

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Progetto nazionale Tubercolosi

Relazione tecnico-scientifica sulle attività del progetto nel primo triennio di vita 1995-1997

Responsabile scientifico: Antonio Cassone

Fino a pochi anni or sono, la malattia tubercolare (TBC) era stata ignorata e il suo impatto sanitario largamente sottostimato in Italia come negli Stati Uniti e in quasi tutti i paesi dell'Europa occidentale. La sua recente risorgenza, per le cause ormai ben note (Tabella 1), ha portato l'Istituto a formulare un Progetto di ricerca nazionale Tubercolosi (PNT) che, in un arco di tempo almeno triennale, garantisca un'appropriata allocazione di fondi per rinvigorire la ricerca sull'epidemiologia, la diagnosi, la patogenesi, l'immunità, la prevenzione e la clinica della malattia tubercolare. Nonostante l'esistenza di validi metodi di diagnosi e cura della malattia, in particolare attraverso la strategia sostenuta dalla World Health Organization (WHO) e nota come "Short-course, directly observed therapy (DOTS)", bisogna riconoscere che solo nuove armi diagnostiche, terapeutiche e vaccinali potranno accelerare l'eliminazione della malattia tubercolare o perlomeno consentirne il controllo. In particolare, l'emergenza dei ceppi multiresistenti ai farmaci antitubercolari di prima linea, la scarsa efficacia dell'attuale vaccino antitubercolare nonché la lentezza e/o la bassa sensibilità dei correnti metodi di diagnosi microbiologica costituiscono serie ragioni di insuccesso nel controllo della malattia nei paesi industrializzati. Il superamento di questi limiti richiede un grosso sforzo scientifico per trovare nuove e più efficaci armi di controllo. Su queste basi, lo scopo di fondo del PNT è

di creare una rete di ricercatori qualificati (o meglio, riqualificati) nel settore specifico, le cui ricerche portino a formulare nuovi, e scientificamente più adeguati, strumenti e strategie di lotta alla TBC nel nostro paese. Rinvigorire la presenza dell'Istituto e dei gruppi di ricerca nazionali in un competitivo ambito di ricerca internazionale, nonché favorire la collaborazione fra l'Istituto e le associazioni scientifiche attive nel settore, l'università e il WHO erano altri obiettivi del progetto. Infine, e in conseguenza, ci si prefiggeva di creare una rete formativa affinché la classe medica potesse aggiornare i contenuti e i relativi strumenti di controllo della TBC in Italia. I risultati che ci si aspetta di ottenere dal progetto sono sinteticamente esposti in Tabella 2.

Questa relazione sintetica illustra le azioni svolte e i risultati ottenuti nel primo effettivo biennio di vita del PNT. Essa costituisce anche il razionale per la prosecuzione del progetto per almeno un altro anno.

1. Attività di programmazione, gestione e trasferimento di fondi alle Unità operative extra-murali. Principali risultati ottenuti da dette unità operative

1.1 Impostazione e lavoro generale

Sono stati gestiti due "call for proposals" nazionali per ricerche in tutti i settori della tubercolosi. Al primo bando hanno presentato domande di ricerca 136 e al secondo 132 gruppi nazionali di ricercatori (per lo più in collaborazione con gruppi esteri) per una richiesta complessiva di circa 20 miliardi di lire contro una disponibilità finanziaria di 9 miliardi complessivi. Le proposte sono state gestite con un software specifico capace di immagazzinare tutti gli elementi fondamentali in esse contenuti (obiettivo, ricercatori, finanziamento, parole chiave, collaboratori, ecc.) per il "matching" successivo con "referee" italiani e stranieri. Nel secondo "call" sono

SOMMARIO

Progetto nazionale Tubercolosi
Relazione tecnico-scientifica sulle attività del progetto
nel primo triennio di vita 1995-1997

Responsabile scientifico: Antonio Cassone

1

Rapporti ISTISAN

6



Tabella 1 - Principali ragioni per la riemersione della tubercolosi

1.	Infezione da HIV
2.	Immigrazione
3.	Multiresistenza ai farmaci antitubercolari
4.	Trascuratezza del problema TBC
5.	Numerose sacche di povertà e di emarginazione sociale

