



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Relazione del Ministro per la Sanità
sull'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità
nel 1995 e 1996**

ai sensi dell'art. 25 della Legge 7 agosto 1973, n. 519

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

97/27

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Relazione del Ministro per la Sanità
sull'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità
nel 1995 e 1996**

ai sensi dell'art. 25 della Legge 7 agosto 1973, n. 519

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

97/27

Istituto Superiore di Sanità

Relazione del Ministro per la Sanità sull'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità nel 1995 e 1996, ai sensi dell'art. 25 della Legge 7 agosto 1973, n. 519.

1997, ii, 338 p. Rapporti ISTISAN 97/27

Vengono riportati i risultati dell'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità negli anni 1995-1996. La relazione presenta informazioni sulla struttura dell'Istituto e sui compiti assegnatigli per legge e dati sintetici sull'attività di ricerca svolta nell'ambito dei progetti istituzionali e dei progetti finanziati sul Fondo sanitario nazionale e sulle prospettive future. Fornisce, inoltre, l'elenco delle pubblicazioni scientifiche, edite negli anni 1995 e 1996, suddivise nell'ambito dei progetti di ricerca istituzionali.

Parole chiave: Relazioni annuali

Istituto Superiore di Sanità

Report of the Minister of Health on the activity carried out by the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health) in 1995 and 1996, according to art. 25 of the Law 7 August 1973, no. 519.

1997, ii, 338 p. Rapporti ISTISAN (ISTISAN Reports) 97/27 (in Italian)

The results of the activities carried out at the Istituto Superiore di Sanità in the years 1995-1996 are presented. The report contains information on the structure of the Institute, the tasks entrusted to it by law, synthetic data on the researches carried out within the institutional projects and the projects financed by the Italian national health fund and the future perspectives. It also presents the list of scientific publications edited in 1995 and 1996, divided according to the institutional projects of research.

Key words: Annual reports

Si ringrazia Gabriella Bucossi del Servizio per le attività editoriali per la collaborazione prestata nella redazione del presente rapporto.

INDICE

Sintesi delle attività	p.	1
Introduzione	p.	3
Risorse umane	p.	5
Finanziamenti	p.	7
Relazioni con amministrazioni pubbliche ed altri enti di ricerca nazionali ed internazionali	p.	9
Attività di prevenzione e controllo	p.	11
Attività culturale e didattica	p.	38
Attività di documentazione	p.	43
Biblioteca	p.	46
Attività editoriale	p.	50
Attività di ricerca	p.	55
Progetti d'Istituto	p.	57
Ambiente	p.	59
Farmaci	p.	66
Patologia infettiva	p.	67
Patologia non infettiva	p.	71
Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari	p.	73
Sicurezza d'uso degli alimenti	p.	76
Progetti di ricerca finanziati sul Fondo sanitario nazionale	p.	77
Controllo della leishmaniosi viscerale in Italia	p.	77
Epatite virale	p.	80
Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile	p.	85
Programma per il controllo e la sorveglianza di <i>Aedes albopictus</i> in Italia	p.	92
Programmi di verifica e revisione di qualità dell'assistenza sanitaria e delle iniziative volte all'accreditamento delle strutture sanitarie	p.	94
Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso	p.	96
Sangue	p.	98
Sclerosi multipla	p.	100
Sistema informativo di notifica delle malattie infettive (SIMI)	p.	103
Sorveglianza epidemiologica dell'uso dei farmaci	p.	104

Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo	p. 109
Studio della listeriosi alimentare ed umana e realizzazione di un sistema sperimentale di sorveglianza	p. 112
Studio multicentrico nazionale per il monitoraggio clinico-epidemiologico della malattia di Creutzfeldt-Jacob e sindromi correlate	p. 114
Sviluppo dell'uso di protoni in terapia oncologica	p. 117
Terapia genica	p. 123
Tubercolosi	p. 128
Valutazione dell'efficacia a lungo termine, dell'immunità cellulo-mediata, della prevenzione secondaria nei contatti familiari, e dell'effetto della dose di richiamo dei vaccini acellulari contro la pertosse (Studio PROPER)	p. 134
Valutazione della lettura dei preparati citologici cervico-vaginali mediante analisi automatica delle immagini con PAPNET. Progetto VALPAP....	p. 137
Allegato 1. Elenco delle pubblicazioni 1995	p. 145
Ambiente	p. 147
Farmaci	p. 179
Patologia infettiva	p. 186
Patologia non infettiva	p. 205
Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari	p. 229
Sicurezza d'uso degli alimenti	p. 233
Allegato 2. Elenco delle pubblicazioni 1996	p. 239
Ambiente	p. 241
Farmaci	p. 274
Patologia infettiva	p. 280
Patologia non infettiva	p. 302
Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari	p. 327
Sicurezza d'uso degli alimenti	p. 333

SINTESI DELLE ATTIVITA'

Introduzione

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è il principale centro di ricerca, controllo e consulenza tecnico-scientifica in materia di sanità pubblica in Italia. Istituito nel 1934, dipende dal Ministro della Sanità ed è dotato di strutture ed ordinamenti particolari e di autonomia scientifica. Dal 1978, sulla base dell'art. 9 della Legge del 23 dicembre, n. 833, l'Istituto è l'organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale (SSN). Le altre tre norme principali che ne regolano l'ordinamento e le funzioni sono la Legge 519/1973, il DLvo 267/1993 e il DPR 754/1994.

Nel quadro dell'organizzazione sanitaria l'Istituto ha, tra i suoi compiti fondamentali, quello di svolgere attività di ricerca ai fini della tutela della salute pubblica. Esso collabora con il Ministro della Sanità all'elaborazione e attuazione della programmazione sanitaria e scientifica; a tal fine promuove anche programmi di interesse nazionale in conformità con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale in collaborazione con le regioni, le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere, nonché con enti pubblici e privati. Promuove inoltre programmi di ricerca scientifica sui rapporti tra salute e ambiente e programmi e sperimentazioni cliniche di interesse nazionale, da svolgere presso gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e le aziende ospedaliere.

Dal 1988 l'Istituto finanzia e coordina la ricerca sull'AIDS in Italia da svolgersi sia in sede (circa 5% del finanziamento totale) sia in altre strutture di ricerca nazionali. In base all'art. 12 del DLvo 502/92, dal 1993 il Fondo sanitario nazionale ha assegnato all'Istituto Superiore di Sanità finanziamenti per lo sviluppo di attività di ricerca e di intervento sul territorio, coerenti con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale.

L'Istituto stipula inoltre accordi di collaborazione con istituzioni nazionali o internazionali, ricevendone talvolta contributi, per lo svolgimento di particolari ricerche attinenti ai compiti istituzionali; partecipa, altresì, a progetti di ricerca e/o a programmi di studio di enti ed istituzioni nazionali e internazionali, finalizzati alla tutela della salute pubblica.

L'Istituto provvede all'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo; esegue accertamenti ispettivi, controlli di Stato e controlli analitici; compie accertamenti e indagini di natura igienico-sanitaria in relazione all'assetto territoriale, all'aria, alle acque, ai luoghi di lavoro; elabora norme tecniche concernenti farmaci, alimenti, prodotti, attività e opere nel settore igienico-sanitario; effettua controlli su vaccini, farmaci e dispositivi medici, alimenti, presidi chimici e diagnostici previsti dalle norme interne e comunitarie; provvede alla conservazione, distribuzione e preparazione degli standard biologici; elabora e aggiorna le norme relative all'uso di sostanze e preparati chimici in agricoltura; esercita vigilanza sugli istituti zooprofilattici; produce, su richiesta del Ministro della Sanità, sostanze terapeutiche, profilattiche e diagnostiche; appronta e aggiorna l'inventario nazionale delle sostanze chimiche e dei preparati per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente. Svolge funzioni di certificazione o di accreditamento dei laboratori di prova e degli organismi di certificazione previsti da norme comunitarie e da trattati internazionali nel settore della sanità pubblica.

