

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Direttore reggente dell'Istituto Superiore di Sanità e Responsabile scientifico: Aurelia Sargentini

Direttore responsabile: Vilma Alberani; Redazione: Gabriella Bucossi, Paola De Castro Pietrangeli, Franco Timitilli

Composizione, Stampa e Distribuzione: Patrizia Mochi, Massimo Corbo

Redazione, Amministrazione e Stampa: Istituto Superiore di Sanità, Servizio per le attività editoriali, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. (06) 49901 - Telex 610071 ISTSAN I - Telegr. ISTISAN - 00161 Roma - Telefax (06) 49387118 - <http://www.iss.it/iss/sae/notiziar.htm>

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 1996

Terapia antiretrovirale e profilassi delle infezioni opportunistiche prima della diagnosi di AIDS in Italia: risultati di uno studio condotto sui casi diagnosticati tra gennaio e marzo 1995

a cura del Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità

Le prime raccomandazioni per l'uso della zidovudina (AZT) in pazienti con infezione da HIV o AIDS sono state emanate nel 1987 negli Stati Uniti. Da allora, la pubblicazione di studi con risultati contrastanti sull'effettiva capacità di allungare la sopravvivenza con un uso precoce della AZT ha creato perplessità nell'approccio terapeutico del paziente HIV positivo. La recente disponibilità di nuovi farmaci, e l'evidenza di maggiore efficacia mediante un uso combinato, ha ridato fiducia ai trattamenti antiretrovirali.

Oltre che con la terapia antiretrovirale, una sostanziale riduzione nella morbidità e

mortalità, e probabilmente una riduzione dei costi, può essere ottenuta con l'uso appropriato della profilassi contro le infezioni opportunistiche, in particolare contro la polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP).

Nonostante diversi studi abbiano valutato l'efficacia di tali strategie preventive, le informazioni sulla frequenza e i determinanti dell'uso delle terapie antiretrovirali e della profilassi contro l'insorgenza delle infezioni opportunistiche prima della diagnosi di AIDS sono scarse. In Italia, per esempio, non esistono a livello nazionale dati sulla frequenza dell'uso di tali terapie e sui fattori che influenzano la scelta di iniziare, e quando, tali terapie in rapporto

Sommario

Terapia antiretrovirale e profilassi delle infezioni opportunistiche prima della diagnosi di AIDS in Italia: risultati di uno studio condotto sui casi diagnosticati tra gennaio e marzo 1995

a cura del Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità

1

Lo studio delle malformazioni congenite a livello nazionale ed europeo

24^a Conferenza della European Teratology Society

Roma, 2-5 settembre 1996

6

Annali dell'Istituto Superiore di Sanità

8

allo stato immunitario degli individui con infezione da HIV. Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con la Commissione Nazionale AIDS, ha deciso di intraprendere uno studio esteso a tutto il territorio nazionale

Data l'importanza che la terapia antiretrovirale e la profilassi delle infezioni opportunistiche rivestono nell'evoluzione dell'infezione da HIV, il

5

nale al fine di valutare la frequenza dell'uso delle terapie antiretrovirali e la profilassi delle infezioni opportunistiche, prima della diagnosi di AIDS. In secondo luogo, lo studio si è proposto anche l'obiettivo di identificare potenziali determinanti del loro uso, tra cui sesso, età, anno del primo test positivo, modalità di trasmissione e regione di residenza.

Nel dicembre 1994, congiuntamente alla scheda di raccolta dati per la notifica di caso di AIDS, è stato inviato un questionario postale sull'uso delle terapie antiretrovirali e sulla profilassi delle infezioni opportunistiche a tutti i medici che avevano notificato uno o più casi al Registro nazionale AIDS nel periodo gennaio-giugno 1994. In aggiunta alle caratteristiche generali dei casi che sarebbero stati diagnosticati tra gennaio e marzo 1995, si chiedeva di compilare il questionario comprendente informazioni su: data dell'ultimo test sierologico negativo e del primo positivo per l'infezione da HIV; prima misurazione dei CD4+; storia dettagliata dell'uso dei farmaci antiretrovirali prima della diagnosi di AIDS; numero di cellule CD4+ e presenza di segni e/o sintomi all'epoca della prima somministrazione terapeutica. Informazioni simili sono state richieste per i farmaci usati per la prevenzione primaria delle infezioni opportunistiche, con una particolare attenzione all'uso del trimethro-

prim-sulfametoxazolo (TMP-SMX), della pentamidina, del dapsons e della pirimetamina per la profilassi della PCP; rifabutina e isoniazide per la prevenzione, rispettivamente, delle infezioni da *Mycobacterium avium* e da *Mycobacterium tuberculosis*. Date le specifiche raccomandazioni riguardanti la profilassi per queste ultime due patologie, e l'esiguo numero dei pazienti trattati, non è stata effettuata l'analisi per la valutazione dei determinanti di utilizzo.

