



Volume 29 - Numero 4
Aprile 2016

ISSN 0394-9303 (cartaceo)
ISSN 1827-6296 (online)

Notiziario

del'Istituto Superiore di Sanità

**Linee guida nazionali
sugli interventi assistiti con gli animali:
il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità**

**Progetto DTPI: diagnosi e terapia precoce
delle infezioni droga-correlate**

**Medicina personalizzata e stampa 3D:
implicazioni nell'attuale
quadro regolatorio europeo**

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



Inserto BEN
Bollettino Epidemiologico Nazionale

**Sorveglianza delle esposizioni pericolose a detergenti
liquidi per lavatrice in capsule monodose in Italia**

**Stima dei decessi per tumori attribuibili
a stili di vita in Italia nel 2012**

www.iss.it

SOMMARIO

Gli articoli

Linee guida nazionali sugli interventi assistiti con gli animali: il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità	3
Progetto DTPI: diagnosi e terapia precoce delle infezioni droga-correlate	11
Medicina personalizzata e stampa 3D: implicazioni nell'attuale quadro regolatorio europeo	15

Le rubriche

News. La presenza ISS in due importanti eventi su salute e ricerca	8
1ª Giornata nazionale della salute della donna	8
Stati Generali della Ricerca Sanitaria	9
News. Nuovo Regolamento dell'ISS	10

Bollettino Epidemiologico Nazionale (Insero BEN)

Sorveglianza delle esposizioni pericolose a detergenti liquidi per lavatrice in capsule monodose in Italia	i
Stima dei decessi per tumori attribuibili a stili di vita in Italia nel 2012	iii



Le linee guida definiscono standard operativi per la corretta e uniforme applicazione degli Interventi Assistiti con gli Animali in Italia per tutelare la salute degli utenti e degli animali impiegati

pag. 3

Il Progetto DTPI ha stimolato i SerT partecipanti a promuovere l'offerta dei test per le infezioni correlate all'uso di sostanze stupefacenti nella popolazione tossicodipendente unitamente alla raccolta di dati sui comportamenti a rischio

pag. 11



È necessaria un'accurata caratterizzazione dei rischi specifici per i dispositivi medici realizzati con stampa 3D, a cui corrisponde una modulazione dell'intervento regolatorio a livello comunitario europeo

pag. 15

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

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.

Dipartimenti

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

Centri nazionali

- AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro HIV/AIDS
- Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- Malattie Rare
- Organismo Notificato per i Dispositivi Medici e la Valutazione dei Cosmetici
- Ricerca e Valutazione dei Prodotti Immunobiologici
- Sostanze Chimiche
- Sangue
- Trapianti

Servizi tecnico-scientifici

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

Legale rappresentante e Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità:
Gualtiero Ricciardi

Direttore responsabile: Paola De Castro

Comitato scientifico: Barbara Caccia, Paola De Castro, Loredana Ingrosso, Cinzia Marianelli, Luigi Palmieri, Patrizia Popoli, Anna Maria Rossi, Emanuela Testai, Vito Vetrugno, Ann Zeuner

Redattore capo: Paola De Castro

Redazione: Anna Maria Rossi, Giovanna Morini

Progetto grafico: Alessandro Spurio

Impaginazione e grafici: Giovanna Morini

Fotografia: Antonio Sesta, Luigi Nicoletti

Distribuzione: Patrizia Mochi, Sandra Salinetti, Silvia Negrola, Guendalina Sellitri

Redazione del Notiziario

Settore Attività Editoriali

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

e-mail: pubblicazioni@iss.it

Iscritto al n. 475 del 16 settembre 1988 (cartaceo)

e al n. 117 del 16 maggio 2014 (online)

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2016

Numero chiuso in redazione il 29 aprile 2016



Stampato in proprio

LINEE GUIDA NAZIONALI SUGLI INTERVENTI ASSISTITI CON GLI ANIMALI: IL RUOLO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Marta Borgi¹, Alessandra Berry¹, Stefania Cerino², Cinzia Correale³,
Lara Crescimbene⁴, Nadia Francia¹, Irene Pistella¹, Enrico Alleva¹ e Francesca Cirulli¹

¹Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS

²Società Italiana di Riabilitazione Psicosociale, Roma

³Associazione Culturale MinD, Roma

⁴K-9 Italy srl, Roma

RIASSUNTO - Negli ultimi anni si è notevolmente accresciuto l'interesse verso gli Interventi Assistiti con gli Animali (IAA). Il Reparto di Neuroscienze comportamentali dell'Istituto Superiore di Sanità è coinvolto attivamente in tale ambito attraverso l'organizzazione di corsi di formazione, programmi di informazione e di educazione, nonché progetti di ricerca per la valutazione degli esiti di IAA rivolti a diversi soggetti, inclusi bambini con autismo, anziani istituzionalizzati o pazienti psichiatrici. Questo impegno è confluito nella stesura delle "Linee Guida Nazionali per gli Interventi Assistiti con gli Animali (IAA)" di recente approvazione da parte della Conferenza Stato-Regioni.

Parole chiave: animali da compagnia; linee guida nazionali; salute mentale

SUMMARY (*National guidelines for Animal Assisted Interventions: the role of the Italian National Institute of Health*) - There is a growing interest for Animal-Assisted Interventions (AAI). Over the last ten years, the Behavioral Neuroscience Unit of the Istituto Superiore di Sanità has contributed to critically examine AAI programs in Italy, to promote training of all professionals involved and to evaluate health outcomes of AAI for a wide range of subjects, such as children with autism spectrum disorders, institutionalized elderly and psychiatric patients. Most importantly, it has contributed to the National Guidelines for AAI, an important step forward in promoting best practices in AAI to ensure safety and protection of human subjects as well as of the animals involved.

Key words: pet; national guidelines; mental health

francesca.cirulli@iss.it

Sebbene il rapporto uomo-animale abbia origini molto antiche, solo di recente le potenzialità terapeutiche dell'interazione con gli animali sono diventate oggetto di rigorosi studi scientifici. Nonostante le evidenze non siano ancora numerose, vi è una crescente tendenza all'impiego degli animali da compagnia o da affezione (*pet* nella letteratura anglosassone), così come di cavalli e asini, per promuovere il benessere di particolari categorie come gli anziani istituzionalizzati, i bambini ospedalizzati o con sviluppo atipico, i pazienti psichiatrici e chiunque si trovi in certa misura in una situazione anche parziale e temporanea di isolamento sociale (1-5).

Il termine comunemente noto di *pet-therapy*, coniato nel 1964 dallo psichiatra infantile Boris M. Levinson, si riferisce all'approccio metodologicamente strutturato che si basa sull'uso di animali da compa-

gnia e finalizzato al trattamento di specifiche patologie. Recentemente, questo termine è stato sostituito con quello più appropriato di Interventi Assistiti con gli Animali (IAA), che consente di distinguere tra diversi tipi di interazioni, a seconda che prevalga la componente ludico-ricreative (Attività Assistita con gli Animali, AAA), educativa (Educazione Assistita con gli Animali, EAA) o terapeutica (Terapia Assistite con gli Animali, TAA) (5, 6).

In Italia, la *pet-therapy* era già stata riconosciuta come cura ufficiale dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 28 febbraio 2003 che recepisce l'Accordo 6 febbraio 2003 tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano in materia di benessere degli animali da compagnia e di *pet-therapy*, su proposta del Ministro della Salute. Nonostante tale riconoscimento, per ►



molti anni è mancato un riferimento normativo specifico in materia. È dunque a partire da queste premesse che il Reparto di Neuroscienze comportamentali del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Centro di Referenza Nazionale per gli IAA e il Ministero della Salute hanno istituito, nel 2009, un Tavolo tecnico di esperti allo scopo di colmare il vuoto legislativo in materia di IAA, standardizzare i protocolli operativi e armonizzare l'attività degli operatori che svolgono questo tipo di intervento. È stato messo in atto uno sforzo concertato per l'elaborazione di "Linee Guida Nazionali per gli Interventi Assistiti con gli Animali" (il testo completo è consultabile all'indirizzo www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_276_allegato.pdf), approvate in Conferenza Stato-Regioni nel marzo 2015. Al fine di tutelare la salute degli utenti e il benessere dell'animale impiegato, le linee guida, oltre a definire standard operativi per la corretta e uniforme applicazione degli IAA nel territorio nazionale, danno indicazioni sui compiti e le responsabilità delle diverse figure professionali e degli operatori che compongono l'équipe multidisciplinare coinvolta in questo tipo di iniziative (veterinari, medici, psicologi, educatori, educatori cinofili, etologi). Le linee guida individuano, inoltre, specificandoli, i percorsi formativi da seguire per acquisire le competenze necessarie per lo svolgimento degli IAA.

Alla base di questo importante documento c'è la convinzione che gli IAA debbano essere improntati su criteri scientifici e richiedano "[...] l'applicazione di protocolli che contemplino la presa in carico del paziente/utente, la stesura di un progetto, la definizione degli obiettivi, la verifica periodica dei risultati raggiunti e la

capacità di lavorare in équipe da parte di specialisti che spesso appartengono ad ambiti scientifici e culturali molto diversi [...]". Tali interventi sono ancora a volte basati su iniziative spontanee, caratterizzate da una notevole eterogeneità, sia per quanto riguarda il percorso formativo degli operatori, sia per la tipologia degli utenti e le metodologie adottate. Evidenze scientifiche e strumenti metodologici adeguati e scientificamente validati sono quindi requisiti fondamentali affinché gli IAA possano diventare degli strumenti innovativi all'interno del Servizio Sanitario Nazionale.

Interazione uomo-animale e salute umana

La capacità di agire come una costante fonte di compagnia, di conforto e sicurezza nei periodi di solitudine, di offrire affetto incondizionato, è il fattore chiave alla base della potenzialità di utilizzo degli animali come strumento terapeutico, in particolare in istituzioni come gli ospedali e le case di riposo per anziani dove le persone sono separate dall'affetto e dal supporto dei propri cari. La presenza di un animale agisce come un "rompighiaccio", offre argomenti di conversazione e, in ultima analisi, stimola la comunicazione e le interazioni sociali. Persino in soggetti affetti da disturbi dello spettro autistico, e quindi con deficit proprio nella sfera sociale e comunicativa, l'introduzione di cani nelle sessioni terapeutiche ha avuto effetti incoraggianti: rapido incremento del livello di attenzione e della frequenza di interazioni sociali, sia verbali sia non verbali, così come una riduzione dei comportamenti stereotipati (1).

La capacità degli animali di rappresentare un ponte, un catalizzatore per le relazioni sociali umane, ha implicazioni pratiche non solo in terapia, ma anche in ambiti educativi. Diversi interventi per la promozione del rapporto bambino-animale che hanno coinvolto animali da compagnia, soprattutto cani, hanno mostrato la loro efficacia nel contrastare problemi comportamentali quali difficoltà di apprendimento, aggressività e deficit di attenzione, facilitando l'integrazione sociale in ambiente scolastico, risultato questo particolarmente importante per bambini e adolescenti con disabilità e sviluppo atipico.

Numerose evidenze scientifiche dimostrano come crescere con un animale influisca positivamente sullo sviluppo della personalità dei bambini, aumentando l'autostima e la fiducia in se stessi, migliorando

l'empatia, il senso di responsabilità e lo status sociale all'interno della propria cerchia di coetanei. Infatti, la relazione che si stabilisce con il *pet* e l'interazione con esso, soprattutto durante il gioco, contribuiscono all'acquisizione delle competenze sociali del bambino, affinando le modalità di approccio e di interazione sociale con gli altri bambini e con gli adulti (5, 6).

