-Z, infatti, deteneva il brevetto della sostanza usata come antiacido (omeprazolo). L'accordo ha portato ad una possibilità di cambiamento d'uso e al finanziamento dello studio clinico e di parte degli studi preclinici presenti e futuri. Speriamo che inoltre possa portare alla ideazione di nuovi farmaci basati sull'inibizione dell'acidità tumorale”.



Sanità

Trial mondiale sui melanomi

7 marzo 2006

Parte in Italia il primo trial clinico al mondo coordinato dall'Iss: si tratta di uno studio di fase II in pazienti con melanoma sottoposti a un trattamento basato sugli inibitori delle pompe protoniche (Ppi), farmaci finora utilizzati come anti-acidi.

Il trial - avviato grazie a un accordo di collaborazione con AstraZeneca - sarà coordinato dal Dipartimento del Farmaco, durerà circa tre anni e servirà a verificare la dose di Ppi più efficace nel rendere i melanomi - tumori tra i più resistenti alle terapie convenzionali - suscettibili al trattamento con alcuni chemioterapici.



Melanomi. Chemio più efficace con gli antiacidi

28 febbraio 2006

La chemioterapia contro i melanomi potrebbe dimostrarsi più efficace se associata ad antiacidi. Parte in Italia il primo trial clinico al mondo coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità su pazienti con melanoma sottoposti a un trattamento basato sugli inibitori delle pompe protoniche (PPI), farmaci finora utilizzati come antiacidi. Il meccanismo è questo: un farmaco non entra nelle cellule tumorali perché queste si creano un ambiente circostante acido. Più le cellule sono maligne più questo meccanismo sembra funzionare. L'uso della classe di antiacidi chiamati inibitori delle pompe protoniche, porta il blocco di questo meccanismo, consente ai farmaci antitumorali di entrare e agire.

Lo studio durerà circa tre anni e avrà come obiettivo principale quello di verificare la dose più efficace nel rendere i melanomi, che sono tra i tumori più resistenti alle terapie convenzionali, suscettibili al trattamento con alcuni chemioterapici. Inoltre, sarà verificato se il trattamento potrà ridurre gli effetti tossici degli stessi chemioterapici.

Il trial, il primo al mondo su questo aspetto, è il frutto di una ricerca condotta dall'ISS e della successiva approvazione di un brevetto d'uso internazionale sugli inibitori delle pompe protoniche.

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.

Rapporti ISTISAN

06/3

Area tematica
Epidemiologia
e sanità pubblica



Programma nazionale di valutazione esterna della qualità dei test di screening per la ricerca di HBsAg, anti-HCV e anti-HIV presso i laboratori diagnostici.

Attività e risultati 1994-2003.

A cura di A. Candido, P. Chionne, E. Madonna, C. Rovetto, E. Salvi, A. Caratelli, P. Piccinini, P. Verani, M. Rapicetta. 2006, 53 p.

Scopo del programma di Valutazione Esterna della Qualità è di valutare la capacità dei laboratori di diagnosi italiani nella corretta esecuzione dei saggi di screening per anti-HCV, anti-HIV1/2 e HBsAg, in condizioni routinarie. I dati riportati coprono il periodo dal 1994 al 2003. Ad ogni invio ciascun laboratorio ha ricevuto un pannello costituito da 11 sieri umani in forma liquida, sia negativi che con diverso livello di reattività per i tre marcatori monitorati. Per poter valutare la riproducibilità alcuni campioni sono stati spediti in duplicato e sotto codici diversi. Ai laboratori è stato richiesto di saggiare il pannello applicando le stesse procedure che vengono utilizzate nella routine giornaliera, e di spedire i risultati ottenuti all'Istituto Superiore di Sanità. Nel corso dei dieci anni del controllo la correttezza di identificazione dei campioni negativi si è mantenuta costante e a livelli piuttosto elevati per tutti i marcatori analizzati, con un valore medio del 99%. Per ciò che riguarda i campioni positivi i valori di correttezza di classificazione presentano medie del 98,7% per anti-HCV, 97% per anti-HIV-1/2 e del 93,3% per HBsAg. I valori osservati, in particolare per ciò che concerne la performance dei saggi di rilevamento di HBsAg, sono risultati correlati con la concentrazione anticorpale/antigenica del campione inviato e con il tipo di saggio utilizzato.

rapicett@iss.it

Qualità di vita e protesi di anca.

