

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Linee guida per test genetici

Domenica Taruscio e Giuliano D'Agnolo

Negli ultimi anni, grazie ai progressi delle tecniche di genetica molecolare unitamente agli studi condotti nell'ambito del progetto "Genoma umano", sono stati identificati numerosi geni responsabili di malattia o di aumentata suscettibilità a malattia. Ciò ha portato allo sviluppo di un grande numero di test genetici, molti dei quali già in uso nella pratica clinica, allo scopo di diagnosticare una determinata malattia in un soggetto sintomatico o predire il rischio di malattie ad esordio tardivo in soggetti ancora asintomatici. E' prevedibile che la gamma dei test genetici si allarghi fino a modificare profondamente l'attuale panorama della diagnostica e della clinica.

Questi sviluppi hanno sollevato numerosi problemi di natura etica, legale e sociale, con particolare riferimento alla possibile discriminazione genetica e alla riservatezza dei dati personali. Pertanto, analogamente ad altri paesi (es. USA, UK) (Task force on genetic testing. *Interim principles*. Baltimore, USA, 1995; Holtzman, N.A., Watson, M.S. Promoting safe and effective genetic testing in the United States. *Final report of the Task force on genetic testing*. 1997; Government response to the third report of the House of Commons Select Committee on Science and Technology, 1994-1995 session. January 1996; Harper P.S. What do we mean by genetic testing? *J. Med. Genet.*, **34**: 749-752, 1997), anche in Italia si è assistito ad un vivace

dibattito fra operatori sanitari, ricercatori di base e opinione pubblica circa i potenziali rischi e benefici dei test genetici. Nel 1997 la Presidenza del Consiglio dei Ministri, tramite il Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie e l'Istituto Superiore di Sanità, ha incaricato un Gruppo di esperti* di elaborare linee guida per test genetici. Il documento è stato completato e approvato nel maggio 1998 dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie (Dipartimento per il

coordinamento delle politiche comunitarie - Presidenza del Consiglio dei Ministri).

Obiettivi delle linee guida per test genetici

Lo scopo primario delle linee guida per test genetici è la definizione di alcuni principi generali indirizzati sia all'esecuzione e alla gestione dei test genetici da parte degli operatori sanitari che alla programmazione e pro-

* Gruppo di lavoro per l'elaborazione di "Linee guida per test genetici", Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per il coordinamento delle politiche comunitarie, Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie, Istituto Superiore di Sanità. Presidente del Comitato: L. Santi; Coordinatore del Gruppo di lavoro: G. D'Agnolo; Segreteria del Comitato: M. Micacchi, A. Cifani. Componenti del Gruppo di lavoro: D. Taruscio (Segreteria scientifica), P. Battaglia, B. Brambati, A. Carbonara, S. Carta, M. Cerbo, L. Chieco-Bianchi, F. Dagna Bricarelli, B. Dallapiccola, M. De Marchi, G.B. Ferrara, M. Frontali, G. Guanti, G. Jacopini, G. Mazzotti, G. Romeo, A. Scarpa, V. Silingardi, A. Spagnolo, A.G. Ugazio, L. Varesco

SOMMARIO

Linee guida per test genetici Domenica Taruscio e Giuliano D'Agnolo	1
Contrastare gli effetti dell'epidemia di AIDS nel Nord Uganda. Analisi di sei anni di attività dell'Ospedale Lacor, Gulu (1992-1997) Silvia Declich, Massimo Fabiani, Matthew Lukwiya, Bruno Corrado, Paul Awil Onok, Maria Grazia Dente e Sandro Accorsi	8
Rapporti ISTISAN	9

mozione di questo settore da parte dei responsabili della sanità pubblica.

In particolare, i principi illustrati rappresentano la base per garantire:

- un uso appropriato di test genetici sicuri ed efficaci;

- un'esecuzione di test genetici in laboratori con elevati standard di qualità;

- una gestione dei test genetici che garantisca all'utente una reale autonomia decisionale, un'adeguata assistenza psicologica e sociale e una particolare attenzione ai problemi etici e di riservatezza.

Nel documento sono stati considerati e sviluppati i seguenti punti specifici.

Definizione dei test genetici e loro caratteristiche

Definizione e classificazione dei test genetici

Per test genetico si intende l'analisi a scopo clinico di DNA, RNA, cromosomi, proteine, metaboliti o altri prodotti genici per evidenziare genotipi, mutazioni, fenotipi o cariotipi correlati o meno con patologie ereditabili umane. Questa definizione include gli screening prenatali, neonatali e dei portatori, come pure i test sulle famiglie a rischio.

I test genetici possono essere classificati in base alle loro finalità (es. test diagnostico, prognostico, test per la valutazione della suscettibilità genetica, ecc.) e, pertanto, vengono individuati i campi di applicazione (es. diagnosi e prognosi di malattie ereditarie, predizione del rischio-malattia, identificazione dei portatori sani, identificazione individuale per motivi medico-legali, ecc.). Vengono invece esclusi da tale ambito i test genetici effettuati a solo scopo di ricerca.

Peculiarità dei test genetici rispetto ad altre analisi biomediche

A differenza di altri esami di laboratorio, i test genetici presentano alcune peculiarità che li rendono "unici" tra le indagini cliniche, in quanto i risultati coinvolgono l'identità biologico-personale non solo del singolo ma

anche della sua famiglia di origine e della sua discendenza. I risultati dei test genetici hanno numerose implicazioni sul piano psicologico, sociale e riproduttivo. Il patrimonio genetico rappresenta, infatti, un elemento fondante dell'identità personale e familiare. La decifrazione e la circolazione dell'informazione genetica possono assumere, più di altre informazioni biologiche, aspetti di minaccia e di violazione del sé oltre che esporre a potenziali discriminazioni sociali. Pertanto, devono essere considerati parti integranti di un test genetico la comunicazione con l'utente, l'interpretazione dei risultati e la consulenza sulle loro possibili implicazioni; in particolare, scopo della consulenza genetica è di promuovere l'autonomia decisionale dell'utente. Inoltre, un elemento fondamentale nella regolamentazione dei test genetici è il rispetto della confidenzialità e della riservatezza, dal punto di vista sia del segreto professionale che della normativa vigente sulla "privacy" (Supplemento ordinario alla *Gazzetta ufficiale* n. 5 dell'8 gennaio 1996 e successive integrazioni).

