

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

**Il Programma di sostegno al Centro di ricerca,
formazione e prevenzione dell'AIDS
"Chantal Biya", Yaoundé, Camerun**

HIV, gravidanza e terapia antiretrovirale

**Una politica innovativa dell'ISS a favore
dell'accesso aperto alle pubblicazioni scientifiche**

Epidemia di Chikungunya in Italia



Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

**Il sistema di sorveglianza delle reazioni avverse
ai vaccini 0-17 anni, nell'ASS 4 "Medio Friuli", 2005-06**

**Intossicazioni da alchil nitriti "poppers":
casistica rilevata dal Centro Antiveneni di Milano, 2004-07**

SOMMARIO

Gli articoli

Il Programma di sostegno al Centro di ricerca, formazione e prevenzione dell'AIDS "Chantal Biya", Yaoundé, Camerun	3
HIV, gravidanza e terapia antiretrovirale	11

Le rubriche

News. L'Istituto Superiore di Sanità adotta una politica innovativa a favore dell'accesso aperto alle pubblicazioni scientifiche	8
Nello specchio della stampa. HPV e tumore del collo dell'utero: quanto è importante la vaccinazione?	10
Intervista. Epidemia di Chikungunya in Italia	15
Visto... si stampi	18

Bollettino Epidemiologico Nazionale (Inserito BEN)

Il sistema di sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini 0-17 anni, nell'ASS 4 "Medio Friuli", 2005-06.....	i
Intossicazioni da alchil nitriti "poppers": casistica rilevata dal Centro Antiveneni di Milano, 2004-07.....	iii



L'ISS ha sostenuto la nascita e lo sviluppo del Centro "Chantal Biya", con cui collabora in attività di ricerca sull'HIV/AIDS

pag. 3

Sono presentati i dati della sorveglianza nazionale, coordinata dall'ISS, sul trattamento antiretrovirale in donne con infezione da HIV, in gravidanza

pag. 11



Nell'estate 2007, in provincia di Ravenna, si è verificata un'epidemia del virus Chikungunya. Un'intervista di *The Lancet* ne ripercorre gli eventi

pag. 15



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
- Sangue
- 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

Fotografia: Luigi Nicoletti

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 2008

Numero chiuso in redazione il 28 febbraio 2008

Stampa: Tipografia Facciotti s.r.l. Roma

IL PROGRAMMA DI SOSTEGNO AL CENTRO DI RICERCA, FORMAZIONE E PREVENZIONE DELL'AIDS "CHANTAL BIYA", YAOUNDÉ, CAMERUN



Logo del Centro Internazionale di Referenza "Chantal Biya" (CIRCB)

Giulia Cappelli¹, Cristiano Bumbaca², Vittorio Colizzi³ e Giovanni Rezza²

¹Capo-Progetto Istituto Superiore di Sanità-Ministero degli Affari Esteri c/o CIRCB, Yaoundé, Camerun

²Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

³Università di "Tor Vergata", Roma

RIASSUNTO - Nel corso degli ultimi 25 anni, l'infezione da HIV ha determinato un'estesa pandemia, il cui impatto è più elevato nei Paesi dell'Africa Sub-Sahariana e, in particolare, dell'Africa Australe. Il Camerun, Paese cerniera fra l'Africa occidentale e quella centrale, presenta delle prevalenze di infezione da HIV relativamente elevate (comprese in media fra il 5% e il 10%), con un'ampia variabilità a livello locale. A seguito di una richiesta da parte del Governo del Camerun, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è stato incaricato dalla Direzione per la Cooperazione e lo Sviluppo del Ministero degli Affari Esteri di sostenere la nascita e lo sviluppo del Centro Internazionale di Referenza "Chantal Biya" (CIRCB). Il Centro, situato a Yaoundé, è dedicato alla ricerca su prevenzione e trattamento dell'infezione da HIV/AIDS. Durante i primi 18 mesi di attività, il Centro è stato completamente attrezzato e il suo personale, adeguatamente formato, ha iniziato un'intensa attività di ricerca in collaborazione con l'ISS.

Parole chiave: HIV, Africa, cooperazione internazionale

SUMMARY (*Support programme to the AIDS research, training and prevention Centre "Chantal Biya", Yaoundé, Cameroon*) - During the last 25 years, HIV infection has caused a worldwide epidemic, with a higher impact in sub-Saharan countries, in particular those located in Southern Africa. Cameroon, a country sited between Western and Central Africa, shows relatively high HIV prevalence, ranging on average between 5% and 10%, with large geographical variation. In accordance with a request from the Cameroon's Government, the Istituto Superiore di Sanità (ISS) has been entrusted by the Italian Ministry of Foreign Affairs (specifically from the Direction for Cooperation and Development) to support the development and the training of the "Chantal Biya" International Reference Centre (CIRCB). The main mission of the CIRCB, which is located in the capital town of Yaoundé, is to deal with research on prevention and treatment of AIDS/HIV infection. During the first 18 months of activity, the Centre has been completely equipped and its staff, adequately trained, has started an intense research activity in collaboration with the ISS.

Key words: HIV, Africa, international cooperation

g.rezza@iss.it

A seguito di una richiesta del Governo camerunese, il Ministero degli Affari Esteri (MAE), Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo (DGCS), ha attivato una convenzione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per sostenere la nascita e lo sviluppo del Centro Internazionale di Referenza "Chantal Biya" (CIRCB) per la ricerca sulla prevenzione e il trattamento dei pazienti con HIV/AIDS.

Tale Centro, sito nella capitale Yaoundé, è stato costruito grazie a fondi del Governo locale, che ha anche provveduto all'acquisto di una parte della strumentazione del laboratorio, utilizzando un finanziamento del Fondo globale per la lotta contro l'AIDS, la tubercolosi e la malaria.

Il funzionamento del CIRCB e lo svolgimento delle attività di ricerca e formazione sono stati possibili grazie ai fondi della Cooperazione italiana, direttamente gestiti dall'ISS nell'ambito del Programma di sostegno al CIRCB.

Un aspetto innovativo di questo programma sanitario è stato la disponibilità di fondi aggiuntivi, amministrati dalla controparte locale, che sono derivati dall'annullamento del debito italiano.

Nell'articolo vengono descritte le tappe che dalla nascita dell'iniziativa hanno portato allo svolgimento delle attività di sostegno dell'ISS, fino al raggiungimento dei risultati attesi, che hanno permesso di richiedere al MAE un'estensione del Programma per altri 12 ►



Il Centro Internazionale di Referenza "Chantal Biya", il giorno dell'inaugurazione ufficiale avvenuta il 23 febbraio 2006

mesi. Un breve *excursus* sull'impatto dell'epidemia da HIV in Camerun fornisce un quadro utile a comprendere l'importanza di questo intervento in Africa.

Situazione dell'infezione da HIV in Camerun

Il Camerun è un Paese di circa 16.322.000 abitanti, situato come una cerniera fra l'Africa centrale e occidentale. Il tasso di natalità è di 33,89 per 1.000 e quello di mortalità del 13,47, mentre l'attesa di vita è pari a 51,16 anni. Pertanto il bilancio demografico indica una forte tendenza alla crescita.

L'infezione da HIV, come in altri Paesi dell'Africa Sub-Sahariana, è diffusa nella popolazione nella fascia di età sessualmente attiva. La sieroprevalenza di infezione da HIV nella popolazione generale è pari al 5,5%. La prevalenza varia però da una provincia all'altra, con livelli minimi nell'estremo Nord (1,7%) e più elevati nel Nord-Ovest (8,7%) e a Yaoundé, dove supera l'11% nelle donne in gravidanza.

L'infezione da HIV non risparmia alcuna fascia di età, ma colpisce in particolare le persone in età fertile (15-35 anni) dove si registra una prevalenza pari al 12%. Inoltre, sono le donne a risultare la categoria più vulnerabile, con un rapporto maschi:femmine di 2:3. Questa tendenza, che si ritrova anche in altri Paesi africani, è indice della maggiore vulnerabilità all'infezione da parte delle donne.

Si stima che circa 500.000 persone siano attualmente sieropositive, che oltre 350.000 siano morte a causa dell'AIDS e che gli orfani, ovvero i bambini che

hanno perso uno o entrambi i genitori a causa dell'AIDS, siano circa 120.000. Dei circa 49.000 nuovi casi di infezione stimati nel 2005, il 59% risulta essere di sesso femminile.

In particolare, l'infezione da HIV/AIDS rappresenta oggi in Camerun una delle prime cause di decesso soprattutto fra le persone di età compresa fra i 15 e i 49 anni, ovvero la fascia di età produttiva del Paese, quella che dovrebbe quindi sostenerne l'economia. Dal 1987 al 2001 si è osservato un aumento di 22 volte della prevalenza di HIV (dallo 0,5% all'11%) fra i giovani adulti.

L'80% della popolazione povera camerunese vive in ambiente rurale. La povertà è caratterizzata, oltre che da basso reddito, da insicurezza alimentare e da basso livello di educazione, nonché dalla difficoltà di accedere ai pochi centri sanitari presenti sul territorio.

A differenza di altri Paesi africani, dove l'infezione è presente e si diffonde prevalentemente nei grandi centri urbani, in Camerun l'infezione colpisce in particolar modo i piccoli centri rurali, rappresentando una reale minaccia per lo sviluppo. Secondo il



Giovanni Rezza, responsabile scientifico del Programma, con lo staff del Centro Internazionale di Referenza "Chantal Biya" di fronte alla sede di Synergies Africaine (Yaoundé, Camerun)

documento sulla Strategia di Riduzione della Povertà (DSRP), rivisto nel giugno del 2005, il tasso di povertà nazionale è pari al 40%. Numerosi studi sono stati condotti nei Paesi in via di sviluppo per stimare l'impatto socio-economico di HIV/AIDS, ma attualmente nessuno studio ha valutato tale impatto in Camerun.

Al fine di sorvegliare l'epidemia, coordinare e realizzare gli interventi di lotta alla pandemia, nel 1986 il Governo camerunese ha istituito un Comitato Nazionale di Lotta contro l'HIV (CNLS) attraverso la creazione di centri sentinella distribuiti sul territorio nazionale. Tuttavia, a oggi, eccezion fatta per le 5 grandi città, non esistono centri per la cura dell'HIV in età pediatrica e le risorse mobilitate non risultano essere sufficienti.

La nascita del CIRCB e il ruolo dell'ISS

Con l'iniziativa "Families First Africa", lanciata nel 2002 dall'UNESCO congiuntamente alla "Fondazione Mondiale per la Prevenzione e la Ricerca dell'HIV/AIDS" (nata sotto gli auspici dell'UNESCO e diretta da Luc Montagnier, uno degli scopritori del virus dell'AIDS), all'Institute of Human Virology (University of Maryland, USA) e all'Università di Roma "Tor Vergata" (nella persona di Vittorio Colizzi), il Governo italiano decise di sostenere con un contributo volontario lo sviluppo di un Programma di lotta alla trasmissione materno-infantile dell'AIDS in Africa, consistente in attività di formazione e ricerca scientifica, tra cui lo sviluppo di un vaccino pediatrico finalizzato a ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV/AIDS dalla madre al bambino nel periodo dell'allattamento.

In tale contesto, il Ministro della Sanità Pubblica camerunese, nel corso di una missione in Italia (23-25 giugno 2003), nell'esprimere profonda gratitudine al



Giulia Cappelli, capo-Progetto, con lo staff medico e tecnico del Centro Internazionale di Referenza "Chantal Biya"



L'unità specifica di citofluorimetria

Governo italiano per il sostegno all'intervento succitato, reiterò il suo interesse a vedere il progetto svilupparsi all'interno del nascente CIRCB di Yaoundé.

Il CIRCB è quindi frutto di un partenariato fra il Governo camerunese, la "Fondazione Mondiale per la Prevenzione e la Ricerca dell'HIV/AIDS", e "Synergies Africaines contre le SIDA", organizzazione non governativa nata da un'idea delle "First Ladies" di circa venti Paesi africani, il cui statuto è stato approvato a Yaoundé nel novembre 2002, e la cui missione è di contribuire significativamente all'eradicazione dell'infezione da HIV/AIDS attraverso studi e ricerche pluridisciplinari, intersettoriali e interistituzionali finalizzate alla prevenzione dell'HIV, la presa in carico dei malati di HIV/AIDS e l'assistenza alle madri sieropositive.

Nell'ambito del Programma di sostegno al CIRCB l'ISS, Ente esecutore, ha come controparte istituzionale il Ministero della Sanità Pubblica camerunese nella persona del Ministro, che nel ruolo di Presidente del Comitato di Gestione del CIRCB garantisce il monitoraggio dell'intervento italiano.

La controparte operativa dell'ISS è rappresentata dal CIRCB, che è stato ufficialmente creato con una delibera del Ministero della Salute nel febbraio 2007.

Nella prima fase parte delle attività, soprattutto in relazione alla comunicazione e all'organizzazione logistica, l'ISS ha potuto usufruire della collaborazione di "Synergies Africaines contre le SIDA".

Tutti gli strumenti e i beni acquisiti nell'ambito del Programma sono di proprietà del CIRCB, come documentabile dall'inventario specifico che è stato inse- ►



rito nel bilancio di apertura del Centro. Resta inteso che tutte le attrezzature e materiali acquisiti saranno gestiti dall'ISS, che ne sarà responsabile, per debito di vigilanza, per tutta la durata del Programma.