Tabella 2 - Progetto nazionale Tubercolosi. Risultati attesi

1.	Maggiore conoscenza scientifica generale sul batterio della tubercolosi e sulla tubercolosi
2.	Informazioni precise sull'infezione e sulla malattia in Italia, in particolare nei gruppi a rischio vecchi e nuovi (emigranti)
3.	Valutazione dell'incidenza, nel nostro paese, del fenomeno della multiresistenza ai farmaci antitubercolari
4.	Sviluppo e applicazione di tecniche diagnostiche rapide, sensibili e specifiche
5.	Sviluppo di nuovi trattamenti chemo-e-immuno-terapici
6.	Meccanismi di immunità tubercolare con la prospettiva di produrre un nuovo epiù efficace vaccino

stati adoperati 138 "referee" italiani e 5 "referee" stranieri per gestire 132 domande di ricerca. Ogni domanda è stata inviata ad 8 "referee", e ha avuto risposta da un minimo di 5 "referee". Ogni domanda ha avuto almeno un "referee" straniero. Il Comitato scientifico ha operato sia nella fase istruttoria che nella fase di scelta definitiva attraverso svariate riunioni in cui le decisioni sono state sempre prese all'unanimità. Sono state accettate 65 proposte (poco meno del 50% delle proposte presentate, con un finanziamento medio di 75 milioni per Unità operativa (UO) (Tabella 3). Il sistema di revisione è stato confidenziale ma trasparente per gli autori, ai quali è stato sempre trasmesso ogni parere dei "referee". Ampia parte nella gestione del progetto hanno avuto gli incontri con i ricercatori delle UO selezionate e sono state favorite tutte le collaborazioni positive fra di essi, talché molte Unità sono integrate e svolgono ricerche multicentriche, in particolare quelle riguardanti la tubercolosi negli immigrati, la standardizzazione delle tecniche di diagnosi molecolare e alcuni protocolli terapeutici (Tabella 4).

Ci sono stati finora due workshop per valutare e discutere obiettivi e metodi delle ricerche delle Unità ap-

provate e per una prima disamina dei risultati ottenuti (1, 2). La gestione del progetto è in attiva comunicazione ed integrazione con l'esterno, cui vengono continuamente fornite informazioni circa la struttura del progetto, le metodologie impiegate e i risultati attesi. Il progetto è diventato un centro di riferimento nazionale nella lotta alla tubercolosi e ha avuto anche ampio risalto pubblico, in particolare durante le celebrazioni della giornata mondiale della tubercolosi (24 marzo). Esistono speciali rapporti con il WHO, che ha chiesto al progetto di costituire un Centro di riferimento e controllo di qualità per la diagnostica microbiologica e per altri programmi di controllo e ricerca. *In particolare, il WHO ha recentemente designato l'Istituto come Centro soprannazionale di riferimento per il controllo delle multiresistenze nella terapia della tubercolosi.* Con questo avallo, il Centro, insieme alla rete di laboratori e clinici di varie associazioni scientifiche, in particolare dell'AIPO, nonché di alcune Unità operative del PNT, ha pertanto organizzato per il 1998 il primo "survey" nazionale delle multiresistenze che servirà a documentare la reale entità di questo grave fenomeno nel nostro paese e a fornire strumenti idonei

a combatterlo in tutto il territorio. Inoltre, il progetto è fortemente impegnato a gestire altre cosiddette "azioni concertate" sul territorio nazionale (Tabella 4), che coinvolgono in maniera interdisciplinare varie UO del progetto stesso, per:

a) l'elaborazione di linee guida per l'uso della diagnostica molecolare di tubercolosi in laboratorio e clinica;

b) l'indagine multicentrica nazionale sulla tubercolosi negli immigrati, avente soprattutto lo scopo di verificare e quantificare l'attuale rischio di acquisizione e diffusione della malattia tubercolare nelle diverse popolazioni di immigrati in Italia.