Sebbene studi indirizzati a un'analisi dei meccanismi di base in grado di produrre gli effetti descritti siano ancora carenti, una maggiore predisposizione alla socializzazione con i propri pari in presenza di un animale sembrerebbe essere riconducibile a un generale effetto "calmante" che, in ultimo, favorisce la concentrazione, la capacità di apprendimento e soprattutto le relazioni sociali. Oggi sappiamo che la sola presenza di un animale durante situazioni percepite come stressanti (ad esempio, leggere ad alta voce davanti ad altre persone) riduce i livelli di ansia, con un temporaneo decremento della pressione sanguigna e del battito cardiaco. Studi scientifici di caratterizzazione fisiologica del comportamento affiliativo tra uomo e cane hanno mostrato come il contatto fisico con un animale (accarezzarlo, spazzolarlo) induca una riduzione dei livelli plasmatici di cortisolo (il cosiddetto "ormone dello stress") in entrambe le specie. Inoltre, l'interazione con l'animale, soprattutto il cane, determina un incremento dei livelli di ormoni e di neurotrasmettitori in grado di indurre emozioni positive, come le endorfine e la dopamina, e di stimolare la socialità, come l'ossitocina, un neuropeptide secreto dai nuclei dell'ipotalamo che oltre a ridurre l'ansia e lo stress e a migliorare l'umore, stimola interazioni e legami sociali e accresce il senso di fiducia negli altri. Alcuni ricercatori hanno dimostrato come la concentrazione di ossitocina nelle urine dei proprietari di cani, misurata a seguito di interazioni positive con essi, sia positivamente correlata con la quantità di sguardo reciproco che questi scambiano con il loro animale (7). I risultati di tali ricerche dimostrano come relazioni di attaccamento possano effettivamente stabilirsi tra specie diverse, comportando anche una regolazione reciproca delle emozioni e dei comportamenti.

Il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità

Sebbene in Italia vi siano numerosissime iniziative che vedono l'introduzione di diverse specie animali, soprattutto cani, cavalli e asini, in ambito terapeuti-

co ed educativo, vi è ancora la necessità di costruire dei riferimenti teorici e metodologici a uso di tutti coloro che si accingano a intraprendere tali attività. Un'esigenza particolarmente sentita è quella di avviare delle sperimentazioni rigorose che favoriscano la raccolta di dati scientifici, in grado di testimoniare l'efficacia di tali terapie e di rispondere alle esigenze di formazione delle diverse figure professionali coinvolte negli IAA.

Il Reparto di Neuroscienze comportamentali è coinvolto attivamente in questo ambito attraverso progetti di ricerca, organizzazione di corsi di formazione e programmi di informazione e di educazione, anche allo scopo di favorire la diffusione e l'applicazione dei principi contenuti nelle linee guida.

Ricerca

Nonostante il grande numero degli IAA esistenti sul territorio nazionale, la maggior parte di essi manca di una struttura metodologica solida e si basa su valutazioni dei risultati di tipo descrittivo, piuttosto che fondate sul metodo scientifico basato su ipotesi, obiettivi e valutazioni quantitative. La maggior parte degli studi manca, ad esempio, di una descrizione standardizzata e quantitativa delle interazioni uomo-animale, e in molti casi sono presenti variabili confondenti, quali condizioni patologiche presenti o pregresse, diverso grado di conoscenza o relazione con l'animale, presenza o meno di supporto sociale, tutti fattori che rendono difficile valutare obiettivamente gli esiti di salute di tali interventi.

Negli ultimi anni il nostro gruppo ha realizzato numerosi progetti con l'anziano istituzionalizzato (progetto di *visiting* con il cane) (2), con minori vittime di abuso o bullismo (drammatizzazione teatrale con il cane, in collaborazione con la ASL RMD) o con bambini con disturbo dello spettro autistico (progetto multicentrico di riabilitazione equestre) (3). La riabilitazione equestre è stata anche utilizzata con successo in un progetto di presa in carico di pazienti schizofrenici all'esordio (4).

I risultati dei nostri studi dimostrano come gli IAA possano rappresentare un interessante approccio innovativo di supporto alla riabilitazione psichiatrica e ai disturbi del neurosviluppo, soprattutto per la potenzialità di questi interventi di influenzare molteplici domini funzionali, che vanno dall'espressione delle emozioni alle abilità motorie. ►

Il cane ha sviluppato un complesso sistema comunicativo non verbale con gli esseri umani, capace di modulare emozioni umane. Poiché molti disturbi psichiatrici hanno alla base un disturbo nella produzione o nell'espressione delle emozioni, il cane riesce a coadiuvare terapie più tradizionali grazie alla sua abilità di facilitare le interazioni sociali, aiutando l'espressione dei vissuti profondi e facilitando meccanismi di adattamento (*coping*) nei confronti di fattori di stress.

Mentre l'utilizzo della relazione con il cane può essere di valido aiuto in patologie che hanno come ambito la salute mentale, al fine di ridurre sintomi di ansia, depressione o solitudine, gli elementi più caratterizzanti della riabilitazione equestre a mezzo cavallo (ad esempio, la sollecitazione motoria ritmica) fanno di questo animale un importante ausilio in pazienti con disturbi motori o posturali. Ciò nonostante, la relazione emozionale che si viene a instaurare con il cavallo e la forte stimolazione su diversi sistemi sensoriali fanno sì che esso possa venire utilizzato con ottimi risultati anche in individui con disturbi del neurosviluppo caratterizzati da ritardo cognitivo o da deficit nella lettura delle emozioni, quali i disturbi dello spettro autistico, o in quelli con patologie psichiatriche complesse, quali la schizofrenia, con effetti benefici su funzioni adattive ed esecutive.

Recentemente abbiamo studiato i meccanismi alla base della relazione uomo-animale mediante l'analisi di caratteristiche animali comportamentali e/o morfologiche in grado di determinare preferenze esplicite e implicite (ad esempio, preferenza visiva) (8-10). Attraverso questa ricerca abbiamo individuato quei tratti maggiormente rilevanti per la stimolazione di soggetti con deficit della sfera sociale ed emotiva, con particolare riferimento ai bambini in età evolutiva.

Infine, è importante sottolineare che, nonostante la sempre maggiore diffusione degli IAA, le conoscenze riguardo il potenziale stress causato all'animale dall'interazione con soggetti con disabilità fisica o mentale, soprattutto quando caratterizzati da disturbi comportamentali, sono ancora scarse. Affinché vi sia una vera "alleanza terapeutica uomo-animale", infatti, l'animale non deve essere visto come uno strumento a uso dell'uomo, ma deve essere messo in grado di giocare un ruolo attivo nella relazione, possibile solo quando siano rispettate le sue esigenze fisiologiche ed etologiche. Il nostro gruppo, in collaborazione con il Centro di Referenza Nazionale per gli IAA, l'Univer-

sità di Torino e l'Università di Milano, è coinvolto in un progetto di ricerca finanziato dal Ministero della Salute (Ricerca corrente 2013), che ha come obiettivo la valutazione del benessere del cavallo impiegato in IAA con bambini con diagnosi di autismo. Il progetto prevede una valutazione di parametri fisiologici (livelli di cortisolo, catecolammine, temperatura corporea, parametri cardiaci) e comportamentali (indicatori di stress) nei cavalli impiegati in IAA.

Progetti educativi in ambito scolastico e nella disabilità

Il Reparto di Neuroscienze comportamentali è attualmente coinvolto in una serie di progetti innovativi rivolti ai bambini della scuola primaria, in collaborazione con la scuola Elsa Morante di Roma, per favorire la conoscenza del mondo animale attraverso l'interazione diretta con il cane. Gli incontri si svolgono a scuola e hanno tutti degli obiettivi specifici finalizzati alla stimolazione delle capacità di lettura e comprensione dei sentimenti e delle emozioni. Gli animali che prendono parte agli incontri hanno caratteristiche fisiche e comportamentali molto diverse tra loro così da stimolare nei bambini l'osservazione di differenti emozioni e stati d'animo. Questo processo di osservazione "dell'altro", del "diverso da sé" (il cane in questo caso), la capacità di sperimentare una diversa visione della realtà, hanno la finalità di promuovere delle modalità di interazione positive anche con i propri pari. La coesione di gruppo tra i partecipanti viene stimolata attivamente attraverso il contatto diretto con l'animale. Gli incontri prevedono la presenza del Coadiutore del cane, di un Referente d'intervento (educatore) e la partecipazione di cani selezionati e addestrati per interagire con bambini e adulti in IAA. Uno psicologo assiste a ciascun incontro e fornisce una valutazione esterna rispetto agli obiettivi programmati. Tutto il personale ha una formazione specifica, come da Linee Guida Nazionali per gli IAA.

Nel corso del 2015, nell'ambito di una collaborazione con l'Università Sapienza - Polo Pontino - e la ASL di Latina, assieme alla collega Aldina Venerosi Pesciolini, abbiamo intrapreso un percorso innovativo di presa in carico del bambino con disturbo dello spettro autistico, inserendo un programma assistito con il cane nell'intervento abilitativo eseguito secondo i principi della tecnica Applied Behavioural Analysis (ABA).

Divulgazione scientifica

Il Reparto di Neuroscienze comportamentali svolge una vivace attività divulgativa in tema di IAA attraverso la pubblicazione dei risultati delle ricerche su riviste internazionali specializzate del settore, mediante la diffusione di articoli divulgativi e la partecipazione a trasmissioni radiofoniche e televisive. Cura inoltre un sito web dedicato in cui sono descritte tutte le attività del gruppo di ricerca, inclusi i progetti di ricerca, attività istituzionale e pubblicazioni (www.iss.it/neco/). Ha inoltre redatto un volume (6), che rappresenta un riferimento per chiunque voglia avvicinarsi a questa tematica. Una sezione dedicata agli IAA e, più in generale, alla relazione uomo-animale e ai suoi effetti sulla salute umana, è stata presentata all'edizione 2015 del Festival della Scienza di Genova (11).

Formazione

Dal 2008, il Reparto di Neuroscienze comportamentali organizza corsi di formazione per le molteplici figure professionali che compongono l'équipe di lavoro nell'ambito dei progetti di IAA (veterinari, medici, psicologi, educatori, educatori cinofili, etologi). La formazione è conforme alle indicazioni delle linee guida nazionali per quanto riguarda i contenuti e le ore formative. I corsi offrono l'opportunità di apprendere le nozioni di base teoriche per il raggiungimento degli standard scientifici e tecnici indispensabili per una buona pratica di tali interventi. In particolare, vengono approfonditi gli aspetti tecnico-scientifici relativi all'impiego di animali in TAA, AAA ed EAA, gli aspetti sanitari ed etici. Sono inoltre fornite importanti nozioni relative allo sviluppo e all'implementazione di progetti di



ricerca per la valutazione degli esiti degli IAA. Oltre a cinque edizioni del Corso introduttivo alle terapie e attività assistite con animali in Italia (edizioni 2008, 2009, 2012, 2013, 2015), corrispondenti al Corso propedeutico (considerato, nelle linee guida nazionali, la base della formazione degli operatori), l'ISS ha organizzato, nel 2015, anche un Corso per Coadiutori del cane. Un nuovo percorso formativo, comprendente il Corso per Referente di intervento è in programmazione. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Berry A, Borgi M, Francia N, et al. Use of assistance and therapy dogs for children with autism spectrum disorders: a critical review of the current evidence. *J Altern Complement Med* 2013;19:73-80.
2. Berry A, Borgi M, Terranova L, et al. Developing effective animal-assisted interventions programs involving visiting dogs for institutionalized geriatric patients: a pilot study. *Psychogeriatrics* 2012;12(3):143-50.
3. Borgi M, Loliva D, Cerino S, et al. Effectiveness of a standardized equine-assisted therapy program for children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2016;46:1-9.
4. Cerino S, Cirulli F, Chiarotti F, et al. Non conventional psychiatric rehabilitation in schizophrenia using therapeutic riding: the FISE multicentre Pindar project. *Ann Ist Super Sanità* 2011;47:409-14.
5. Cirulli F, Borgi M, Berry A, et al. Animal-Assisted-Interventions as innovative tools for mental health. *Ann Ist Super Sanità* 2011;47(4):341-8.
6. Cirulli F. (Ed.). *Animali terapeuti: manuale introduttivo al mondo della pet therapy*. Roma: Carocci Editore; 2013.
7. Nagasawa M, Mitsui S, En S, et al. Social evolution. Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds. *Science* 2015;348:333-6.
8. Borgi M, Cirulli F. Attitudes towards animals among kindergarten children: species preferences. *Anthrozoös* 2015;28(1):45-59.
9. Borgi M, Cirulli F. Pet Face: mechanisms underlying human-animal relationships. *Front Psychol* 2016;7:298.
10. Borgi M, Cogliati-Dezza I, Brelford V, et al. Baby schema in human and animal faces induces cuteness perception and gaze allocation in children. *Front Psychol* 2014;5:411.
11. De Castro P, Barbaro MC, Rossi AM. La salute è una questione di equilibrio. L'ISS al Festival della Scienza 2015 di Genova: un percorso in quattro tappe. *Not Ist Super Sanità* 2015;28(12):14-6.