A cura di E. Romanini, C. Villani, M. Torre. 2006, iii, 28 p.

In Italia vengono effettuati ogni anno circa 80.000 interventi di protesi d'anca, procedura che rappresenta uno dei maggiori successi della moderna Ortopedia. La complessità dei fattori che influenzano i risultati degli interventi in termini clinici non rende facile l'uso di indicatori di esito ed esiste la necessità di mettere a punto una validata metodologia di raccolta dati. Il presente volume riporta una sintesi delle metodiche, basate su analisi di tipo clinico e su misurazioni della qualità della vita, impiegate per la valutazione di pazienti affetti da patologie dell'apparato muscoloscheletrico che abbiano subito interventi di sostituzione dell'anca. Obiettivo di questa pubblicazione è mettere a disposizione di tutti gli operatori e i ricercatori coinvolti in studi di valutazione dell'esito di interventi di chirurgia protesica dell'anca e, più in generale, di patologie dell'apparato muscoloscheletrico, uno strumento di lavoro per la scelta della metodica di valutazione più idonea.

marina.torre@iss.it

Rapporti ISTISAN

06/4

Area tematica
Epidemiologia
e sanità pubblica



Rapporti ISTISAN

06/5

Area tematica
Ambiente e salute



Linee guida per la prevenzione della contaminazione da PCDD e PCDF e da sostanze diossina-simili in azienda agricola.

A cura di G. Brambilla, S. P. De Filippis, A. Di Domenico. 2006, 86 p.

Le preoccupazioni riguardanti la presenza di policlorodibenzo-p-diossine (PCDD), policlorodibenzofurani (PCDF), e policlorobifenili (PCB) nella catena alimentare sono state recentemente imputate alla contaminazione dei mangimi prodotti su larga scala. Le autorità competenti dell'Unione Europea hanno stabilito differenti livelli di contaminazione ammissibili nei mangimi e negli alimenti di origine animale, spingendo le autorità nazionali ad attivare specifici piani di monitoraggio. Tuttavia, a livello di singola azienda agricola possono essere presenti altre piccole sorgenti, rilevanti ai fini della contaminazione. Questo rapporto mira a identificare tali sorgenti in un percorso di analisi del rischio. Attraverso la prevenzione nei punti critici (HACCP, Hazard Analysis and Critical Control Points), si può ridurre l'accumulo nella catena alimentare dei contaminanti succitati; tale impostazione è rilevante alla luce dei nuovi indirizzi della politica agricola comunitaria, che tendono a una dimensione meno intensiva delle aziende agricole, caratterizzate da un auto-approvvigionamento di alimenti per animali. Questo rapporto si propone altresì come strumento di formazione e informazione agli operatori del settore.

gianfranco.brambilla@iss.it

Rapporti ISTISAN

06/6

Area tematica
Tecnologie e salute



Linee guida per l'attuazione di un sistema di assicurazione della qualità in un laboratorio di prova.

A cura di M. C. Galli, S. Sbrenni, M. Neroni. 2006, iii, 26 p.

Queste linee guida intendono fornire agli operatori del settore spunti sugli argomenti cardine di una efficace gestione dei sistemi di assicurazione di qualità che regolano le attività di controllo e sperimentali, illustrando la metodologia adottata dall'Istituto Superiore di Sanità per gestire attività critiche quali quelle relative ai controlli ad esso affidati. Come dimostra l'esperienza accumulata negli anni in questo ambito, è sempre necessario uno sforzo coordinato di tutti i componenti, sia coinvolti direttamente nelle attività sperimentali, sia nelle attività di supporto. I risultati finali sono l'affidabilità della struttura nonché il mantenimento del sistema sotto controllo ed entro i parametri di qualità pre-stabiliti. Si contribuisce così a facilitare gli accordi o i riconoscimenti bilaterali-multilaterali sia con enti pubblici sia con enti privati.

galli@iss.it

Indicatori e modelli per la gestione ed il monitoraggio delle acque superficiali.