La missione del CIRCB

Il CIRCB, che si prefigge di divenire un centro interafricano e internazionale di eccellenza, ha la missione di contribuire significativamente al contenimento dell'epidemia da HIV/AIDS attraverso lo sviluppo di studi e ricerche finalizzate alla prevenzione e alla diagnosi dell'HIV e delle infezioni opportunistiche correlate.

Esso è localizzato all'interno del Policlinico Universitario (CHU) di Yaoundé, nei pressi della Facoltà di medicina della prima Università e occupa una costruzione su 4 piani. Al piano rialzato sono localizzati gli uffici amministrativi e il centro di documentazione; al primo piano i laboratori diagnostici e di ricerca; al secondo piano la sala conferenze e quella per la formazione del personale tecnico. Il piano terra seminterrato è stato recentemente suddiviso e ospita l'infermeria e la sala di consultazione, una sieroteca e un laboratorio suddiviso in un settore per lo sviluppo di tecnologie e metodologie in grado di studiare e utilizzare il patrimonio vegetale dell'Africa in termini di medicina nutraceutica e in una parte che dovrebbe ospitare uno specifico spin-off per la manutenzione e la riparazione degli strumenti biomedici.

Nello spazio antistante il Centro è stato organizzato un piccolo giardino botanico in cui sono stati piantati esemplari di piante camerunesi note per le proprietà antimicrobiche.

Obiettivi generali del Programma

Gli obiettivi del Programma sono quelli di:

- contribuire a migliorare lo stato di salute della popolazione camerunese attraverso azioni di prevenzione e trattamento dell'HIV/AIDS;
- sostenere il controllo dell'epidemia da HIV/AIDS in Camerun come da Programma Nazionale in atto;
- contribuire al Programma "Families First Africa", sviluppato dall'UNESCO per lo sviluppo di un vaccino pediatrico.

Obiettivo specifico del Programma

L'obiettivo specifico è quello di sostenere il CIRCB nell'organizzazione dei vari settori del laboratorio, nella formazione del personale specializzato camerunese e nello sviluppo di progetti di ricerca e di diagnosi avanzata per la prevenzione e il trattamento dell'HIV/AIDS.

Attività svolte e priorità future

I primi 18 mesi di attività, durante i quali si sono succeduti in qualità di capo-Progetto Vittorio Colizzi e Giulia Cappelli, hanno permesso di completare l'organizzazione dei diversi settori del laboratorio:

- virologia, con un'unità specifica di sequenziamento;
- immunologia, con un'unità specifica di citofluorimetria;
- ematologia e biochimica.

A tale scopo il laboratorio è stato equipaggiato con un sequenziatore, un'apparecchiatura per la misurazione della carica virale, un citofluorimetro, un'apparecchiatura per la biochimica e per l'ematologia.

Il piano di formazione ha previsto cicli di formazione continua, nei settori suddetti, per il personale assunto presso il Centro e corsi di formazione specifica rivolti al personale medico-biologico proveniente da tutto il Camerun. Tra questi, è stato organizzato un corso per 40 pediatri a cui hanno partecipato esperti internazionali afferenti alla rete del PENTA ed esperti camerunesi appartenenti al gruppo pediatrico SACAPED. Esperti italiani si sono recati a Yaoundé per formare il personale locale mentre il personale camerunese del CIRCB ha passato periodi di studio e lavoro in Italia per

migliorare il livello di conoscenze e le capacità lavorative.

Questi corsi di formazione hanno permesso di agevolare la creazione della rete di collaborazione con i vari ospedali e strutture cliniche, che saranno inseriti nei vari protocolli di ricerca che si svilupperanno al CIRCB. A tale proposito sono stati nominati una serie di organi consultativi, tra cui il Consiglio Scientifico e il Comitato Etico, che valuteranno i progetti proposti al Centro.

Per il prossimo futuro, il CIRCB assicurerà come attività di servizio di routine l'esecuzione della conta dei CD4+, della carica virale (HIV-RNA) e l'analisi delle resistenze ai farmaci antiretrovirali.

Il CIRCB è stato recentemente selezionato sia dalla Fondazione Clinton come ente esecutore per lo sviluppo di protocolli di diagnosi precoce di HIV nell'ambito di un programma per la riduzione dell'infezione HIV nei bambini, sia dal Conseil National de Lutte contre le SIDA-CNLS (Dakar, Senegal), come



Da sinistra: Bruno Gentile, responsabile della Cooperazione italiana, Ministero degli Affari Esteri; Giulia Cappelli, capo-Progetto; Guido Gattinara Castelli, coordinatore gruppo PENTA; Giovanni Rezza, responsabile scientifico del Programma, in visita al Centro di Bikok, che organizza classi per bambini dai 5 agli 8 anni in una zona rurale del Camerun

centro di riferimento per la validazione di una serie di test rapidi per la diagnosi di HIV.

La diagnosi precoce di HIV nei bambini nati da madri sieropositive rimane in Africa una delle emergenze principali da affrontare. Attualmente, l'algoritmo nazionale del Camerun permette di identificare la sieropositività del bambino sierologicamente solo a partire da 15 mesi dalla nascita, aumentando quindi il rischio di infezione tramite l'allattamento naturale. L'importanza di diagnosticare precocemente l'infezione è ulteriormente valorizzata dal ruolo che ha l'allattamento naturale nella protezione della malnutrizione e delle infezioni gastroenteriche molto frequenti nei neonati. Per motivi culturali, economici e di igiene rimane difficile la sostituzione del latte materno con l'alimentazione artificiale.

Attraverso lo svolgimento di queste attività e delle attività future, previste nella seconda fase del Programma di sostegno dell'ISS in corso di rifinanziamento da parte del MAE, si aspira a far affermare il CIRCB come Centro di Riferenza non solo a livello nazionale ma anche internazionale, ponendolo al centro di una rete di collaborazioni tra vari istituti, in cui il CIRCB avrà il ruolo di promuovere e supervisionare progetti di ricerca e di formazione multicentrici che, attraverso uno scambio proficuo di informazioni, tecnologie e competenze, potranno contribuire significativamente all'eradicazione dell'infezione da HIV/AIDS in Africa.

Una strategia di intervento per la lotta contro l'AIDS deve necessariamente passare per un'integrazione ragionata e armonica di tutte le attività, quali la prevenzione, il trattamento terapeutico, lo sviluppo di progetti di ricerca, la formazione, l'informazione, l'educazione e la comunicazione. Un compito futuro del CIRCB, che si rispecchia anche nella ripartizione dei suoi spazi, dove vengono svolte tutte le attività succitate, sarà quello di organizzare e proporre un'azione concertata di tutte le attività elencate per offrire un supporto concreto alla lotta contro l'HIV/AIDS. Pertanto, oltre allo sviluppo dei progetti di ricerca e di formazione, sarà proposto un programma di informazione, educazione e comunicazione, nel cui ambito sarà sviluppata una ricerca socio-antropologica volta a realizzare una campagna di comunicazione a più livelli sulla prevenzione dell'AIDS e sulla gestione della malattia presso le popolazioni locali del Camerun. ■



L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ ADOTTA UNA POLITICA INNOVATIVA A FAVORE DELL'ACCESSO APERTO ALLE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

Internet ha rivoluzionato il nostro modo di comunicare e di ricercare le informazioni in ogni momento della giornata, lavorativa e non. In particolare, in ambito accademico la circolazione delle informazioni in rete è diventata un elemento discriminante ai fini della diffusione e della valutazione dei risultati della ricerca.

L'accesso alle informazioni scientifiche, in special modo quelle prodotte a seguito di finanziamenti pubblici, può essere garantito a tutti in modo incondizionato e in qualsiasi parte del mondo, purché si adottino le opportune strategie che consentano di rispettare le condizioni poste dagli editori e le scelte dei singoli autori.

Ma qual è lo scenario in cui è possibile attuare il libero accesso alle pubblicazioni scientifiche?

Da un lato esistono gli editori che pubblicano in *Open Access* (OA), cioè che rendono disponibili sulla rete gli articoli delle riviste da loro prodotti, chiedendo all'autore (o meglio alla sua istituzione) di contribuire alle spese editoriali, massimamente rappresentate dal processo di *peer-review*. Tra gli esempi più prestigiosi di editori OA citiamo BioMed Central (www.biomedcentral.com) che produce attualmente ben 186 riviste OA e PLoS (Public Library of Science - www.plos.org), con 7 prestigiose riviste. Le giovani riviste OA stanno acquisendo rapidamente *impact factor* competitivi rispetto alle più tradizionali riviste cartacee, eppure spesso esistono alcune resistenze da parte degli autori ad accettare il nuovo modello di pubblicazione, dettate anche dalla mancata conoscenza dei vantaggi da questo offerti, soprattutto in termini di maggiore visibilità e di citazioni.

Su un versante parallelo operano quegli editori tradizionali che garantiscono il libero accesso agli articoli ospitati nelle loro riviste a fronte di un contributo

alle spese editoriali da parte dell'autore. È questo, ad esempio, il caso di alcune riviste del gruppo Springer (formula "Springer Open Choice"). Se l'autore non contribuisce alle spese per il libero accesso, gli articoli pubblicati saranno visibili soltanto da parte di chi ha attivato un abbonamento alla rivista o versa un contributo per vedere l'articolo.

Sono ormai rari i casi in cui non esiste il corrispettivo digitale di qualsiasi pubblicazione originariamente cartacea.

Accanto alle pubblicazioni ufficialmente certificate dal sigillo di editori prestigiosi, e dunque di riconosciuta qualità scientifica, esiste un modo alternativo di far circolare informazioni riguardanti i prodotti della ricerca: il deposito in archivi digitali (*repositories*) dei lavori destinati a pubblicazione sotto forma di pre-print o post print. È bene chiarire la differenza tra i due: il pre-print è il lavoro destinato alla pubblicazione, ma non ancora sottoposto al processo di *peer-review*. Il post-print, invece, rappresenta il lavoro soggetto a *peer-review*, revisionato dai *referee*, corretto dagli autori - dunque accettato come lavoro di qualità dalla comunità scientifica - il cui processo editoriale non è ancora completo, cioè non è impaginato e non sottoposto alle verifiche formali e di stile da parte dell'editore che ne attribuisce una posizione all'interno del fascicolo (numero di pagina, anno di pubblicazione). Il deposito negli archivi digitali è regolato dalle politiche degli editori che definiscono i "periodi di embargo": dopo quanto tempo è possibile depositare un post-print in un archivio digitale. In tal senso di grande aiuto è il sito Sherpa/Romeo (<http://www.sherpa.ac.uk/romeo.php>), che offre una guida aggiornata delle politiche editoriali dei principali editori e delle condizioni per l'archiviazione nei *repositories*.

Molti istituti di ricerca ed enti che erogano finanziamenti hanno reso obbligatoria o hanno fortemente raccomandato la pubblicazione in riviste OA o il deposito dei lavori in archivi digitali.

Il 26 dicembre 2007, l'NIH (National Institutes of Health) ha reso obbligatorio, per legge, il deposito nell'archivio digitale PubMedCentral

The Director of the National Institutes of Health shall require that all investigators funded by the NIH submit or have submitted for them to the National Library of Medicine's PubMed Central an electronic version of their



Figura - Homepage dell'archivio digitale istituzionale DSpace ISS

final, peer-reviewed manuscripts upon acceptance for publication to be made publicly available no later than 12 months after the official date of publication: provided that the NIH shall implement the public access policy in a manner consistent with copyright law.

Il 17 gennaio 2008 il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità ha firmato il documento che definisce in modo innovativo la policy istituzionale a favore dell'*Open Access*. Pur essendo molte le istituzioni accademiche italiane che hanno firmato la "Berlin Declaration" a favore dell'OA, la policy dell'ISS rappresenta in Italia la prima posizione ufficiale nel mondo accademico e di ricerca, in ambito biomedico che propone l'obbligatorietà del deposito della propria letteratura scientifica in un archivio digitale istituzionale (<http://DSpace.iss.it>).

Il 12 febbraio 2008, anche l'Università di Harvard ha adottato la sua policy a favore dell'OA, secondo la quale i ricercatori dovranno consegnare un file in pdf delle loro pubblicazioni per l'inserimento nell'archivio istituzionale dell'Università, che lo renderà accessibile dopo l'eventuale periodo di embargo.

Pubblichiamo integralmente il testo della policy istituzionale ISS sperando di sviluppare al più presto le opportune collaborazioni che consentano di rendere DSpace ISS il punto di riferimento privilegiato per informazioni di carattere biomedico liberamente accessibili in rete. ■

Per informazioni:

Paola De Castro: paola.decastro@iss.it

Elisabetta Poltronieri: elisabetta.poltronieri@iss.it

Settore Attività Editoriali, ISS



Politica istituzionale per il libero accesso alle pubblicazioni scientifiche



L'Istituto Superiore di Sanità favorisce la comunicazione e lo scambio dei risultati della ricerca, svolta nell'ambito delle attività istituzionali, al fine di estenderne la visibilità e l'impatto presso l'intera comunità scientifica e ottenere nuovi parametri di valutazione. Tale obiettivo è perseguito attraverso azioni volte a promuovere la certificazione e la disponibilità online delle pubblicazioni scientifiche, in applicazione della logica dell'accesso aperto alla letteratura di ricerca e attraverso le più avanzate tecniche di registrazione e diffusione dei dati in formato digitale.