NEWS

La presenza ISS in due importanti eventi su salute e ricerca

Nel corso del mese di aprile 2016 l'Istituto Superiore di Sanità ha partecipato a due importanti eventi organizzati dal Ministero della Salute. Entrambi hanno riscosso un grande successo grazie all'ampia partecipazione di esperti e di pubblico e agli importanti risultati ottenuti sul piano scientifico.

1^a Giornata nazionale della salute della donna

Aranciera di S. Sisto
Roma, 22 aprile 2016
www.giornatasalutedonna.it



In occasione della Prima Giornata nazionale della salute della donna, il Ministero della Salute ha organizzato un importante evento, al quale l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha partecipato in modo attivo ed efficace. Dalle risposte immunitarie a quelle antitumorali, dalla reazione ai farmaci agli effetti dell'alcol: tra uomini e donne le differenze, anche in medicina, sono tante. E proprio all'universo femminile, nella sfera della salute, è stata dedicata questa Prima Giornata nazionale.

Alcuni esperti dell'ISS con diverse competenze nel settore della salute della donna hanno partecipato a Tavoli di lavoro, allestiti all'interno dell'Aranciera di S. Sisto, con l'obiettivo di individuare e proporre al Ministro della Salute, Beatrice Lorenzin, azioni da mettere in campo nei prossimi anni per la tutela della salute della donna.

Al contempo, nell'area "Villaggio Salute della Donna", dedicato a servizi, screening e visite gratuite, l'ISS ha allestito un proprio stand, in cui molti ricercatori si sono avvicendati e hanno fornito per tutta la giornata informazioni sugli studi e sulle attività da essi svolte per la salute della donna nelle diverse aree di competenza. L'elenco di tutti i temi trattati e i relativi ricercatori è qui riportato. Gli incontri sono stati anche l'occasione per far conoscere e distribuire numerose pubblicazioni, opuscoli e poster, editi dall'ISS nel settore.

L'iniziativa dello stand è stata organizzata e coordinata dal Settore attività editoriali dell'ISS. ▶



MISSION

L'Istituto Superiore di Sanità promuove e tutela la salute pubblica nazionale e internazionale attraverso attività di ricerca, sorveglianza, regolazione, controllo, prevenzione, comunicazione, consulenza e formazione.

VISION

L'Istituto Superiore di Sanità produce conoscenze mediante la ricerca e la sperimentazione e diffonde le conoscenze e le evidenze scientifiche ai decisori, agli operatori e ai cittadini al fine di tutelare e promuovere la salute pubblica.



Incontri con i Ricercatori ISS

orario **PROGRAMMA** 22 Aprile 2016

10-11

Medicina di genere, Walter Malorni
Immunità, autoimmunità, infezioni e vaccini, Elena Ortona, Anna Ruggieri
Come il sesso e il genere influenzano la salute e la malattia, Luciana Giordani
Tumori, terapia e risposta antitumorale, Alessandra Carè, Lucia Gabriele, Paola Matarrese
Nutrizione e stili di vita, Carmela Santangelo
Malattie neurodegenerative, malattia di Alzheimer: prevenzione, diagnosi e terapia, Annamaria Confaloni, Paola Piscopo

11-12

Salute della donna e alcol: problemi emergenti in clinica e ricerca, Rosanna Mancinelli
Promozione della salute nella donna e nel bambino, Enrica Pizzi
Procreazione medicalmente assistita, Roberta Spoletini, Lucia Speciale, Simone Bolli
Tutela della maternità nei laboratori di ricerca e controllo, Stefania Caiola

12-13

Ruolo del Telefono Verde AIDS e IST e del sito Uniticontrolaids per la prevenzione delle Infezioni a Trasmissione Sessuale nella donna, Anna Maria Luzi
Migliorare le conoscenze per prevenire la listeriosi nelle donne in gravidanza, Monica Gianfranceschi, Alfonsina Fiore, Antonietta Gattuso
Acido folico per la prevenzione dei difetti congeniti, Paolo Salerno, Pietro Carbone

13-14

Appropriatezza dell'uso dei farmaci in gravidanza, Alice Maraschini
Sorveglianza della mortalità materna, Ilaria Lega
Violenza sulle donne e sue conseguenze: attività di rete e prospettive di ricerca, Eloise Longo, Simona Gaudi
Alcol e donna, alcol e ragazze, Emanuele Scafato

14-15

Impatto dell'allattamento al seno sulla salute delle donne e delle popolazioni, Angela Giusti
Verso la salute mentale perinatale: prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post-partum, Gabriella Palumbo
Prevenzione e contrasto della violenza di genere: un percorso di formazione blended per gli operatori del Pronto Soccorso, Anna Colucci

a cura del Settore Attività Editoriali, ISS

Grafica di Massimo Delle Femmine (Settore Attività Editoriali, ISS)

Stati Generali della Ricerca Sanitaria

Auditorium del Massimo
Roma, 27-28 aprile 2016

www.statigeneraliricercasanitaria.it



Un programma fitto di eventi con l'obiettivo di fare il punto sulla situazione della ricerca scientifica oggi nel nostro Paese è stato al centro della due giorni degli Stati Generali della Ricerca Sanitaria, a cui hanno partecipato le più alte cariche istituzionali, autorità accademiche e scientifiche, ricercatori e rappresentanti dei pazienti, del mondo industriale e della finanza.

L'obiettivo dell'evento è stato quello di tracciare e condividere nuovi modelli e soluzioni che mettano al centro le eccellenze e le potenzialità della ricerca sanitaria italiana, analizzando limiti e criticità del sistema, aprendo un confronto metodico, continuo e regolare con le comunità scientifiche internazionali e favorendo la mobilità dei ricercatori da e verso il nostro Paese. Attraverso tavoli di confronto e di discussione sono stati analizzati, in particolare, i seguenti temi: i settori di eccellenza, le iniziative per favorire la mobilità dei ricercatori, la cooperazione tra mondo accademico e aziende



private in termini di innovazione e sviluppo, lo stato degli investimenti per la ricerca, le sfide nei settori della prevenzione e della terapia molecolare e genica, le strategie per incrementare il grado di competitività della ricerca italiana in Europa. Nel panel tecnico-scientifico è intervenuto il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) Walter Ricciardi, e altri ricercatori ISS hanno attivamente partecipato alle varie sessioni tematiche. Alcune sessioni sono state dedicate alla realtà internazionale della ricerca e alla presentazione delle novità contenute nel Bando per la Ricerca Finalizzata Ministero della Salute e nel Bando per la Ricerca indipendente AIFA per il 2016. Una delle sessioni tematiche degli Stati Generali è stata dedicata all'incontro tra scienziati e studenti delle scuole superiori per avvicinare il mondo della scienza alle giovani generazioni.

In questa manifestazione l'ISS ha inoltre organizzato uno stand in cui sono state esposte, promosse e distribuite le pubblicazioni da esso editate (*Annali, Notiziario, Rapporti ISTISAN*, e altro ancora), poster e risultati relativi alle specifiche attività di ricerca, sorveglianza e promozione della salute pubblica. Staff del Settore attività editoriali e altri ricercatori hanno fornito informazioni e orientato i visitatori sulle attività svolte dall'ISS (www.statigeneraliricercasanitaria.it/stand-espositivi/).

A cura di
Anna Maria Rossi
Settore Attività Editoriali, ISS



L'Istituto Superiore di Sanità per la salute degli italiani e lo sviluppo del Paese

ISS 2020. Improving health in Italy and in the world.

Roma, 2016. 53 p.

Walter Ricciardi, Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità

disponibile online all'indirizzo: www.iss.it/publ/index.php?lang=1&id=2961&tipo=13

In questo volume è descritto il processo di cambiamento e di rinnovamento che ha caratterizzato l'Istituto Superiore di Sanità negli ultimi mesi, motivato anche dall'evoluzione delle caratteristiche demografiche ed epidemiologiche del Paese, da una complessità sempre crescente in ambito sanitario e sociale e da una profonda riflessione in merito al ruolo che l'Istituto deve svolgere per dare risposte ai molteplici bisogni sia del Sistema Salute che del Sistema Paese. Il processo di cambiamento ha portato alla nuova organizzazione dell'Istituto (disciplinata dal Regolamento di organizzazione e funzionamento, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 88 del 15 aprile 2016) che potrà divenire un forte stimolo per lo sviluppo della ricerca scientifica in Italia. La nuova mission è di promuovere e tutelare la salute pubblica attraverso attività di ricerca, sorveglianza, regolazione, controllo, prevenzione, comunicazione, consulenza e formazione, anche a livello internazionale.

NEWS

Il nuovo Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto Superiore di Sanità (Decreto del Ministero della Salute 2 marzo 2016, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 188 del 15 aprile 2016) ha stabilito, tra le altre disposizioni, l'articolazione dell'area operativa tecnico-scientifica dell'Istituto così come riportato in questo poster, distribuito in occasione dei due eventi descritti a p. 8-9.



Istituto Superiore di Sanità

Mission

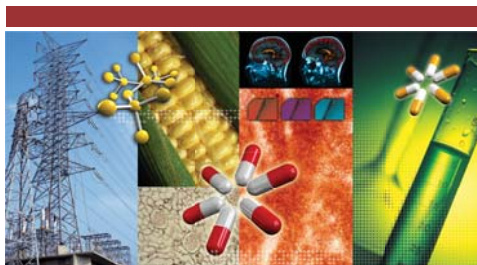
Promozione e tutela della salute pubblica nazionale e internazionale attraverso attività di ricerca, sorveglianza, regolazione, controllo, prevenzione, comunicazione, consulenza e formazione.

Vision

L'ISS produce conoscenze mediante la ricerca e la sperimentazione e diffonde le conoscenze e le evidenze scientifiche ai decisori, agli operatori e ai cittadini al fine di tutelare e promuovere la salute pubblica.

Il nuovo Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 88 del 15 aprile 2016, prevede l'articolazione in due grandi Aree operative: amministrativa e tecnico scientifica.

Area operativa tecnico-scientifica



Dipartimenti

Ambiente e salute
Malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento
Malattie infettive
Neuroscienze
Oncologia e medicina molecolare
Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

Centri Nazionali

Controllo e valutazione dei farmaci
Dipendenze e doping
Eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure
Health Technology Assessment
Malattie rare
Prevenzione delle malattie e promozione della salute
Protezione dalle radiazioni e fisica computazionale
Ricerca su HIV/AIDS
Ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci
Salute globale
Sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione del consumatore
Sperimentazione e benessere animale
Tecnologie innovative in sanità pubblica
Telemedicina e nuove tecnologie assistenziali
Sangue
Trapianti



Centri di Riferimento

Medicina di genere
Scienze comportamentali e salute mentale

Servizi Tecnico-scientifici

Biologico
Coordinamento e supporto alla ricerca
Grandi strumentazioni e core facilities
Grant Office e trasferimento tecnologico
Statistica



Organismo notificato

Organismo notificato per le attività di cui alle Direttive 93/42/CEE, 90/385/CEE e 98/79/CE

Strutture di supporto alla Presidenza

Segreteria del Presidente
Servizio Conoscenza e comunicazione scientifica (documentazione, biblioteca ed attività editoriali)
Servizio Relazioni esterne e centro rapporti internazionali
Unità di Bioetica
Ufficio Stampa



Realizzato dal Settore Attività Editoriali (ISS) nel 2016

Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

SORVEGLIANZA DELLE ESPOSIZIONI PERICOLOSE A DETERGENTI LIQUIDI PER LAVATRICE IN CAPSULE MONODOSE IN ITALIA

Franca Davanzo¹, Laura Settini², Laura Lauria², Felice Giordano³, Anna Celentano¹, Fabrizio Sesana¹ e John Osborn⁴

¹Centro Antiveneni di Milano, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ³Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma; ⁴Già Istituto di Igiene, Sapienza Università di Roma

SUMMARY (*Surveillance of hazardous exposures to liquid laundry detergents in capsules in Italy*) - Liquid laundry detergents in capsules are relatively new products associated with a high frequency of poisoning among young children. In Italy, several initiatives have been undertaken to prevent this poisoning. In the present study, carried out between September 2010 and December 2014, a 50% decrease of exposure rates to products of a major company was observed four months after the adoption of obscure outer-packaging. However, considering that these detergents were strongly associated with poisoning severity (OR adjusted for period of exposure: 22.5; 95% CI: 5.5-91.9, $p < 0.0001$), further preventive efforts are needed.