Entrambe queste azioni, da completarsi nel 1998 - primavera 1999, individueranno gli strumenti più idonei a sostenere una rapida diagnosi e conseguente efficace trattamento della tubercolosi, nonché di valutare con accuratezza su quali gruppi di immigrati e situazioni di vita degli stessi è necessario concentrare le risorse per efficaci interventi di prevenzione. La gestione del progetto, oltre ad una vigorosa informatizzazione del gruppo segretariale del Laboratorio di Batteriologia e micologia medica dell'ISS, ha richiesto due assistenti di segreteria praticamente "full-time".

1.2 Attività di ricerca delle Unità operative: primi risultati

Sia pure in un breve lasso di tempo, sono già parecchi i risultati ottenuti dalle diverse UO finanziate dal progetto e pubblicati per lo più in riviste internazionali di elevata qualificazione. Sinteticamente, si segnalano:

a) Rx del torace non è una procedura "cost-effective" per la prevenzione della tubercolosi.

b) "Spoligotyping" è una metodica per tipizzare i ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) molto discriminativa ed economica.

c) Un nuovo metodo di PCR diagnostica, altamente specifico e capace di rilevare 1-2 micobatteri per campione.

d) *M. tuberculosis* induce morte cellulare programmata nel macrofago.

Il controllo di questo evento può risultare terapeuticamente importante.

e) *M. tuberculosis* favorisce la replicazione di HIV. Meccanismi di questo "enhancement" e modalità di blocco di esso.

f) Conferma che la produzione di IFN- γ è critica per lo sviluppo di immunità protettiva antitubercolare a livello polmonare.

g) *M. tuberculosis* è ucciso da alcune tossine di lievito e da anticorpi anti-idiotipici mimanti l'azione della tossina "killer". Può costituire un innovativo approccio terapeutico.

h) Epitopi peptidici del complesso antigenico P85.

i) Costruzione di "libraries" combinatoriali che producono anticorpi monoclonali umani contro antigeni micobatterici. Potranno essere utili sia in diagnostica che in terapia.

j) Alcuni meccanismi delle multi-resistenze ai farmaci antitubercolari.

k) Nuovo metodo (PCR competitiva) per valutare rapidamente la sensibilità di *M. tuberculosis* agli antibiotici. Fondamentale per un trattamento efficace.

l) Costruzioni di complessi genici e proteici per nuovi vaccini antimicobatterici. Il progetto è fortemente impegnato in quest'area e solleciterà per il 1998 un'azione concertata fra tutte le UO attive direttamente od indirettamente in questo settore per lo sviluppo di un nuovo, efficace vaccino antitubercolare.

E' in corso la raccolta documentale di tutte le pubblicazioni effettuate dalle UO con sostegno dei fondi del PNT. Finora ne sono state segnalate una cinquantina, di cui circa 40 con Impact factor > 3.0.

2. Attività del Centro ISS per la multiresistenza ai farmaci antitubercolari

2.1 Attività iniziali di laboratorio e preparazione del Centro

E' stata metodologicamente impostata ed iniziata l'attività del Centro ISS per la multiresistenza ai farmaci antitubercolari.

Sono stati completamente analizzati ceppi inviati da laboratori periferici e risultati resistenti ad uno o più farmaci con altre metodiche. E' stato confermato che l'86,2% dei ceppi analizzati è risultato resistente ad almeno 2 farmaci e il 5,4% dei ceppi è risultato resistente a 5 o più farmaci. La resistenza più diffusa era quella verso l'isoniazide (89% dei ceppi), ma resistenze per streptomina, rifampicina e rifabutina erano anche largamente rappresentate (51%, 60% e 60%, rispettivamente). Il Centro è in grado di confermare l'identificazione dei micobatteri tubercolari (e non) mediante i metodi biochimici tradizionali oppure utilizzando sonde molecolari del commercio specifiche per *Mycobacte-*

rium tuberculosis complex e *Mycobacterium avium-intracellulare complex*. Infine, il Centro è stato inserito dall'OMS nella rete dei Centri soprannazionali per il monitoraggio della resistenza ai farmaci antitubercolari. In questa veste, ha avviato e promosso il controllo di qualità microbiologica dei laboratori coinvolti nella diagnosi di tubercolosi e nella determinazione della suscettibilità ai farmaci antitubercolari.