Questo orientamento si fonda sull'adesione ai principi del movimento Open Access (OA), sottoscritti dall'Istituto stesso, che risulta tra i firmatari della Dichiarazione di Berlino in favore dell'accesso aperto alla conoscenza scientifica (http://oa.mpg.de/openaccess-berlin/BerlinDeclaration_it.pdf) e della Petizione alla Commissione europea a sostegno del libero accesso ai risultati della ricerca finanziata da fondi pubblici (<http://www.ec-petition.eu/>).

L'impegno a favore del libero accesso alla letteratura di ricerca si esplica lungo due direttrici complementari: 1) la pubblicazione su riviste OA intesa come pratica innovativa di disseminazione dei contenuti fondata sull'accesso gratuito, a fronte di spese di pubblicazione a carico degli autori/istituzioni, e 2) l'archiviazione delle pubblicazioni in archivi digitali conformi alle specifiche del movimento OA.

Archivio digitale DSpace ISS

In adesione ai principi dell'OA, l'Istituto ha costituito un archivio digitale in rete (<http://dspace.iss.it>) che ha la funzione di deposito istituzionale delle proprie pubblicazioni a garanzia del libero accesso e della conservazione a lungo termine dei risultati della ricerca.

DSpace ISS contiene i lavori scientifici prodotti dalla comunità ISS (autorizzati per la pubblicazione in conformità alla prassi interna), editi a livello nazionale e internazionale. I dati sono costituiti dalle registrazioni bibliografiche (me-

tadati) delle pubblicazioni associate a testi completi, ove la normativa sul copyright lo consenta, o dai soli dati di riferimento (citazione bibliografica, parole chiave, abstract).

La politica dell'Istituto a favore dell'accesso aperto alle pubblicazioni scientifiche si applica soltanto agli articoli di rivista che abbiano già superato il processo di "peer-review", tuttavia potranno essere inclusi in DSpace ISS, a discrezione degli autori, anche i lavori per i quali non è prevista la "peer-review". L'attributo di "lavoro peer-reviewed" sarà reso visibile nell'archivio che potrà essere interrogato anche soltanto per articoli "peer-reviewed".

L'archivio DSpace ISS costituisce inoltre una piattaforma digitale destinata ad ospitare collezioni documentarie prodotte da istituzioni di ricerca che operano nell'ambito della sanità pubblica e delle discipline ad essa correlate.

Deposito nell'archivio DSpace ISS

Tutti i lavori scientifici prodotti dal personale dell'Istituto devono essere trasmessi in copia elettronica (manoscritto finale dell'autore, dopo la revisione: "post-print") al Settore Attività Editoriali dell'ISS, al momento stesso dell'accettazione per la pubblicazione da parte dell'editore. Detto Settore renderà tempestivamente disponibili in Intranet tali documenti che - previa verifica del periodo di embargo (6-24 mesi) previsto dai singoli editori - saranno accessibili in Internet tramite lo stesso archivio DSpace ISS. I lavori per i quali non sia prevista dall'editore alcuna possibilità di archiviazione del full text, potranno essere richiesti direttamente all'autore tramite un'apposita funzione di DSpace (attivabile sul record del singolo lavoro). Le istruzioni relative alla trasmissione dei lavori da archiviare sono dettagliate nelle "Procedure di gestione delle pubblicazioni" contenenti indicazioni anche per gli enti partner di DSpace ISS.

Enrico Garaci, Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità

Roma, 17 gennaio 2008

Nello specchio della stampa

a cura di Franca Romani e Daniela De Vecchis

Ufficio Stampa, ISS



HPV e tumore del collo dell'utero: quanto è importante la vaccinazione?

Entro i primi mesi del 2008 dovrebbe partire su tutto il territorio nazionale la campagna di vaccinazione per la prevenzione delle infezioni da papilloma virus umano HPV, causa numero uno del tumore al collo dell'utero. Il Ministero della Salute ha infatti deciso di offrire gratuitamente il vaccino contro l'HPV a 280 mila dodicenni, identificate come la categoria di destinatari primaria proprio per poter offrire la protezione vaccinale prima del rischio di contagio con l'inizio dell'attività sessuale. Il tema, di estrema attualità, è di primaria importanza per la salute delle donne, ha trovato grande eco sui mass media. Solo per citare alcuni esempi, ne hanno parlato *Salute*, inserto del quotidiano *La Repubblica* il 17 gennaio, nell'articolo "Ragazze vaccinate", *Il Giornale* il 26 gennaio, "Vaccino Hpv alle adolescenti. Dubbi sul rimedio anticancro", e *Il Corriere della Sera* il 29 gennaio, con l'articolo "Vaccinazione per 40mila ragazzine - Lotta al tumore, vaccino gratis per le dodicenni".

Per comprendere meglio i rischi dell'infezione da HPV e l'importanza della vaccinazione, abbiamo fatto il punto con Stefania Salmaso, Direttore del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità.

Quali sono le cause che facilitano l'insorgere di questa infezione e quale la sua epidemiologia in Italia?

"L'infezione da HPV è la più comune delle infezioni a trasmissione sessuale e la trasmissione può avvenire anche tramite semplice contatto nell'area genitale. Si stima che il 50-80% dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita con un virus HPV (ce ne sono 40 diversi tipi) e fino al 50% si infetta con un tipo oncogeno. Alcuni tipi virali sono definiti a "basso rischio" di sviluppo di cancro (ad esempio, HPV 6 e HPV 11, che invece sono causa di condilomi genitali) mentre altri sono ad "alto rischio" (ad esempio, HPV 16, HPV 18, HPV 45, HPV 31). L'infezione può regredire, persistere o progredire. L'80% circa delle infezioni sono transitorie, asintomatiche e guariscono spontaneamente. Le donne di età inferiore ai 25 anni hanno la più alta incidenza di acquisizione dell'infezione da HPV ad alto rischio (4,5 casi per 100 donne per anno), che cala all'1% per anno in donne di età compresa tra 35 e 55 anni".

Quale l'incidenza dell'HPV nella formazione dei tumori alla cervice uterina?

"L'infezione persistente con HPV oncogeni è la condizione necessaria per l'evoluzione a carcinoma. In questi casi il virus penetra nelle cellule della mucosa e induce una trasformazione progressiva delle cellule fino a produrre delle lesioni intraepiteliali. Tale processo richiede tempi lunghi, dell'ordine

di grandezza di anni e le lesioni possono essere curate se rilevate in tempo. La probabilità che l'infezione non regredisca spontaneamente, evolvendo verso la persistenza, sembra dipendere dal tipo di HPV, ed è più elevata per l'HPV 16. Il DNA di virus HPV viene riscontrato nel 99,7% dei carcinomi cervicali indicando che l'infezione persistente è una causa della trasformazione delle cellule. Fumo di sigaretta, uso prolungato di contraccettivi orali, coinfezione da HIV ed elevata parità sono cofattori certi nella carcinogenesi cervicale".

In che modo agisce questo vaccino per poter prevenire il tumore al collo dell'utero? E a chi è rivolto?

"I vaccini ora disponibili sono costituiti da particelle simil-virali che non hanno alcuna capacità di riprodursi o infettare l'organismo umano, ma che presentano una conformazione esterna assolutamente simile a quella dei virus attivi. Il sistema immunitario viene così stimolato a produrre anticorpi contro le proteine presenti sulla superficie dei virus e quindi, in caso di esposizione naturale all'infezione, il virus viene bloccato prima che penetri nelle cellule delle mucose genitali. Ci sono due formulazioni diverse di vaccini contro virus HPV: una formulazione contiene le proteine dei virus HPV 16 e HPV 18, mentre l'altra contiene, oltre alle particelle simil-virali HPV 16 e HPV 18, anche quelle HPV 6 e HPV 11. Il vaccino ha un'azione preventiva e non è efficace quando i virus sono già penetrati nelle cellule delle mucose. Quindi, la vaccinazione è primariamente rivolta a soggetti non infetti. Dato che la risposta immunitaria si è dimostrata più elevata nei soggetti giovani, i destinatari primari dell'offerta in Italia sono le bambine di 11 anni".

Il vaccino potrà superare gli altri strumenti di prevenzione, come il Pap test, finora raccomandati alle donne?

"No, è importante che la presenza della vaccinazione non faccia passare in secondo piano il ricorso regolare a esami di screening come il Pap test, che di fatto è in grado di evidenziare lesioni pre-cancerose dovute a tutti i tipi di virus e non solo ai due oncogeni contenuti nei vaccini".

In ultima analisi, quali benefici si aspettano da questa vaccinazione estesa?

"Trattandosi di malattie con un lungo periodo di latenza i benefici dell'offerta estesa della vaccinazione saranno visibili tra vari anni, almeno un decennio, quando i gruppi vaccinati avranno una minore frequenza di lesioni pre-cancerose dovute ai virus HPV di tipo 16 e 18. Tuttavia, l'aspettativa non è da poco, poiché è quella di aver limitato la frequenza di un particolare tipo di tumore che oggi in Italia viene diagnosticato a migliaia di donne".



STUDI DAL TERRITORIO

IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA DELLE REAZIONI AVVERSE AI VACCINI 0-17 ANNI, NELL'AZIENDA PER I SERVIZI SANITARI (ASS) 4 "MEDIO-FRIULI", 2005-06

Tolinda Gallo¹, Daniela Benedetti^{1,2}, Giuliana Dri^{1,3}, Carla Gentilini^{1,4}, Teresa Ghirardo^{1,4}, Miriam Guatto^{1,2}, Mariarosa Moretti^{1,5}, Adriana Pevere^{1,5}, Margherita Tirelli^{1,3}, Giuseppina Verago^{1,6} e Gessica Zuliani^{1,2}

¹Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Igiene e Sanità Pubblica, Udine

²Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Vaccinazioni, Udine

³Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Vaccinazioni Codroipo

⁴Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Vaccinazioni San Daniele del Friuli

⁵Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Vaccinazioni Civile del Friuli

⁶Dipartimento di Prevenzione, Azienda per i Servizi Sanitari 4 "Medio Friuli", Servizio Vaccinazioni Tarcento

Le vaccinazioni rappresentano gli interventi preventivi più efficaci a disposizione della sanità pubblica e costituiscono uno strumento fondamentale delle attività di promozione della salute, tanto da far dire a Plotkin "...l'impatto delle vaccinazioni sulla salute delle popolazioni del mondo può difficilmente essere sopravvalutato. Con l'eccezione della potabilizzazione, non esiste nessun altro strumento, neppure gli antibiotici, che abbia avuto un maggior effetto sulla riduzione della mortalità e quindi sulla crescita della popolazione" (1).

Tuttavia, la riduzione, fino alla scomparsa di alcune patologie, del gran numero di casi e di decessi attribuibili a malattie prevenibili con la vaccinazione ha contribuito nel tempo a modificare il rapporto tra la percezione del rischio legato all'intervento vaccinale e quello correlato alla malattia e a enfatizzare i pochi aspetti negativi connessi alla loro pratica, rispetto ai grandi benefici.

Dal punto di vista della sicurezza i vaccini offrono ampie garanzie, ma per essi ci si attende uno standard in termini di sicurezza più elevato rispetto ad altri farmaci o procedimenti diagnostici, in quanto vengono somministrati a un gran numero di persone, a soggetti sani, a bambini e generalmente in condizioni di basso rischio di malattia (2). Per questo motivo, la tolleranza del pubblico per gli eventi avversi associati a prodotti somministrati a soggetti sani, soprattutto bambini, è inferiore rispetto ai prodotti somministrati a soggetti ammalati (3).

Nell'opinione pubblica, e talvolta anche tra gli stessi operatori sanitari, è aumentata la percezione che i rischi legati alla vaccinazione siano superiori ai loro vantaggi. È quindi necessario fornire ai genitori dei bambini a cui debbono essere somministrate vaccinazioni riferimenti a dati relativi alle reazioni più frequenti e meno severe. Queste ultime, probabilmente sottostimate, rappresentano un dato locale mancante nell'ambito del servizio vaccinale.

Nell'ultimo semestre 2004 il Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda Sanitaria "Medio Friuli" ha istituito un sistema di sorveglianza, definito "report volontario stimolato", per monitorare le reazioni avverse, anche modeste, relative ai vaccini somministrati tra 0-17 anni, secondo il calendario vaccinale. Sono stati coinvolti nella segnalazione i genitori dei vaccinati, al fine di garantire un monitoraggio della realtà locale e disporre di dati locali per una corretta comunicazione nel corso del counseling vaccinale.

Poiché la maggior parte dell'attività dei servizi vaccinali è rivolta alla fascia d'età evolutiva, la popolazione sotto sorveglianza è stata individuata nei soggetti vaccinati tra 0-17 anni nel territorio di competenza dell'ASS n. 4 "Medio Friuli". Si tratta di una popolazione di circa 56.000 soggetti/anno, di cui il 5% ha < 1 anno, il 31% tra 1-6 anni e il 54% tra 7-17 anni. Nella fascia d'età 0-17 anni vengono somministrati oltre 25.000 dosi di vaccino/anno.