Key words: liquid laundry detergent capsules; surveillance; poison control centers

franca.davanzo@ospedaleniguarda.it

Introduzione

I detersivi liquidi per lavatrice in capsule monodose (DLCM) sono prodotti che contengono circa 32-35 ml di detergente concentrato, privo di acqua, in un involucro idrosolubile. Precedenti studi hanno evidenziato la pericolosità delle esposizioni a questa tipologia di detersivi, in grado di provocare lesioni oculari, tossicità polmonare e gravi lesioni a livello di laringe e di faringe (1, 2).

In Italia i DLCM sono stati inizialmente commercializzati dal mese di agosto 2010 da un'unica azienda (AP), utilizzando contenitori esterni trasparenti e capsule contenenti un liquido di colore brillante. Nei giorni immediatamente successivi alla loro immissione sul mercato, il Centro Antiveneni di Milano (CAVM) ha iniziato a rilevare una serie inattesa di casi in età pediatrica con effetti oculari, orofaringei e cutanei associati all'esposizione a questa nuova tipologia di detersivi. Le osservazioni effettuate sono state tempestivamente notificate all'industria e al Ministero della Salute per la definizione di adeguate misure di prevenzione. Inoltre, il CAVM, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha avviato una sorveglianza delle esposizioni a detersivi per lavatrici. A giugno 2011, altre aziende (AA) hanno iniziato a commercializzare nuovi prodotti utilizzando modalità di confezionamento in parte diverse rispetto a quelle utilizzate da AP (contenitori esterni trasparenti, ma parzialmente coperti da un'ampia etichettatura, oppure opacizzati, oppure tondeggianti e di più difficile apertura, oppure capsule contenenti liquidi di colore opaco). A partire da agosto 2012, AP ha deciso di adottare contenitori completamente oscurati per la commercializzazio-

ne dei suoi prodotti, mentre a partire da dicembre 2013, un decreto del Ministero della Salute (3) ha disposto il ritiro dal mercato dei DLCM in confezioni esterne trasparenti.

Il presente studio si propone di confrontare le principali caratteristiche dei casi esposti a DLCM e a detersivi per lavatrice tradizionali (DLT), identificati dal CAVM tra il 1° settembre 2010 e il 31 dicembre 2014 e di fornire una prima valutazione delle misure di prevenzione adottate.

Materiali e metodi

È stata presa in esame una serie di casi esposti a detersivi per lavatrice identificati nel periodo in studio. Le informazioni disponibili sono state sottoposte a revisione e utilizzate per la classificazione dei casi in termini di gravità del quadro clinico associato all'esposizione (4). Il confronto delle principali caratteristiche dei casi esposti a DLCM e DLT è stato effettuato utilizzando il test χ^2 di Pearson oppure il test esatto di Fisher. Sono state calcolate due serie di indicatori: la media giornaliera dei casi di esposizione/mese per le due principali categorie di prodotti (DLCM e DLT); il numero di casi di esposizione/milione di capsule vendute/mese per i due principali gruppi di DLCM (AP-DLCM; AA-DLCM). Le serie di indicatori di esposizione sono state analizzate tramite le carte a somme cumulate (CUSUM) per l'identificazione dei punti di cambio; tecniche di *boot-strapping* (10.000 simulazioni per ogni serie analizzata) (5) sono state applicate per la stima dei relativi livelli di confidenza (probabilità che il cambiamento osservato sia realmente avvenuto - livello minimo di probabilità richiesto pari al 95%). I valori medi di casi di esposizione a DLCM/mese, stimati nei

vari periodi identificati dai punti di cambio e aggiustati per quantità vendute/mese, sono stati confrontati tramite l'analisi della varianza (ANOVA). Tra i casi con presenza di sintomi, l'associazione tra esposizione alle varie tipologie di detersivi per lavatrice (DLT, AP-DLCM, AA-DLCM) e gravità di intossicazione (moderata/elevata vs lieve) è stata stimata in termini di *odds ratio* (OR) e relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%. Le stime degli OR aggiustate per periodo (prima e dopo i punti di cambio) sono state calcolate tramite due modelli di regressione logistica stratificati per età (<5 anni, >5 anni).

Risultati

Nel periodo in esame sono stati identificati 3.219 casi di esposizione a detersivi per lavatrice, di cui 1.742 (54%) esposti a DLCM, 1.287 (40%) a DLT e 190 (6%) a detersivi non noti. Nella grande maggioranza le esposizioni si riferiscono a bambini di età < 5 anni (DLCM: n. 1.551, 89%; DLT: n. 1.042, 81%; non noti: n. 155, 82%).

In confronto ai casi esposti a DLT, i casi esposti a DLCM sono risultati più frequentemente trattati presso un ospedale (68% vs 40%, $p < 0,001$), con manifestazione di segni e sintomi associati all'esposizione (75% vs 27%, $p < 0,001$) e di gravità moderata/elevata (15% vs 4%, $p < 0,001$) (Tabella).

Durante il periodo in studio il numero medio di casi/die/mese esposti a DLT non ha evidenziato punti di cambio (media stimata per l'intero periodo: 0,8 casi/die), mentre il numero medio di casi/die esposti a DLCM ha evidenziato un punto di cambio a dicembre 2012 (livello di confidenza 100%), con valori medi stimati pari a 1,7 casi/die tra settembre ►

Tabella - Principali caratteristiche dei pazienti esposti a detergenti per lavatrici in capsule monodose (DLCM) e tradizionali (DLT). Centro Antiveleni di Milano, 1° settembre 2010-31 dicembre 2014

Casi di esposizione accidentale	DLCM (n. 1.742)		DLT (n. 1.287)	
	n.	%	n.	%
Età (anni)*				
<5	1.551	89,0	1.042	81,0
5-9	146	8,4	47	3,7
10-19	11	0,6	14	1,1
20+	30	1,7	168	13,1
Non nota	4	0,2	16	1,2
Richiedente la consulenza*				
Ospedale	1.186	68,1	512	39,8
Cittadino	556	31,9	775	60,2
Segni/sintomi*				
Assenti	413	23,7	913	70,9
Non valutabili/non associati	22	1,3	33	2,6
Associati	1.307	75,0	341	26,5
Gravità dei casi associati*				
Lieve	1.116	85,4	327	95,9
Moderato/grave	191	14,6	14	4,1

(*) $p(\chi^2) < 0,001$

2010 e novembre 2012 e 0,9 casi/die tra dicembre 2012 e dicembre 2014. Le analisi effettuate, utilizzando il rapporto tra numero casi esposti a DLCM/milione di unità vendute per mese, hanno confermato che a dicembre 2012 si è verificato un punto di cambio (dati non tabulati). In particolare, i valori medi stimati per i bambini di età < 5 anni sono risultati pari a 1,9 casi/milione di unità vendute tra settembre 2010 e novembre 2012, e a 0,9 casi/milione di unità vendute nel periodo dicembre 2012-dicembre 2014.

Per la stessa fascia di età, i tassi di esposizione ad AA-DLCM sono rimasti costanti nel tempo, con un valore medio stimato pari a 1,0 casi/milione di unità vendute (Figura).

I risultati dell'ANOVA hanno indicato che nel periodo successivo al punto di cambio si è verificata una riduzione media del numero di esposti a AP-DLCM pari a -19,6 casi/mese (IC 95%: -23,2; -16,1) per i bambini con < 5 anni di età, e pari a -2,1 casi/mese (IC 95%: -3,2; -1,1) per i pazienti di età più elevata.

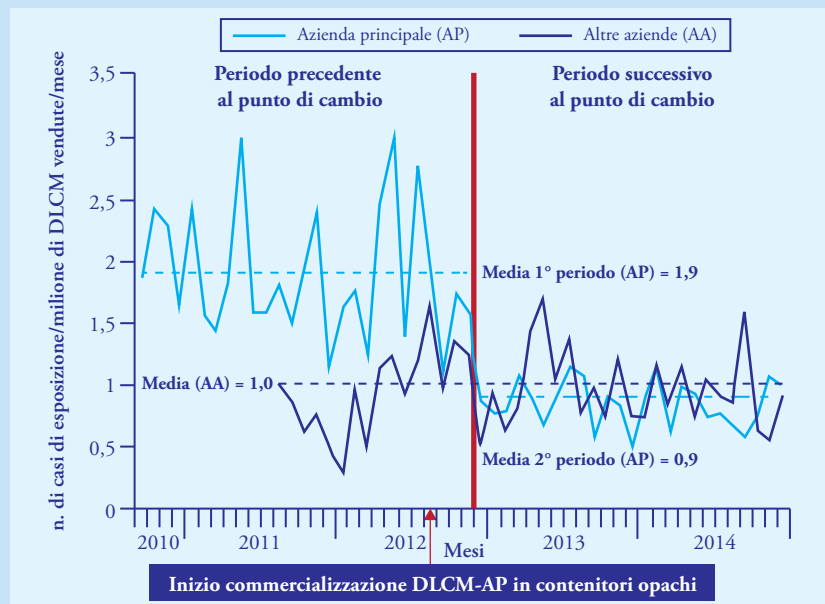


Figura - Tassi di esposizione a detergenti liquidi per lavatrice in capsule monodose riferiti a soggetti di età <5 anni. Centro Antiveleni di Milano, 1° settembre 2010-31 dicembre 2014

Tramite i modelli di regressione logistica, per entrambi i gruppi di esposizione a DLCM è stata evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra esposizione e gravità dell'intossicazione. Per i bambini di età < 5 anni, le stime degli OR di gravità moderata/elevata aggiustate per periodo di esposizione sono risultate pari a: 22,5 (IC 95%: 5,5-91,9) per esposizioni ad AP-DLCM; 12,4 (IC 95%: 2,9-52,1) per esposizioni ad AA-DLCM. Per i soggetti di età ≥ 5 anni le stime sono risultate pari a: 7,9 (IC 95%: 2,9-21,7) per esposizioni a AP-DLCM; 8,5 (IC 95%: 2,8-25,5) per esposizioni ad AA-DLCM.

Discussione e conclusioni

L'attività di sorveglianza effettuata del CAVM, in collaborazione con l'ISS, ha permesso di documentare la pericolosità delle esposizioni a DLCM. Infatti, i soggetti esposti a questi prodotti hanno più frequentemente riportato effetti clinici associati e di gravità moderata/elevata in confronto a quelli esposti a DLT. Nel periodo in esame è stata osservata una drastica riduzione dell'occorrenza dei casi esposti ai prodotti di una specifica azienda (AP-DLCM) di età < 5 anni, verificatasi a dicembre 2012, quattro mesi dopo l'introduzione da parte della stessa azienda di contenitori esterni opachi. Il tempo di latenza osservato tra l'introduzione della misura di prevenzione e la riduzione della frequenza di casi potrebbe corrispondere al tempo di esaurimento sul mercato delle vecchie confezioni. Per quanto riguarda l'altro gruppo di prodotti (AA-DLCM), commercializzati in tempi successivi al primo gruppo (dopo circa un anno) e, sin dall'inizio, in contenitori opachi e/o parzialmente oscurati, il tasso di esposizione è rimasto costante nel tempo ed è risultato simile al tasso stimato per le esposizioni ad AP-DLCM dopo il punto di cambio. Tuttavia, considerando che tra gli esposti a DLCM viene rilevata una più elevata frequenza di soggetti con effetti di gravità moderata/elevata in confronto agli esposti a detergenti tradizionali, risulta di prioritaria importanza l'introduzione di ulteriori misure in grado di prevenirne l'esposizione, come previsto dal Regolamento europeo 1297/20146 (6), e la valutazione del loro impatto.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

- Williams H, Jones S, Wood K, *et al.* Reported toxicity in 1.486 liquid detergent capsule exposures to the UK National Poisons Information Service, including their ophthalmic and CNS effects. *Clin Toxicol* 2014;52:136-40.
- Beuhler MC, Gala PK, Wolfe HA, *et al.* Laundry detergent "pod" ingestions. A case series and discussion of recent literature. *Pediatr Emerg Care* 2013;29:743-7.
- Ministero della Salute. Circolare del 4 luglio 2013. Uso sicuro dei detergenti concentrati in capsule idrosolubili contenenti solo liquido (www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=46480&parte=1%20&serie).
- Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, *et al.* Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *Clin Toxicol* 1998; 36:205-13.
- Taylor WA. *Change-point analysis: a powerful tool for detecting changes*. Libertyville: Taylor Enterprises; 2000.
- Regolamento (EU) n. 1297/2014 del 5 dicembre 2014 recante modifica, ai fini dell'adeguamento al progresso tecnico e scientifico, del regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele. OJL 350 del 6 dicembre 2014.