2.2 Studio dell'epidemiologia molecolare della farmaco-resistenza mediante RFLP

I ceppi di MTB MDR possono essere tipizzati mediante un protocollo RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) messo a punto da vari gruppi. Al momento, la tecnica che usa la sequenza di inserzione IS6110 come sonda specifica è stata applicata su 44 ceppi e ha permesso di dimostrare in alcuni casi il coinvolgimento di uno stesso stipe MDR sia in infezioni avvenute nella stessa città che in città diverse. E' anche stato messo a punto un metodo non radioattivo di marcatura per RFLP. Tale metodo si basa sull'uso di digossigenina, un aptene steroideo, che può essere utilizzato per la marcatura e la rivelazione di DNA, RNA e oligonucleotidi. Le due metodiche vengono attualmente utilizzate in parallelo. Tali metodi sono stati messi a disposizione dei laboratori periferici interessati e partecipanti alle attività del progetto.

2.3 Studio della patogenicità dei ceppi MDR

La patogenicità dei ceppi MDR può venire studiata sia in un modello di infezione nei macrofagi umani che in un modello di infezione in topo, determinando nel tempo il numero delle CFU (Colony Forming Unit) nei lisati macrofagici e negli organi (fegato, milza, polmone). Per la valutazione della patogenicità *in vivo* è stato necessario allestire un isolatore a contenimento totale mantenuto a pressione negativa, che viene utilizzato per la stabulazione degli animali e che è

Tabella 3- Secondo progetto nazionale Tubercolosi

"Referee"	138
di cui stranieri	5
Proposte pervenute	132
Numero di pareri dei "referee"	792
Numero medio di pareri per proposta	6
Numero di proposte accettate	65
Finanziamento medio per proposta	75 milioni

Tabella 4- Azioni concertate

1.	Valutazione del rischio dell'acquisizione della malattia tubercolare fra gli immigrati in Italia
2.	"Survey" della multiresistenza in Italia
3.	Diagnosi molecolare e sua applicazione in clinica

collocato presso il Servizio Qualità e sicurezza della sperimentazione animale dell'ISS. Per tutte le operazioni relative all'espianto degli organi e alla determinazione delle CFU è stato necessario procedere alla completa ristrutturazione della stanza "P3" del Laboratorio di Batteriologia e micologia medica dell'ISS. Anche questa struttura e le relative competenze sono state messe a disposizione di vari gruppi collaboranti con l'ISS nell'ambito del PNT.

2.4 Altre attività

E' in fase di attuazione lo studio per incarico del CEN (Comité Européen de Normalisation) sulla standardizzazione delle metodiche per il controllo dell'attività micobatterica dei disinfettanti. A tale studio partecipano laboratori in vari paesi (Francia, Italia, Regno Unito, Germania, Olanda, Svezia, Finlandia, Danimarca, Spagna).

3. Epidemiologia e sorveglianza della tubercolosi

3.1 Sorveglianza della tubercolosi in Italia dal 1955-1995

Tutti i dati di notifica, di morbosità e di mortalità, a partire dal 1955 e pubblicati ufficialmente da varie fonti, sono stati analizzati e riuniti in un'unica pubblicazione, allo scopo di renderli disponibili per chiunque voglia averne agevolmente accesso. Le informazioni riguardanti i casi riferiti agli anni 1992-1995 sono state individuali, non pubblicate, ed utilizzate anche per la valutazione del nuovo sistema di notifica delle malattie infettive implementato nel 1991.

3.2 Studio di epidemiologia molecolare sulla trasmissione della tubercolosi in pazienti con infezione da HIV/AIDS e nella popolazione

La tubercolosi è l'unica patologia associata all'HIV ad avere una potenziale ricaduta sulla popolazione generale; pertanto la conoscenza delle di-