Attività di consulenza è esplicata dall'Istituto, in collaborazione con altri enti che si occupano della produzione e dell'impiego dell'energia termoelettrica, nucleare e delle sostanze radioattive, e di forme di energia usate a scopi

diagnostici e terapeutici; consulenza è inoltre svolta per il governo e le regioni nell'ambito dei rispettivi piani sanitari e in campo ambientale per quanto attiene la tutela della salute pubblica.

Ultimi, ma non meno importanti, compiti dell'Istituto riguardano: la promozione di convegni scientifici nazionali e internazionali e la partecipazione di propri esperti a questi e altri convegni su temi riguardanti i propri compiti istituzionali; la pubblicazione dei risultati delle ricerche effettuate e in generale della documentazione scientifica elaborata o raccolta nell'interesse della sanità pubblica; l'organizzazione di corsi di formazione, perfezionamento e aggiornamento sulla salute pubblica e l'organizzazione sanitaria, rivolti agli operatori sanitari del paese.

La struttura interna dell'Istituto, costituita attualmente da 20 Laboratori, 8 Servizi tecnici, i Servizi amministrativi e del personale e la Biblioteca, verrà riorganizzata, secondo quanto disposto dal DPR 754/1994, concernente l'organizzazione e il funzionamento dell'Istituto, in dipartimenti, al fine del miglior utilizzo delle risorse finalizzate a specifici programmi e alla realizzazione dell'attività scientifica.

Risorse umane

E' in fase di realizzazione un progetto di informatizzazione che riguarderà la gestione del personale, dalla costituzione del rapporto d'impiego fino alla risoluzione dello stesso, con la valutazione dei servizi prestati antecedentemente alla nomina in ruolo.

La Tabella 1 riporta i dati relativi al personale dipendente dell'Istituto, suddiviso in base ai profili professionali istituiti dal DPR n. 171 del 12 febbraio 1991. Come si può notare, il numero delle unità del personale di ruolo risulta pressoché invariato negli ultimi cinque anni, malgrado si rilevi una lieve flessione nel 1996.

Tabella 1. - Personale di ruolo 1992-1996

Personale	1992	1993	1994	1995	1996
Dirigenti di ricerca	116	115	112	110	100
Primi ricercatori	98	106	124	152	151
Ricercatori	171	164	148	125	142
Dirigenti tecnologi	-	-	-	-	3
Primi tecnologi	-	-	3	3	3
Tecnologi	-	4	5	5	6
Dirigenti amministrativi	12	12	12	14	12
Funzionari amministrativi	73	77	79	77	76
Collaboratori tecnici enti ricerca	290	317	331	337	325
Collaboratori di amministrazione	113	105	106	104	100
Operatori tecnici	519	513	490	473	456
Ausiliari tecnici	13	5	3	5	10
Totale	1.405	1.418	1.413	1.405	1.384

Il mancato adeguamento dell'organico rispetto all'aumentata attività espletata dall'Istituto nei settori di sua competenza, sia a livello di ricerca che di controllo, consulenza ed intervento, è dovuto alle recenti disposizioni legislative in materia di nuove assunzioni nel pubblico impiego. Ciò ha comportato l'utilizzo di personale esterno, con contratto temporaneo di collaborazione, borse di studio specifiche o accordi di ospitalità (Tabella 2).

Tabella 2. - Personale contrattista, borsista e ospite 1992-1996

Personale	1992	1993	1994	1995	1996
Contrattisti	662	652	667	511	593
Borsisti	22	22	57	27	27
Ospiti	223	272	249	264	267
Totale	907	946	973	802	887

I laboratori continuano, infatti, ad avvalersi di un buon numero di contrattisti che integrano il personale di ruolo, soprattutto per quanto riguarda le attività di ricerca e consulenza extra-murali. A questi si aggiungono gli ospiti, ovvero "studiosi che chiedono di addestrarsi in particolari tecniche o collaborare a programmi di ricerca". La Figura 1 riporta la

percentuale degli ospiti presenti in Istituto negli anni 1995-1996, suddivisi per titolo di studio; il numero complessivo degli ospiti viene determinato dal Comitato amministrativo, tenendo conto che nei laboratori è previsto un numero massimo di due ospiti per ogni reparto; per continuità di lavoro i contrattisti continuano a frequentare l'Istituto anche nei periodi che intercorrono tra la validità di due diversi contratti, rientrando quindi nella fase di ospitalità.

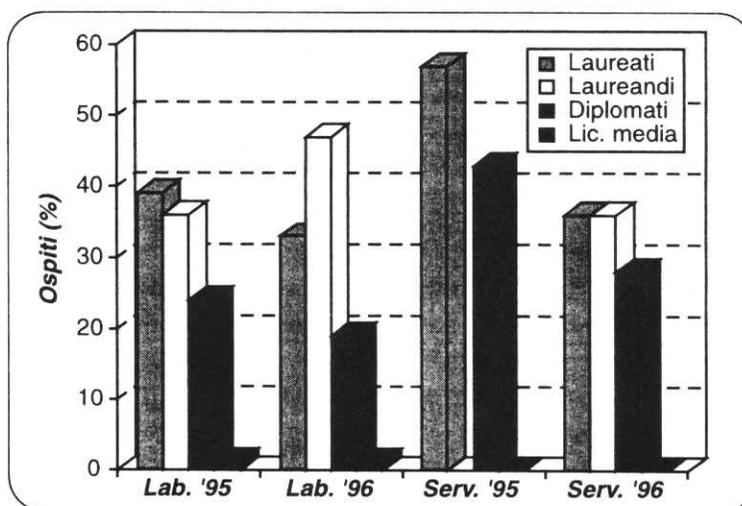


Figura 1. - Percentuale, per gli anni 1995-1996, degli ospiti dei laboratori e servizi tecnici dell'Istituto Superiore di Sanità, suddivisi per titolo di studio

Finanziamenti

Nel 1993 con il Decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267, che ha sancito il suo duplice ruolo di ente strumentale e di ente di ricerca, l'Istituto è stato dotato di autonomia gestionale e contabile al fine di snellire le procedure necessarie alla promozione, al coordinamento e al finanziamento delle ricerche sperimentali in campo sanitario.

Le disposizioni del Decreto legislativo sono state attuate con il "Regolamento concernente l'organizzazione ed il funzionamento dell'Istituto Superiore di Sanità" (DPR 21 settembre 1994, n. 754, pubblicato sulla G.U. n. 15 del 19 gennaio 1995). L'emanazione del regolamento consente una gestione amministrativa più agile ed una riorganizzazione tecnico-scientifica adeguata ai nuovi compiti e allo sviluppo della ricerca naziona-

le ed internazionale. In particolare, il regolamento ha trasformato il Comitato amministrativo in organo di programmazione da organo di gestione quale era, gestione che viene invece completamente affidata al Direttore dell'Istituto; il Comitato scientifico è stato trasformato in organo di consulenza e di valutazione di merito di ogni attività scientifica. In questa prospettiva tutta l'attività, sia di ricerca che di controllo, svolta dall'Istituto, deve essere periodicamente valutata secondo i criteri in uso nella comunità scientifica internazionale.