STIMA DEI DECESSI PER TUMORI ATTRIBIBILI A STILI DI VITA IN ITALIA NEL 2012

Francesca Battisti¹, Tommaso Grassi², Elisabetta Chellini¹, Giulia Carreras¹ e Giuseppe Gorini¹

¹SS Epidemiologia dell'ambiente e del lavoro, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO), Firenze;

²Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Firenze

SUMMARY (*Estimates of cancer deaths attributable to lifestyle, Italy, 2012*) - In this study, cancer deaths attributable to lifestyle factors - tobacco smoking, unhealthy diet, physical inactivity, overweight and excessive alcohol use - were estimated for Italy and each Italian region using the methodology of the Global Burden of Disease Study, in order to give useful suggestions for primary prevention. Using mortality data from the Italian Institute of Statistics, in 2012, 54,000 cancer deaths in men and 26,000 in women in Italy were attributable to lifestyle factors, accounting for 55% and 34% of all cancer deaths in men and women, respectively.

Key words: attributable deaths; lifestyle; behavioural risk factors; primary prevention

g.gorini@ispo.toscana.it

Introduzione

Le malattie cronic-degenerative sono responsabili in Europa di oltre l'80% dei decessi e, tra queste, i tumori determinano il 20% dei decessi (1). Cinque fattori di rischio (FR) legati agli stili di vita (fumo di tabacco, alimentazione non salutare, inattività fisica, eccesso ponderale e uso eccessivo di alcol) sono tra i maggiori responsabili dei decessi per tumore (2). È stato stimato che la frazione dei decessi attribuibile a queste cause modificabili nei Paesi ad alto reddito sia del 37% (3).

Sia a livello europeo con il Codice europeo contro il cancro, che a livello nazionale (ad esempio, programma Guadagnare Salute, Piano Nazionale della Prevenzione 2014-18) sono promosse strategie intersettoriali finalizzate allo sviluppo di interventi di prevenzione primaria, mediante contrasto alla diffusione del tabagismo e all'abuso di alcol e promozione dell'attività fisica e di una sana alimentazione.

Scopo del presente lavoro è stimare per l'Italia nel suo complesso e per tutte le regioni italiane il carico di decessi per tumore attribuibili (TA) nel 2012 agli FR precedentemente riportati (4), e quindi a quanti decessi potrebbero essere evitati attraverso la riduzione dell'esposizione ai suddetti FR. Tale stima si basa sulla metodologia del Global Burden of Disease Study (GBD), relativa al 2010 (ultimo aggiornamento disponibile) (5).

Materiali e metodi

Sono stati calcolati i decessi per tumore attribuibili a fattori di rischio comportamentali applicando la formula $AM_{ij} = PAF_{M-ij} M_j$ (AM_{ij} = attributable mortality, mortalità per malattia j attribuibile al fattore di rischio i ; PAF = population attributable fraction, frazione o rischio di malattia j attribuibile al fattore di rischio i ; M_j = mortality, mortalità per malattia j) (5). Secondo la metodologia del GBD 2010 sono stati selezionati i tumori che riconoscono come fattore di rischio uno o più stili di vita oggetto dell'indagine: tumore di labbra, cavità orale e faringe, tumore della laringe, tumore dell'esofago, stomaco, colon-retto, fegato, colecisti e dotti extraepatici, pancreas, trachea, bronchi e polmone, vescica, rene e vie urinarie, prostata (uomini), cervice uterina e corpo dell'utero (donne) e leucemie (4). Dei suddetti, sono stati raccolti i dati di mortalità del 2012 per l'Italia e per le regioni italiane dal sito dell'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana (set di indicatori PARSIS, elaborazioni su dati ISTAT) (6). Ai decessi sono state applicate le frazioni o rischi attribuibili (RA) per l'Italia, specifiche per genere, sede tumorale e fattore di rischio, desunte dai dati del GBD 2010, disponibili sul sito dell'Institute for Health Metrics and Evaluation (7).

Gli FR considerati sono: esposizione a fumo (passivo ed attivo), consumo di alcol, eccesso ponderale (indice di massa corporea >23,0 kg/m²), FR dietetici e inattività fisica (sedentarietà e bassa atti-

vità fisica). Gli FR dietetici riguardano una dieta povera in frutta e verdura, ricca di carni rosse, salumi e bevande zuccherate, povera di latte e calcio e ricca di sodio (4).

L'RA è direttamente proporzionale alla forza di associazione (rischio relativo) tra quel fattore di rischio e il tumore in questione e alla prevalenza di esposizione della popolazione al fattore di rischio. L'RA fornito da GBD 2010 per l'Italia non tiene conto della diversa prevalenza degli FR nelle regioni italiane. Per poterci esprimere su questo aspetto, sono stati valutati i dati di prevalenza degli FR in studio per l'Italia e per le regioni italiane per le quali sono disponibili i dati della sorveglianza PASSI (dati non mostrati) (8).

Risultati

In Italia, nel 2012, si sono verificati 176.634 decessi per tumore. Di questi, 80.425 sono attribuibili agli FR analizzati, pari complessivamente al 45,5% di tutti i decessi per tumore occorsi in Italia (Tabella). Analizzando i dati per sesso, 54.226 decessi per tumore negli uomini e 26.199 nelle donne sono attribuibili agli stili di vita, pari rispettivamente al 54,6% e al 33,9%. Al fumo sono attribuibili 33.478 decessi negli uomini (33,7% dei decessi per tumore) e 7.227 nelle donne (9,4%), al consumo eccessivo di alcol rispettivamente 3.291 (3,3%) e 2.187 (2,8%), all'eccesso ponderale 3.483 (3,5%) e 4.720 (6,1%), agli FR dietetici 10.965 (11,0%) e 5.571 (7,2%) e infine all'inattività fisica ►

Tabella - Decessi per tutti i tumori e decessi per tumore attribuibili ai fattori di rischio legati agli stili di vita (fumo di tabacco, alimentazione non salutare, inattività fisica, eccesso ponderale e uso eccessivo di alcol), per sesso, regione e in Italia, anno 2012*

Regione	Decessi per tumore			Decessi attribuibili ai fattori di rischio legati agli stili di vita n. (%)					
	Uomini	Donne	Totale	Uomini %	Donne %	Totale %	%		
Piemonte	8.238	6.511	14.749	4.458	54,1	2.271	34,9	6.728	45,5
Valle d'Aosta	208	173	381	116	55,6	58	33,3	173	45,4
Liguria	3.310	2.734	6.044	1.780	53,8	923	33,7	2.703	44,7
Lombardia	16.855	13.843	30.698	9.324	55,3	4.677	33,8	14.001	45,6
Trentino-Alto Adige	1.530	1.205	2.735	878	57,4	421	34,9	1.299	47,5
Veneto	7.868	6.352	14.220	4.377	55,6	2.134	33,6	6.511	45,8
Friuli-Venezia Giulia	2.353	2.048	4.401	1.348	57,3	730	35,6	2.078	47,2
Emilia-Romagna	7.845	6.423	14.268	4.168	53,1	2.149	33,5	6.317	44,3
Toscana	6.837	5.336	12.173	3.709	54,3	1.817	34,0	5.526	45,4
Umbria	1.577	1.222	2.799	827	52,4	399	32,6	1.225	43,8
Marche	2.713	2.124	4.837	1.384	51,0	694	32,7	2.079	43,0
Lazio	9.168	7.414	16.582	5.050	55,1	2.669	36,0	7.719	46,6
Abruzzo	1.995	1.456	3.451	1.065	53,4	458	31,4	1.523	44,1
Molise	463	358	821	242	52,4	119	33,2	361	44,0
Campania	8.436	5.997	14.433	4.736	56,1	2.008	33,5	6.743	46,7
Puglia	6.046	4.255	10.301	3.198	52,9	1.359	32,0	4.558	44,2
Basilicata	875	581	1.456	455	51,9	174	30,0	629	43,2
Calabria	2.769	1.954	4.723	1.444	52,2	621	31,8	2.066	43,7
Sicilia	7.402	5.352	12.754	4.032	54,5	1.847	34,5	5.879	46,1
Sardegna	2.880	1.928	4.808	1.635	56,8	672	34,9	2.307	48,0
Italia	99.368	77.266	176.634	54.226	54,6	26.199	33,9	80.425	45,5

(*) I dati relativi ai decessi sono stati raccolti dal sito ISTAT (<http://dati.istat.it/>) e dal sito dell'ARS (set di indicatori PARSIS; www.ars.toscana.it/marsupio/) per il 2012. Per il calcolo dei decessi attribuibili agli stili di vita sono applicate le frazioni attribuibili per l'Italia ottenute dal sito www.healthdata.org/

3.010 (3,0%) e 6.494 (8,4%). Analizzando la distribuzione per regione, la quota percentuale dei decessi attribuibili negli uomini oscilla tra il 51% nelle Marche e il 57% nel Trentino-Alto Adige. Nelle donne oscilla invece tra il 30% nella Basilicata e il 36% nel Lazio (Tabella).

Discussione

Il 46% circa delle morti per tutti i tumori in Italia (circa 80.000 decessi nel 2012) è riconducibile a FR potenzialmente modificabili, percentuale che negli uomini sale al 54,6% e nelle donne scende al 33,9%. Questa stima appare di poco inferiore, ma in linea, con la distribuzione dei dati stimati dal GBD per il 2010 in Italia (58% negli uomini e 37% nelle donne) (4).

Non sempre la graduatoria regionale dei TA per un determinato fattore di rischio è in linea con quella della prevalenza di esposizione per quel fattore registrata da PASSI negli ultimi anni (dati non mostrati). Infatti, la mortalità correlata a un determinato FR rispecchia in particolare modo la prevalenza di esposizione a quell'FR occorsa nel passato. Ad esempio, la mortalità per tumore del polmone è correlata alla prevalenza di fumo occor-

sa nelle ultime decadi (9). L'abitudine al fumo si è diffusa in Italia con un gradiente Nord-Sud e dunque l'aumento della mortalità per il tumore del polmone nel Sud si è osservato in tempi successivi; allo stesso tempo si è osservata una diminuzione della prevalenza di fumatori prima al Nord e successivamente al Sud (10).

Negli uomini assume un peso rilevante la quota di decessi attribuibili al fumo, mentre nelle donne assume maggior rilevanza l'eccesso ponderale e l'inattività fisica, in relazione soprattutto al peso che questi FR hanno nell'eziologia del carcinoma mammario in post-menopausa, prima causa di morte per tumore nelle donne (11).

Un limite di questo studio è che non tiene conto delle interazioni tra gli FR.

Concludendo, nel 2012 in Italia oltre 54.000 decessi per tumore negli uomini e oltre 26.000 nelle donne sono attribuibili a stili di vita potenzialmente modificabili, tramite interventi di prevenzione primaria genere-specifici. ■

Il lavoro è stato svolto nell'ambito del Progetto "Comparative risk assessment of social, behavioral and environmental risk factors" finanziato da Regione Toscana-ITT (Del DG ISPO n. 53/2013).