namiche di trasmissione della TBC tra la popolazione generale e i pazienti HIV+ offrirebbe preziose indicazioni nelle strategie di controllo. Lo studio si avvale di tecniche di biologia molecolare ("DNA-fingerprinting") che permettono di stabilire se due ceppi di TBC isolati da due pazienti diversi siano identici oppure no. L'identità tra due ceppi suggerisce la recente trasmissione del bacillo da un soggetto all'altro e facilita, dunque, la ricostruzione della catena di trasmissione in occasione, ad esempio, di un focolaio epidemico. E' quindi iniziato uno studio delle modalità di trasmissione da persona a persona della TBC all'interno di una popolazione (area metropolitana di Milano) al fine di: 1) identificare i casi di recente infezione, nella popolazione generale e nei pazienti HIV+; 2) identificare i fattori di rischio associati; 3) valutare la frequenza e la circolazione di ceppi farmaco-resistenti. Lo studio è cominciato nel luglio 1995 e sta per terminare. Nel primo anno di studio (pazienti reclutati tra il luglio 1995 e il giugno 1996), di 277 casi arruolati circa il 20% sono pazienti AIDS e quasi un quarto sono immigrati. Complessivamente, la frequenza di ceppi multiresistenti (MDR-TB) è del 6,5 %, ma è del 17% tra i pazienti AIDS. Infine, oltre la metà di questi ultimi sono associati in "cluster" contro solo un quarto dei soggetti senza infezione da HIV. Le modalità di trasmissione nei "cluster" verranno chiarite con indagini *ad hoc* che sono in corso.

3.3 Indagine di un'epidemia di tubercolosi multiresistente a Milano

Su richiesta dell'Assessorato alla sanità della Regione Lombardia e della Direzione sanitaria dell'Ospedale "L. Sacco" di Milano, tra il 1995 e il 1996 sono state condotte due indagini epidemiologiche, nei due ospedali milanesi "Niguarda" e "Sacco", che hanno avuto come oggetto lo stesso ceppo di TBC che è circolato nei reparti di malattie infettive dei due ospedali e che è risultato resistente a isoniazide, rifampicina, streptomina, etambutolo. L'indagine ha messo in evidenza la trasmissione intraospedaliera del ceppo e ha reso possibile l'identifica-

zione di numerosi casi di TBC multi-resistente con lo stesso ceppo, individuato i fattori di rischio e ricostruito le modalità di diffusione del ceppo tra i due ospedali.

4. Formazione

La formazione è iniziata con corsi annuali e vari convegni, di diverso taglio ed indirizzati alle diverse figure dell'SSN e alla classe medica più generale. In particolare, il progetto ha organizzato in proprio e sponsorizzato i seguenti corsi e convegni:

a) *Roma, marzo 1995*: Corso di formazione ISS per ufficiali medici su "Malattie infettive riemergenti";

b) *Roma, maggio 1995*: Corso di formazione ISS su "Aspetti di sanità pubblica della tubercolosi";

c) *Milano, novembre 1996*: Corso CEFAR/ATB su "Micobatteriosi: aspetti diagnostici";

d) *Roma, dicembre 1996*: Corso di formazione ISS su "Aspetti di sanità pubblica della tubercolosi".

Numerose sono state le collaborazioni con Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Campania e Puglia per la realizzazione dei sistemi regionali di sorveglianza della TBC, e con la Lombardia per la realizzazione del sistema di sorveglianza della multiresistenza in regione.

Per il mese di ottobre 1998 è previsto un Corso avanzato sulla diagnostica microbiologica e clinica della TBC riservato a personale dirigenziale dell'SSN.

5. Consulenza e trasferimenti

Oltre alla generale consulenza sotto forma di pareri e diagnosi tipiche delle attività dell'Istituto, il Laboratorio di Batteriologia e micologia medica ha reso disponibili per le UO, e più in generale per l'SSN, ceppi di referenza, altri materiali e metodi di indagine. In particolare, il Centro per le resistenze ha provveduto all'acquisto di ceppi standard da collezioni internazionali da distribuire ai laboratori che ne facciano richiesta. Molte Unità periferiche sono routinariamente riforni-

te dal nostro Centro. L'elenco dei ceppi disponibili è riportato qui di seguito:

- 1) *M. tuberculosis* ATCC 27294 (TMC 102, H37Rv), sensibile ai farmaci antitubercolari primari e secondari;
- 2) *M. tuberculosis* ATCC 35820 (TMC 301, H37Rv, resistente a SM);
- 3) *M. tuberculosis* ATCC 35822 (TMC 303, H37Rv, resistente a INH);
- 4) *M. tuberculosis* ATCC 35828 (TMC 311, H37Rv, resistente a PZA);
- 5) *M. tuberculosis* ATCC 35837 (TMC 330, H37Rv, resistente a EMB);
- 6) *M. tuberculosis* ATCC 35838 (TMC 331, H37Rv, resistente a RIF);
- 7) *M. tuberculosis* ATCC 35801 (TMC 107, ceppo Erdman);
- 8) *M. tuberculosis* ATCC 25177 (ceppo H37Ra);
- 9) *M. bovis* BCG ATCC 27290 (ceppo Copenhagen);
- 10) *M. bovis* BCG ATCC 27291 (ceppo Pasteur);
- 11) *M. avium* ATCC 15769.