Informazioni concernenti l'uso di farmaci per la terapia antiretrovirale e per la prevenzione delle infezioni opportunistiche sono state ottenute per 878 (66,4%) dei 1.323 casi diagnosticati nel primo trimestre del 1995. In Tabella 1 sono illustrate le caratteristiche generali e la proporzione di individui che hanno ricevuto terapie antiretrovirali o farmaci per la profilassi primaria delle infezioni opportunistiche prima della diagnosi di AIDS. E' interessante notare che, mentre per il 51% dei casi la sieropositività per l'infezione da HIV era stata documentata prima del 1991, 232 individui (26%) erano venuti a conoscenza della loro sieropositività poco prima della diagnosi di AIDS, cioè nel 1994 o nei primi mesi del 1995. In 31 casi (3%) la diagnosi di AIDS e la data del primo test positivo coincidevano.

E' da osservare che nella popolazione in studio erano

inclusi anche 12 casi pediatrici (cioè, con meno di 13 anni di età). Date le peculiarità e il basso numero di tali casi essi non sono stati inclusi nelle successive analisi statistiche.

Prima della diagnosi di AIDS, 447 pazienti (51%) sono stati sottoposti a terapia antiretrovirale (Tabella 1). Il 59% di questi 447 casi aveva ricevuto AZT in regime di monoterapia, il 4% era stato trattato solamente con didanosina (DDI), e una quota ancora minore con altri farmaci (ad esempio, stavudina e zalcitabina). E' da notare, inoltre, che 156 su 447 (35%) individui trattati con farmaci antiretrovirali avevano ricevuto sia AZT che DDI: nel 94% di tali casi, i due farmaci erano stati impiegati in modo alternato, con il DDI in genere usato dopo la AZT.

Complessivamente, 343 casi (39%) hanno ricevuto un trattamento profilattico contro la PCP (Tabella 1). Il TMP-SMX è risultato essere il farmaco più frequentemente usato per la prevenzione della PCP (riportato nel 53% dei 343 casi trattati), mentre la pentamidina da sola è stata impiegata nel 29% dei casi. L'uso di altri tipi di farmaci, riportato da 158 persone (18%), comprendeva l'alternanza di TMP-SMX e pentamidina, il dapsons, la pirimetamina, il cortisone e il metakelfin.

E' inoltre da osservare che 303 persone (il 35% del presen-

Tabella 1. - Caratteristiche generali di 878 casi di AIDS diagnosticati tra gennaio e marzo 1995, in base all'effettuazione della terapia antiretrovirale o della profilassi per la PCP prima della diagnosi di AIDS, Italia 1995

	Terapia antiretrovirale		Profilassi PCP		Totale
	N.	%	N.	%	N.
Età					
- 12	5	41,7	4	33,3	12
13-29	87	46,3	65	34,6	188
30-34	202	59,4	160	47,1	340
35-39	85	47,2	62	34,4	180
≥ 40	68	43,0	52	32,9	158
Sesso					
Uomini	340	50,0	268	39,4	681
Donne	107	54,3	75	38,1	197
Categoria di trasmissione					
Tossicodipendenti	302	57,0	240	45,3	530
Omosessuali	54	41,9	34	26,4	129
Eterosessuali	61	45,5	45	33,6	134
Emofilici/trasfusi	2	20,0	2	20,0	10
Materno-fetale	5	41,7	4	33,3	12
Non definita	23	36,5	18	28,6	63
Area di residenza*					
Nord	278	55,6	216	53,2	500
Centro	96	50,0	79	41,2	192
Sud	66	40,2	42	25,6	164
Esteri/sconosciuta	7	31,8	6	27,3	22
Anno di primo test positivo per HIV					
- 1987	192	67,4	143	50,2	285
1988-1990	105	63,2	83	50,0	166
1991-1993	108	68,3	85	53,8	158
1994-1995	30	12,9	24	10,3	232
Sconosciuto	12	32,4	8	21,6	37
Totale	447	50,9	343	39,1	878