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. WHO - Regional office for Europe. *The European health report 2012: charting the way to well-being*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013.
2. WHO. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020*. Geneva: WHO; 2013.
3. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005;366:1784-93.
4. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
5. Ezzati M, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Comparative quantification of mortality and burden of disease attributable to selected risk factors. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL (Ed.). *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington (DC): World Bank; 2006.
6. www.ars.toscana.it/marsupio/
7. www.healthdata.org/
8. www.epicentro.iss.it/passi/
9. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control* 1994;3:242-7.
10. Gorini G, Carreras G, Allara E, et al. Decennial trends of social differences in smoking habits in Italy: a 30-year update. *Cancer Causes Control* 2013;24:1385-91.
11. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington (DC): AICR; 2007.

Comitato scientifico

C. Donfrancesco, L. Galluzzo, I. Lega, M. Maggini, L. Palmieri, A. Perra, P. Luzi
 Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

Comitato editoriale

P. De Castro, C. Faralli, A. Perra, A. Spinelli

Istruzioni per gli autori

www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp
 e-mail: ben@iss.it

PROGETTO DTPI: DIAGNOSI E TERAPIA PRECOCE DELLE INFEZIONI DROGA-CORRELATE



Laura Camoni¹, Maria Cristina Salfa¹, Lucia Pugliese¹, Stefano Boros¹, Elvira Beato², Marco Riglietta², Claudio Tosetto³, Andrea Carraro³, Monica Zermiani⁴, Giovanni Serpelloni⁴, Giampaolo Spinnato⁵, Patrizia Russo⁵, Paolo Roazzi⁶, Maurizio Ferri⁶ e Barbara Suligoj¹

¹Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

²Servizi per le Tossicodipendenze (SerT), Dipartimento delle Dipendenze, ASL, Bergamo

³Servizi per le Tossicodipendenze (SerT), UO Prevenzione e Cura delle Condizioni di Dipendenza, Varese

⁴Servizi per le Tossicodipendenze (SerT), Dipartimento Dipendenza, ULSS 20, Verona

⁵Servizi per le Tossicodipendenze (SerT), Palermo

⁶Settore Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali, ISS

RIASSUNTO - Il Progetto DTPI - Diagnosi e Terapia Precoce delle Infezioni droga-correlate ha previsto l'esecuzione di un prelievo ematico per le infezioni da virus dell'epatite B (HBV) e dell'epatite C (HCV) a tutti i consumatori di sostanze in carico presso alcuni Servizi per le Tossicodipendenze (SerT) italiani e la somministrazione di una scheda di raccolta dati per conoscere i comportamenti a rischio. I risultati ottenuti hanno sottolineato la necessità di promuovere l'esecuzione dei test per le infezioni da HBV e HCV a tutti i consumatori di sostanze, iniettivi e non, e l'importanza di attuare campagne di educazione alla salute sessuale anche all'interno dei SerT.

Parole chiave: consumatori di sostanze; HBV; HCV

SUMMARY (DTPI Project: diagnosis and early therapy of drugs-related infections) - The aims of the DTPI Project was to determine the risk behaviors of drug users attending Public Drug Treatment Services (SerT), to evaluate the seroprevalence of HBV and HCV, and to identify the correlates of serological testing. The results underline the need to promote HBV and HCV testing among drug users (both injectors and non-injectors) and implement safe-sex campaigns tailored to SerT attendees.

Key words: drug users; HBV; HCV

coa@iss.it

Nel corso degli ultimi anni si è osservata una progressiva diminuzione del numero dei test sierologici per la diagnosi delle patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti nei soggetti in trattamento presso i Servizi per le Tossicodipendenze (SerT).

I dati riportati nelle ultime Relazioni annuali al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia (1) evidenziano che, a partire dai primi anni del 2000, il test HIV è stato eseguito solo dal 35-37% dei tossicodipendenti in trattamento, il test per epatite B (HBV) solo dal 40-45% e il test per epatite C (HCV) solo dal 50-55%.

Al fine di aumentare il tasso di esecuzione dei test per HIV, per HBV e per HCV, il Dipartimento per le Politiche Antidroga (DPA, Presidenza del Consiglio dei Ministri) ha definito e redatto, nel 2010, delle specifiche linee di indirizzo (2) orientate all'applicazione di modalità proattive per incentivare l'offerta di tali test e l'adesione volontaria a questi accertamenti, attivando nel contempo il Progetto Diagnosi e Terapia Precoce delle Infezioni droga-correlate (DTPI) e affidandone la parte scientifica e il coordinamento all'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Lo studio ha previsto la partecipazione di un campione di SerT che hanno inviato i dati al ►



Dipartimento per le Dipendenze dell'Azienda ULSS 20 di Verona, quale centro di riferimento per la raccolta dati.

Il Progetto DTPI

L'obiettivo generale del Progetto DTPI è stato quello di stimolare i SerT partecipanti ad applicare le linee di indirizzo promuovendo l'offerta del test per le infezioni correlate all'uso di sostanze stupefacenti (HIV, HBV, HCV) nella popolazione tossicodipendente. Direttamente collegato a questo obiettivo generale vi era quello di verificare l'incremento dell'esecuzione dei test sierologici per le suddette infezioni, di valutare la sieroprevalenza, di raccogliere le informazioni sia socio-demografiche (età, genere, nazionalità, stato civile, livello di istruzione) che correlate con le pratiche di abuso (tipo di sostanza usata, scambio di siringhe, materiale usato durante l'iniezione) e con i comportamenti sessuali (età al primo rapporto sessuale, orientamento sessuale, numero di partner, uso del preservativo).

Il Progetto prevedeva l'esecuzione di un prelievo sierologico per le infezioni da HIV, HBV e HCV a tutti i consumatori di sostanze (sia per via iniettiva che non iniettiva) presi in carico dai SerT partecipanti e la somministrazione di una scheda di raccolta dati per conoscere i comportamenti a rischio correlati con le pratiche di abuso e i comportamenti sessuali.

In fase di raccolta dati, le informazioni relative ai risultati del test HIV non sono stati inviati dai SerT al centro di riferimento per la raccolta dati; pertanto, l'analisi dei dati dello studio DTPI si limita ai risultati sierologici relativi alle infezioni da HBV e HCV e ai fattori a esse correlati.

Hanno partecipato al Progetto 11 SerT, ma poiché non tutti hanno fornito dati completi per le variabili socio-demografiche e comportamentali richieste, in questa analisi verranno presentati solo i dati di 4 SerT (Bergamo, Varese, Verona, Palermo) relativi alle infezioni da HBV e HCV, corrispondenti a 406 consumatori di sostanze.

Infezione da HBV

Per la determinazione dell'HBV è stata considerata la positività ad almeno uno dei seguenti marcatori sierologici: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, HBeAg e Anti-HBe.

L'87,9% dei 406 consumatori di sostanze afferenti ai SerT è stato sottoposto al test sierologico per l'HBV. In totale, sono stati eseguiti 805 test, ogni consumatore di sostanze poteva aver eseguito più di un test per HBV (Tabella 1). La percentuale dei non testati per HBV è stata del 12,1%; dei 357 soggetti testati per HBV, 97 (27,2%) sono risultati positivi ad almeno un marcatore sierologico (Tabella 2) e 91 (25,6%) hanno dichiarato di aver scambiato siringhe almeno una volta negli ultimi 12 mesi e nella vita.

Tra i 97 soggetti HBV positivi, l'83,6% (n. 81) erano maschi, l'85,6% aveva la cittadinanza italiana, l'età mediana era di 35 anni (IQR 28-46 anni), il 70,1% era celibe/nubile e il 62,9% aveva conseguito il diploma di scuola media superiore. Il 33,0% dei soggetti HBV positivi ha usato per la prima volta cannabis, il 12,4% eroina, il 9,3% cocaina e il 2,1% alcol. L'età mediana del primo uso delle suddette sostanze era di 15 anni (IQR 13-18 anni), mentre l'età mediana al primo trattamento presso il SerT era di 26 anni (IQR 22-30 anni).

Tabella 1 - Numero e percentuale dei tossicodipendenti testati per HBV

	n.	%
Test HBV eseguiti	805	
Tossicodipendenti testati per HBV	357	87,9
Tossicodipendenti non testati per HBV	49	12,1

Tabella 2 - Numero e percentuale dei tossicodipendenti HBV positivi

	n.	%
HBV-	260	72,8
HBV+	97	27,2
Tossicodipendenti testati per HBV	357	100,0

Relativamente alle variabili comportamentali, il 27,1% di soggetti HBV positivi ha dichiarato di aver scambiato siringhe almeno una volta negli ultimi 12 mesi e nella vita, di questi il 12,9% ha dichiarato di non aver utilizzato materiale sterile durante l'ultima iniezione.

Il 42,3% dei soggetti HBV positivi ha riferito di aver avuto negli ultimi 12 mesi tra 5 e 20 partner. La maggior parte dei soggetti HBV positivi (93,8%) ha dichiarato di aver avuto, negli ultimi 12 mesi, rapporti sessuali con persone di sesso opposto, il 3,1% con persone dello stesso sesso e il 3,1% con entrambi i sessi. Il 68,1% dei consumatori di sostanze HBV positivi ha riferito di non avere usato il preservativo durante l'ultimo rapporto sessuale e il 54,2% di aver iniziato ad avere rapporti sessuali tra i 15 e i 17 anni.

Infezione da HCV

Il 76,9% dei 406 consumatori di sostanze afferenti ai SerT è stato sottoposto al test sierologico per l'HCV. In totale sono stati eseguiti 342 test, ogni consumatore di sostanze poteva aver eseguito più di un test per HCV (Tabella 3). La percentuale dei non testati per HCV è stata del 23,1%; dei 312 soggetti testati per HCV, 83 (26,6%) sono risultati positivi (Tabella 4), e 81 (26,0%) ha dichiarato di avere scambiato siringhe almeno una volta negli ultimi 12 mesi e nella vita.

Tra gli 83 soggetti HCV positivi, l'81,9% (n. 68) erano maschi, l'86,7% aveva la cittadinanza italiana, l'età mediana era di 42 anni (IQR 37-47 anni), il 55,4% era celibe/nubile e il 69,9% aveva conseguito il diploma di scuola media inferiore. Il 34,9% dei

Tabella 3 - Numero e percentuale dei tossicodipendenti testati per HCV

	n.	%
Test HCV eseguiti	342	
Tossicodipendenti testati per HCV	312	76,9
Tossicodipendenti non testati per HCV	94	23,1

Tabella 4 - Numero e percentuale dei tossicodipendenti HCV positivi

	n.	%
HCV-	229	73,4
HCV+	83	26,6
Tossicodipendenti testati per HCV	312	100,0



soggetti HCV positivi ha usato per la prima volta cannabis, il 15,7% eroina, il 3,6% cocaina e l'1,2% ecstasy. L'età mediana del primo uso delle suddette sostanze era di 15 anni (IQR 14-17 anni), mentre l'età mediana al primo trattamento presso il SerT era di 27 anni (IQR 23-34 anni).

Relativamente alle variabili comportamentali, il 52,5% di soggetti HCV positivi ha dichiarato di aver scambiato siringhe almeno una volta negli ultimi 12 mesi e nella vita; di questi, il 12,1% ha dichiarato di non aver utilizzato materiale sterile durante l'ultima iniezione.

Il 40,2% dei soggetti HCV positivi ha riferito di aver avuto negli ultimi 12 mesi tra 5 e 20 partner. La maggior parte dei soggetti HCV positivi (86,2%) ha dichiarato di avere avuto, negli ultimi 12 mesi, rapporti sessuali con persone di sesso opposto, l'8,8% con persone dello stesso sesso e il 5,0% con entrambi i sessi. Il 62,5% dei consumatori di sostanze HCV positivi ha riferito di non avere usato il preservativo durante l'ultimo rapporto sessuale e il 56,3% di avere iniziato ad avere rapporti sessuali tra i 15 e i 17 anni.