- *Criteri per giudicare l'utilità dei test genetici.* In molte malattie genetiche non vi sono terapie efficaci e risolutive, ma solo cure palliative in grado di alleviare alcune complicanze. In altre malattie vengono sperimentate terapie, la cui efficacia e sicurezza non sono ancora dimostrate. Tuttavia il risultato di un test genetico può comunque influire sulle decisioni riproduttive e sull'eventuale prevenzione della malattia nella successiva generazione, nonché sulla pianificazione familiare, sull'organizzazione della vita del soggetto, sulle decisioni da prendere in tema di lavoro, ecc. L'utilità di un test genetico non va, dunque, valutata solo sulla base delle sue implicazioni mediche, ma anche considerando le ricadute più ampie nella vita dell'utente, il quale dovrà perciò ricevere informazioni complete sul significato delle indagini e avere la possibilità di una autonoma valutazione.

- *Necessità di assicurare standard di qualità dei test genetici.* La qualità dei

dati generati dipende largamente dall'esperienza e professionalità dell'operatore a cui è affidata l'esecuzione del test genetico. Parimenti, l'interpretazione dei dati ottenuti con questo tipo di analisi dipende dalle competenze in materia dell'operatore. In considerazione di ciò e del diverso contesto applicativo in cui le comuni tecniche molecolari utilizzate in un laboratorio di ricerca debbono essere utilizzate in un laboratorio di diagnostica molecolare, il problema del controllo di qualità per i test genetici riveste oggi grande importanza.

- *Importanza della validazione e interpretazione dei risultati.* I test genetici possono predire i rischi di future patologie prima della comparsa dei sintomi clinici; molto raramente però questa predizione raggiunge la certezza. Inoltre, non sempre la predizione di un test genetico può essere avvalorata dal riscontro di segni clinici o strumentali indipendenti. In mancanza di questi segni, una conferma potrà venire solo dalla comparsa della malattia. Infine, poiché i genotipi responsabili di malattia possono essere diversi per tipo e frequenza nelle diverse popolazioni, spesso è necessario considerare il gruppo etnico a cui appartiene il soggetto analizzato sia per decidere l'effettuazione dei test sia per interpretarne i risultati. Queste caratteristiche richiedono particolari cautele e competenze sia nella validazione clinica dei test genetici sia nell'interpretazione dei risultati.

- *Problemi psicologici, sociali ed etici.* I test genetici sono fonte di complessi problemi psicologici, sociali ed etici. I soggetti che hanno ricevuto il risultato di un test genetico possono andare incontro a stress psicologici di vario genere. Frequente è, ad esempio, l'autosvalutazione in caso di risultato sfavorevole in quanto il soggetto si percepisce come "imperfetto" e/o "dannoso" nei confronti della prole. Come conseguenza dei risultati dei test genetici possono, inoltre, verificarsi discriminazioni sociali, difficoltà di inserimento nel lavoro o nella vita di relazione o nell'erogazione di beni o

servizi (ad es. assicurazioni). Inoltre, il risultato di un test genetico può avere implicazioni nella pianificazione familiare. Le coppie con prole a rischio hanno di fronte a sé scelte riproduttive che vanno dalla decisione di correre il rischio di un figlio affetto, alla inibizione generalizzata della riproduzione, alla diagnosi prenatale, all'interruzione di gravidanza, fino alle tecniche di fecondazione medicalmente assistita. Molte di queste opzioni possono essere in contrasto con il credo religioso della coppia o con i suoi principi etici. Infine, i risultati di un test genetico possono rivelare informazioni importanti per la salute futura di parenti i quali potrebbero non voler sapere o far sapere tali informazioni, ponendo così numerosi problemi etici e di riservatezza. Tutte le problematiche di questo tipo richiedono particolari procedure sia nell'offerta di un test genetico che nella comunicazione del risultato. Tali procedure sono generalmente comprese nella consulenza genetica che deve essere parte integrante dei test genetici.

- *Consulenza genetica*. Risale al 1975 la definizione di consulenza genetica (*Ad hoc* Committee on Genetic Counseling. Report to the American Society of Human Genetics. *Am. J. Human Genet.* 27: 240-242, 1975) come "processo di comunicazione che riguarda i problemi umani legati all'insorgenza, o al rischio di ricorrenza, di una patologia genetica in una famiglia". Durante tale processo l'individuo o la famiglia vengono aiutati da una o più figure professionali adeguatamente preparate a: 1) comprendere le informazioni mediche che includono la diagnosi, il probabile decorso della malattia e le forme di assistenza disponibili; 2) valutare il modo in cui l'ereditarietà contribuisce al verificarsi della malattia e il rischio di ricorrenza esistente per taluni familiari; 3) capire tutte le opzioni esistenti nell'affrontare il rischio di malattia; 4) compiere le scelte che essi riterranno più adeguate, tenuto conto sia del rischio che delle aspirazioni dei familiari, e agire coerentemente rispetto alle scelte compiute; 5) realizzare il miglior adattamento possibile alla ma-

lattia del familiare affetto e/o al rischio di ricorrenza della malattia stessa.