Antigeni micobatterici e metodologie d'indagine diagnostica con i relativi protocolli sono stati anche messi a disposizione delle UO del PNT.

6. Prospettive

Nei due anni di effettiva attività, il PNT ha già raggiunto lo scopo primario che era quello di creare una rete di ricercatori internazionalmente qualificati e competitivi nello studio di *M. tuberculosis* e della malattia tubercolare. Le UO del PNT sono sufficientemente numerose e hanno ognuna una sufficiente massa critica di risorse umane, conoscenze e risultati iniziali da garantire un adeguato impegno per migliorare la qualità scientifica degli interventi contro la malattia nel nostro paese. Tutte le principali associazioni scientifiche del settore e i gruppi accademici più competitivi sulla scena internazionale sono rappresentati nel PNT e l'ampio "panel" di epidemiologi,

microbiologi, immunologi, patologi e clinici assicurano un attacco alla malattia in tutti i suoi aspetti. Inoltre in seno a questa comunità, sotto il decisivo indirizzo del Comitato scientifico del progetto, si sono avviate varie azioni di coordinamento e ricerche multicentriche che stanno già dando risultati applicativi di grande utilità, quali il controllo della TBC negli immigrati, linee guida per la diagnostica molecolare, il "survey" della multi-resistenza nei ceppi di *M. tuberculosis* circolanti in Italia.

E' assolutamente indispensabile che la rete di competenza e di ricerca che si è creata continui a ricevere un adeguato supporto finanziario per poter portare a termine almeno un triennio di attività di ricerca e portare anche a conclusione le azioni coordinate intraprese. Se ciò non avvenisse, molte ricerche resterebbero nel guado e molto del pur notevole investimento effettuato andrebbe di fatto perduto.

Si ritiene che alla fine di un terzo anno di serio finanziamento (quantificabile in una cifra compresa fra i 3 ed i 4 miliardi) si potrà passare dalla fase di "chiamata a raccolta" delle UO ad azioni più mirate, individuate anche sulla base dei risultati raggiunti dalle migliori UO, e che consentano di tenere vivi almeno fino al duemila i più importanti obiettivi nell'eliminazione o, perlomeno, nel controllo della TBC nel nostro paese, che sono:

- a) controllare le multiresistenze ed incoraggiare le ricerche su nuovi farmaci antitubercolari;
- b) assicurare una diagnosi tempestiva, sensibile e specifica, con metodi più precisi e rapidi di quelli tradizionali;
- c) elaborare protocolli di intervento e controllo epidemiologico della TBC in speciali gruppi a rischio;
- d) assicurare la massima adesione del paziente agli schemi terapeutici, anche dietro opportuna semplificazione degli stessi;

e) prevenire la malattia (e/o l'infezione) con un vaccino più efficace dell'attuale.

Almeno alcune di queste azioni potranno essere perseguite, con limitato impegno finanziario, nel biennio 1999-2000 attraverso un'adeguata selezione delle UO del PNT e una loro forte interazione con i gruppi di ricerca formati in Istituto. Il progetto, nel suo complesso, ha ricevuto finora un forte riconoscimento internazionale. Solo ad esempio, la Tabella 5 riporta il giudizio di due eminenti ricercatori e gestori di progetti internazionali sull'argomento. In particolare il Dr. Kochi è il Direttore del Programma globale di controllo della TBC dell'OMS.