Conclusioni

Nonostante la scarsa partecipazione dei SerT allo studio e il mancato invio di alcune variabili previste dal protocollo (ad esempio, uso iniettivo delle sostanze ed effettuazione e risultato del test HIV), lo studio DTPI ha fornito risultati interessanti. La popolazione di consumatori di sostanze positivi all'HBV o all'HCV analizzata riporta alte proporzioni di comportamenti a rischio quali scambio di siringhe, uso di materiale non sterile, non uso del preservativo, giovane età al primo ►

rapporto sessuale e un'elevata promiscuità sessuale. Questi fattori, combinati con gli effetti dell'uso di sostanze d'abuso, suggeriscono una maggiore probabilità di acquisire infezioni per via sessuale rispetto a quella rilevata in altri gruppi ad alto rischio non-consumatori di sostanze (ad esempio, tra i soggetti afferenti ai Centri per le infezioni sessualmente trasmesse) (3).

Nel presente studio le proporzioni di consumatori di sostanze testati per HBV e HCV (87,9% e 76,9%, rispettivamente) sono piuttosto elevate, così come le prevalenze per HBV e per HCV rilevate (27,2% e 26,6%, rispettivamente). Questa osservazione suggerisce che percentuali basse di testaggio per tali infezioni possono comportare risultati di prevalenza non affidabili in quanto nella quota dei non testati possono sfuggire casi di infezione.

Questi risultati sottolineano, pertanto, l'importanza di promuovere l'esecuzione dei test per le infezioni correlate all'uso di sostanze stupefacenti a tutti gli utenti dei SerT, sia iniettivi che non iniettivi, cercando di promuovere attivamente la proposta dei test al fine di raggiungere un'elevata copertura di testaggio. Sarebbe, altresì opportuno estendere l'esecuzione dei test anche ai partner sessuali degli utenti dei SerT, in considerazione dei comportamenti sessuali a rischio riportati nello studio.

Purtroppo, il Progetto DTPI è stato in parte limitato dall'impossibilità di raccogliere i dati relativi all'infezione da HIV, limitazione da attribuire prevalentemente alla normativa sulla privacy. Nello specifico, è stata rilevata una notevole resistenza da parte dei SerT a inviare i dati relativi al test HIV, nonostante la raccolta dati fosse in anonimato; a questo si è aggiunta una mancata corrispondenza dei codici anonimi usati per le schede SIND (Sistema Informativo Dipendenze) e per la scheda dello studio DTPI, che ha impedito il linkage delle informa-

zioni raccolte dalle due fonti di dati. Questa mancanza di informazioni sull'infezione da HIV meriterebbe una profonda riflessione poiché tocca una delle infezioni virali maggiormente diffuse ancora oggi tra tossicodipendenti in Italia.

Sarebbe infatti auspicabile consentire l'accesso, la raccolta e l'invio dei dati HIV in modo routinario da parte dei SerT, al fine di conoscere tempestivamente le dinamiche epidemiologiche dell'HIV nella popolazione tossicodipendente e pianificare, di conseguenza, attività di prevenzione mirate.

Emerge anche la necessità di studi epidemiologici più approfonditi per studiare le caratteristiche socio-demografiche e comportamentali dei tossicodipendenti positivi alle infezioni droga-correlate, ma non iniettivi, al fine di analizzare la diffusione di tali infezioni per via sessuale in questa popolazione. Al contempo, sarebbe importante stimolare campagne di educazione alla salute sessuale anche all'interno dei SerT, sostenendo la distribuzione e il corretto utilizzo del preservativo nonché l'esecuzione della vaccinazione per l'epatite B. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Dipartimento Politiche Antidroga. Relazione Annuale al Parlamento sulle Tossicodipendenze (www.politicheantidroga.it/attivita/pubblicazioni.aspx).
2. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Dipartimento Politiche Antidroga. Linee di indirizzo per lo screening e la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti nei Dipartimenti delle Dipendenze. Gennaio 2011.
3. Salfa MC, Ferri M, Suligoi B, et al. Le Infezioni Sessualmente Trasmesse: aggiornamento dei dati dei due Sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2014. *Not Ist Super Sanità* 2016;29(2):3-39.



Governo italiano
Dipartimento politiche antidroga
Presidenza del Consiglio dei Ministri

Progetto finanziato dal Dipartimento per le Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri

MEDICINA PERSONALIZZATA E STAMPA 3D: IMPLICAZIONI NELL'ATTUALE QUADRO REGOLATORIO EUROPEO



Giuseppe D'Avenio, Huong Elena Tran, Carla Daniele e **Mauro Grigioni**
Dipartimento di Tecnologie e Salute, ISS

RIASSUNTO - La medicina personalizzata ha l'obiettivo di individualizzare il trattamento medico in funzione delle caratteristiche del singolo paziente. In questo quadro, le tecnologie di stampa 3D possono dare un apporto rilevante alla biomedicina, in quanto consentono di realizzare dispositivi medici su misura in modo flessibile ed economico. La facilità di costruire dispositivi anche complessi con la stampa 3D rischia, tuttavia, di mettere in secondo piano la necessità di una valutazione stringente delle caratteristiche del prodotto finale, che è spesso progettato seguendo regole empiriche e utilizzando software di modellazione di grande diffusione. In questo contributo si vuole sottolineare l'esigenza di un'accurata caratterizzazione dei rischi specifici per i dispositivi realizzati con stampa 3D, nonché mettere in luce alcuni aspetti critici del quadro regolatorio europeo sui dispositivi medici.

Parole chiave: dispositivi medici; stampa 3D; analisi dei rischi

SUMMARY (*Personalized medicine and 3D printing: implications in the European regulatory framework*) - Personalized medicine aims to individualize medical treatment, depending on individual patient characteristics. In this framework, 3D printing technologies can make a significant contribution to biomedicine, since they allow to create tailored medical devices in a flexible and economical way. The ease of constructing even complex devices with 3D printing, however, may overshadow the need for a strict evaluation of the characteristics of the final product, which is often designed following empirical rules and using modeling software of wide diffusion. In this contribution we wish to emphasize the need for an accurate characterization of the specific risks associated with the devices fabricated with 3D printing as well as to highlight some critical aspects of the European regulatory framework on medical devices.

Key words: medical devices; 3D printing; risk analysis

mauro.grigioni@iss.it

Da alcuni anni, in campo medico, sta emergendo con forza la necessità della medicina personalizzata, che ha l'obiettivo di individualizzare il trattamento medico in funzione delle caratteristiche anatomico-patologiche del singolo paziente. Questo nuovo approccio è risultato particolarmente evidente in relazione alla disponibilità dei dati genetici del paziente, che hanno consentito, in certi casi, di poter correggere le cause di una data malattia tramite modifica mirata del DNA.

La personalizzazione della terapia trova applicazione anche in molte altre branche della medicina, come nel caso delle malattie cronico-degenerative che

vedono l'impiego di differenti tecnologie che debbono essere adeguate allo stadio fisiopatologico del paziente. In particolare, più di recente le tecnologie innovative che fanno uso della stampa 3D permettono la stampa tridimensionale di parti sostitutive o di ausilio per il trattamento di molte patologie, realizzate a partire dalle immagini diagnostiche del paziente attraverso un processo di modellizzazione. Le applicazioni rispondono alla definizione di Dispositivi Medici (DM) o riguardano la modellizzazione di distretti anatomici con patologie, congenite o meno, necessarie alla comprensione di anomalie morfologiche da ridurre chirurgicamente. ►

Dalla pianificazione chirurgica *patient-specific* ai dispositivi medici personalizzati

Il Reparto di Biomeccanica e tecnologie riabilitative del Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha da molti anni supportato la cardiocirurgia pediatrica mediante studi di emodinamica in modelli di patologie congenite cardiovascolari realizzati in vetro soffiato grazie alle capacità tecniche presenti in ISS. È stato così possibile studiare la risposta attesa dell'intervento chirurgico di riduzione e riperfusione degli organi, correggendo le alterazioni del flusso ematico come, ad esempio, stagnazione o elevato sforzo di taglio (*shear stress*) che provocano patologie a danno del sangue. Oggi lo stesso gruppo assiste l'équipe chirurgica nella fase di pianificazione chirurgica a partire dall'*imaging* di risonanza magnetica nucleare (RMN), ricostruendo modelli numerici *in silico* dei distretti patologici di interesse, simulando la risposta emodinamica mediante tecniche raffinate di velocimetria 3D (Particle Image Velocimetry, PIV) a partire dalla rappresentazione anatomica stampata in 3D (1) (Figura 1).

La medicina rigenerativa è ancora evidentemente impensabile senza un approccio individualizzato al paziente e la stampa 3D (derivante da studi pionieristici risalenti a circa 30 anni fa) (2) permette la produzione di dispositivi medici su misura.

Già oggi applicazioni della stampa 3D sono offerte in campo aeronautico/astronautico, ingegneristico e biomedico. Globalmente, le attività industriali legate alla stampa 3D hanno un valore di 700 milioni di dol-

lari (di cui solo il 2% circa è dovuto ad applicazioni in medicina), ma nei prossimi 10 anni ci si attende una notevole crescita, preventivata in 8,9 miliardi di dollari, di cui 1,9 relativi ad applicazioni mediche, per le quali si assisterà verosimilmente alla crescita più impetuosa rispetto al resto del settore. È quindi già chiaro che un ruolo importante nella fabbricazione di organi/tessuti su misura sarà senz'altro svolto in un prossimo futuro dall'evoluzione delle tecniche di stampa 3D.

Una recente dimostrazione delle possibilità e della pervasività della stampa 3D è data dall'autocostruzione di un apparecchio ortodontico da parte di uno studente, usando la stampante universitaria disponibile (3). Dispositivi medici stampati 3D sono stati progettati per trattare patologie ben più gravi: in uno studio (4) è stato presentato uno *splint* bronchiale, stampato in materiale riassorbibile, e usato nel trattamento di un bambino affetto da tracheo-broncomalacia, condizione caratterizzata da debolezza di parti della struttura tracheo-bronchiale e conseguente tendenza al collasso (potenzialmente letale) delle vie aeree inferiori. Altre applicazioni della stampa 3D sono riportate nelle Figure 2 e 3.

A fronte delle notevoli attese in campo biomedico, è richiesto che la fabbricazione di DM *patient-specific* risponda agli stessi requisiti di sicurezza ed efficacia degli altri DM (ad esempio, fabbricati in serie). Nel seguito, si farà riferimento ai DM su misura, così definiti dalle regolamentazioni, rispetto ai quali i DM prodotti in serie con stampa 3D sono più facilmente gestibili a livello regolatorio, in quanto riconducibili a quanto prescritto dalla direttiva rilevante per i DM più tradizionali.

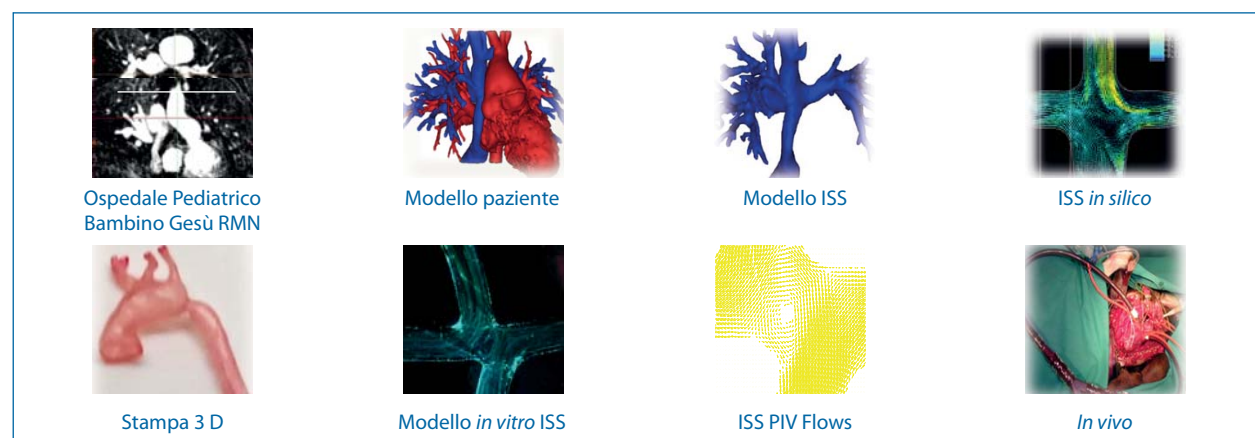


Figura 1 - Tutte le fasi del lavoro di modellizzazione, simulazione e sperimentazione, *in vitro* e animale, per valutare la pianificazione chirurgica di interventi correttivi di patologie congenite di cui non è sempre disponibile la caratterizzazione. In alto, da sinistra a destra: fasi specifiche della simulazione numerica del problema; in basso, da sinistra a destra: fasi specifiche della sperimentazione *in vitro* e *in vivo*



Figura 2 - Protesi sostitutiva per la calotta cranica. Per gentile concessione: University Medical Center, Utrecht (Paesi Bassi)

Cenni sulle tecnologie di stampa 3D

Un elemento comune alle tecnologie di stampaggio 3D è dato dal fatto che il processo di stampa avviene secondo una direzione preferenziale, che costituisce la direzione di accrescimento degli strati bidimensionali di materiale il cui insieme rappresenta l'oggetto finito, come tanti fogli di carta sagomati sovrapposti.