Tale definizione, per molti versi ancor oggi valida, pone l'accento sul processo di comunicazione che, proprio per la valenza emotiva dei temi trattati (salute, malattia, procreazione, morte, ecc.) ha una forte connotazione psicologica e deve quindi essere modulato secondo i molteplici significati che questi temi assumono per l'individuo.

La consulenza genetica è altresì il momento di processi decisionali complessi, riguardanti molteplici aspetti legati alla malattia genetica tra i quali particolare rilievo assumono sia le scelte riproduttive in situazione di rischio, sia la scelta di conoscere o meno la propria costituzione genetica e quindi il proprio rischio di malattia. Si tratta di scelte che, per le loro risonanze profonde, non possono essere delegate ad alcuna figura professionale e richiedono la piena autonomia decisionale, come condizione essenziale perché l'esito di tali scelte - quale che sia - venga integrato in modo non distruttivo nel mondo psicologico ed etico dell'individuo o della coppia.

Principi di validazione scientifica dei test genetici

Per illustrare i principi che regolano la validazione scientifica dei test genetici, vanno analizzati gli stadi che portano allo sviluppo di un test.

Lo sviluppo dei test genetici attraversa in generale tre stadi di ricerca:

- Il *primo stadio* riguarda l'identificazione della correlazione tra una determinata alterazione genetica e una data patologia. In questo stadio non vi è alcun utilizzo clinico del test.

- Nel *secondo stadio* si verifica l'accuratezza del test nell'evidenziare l'alterazione genetica (validità analitica) e la malattia (validità clinica).

- Il *terzo stadio* è quello della valutazione dell'utilità clinica del test genetico per l'individuo e per la sua famiglia.

La validità analitica, la validità clinica e l'utilità clinica debbono essere valutate all'interno di protocolli sperimentali soggetti al controllo degli or-

gani di consulenza scientifica del Ministero della Sanità. Le persone coinvolte nella sperimentazione devono essere informate che partecipano ad un'attività di ricerca e devono rilasciare un consenso scritto, nel quale vengono esplicitate le modalità con cui si intende condurre la ricerca e le opzioni disponibili al soggetto nell'ambito del protocollo di ricerca (es. comunicazione o meno dei risultati del test).

L'utilizzazione del test nella pratica clinica è successiva al completamento di questi tre stadi di ricerca. I principi riguardanti il controllo di qualità, la consulenza genetica e la comunicazione dei risultati riguardano in particolare questa fase. Un principio che deve essere sempre considerato sovrano nella decisione di introdurre un dato test genetico nella pratica clinica è la sua effettiva utilità per l'utenza.

Requisiti del laboratorio che intende eseguire test genetici

I laboratori di genetica sono finalizzati a svolgere indagini specifiche (citogenetica, genetica molecolare, biochimica, ecc.) per l'identificazione delle malattie su base genetica e possono essere integrati in organizzazione di tipo dipartimentale. E' indicato che tali laboratori abbiano un bacino di utenza regionale o sovraregionale.

Sono laboratori specialistici riconosciuti a livello legislativo nazionale (prima dal DPCM del 10/2/1984 e poi dal DPR del 14/1/1997) e presenti in tutto il territorio nazionale.

I laboratori di genetica storicamente sono stati denominati sulla base della tipologia delle tecniche usate o della patologia esaminata. Pertanto, oltre al laboratorio di genetica umana o di genetica medica sono riconosciuti i seguenti laboratori: laboratorio di citogenetica, laboratorio di genetica molecolare, laboratorio per le malattie congenite del metabolismo, laboratorio per lo studio delle talassemie o delle emoglobinopatie, laboratorio di immunogenetica o tipizzazione tissutale, laboratorio per gli screening neonatali (definiti dalla legge), ecc.

I laboratori che eseguono i test genetici devono essere assoggettati ad

un programma di accreditamento specifico. Il programma di accreditamento comprende l'istituzione di un organismo nazionale presso il Ministero della Sanità e l'Istituto Superiore di Sanità, i cui compiti siano:

a) definire e aggiornare i requisiti per l'accREDITAMENTO dei laboratori secondo le indicazioni nazionali;

b) stabilire il programma di formazione degli ispettori deputati alla verifica dei requisiti;

c) definire le metodologie e gli standard per la verifica dei laboratori e i protocolli per le visite ispettive finalizzate all'accREDITAMENTO.

I punti principali del programma di accREDITAMENTO dovranno riguardare:

1) *Standard*: sono individuati alcuni standard, ulteriori rispetto a quelli definiti dalla normativa vigente, cui il laboratorio che esegue test genetici deve aderire, con il proposito di garantire l'accuratezza dell'esecuzione di test genetici in base alle metodologie e ai reagenti attualmente a disposizione.

2) *Qualificazione e aggiornamento professionale*: il personale laureato, compreso il direttore, del laboratorio di genetica (medico o biologo dirigente di II livello nelle strutture pubbliche) in cui si eseguono test genetici deve essere specializzato in genetica medica e possedere documentata competenza professionale nelle specifiche attività che riguardano il laboratorio di genetica. Inoltre, il direttore del laboratorio e lo staff tecnico devono partecipare a programmi di aggiornamento professionale continuo.

3) *Controlli interni di qualità*: è necessario istituire una serie di standard di controllo interno per tutte le metodologie impiegate in laboratorio.

4) *Controlli esterni di qualità*: il laboratorio deve partecipare ad almeno un programma di controllo esterno di qualità per ogni categoria di analisi effettuata, riconosciuto a livello nazionale e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

5) *Archiviazione dei dati*: il laboratorio deve allestire un archivio che includa elenchi permanenti contenenti i dati dei soggetti testati per il tempo previsto dalla normativa vigente (DPR 14/1/1997).