La Tabella 3 riporta l'ammontare dei fondi assegnati all'Istituto nell'ultimo quinquennio, suddivisi sia in base ai capitoli di spesa sia alla provenienza, per quanto riguarda i finanziamenti extra-murali. Questi fondi, in particolare, rappresentano un'importante quota di finanziamento, non tanto per il loro

Tabella 3. - Fondi assegnati e consuntivo delle entrate (milioni di lire) 1992-1996

	1992	1993	1994	1995	1996
Gestione di competenza					
Acquisto di beni e servizi	51.040	48.753	44.950	49.000	50.000
Spese per il personale	78.190	80.932	86.127	87.000	111.550
Spese per la ricerca scientifica	11.000	12.000	10.000	18.000	37.100
Progetto di ricerca terapia dei tumori	-	-	-	4.000 *	4.000 *
AIDS	104.000	74.000	65.640	53.900 **	47.000 **
Totale	244.230	215.685	206.717	211.900	249.650
Finanziamenti da altri enti					
CNR	1.477	2.696	1.767	1.358	1.580
Ministero Affari Esteri	3.598	5.035	1.649	255	1.101
Altri enti pubblici e locali	3.791	1.085	1.072	1459	2.778
Altre amministrazioni centrali	-	392	334	634	2.666
Finanziamenti dall'estero	3.551	5.747	7.235	9.107	5.146
Totale	12.417	14.955	10.290	12.813	13.271
Entrate					
Controlli e altri servizi prestati	3.536	3.105	4.700	1.942	3.700
Totale complessivo	262.183	233.745	221.707	226.655	266.621

* Fondi per il Programma cooperativo Italia-USA nella terapia dei tumori (Legge 19/05/1995, n. 189) versati in contabilità speciale 1279 intestata all'Istituto Superiore di Sanità, aperta presso la Tesoreria provinciale dello Stato - Banca d'Italia.

** Fondi gestiti in contabilità speciale 1279.

*Relazioni con
amministrazioni pubbliche
ed altri enti di ricerca
nazionali ed internazionali*

ammontare quanto soprattutto per la possibilità di essere utilizzati con meccanismi di spesa più agili rispetto a quelli cui sono soggetti i fondi erogati dall'Istituto, nonché per la possibilità di finanziare attività lavorative di personale non di ruolo che, per la carenza di personale di ruolo, contribuisce in modo significativo all'attività di ricerca scientifica. Nella stessa tabella viene indicato anche l'ammontare delle entrate.

Continua ad avere particolare rilievo l'attività svolta dall'Istituto in collaborazione con altri enti di ricerca, in particolare con il CNR a livello nazionale e, in ambito europeo, con l'Unione europea e l'Organizzazione mondiale della sanità. In Tabella 4 viene riportato il numero delle convenzioni stipulate nell'ultimo quinquennio.

I finanziamenti del CNR, delle regioni e dell'Unione europea, in particolare, hanno contribuito allo svolgimento di importanti ricerche altrimenti non effettuabili con i fondi ordinari.

Tabella 4. - *Convenzioni 1992-1996*

Enti	1992	1993	1994	1995	1996
CNR	43	56	99	124	112
UE	9	33	42	60	50
OMS	6	7	5	16	17
Altri	26	64	62	105	106
Totale	84	160	208	305	285

L'Istituto coopera, altresì, alle attività di organismi scientifici internazionali, mediante la partecipazione di propri esperti ai lavori portati a termine dai diversi gruppi sopranazionali, istituiti *ad hoc* per il trattamento di temi specifici relativi alla sanità pubblica.

Per quanto riguarda le indagini sulla composizione e sugli effetti nocivi dei farmaci, ad esempio, tale attività di cooperazione si è concretizzata nella partecipazione degli esperti dell'Istituto a vari gruppi di lavoro a livello comunitario, quali il "Gruppo di biotecnologia/farmaci" e il "Comitato per le specialità medicinali", che rappresentano due momenti fondamentali nella procedura di registrazione dei farmaci a livello europeo.

Fra gli altri progetti di rilievo internazionale, si ricordano, inoltre, la partecipazione dell'Istituto all'azione concertata europea "Cancer and brain disease characterization and therapy assessment by quantitative magnetic resonance spectroscopy". Questo progetto, che continua dal 1988, è ad oggi l'unico in ambito europeo ad essere diretto da un ricercatore dell'Istituto; il progetto, cui partecipano oltre 30 istituti europei, ha come obiettivo quello di migliorare la diagnostica e la terapia nei tumori e nelle patologie cerebrali.

Sempre in ambito europeo, l'Istituto partecipa all'azione concertata "European stem cell concerted action", dedicata alla possibilità di utilizzare il sangue da cordone ombelicale in soggetti pediatrici e, in collaborazione con l'Università de l'Aquila, all'azione concertata "Near infrared spectroscopy and imaging for non invasive monitoring of the oxygenation and haemodynamic status of tissues", che continuerà sotto forma di "shared costs" nell'ambito di BIOMED 2 come "Near infrared spectrophotometry and imaging for non-invasive functional assessment of biological tissue".

Per quanto riguarda l'attività di certificazione europea, gli anni 1995 e 1996 sono stati caratterizzati dai crescenti impegni determinati dall'entrata in vigore della Direttiva 93/42/CEE, che regola l'immissione sul mercato comunitario dei dispositivi medici. Tale attività ha comportato un maggiore impegno dell'Istituto, sia per la certificazione dei prodotti, già regolamentati dalla Direttiva 90/385/CEE, sia per la messa a punto di protocolli e sistemi per la misura.

Il Centro di collaborazione OMS, attivo dal 1981 in Istituto, è impegnato nella sorveglianza delle malattie infettive nella Regione europea OMS. Recentemente è stato redesignato con l'aggiornamento del suo mandato, definito come:

- assistere l'Ufficio europeo OMS nelle indagini sulle epidemie nei paesi balcanici (Albania, Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Croazia, Romania, Slovenia, Macedonia e Jugoslavia);
- organizzare la formazione per la sorveglianza e il controllo delle malattie infettive per il personale selezionato dei paesi precedentemente menzionati;

- raccogliere dati routinari su malattie infettive prioritarie da tutti i paesi membri della Regione europea;
- assistere nella conduzione di indagini sentinella per alcune malattie infettive e per nuove malattie emergenti e riemergenti in paesi selezionati della regione;
- pubblicazione periodica dei risultati del lavoro precedentemente specificato.

Al momento il centro è impegnato nelle epidemie di poliomielite nei Balcani e nella attività europea di inventario di risorse dedicate alle malattie infettive.

Sono continuate le attività dello "WHO collaborating centre for research and training in health systems", che organizza ogni anno un corso "master" dedicato ai "manager" dei programmi dei paesi in via di sviluppo. Il corso, ormai consolidato a livello internazionale, riscuote ampi riconoscimenti dimostrati dal fatto che numerosi partecipanti hanno borse di studio assegnate da organizzazioni quali il British Council, l'UNICEF, ecc.

Sono proseguite, inoltre, le attività del "WHO collaborating centre for human resources and educational technology development for the control of tropical diseases" con l'organizzazione di corsi internazionali e lo sviluppo di programmi interattivi per personal computer ed elaborazione di versioni elettroniche di informazione di sanità internazionale e del "WHO/FAO collaborating centre for research and training in veterinary public health", che ha sede presso l'Istituto.

Si è conclusa con risultati più che soddisfacenti l'attività di cooperazione con il Mozambico sullo "studio e realizzazione di una metodologia di intervento per la manutenzione delle attrezzature".