Figura 3 - Proof of concept per l'utilizzo di tecniche di *additive manufacturing* nella produzione di ortosi personalizzate per il trattamento di patologie che richiedano immobilizzazioni prolungate. Per gentile concessione dell'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini e dell'Istituto per i Polimeri, Compositi e Biomateriali del Consiglio Nazionale delle Ricerche

Nel caso di applicazioni biomediche, le tecnologie più usate sono le seguenti:

- **sinterizzazione laser selettiva (SLS):** la stampa si ottiene tramite deposizione diretta di energia, fornita in modo selettivo da un laser su una base di materiale in polvere;
- **thermal inkjet printing:** questa tecnica si avvale di getti di materiale liquido di piccolissime dimensioni per raggiungere alte risoluzioni del prodotto finito. I getti sono creati tramite riscaldamento della "cartuccia" della stampante, in modo da creare l'espansione di piccole bolle d'aria il cui collasso genera la pressione sufficiente alla formazione del getto (5);
- **fabbricazione a fusione di filamento (FFF):** processo di stampa per estrusione a caldo di materiale termoplastico, uno dei processi più diffusi ed economici.

Tipicamente, a valle del processo di stampa si effettua anche un post-trattamento, ad esempio un trattamento termico nel caso di sinterizzazione di polveri metalliche o ceramiche.

Da questa sommaria descrizione delle tecnologie appare chiaro che nella categoria "stampa 3D" vengono raggruppati processi molto diversi fra loro. L'obiettivo di identificare i rischi associati alla stampa di DM non è quindi di immediata soluzione, dato che dipenderà anche dal particolare modo di fabbricazione.

Rischi specifici per i DM realizzati con stampa 3D

Si riporta di seguito un breve elenco dei punti specifici che possono avere un impatto a livello di valutazione dei rischi (ad esempio, usando la norma UNI EN ISO 14971) per i DM prodotti con stampa 3D.

- **Fabbricazione:** contaminazione del materiale di stampa con elementi estranei (batteri/funghi/virus/sostanze chimiche).
- **Controllo delle condizioni ambientali:** è noto che alcuni materiali usati per il processo di stampa vanno tenuti lontano dall'umidità, quindi le condizioni ambientali possono influire sul prodotto finale (ad esempio, un particolare policarbonato (PC-ISO) igroscopico, che va conservato e usato in modo opportuno). ▶

- **Modellizzazione:** problemi di registrazione di immagini ottenute in tempi di acquisizione diverse o con differenti modalità diagnostiche; errori nella segmentazione delle strutture anatomiche di interesse per l'atto terapeutico; errori nella modellizzazione numerica del paziente (risoluzione del modello virtuale, che deve essere non inferiore a quella del processo di stampa).
- **ICT:** corruzione del file contenente i dati numerici per la stampa del dispositivo medico *patient-specific* durante il trasferimento alla stazione di stampa. Il file è generalmente in formato STL, che descrive le superfici dell'oggetto tramite un insieme di maglie triangolari. Occorre correggere eventuali errori della griglia (*mesh*), fra cui sovrapposizione di elementi strutturali o presenza di lacune.
- **Finitura:** la stampa 3D di un oggetto produce risultati che variano localmente, in funzione delle caratteristiche del processo. Ad esempio, gli strati di stampa utilizzati nel processo di fabbricazione hanno uno spessore di pochi micron (nel caso di stampa professionale), ma ovviamente spingendo lo spessore locale del prodotto finale a tali limiti (o anche a un valore notevolmente superiore), non si avrà una robustezza strutturale sufficiente. Tale requisito è evidentemente irrinunciabile quando si tratti di un DM impiantabile, ma è molto importante anche per DM invasivi per uso temporaneo o a breve termine.
- **Caratteristiche strutturali:** la stampa 3D si compone di una serie di processi elementari (ovvero, aggiunta sistematica di celle elementari al manufatto), la cui natura dipende dalla particolare tecnica di stampa 3D utilizzata. In merito alla sicurezza, ci si può chiedere se tali processi elementari siano o no ripetibili, nel senso che l'adesione della cella alle celle contigue può non realizzarsi sempre in maniera prevedibile. Questo lascia aperta la questione sulla "resilienza" del prodotto finale rispetto alla variabilità in termini di adesione degli elementi atomici del processo di stampa in funzione delle sollecitazioni cui dovrà resistere.

Da quanto sopra esposto consegue la necessità di specificare prove e controlli delle caratteristiche meccaniche e biologiche sia del semilavorato che del prodotto finito.

Come si può notare da questo schematico elenco, le particolarità della stampa 3D fanno sì che esistano presumibilmente, nel funzionamento *in vivo* a lungo termine di un DM impiantabile stampato, dei modi di fallimento peculiari dei prodotti ottenuti per manifattura additiva, rispetto a quelli ottenuti per via più tradizionale (manifattura sottrattiva). Tali modi di fallimento a fatica saranno specifici per la particolare tecnologia di stampa adottata e il disegno personalizzato del DM. Pertanto, il comportamento a fatica dei DM in oggetto richiede un'accurata caratterizzazione, e pochi studi a riguardo sono al momento disponibili.

Nell'ambito delle prove strutturali, c'è una difficoltà aggiuntiva rispetto ai DM tradizionali, per i quali la standardizzazione del prodotto facilita il processo di ottimizzazione strutturale del dispositivo. Nel caso di DM stampati *ad hoc*, non c'è (o è molto limitata) la possibilità di riferirsi direttamente a precedenti valutazioni, anche sperimentali, sullo stesso oggetto. Quindi, possiamo domandarci se i DM stampati 3D sono caratterizzati da una costanza (ripetibilità) di prestazioni meccaniche comparabile a quella dei DM fabbricati con processi tradizionali.

Aspetti regolatori applicabili in Europa

La Direttiva 93/42/CEE e successive modificazioni, recepita con il DLvo 46/97, non ha requisiti molto stringenti per i dispositivi su misura, ai quali sono riconducibili i prodotti stampati 3D. La Direttiva prescrive che "il fabbricante deve attenersi alla procedura prevista all'allegato VIII, e redigere, prima dell'immissione in commercio di ciascun dispositivo, la dichiarazione prevista in tale allegato", cioè deve redigere una dichiarazione contenente i seguenti elementi, tra gli altri:

- i dati che consentono di identificare il dispositivo in questione;
- la dichiarazione che il dispositivo in questione è destinato a essere utilizzato esclusivamente per un determinato paziente, con il nome del paziente;
- il nome del medico o della persona autorizzata che ha prescritto il dispositivo e, se del caso, il nome dell'istituto ospedaliero;
- le caratteristiche specifiche del prodotto indicate dalla prescrizione.

La Direttiva, pertanto, richiede al fabbricante di tenere a disposizione documentazione atta a provare la rispondenza del DM ai requisiti essenziali, ma, a

differenza del caso di DM prodotti in serie (con classe di rischio superiore alla I), non richiede che tale documentazione debba essere esaminata da una terza parte (l'organismo notificato) prima della messa in opera del DM. Chiaramente, l'allegato VIII è stato redatto considerando la categoria dei dispositivi su misura come non particolarmente problematica dal punto di vista della sicurezza, prima dell'attuale sviluppo della stampa 3D.

È in corso di discussione, presso la Commissione Europea, una proposta di Regolamento relativo ai DM (6), destinata a sostituire la Direttiva attuale. La definizione di DM su misura nella proposta riprende sostanzialmente quella già fornita nella Direttiva 93/42/CEE (art.1 comma 2 lettera d): “qualsiasi dispositivo fabbricato appositamente sulla base della prescrizione scritta di un medico debitamente qualificato e indicante, sotto la responsabilità del medesimo, le caratteristiche di progettazione e destinato ad essere utilizzato solo per un determinato paziente. La prescrizione di cui sopra può essere redatta anche da un'altra persona la quale vi sia autorizzata in virtù delle sue qualificazioni professionali. I dispositivi fabbricati con metodi di fabbricazione continua o in serie che devono essere successivamente adattati, per soddisfare un'esigenza specifica del medico o di un altro utilizzatore professionale, non sono considerati dispositivi su misura”.

Inoltre, nella proposta di Regolamento si evince che i fabbricanti di DM su misura continuano a essere soggetti a una procedura specifica (definita all'allegato XI), che, al momento, non comporta la partecipazione di un organismo notificato.

Come affermato nella proposta di Regolamento (6) “Occorre predisporre un quadro normativo solido, trasparente e sostenibile, che sia adeguato agli obiettivi perseguiti. Tale quadro deve essere favorevole all'innovazione e alla concorrenzialità dell'industria dei dispositivi medici e far sì che i dispositivi medici innovativi possano accedere al mercato in modo rapido ed efficiente in termini di costi, a vantaggio dei pazienti e degli operatori sanitari”.

Ovviamente, si può aggiungere che occorre anche far sì che l'accesso rapido ed efficiente al mercato da parte dei DM in oggetto avvenga in condizioni di sicurezza per i pazienti e gli operatori.

Con il diffondersi del processo di stampa 3D, anche nel campo biomedico, appare evidente che i DM su misura effettivamente fabbricabili sono

sempre più complessi e di non immediata valutazione, richiedendo un'accurata gestione e analisi del rischio, per cui esiste probabilmente un'opportunità di miglioramento a livello regolatorio.

Conclusioni

La facilità di costruire dispositivi anche complessi con la stampa 3D rischia di mettere in secondo piano la necessità di una valutazione stringente delle caratteristiche del prodotto finale, che è spesso progettato seguendo regole empiriche. Anche per i DM su misura, potrebbe essere necessaria una classificazione in classi di rischio, cui corrisponda una modulazione dell'intervento regolatorio a seconda dell'uso inteso del DM e del processo produttivo selezionato.

La stampa 3D di dispositivi medici pone problemi specifici all'attuale quadro regolatorio europeo. La necessità di trovare soluzioni appropriate a tali problemi richiede la massima attenzione da parte degli stakeholder (principalmente, autorità competenti e fabbricanti). ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Grigioni M. Ingegneria dei tessuti per valvole cardiache innovative. *Not Ist Super Sanità* 2006;19(11):7.
2. Hull C. Apparatus for production of three-dimensional object by stereolithography. *US Patent* 1986;4:575,330.
3. <http://amosdudley.com/weblog/Ortho>
4. Morrison RJ, Hollister SJ, Niedner MF, et al. Mitigation of tracheobronchomalacia with 3D-printed personalized medical devices in pediatric patients. *Sci Transl Med* 2015;7(285):285ra64.
5. Cui X, Boland T, D'Lima DD, et al. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2012;6(2): 149-55.
6. Relazione (26 settembre 2012) al Consiglio dell'Unione europea e al Parlamento europeo sulla Proposta di regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medici e recante modifica della direttiva 2001/83/CE, del regolamento (CE) n. 178/2002 e del regolamento (CE) n. 1223/2009 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/AUTO/?uri=celex:52012PC0542>).



Nei prossimi numeri:

Contaminazione alimenti da cianotossine
Occhio e allergia nei bambini

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

www.iss.it

a cura del Settore Attività Editoriali