Ringraziamenti

Si ringraziano i componenti del Comitato scientifico del PNT (A. Sargentini e G. Benagiano, rispettivamente per il biennio 1996-1997, e per il periodo successivo S. Marsico, L. Ortona, A. Salerno, A. Sebastiani, I. Moro e G. Orefici) per lo straordinario supporto dato a questa iniziativa. In particolare, I. Moro è responsabile della ricerca epidemiologica e del suo coordinamento intramurale, mentre G. Orefici è responsabile del Centro per le multiresistenze e delle attività di consulenza microbiologica intramurale.

I più caldi ringraziamenti vanno anche al personale della Segreteria del Laboratorio di Batteriologia e micologia medica per il grande aiuto fornito al Responsabile scientifico.

Bibliografia

1) Cassone, A. 1996. Progetto nazionale Tubercolosi. In: *Lotta contro la TBC e le malattie polmonari*. 33° Congresso della Federazione Italiana contro la Tubercolosi e le Malattie Polmonari Sociali. Roma, 9-12 ottobre 1996.

2) Cassone, A. 1997. *Primo progetto di ricerca Tubercolosi. Progress report*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN; 97/1). 157 p.

Tabella 5 - Alcuni giudizi di esperti internazionali sul progetto nazionale Tubercolosi

Prof. Y. Ivany, Medical Research Council, Londra (UK):
"The initiative of the Istituto Superiore di Sanità for TB research has impressive scientific merits. No other European country has a research program on TB of such an extensive and qualified participation"

Dr. A. Kochi, Director of the WHO Global TB Programme:
"It's a great initiative"

Rapporti ISTISAN

A cura del Servizio per le attività editoriali

97/33

La mortalità in Italia nel 1993

R. Capocaccia, G. Farchi, S. Barcherini, A. Verdecchia,
S. Mariotti, R. Scipione, G. Feola e G. Cariani
1997, ii, 60 p.

Viene presentata una serie di tabelle analitiche relative alla mortalità in Italia nell'anno 1993. Vengono riportati: i tassi specifici per età e per sesso relativi a tutta l'Italia, per 45 cause di morte; il tasso nazionale standardizzato alla popolazione del 1971; i tassi standardizzati di ciascuna regione e delle tre ripartizioni geografiche: nord, centro, sud/isole. Il rapporto fa parte di una serie che descrive, con metodologia invariata, la mortalità a partire dal 1970.

97/34

**Indagine CAP (Conoscenza, Attitudine, Pratica)
sulla pianificazione familiare a Chieti e Penne nel 1991**

S. Di Santo, S. Donati, M.E. Grandolfo e E. Medda
1997, 50 p.

Nel 1991 è stata realizzata un'indagine CAP sulla fisiologia della riproduzione a conclusione di un corso di aggiornamento per il personale dei consultori familiari delle USL di Chieti e di Penne. Il corso ha trattato i principi e i metodi dei programmi di prevenzione di pertinenza consultoriale, ed essendo le metodologie isomorfe a quelle delle indagini campionarie, l'esito dell'indagine è stato considerato come valutazione dell'attività svolta nel corso. Tale indagine ha considerato come popolazione bersaglio tutte le donne che hanno partorito nelle due USL in un definito periodo di tempo. L'elevato tasso di rispondenza (90,7%) è il dato più rilevante a testimonianza della qualità del lavoro svolto. I risultati più importanti riguardano il desiderio di fecondità (pari a 2 figli), risultato la metà rispetto alla fecondità realizzata dalle madri delle intervistate. Il livello di conoscenza della fisiologia della riproduzione e dei metodi per la procreazione responsabile è apparso scarso. Come era prevedibile, l'istruzione è un fattore determinante per la conoscenza. Il consultorio familiare non viene individuato in modo soddisfacente come presidio importante per le problematiche riguardanti la salute riproduttiva. L'indagine ha fornito informazioni utili all'identificazione degli obiettivi educativi.

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità e Responsabile scientifico: Giuseppe Benagiano
Direttore responsabile: Vilma Alberani; Redazione: Gabriella Bucossi, Paola De Castro Pietrangeli, Franco Timitilli
Composizione, Stampa e Distribuzione: Patrizia Mochi, Massimo Corbo
Realizzazione in Internet (<http://www.iss.it/pubblicazioni/notiziar.htm>): Marco Ferrari
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
Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma
© Istituto Superiore di Sanità 1998 - Numero chiuso in redazione il XXXXXXXX 1998