Per la sorveglianza, è stata utilizzata una scheda di segnalazione appositamente predisposta. La scheda, che è stata introdotta nei cinque centri vaccinali dell'ASS 4 a partire dal 2005, fa riferimento al modello previsto dal DM del 12 dicembre 2003 (4) e contiene informazioni sul vaccino effettuato, eventuale comparsa di sintomi (la compilazione e restituzione è richiesta anche senza alcun evento), durata, eventuale terapia, visita medica e ospedalizzazione. La scheda viene consegnata ai genitori al momento della vaccinazione dall'assistente sanitaria, che fornisce le informazioni circa le finalità, le modalità di compilazione e riconsegna della scheda, che può essere restituita manualmente, per fax, in occasione della vaccinazione successiva oppure per posta (in quest'ultimo caso non è stato possibile prevedere la preaffrancatura della busta da restituire). Inoltre alle vaccinazioni successive, quando effettuate, viene chiesto al genitore se ha portato la scheda completata. I genitori aderiscono volontariamente al sistema di sorveglianza e dovrebbero restituire la scheda anche se non compare alcun sintomo/segno dopo la vaccinazione.

Per l'analisi sono state adottate le definizioni di caso facendo riferimento alle indicazioni nazionali per la sorveglianza, all'Organizzazione Mondiale della Sanità, ai sistemi di sorveglianza presenti in altri Paesi (incluso Australia, Canada, Nuova Zelanda, il Regno Unito e gli Stati Uniti), e in qualche caso a criteri decisi dal gruppo di lavoro (5-7).

Le reazioni avverse associate ai singoli vaccini sono state calcolate usando come denominatore il numero di dosi somministrate di quel vaccino, assumendo che se una scheda non è stata restituita è improbabile che ci sia stata una reazione.

Nel periodo 2005-06 sono state somministrate 57.715 dosi di vaccino (29% delle vaccinazioni totali) a soggetti in età 0-17 anni: 22.430 (39%) nel primo anno di vita, 21.590 (37%) tra 1 e 6 anni e 13.695 (24%) tra 7 e 17 anni. Sono state restituite 14.261 schede, di cui il 74% (10.553) riguarda la somministrazione di vaccini in età < 1 anno, il 25% (pari a 3.565) i vaccini somministrati tra 1-6 anni e l'1% (143) i vaccini somministrati tra 7-17 anni. Le schede di sorveglianza sono state consegnate prevalentemente ai soggetti che effettuavano le vaccinazioni previste al calendario vaccinale (esavalente, pentavalente, epatite B, morbillo-rosolia-parotite (MMR), difterite-tetano-pertosse (DTPa), difterite-tetano, pneumococcico eptavalente, meningococcico C).

Circa un quarto (3.486; 24%) delle schede riporta la segnalazione di un segno o sintomo insorto nelle ore/giorni successivi alla vaccinazione e ritenuto dai genitori associato alla somministrazione del vaccino. Nella maggior parte dei casi il segno o il sintomo consiste in rialzi febbrili modesti < 37,5 °C o lievi reazioni locali; nell'analisi questi sono stati classificati genericamente come "reazione probabile". Le reazioni locali severe sono state 73, pari a 0,1 caso per 100 dosi di vaccino.

Tra le 3.486 schede riportanti segni o sintomi sono stati segnalati 791 reazioni avverse (1,3 reazioni ogni 100 dosi di vaccino), rispondenti alla definizione di caso (ogni scheda può contenere più di un sintomo): 359 reazioni di tipo locale (45% di tutte le reazioni) e 432 reazioni generali. Solo 2 reazioni (laringospasmo, convulsioni febbrili) sono state definite serie (0,003 casi per 100 dosi). Queste ultime sono state segnalate rispettivamente dopo circa 4 ore dalla somministrazione del vaccino anti DTPa associato alla vaccinazione MMR in un bambino di 5 anni d'età e dopo 5 giorni dalla somministrazione del vaccino MMR in un bambino di un anno d'età. In entrambi i casi non ci sono stati esiti.

Per quanto riguarda la tipologia di vaccino somministrato e le reazioni avverse segnalate si riportano di seguito le più significative. Nel corso del 2005-06 erano state somministrate 13.417 dosi di vaccino esavalente nel corso

del primo anno di vita del bambino; le schede sono disponibili per il 79% delle dosi somministrate. Sono stati segnalati un totale di 356 reazioni avverse pari a 2,6 reazioni per 100 dosi di vaccino. Le reazioni segnalate in seguito a questo vaccino rappresentano il 45% di tutte le segnalazioni (356/791). Quasi la metà (172) è rappresentata da reazioni di tipo locale. Di queste, 142 sono state reazioni lievi. Fra le reazioni generali sono stati riportati 88 casi di febbre (11 $\geq 39,5$ °C pari 0,8 casi per 100 dosi). Altri eventi segnalati dopo vaccinazione esavalente sono state l'irritabilità, il pianto inferiore a 3 ore, diarrea, vomito, stipsi, faringite, ipersalivazione, orticaria. In riferimento alla dose somministrata il 37% si è verificato dopo la prima dose, il 41% dopo la seconda e il 22% dopo la terza dose.

Sempre nel primo anno di vita sono state somministrate 3.182 dosi di vaccino pentavalente nei due anni considerati; le schede erano disponibili per il 52% delle dosi somministrate. Questo vaccino è stato utilizzato per la terza dose di vaccino nel primo anno insieme con il vaccino anti-epatite B nel periodo in cui c'è stata una scarsa disponibilità di esavalente. Le reazioni si riferivano a entrambi i vaccini somministrati: complessivamente sono state 108 (3,4 reazioni ogni 100 dosi di cui 1,6 reazioni generali per 100 dosi). La metà erano state rappresentate da reazioni locali (53%), quasi tutte locali, senza differenze significative tra i due tipi di vaccino. Fra le reazioni generali, sono stati segnalati irritabilità, esantema generalizzato, febbre, vomito, pianto severo e cefalea.

Sono state somministrate complessivamente 16.233 dosi di vaccino MMR, di cui 12.210 nella fascia d'età 1-6 anni. In questo gruppo d'età le schede erano disponibili per il 29%. Complessivamente sono state segnalate 196 reazioni (1,2 reazioni ogni 100 dosi (di cui 0,9 reazioni generali ogni 100 dosi). Le reazioni più frequentemente riportate sono state l'esantema (90/196), reazioni locali lievi (37/196), febbre $\geq 39,5$ °C (15/196), tumefazione parotidea (7/196). La febbre, in un caso, è stata accompagnata da convulsioni febbrili. L'87% di queste reazioni sono state segnalate dopo la prima somministrazione di MMR.

A seguito della somministrazione della quarta dose di vaccino DTPa a cinque anni (complessivamente 4.993 quarte dosi) in associazione con la seconda dose di vaccino MMR (3.480) sono state

segnalate 82 reazioni avverse (1,6 reazioni per 100 dosi). Prevalgono anche qui le reazioni locali (1,3 per 100 dosi), tutte nella sede di somministrazione del vaccino DTPa. Sono stati inoltre segnalati esantema diffuso, tumefazione parotidea, astenia, dolori articolari e un episodio di laringospasmo.

I risultati di questi due anni di sorveglianza confermano la sicurezza dei vaccini. Infatti su oltre 50.000 dosi di vaccino somministrate in età evolutiva sono state segnalate solo l'1,3% di reazioni avverse. Usando invece come denominatore le schede restituite, questo valore salirebbe al 5,5%, valore comunque molto contenuto. I dati sono simili a quelli ottenuti in altri sistemi di sorveglianza, come negli Stati Uniti e in Canada (VAERS-Vaccine Adverse Event Reporting System; CAEFISS-Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System), sia sotto il profilo di reazioni avverse sia come frequenza anche se non direttamente confrontabili.

I risultati evidenziano, inoltre, l'attenzione delle famiglie nella segnalazione di reazioni avverse. C'è probabilmente una sovrastima di segnalazioni legata alla maggiore attenzione dei genitori rispetto alla segnalazione sia perché più attivamente coinvolti, sia perché nell'opinione pubblica la percezione che i rischi legati alle vaccinazioni siano di fatto ben più frequenti di quanto affermato.

Queste informazioni appaiono utili nel momento della comunicazione con i genitori dei soggetti da vaccinare, la cui riluttanza ad accettare le vaccinazioni per i propri figli risiede principalmente nel timore che con essa possano insorgere complicazioni. D'altra parte anche alcuni medici sono riluttanti a propagandare le vaccinazioni o sono addirittura contrari alle pratiche vaccinali. Questo dato locale mancante nell'ambito del servizio vaccinale permette una corretta informazione che non può essere terroristica, bensì deve essere in grado di dare il giusto rilievo ai rischi effettivi legati alla somministrazione di un vaccino. ■

Riferimenti bibliografici

1. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Ed). *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1-15.
2. American Academy of Pediatrics. *Red Book 2006. Rapporto del Comitato sulle malattie infettive*. 27ª edizione. Pacini Editore; 2006.

3. Wilson GS. *The hazards of immunization*. London: Athlone; 1967.
4. Ministero della Salute. Decreto 12 dicembre 2003: Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini. *Gazzetta Ufficiale* n. 36 del 13 febbraio 2004.
5. La sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini nell' ASS 4 "Medio Friuli". Disponibile all'indirizzo: www.epicentro.iss.it/territorio/friuli.asp
6. Centers of Disease Control-CDC. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). United States, 1991-2001. *MMWR* 2003;52:(SS-1). Disponibile all'indirizzo: www.cdc.gov
7. Public Health Agency of Canada. Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS). Disponibile all'indirizzo: www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/caefiss_e.html

SORVEGLIANZE NAZIONALI

INTOSSICAZIONI DA ALCIL NITRITI "POPPERS": CASISTICA RILEVATA DAL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO, 2004-07

Franca Davanzo¹, Laura Settimi², Ida Marcello³, Fabrizio Sesana¹, Elisabetta Urbani⁴, Maurizio Bissoli¹, Marcello Ferruzzi¹, Rossana Borghini¹, Tania Giarratana¹, Angelo Travaglia¹, Francesca Assisi¹, Paola Moro¹, Paolo Severgnini¹, Ilaria Rebutti¹, Valeria Dimasi¹, Antonella Pirina¹, Tiziana Della Puppa¹ e Roberto Binetti³

¹Centro Antiveleni, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

³Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

⁴Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I nitrati di amile, butile e isobutile sono esteri volatili dell'acido nitroso diffusi come droghe inalanti con la denominazione comune di "poppers" (1, 2). In passato, il nitrito di amile è stato usato come farmaco per il trattamento dell'*angina pectoris*, attualmente, il suo impiego è limitato come antidoto nelle intossicazioni da cianuro. Gli altri due alchil nitrati sono stati inizialmente commercializzati negli USA come profumatori per l'ambiente, con l'intento di rendere disponibili a fini di abuso analoghi del nitrito di amile, la cui vendita come farmaco era stata oggetto di restrizioni alla fine degli anni '60 (1). I tre composti agiscono come potenti vasodilatatori e possono provocare effetti acuti quali: irritazione a carico di pelle, trachea e bronchi, difficoltà respiratorie, cefalea, ipotensione, vertigini, perdita di coscienza, cianosi, metaemoglobinemia e coma (3). La loro assunzione abituale è stata associata a un incremento di rischio per infezioni virali trasmissibili per via sessuale, quali l'immunodeficienza umana (HIV), e per il sarcoma di Kaposi, uno dei tumori più diffusi tra i pazienti immunodepressi (1,3). Queste osservazioni sono state confermate da studi sperimentali che hanno caratterizzato gli alchil nitrati come immunosoppressori e promotori della replicazione virale e delle cellule tumorali (3). Inoltre, indagini recenti hanno associato l'assunzione di questi composti in età adolescenziale a un aumentato rischio per comportamenti devianti e problemi mentali (2).

In considerazione delle loro caratteristiche di tossicità e della loro diffusione

come droghe inalanti, negli USA la produzione e vendita al dettaglio di alchil nitrati è stata vietata nel 1990 (4). In Europa, gli alchil nitrati non risultano oggetto di misure restrittive mirate a limitarne l'uso come sostanze di abuso (5). La classificazione di pericolo riportata nell'Allegato I della Direttiva 67/548/CEE è la seguente (6):

- nitrito di butile: facilmente infiammabile; tossico per inalazione e ingestione (F; R 11 | T; R 23/25);
- nitrito di amile: facilmente infiammabile; nocivo per inalazione e ingestione (F; R 11 | Xn; R 20/22);
- nitrito di isobutile: facilmente infiammabile; nocivo per inalazione e ingestione; possibile cancerogeno; mutageno, possibilità di effetti irreversibili (F; R 11 | Xn; R 20/22 | Carc. Cat 2; R 45 | Muta Cat.3; R 68).

In conseguenza, ne deriva che i preparati contenenti nitrito di butile o di amile in concentrazioni pari o superiori al 25% si classificano come le sostanze pure e quindi, rispettivamente, come tossici (con frase R 23/25 per il nitrito di butile) o nocivi (con frase R 20/22 per il nitrito di amile). I preparati contenenti nitrito di isobutile in concentrazioni pari o superiori allo 0,1% si classificano come possibili cancerogeni (R 45) e mutageni con possibilità di effetti irreversibili (R 68). Inoltre, a partire dal 2005 nell'Unione Europea (UE) e dal 2007 in Italia, il nitrito di isobutile, essendo classificato come cancerogeno, in ottemperanza della direttiva 76/769/CEE relativa alle restrizioni d'uso, non può essere immesso sul mercato e destinato alla vendita al pubblico sia come sostanza sia all'interno di preparati (7, 8). Con riferimento a questa

direttiva, nel 2006 è stato ritirato dal mercato un prodotto denominato incenso liquido e contenente isobutil nitrito al 95%, segnalato tramite il Rapid Alert System for Non-Food Products (RAPEX), sistema comunitario di allarme rapido con scambio tempestivo delle informazioni fra gli Stati membri e la Commissione riguardo a misure adottate per prodotti di consumo che presentano un rischio grave per la salute e la sicurezza dei consumatori (9).