6) *Refertazione*: la refertazione deve essere standardizzata e includere sufficienti informazioni in modo da consentire al medico richiedente non-genetista una corretta interpretazione e una corretta modalità di comunicazione dell'esito del test all'utente, o ai suoi genitori nel caso in cui sia minorenne.

7) *Introduzione di nuovi test genetici*: l'introduzione nel laboratorio di nuovi test genetici presuppone che questi siano stati adeguatamente validati sul piano analitico e clinico e che siano disponibili i relativi protocolli di utilizzo.

8) *Interazioni fra laboratorio e clinica*: per un corretto impiego dei test genetici è richiesta una stretta collaborazione tra i clinici, che interagiscono con il soggetto che si sottopone al test, e il laboratorio che lo fornisce. I potenziali errori nel riferire informazioni complete circa il test (ad es., la sua scelta, la predittività, ecc.) sono elementi critici del rapporto di collaborazione fra il laboratorio e il medico richiedente e/o chiunque sia destinato a venire a conoscenza dei risultati del test. Un test genetico richiede, in aggiunta alle informazioni di routine e, qualora ne sia appropriata la domanda, ogni informazione di laboratorio e clinica, compresa l'appartenenza etnica e notizie riguardo alla storia familiare della patologia in questione (albero genealogico completo) e una documentazione scritta che attesti il consenso informato.

Principi generali nella gestione dei test genetici

Particolare attenzione è stata data a:

Consulenza e consenso informato

Sono parti integranti di un test genetico la comunicazione e l'interpretazione dei risultati e la consulenza sulle loro possibili implicazioni.

Le informazioni sul test genetico e sulle sue implicazioni e tutto il processo di consulenza dovranno essere formulati in un linguaggio adeguato al livello di comprensione e di cultura del potenziale utente.

Atteggiamento direttivo o non direttivo nelle attività di consulenza genetica

Come principio generale debbono essere evitate azioni coercitive o valutazioni che influenzino la decisione del potenziale utente riguardo al test.

Vi sono tuttavia alcune specifiche situazioni nelle quali coloro che forniscono la consulenza possono esplicitare le loro preferenze e assumere quindi un atteggiamento direttivo; anche in tali casi le ragioni di un atteggiamento direttivo vanno però spiegate in maniera chiara agli utenti (es. screening neonatali con validità scientifica e utilità clinica ben dimostrate, quali quelli per la fenilchetonuria e l'ipotiroidismo congenito).

Comunicazione del risultato

Chi si sottopone al test dovrà essere informato sulle modalità con le quali verrà comunicato il risultato prima che il test venga eseguito. Chi gestisce il test avrà l'obbligo di comunicare al soggetto sia un risultato negativo che positivo.

Chiunque si sottoponga ad un test, dopo consenso informato, dovrà essere lasciato libero di non conoscerne il risultato, anche se il test è già stato eseguito.

Confidenzialità e riservatezza

L'accesso al risultato di un test genetico dovrà essere consentito solo a chi sia stato esplicitamente indicato dall'utente per iscritto al momento del consenso informato o successivamente. In nessun caso il risultato deve essere comunicato a terze persone, siano essi familiari, datori di lavoro, compagnie di assicurazione, o altri enti, senza il consenso scritto del soggetto in questione.

Coloro che sono coinvolti nella gestione di un test genetico in tutte le sue fasi, compreso il personale di laboratorio che lo esegue, sono tenuti al segreto professionale e al rispetto sulla normativa vigente sulla "privacy" (v. sopra).

Conflitto di interessi

Dovrà essere adottata grande cautela da chi gestisce la fase consultoriale che precede il test nell'individuare si-

tuazioni di conflitto tra la decisione di una persona a sottoporsi ad un test genetico che potrà rivelare l'elevato rischio di malattia anche in un familiare, e la sua volontà di non sapere, o di non far sapere, tale informazione. Nel caso che si verifichi una situazione del genere, deve essere fatto ogni possibile tentativo di comporre il conflitto fra le due diverse posizioni. Se ciò risultasse impossibile, il prevalere di una decisione sull'altra dovrà essere valutato nel singolo caso, tenendo conto della gravità delle conseguenze prevedibili.

Accesso ai test

I test genetici scientificamente validati e di provata utilità clinica dovranno essere accessibili a tutti coloro per i quali vi è una indicazione, indipendentemente dalla possibilità di sostenerne le spese e dalla copertura assicurativa.

Formazione degli operatori ed educazione sanitaria della popolazione

Gli operatori coinvolti nell'offerta e nella gestione di un test genetico devono conoscere in modo esauriente le caratteristiche del test, i criteri di eleggibilità dei potenziali utenti, i benefici e i rischi nonché le implicazioni non mediche che possono derivare dal suo risultato. Essi sono responsabili di eventuali carenze o scorrettezze nella gestione del test.

E' inoltre fortemente auspicabile che vengano promosse iniziative atte a diffondere nella popolazione la conoscenza degli elementi essenziali dei test genetici.

Problemi specifici

Oltre ai principi generali, le linee guida affrontano alcuni temi specifici meritevoli di un approfondimento più dettagliato. Questi temi comprendono:

a) Test genetici nella diagnosi prenatale. - La diagnosi prenatale è un complesso di indagini strumentali e di laboratorio finalizzate al monitoraggio dello stato di salute del concepito durante tutto l'arco della gravidanza e pertanto permette l'individuazione di

definite patologie, siano esse su base ereditaria, infettiva, iatrogena o ambientale.