*Attività di prevenzione
e controllo*

L'Istituto svolge dalla fondazione attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva (identificazione e tipizzazione di virus, sorveglianza delle malattie infettive, ecc.), ai settori dell'ambiente (controlli sul territorio e negli ambienti confinati), degli alimenti (conservazione o contaminazione di cibi, nuove tecnologie alimentari, valutazione della sicurezza d'uso e delle piante transgeniche, ecc.), dei farmaci (specialità medicinali, sieri e vaccini per uso umano e veterinario) e dei dispositivi e presidi medici (Tabelle 5a, 5b e 5c).

Tabella 5a. - Controlli 1992-1996

Settori e tipi di attività	1992	1993	1994	1995	1996
ALIMENTI					
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	1.500	960	302	322	215
Alimenti lipidici	420	211	205	200	178
Chimica dei cereali	390	250	147	176	170
Contaminazione da contenitori	-	30	43	96	29
Dietetici	76	46	27	23	148
Igiene delle tecnologie alimentari	525	584	446	173	118
Microbiologia degli alimenti	503	557	196	65	1.495
Residui di sostanze chimiche e anabolizzanti	181	219	50	11	65
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	177	237	376	383	299
AMBIENTE					
Analisi aria (incluso amianto e fibre)	19	6	623	1.110	1.882
Analisi chimiche di emissioni da impianti	-	-	800	1.200	1.300
Analisi chimiche e microbiologiche delle acque	160	107	1.452	2.058	2.566
Analisi chimiche e microbiologiche di sedimenti, biota e fanghi	29	-	313	450	700
Analisi chimiche di TCDD e affini	174	-	293	520	2.470
Controlli biotossicologici	-	228	2	201	-
Controllo rifiuti	-	-	-	30	45
Emergenze chimiche/sicurezza industriale	5	5	7	-	1
Pesticidi	144	-	58	168	101
Radiazioni ionizzanti	21	-	-	-	-
Radiazioni non ionizzanti	-	-	-	2	-
FARMACI					
Albumina e altri emoderivati	1	7	1	6	486
Analisi elementari	2.800	2.683	-	-	2.000
Diagnostici <i>in vitro</i>	213	229	223	459	415
Fermentazioni	-	-	-	-	111
Immunoglobuline	73	41	44	154	202
Liofilizzazioni	-	-	-	33.110	1.061
Presidi chimici	-	-	1	-	108
Presidi medico-chirurgici	400	166	181	139	204
Prodotti vari	-	-	-	9	23
Servizi di microanalisi	-	-	-	900	-
Sieri e vaccini per uso umano:					
- Sieri	3	-	3	2	-
- Vaccini batterici	76	84	56	-	134
- Vaccini virali	311	168	131	185	203
Sieri e vaccini per uso veterinario:					
- Sieri	-	3	2	203	-
- Vaccini batterici	11	30	16	83	2
- Vaccini virali	37	34	19	11	2
Soluzioni infusionali	6	26	6	-	-
Sostanze ad azione curarizzante	-	1	-	-	-
Specialità medicinali	20	129	689	122	98
Sterilizzazioni terreni	-	-	-	150	-

Tabella 5a. - Segue

Settori e tipi di attività	1992	1993	1994	1995	1996
FARMACI					
Cosmetici	2	3	-	4	4
MALATTIE INFETTIVE					
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	1.337	1.289	1.597	3.116	2.072
Identificazione e tipizzazione di microrganismi patogeni	1.105	754	994	1.023	756
Identificazione e tipizzazione di virus influenzali	55	-	83	58	-
Produzione microrganismi per impiego sperimentale e di laboratorio	-	-	-	117	-
MALATTIE NON INFETTIVE					
Diagnostica	105	105	50	80	200
Sorveglianza	1	3	3	3	-
VARIE	-	-	-	11	127
Totale	10.980	9.195	9.439	47.133	19.990

Tabella 5b. - Pareri 1992-1996

Settori e tipi di attività	1992	1993	1994	1995	1996
ALIMENTI					
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	20	13	95	16	33
Alimenti lipidici	4	9	8	3	10
Biotossicologia	5	10	10	30	-
Chimica dei cereali	20	14	6	1	18
Contaminazione da contenitori	-	-	30	40	24
Dietetici	5	10	10	7	16
Microbiologia degli alimenti	6	12	37	5	46
Residui di sostanze chimiche e anabolizzanti	-	15	5	-	-
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	109	280	483	171	-
Tecnologie alimentari	12	14	20	7	35
AMBIENTE					
Ambienti confinati	8	-	9	2	1
Amianto ed altre fibre minerali	1	7	7	18	6
Emergenze chimiche/sicurezza industriale	28	12	15	278	11
Inquinanti delle acque	6	-	48	69	141
Inquinanti atmosferici	5	-	20	22	13
Inquinanti del suolo e fanghi	5	-	24	63	14
Mutagenesi/cancerogenesi	24	31	3	7	6
Pesticidi	355	36	64	27	42
Radiazioni ionizzanti	12	11	11	9	8
Radiazioni non ionizzanti	14	21	15	38	32
Rilascio deliberato di organismi geneticamente modificati	-	-	-	58	137
Sterilizzazioni	-	-	-	-	153
Valutazioni chimico-tossicologiche	51	74	105	64	129

Tabella 5b. - Segue

Settori e tipi di attività	1992	1993	1994	1995	1996
FARMACI					
Additivi per uso zootecnico	5	15	5	20	-
Albumina e altri emoderivati	24	17	800	791	221
Certificati analisi Cat Gut	-	-	-	63	-
Diagnostici <i>in vitro</i>	825	866	13	25	1
Epidemiologia veterinaria	-	-	14	10	30
Immunoglobuline	41	18	16	15	2
Presidi medico-chirurgici	614	596	390	362	263
Procedure di concertazioni comunitarie	-	-	-	15	26
Prodotti vari	-	-	-	22	-
Sieri e vaccini per uso umano:					
- Sieri	7	10	2	9	6
- Vaccini batterici	8	23	12	14	-
- Vaccini polisaccaridici	-	-	-	-	-
- Vaccini virali	-	9	6	-	-
Sieri e vaccini per uso veterinario:					
- Sieri	2	-	2	-	-
- Vaccini batterici	5	34	15	10	126
- Vaccini virali	78	30	9	15	20
Soluzioni infusionali	5	-	1	-	-
Specialità medicinali	198	84	340	222	313
Cosmetici	10	17	27	12	17
MALATTIE INFETTIVE					
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	6	12	402	566	-
Identificazione e tipizzazione di microrganismi patogeni	1	16	97	5	-
MALATTIE NON INFETTIVE					
Diagnostica	-	-	-	-	95
Sorveglianza	-	-	-	-	1
Terapia	-	-	-	-	2
SPERIMENTAZIONE ANIMALE					
Autorizzazioni in deroga	-	-	116	103	103
VARIE	110	77	312	212	774
Totale	2.629	2.393	3.604	3.368	2.875

Tabella 5c. - Ispezioni 1992-1996

Settori	1992	1993	1994	1995	1996
ALIMENTI	58	121	147	204	71
AMBIENTE	21	7	42	2	90
FARMACI	20	3	-	28	32
MALATTIE INFETTIVE	-	10	8	12	11
VARIE	-	-	-	8	1
Totale	99	141	197	254	205

L'attività di consulenza nel settore del farmaco è stata concentrata in maggior misura sugli espletamenti previsti dal DPR 754/94, articolo 1 lettera c (ex art. 1, secondo comma, lettera l della Legge 519/1973), relativi all'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione (Tabella 6), nonché nella formulazione di pareri e controlli su richiesta del Ministero della Sanità, o di altri enti pubblici nazionali ed internazionali. Inoltre, sono stati espressi pareri per l'autorizzazione all'avvio degli studi clinici pilota e quelli sulle reazioni avverse dei farmaci.