* Nord = Piemonte, Valle D'Aosta, Lombardia, Trentino-Alto Adige, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Liguria ed Emilia-Romagna; Centro = Toscana, Umbria, Marche, Lazio, Abruzzo e Molise; Sud = Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna

te gruppo) hanno ricevuto sia la terapia antiretrovirale che la profilassi primaria contro la PCP, mentre 391 individui (44,5%) non sono stati sottoposti ad alcuno dei due trattamenti. La proporzione di individui non sottoposti ad alcuna forma di terapia variava dall'85% tra coloro il cui primo test sierologico positivo per HIV era stato fatto in prossimità della diagnosi di AIDS (cioè nel 1994-1995) al 27% in quelli

che sapevano di essere sieropositivi fin dal 1987 o prima. Meno dell'1% dei casi di AIDS inclusi nel presente studio aveva ricevuto una terapia profilattica contro le infezioni da *Mycobacterium avium* o da *Mycobacterium tuberculosis*. Data l'esiguità di tali casi, essi non sono stati presi in considerazione nelle analisi successive.

Per quanto riguarda lo studio dei determinanti, i risultati

dell'analisi multivariata hanno mostrato che individui con fattore di rischio sessuale (omosessuali maschi ed eterosessuali) avevano una probabilità di circa 1,5 volte superiore di aver iniziato il trattamento antiretrovirale rispetto ai tossicodipendenti. Una minor probabilità di trattamento appariva tra coloro che risiedevano nelle regioni del Sud Italia o all'estero. Va precisato tuttavia che tale ag-

gregazione geografica (cioè Nord, Centro, Sud) esprime parzialmente il peso delle singole regioni incluse. Un simile quadro emergeva in relazione alla profilassi primaria per la PCP. Sia per la terapia antiretrovirale che per la profilassi della PCP, la probabilità più bassa di iniziare tali trattamenti è stata registrata nei casi venuti a conoscenza del loro stato di sieropositività poco tempo prima della diagnosi di AIDS, cioè nel 1994 o nei primi mesi del 1995.

In conclusione, i risultati di questa indagine hanno evidenziato che circa la metà dei casi italiani di AIDS diagnosticati all'inizio del 1995 non aveva ricevuto, prima della diagnosi, un trattamento antiretrovirale e il 60% non aveva ricevuto alcun trattamento per la prevenzione primaria delle infezioni opportunistiche.

Questa apparente carenza nella somministrazione di terapie potenzialmente efficaci nel ritardare l'insorgenza della malattia conclamata, registrata soprattutto nelle regioni del Sud Italia e nei tossicodipendenti, può essere in parte attribuita ad una tardiva conoscenza del proprio stato di sieropositività (circa il 23% dei casi di AIDS inclusi in questo studio ha scoperto di essere sieropositivo poco prima della diagnosi di AIDS, mentre circa il 3% contemporaneamente alla diagnosi stessa). Inoltre, è possibile che i risultati discordanti emersi da alcuni importanti studi

clinici controllati (ad esempio il Concorde), possano aver influenzato sulle strategie terapeutiche dei medici scoraggiando l'uso della AZT.

La recente disponibilità di combinazioni di nuovi farmaci apparentemente molto efficaci suggerisce la ripetizione a tempi brevi di un'indagine (campionaria, per abbreviare i tempi di realizzazione) al fine di valutare eventuali modificazioni nella frequenza d'uso della terapia antiretrovirale e della profilassi per le maggiori infezioni opportunistiche.

Si ringraziano i seguenti medici per aver collaborato allo studio:

PIERSANTELLI N. (Genova), D'ARMINIO A. (Milano), AMMASSARI A. (Roma), DEL BORGIO C. (Roma), ANGARANO G. (Bari), TOMASONI D. (Brescia), CHIODOF. (Bologna), MANZILLO E. (Napoli), DE RIENZO B. (Modena), BRAMBILLA A.M. (Milano), CARGNEL A. (Milano), BARBANERA M. (Livorno), RIZZO F. (Genova), ANDREONI M. (Vercelli), CERNUSCHI M. (Milano), LIBANORE M. (Ferrara), MICCOLIS S. (Mantova), SINICO A. (Torino), ACETIA. (Sassari), CIARDI M. (Roma), DELLE FOGGIE P. (Trento), DIGIULIC. (Terni), IRATOL. (Milano), PASQUINUCCIS. (Venezia), ANSELMO M. (Savona), CUBONI M.C. (Cagliari), GARGIULO M. (Napoli), MANCONI P. E. (Cagliari), MOIOLI M.C. (Milano), ORTOLANI P. (Forlì), STAGNO A. (Forlì), BOSCHINI A. (Forlì), CAPRIOLI S.