In Italia gli alchil nitrati non sono considerati stupefacenti ai sensi di legge (10) e il loro uso come droghe inalanti è scarsamente documentato. In una recente indagine condotta dalla ASL città di Milano è stata osservata una elevata frequenza di assunzione di questi agenti tra gli studenti universitari (R. Gatti, comunicazione personale).

Nel mese di dicembre 2007, il Centro Antiveleni (CAV) di Milano ha rilevato un numero inatteso di richieste di consulenza per esposizioni ad alchil nitrati (due casi nel corso di una settimana). Questa osservazione ha stimolato la revisione della casistica presa in esame nel periodo 2004-07 in riferimento a questi agenti al fine di contribuire alla caratterizzazione del loro uso. Nel presente contributo vengono riportate le principali osservazioni effettuate.

Il CAV di Milano viene consultato da tutto il territorio nazionale per la diagnosi e la gestione di casi di intossicazione (11). Ogni consulenza telefonica effettuata viene registrata vocalmente e su supporto elettronico utilizzando una scheda standard. Il data-base generato a partire dal 2004 con questa procedura ►

viene attualmente condiviso con l'Istituto Superiore di Sanità per controlli di qualità, classificazione e analisi dei dati raccolti. Da questa base informativa sono stati estratti tutti i casi verificatisi nel periodo 1° gennaio 2004-31 dicembre 2007 nei quali l'agente di esposizione era classificato come "sostanza di abuso" e apparteneva alla classe chimica "alchil nitriti". Le informazioni relative a ciascun caso identificato sono state esaminate da un tossicologo clinico del CAV di Milano che ha valutato l'associazione tra quadro clinico riportato ed esposizione e ha classificato i pazienti nelle seguenti categorie: "non intossicazione", per soggetti asintomatici e con esposizioni tossicologicamente non rilevanti; "intossicazione da alchil nitriti", per condizioni in cui le manifestazioni cliniche e l'esposizione riportata sono risultate compatibili tra loro; "intossicazione non valutabile", se le informazioni disponibili non hanno permesso di valutare l'associazione tra esposizione ed effetti clinici. I casi di intossicazione da alchil nitriti sono stati ulteriormente valutati in termini di gravità (12).

Nel periodo esaminato sono stati rilevati 25 casi riferiti a esposizioni ad alchil nitriti: 1 preso in esame nel 2004, 3 nel 2005, 10 nel 2006 e 11 nel 2007. Le regioni di provenienza dei casi sono state Lombardia (n. 16), Veneto (n. 3), Emilia-Romagna, Lazio, Calabria, Puglia, Sardegna e Sicilia, ciascuna con un caso. La maggior parte dei soggetti presi in esame era di genere maschile (n. 20) con un'età mediana di 27 anni, compresa tra un valore minimo e massimo di 15 e 47 anni. La modalità di esposizione è risultata volontaria a scopo di abuso per 22 casi, accidentale in età pediatrica, non nota e a fini autolesivi per un caso, rispettivamente. Venti pazienti sono risultati esposti solamente ad alchil nitriti, mentre per cinque casi è stata riportata l'assunzione contemporanea di altre droghe (cocaina in tre casi, acido gamma idrossi butirrico (GHB) in due casi, uno dei quali esposto anche a cocaina, psicofarmaci e alcol). Per 13 casi la via di esposizione riportata è stata l'inalatoria, per 9 l'orale e per 3 è risultata non nota. Ventuno casi sono stati classificati come intossicazioni da alchil nitriti. Per questi soggetti sono state rilevate le seguenti manifestazioni cliniche: coma (n. 5), emolisi (n. 3), dispnea (n. 3), ipotono (n. 2), vomito (n. 2), midriasi (n. 2), ipertermia (n. 2), cefalea (n. 2), faringodinia (n. 2) bradicardia (n. 1), tachicardia (n. 1), broncospasmo (n. 1) agitazione motoria (n. 1), miosi (n. 1), cianosi diffusa (n. 1), ustioni di I grado (n.

1), edema delle labbra (n. 1). La gravità dell'intossicazione è risultata elevata, moderata e lieve per 7 casi per ognuna di queste categorie.

Per 3 casi è stato possibile risalire alla fonte di esposizione, costituita da un formulato contenente 10 ml di nitrito di isoamile al 98%, commercializzato da una ditta italiana come smacchiatore e acquistabile via Internet. A seguito di questa osservazione è stata condotta una ricerca tramite i più comuni motori disponibili in rete, utilizzando il termine "poppers". L'informazione disponibile sul web ha portato a identificare, in contrasto con quanto stabilito dalla direttiva 76/769/CEE, oltre al preparato associato ai tre casi sopra menzionati, altri cinque prodotti contenenti nitrito di isobutile, acquistabili online in confezione da 10 ml con destinazione commerciale di smacchiatore (n. 4) o profumatore per l'ambiente (n. 1).

Le osservazioni effettuate dal CAV di Milano nel periodo 2004-07, sebbene riferite a un numero molto limitato di casi, suggeriscono che in Italia a partire dal 2006 si sia verificata una maggiore diffusione nell'uso di alchil nitriti come sostanze di abuso. La constatazione che questi agenti sono acquistabili come smacchiatori e profumatori per l'ambiente pone un problema di una adeguata regolamentazione sia a livello nazionale sia europeo in considerazione delle loro caratteristiche di tossicità, delle concentrazioni presenti nei formulati e della loro diffusione come droghe inalanti. ■

Riferimenti bibliografici

1. Haverkos HW, Kopstein AN, Wilson H, et al. Nitrite inhalants: history, epidemiology, and possible links to AIDS. *Environ Health Perspect* 1994;102(10): 858-61.
2. Wu L, Schlenger WE, Ringwalt CL. Use of nitrite inhalants ("poppers") among American youth. *J Adolescent Health* 2005;37:52-60.
3. Haverkos HW, Dougherty JA (Eds). *Health hazard of nitrite inhalants*. NIDA Research Monograph 83. Washington DC. US Government Printing Office; 1988.
4. US Code: Title 15, 2057b. Banning of isopropyl nitrite and other nitrites. November 29, 1990.
5. Nutt D, King LA, Saulbury W, et al. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007;369:1047-53.
6. Rettifica della direttiva 2004/73/CE della Commissione, del 29 aprile 2004 recante 29° adeguamento al progresso

tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale* L 216 del 16 giugno 2004. Recepimento: DM 28 febbraio 2006 Supplemento Ordinario n. 100. *Gazzetta Ufficiale* n. 92 del 20 aprile 2006 (Versione consolidata dell'Allegato I).

7. Direttiva 2005/90/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 gennaio 2006 che modifica, per la ventinovesima volta, la direttiva 76/769/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati Membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi (sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione-CMR). *Gazzetta Ufficiale* L 33 del 4 febbraio 2006.
8. Decreto del Ministero della Salute 9 marzo 2007. Recepimento della direttiva 2005/90/CE riguardante restrizioni in materia di immissione sul mercato di talune sostanze e preparati pericolosi (sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione-CMR), 29ª modifica della direttiva 76/769/CEE. *Gazzetta Ufficiale* n. 128 del 5 giugno 2007.
9. Unione Europea (UE). The Rapid Alert System for Non-Food Products (RAPEX). Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/create_rapex.cfm?rx_id=110
10. Ministero dell'Interno. Tabelle degli stupefacenti, aggiornate al DM della Salute 18 luglio 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.interno.it/mininterno/export/sites/default/it/assets/files/3/2006313174430.pdf> (ultima consultazione: 20.2.2008)
11. Davanzo F, Settimi L, Carbone P, et al. *Esposizioni a farmaci prese in esame dal Centro Antiveleeni di Milano nel 2004*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN 07/13).
12. Persson H, Sjöberg G, Haines J, et al. Poisoning Severity Score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(3):205-13.

Comitato editoriale BEN

Nancy Binkin, Paola De Castro,
Carla Faralli, Marina Maggini,
Stefania Salmaso
e-mail: ben@iss.it

HIV, GRAVIDANZA E TERAPIA ANTIRETROVIRALE



Marco Florida, Cosimo Polizzi, Alessandra Mattei, Silvia Baroncelli,
Maria Franca Pirillo, Clementina Maria Galluzzo, Maria Grazia Mancini, Stefania Donnini e Roberta Amici
Dipartimento del Farmaco, ISS

RIASSUNTO - L'infezione da HIV si presenta oggi con un crescente numero di infezioni fra le donne in età fertile e un maggiore desiderio di genitorialità fra le persone con HIV, ulteriormente favorito dalla possibilità di ridurre a livelli minimi la probabilità di trasmissione verticale attraverso lo svolgimento di terapia antiretrovirale in gravidanza, parto cesareo e allattamento artificiale. I dati della sorveglianza nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità dal 2001, mostrano complessivamente un favorevole rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza, ma occorre continuare la sorveglianza per definire ulteriormente importanti aspetti di sicurezza relativi sia alla madre sia al neonato, soprattutto per i farmaci antiretrovirali di più recente introduzione.

Parole chiave: HIV, gravidanza, terapia antiretrovirale, farmacovigilanza

SUMMARY (*HIV, pregnancy and antiretroviral treatment*) - The important epidemiological and therapeutic changes occurred in recent years in HIV infection have also markedly influenced the scenario of HIV and pregnancy. As a consequence, a growing number of women with HIV is now approaching pregnancy with a more favourable perspective for both maternal and child health. The data collected by the Italian National Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy, started in Italy in 2001 and coordinated by the Istituto Superiore di Sanità, confirm the overall benefit of antiretroviral treatment in pregnancy. Nevertheless it is necessary to continue the surveillance in order to further define maternal and neonatal safety, particularly for drugs of most recent introduction.

Key words: HIV, pregnancy, antiretroviral therapy, drug surveillance

marco.florida@iss.it

Sia la storia naturale sia l'epidemiologia dell'infezione da HIV si presentano oggi in maniera profondamente diversa rispetto alla metà degli anni Novanta. L'infezione si è progressivamente diffusa nella popolazione generale e viene oggi acquisita nella stragrande maggioranza dei casi per via sessuale, con un costante aumento della percentuale di donne fra le nuove infezioni e fra i casi di malattia conclamata (1).

In quei Paesi, che hanno potuto applicare i potenti regimi terapeutici oggi disponibili (il cui numero è fortunatamente crescente anche grazie a specifici programmi di intervento), la malattia ha inoltre acquisito un carattere di cronicità, con una nuova e più favorevole prospettiva in termini di aspettativa di vita. Fra i vari elementi di questa progettualità rientra un maggiore desiderio di genitorialità fra le persone con HIV, favorito oltre che dalla mutata storia "naturale" della malattia nei genitori, anche dalla possibilità di ridurre al di sotto del 2-4% (rispetto a un 20-25% in assenza di misure preventive) il rischio di trasmissione dell'HIV da madre

a figlio con la combinazione di terapia antiretrovirale, parto cesareo e allattamento artificiale (2).

Le stime epidemiologiche indicano che in Italia circa un terzo dei sieropositivi non è consapevole del proprio stato di infezione, in quanto lo svolgimento del test HIV nella popolazione sessualmente attiva è ancora limitato rispetto a quanto sarebbe necessario. Per le donne, i consueti screening raccomandati nelle fasi iniziali della gravidanza rappresentano spesso la prima occasione di svolgimento del test HIV, e non è quindi infrequente la scoperta proprio in gravidanza della propria condizione di sieropositività. Le implicazioni di una diagnosi di HIV in gravidanza sono molteplici: accanto all'impatto negativo con una diagnosi di malattia di difficile accettazione in una situazione emotivamente complessa, esiste anche l'acquisizione positiva della consapevolezza che la donna può tempestivamente intraprendere provvedimenti che garantiscano un migliore stato di salute suo e del nascituro, primo fra i quali lo svolgimento del trattamento antiretrovirale. ►

Le evidenze accumulate negli ultimi anni, basate sui risultati di numerosi studi clinici e osservazionali, hanno infatti definito in maniera chiara i benefici della terapia antiretrovirale in gravidanza nella riduzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione (3).

Esistono, tuttavia, ancora numerose aree che richiedono ulteriori valutazioni e che comprendono: gli effetti collaterali nella madre in gravidanza e nel neonato esposto, particolarmente per i nuovi farmaci; le conseguenze dell'esposizione a concentrazioni subottimali dei farmaci o a regimi non sufficientemente potenti; e, soprattutto, le conseguenze dell'uso di particolari regimi e trattamenti sugli esiti della gravidanza (abortività, difetti congeniti, alterazioni nel neonato, tossicità materna ed esiti ostetrici). È già noto che per l'uso in gravidanza di alcuni farmaci esistono controindicazioni legate a rischio di malformazioni (efavirenz) o restrizioni legate a potenziale tossicità (nevirapina), ma poco o nulla si sa sui farmaci di recente introduzione, alcuni dei quali basati su nuovi meccanismi d'azione e bersagli enzimatici (ad esempio, inibitori dell'integrasi).