Tabella 6. - *Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione 1992-1996*

Pratiche pervenute	1992	1993	1994	1995	1996
espletate:					
- con parere favorevole	31	14	6	20	5
- con parere non favorevole	29	-	-	2	1
in corso di esame	8	6	3	10	17
restituite al Ministero	2	2	-	1	2
Totale	70	22	9	33	25

Gli espletamenti previsti dal DPR 754/94 (articolo 1, lettera c) hanno una notevole rilevanza a livello nazionale in quanto rappresentano una tappa limitante per l'avvio degli studi di farmacologia clinica con i medicinali di nuova istituzione in Italia. I decreti di attuazione, emanati nel 1977 (DM 28 luglio 1977 e DM 25 agosto 1977) sono ormai obsoleti e debbono essere armonizzati con le linee guida emanate a suo tempo dalla CEE. Il Laboratorio di farmacologia dell'Istituto ha coordinato, con esperti nazionali del settore, la stesura di un nuovo testo del decreto per regolamentare le procedure di autorizzazione dell'avvio degli studi clinici nelle varie fasi di sviluppo di un nuovo farmaco.

L'Istituto ha poi svolto un ruolo importante nell'attivare iniziative volte a regolamentare le modalità di acquisizione delle informazioni sulle reazioni avverse dei farmaci e la qualità delle informazioni.

In relazione all'attività di controllo sui farmaci, l'Istituto attualmente aderisce alla "Pharmaceutical inspection convention". E' questa un'organizzazione europea istituita nell'ambito della "European network of official medicines control laboratories", che ha lo scopo di uniformare i sistemi di controllo attualmente adottati nei singoli stati e di favorire la cooperazione e lo scambio di informazioni tra i laboratori accreditati dalle autorità competenti, mettendo in comune le diverse competenze scientifiche e disponibilità tecnologiche per il controllo dei farmaci, sia in fase di registrazione, sia durante la loro commercializzazione. In base alle proprie attività di ricerca nel settore della chemioterapia antitumorale e agli approcci metodologici di cui dispone, l'Istituto ha dato la propria disponibilità ad effettuare controlli su agenti chimici e biologici ad attività farmacologica mediante: 1) test *in vitro* e saggi biologici; 2) test microbiologici; 3) rivelazione di residui di materiale particolato.

Alcuni esperti dell'Istituto hanno partecipato, presso l'Agenzia di registrazione dei farmaci europea "European Agency for the Evaluation of Medicinal Products" (EMEA) a Londra, ai lavori del Comitato per le specialità medicinali (CPMP) e dei gruppi di lavoro su "sicurezza", "efficacia" e "farmacovigilanza" afferenti al Comitato stesso. Dal 1° gennaio 1995, infatti, i laboratori ufficiali di controllo dei farmaci (OMCL) dei paesi membri dell'Unione europea debbono essere disponibili ad effettuare accertamenti e controlli su richiesta dall'EMEA. Gli stessi laboratori di controllo dei paesi dell'Unione europea debbono raggiungere un mutuo riconoscimento mediante l'applicazione di procedure di lavoro (standard di qualità) basate su linee guida internazionali.

A quanto sopra va aggiunto il diretto coinvolgimento del personale dell'Istituto ai lavori della Farmacopea europea e della "Commissione permanente per la revisione e pubblicazione della Farmacopea nazionale" che, oltre ad un impegno non indifferente, ha richiesto un cambiamento del modo di intervento stesso in questa attività. Si è reso infatti necessario un coordinamento dell'attività che i singoli esperti esplicano nell'ambito dei gruppi di lavoro presso la Farmacopea europea e nazionale.

Il rapido progresso della biologia molecolare e della biotecnologia al quale assistiamo da qualche anno ha permesso di disegnare scenari di intervento nuovi e molto importanti. Uno di questi è la terapia genica, cioè la possibilità di interventi medici a scopo terapeutico a livello del patrimonio genetico delle cellule viventi: si aprono così nuove frontiere per malattie gravi, che fino ad oggi hanno avuto scarse o inefficaci possibilità terapeutiche.

Le tecnologie disponibili oggi permettono di prospettare la correzione di difetti genetici sostituendo al gene "malato" il gene "sano", l'introduzione di geni tossici all'interno di cellule tumorali, oppure di geni in grado di conferire alle cellule sane la resistenza a farmaci altrimenti per esse letali.

Appare a tutti evidente che la terapia genica costituisce quindi un approccio nuovo, dove la rapida evoluzione delle conoscenze della scienza di base viene affiancata dall'altrettanto pressante richiesta di applicazione pratica, pur nella consapevolezza dei possibili rischi. Proprio questa sua caratteristica ha comportato la riduzione dell'intervallo tra lo sviluppo preclinico e la sperimentazione clinica, rispetto agli approcci farmacologici tradizionali.

Nella comunità internazionale c'è un generale accordo sul fatto che, allo stato attuale delle conoscenze, la terapia genica sia ancora sperimentale e da limitarsi alle cellule somatiche, con l'esclusione quindi delle cellule della linea germinale. Inoltre, la sua sperimentazione clinica viene sottoposta all'esame di appositi organismi regolatori in

molti paesi sia europei sia extraeuropei, i quali tengono in eguale considerazione gli aspetti scientifici e quelli etici.

Lo sviluppo corretto di questo nuovo settore della sanità italiana non può pertanto prescindere dalla valutazione costante del rapporto rischio-beneficio della sua applicazione.

Nel corso degli ultimi due anni l'attenzione dell'Istituto è stata volta in questa direzione, nella cornice normativa che gli attribuisce il compito di valutare la composizione e l'innocuità dei farmaci di nuova istituzione (DPR 754/94, art. 1, comma c).

La commissione che assolve a questo compito ha identificato una serie di esperti tra i ricercatori dell'Istituto che rappresentano le necessarie competenze e ha loro affidato l'incarico di elaborare linee guida per la presentazione dei protocolli clinici sperimentali di terapia genica nelle fasi I e I/II. Le linee guida sono state stilate e pubblicate sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* (Vol. 9, n. 10, ottobre 1996), con la richiesta alla comunità scientifica italiana di commenti, critiche e suggerimenti.

Le linee guida sono rivolte a tutti coloro i quali intendono iniziare una sperimentazione clinica di terapia genica con prodotti ottenuti a livello sia industriale sia di laboratorio di ricerca, con intenti terapeutici, diagnostici o profilattici.

La documentazione da presentare dovrà contenere:

- a) la descrizione e la dimostrazione della qualità del prodotto (identità, purezza e assenza di contaminazione da agenti avventizi), del processo di produzione e dei controlli sui lotti;
- b) la dimostrazione della tollerabilità e dell'efficacia precliniche;
- c) una descrizione dettagliata del protocollo clinico, incluse anche informazioni sul "follow up" e sul consenso informato;

d) considerazioni in termini di salute pubblica relative al protocollo.

Un altro campo di intervento è quello della terapia cellulare somatica, in cui si prefigurano possibilità terapeutiche concrete, come riparare danni tissutali estesi provocati da ustioni, o effettuare il trapianto mirato di una popolazione cellulare altamente purificata.

La terapia cellulare somatica consiste nella somministrazione nel paziente di cellule umane, autologhe o eterologhe, e che abbiano subito un qualsiasi tipo di manipolazione *ex vivo*, come l'espansione *in vitro* o la selezione o la purificazione, e che possono poi essere crioconservate oppure reinfuse direttamente. Essa pone pertanto peculiari problemi di sicurezza per i reagenti usati e per le condizioni di manipolazione, oltre a quelli comuni con altre terapie altamente innovative come la terapia genica.