(Varese), DI GENNARO G. (Pordenone), SALASSA B. (Torino), STERRANTINO G. (Firenze), CALZETTI C. (Parma), CATALINI M. G. (Bologna), CRISTINI G. (Brescia), FOGGIA M. (Bari), MANFRIN V. (Vicenza), MIGLIORINO G. (Varese), NATALINI RAPONIG. (Rieti), NIEROF. (Milano), PARISI A. (Pavia), PIROLA F. (Cremona), POGGIO A. (Novara), PRATTICHIZZO A. (Verona), SCAGGIANTE R. (Padova), ZACCARELLI M. (Roma), ABBADESSA V. (Palermo), ARLOTTI M. (Forlì), CELESIA B.M. (Catania), CLARI M. (Treviso), PIGA S. (Cagliari), PITORRI A. (Rieti), PRECCHIA E. (Napoli), RICCIO G. (Savona), SANGIOVANNI V. (Napoli), TERSIGNI L. (Frosinone), VAIRA L.M. (Milano), BALLARINIP. (Forlì), BENCIA. (Arezzo), BERTELLID. (Brescia), BRAMATO C. (Torino), BRUSTIA D. (Novara), DE MICHELI A. (Milano), DI FABRIZIO N. (Vicenza), DOLARA A. (Milano), EDO S. (Pavia), FURNARI F. (Massa), GIOMI S. (Grosseto), LOTITO G. (Bari), MASSARI M. (Reggio Emilia), MATINIL. (Massa), PELICANO' S. (Catanzaro), PIRAJNO G. (Palermo), PIRO S. (Cagliari), SABBATANIS. (Bologna), TACCONI L. (Latina), URSITTI M. A. (Reggio Emilia), VILLA M. R. (Milano), ADRIANI B. (Firenze), ALLEGRI N. (Forlì), AQUILINID. (Firenze), BELLISSIMA P. (Catania), BOFFA N. (Salerno), BOSCOLO A.R. (Trento), CATALDINI S. (Lecce), CIOPI A. (Pesaro), CONFORTO M.U. (Vicenza), DI GREGORIO P. (Catania), DI PIETRO M. (Firenze), DORIGONI N. (Trento), FOSSATI M. (Milano), GATTARIP. (Roma), LA