La diagnosi prenatale si può porre in due gruppi di situazioni di rischio:

1) gravidanze in cui il rischio procreativo è prevedibile "a priori", ad esempio: età materna avanzata; genitore portatore eterozigote di anomalie cromosomiche strutturali; genitori portatori di mutazioni geniche;

2) gravidanze in cui il rischio di feto affetto si evidenzia durante la gravidanza; ne sono esempi: malformazioni evidenziate all'ecografia; aumentato rischio che il feto sia affetto da sindrome di Down o altra anomalia cromosomica sulla base di screening biochimici; malattie infettive materne insorte in gravidanza.

Nel contesto delle linee guida si è ritenuto opportuno affrontare sinteticamente le problematiche e le peculiarità della diagnostica prenatale in quanto i test genetici possono essere impiegati per identificare alcune patologie genetiche di cui può essere colpito il concepito.

b) Test genetici nella diagnosi tumorale. - Per la stesura delle linee guida nella diagnosi tumorale è stato utilizzato come base di lavoro il documento già elaborato dalla Commissione oncologica nazionale.

La possibilità di utilizzare test genetici per la valutazione del rischio di cancro e per la gestione clinica dei malati di cancro impone alcune riflessioni.

Il cancro deve essere considerato una malattia multifattoriale (legata, cioè, a più fattori di tipo diverso, genetici e ambientali). Ciò significa che un'alterazione di tipo ereditario in un gene associato al cancro rappresenta uno dei potenziali fattori implicati nello sviluppo della malattia in una data persona. Pertanto, anche se indubbiamente l'informazione derivante dai test genetici porta in molte circostanze ad una migliore valutazione del rischio, è necessaria molta cautela nel trasferire le conoscenze genetiche riguardanti la suscettibilità al tumore alla diagnosi e al trattamento clinico.

Allo stato attuale delle conoscenze, una percentuale molto bassa di tumori

può essere ricondotta alla presenza di singoli fattori ereditari. Essa comprende i casi di cancro insorti in soggetti appartenenti a famiglie in cui viene diagnostica la presenza di fenotipi tumorali secondo le modalità proprie delle malattie da singolo difetto genetico. Essa non va confusa con la percentuale (molto più ampia) di soggetti con tumore in cui si osserva una storia familiare oncologica positiva, essendo questa non necessariamente legata a singoli fattori ereditari.

La determinazione del rischio genetico di cancro deve sempre avvenire nell'ambito di una consulenza genetica i cui elementi principali sono la ricostruzione della storia familiare, la valutazione di quest'ultima alla luce delle conoscenze attuali e una corretta comunicazione, al paziente e/o ai suoi familiari, delle informazioni relative alle varie opzioni disponibili (diagnostiche, terapeutiche e di prevenzione).

L'offerta di test genetici deve essere proposta solo da laboratori altamente qualificati; è auspicabile che tali laboratori attuino programmi di collaborazione e siano tra loro collegati in rete.

Le linee guida individuano tre situazioni nell'ambito delle quali può avvenire l'offerta a pazienti affetti e loro famigliari asintomatici di test genetici volti ad individuare una predisposizione ereditaria allo sviluppo di neoplasie: 1) consulenza genetica per sindromi ereditarie note predisponenti al cancro; 2) programmi di ricerca genetica e clinica approvati da istituzioni e organizzazioni nazionali e/o internazionali; 3) eventuali programmi di screening che in futuro dovessero rivelarsi vantaggiosi sul piano del rapporto tra costi e benefici.

c) Test genetici nelle malattie rare. - Nelle malattie rare, la bassa frequenza dei casi attesi comporta che la domanda dell'utenza possa non costituire una spinta sufficiente per un adeguato sviluppo e validazione di test genetici e/o la costituzione di centri di riferimento per la diagnosi, almeno a livello regionale. Inoltre, la validazione è resa più difficile proprio dalle difficoltà di osservare casistiche di dimensioni adeguate.

guate. A questo è spesso conseguente un ritardo nella diagnosi, anche qualora esistano test diagnostici, in quanto vi è inadeguata e disomogenea diffusione dell'informazione, ad esempio la base di dati può essere ridondante per alcune malattie ed assente per altre. Inoltre, l'informazione disponibile per i pazienti e le famiglie può essere scarsa o addirittura assente. La situazione attuale richiede che le risorse presenti vengano utilizzate in maniera coordinata evitando duplicazioni, individuando eventuali aree (patologie o gruppi di patologie) non coperte e conseguentemente programmando lo sviluppo delle competenze mancanti.

Conclusioni

Per un'azione di governo coerente con queste linee guida, il Gruppo di lavoro ha ritenuto utile formulare le seguenti raccomandazioni:

a) Introduzione dei test genetici nella pratica clinica ivi compresa la commercializzazione di kit diagnostici. - Il Ministero della Sanità dovrà attivare procedure per la valutazione e il riconoscimento ufficiale dei test genetici utilizzabili nella pratica clinica.

La validazione di tali test dovrà essere basata su protocolli approvati dagli organi di consulenza scientifica del Ministero della Sanità (Istituto Superiore di Sanità e Consiglio Superiore di Sanità) che dovranno valutare sia richieste di singoli laboratori che intendono passare dall'uso di un test genetico "solo per la ricerca" ad un impiego nella pratica clinica, sia richieste di ditte relative alla commercializzazione di kit diagnostici per test genetici.

Devono essere individuati i laboratori di riferimento per la validazione analitica.

Solo i test valutati e approvati secondo tali procedure potranno essere eseguiti al di fuori di protocolli di ricerca o con oneri finanziari a carico degli utenti o dell'SSN.

Deve essere compilata e periodicamente aggiornata una lista dei test genetici validati e di provata utilità clinica, che devono essere accessibili a tutti coloro per i quali vi è indicazione.

Per i test genetici già in uso nei laboratori nazionali, si dovrà prevedere di effettuarne una ricognizione completa e una valutazione attraverso la documentazione relativa e/o la letteratura internazionale.