Anche su questo argomento, la commissione ha identificato una serie di esperti tra i ricercatori dell'Istituto che rappresentano le necessarie competenze e ha loro affidato l'incarico di elaborare le linee guida che forniscano indicazioni per coloro che vogliono iniziare protocolli sperimentali con cellule somatiche umane. Le linee guida sono state stilate e sono in corso di pubblicazione in modo da sottoporle come le precedenti al commento e alla critica della comunità scientifica italiana.

La documentazione richiesta dovrà contenere, oltre alla parte del protocollo clinico che è simile a quella sulla terapia genica:

- a) la dimostrazione della caratterizzazione (identità, purezza, sterilità) della popolazione cellulare;
- b) la descrizione delle manipolazioni effettuate e di tutti i reagenti usati, che devono rispondere a stringenti criteri di qualità e sicurezza;

Controlli e ispezioni
sui trapianti d'organo

- c) il piano e i risultati dei controlli sui lotti usati nel trattamento;
- d) la dimostrazione preclinica della tollerabilità e dell'efficacia.

E' continuata l'attività ispettiva, presso i centri ospedalieri per l'accertamento dei requisiti tecnici, degli esperti dell'Istituto nell'ambito dell'attività della Consulta tecnica permanente per i trapianti d'organo (Tabella 7).

Tabella 7. - *Ispezioni effettuate e pareri espressi per il rilascio e/o rinnovo delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico* di parti di cadavere (Legge 2/12/1975, n. 644 e DPR 16/6/1977, n. 409) 1992-1996*

Organi (prelievo e/o trapianto)	1992	1993	1994	1995	1996
Aorta	-	-	-	2	-
Cartilagine-auricolare	-	1	-	-	-
Cornea	15	15	-	-	-
Cuore	1	4	1	1	3
Cuore-polmone	-	2	-	2	1
Cute	-	-	1	-	3
Fegato	8	1	1	8	6
Fegato associato a rene	1	-	-	-	-
Homograft valvolari e vascolari	-	-	-	-	1
Intestino	1	-	-	-	-
Osso-cartilagine, tendine	2	-	-	-	2
Pancreas	8	1	-	9	1
Pancreas nel diabetico	1	-	-	-	-
Parti anatomiche osteo-articolari	1	-	-	-	-
Polmone	-	1	-	2	2
Rene	10	8	1	11	6
Rene pediatrico	-	-	1	1	1
Rene tra viventi	-	-	-	-	1
Rene, fegato, pancreas e intestino	-	1	-	-	1
Rene-pancreas	2	1	-	-	2
Segmenti osteoarticolari	-	-	-	-	1
Segmenti vascolari-valvolari	-	-	-	1	3
Uretere	1	-	-	-	-
Valvole cardiache	-	-	-	-	1
Totale	51	35	5	37	35

* La legge n. 198 del 13 luglio 1990 ha eliminato l'autorizzazione per l'attività di prelievo nelle strutture pubbliche. Da tale data gli accertamenti dell'ISS sono effettuati solo ai fini dell'autorizzazione al trapianto oppure al prelievo in case di cura private.

L'andamento positivo dell'attività di prelievo e di trapianto, registrato negli ultimi quattro anni, viene ulteriormente confermato dai dati del 1996. Si osserva, infatti, un aumento, anche se in termini più contenuti rispetto al 1994 e 1995, sia del numero di donatori per milione di abitanti (salito a 11,0 da 10,1 dell'anno precedente) sia del numero di trapianti per quasi tutti gli organi. La Figura 2, che mette a confronto il numero di donatori per milioni di abitanti nel 1996 con quello degli anni precedenti, suddividendo l'intero territorio in tre aree geografiche, mostra ancora chiaramente una non omogeneità tra le varie aree del paese. Pur in presenza di un aumento del numero dei donatori nelle regioni del centro e una situazione invariata a livello delle regioni settentrionali, che rimangono comunque a livello europeo, il divario tra il nord e il resto dell'Italia si conferma evidente. Soprattutto le regioni del sud non riescono a incentivare le donazioni in modo da colmare la forte differenza che sussiste con il resto del paese.

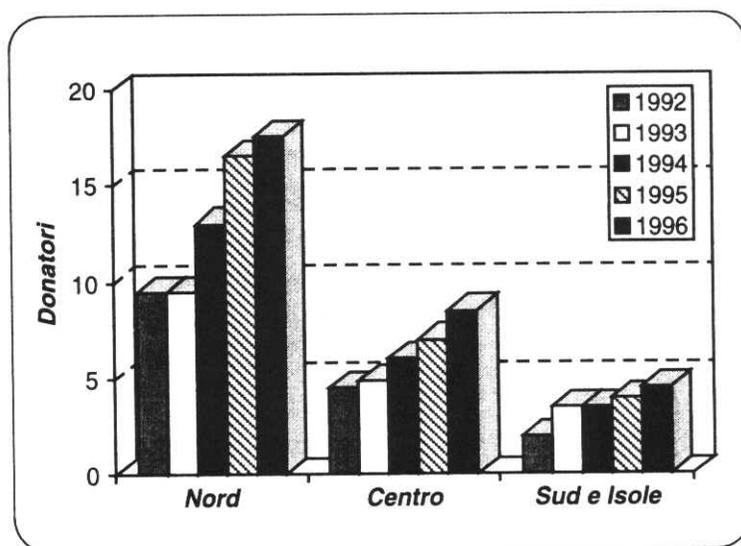


Figura 2. - Numero di donatori per milione di abitanti nelle tre aree geografiche negli anni 1992-1996

E' inoltre continuato lo sviluppo di una banca dati dei trapianti, che attualmente non è ancora organizzata in una rete telematica ma che si spera di attuare quanto prima. La raccolta e l'elaborazione di tali dati costituisce un'attività di grande interesse sanitario e scientifico. Tale attività andrà incontro ad un ulteriore sviluppo e ad una definitiva organizzazione nel prossimo futuro in quanto dovrebbe divenire lo strumento principale per la gestione, verifica e "follow-up" di tutta l'attività di trapianto.

Controllo sui "kit" diagnostici

Altra attività routinaria di controllo prevista per legge riguarda i "kit" diagnostici per il rilevamento degli anticorpi anti-HIV, anti-HCV e dell'HBsAg. Tale attività comporta la valutazione dei "kit" prima della registrazione come presidi medico-chirurgici e, per i "kit" per il rilevamento degli anticorpi anti-HIV, il controllo su ogni lotto di prodotto commercializzato.

Le continue innovazioni tecnologiche comportano relativi adeguamenti dei "kit" sottoposti al controllo e conseguentemente nuovi pareri da parte dell'Istituto sulle modifiche richieste finalizzate all'ottenimento di reagenti conformi ai progressi della ricerca sull'argomento. In tal senso la non previsione nel Decreto relativo al controllo dei "kit" per il rilevamento di anti-HCV e HBsAg del controllo lotto per lotto, come previsto per i "kit" anti-HIV, fa ritenere che, per tali reagenti, si possa verificare l'evenienza dell'inserimento sul mercato di preparazioni modificate, rispetto a quelle per le quali era stata ottenuta l'autorizzazione, senza il preventivo parere da parte dell'Autorità di controllo. Si ritiene che sarebbe opportuno prevedere anche per i "kit" relativi ai virus epatitici l'istituzione del controllo lotto per lotto da parte dell'Istituto, anche se questo comporterebbe un ulteriore aggravio dei compiti istituzionali. Tale controllo è stato attuato nel

*Controlli sulle radiazioni
e interventi finalizzati
alla radioprotezione*

1996, su base temporanea, in accordo con il Ministero della Sanità, per alcune preparazioni.