ROSA R. (Catania), MARIANA. (L'Aquila), MARRANCONI F. (Vicenza), MAZZETTI M. (Firenze), MORIGI G. (Forlì), PANTALEONI M. (Ferrara), PASETTI G. (Parma), POTENZA D. (Brindisi), PURIFICATO F. (Latina), RESTA F. (Taranto), SCOTTON P. (Padova), TUCCI A. (Lucca), TUNDO P. (Lecce), VEDOVELLI C. (Bolzano), ABELTINO G. (Cagliari), ANGIONIS. (Cagliari), ARMIGNACCO L. (Potenza), BALLARDINI G. (Ravenna), BARNI C. (Brescia), BIZZONI P. (Varese), BLANC P. (Firenze), BONAVENTURA M.E. (Rieti), BORZONI F. (Cagliari), BRESCHI R. (Pistoia), BURZACHINI F. (Ancona), CAGNI A.E. (Milano), CANCELLIERI C. (Forlì), CATERINI A. (Viterbo), CHIMENTI M. (Massa), CRIVELLARO C. (Padova), DEGLI ANTONI A. (Parma), DI GIANDOMENICO G. (Bologna), FERRARO G. (Varese), FORESTI S. (Milano), GABBUTIA. (Firenze), GEMELLI F. (Rieti), GONNELLI A. (Siena), INCANDELAL. (Grosseto), MARCHETTI G. (Varese), MARINUCCI. (Ravenna), MAZZEO M. (Salerno), MAZZETTI M. (Bologna), MOLING O. (Bolzano), MONOLOG. (Milano), NIGRA E. (Torino), PARENTI M. (Pisa), PLEBANIA. (Milano), PRISTERA' R. (Bolzano), RADAELLI D. (Milano), RAINERI G. (Cuneo), RIMENTIG. (Bolzano), RINALDIE. (Como), RUBINO M. (Siena), SALATINO A. (Padova), VIALE P. (Piacenza), VULLO V. (Roma), ZOBOLI G. (Forlì), AGNELLI C. (Bergamo), AMBU S. (Firenze), ANCARANIF. (Ancona), ANGELINI P. (Taranto), ARTIOLIS. (La Spezia), AVIANI BARBACCI S. (Viterbo), BESOZZI G. (Milano), BINI A. (Bologna), BOTTURA P. (Varese), BUCCI E. (Milano), BUFFINI G. (Firenze), CALDERON W. (Pavia), CANNELLI M. (Alessandria), CAPITANIO B. (Roma), CARLOTTO A. (Vicenza), CASELLI D. (Pavia), CHELARZI G. (Varese), CIMINO T. (Torino), CRISTINA G. (Milano), CROSATO I. (Trieste), CRUCCU V. (Milano), D'ANIELLO P. (Salerno), DAUTERM. (Milano), DIPIETRO M. (Firenze), DEICAS A. (Pavia), DEL GOBBO R. (Ancona), DI CARLO A. (Palermo), FAGGIANNO G. (Rovigo), FARESE A. (Firenze), FASULO G. (Bologna), FIORIO MAURIZIO (Perugia), FRAU F. (Cagliari), FUNDARO' C. (Roma), GENTILI G. (Roma), GIANNELLI F. (Milano), GIACINTO C. (Padova), GIOLAM. (Varese), GIORGIO O. (Imola), GIRARDELLI M. (Alessandria), GIUDICI M.G. (Reggio Emilia), GRILLO A. (Bologna), GUARINO A. (Napoli), GUASTINIL. (Viterbo), GUERINI S. (Cremona), GUERRAL. (Bologna), LAGANA' S. (Massa), LEZZANI P. (Reggio Emilia), LONGONI E. (Como), MARANI TORO G. (Teramo), MAFFEIF. (Udine), MAGGIOLO F. (Varese), MANNELLI F. (Firenze), MASCIOLIM. (Trieste), MATARAZZO F. (Latina), MATTAVETTI F. (Milano), MECOCCHI L. (Firenze), MELONIG. (Cagliari), MILO D. (Firenze), MINUTO A. (Milano), MOISE G. (Gorizia), MOLICA COLELLA A. (Messina), MONDARDINI V. (Belluno), MONTIM. (Bologna), MORETTI M. V. (Perugia), NACCA C. (Casserta), NENCIONI C. (Grosseto), NERLIA. (Firenze), OFFERTA R. (Ragusa), PADRINI D. (Piacenza), PARDELLIR. (Livorno), PATANE E. (Bergamo), PERFETTI M. G. (Milano), PIERETTI C. (Pesaro), PIERSIMONIF. (Ancona), PIRETTI B. (Ancona), PISANO P. (Salerno), POMA G. (Pavia), PRAVETTONI G. (Varese), ROGASI P. (Firenze), ROSA F. (Novara), ROSSELLA E. (Milano), ROVERE P. (Verona), SALVO A. (Caltanissetta), SAMPAOLESI A. (Roma), SCIOTTI M. P. (Chieti), SCOTTIL. (Milano), SETTI M. (Genova), SFORZA E. (Bari), STAGNI G. (Perugia), TALMASSANIS G. (Udine), TARALLO L. (Napoli), TASSARA A. (Aosta), TASSO L. (Genova), TONZIELLO A. (Casserta), TOVO P. A. (Torino), TRAINI E. (Ascoli Piceno), TUZZA A. (Reggio Emilia), VALSECCHID. (Sondrio), VANNINIV. (Bologna), VISONA' R. (Como), VITTUCCI P. (Ascoli Piceno), ZANASI A. (Forlì), ZANNONI P. (Massa), ZEBBA G. (Cagliari), ZECCHINATO F. (Verona), ZUCCOTTI G. V. (Milano).

Nota: L'elenco è in ordine decrescente in base al numero di casi segnalati al Registro nazionale AIDS. Ci scusiamo per eventuali imprecisioni ed errori nei nomi riportati in elenco, e per eventuali omissioni.