A cura di P. Andreani, G. Cecchi, M. R. Sforza, A. Pecorelli, E. Dello Vicario, M. Ciambella, D. Venanzi e L. Mancini. 2006, iii, 73 p.

Una sana politica di governo delle risorse idriche deve basarsi sulla conoscenza delle caratteristiche proprie dell'ambiente e degli ecosistemi interessati. Questo obiettivo conoscitivo non può fare meno di un approccio integrato che si avvalga dei contributi di diverse professionalità, dal naturalista al biologo, dall'ingegnere al chimico, fino ad arrivare all'economista. Il presente lavoro descrive l'esperienza di applicazione di tale approccio integrato condotta dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Assessorato all'Ambiente della Provincia di Viterbo. Nel progetto si sono trattati molteplici aspetti collegati alla gestione e alla tutela delle acque superficiali: la messa a punto di un indice di Inquinamento Diffuso Potenziale (IDP) ha permesso di valutare le pressioni provenienti da sorgenti di tipo diffuso mentre l'Indice di Funzionalità Fluviale (IFF) ha permesso di individuare le fragilità nel funzionamento degli ecosistemi fluviali. Carattere sperimentale hanno avuto l'applicazione al bacino del fiume Treia del modello SWAT (Soil and Water Assessment Tool) e lo studio della comunità ornitica. Quest'ultima ha lo scopo di contribuire alla conoscenza di base sulla biodiversità. Infine sono stati definiti i principi per la realizzazione di una analisi economica, che rappresenta uno strumento indispensabile per ottenere il raggiungimento degli obiettivi di risanamento, per esempio tramite analisi di tipo "costo-beneficio".

lmancini@iss.it

Rapporti ISTISAN

06/7

Area tematica
Ambiente e salute



Strumenti di riferimento 06/S1



Mapa delle strutture trasfusionali esistenti sul territorio nazionale (aggiornamento 2005).

A cura di V. Piccinini, F. Abbonizio, L. Catalano, H. J. Hassan. 2006, vi, 78 p.

Viene riportato l'aggiornamento 2005 della mappa delle strutture trasfusionali esistenti sul territorio nazionale. Rispetto al censimento 2002 il numero delle strutture trasfusionali è rimasto pressoché invariato nelle varie regioni, ad eccezione della Puglia che presenta 25 Sezioni Trasfusionali (ST) rispetto ai 13 Servizi di Immunoematologia e Trasfusione (SIT) del censimento precedente. Il numero complessivo delle strutture trasfusionali esistenti nel 2005 è di 326.

vanessa.piccinini@iss.it

Schemi di Epidemiologia di base.

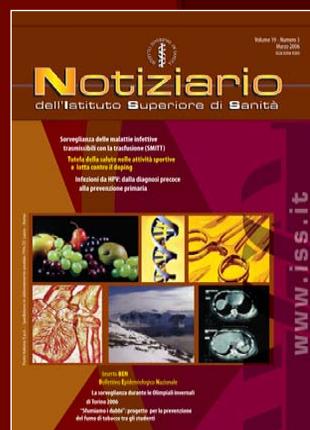
A cura di F. Rosmini, S. Andreozzi e L. Ferrigno. 2006, 100 p.

Il presente materiale didattico è il risultato di una lunga esperienza d'insegnamento della Epidemiologia di base. Si compone di schemi ordinati secondo un programma basato sugli ottenimenti teorici della seconda metà del '900. Sono presi in rassegna i seguenti argomenti: misure di frequenza e follow up, misure di effetto, confronto tra associazione e causalità, sperimentazione clinica e studi osservazionali, cause di artefatti, fenomeni di confondimento, ed effetti di più fattori di rischio. Nel programma è anche presente la tradizione empirica maggiormente collegata, rispetto a quella teorica, ad attività di sanità pubblica, in particolare sono considerati i criteri per indagini di epidemie e per attività di screening. Il formato a schema può avere una rilevanza didattica nel caso di attività di formazione dove si richieda ai discenti un limitato impegno di memorizzazione.

francesco.rosmini@iss.it

Strumenti di riferimento 06/S2





Nei prossimi numeri:

Registro nazionale assuntori ormone della crescita
Colesterolo e colesterolemia

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