E' prevedibile che in futuro le ditte che commercializzano kit per test genetici esercitino pressioni per la vendita di alcuni di essi direttamente al pubblico. In una condizione, quale quella attuale, in cui non si sono ancora sufficientemente diffuse né una cultura genetica di base né, tantomeno, la consapevolezza di tutte le implicazioni psicosociali dei test genetici, si ritiene che la commercializzazione diretta al pubblico di kit per test genetici debba essere esplicitamente vietata dal Ministero della Sanità per impedirne usi scorretti o abusi, come l'effettuazione su individui non consenzienti.

b) Caratteristiche dei laboratori autorizzati all'esecuzione dei test genetici.

- I laboratori che eseguono test genetici dovrebbero essere assoggettati ad uno specifico programma di accreditamento secondo quanto previsto dalle linee guida.

A tale scopo dovrebbero essere approntate le procedure per l'ispezione dei laboratori che eseguono test genetici e il relativo accreditamento. Si dovrà, tra l'altro, organizzare un programma di ispezioni dei laboratori che effettuano test genetici da parte di ispettori appositamente formati dall'Istituto Superiore di Sanità.

L'attività dei laboratori in cui si eseguono test genetici deve essere programmata o sviluppata in base ai bacini d'utenza secondo le indicazioni nazionali.

Deve essere assicurato il coordinamento tra i diversi laboratori abilitati dall'autorità sanitaria ad applicare i vari test, sulla base della provata competenza e qualificazione scientifica e tecnica degli operatori e dell'esistenza di strutture adeguate. Deve essere promossa l'organizzazione di centri specializzati per la diagnosi di gruppi di patologie o di singole malattie genetiche.

c) Formazione del personale sanitario coinvolto nella gestione dei test ge-

netici. - Nella prospettiva futura della più ampia diffusione tra gli operatori sanitari, medici e paramedici delle competenze necessarie alla offerta e gestione dei test genetici, è indispensabile che i fondamenti della genetica medica, con particolare riferimento ai test genetici, siano integrati in corsi fondamentali delle facoltà mediche, nei corsi di lauree in biologia, nei dipartimenti universitari per scienze infermieristiche, in tutte le scuole di specializzazione medica; inoltre dovrebbero essere previsti corsi post-specializzazione (ad esempio tipo Master). Dovranno anche essere previsti corsi di aggiornamento periodico sui test genetici, trattandosi di un settore in continua evoluzione. Dovrà essere fatto ogni sforzo perché l'aggiornamento raggiunga anche gli operatori sanitari di primo livello o di base, poiché a loro compete il ruolo più importante nell'indirizzare l'utente in ambito sanitario. Dovranno infine essere istituiti corsi parauniversitari (o diplomi) per la formazione di consulenti genetisti non medici, esperti nella gestione dei problemi psicologici, sociali ed etici connessi con i test genetici, sul modello di quanto già avviene in altri paesi.

Andranno analogamente elaborate procedure di consulenza genetica e di consenso informato, differenziate per tipo di patologia, che riassumono, specificandole, le informazioni comunicate all'utente. Per garantire una corretta integrazione dei test genetici nella pratica medica, le autorità sanitarie nazionali, in collaborazione con le associazioni dei medici e dei genetisti e con le associazioni rivolte alla lotta contro le malattie genetiche, dovranno elaborare e diffondere protocolli di comportamento a seconda del tipo di malattia, del tipo di test e del tipo di uso che ne viene fatto, in modo da coprire tutto lo spettro delle problematiche connesse con i test genetici, dai criteri di eleggibilità degli utenti, al livello di consulenza pre- e post-test più appropriato, al tipo di informazioni su rischi, benefici e implicazioni non mediche da fornire all'utente.

d) Organizzazione dei servizi sanitari interessati. - Tenuto conto del rapi-

do aumento delle conoscenze di genetica molecolare e della complessità delle problematiche cliniche ed etico-sociali da esse suscitate, è opportuno individuare centri di riferimento interdisciplinari per la consulenza genetica. Tali centri si possono configurare come unità funzionali composte da genetisti medici, genetisti biologi, biologi molecolari, psicologi e medici specialisti che, mediante un lavoro di équipe, siano in grado di assicurare una adeguata integrazione nella pratica clinica delle nuove conoscenze scientifiche via via disponibili. Data la complessità delle problematiche cliniche ed etico-sociali è opportuno che tali centri si realizzino in istituzioni (istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, dipartimenti universitari ed ospedalieri) attive sul piano della ricerca nel campo della genetica medica.

Nella programmazione delle risorse (professionali e tecniche) necessarie per soddisfare le necessità della popolazione, le autorità sanitarie dovranno procedere ad un censimento delle unità pubbliche e private presenti sul territorio nazionale che già offrono e gestiscono test genetici, nonché alla valutazione della loro attività in termini di competenza (nella esecuzione dei test genetici, nell'interpretazione dei risultati, nella gestione della fase consultoriale, ecc.).

Nella programmazione nazionale e regionale i centri di riferimento possono avere sia funzioni di gestione diretta dei test sia funzione di addestramento del personale di altre strutture.

Le linee guida illustrano esempi di proposte di programmazione sanitaria per l'uso di test genetici presentata da alcune regioni (Emilia-Romagna, Liguria) nell'ambito del Workshop "Diagnosi precoce di malattie genetiche e della suscettibilità ereditaria allo sviluppo di neoplasie: proposte per una programmazione sanitaria", organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità, 18-19 dicembre 1997 (Responsabile scientifico: D. Taruscio).

e) Educazione sanitaria della popolazione. - Deve essere promossa l'educazione sanitaria della popolazione italiana relativamente alla genetica e ai

test genetici. Particolare importanza deve essere data alla collaborazione fra i servizi sanitari, le associazioni scientifiche e le associazioni dei pazienti e delle famiglie.