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sull'uso degli Antiretrovirali in Gravidanza

Per allargare le conoscenze su questo argomento complesso e relativamente poco definito è stato avviato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), alla fine del 2001, uno specifico progetto di sorveglianza sull'uso degli antiretrovirali in gravidanza, aperto a ostetrici, infettivologi e pediatri su tutto il territorio nazionale, e coordinato dall'ISS. Il Progetto si avvale di tre differenti reti per la raccolta dei dati: una rete nazionale di ostetrici facente capo al Gruppo di Studio Nazionale SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia) sull'infezione da HIV; una rete di infettivologi, ostetrici e pediatri operante nel Lazio (Gruppo Laziale per lo Studio della Donna HIV Positiva in Gravidanza e del suo Bambino), e un gruppo di centri infettivologici direttamente coordinati dall'ISS. Dal punto di vista metodologico lo studio è impostato come uno studio osservazionale di sorveglianza, e non prevede raccomandazioni per il trattamento.

A sei anni dal suo avvio, lo studio ha acquisito rilevanza nazionale (oltre 35 centri partecipanti su tutto il territorio), consolidandosi come punto di riferimento per la definizione di vari aspetti riguardanti HIV, gravidanza e terapia antiretrovirale in Italia, precedentemente esplorati in maniera soltanto parziale. Al dicembre

2007 si sono raccolti dati demografici per più di 1.200 segnalazioni, dati di esito su quasi 1.000 gravidanze e dati clinici su circa 800 neonati. Lo studio ha già permesso di descrivere aspetti demografici e clinici, dati di sicurezza nella madre, andamento clinico e immunologico dell'infezione da HIV durante la gravidanza, uso di farmaci antiretrovirali durante la gravidanza e il parto nonché dati sugli esiti e sulla durata della gravidanza. È di seguito riportato un riassunto dei principali dati raccolti, illustrando brevemente la situazione attuale.

Dati demografici e caratteristiche del trattamento antiretrovirale in gravidanza

I dati demografici, relativi a oltre 1.200 segnalazioni, confermano alcune caratteristiche generali comuni ad altri Paesi occidentali, e mostrano alcune tendenze interessanti nelle caratteristiche della popolazione e nel trattamento antiretrovirale. La popolazione delle donne con HIV in gravidanza, studiate, è caratterizzata da: un'età media superiore ai 30 anni, una buona condizione clinico-immunologica (media di CD4 intorno a 500/mm³), una percentuale crescente di donne di nazionalità non italiana (40-45% negli anni più recenti), soprattutto di origine africana, un'alta percentuale di gravidanze non pianificate (non inferiore al 50%), e una percentuale relativamente alta di casi in cui la diagnosi di infezione da HIV avviene durante la gravidanza (23%).

Fra le donne con infezione da HIV già nota in precedenza, circa metà sono quelle che si trovano già in trattamento quando inizia la gravidanza. Gli inibitori nucleosidici o nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) risultano presenti in tutti i regimi in corso al concepimento, mentre gli inibitori non nucleosidici (NNRTI) e gli inibitori della proteasi (IP) sono presenti in misura simile, corrispondente circa al 40% dei casi ciascuno. Regimi a base di soli NRTI, per lo più rappresentati da regimi a due farmaci, costituiscono il 20% circa dei regimi in corso. Complessivamente, il numero di regimi antiretrovirali risulta considerevole (oltre 120 diversi regimi al concepimento, corrispondenti a un regime ogni 4-5 donne in terapia all'inizio della gravidanza). Inoltre, circa il 20% delle donne trattate si trova in trattamento con regimi o trattamenti controindicati o considerati particolarmente a rischio di tossicità (efavirenz 14%, o combinazione d4T+ddI, 10%), verosimilmente per la bassa percentuale di pianificazione della gravidanza e di counselling pre-concezionale (4).



La copertura del trattamento antiretrovirale cresce progressivamente durante la gravidanza, fino a riguardare la quasi totalità delle donne al momento del parto. Esiste comunque una piccola percentuale di donne che svolgono unicamente terapia antiretrovirale al momento del parto (2%) o che non svolgono alcuna terapia antiretrovirale in gravidanza (1%). Queste situazioni sono generalmente associate a mancato o tardivo svolgimento del test, e possono associarsi a trasmissione dell'infezione. Anche il numero di regimi al parto è considerevolmente elevato, con una prevalenza di regimi a tre farmaci e un uso prevalente, sia pure in un ambito di grande varietà di farmaci utilizzati, di zidovudina, lamivudina fra gli NRTI, di nevirapina fra gli NNRTI e, recentemente, di lopinavir fra gli IP. Il ricorso alla zidovudina *ev* durante il parto è elevato (90% circa), e la stragrande maggioranza dei neonati (90-95%) esegue una profilassi antiretrovirale post-natale, nella quasi totalità dei casi rappresentata da zidovudina per sei settimane.

Patologie ed esiti della gravidanza

La sorveglianza sugli eventi avversi segnalati e sulle principali patologie osservate durante la gravidanza conferma il dato generale di una relativa sicurezza d'uso, anche se occorre considerare, nel trarre conclusioni circa la sicurezza dei regimi impiegati, la grande variabilità dei regimi osservati.

Le principali patologie segnalate rimangono condizioni associabili alla gravidanza (soprattutto infezioni vaginali o urinarie, minaccia di parto prematuro), con un basso tasso di ipertensione e diabete (segnalati come complicanze in circa il 3% delle gravidanze). La frequenza di epatopatia o di anemia clinicamente significativa è risultata ancora minore, intorno al 2%, e non sono stati segnalati casi di acidosi lattica. Un decesso materno *post-partum* per complicanze successive alla comparsa di ipertensione polmonare, descritto all'inizio della sorveglianza, rimane a oggi l'unica complicanza fatale osservata.

Il decorso della gravidanza non è apparso interessato da progressione della malattia da HIV: su più di 850 gravidanze seguite per la comparsa di eventi AIDS, solo due eventi AIDS sono stati segnalati in corso di gravidanza, corrispondenti allo 0,1% delle gravidanze. L'analisi delle cellule CD4 e dell'HIV-RNA plasmatico per trimestre mostra un andamento favorevole nel corso della gravidanza, con una riduzione progressiva per trimestre dei valori di RNA e un aumento progressivo dei valori di CD4.

Per quanto riguarda la durata della gravidanza e la modalità del parto, si conferma l'osservazione di altri studi svolti in Europa secondo cui un quarto delle gravidanze che esitano in nati vivi termina prima delle 37 settimane (5). Il cesareo elettivo rimane la modalità prevalente del parto (di poco superiore all'80% dei casi), con un 17% di cesareo d'urgenza e un 2% di parto per via vaginale. In relazione prevalentemente a una ridotta durata della gravidanza, il 25% dei nati vivi ha un peso alla nascita inferiore ai 2.500 g. I dati del Progetto hanno confermato un ruolo indipendente degli inibitori della proteasi nel favorire il parto prematuro, già evidenziato da altri (5-8).

Uno degli obiettivi principali del Progetto è la sorveglianza sugli effetti malformativi. In questo ambito prosegue la raccolta di dati, in quanto la casistica richiede l'acquisizione di una numerosità consistente per valutare adeguatamente il rischio di malformazioni, anche in funzione del considerevole numero di regimi antiretrovirali in corso durante la gravidanza e il parto. La percentuale osservata di difetti strutturali maggiori, attualmente compresa fra il 3 e il 4%, non suggerisce un aumento rispetto alle principali altre casistiche disponibili, rappresentate dall'Antiretroviral Pregnancy Registry e dallo studio Collaborativo Europeo (9, 10).

Dal punto di vista dell'efficacia nella prevenzione della trasmissione verticale, sono stati segnalati alcuni casi di trasmissione verticale di HIV. Complessivamente, considerando anche le segnalazioni retrospettive, la percentuale di trasmissione si mantiene inferiore al 3%, in linea con le casistiche di altri Paesi con risorse economiche avanzate.

I casi di trasmissione osservati evidenziano però situazioni di mancato svolgimento del test o di uno o più degli interventi raccomandati per prevenire la trasmissione verticale dell'HIV. In alcuni casi la diagnosi nella madre è stata posta dopo l'identificazione dell'infezione nel bambino, e due bambini sono purtroppo deceduti per patologie HIV-correlate. Altre situazioni ►

particolari, oltre alla diagnosi tardiva, comprendono lo svolgimento di trattamento antiretrovirale incompleto o tardivo, la presenza di situazioni virologiche favorevoli (farmacoresistenza, sviluppo di infezione primaria in gravidanza), o di condizioni cliniche particolari (parto fortemente prematuro prima dell'instaurazione della terapia, rifiuto di assistenza in gravidanza).

Conclusioni

Nonostante alcuni elementi di preoccupazione, i dati oggi disponibili indicano, in accordo con quelli di altre casistiche, che grazie ai progressi raggiunti la donna con HIV può oggi intraprendere una gravidanza con prospettive decisamente migliori rispetto a circa un decennio fa. Questo non deve tuttavia far dimenticare che molte delle gravidanze non sono comunque pianificate, che ancora molte donne scoprono l'infezione da HIV in gravidanza, e che i regimi in corso al concepimento sono spesso poco adeguati alla condizione di gravidanza.

Da un punto di vista di prevenzione e assistenza appaiono necessarie una più diffusa applicazione del counselling preconcezionale e del test HIV alle donne in età fertile, una completa copertura per lo screening HIV in gravidanza, e un'adeguata assistenza alle coppie in cui uno o entrambi i partner risultino sieropositivi. La presenza anche in anni recenti di casi di trasmissione rappresenta un indicatore della presenza di ostacoli all'applicazione di misure preventive. Alcuni di questi casi sottolineano fortemente la necessità di un migliore raggiungimento di quelle donne con infezione da HIV caratterizzate da un inserimento tardivo o assente in percorsi assistenziali.

Dal punto di vista terapeutico, la sorveglianza prosegue, e la ricerca clinica dovrà individuare le strategie di trattamento più efficaci e sicure per la madre e per il neonato esposto in epoca prenatale. ■

Riferimenti bibliografici

1. Centro Operativo AIDS. Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia e delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2006. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2007;20(6 Suppl. 1): .
2. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;15;29(5):484-94.
3. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, et al. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24(1):CD003510.
4. Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, et al. Antiretroviral therapy at conception in pregnant women with HIV in Italy: wide range of variability and frequent exposure to contraindicated drugs. *Antivir Ther* 2006;11(7):941-6.
5. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004;18(17):2337-9.
6. Ravizza M, Martinelli P, Bucceri A, et al. Treatment with protease inhibitors and coinfection with hepatitis C virus are independent predictors of preterm delivery in HIV-infected pregnant women. *J Infect Dis* 2007;195(6):913-4.
7. The European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000;14:2913-20.
8. Cotter AM, Gonzalez Garcia A, Duthely ML, et al. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Inf Dis* 2006;193:1195-201.
9. Patel D, Thorne C, Fiore S, et al. Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(1):116-8.
10. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international Interim report for 1 Jan 1989-31 January 2007. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004. Disponibile all'indirizzo: <http://www.APRegistry.com>

Progetto per la Sorveglianza Nazionale sull'uso degli Antiretrovirali in Gravidanza

Coordinatori del Progetto: M. Floridia, M. Ravizza, E. Tamburrini

Partecipanti: M. Ravizza, E. Tamburrini, P. Ortolani, F. Mori, C. Monticelli, E.R. dalle Nogare, G. Sterrantino, M. Meli, J. Nocentini, M. Baldini, M. Mazzetti, B. Borch, F. Vichi, E. Pinter, E. Anzalone, L. Roberti, L. Pietrogioiacomi, A. Carocci, E. Grilli, A. Maccabruni, A. Moretti, G. Natalini, G. Guaraldi, C. Vanzini, F. Sabbatini, G. Nardini, A. Zoncada, A. Degli Antoni, A. Molinari, P. Rogasi, M.P. Crisalli, A. Donisi, V. Cerri, E. Chiesa, A. Lupo, D. Repetto, A. Viganò, V. Giacomet, D. Frasca, C. Cerini, G. Placido, M. Dalessandro, A. Vivarelli, P. Castelli, F. Savalli, V. Portelli, S. Alberico, M. Bernardon, A. Meloni, D. Gariel, C. Cuboni, F. Ortu, P. Piano, A. Citernes, I. Vicini, A. Spinillo, M. Roccio, A. Vimercati, B. Guerra, E. Tridapalli, M. Stella, G. Faldella, A. Banfi, C. Puccetti, M. Sansone, P. Martinelli, C. Tibaldi, L. Trentini, S. Marini, G. Masuelli, L. Di Lenardo, E. Ferrazzi, V. Conserva, T. Brambilla, E. Rubino, A. Bucceri, R. Matrone, G. Scaravelli, G. Anzidei, S. Di Giambenedetto, C. Fundarò, O. Genovese, C. Cafforio, C. Pinnetti, G. Liuzzi, V. Tozzi, P. Massetti, M. Anceschi, A.M. Casadei, F. Montella, A.F. Cavaliere, V. Finelli, C. Riva, L. Lazier, M. Cellini, S. Garetto, G. Castelli Gattinara, M. Ierardi, S. Foia, B. Salerio, S. Dalzero, C. Polizzi, A. Mattei, M.F. Pirillo, R. Amici, C.M. Galluzzo, S. Donnini, S. Baroncelli, M. Floridia

Farmacocinetica: M. Regazzi, P. Villani, M. Cusato

Advisory Board del Progetto: A. Cerioli, M. De Martino, P. Mastroiaco, M. Moroni, F. Parazzini, E. Tamburrini, S. Vella

Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SIGO sull'Infezione da HIV in Gravidanza: E. Ferrazzi, P. Martinelli

EPIDEMIA DI CHIKUNGUNYA IN ITALIA

**Intervista dell'Editor di *The Lancet*, Professor R. Lane,
al Professor Antonio Cassone, Direttore del Dipartimento
di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità**

Può fornirci una panoramica sul virus Chikungunya, dirci dove si trova abitualmente e le popolazioni che solitamente colpisce?