Il resoconto è stato curato da: Patrizio Pezzotti, Diego Serraino, Pier Angela Napoli, Maria Dorrucchi e Giovanni Rezza. L'indagine è stata resa possibile grazie al supporto tecnico di: Roberta Urciuoli, Manuela Zazzara, Micaela Zignani, Claudia Meduri e Stefano Boros.

Si ringraziano per gli utili suggerimenti il Prof. Elio Guzzanti, Stefano Vella e gli altri membri della Commissione AIDS.



Lo studio delle malformazioni congenite a livello nazionale ed europeo

24ª Conferenza della European Teratology Society

Roma, 2-5 settembre 1996



Organizzazione Mondiale della Sanità individua il miglioramento della qualità della vita della madre e del bambino come uno degli obiettivi sanitari prioritari a livello mondiale. La realizzazione di tale obiettivo richiede strategie ed approcci differenti nei paesi industrializzati rispetto a quelli in via di sviluppo.

Negli ultimi anni la frequenza in Europa delle malformazioni e patologie congenite, e dei disturbi dello sviluppo in generale, è rimasta sostanzialmente invariata; per contro, si è assistito ad un costante calo dei problemi di gravidanza e della mortalità neonatale e infantile dovuti a malattie infettive e cattive condizioni igieniche.

Il "peso" dei difetti congeniti in termini sia sociali che numerici è spesso sottovalutato dall'opinione pubblica, che generalmente è più informata su altri problemi sanitari con maggiore ricaduta nell'ambito dei mezzi di comunicazione di massa. Tuttavia, i registri delle malformazioni congenite presenti sia in Italia che in altri paesi europei indicano un'incidenza di anomalie diagnosticabili alla nascita di circa il 2% dei nati vivi. Come si è già detto, la mortalità da infezioni è in progressiva diminuzione fra i neonati italiani, ma le malformazioni congenite rimangono responsabili di una quota considerevole (tra il 25% e il 45%) dei casi di morte fra i bambini entro il primo anno di vita. E queste percentuali non includono né le malformazioni embrionali che si concludono in

aborto spontaneo, contribuendo in misura tuttora ignota al fenomeno dell'abortività precoce, né tantomeno quei disturbi dello sviluppo (disfunzioni neurologiche, ormonali, cardiache, ecc.) che vengono indotti durante lo sviluppo intrauterino o nel periodo neonatale, ma che si manifestano clinicamente solo dopo qualche anno di vita o addirittura durante l'adolescenza.

Un motivo ulteriore per focalizzare maggiormente l'attenzione sulle malformazioni congenite è dovuto al loro possibile ruolo come indicatori biologici di rischi ambientali a lungo termine riguardanti la popolazione in generale. Incidenti quali Seveso o Chernobyl hanno dimostrato l'importanza di un accurato, continuo e tempestivo controllo della frequenza di malformazioni quale possibile sentinella di improvvisti e nocivi mutamenti della situazione ambientale.

Nell'essere umano sono da tempo noti alcuni fattori collegati a specifici quadri malformativi (ad esempio, il consumo eccessivo di alcolici in gravidanza) ed altri, più numerosi, che aumentano il rischio di alcune malformazioni congenite e/o di ritardi di sviluppo rispetto alla popolazione generale (ad esempio, il diabete mellito, elevati livelli di esposizione ambientale a composti di piombo o a bifenili policlorurati). Tuttavia si stima che circa i due terzi dei difetti congeniti siano dovuti all'interazione fra una predisposizione genetica e uno o più fattori alimentari e/o ambientali. Un esempio noto è l'elevata incidenza di difetti del

tubo neurale in alcune regioni della Gran Bretagna e dell'Irlanda, dovuta all'interazione fra la carenza di acido folico e vitamina B12 nella dieta tradizionale (soprattutto nelle famiglie a basso reddito) e la predisposizione genetica alla cattiva utilizzazione di tali vitamine.

L'unico approccio sanitario realmente efficace per i difetti congeniti è la prevenzione primaria e quindi l'identificazione dei fattori di rischio attraverso la collaborazione fra competenze proprie della ricerca di base e competenze clinico-epidemiologiche. Infatti, nei casi di malformazioni gli interventi sanitari risultano sovente difficili, se non impossibili, e l'assistenza al bambino con difetti congeniti è spesso particolarmente costosa.