L'attività di controllo, parere ed intervento, finalizzata ai problemi di protezione sanitaria dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, si è articolata in: 1) partecipazione a commissioni nazionali e internazionali, gruppi di studio, comitati scientifici di enti o congressi nazionali e internazionali, partecipazione a iniziative comunitarie; 2) misure di campioni ambientali al fine di fornire risposte a quesiti di interesse generale a livello nazionale; 3) attività di promozione nell'ambito della protezione dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, nonché di consulenza e di addestramento del personale tecnico dei Laboratori di riferimento regionali per il controllo della radioattività ambientale.

Va menzionata, in particolare, la continuazione dell'attività per il recepimento, nella legislazione nazionale, di ben sei direttive comunitarie in tema di tutela sanitaria dalle radiazioni ionizzanti. Diversi ricercatori dell'Istituto hanno lavorato (particolarmente sugli aspetti di radioprotezione dei pazienti) nelle varie fasi dell'iter che è sfociato nel DLvo n. 230 del 17 marzo 1995. La complessità dell'iter e l'imminenza della scadenza della delega al Governo per la preparazione dello strumento legislativo ha imposto modalità operative caratterizzate da improvvisi ed intensi picchi di attività. Questa ha incluso anche l'elaborazione in tempi brevissimi del parere dell'ISS, obbligatorio per legge. Si è poi svolta un'impegnativa attività di consulenza nei confronti del Ministero della Sanità per l'elaborazione di un certo numero di decreti applicativi del DLvo 230/95 stesso.

Si è consolidata, con la creazione di gruppi di studio a carattere nazionale, l'attività finalizzata al supporto della

radioprotezione in campo medico, per quanto riguarda la mammografia e le terapie che comportano l'uso di radiazioni ionizzanti. E' stata, inoltre, avviata un'attività in relazione all'assicurazione di qualità in radioterapia, con la partecipazione di diversi gruppi di fisici medici e radioterapisti operanti in ambito ospedaliero.

Per quanto riguarda la tematica della protezione dalle radiazioni non ionizzanti, l'attività istituzionale è risultata particolarmente intensa, legata all'ulteriore intensificarsi di un dibattito da diversi anni in corso sui possibili rischi sanitari connessi all'esposizione a campi elettromagnetici, di qualsiasi origine e caratteristica. In particolare, l'Istituto è stato impegnato in attività di consulenza a numerose amministrazioni dello stato o autorità regionali e strutture sanitarie locali in relazione a problemi legati a nuove tecnologie, come ad esempio i sistemi automatizzati per il controllo degli accessi o i sistemi di telefonia mobile.

Nel corso del 1995 inoltre è stato istituito, presso il Dipartimento della protezione civile, un gruppo di lavoro per la revisione del programma nazionale di previsione e prevenzione del rischio nucleare, che ha predisposto una bozza di tale programma in vista della sua approvazione da parte della "Commissione grandi rischi".

Per quanto riguarda, infine, la revisione del Piano nazionale di emergenza, sulla base delle osservazioni formulate dalle regioni, è stata predisposta una seconda versione del Piano stesso. L'attività di ricerca scientifica di base e di consulenza allo stato e alle regioni è stata accompagnata da un'attività di promozione culturale e di consulenza su temi di radioprotezione, sia a livello nazionale che comunitario.

Controllo sui vaccini

L'Istituto svolge i controlli previsti per legge su ogni lotto dei vaccini batterici e virali per uso umano e veterinario

commercializzati in Italia o prodotti da industrie italiane e destinati a mercati esteri (in gran parte acquistati dall'OMS e destinati ai programmi di vaccinazione nei paesi in via di sviluppo). Tali controlli comportano la valutazione dei protocolli di produzione e controllo forniti dalle ditte produttrici e l'esecuzione di prove sperimentali, su campioni di vaccino prelevati durante varie tappe della produzione, atte a valutare l'innocuità e l'efficacia dei vaccini stessi.

Nel corso del 1995, si è proceduto alla revisione delle tecniche di controllo sui vaccini in modo da uniformarle a quanto stabilito a livello comunitario, sebbene, anche nel 1996, non sia stata ancora ufficialmente introdotta in Italia la procedura europea del "batch release" sui vaccini che contempla, nell'ambito dell'Unione Europea, il mutuo riconoscimento dei controlli effettuati da un Laboratorio di controllo europeo.

*Emergenza
intossicazione botulinica
da alimenti industriali*

Nel 1996 si è registrato un notevole incremento delle notifiche (>150%) dei casi di botulismo rispetto agli anni precedenti. Questo fatto, già di per sé rimarchevole, desta ulteriore interesse perché alcuni dei casi sono stati associati al consumo di alimenti di produzione industriale tra cui anche derivati del latte. Si tratta di un evento assolutamente eccezionale per il nostro paese dove il botulismo è stato "tradizionalmente" legato al consumo di conserve di produzione domestica. Pertanto, di seguito si riepilogano alcuni aspetti degli episodi in cui sono rimasti coinvolti gli alimenti industriali, dato anche il notevole impegno di lavoro che essi hanno comportato per l'Istituto.

Botulismo da mascarpone. I casi pervenuti all'osservazione del Centro nazionale per la diagnosi di botulismo dell'Istituto Superiore di Sanità si sono verificati in quattro città del Sud Italia ed hanno globalmente interessato otto persone, di cui 7 di sesso maschile, di età compresa tra i 6 e i 24 anni. Le inchieste epidemiologiche hanno identificato

come probabile causa dell'intossicazione un dolce "tiramisù", preparato in casa con il mascarpone, o il mascarpone stesso.

I sintomi neurologici sono comparsi dopo 12-24 ore dall'ingestione dell'alimento sospetto, associati a cefalea, nausea, vomito. Per l'insufficienza respiratoria che è sopravvenuta a seguito dell'intossicazione, i pazienti sono stati intubati e sottoposti a respirazione artificiale. In uno, malgrado la terapia rianimativa, è sopravvenuto un aggravamento delle condizioni generali che ne hanno causato il decesso. Tutti i pazienti sono stati trattati con siero trivalente. Tossina botulinica tipo A è stata evidenziata in 2/4 dei campioni di siero e in 2/8 dei tamponi rettali di tutti gli otto pazienti.

I residui di mascarpone appartenenti a due diverse marche prodotte nello stesso stabilimento, acquistate dai parenti del primo e secondo episodio negli stessi due negozi dove erano state comperate le confezioni utilizzate per preparare il dolce, contenevano tossina botulinica tipo A e spore di *C. botulinum* dello stesso sierotipo.

Campioni di mascarpone ritirati dal commercio (circa 2.000 campioni), appartenenti a vari lotti di produzione, sono stati analizzati dall'ISS. I risultati delle analisi hanno confermato la contaminazione da spore di *C. botulinum* tipo A in molte confezioni integre, comprese quelle sequestrate presso lo stabilimento di produzione. La positività è stata riscontrata nelle produzioni a partire da quelle con scadenza 24 settembre e a quelle con scadenza 15 novembre.

Il *C. botulinum* può entrare nella catena di produzione del latte come contaminante ambientale.

E' verosimile che il mancato riconoscimento del rischio derivante dalla contaminazione della materia prima possa essere stato alla base della presenza delle spore nel prodotto finito, data l'insufficienza dei trattamenti termici utilizzati per la produzione del mascarpone. Per contro, la distruzione della flora vegetativa derivante dal trattamento termico adottato per la produzione del mascarpone ha eliminato un riconosciuto

fattore di controllo del *C. botulinum* nei prodotti lattiero-caseari, l'antagonismo microbico.