Molti dei nuovi sviluppi applicativi della medicina, e in particolare quelli relativi alla genetica umana, pongono ai potenziali utenti problemi decisionali complessi che richiedono una piena conoscenza e consapevolezza dei rischi, dei benefici e delle implicazioni non mediche delle diverse opzioni esistenti. Talora le barriere culturali rendono difficile al potenziale utente la reale comprensione delle informazioni ricevute nel corso della fase consultoriale, anche la più accurata. Per una corretta gestione dei test genetici, oltre che per un reale esercizio dell'autonomia decisionale dell'utente nel campo della salute, si rende necessario accrescere il livello delle conoscenze medico-scientifiche e genetiche di base della popolazione generale. Perciò è auspicabile che alcuni principi base della genetica vengano inclusi nei programmi della scuola dell'obbligo, e che vengano promossi programmi di educazione sanitaria che aiutino la popolazione ad orientarsi e a difendersi dalla giungla di informazioni non corrette che prolifera in questo settore. Tali programmi, che potranno servirsi dei mezzi di comunicazione di massa e della diffusione di materiale divulgativo, dovranno essere sottoposti ad una attenta valutazione relativamente alla loro reale efficacia. Bisogna infine considerare che la crescente presenza di immigrati nel nostro paese riverbera i suoi effetti anche in campo sanitario. Il medico si trova a confronto non solo con patologie per lui nuove ma anche, e soprattutto, con modi profondamente diversi di intendere la salute e le malattie. E' perciò necessario avviare programmi transculturali che offrano strumenti di conoscenza delle diverse comunità etniche presenti nel nostro paese e che consentano di formare operatori socio-sanitari sensibili alle diversità etno-culturali.

L'incremento degli appartenenti alle varie minoranze etniche tra i partecipanti ai corsi per operatori (infermieri, consulenti, ecc.) potrebbe faci-

litare la traduzione dell'intervento sanitario e, più specificamente, la consulenza genetica in modi e termini fruibili da un'utenza con appartenenze culturali, religiose e sociali molto diverse. Occorre infatti prepararsi per tempo ad una società che, a differenza del passato, si va rapidamente facendo, linguisticamente e culturalmente, più complessa.

f) Accessibilità ai test genetici. - È essenziale, a fronte di una adeguata educazione della popolazione, garantire l'accesso ai test genetici e alle successive fasi di follow-up a tutti gli aventi diritto.

Tuttavia, i finanziamenti pubblici dovrebbero essere limitati a test dei quali sia stato dimostrato un favorevole rapporto tra benefici, danni/rischi e costi.

g) Regolamentazione della pubblicità dei test genetici. - La pubblicità a mezzo stampa o in qualsiasi forma di test genetici e di reagenti connessi alla loro esecuzione, assoggettati ad autorizzazione, andrebbe regolamentata analogamente a quella per farmaci (cfr. art. 201 RD 27 luglio 1934 n. 1265, DM 19 marzo 1980 e successive modifiche ed integrazioni). La pubblicità non deve prevedere asserzioni non veritiere, ingannevoli, imprecise o non controllabili, e non deve comunque arrecare pregiudizio alla sanità pubblica, né indurre una pressione sociale che vada ad inficiare l'autonomia decisionale del soggetto (ingenerando ad es. false aspettative nella popolazione o una domanda inappropriata di prestazioni).

h) Pianificazione a livello nazionale delle risorse destinate alle patologie rare. - Per le patologie rare è necessaria una pianificazione a livello nazionale che razionalizzi l'offerta di consulenza genetica e di diagnostica, individuando modalità di coordinamento fra le diverse realtà operanti sul territorio.

Il documento completo "Linee guida per test genetici" è reperibile sul sito Internet dell'Istituto Superiore di Sanità: <http://www.iss.it> (selezionare *Pubblicazioni e documenti tecnici* e successivamente *Linee guida*).

Contrastare gli effetti dell'epidemia di AIDS nel nord Uganda. Analisi di sei anni d'attività dell'ospedale Lacor, Gulu (1992-1997)

*Silvia Declich, Massimo Fabiani, Matthew Lukwiya, Bruno Corrado, Paul Awil Onek,
Maria Grazia Dente e Sandro Accorsi*

LUganda, uno dei paesi maggiormente colpiti dall'epidemia di AIDS, sta affrontando la doppia sfida di contrastare l'impatto sui servizi sanitari e sulla società di un'alta prevalenza dell'HIV e di realizzare interventi efficaci per ridurre l'incidenza dell'infezione.

Sebbene l'impatto dell'HIV/AIDS sulla salute e sul sistema sanitario sia una questione cruciale, c'è una carenza d'informazioni circa le dimensioni, le caratteristiche e l'andamento di questo fenomeno. Questa carenza è particolarmente rilevante nel nord dell'Uganda, dove il sistema di sorveglianza dell'HIV è inadeguato e i casi di AIDS sono ampiamente sottonotificati anche a causa del protrarsi del conflitto civile, che ha anche prodotto spostamenti di popolazione e sconvolgimenti sociali.

Lo studio, condotto nel Distretto di Gulu, si basa principalmente sui dati concernenti i ricoveri ospedalieri, raccolti di routine nel periodo 1992-1997 dall'Ospedale Lacor sito a Gulu nel nord Uganda, e sulla sierosorveglianza dell'HIV tra le donne in gravidanza visitate presso la Clinica prenatale dell'ospedale tra il 1993 e il 1997. Ulteriori informazioni derivano da uno studio trasversale sulla prevalenza HIV, realizzato nel 1997 tra i ricoverati dell'ospedale, e da uno studio longitudinale di quattro anni sull'incidenza e la prevalenza dell'HIV, condotto in una coorte di studenti delle scuole superiori della Municipalità di Gulu. Tali studi sono stati eseguiti nel quadro del progetto di ricerca realizzato dall'Istituto Superiore di Sanità in Uganda.