Con la collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità e del progetto di ricerca "Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile", di altri enti di ricerca pubblici (Università statale di Milano, ecc.) e privati, e di alcune regioni (Emilia-Romagna, Toscana) si è svolta a Roma, dal 2 al 5 settembre 1996, la 24ª Conferenza della European Teratology Society (ETS), che ha visto la partecipazione di circa 200 ricercatori da paesi europei ed extra-europei.

Nel corso dell'incontro i problemi delle malformazioni congenite, e dei fattori di rischio per la riproduzione umana in generale, sono stati affrontati da più punti di vista, mettendo a contatto il genetista, il farmacologo e il clinico.

In particolare, il congresso è iniziato con un corso intensivo sui problemi della valutazione del rischio in tossicologia prenatale, con lezioni sui principi generali della valutazione del rischio (G.A. Zapponi, ISS), sull'utilizzo delle relazioni dose-risposta nell'ambito della tossicologia riproduttiva (R.J. Kavlock, USEPA) e sui problemi di comunicazione del rischio (A.R. Scialli, Washington) e, inoltre, interventi su problemi specifici quali la valutazione del rischio applicata a sostanze presenti nell'ambiente (F.M. Sullivan, Gran Bretagna) o a fattori occupazionali (S. Cordier, INSERM) e la valutazione rischio-beneficio dei farmaci (R. Stahlmann, Berlino).

Successivamente si sono svolti i seguenti simposi:

- Malformazioni oculari (embriologia e genetica, S. Pelle, Szeged; teratogenesi chimica, R.J. Kavlock, USEPA; epidemiologia, R. Tenconi, Padova; follow-up clinico di anomalie rilevate alla nascita, K. Strömland, Göteborg).

- Problemi di estrapolazione dai modelli animali all'essere umano (modelli nel topo di malattie genetiche umane, C. Brannan, University of Florida, e A.P. Read, Manchester; esperienze nell'ambito dell'industria, D. Beltrame, Pharmacia & Upjohn, Nerviano - MI; possibile utilizzo dei dati sperimentali da parte degli epidemiologi, A.R. Scialli, Washington. Que-

sto simposio è stato parzialmente finanziato dal progetto "Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile").

- Modelli sperimentali di disturbi congeniti dell'apprendimento (effetti delle benzodiazepine nei roditori, G. Laviola, ISS; effetti neurocomportamentali del piombo, G. Winneke, Düsseldorf; deficit di apprendimento nei primati non umani in seguito ad esposizione ad inquinanti ambientali, D. Rice, Ottawa).

Un aspetto importante dell'iniziativa è stato il contributo scientifico (poster e comunicazioni orali) da parte di diversi gruppi italiani appartenenti, oltre che all'ISS, all'università, al CNR, al Servizio sanitario nazionale e all'industria. Sebbene nel nostro paese le energie si indirizzino in misura ancora limitata alla ricerca sui difetti congeniti, la partecipazione italiana è stata apprezzabile in termini quantitativi e qualitativi, con particolare interesse per argomenti quali l'utilizzo di metodi "alternativi" (*in vitro*, vertebrati eterotermi, invertebrati) in tossicologia prenatale, gli studi sperimentali sullo sviluppo neurocomportamentale e l'epidemiologia delle malformazioni per lo studio di rischi farmacologici o ambientali.

L'ISS, riconoscendo l'importanza sanitaria e sociale di tale aspetto della salute pubblica, ha avviato linee di ricerca specifiche sulle malformazioni con-

genite nell'ambito del progetto "Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile".

Le linee mirano ad integrare competenze epidemiologiche e di laboratorio con l'obiettivo di contribuire alla soluzione di problemi per i quali è necessario un incremento delle conoscenze, e in particolare riguardano: studio delle malformazioni congenite in Italia; indicatori precoci degli effetti di principi attivi di interesse ambientale sul prodotto del concepimento; difetti genetici dello sviluppo osseo: sorveglianza e prevenzione su basi molecolari; tipizzazione delle malformazioni neurali nell'uomo e analisi dei fattori patogenetici mediante modelli sperimentali di riferimento.

Altre linee di ricerca nell'ambito del progetto riguardano problemi sanitari attinenti alla prevenzione dei difetti congeniti, quali ad esempio il diabete in gravidanza, la toxoplasmosi congenita, i fattori di rischio nella patogenesi delle forme congenite di ipotiroidismo, ecc.