Il virus Chikungunya è un virus tropicale che viene trasmesso agli uomini da diverse specie di zanzare. È stato scoperto in Africa diversi anni fa ed è diventato endemico in quel territorio tramite una trasmissione ciclica attraverso primati e punture di zanzare. In seguito, dopo circa 15 anni di latenza, agli inizi del 2000 è diventato un agente di infezione estremamente frequente nel Sud dell'India, nelle isole indiane e in alcune zone dell'area tropicale. La distribuzione del vettore, costituito dalle zanzare che sono l'agente di trasmissione di questa malattia, è di fatto estremamente frequente anche in altre aree del mondo. In particolare è molto frequente nel Sud Europa, in alcune aree del Sud America e del Nord America, e anche in aree isolate in Olanda e in alcune regioni del Nord Europa. Alla malattia in se stessa è stato dato uno strano nome, Chikungunya, che deriva da un gergo tipico di alcune popolazioni dell'Africa e significa "l'uomo che cammina piegato", dal dolore alle articolazioni, tanto intenso da costringere la persona affetta a camminare molto incurvata, in una posizione appunto piegata. L'artralgia, ovvero il dolore alle articolazioni, e la febbre ovviamente, sono i sintomi distintivi di questa malattia.

Per maggiore chiarezza, sebbene avere febbre e un forte dolore alle articolazioni non sia senza dubbio piacevole, non si tratta di una patologia grave come la malaria, anch'essa trasmessa da zanzare. È raramente fatale, vero?

Per quanto riguarda l'esito, in termini di sopravvivenza/vita, si potrebbe dire che questa è una malattia piuttosto benigna. La sintomatologia è rappresentata di fatto dalla febbre e dall'artralgia, cioè il dolore diffuso alle articolazioni, che può rendere difficile o anche impossibile la deambulazione all'individuo affetto per un lungo periodo di tempo, il che significa per diverse settimane o mesi in alcuni casi. L'altro aspetto preoccupante in termini di sanità pubblica è che lo stesso vettore che trasmette questa malattia all'uomo può trasmettere anche la dengue o altre malattie. La malattia Chikungunya è di fatto assai raramente fatale.

Professor Cassone, grazie per la panoramica sul virus Chikungunya. Ora, la prego di parlarci di quanto è avvenuto nell'estate 2007 a Ravenna, in Emilia-Romagna. Brevemente, potrebbe spiegarci gli eventi?



Per quanto riguarda il contesto in cui ci siamo trovati ad affrontare l'emergenza Chikungunya in Italia, ripercorriamo la successione di eventi che si sono verificati a Ravenna (Emilia-Romagna, Nord-Est Italia) nell'estate del 2007. Ciò che abbiamo scoperto attraverso un'indagine epidemiologica e virologica è che tra alcuni individui arrivati da Kerala (India), un'area in cui il Chikungunya è endemico, il che significa che se ne riscontrano casi ogni anno, era presente un individuo in particolare, venuto in Italia per visitare alcuni parenti a Forlimpopoli, una piccola cittadina in Emilia-Romagna. Questo individuo non presentava febbre quando è arrivato in Italia. Due giorni dopo si è recato in visita da un cugino a Castiglione di Cervia, una delle due cittadine in cui si è scatenata l'epidemia. È da specificare che Castiglione di Cervia e Castiglione di Ravenna sono due piccoli sobborghi situati a pochi chilometri dalla città di Ravenna. In una di queste cittadine, Castiglione di Cervia, due giorni dopo il suo arrivo in Italia, l'individuo in questione ha cominciato a lamentare febbre, che ha iniziato a salire durante la sua visita presso i parenti. Questo accadeva il 23 giugno. Il 4 luglio il cugino, da lui visitato, ha cominciato a sua volta a lamentare febbre, dolore intenso alle articolazioni e un rash cutaneo. In seguito, tutti i componenti della famiglia si sono ammalati. Alla fine di luglio, alcuni dei casi della nostra indagine si erano già verificati, sebbene noi non ne sapessimo nulla, non essendo stati ancora informati di cosa stesse accadendo in quella zona. Nessuno si era infatti accorto che durante il mese di luglio si erano verificati casi di una nuova malattia mai riscontrata prima in Italia. Si può comprendere quanto possa essere complesso per l'autorità sanitaria locale e per i medici di medicina generale rendersi conto che esiste una nuova inaspettata malattia. ►

(*) La traduzione in italiano del podcast della rivista *The Lancet* del 1° dicembre 2007 dal titolo "Professor Antonio Cassone from Italia University in Rome discusses an unusual outbreak of chikungunya viral disease in Ravenna, northern Italy, in the summer of 2007", è qui pubblicata dietro autorizzazione della casa editrice Elsevier. Elsevier non ha proceduto a una propria revisione del testo tradotto prima della pubblicazione. Il testo originale, in inglese, del podcast è disponibile all'indirizzo web di *The Lancet* http://Podcast.thelancet.com/audio/lancet/2007/9602_01december.mp3 (Traduzione in italiano di Eleonora Lacorte)

E come è stata trasmessa agli altri membri della famiglia?

La malattia è stata trasmessa agli altri membri della famiglia per una ragione molto semplice. In estate in quell'area si riscontra una densità molto alta di zanzare (vettori), per la precisione di *Aedes albopictus*, comunemente chiamata zanzara tigre. La zanzara tigre raggiunge densità molto alte in quella regione del nostro Paese in quel periodo dell'anno, in quella specifica stagione. Pertanto la zanzara, avendo punto i pazienti infetti ha trasmesso il virus Chikungunya agli altri membri della famiglia. Durante il mese di luglio sono stati riscontrati relativamente pochi casi nella stessa cittadina. Questo perché si tratta di una cittadina molto piccola e con pochi abitanti, che in quest'area abitano vicini in case con giardini. Durante il mese di luglio la zanzara era in grado di pungere gli abitanti con una certa efficienza, non molto elevata ma sufficiente, solo in un raggio di 2/300 metri. Si può pertanto immaginare che a fine giugno c'erano pochissimi pazienti con febbre in quell'area, ristretta e comunque con un'alta densità di zanzare, ma da quel momento in poi, aumentato il numero dei pazienti infetti, la capacità della zanzara di nutrirsi su pazienti infetti divenne più alta, e così si è sviluppata l'epidemia.

Una classica epidemia in una piccola area...

Una classica epidemia in una piccola area, dal momento che le zanzare non viaggiano più di tanto, si spostano solamente di 100, 200 metri. La popolazione di una cittadina molto piccola, però, offre alle zanzare la possibilità di pungere più di un paziente con febbre e più volte lo stesso paziente. Le persone infette, quindi, vengono punte dalle zanzare e da lì inizia la trasmissione ad altre persone vicine. Quindi, quante più persone infette ci sono, tanto più le zanzare hanno l'opportunità di pungerle e trasmettere la

malattia. All'inizio di agosto, dunque, avevamo parecchie decine di casi e appena i medici di medicina generale della piccola cittadina si sono accorti che un numero tanto elevato di persone era stato contagiato da una malattia che per loro era in un certo senso sconosciuta, hanno allertato l'autorità sanitaria locale, che ha avvisato noi. Questo è quanto è accaduto tra il 10 e il 20 agosto.

Altra storia interessante è la diagnosi, dal momento che esistono alcune malattie in quell'area e in altre aree d'Italia con sintomi simili e una simile modalità di trasmissione, ma assolutamente non paragonabili a questa malattia. Parliamo ad esempio della febbre da pappataci, della febbre da virus Toscana e poche altre, che sono endemiche in Italia ma di fatto non hanno una percentuale di trasmissione tanto alta e non sono caratterizzate dagli stessi sintomi che sono invece presenti nel Chikungunya, come ad esempio l'artralgia, il dolore articolare, che non c'è o appare decisamente diverso e molto meno intenso nelle altre patologie. Questa è dunque la storia fino al momento in cui siamo stati informati dall'autorità sanitaria regionale che stava accadendo qualcosa di nuovo.

E una volta allertati: aveva personalmente un sospetto che potesse trattarsi del virus Chikungunya, dato che altre possibili malattie virali potevano presentarsi in Italia?

E, seconda domanda, come ha reagito? Come si è poi comportato rispetto alla situazione?

Ottima domanda. Ovviamente, l'autorità sanitaria locale e i medici di medicina generale in quell'area non avevano alcun sospetto che potesse trattarsi di una nuova malattia, di Chikungunya. I laboratori di riferimento nazionali, invece, ovvero il nostro Istituto e il mio Dipartimento, hanno avuto

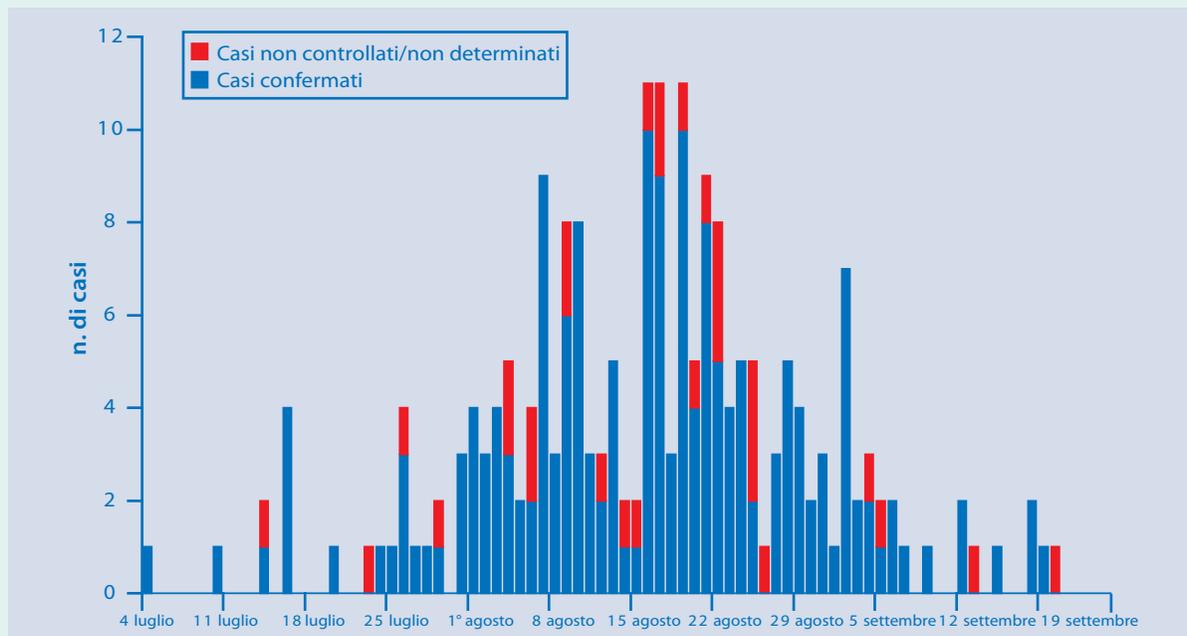


Figura - Andamento dell'epidemia di Chikungunya in Italia (luglio-settembre 2007)



subito una sorta di allerta in tal senso. In questi ultimi dieci anni abbiamo importato circa 30 casi di Chikungunya dalle aree affette, tramite turisti e viaggiatori provenienti dal subcontinente indiano. Sapevamo dunque che esisteva la possibilità di una trasmissione locale, anche se in quei casi, in tutti i casi di importazione, non c'era mai stata una vera propria epidemia in Italia, dal momento che si era manifestata solamente la malattia nell'individuo infetto e nessuna trasmissione, probabilmente per due motivi: la scarsa densità di zanzare nel periodo dell'anno in cui era stato importato il caso, e una possibile scarsa efficienza di trasmissione della zanzara in quell'area. Non lo sappiamo in realtà con certezza. In ogni caso siamo stati allertati che esisteva la possibilità di un'epidemia, anche se, considerati i precedenti casi, questo era considerato improbabile. Appena abbiamo avuto prova concreta di sintomi praticamente perfettamente rispondenti alla sintomatologia del Chikungunya descritta dalla letteratura e che conoscevamo dai precedenti casi importati, e appena ci siamo accorti che la densità di zanzare era estremamente alta in quella zona, i nostri epidemiologi hanno iniziato a indagare e hanno avuto immediatamente il sospetto che i 30/40 casi di Chikungunya già registrati sul posto fossero effettivamente una trasmissione locale. Non appena ci siamo accertati della sintomatologia locale, del numero di pazienti, della densità locale di zanzare e così via, abbiamo emesso la diagnosi presuntiva di Chikungunya e ovviamente abbiamo esaminato i campioni di sangue dei soggetti. Le autorità sanitarie locali sono state molto collaborative in tal senso, pertanto siamo stati in grado di esaminare un gran numero di campioni da praticamente tutte le persone affette. In seguito, tramite test virologici e sierologici, emettere una diagnosi è stato estremamente semplice, dal momento che la diagnosi di laboratorio del Chikungunya non è particolarmente complessa. La cosa invece difficile è far sì che i medici di medicina generale e le autorità locali siano pronti a comprendere di essere le sentinelle della situazione e a interpretare nel modo corretto nuovi sintomi che non hanno mai visto prima nella loro area.