Botulismo da tonno. Tre casi di botulismo segnalati in Puglia alla fine del 1996 sono stati associati al consumo di tramezzini a base di tonno. Le indagini svolte dall'ISS sul tonno in scatola prelevato presso l'esercizio dove i pazienti avevano consumato il pasto hanno rilevato la presenza di spore di *C. botulinum*. A seguito di tale risultato è stata sequestrata una enorme quantità di tonno importato dalla Costa d'Avorio e sospesa l'importazione della produzione proveniente dallo stesso impianto in tutti i paesi dell'Unione europea. La causa della contaminazione è stata una insufficiente sterilizzazione di un lotto di produzione.

Botulismo da olive. Quattro casi di botulismo, due nelle Marche e due nel Veneto, sono sopravvenute a seguito del consumo di olive in salamoia e nere dolci prodotte da due diverse aziende nazionali. Le analisi svolte presso l'ISS sui reperti biologici e su campioni di olive (> 400 campioni) hanno confermato la presenza di spore e tossina botulinica nei pazienti e, rispettivamente, la contaminazione delle olive dolci con le spore del *C. botulinum* e quelle in salamoia sia con la tossina che con le spore.

*Laboratorio comunitario
di riferimento*

La base normativa, alla quale vanno ricondotti i compiti del Laboratorio comunitario di riferimento (CRL) per i residui operante presso l'ISS, consiste in alcuni provvedimenti principali, tra cui vanno menzionati le Direttive CEE 96/22/CE e 96/23/CE, le decisioni del Consiglio 93/256/CEE e 93/257/CEE. In coerenza con ciò, il CRL deve coordinare l'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio (BPL) e l'adozione di schemi di controllo di qualità (CQ) ed assicurazione di qualità (AQ) nell'ambito dei Laboratori nazionali di riferimento (LNR), deve fornire agli LNR procedure analitiche convalidate e, in generale, un adeguato supporto tecnico, organizzare circuiti interlaboratoriali di valutazione delle prestazioni degli LNR, tene-

re corsi di addestramento per il loro aggiornamento e per l'adeguamento dei laboratori periferici, arbitrare le eventuali controversie che insorgessero tra gli stati membri dell'Unione europea e inoltre collaborare strettamente con il programma comunitario "Standards, measurements and testing (SMT)" per aumentare, dovunque possibile, l'armonizzazione delle strategie sperimentali e la standardizzazione delle procedure per la quantificazione dei residui in piena conformità alle funzioni rispettive.

Il CRL operante presso l'ISS, ora al quarto anno di attività, ha già intrapreso sotto questo profilo numerose attività, alcune delle quali rivestono un rilievo particolare, e precisamente:

1) Organizzazione di saggi collegiali per valutare le prestazioni degli LNR. Ad oggi, quattro esercizi sono già stati completati, mentre il quinto e il sesto sono stati condotti a termine, ma non sono ancora stati esaminati in riunioni *ad hoc*, come fatto per gli altri.

Sia nel caso degli elementi in traccia che delle sostanze organiche lo schema adottato prevede l'aumento graduale delle difficoltà, passando da soluzione dei soli determinandi d'interesse a campioni che simulano la composizione della matrice dei materiali in esame dopo il consueto trattamento di mineralizzazione o di estrazione, per terminare con l'analisi dei campioni reali. Attraverso questo processo si rende possibile l'identificazione degli scostamenti più rilevanti dai criteri di assicurazione di qualità e, in generale, dalla buona pratica di laboratorio e ciò, a sua volta, porta all'adozione di opportune misure correttive.

Un aspetto non irrilevante in questo contesto è dato dalla conduzione di ispezioni presso gli LNR per accertare il grado di trasferimento dei criteri di CQ e AQ nelle attività quotidiane.

2) Preparazione e aggiornamento costante dei manuali di metodi analitici in uso presso ciascun LNR. E' superfluo dire che la loro periodica revisione è uno degli esiti attesi e

consiste nella valutazione delle prestazioni citate al punto 1) precedente. Ulteriori manuali sono stati compilati per fornire agli LNR informazioni aggiornate e selezionate circa le metodiche più recenti in merito alla determinazione degli analiti summenzionati. A tale scopo, i dati di interesse per gli LNR vengono desunti dai servizi di documentazione disponibili, con particolare attenzione agli aspetti innovativi introdotti dalle procedure descritte, all'accuratezza e alla precisione raggiungibili e alle possibilità di standardizzazione;

3) Miglioramento dei metodi esistenti e sviluppo di nuove procedure per il superamento delle attuali limitazioni nell'analisi dei residui, con particolare riguardo ai problemi di speciazione chimica e alla preparazione e certificazione di materiali di riferimento ideati per le specifiche necessità degli LNR.

*Nuove metodologie
per valutare il rischio
da sostanze chimiche*

Tale settore riguarda sia lo sviluppo di metodologie alternative o complementari per accertare le caratteristiche di rischio intrinseche delle sostanze chimiche, e la loro estensione a nuovi campi di applicazione (sviluppo peraltro richiesto dall'evoluzione della materia oltre che da specifiche direttive CEE o da raccomandazioni di organismi internazionali), sia lo studio o la messa a punto di metodologie chimiche innovative da applicare ai problemi moderni e alla loro più attuale dimensione.

In tale contesto è da considerare la necessità di disporre di metodi adeguati, per validità e selettività, all'esame di composti in tracce o in ultratracce, alla speciazione delle forme chimiche, all'individuazione delle forme attive (es. composti chiralici) capaci di produrre modificazioni nei sistemi biologici o ambientali, alla miniaturizzazione e all'automazione dei procedimenti analitici.

Ne consegue anche che periodicamente (e ad intervalli sempre più brevi data l'accelerata dinamica del settore) dovrà essere modificata la strumentazione esistente, il cui

mancato aggiornamento porterebbe ad una rapida caduta di possibilità scientifiche e di competitività degli studi e degli stessi controlli.

E' infatti da considerare che in modo sempre più puntuale si dovrà pervenire alla valutazione del rischio basandosi sulla conoscenza dei meccanismi mediante i quali si genera un danno, mettendo cioè in relazione gli effetti evidenziati con una o più sostanze capaci di causarli e di cui si dovrà accertare in modo sicuro la natura e la quantità, ancorché a livello di tracce.

In una società industrializzata vi è infatti il vasto problema della costante immissione nell'ambiente, in situazioni normali, di decine di migliaia di sostanze chimiche. A queste sostanze la popolazione è esposta per tutto l'arco della vita attraverso l'atmosfera, gli alimenti, l'acqua, per contatto, ecc. Le nostre conoscenze sull'impatto ambientale e sulla salute dell'uomo per l'esposizione a dosi relativamente basse di diverse sostanze chimiche sono molto limitate.

E' quindi necessario un notevole impegno sul piano della ricerca, finalizzandola a raccogliere informazioni riguardo alle caratteristiche chimico-fisiche delle sostanze, al tipo di effetto, al destino ambientale oltre che alle ripercussioni sul piano industriale ed economico di queste conoscenze.

Si deve poi tenere conto non solo del prodotto finito, ma anche dell'intero ciclo produttivo. E' infatti da osservare che la maggior parte degli incidenti industriali hanno avuto conseguenze per l'ambiente e per la salute non perché si è immesso nell'ambiente il prodotto finito, ma perché l'incidente ha provocato la fuoriuscita dei prodotti intermedi tossici o di prodotti secondari particolarmente tossici.

Quindi la valutazione del rischio associato ad un prodotto deve anche tenere conto del ciclo produttivo, delle materie prime e degli intermedi coinvolti.

Lo sviluppo di più adeguate metodologie analitiche, comprese quelle applicabili ai prodotti ottenuti da processi