E' quindi auspicabile che una delle ricadute del progetto sia rappresentata dallo stimolo per un maggiore interesse scientifico in Italia verso la protezione dei futuri nati.

*Alberto Mantovani,
Gemma Calamandrei,
e Amedeo Spagnolo*



*Gli atti della Conferenza sono reperibili
presso il coordinatore del Comitato organizzatore locale:*

Alberto Mantovani
Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia
Istituto Superiore di Sanità
tel. 06 4990 2529 / 2565
fax 06 4938 7139
e-mail: alberto at iss.it



European external quality assessment schemes in occupational and environmental medicine

Edited by G. Morisi, A. Menditto, M. Patriarca and A. Taylor

Nell'ambito dell'Unione Europea è necessario assicurare condizioni di parità a tutti i cittadini, in particolare in termini di protezione della salute. L'esposizione ambientale e occupazionale a un numero sempre maggiore di sostanze chimiche è un problema di crescente importanza che richiede l'attuazione di adeguate misure di prevenzione. Dato l'impatto in termini sanitari ed economici che tali iniziative possono avere, la loro attuazione è basata su una valutazione quanto più possibile obiettiva del rischio ottenuta tramite studi tossicologici e programmi di monitoraggio biologico. In questo ambito, la medicina di laboratorio

ha un ruolo decisivo e l'affidabilità e la confrontabilità dei risultati delle analisi di laboratorio costituiscono un requisito essenziale.

Secondo la normativa internazionale sui temi dell'accreditamento e più in generale della qualità, i laboratori devono garantire l'affidabilità dei loro risultati implementando un adeguato sistema di qualità che deve includere la partecipazione a schemi di valutazione esterna di qualità (VEQ). Nel corso degli anni, schemi di VEQ in medicina occupazionale e ambientale (MAO) sono stati promossi e sviluppati in molti paesi europei. In Italia, già dal 1983 un gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità ha promosso programmi di VEQ in medicina occupazionale e ambientale, in concomitanza con l'attuazione dei programmi europei di monitoraggio biologico della popolazione generale contro il rischio di saturnismo.

Gli organizzatori di schemi di VEQ in MAO hanno dovuto risolvere numerosi problemi specifici tra i quali la preparazione in proprio di adeguati materiali di controllo e la progettazione di valide strategie per la valutazione delle prestazioni di laboratorio nell'ambito di piccoli gruppi di partecipanti. E' nata quindi l'idea di organizzare, con il supporto dell'Unione europea e a distanza di sei mesi uno dall'altro, due incontri dei responsabili europei di schemi di VEQ come un primo passo verso una desiderabile armonizzazione delle procedure e confrontabilità dei risultati a livello europeo.

Come risultato di questi incontri si è costituito un gruppo di lavoro che si propone di definire standard di prestazioni analitiche specifici per analita, attivare nuovi schemi di VEQ a livello europeo per sostanze di interesse prioritario e pianificare iniziative di formazione per gli operatori del settore medico-biologico e chimico-analitico. Si è convenuto, inoltre, di realizzare questo fascicolo speciale degli *Annali* per descrivere tutti gli schemi di VEQ in MAO attualmente operativi nell'ambito dell'Unione Europea. Queste informazioni sono state raccolte in base a un protocollo prestabilito che includeva: gli analiti e le matrici considerate; le procedure di preparazione dei materiali, di distribuzione dei campioni, di elaborazione dei risultati e di valutazione delle prestazioni dei laboratori; le informazioni essenziali per l'adesione allo schema.

In totale sono state raccolte informazioni su 12 schemi di VEQ operanti in nove dei quindici paesi europei. In aggiunta, il fascicolo include il rapporto sugli incontri avvenuti a Dublino e a Roma e contributi volti ad illustrare le attuali possibilità e limitazioni del monitoraggio biologico ai fini della prevenzione e il ruolo della garanzia di qualità per la medicina di laboratorio in ambito occupazionale e ambientale. Per quanto riguarda la confrontabilità tra schemi di VEQ e le possibilità di standardizzazione, sono stati riportati, rispettivamente, i risultati di uno studio collaborativo promosso dall'Unione Europea e alcune ipotesi di lavoro per l'armonizzazione anche alla luce dei protocolli proposti dalle organizzazioni internazionali.

Le informazioni raccolte in questo fascicolo costituiscono un punto di riferimento per quanti sono interessati allo sviluppo della qualità in MAO.

A cura di Gino Morisi