E ciò che avete scoperto sono stati 205 casi di Chikungunya...

Prima della fine di settembre abbiamo diagnosticato 204 casi di Chikungunya e ci sono altri 10 casi ancora sotto esame, sebbene tutti i casi siano stati diagnosticati a partire da campioni prelevati durante agosto o all'inizio di settembre. Il numero complessivo potrebbe anche essere più alto, for-

se 214 o 215. L'epidemia a ogni modo è finita, dal momento che non abbiamo registrato alcun nuovo caso di Chikungunya fino alla fine di settembre.

E siete riusciti a controllare l'epidemia perché avete trovato una buona preparazione a livello locale, ovvero siete riusciti a far sì che gli operatori sanitari locali utilizzassero insetticidi, trattassero le zone infette, prendessero provvedimenti immediati per porre fine all'epidemia...

Sebbene ci sia stata una scarsa preparazione nel fornire una diagnosi clinica tempestiva di Chikungunya, cosa comprensibile data l'assenza di quella malattia in quell'area, c'è stata d'altra parte un'alta e buona risposta per quanto concerne la disinfestazione delle zanzare, che ha permesso di abbattere molto rapidamente la densità della zanzara e inibire di conseguenza la trasmissione. La risposta locale è stata dunque buona, probabilmente anche perché le autorità erano preparate all'azione di disinfestazione. In quell'area, infatti, la zanzara tigre è particolarmente aggressiva, per questo motivo di anno in anno vengono costantemente approntate campagne di disinfestazione per evitare l'azione estremamente irritante di questa zanzara, che è inoltre anche particolarmente vorace e con una puntura può causare anche importanti reazioni cutanee. Le autorità del luogo erano dunque preparate alla disinfestazione, che è stata molto aggressiva, casa per casa, in alcuni casi contenitore per contenitore, dal momento che l'*Aedes albopictus*, la zanzara tigre, vive e deposita le uova in contenitori all'interno e all'esterno delle case. Per questo motivo, è stata necessaria una disinfestazione aggressiva, porta a porta, in entrambe le cittadine.

Cosa che avete fatto in modo molto efficace. Ultima domanda, molto brevemente: si tratta di uno scenario molto interessante di "vita reale", di un'epidemia tropicale verificatasi in una zona poco usuale, ma la lezione da imparare riguarda l'esistenza di una globalizzazione non solo degli esseri umani, ma anche dei microrganismi. Ciò significa che in termini di preparazione, a livello di autorità sanitarie pubbliche, dobbiamo essere all'erta anche in aree in cui non siamo abituati a vedere diffondersi determinati tipi di epidemie...

Ha assolutamente ragione, dobbiamo tenere in considerazione che ogni virus potrebbe potenzialmente infettare la nostra popolazione, dal momento che oggi come oggi possediamo un sistema di mezzi di trasporto, sia turistici sia commerciali, estremamente efficace e i vettori, ovvero le zanzare, sono in grado tranquillamente di invadere tutte le aree del mondo. Questa possibilità, in particolare, è offerta loro dai forti cambiamenti climatici che si stanno verificando nelle aree temperate e stanno innalzando le temperature, situazione che favorisce enormemente la diffusione dell'*Aedes albopictus* e di altre potenziali zanzare vettore. Per questo motivo, è indispensabile non stare in guardia solamente contro ciò che è presente nel nostro territorio, ma anche contro ciò che è presente in tutte le altre zone del Pianeta. ■

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.

Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2006.

R. Da Cas, P. Ruggeri, C. Romagnoli, M. Rossi, G. Bucaneve, P. Di Loreto, B. Gamboni, M. Venegoni, G. Traversa. 2007, 152 p.

Il Rapporto fornisce un quadro d'insieme della prescrizione farmaceutica in Umbria nel 2006. Rispetto al 2005 la spesa farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in Umbria è aumentata del 3,1% (in Italia è cresciuta del 3,5%). In termini di consumo, ogni mille abitanti sono state prescritte 864 dosi di farmaco. L'età si conferma come il principale determinante dell'uso dei farmaci: gli assistibili di età superiore ai 65 anni assorbono circa il 60% delle dosi prescritte e della spesa. Dal quadro complessivo della spesa (territoriale ed erogata attraverso le strutture pubbliche) emerge che il 75% è a carico dell'SSN, mentre la parte rimanente è a carico del cittadino. I farmaci del sistema cardiovascolare rappresentano la principale categoria terapeutica sia in termini di dosi che di spesa, con un costante incremento della prescrizione, in particolare di statine, negli ultimi 10 anni. L'analisi della variabilità prescrittiva fra distretti e l'approfondimento condotto per gruppi di medici e per categorie terapeutiche rendono il Rapporto un prezioso strumento da utilizzare all'interno delle attività di promozione dell'appropriatezza prescrittiva.

roberto.dacas@iss.it

Rapporti

ISTISAN

07/39

Area tematica
Epidemiologia
e sanità pubblica



Rapporti ISTISAN

07/40

Area tematica
Formazione
e informazione



Corso. Uomini e animali, differenti contesti e modalità di interazione: aspetti applicativi e normativi. Istituto Superiore di Sanità. 18-19 dicembre 2006.

A cura di A. Vitale, G. Laviola, A. Manciooco e W. Adriani. 2007, 101 p.

Il Corso, rivolto a medici chirurghi e medici veterinari, ha trattato le tematiche relative al rapporto essere umano e animali. Obiettivo del Corso è stato quello di affrontare la relazione essere umano-animale nei differenti contesti e di aggiornare il personale operante sulle vigenti norme e i recenti progressi in materia di utilizzazione degli animali. Tale Corso è rientrato negli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale, poiché la presenza diffusa degli animali nella vita sociale ed economica impone la necessità di approfondire gli aspetti e le problematiche derivanti da tale interazione. I temi trattati hanno riguardato il rapporto con gli animali d'affezione, l'utilizzo degli animali nella sperimentazione biomedica, la loro presenza in ambito sanitario attraverso la pet therapy e l'allevamento degli animali da reddito. In ambito normativo, sono state trattate le tematiche relative alla legislazione vigente, con particolare riferimento alla Direttiva 116/1992 e all'Accordo Stato-Regioni del 6/2/2003 in materia di pet therapy.

augusto.vitale@iss.it; giovanni.laviola@iss.it

Sorveglianza ambientale e sanitaria in aree prossime ad inceneritori: indicazioni emerse dal Progetto europeo ENHance Health.

A cura di L. Erspamer, A. Ranzi, P. Lauriola, S. Trinca e P. Comba. 2007, iv, 71 p.

Il presente documento rappresenta il prodotto conclusivo delle esperienze sviluppate all'interno del Progetto europeo "ENHance health", il cui obiettivo principale era la definizione di linee guida per lo sviluppo di sistemi di sorveglianza ambientale-sanitaria, al fine di valutare lo stato di salute della popolazione esposta a fattori di rischio derivanti da insediamenti di impianti di incenerimento. Sono fornite indicazioni utili alla definizione delle indagini di sorveglianza ambientale e sanitaria in aree interessate dalla presenza di fattori di pressione ambientale importanti, quali gli inceneritori. Questo documento rappresenta una raccolta sintetica dei rapporti conclusivi sulle metodologie applicate, redatti dai partner responsabili delle Componenti di progetto. Vuole essere quindi un contributo metodologico, a servizio della Comunità Europea, per intraprendere azioni di monitoraggio dell'ambiente e dello stato di salute nelle aree suddette.

stefania.trinca@iss.it

Rapporti

ISTISAN

07/41

Area tematica
Ambiente e salute



Rapporti ISTISAN

07/42

Area tematica
Ambiente e salute



Dinophysis e fattori ambientali nelle acque costiere del medio Adriatico.

M. Bruno, V. Messineo, S. Melchiorre, M. Mecozzi, L. Masini, C. Mengarelli, D. Bucci. 2007, 26 p.

Le abbondanze di varie specie di *Dinophysis*, e alcuni parametri ambientali relativi, sono stati monitorati, nel corso di dieci anni dal gennaio 1990 al dicembre 1999, lungo le coste della provincia di Ancona, nel medio mare Adriatico. Diverse specie di questo genere sono associate con episodi di avvelenamento diarroico da molluschi (Diarrhetic Shellfish Poisoning, DSP). Le popolazioni algali sono presenti da marzo a novembre con valori massimi in estate. Per indagare le relazioni tra la dinamica delle popolazioni di *Dinophysis*, la contaminazione dei molluschi e alcuni fattori ambientali, è stata applicata l'analisi statistica multivariata. Le condizioni idrologiche confermano l'influenza degli apporti continentali, responsabili dell'aumento dei livelli trofici e delle frequenze di fioriture fitoplanctoniche in queste acque costiere. milena.bruno@iss.it

Un nuovo dispositivo indossabile contapassi: validazione tramite gold standard.

D. Giansanti, V. Macellari, G. Maccioni. 2007, 20 p.

La consapevolezza che una moderata attività fisica è un importante aiuto sia in medicina preventiva che riabilitativa ha portato in passato all'interesse nel disegno e costruzione di semplici ed indossabili sistemi per il conteggio dei passi, il quale è un importante indice del moto. Uno dei più importanti sistemi indossabili disegnati con questo obiettivo è il cosiddetto pedometro. L'accuratezza dei pedometri commerciali è stata testata in letteratura e diversi limiti sono stati mostrati da molti sistemi commerciali nel caso di soggetti sani. Inoltre è stato dimostrato che questi sistemi possono essere confusi nel caso di soggetti con patologie che influenzano l'equilibrio, come il morbo di Parkinson. Un nuovo dispositivo indossabile per il conteggio dei passi è stato proposto in questo lavoro. Il sistema indossabile si basa su un dispositivo indossabile con un sensore di forza resistivo ed un nastro; è posizionato a livello del gastrocnemio per il monitoraggio dell'espansione muscolare correlata al cammino. Il sistema è stato testato con un standard di riferimento della Biometrics (Regno Unito) e tre soggetti sani. I risultati ottenuti su di una misura di 500 passi compiuti da ciascun soggetto con due diverse istruzioni (normale e veloce) ha mostrato un errore minore dello 0,5%. La confidenza statistica è stata alta (p ≤ 0,04) come dimostrato da ANOVA (Analysis of variance). daniele.giansanti@iss.it

Rapporti ISTISAN

07/43

Area tematica
Tecnologie e salute



Rapporti ISTISAN

07/44

Area tematica
Formazione
e informazione



Master internazionale di gestione dei servizi sanitari. Problem Based Learning e formazione personalizzata in un modulo didattico ingegnerizzato.

A. Mazzaccara, T. Kergall, M. Bonciani, A. Fauci, A. Trama, L. Scotti, R. Guerra. 2007, v, 35 p.

Il rapporto fornisce una descrizione del processo di ingegnerizzazione del modulo formativo di Strategic Health Planning Implementation and Evaluation (SHPI&E) nell'ambito del Master internazionale in gestione dei servizi sanitari promosso dall'Istituto Superiore di Sanità e finanziato dal Ministero degli Affari Esteri. Scopo del lavoro è di illustrare l'efficacia del modulo, basato sul metodo didattico del Problem Based Learning (PBL) per la formazione dei professionisti sanitari. Sono forniti inoltre dettagli sulla metodologia e gli strumenti utilizzati per personalizzare i processi formativi. Il modulo è presentato secondo l'approccio logico utilizzato dai formatori, i quali hanno seguito il ciclo della progettazione che prevede la pianificazione, l'implementazione e la valutazione dell'efficacia della metodologia utilizzata. alfonso.mazzaccara@iss.it

Criteri chimici e microbiologici per la valutazione di conformità degli integratori alimentari a base di piante.

A cura di B. Carratù e P. Aureli. 2007, iv, 87 p.

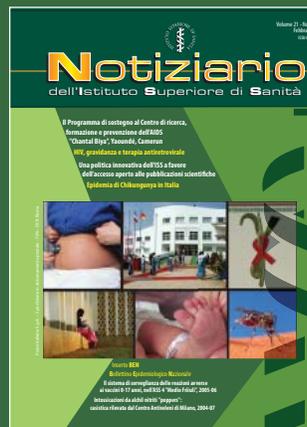
Il volume raccoglie i metodi analitici, i metodi di campionamento e i valori orientativi di riferimento per il giudizio di conformità di contaminanti chimici e microbiologici negli integratori a base di piante che con la Direttiva 46/2002/CE, recepita in Italia con il DL.vo 169/2004, sono stati collocati nel settore alimentare. Tra i contaminanti chimici vengono presi in considerazione il benzo[a]pirene (BaP), gli elementi in traccia (As, Cd, Hg, Pb), i fitofarmaci, le aflatoxine totali e l'ocratossina A; tra quelli microbiologici la *Listeria monocytogenes* e la *Salmonella*. In attesa che vengano fissati dei criteri ufficiali dalle autorità competenti nella gestione del rischio, la presente iniziativa nasce con l'intento di fornire una linea guida a tutte le strutture coinvolte nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo con cui stabilire l'accettabilità di questa particolare categoria di prodotti. brunella.carratu@iss.it

Rapporti ISTISAN

07/45

Area tematica
Ambiente e salute





Nei prossimi numeri:

La sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili
con trasfusione nel 2006

Controllo dei residui di fitofarmaci negli alimenti

Storie e memorie dell'ISS

Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci

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

a cura del Settore Attività Editoriali