Gli obiettivi principali dello studio sono stati quelli di descrivere i cambiamenti nel profilo delle ammissioni ospedaliere negli ultimi sei anni, di stimare il carico dell'HIV/AIDS sui servizi dell'ospedale, di valutare la per-

formance dell'ospedale nel contrastare l'epidemia di AIDS e di studiare la prevalenza e l'andamento dell'infezione da HIV in gruppi di popolazione, allo scopo di suggerire interventi di sanità pubblica efficaci ed economicamente competitivi e sostenibili.

L'analisi retrospettiva dei dati di dimissione riguardanti oltre 70 000 pazienti ricoverati presso l'Ospedale Lacor nel periodo 1992-1997 mostra un andamento in crescita nel numero di ammissioni (da 8729 nel 1990 a 15 377 nel 1997). Risulta peraltro chiaro che esiste una stabilità, o perfino una diminuzione, dei casi di TBC e AIDS, mentre è evidente un aumento delle malattie infettive non connesse all'HIV, specialmente pediatriche, e dei traumi da guerra. Nel periodo in esame non si è quindi registrato un aumento dell'utilizzazione dei servizi da parte di pazienti affetti da HIV e AIDS a discapito di altre patologie. Questo viene confermato dai risultati dell'indagine condotta tra 346 pazienti ospedalizzati nel Reparto di medicina nel 1997: la prevalenza di HIV, pari al 46%, risulta ben inferiore ai dati medi nazionali. A questo hanno probabilmente contribuito gli interventi di sanità pubblica condotti dall'ospedale, nel quadro del Progetto "Uganda - Appoggio al Programma nazionale di lotta all'AIDS" finanziato dalla cooperazione italiana e realizzato dall'Istituto Superiore di Sanità, comprendenti counselling e diagnosi dell'HIV, trattamento ambulatoriale delle patologie opportunistiche, attività di educazione sanitaria e di prevenzione dell'infezione e servizi di supporto alle famiglie con pazienti affetti da AIDS.

La mortalità riscontrata nel medesimo periodo presso l'Ospedale Lacor risulta pari al 9% del totale delle ammissioni. La distribuzione delle cause di morte rispecchia il quadro della

morbosità: malnutrizione infantile e malaria incidono per circa un quarto delle 6343 morti avvenute nel periodo 1992-1997.

La sorveglianza epidemiologica di circa 9500 donne in gravidanza visitate presso la Clinica prenatale dell'ospedale ha rilevato una diminuzione della prevalenza dell'HIV dal 27,1% nel 1993 al 16,3% nel 1997. Questo andamento, particolarmente accentuato nei gruppi di età più giovani, è stato osservato anche in altri siti sentinella per le donne in gravidanza in Uganda durante il medesimo periodo. Risultati paragonabili provengono da un diverso gruppo di popolazione seguito per quattro anni: una coorte di circa 2300 studenti delle scuole secondarie della Municipalità di Gulu che mostra una diminuzione della prevalenza dell'HIV dal 2% nel 1994 allo 0,7% nel 1997. Questi dati sono compatibili con una stabilizzazione o diminuzione della prevalenza dell'HIV tipica di una fase matura dell'epidemia, sebbene la riduzione della prevalenza osservata nelle classi di età più giovani potrebbe indicare una reale diminuzione dell'incidenza, conseguente, almeno in parte, agli sforzi realizzati per la prevenzione della trasmissione dell'infezione. Tali ipotesi potranno, comunque, trovare conferme solo proseguendo la sorveglianza epidemiologica e gli studi di incidenza.

In conclusione, l'AIDS e le patologie connesse all'HIV hanno avuto un importante impatto sul profilo sanitario della popolazione residente nel Distretto di Gulu, producendo un onere pesante, ma stabile, per l'Ospedale Lacor. Inoltre, il conflitto civile e la successiva disarticolazione del sistema di riferimento sanitario e lo spostamento di popolazione, in aggiunta agli effetti indiretti prodotti dall'epidemia di AIDS, hanno costituito un'ulteriore

pressione sui servizi dell'ospedale. Nonostante questa situazione di emergenza, l'Ospedale Lacor è stato in grado di contrastare l'aumento della domanda sanitaria sfruttando al massimo le limitate risorse disponibili, con l'aumento della sua efficienza e l'attuazione di modalità economicamente efficaci di fornire assistenza sanitaria. Negli ultimi anni, infatti, si registra una crescita del tasso di occupazione dei letti (da 118% nel 1993 a 131% nel 1997) accompagnata, peraltro, da una diminuzione della durata media di degenza (da 17 giorni nel 1993 a 14 nel 1997) e da un aumento del tasso di "turnover"

dei letti (da una media di 25 ammissioni per letto nel 1993 a 34 nel 1997).

In questo, come in altri contesti simili, la ricerca sui servizi sanitari e l'epidemiologia applicata giocano un ruolo essenziale; consentono infatti di utilizzare i dati raccolti da sistemi informativi di routine, di condurre studi basati su differenti metodologie e di confrontarne i risultati ottenuti, di integrare le varie fonti di dati disponibili, fornendo un insostituibile supporto per la pianificazione degli interventi di sanità pubblica e la gestione dei servizi anche con limitate risorse disponibili.

Dati più dettagliati sul fenomeno dell'AIDS in Uganda sono contenuti nel Rapporto ISTISAN 98/18

Hanno collaborato: Antonio Aloï, Claudio Blè, Piero Corti, Augusto Cosulich, Paola Grivel, Albino Amet Onyut, Alessia Ranghiasi, Patrizia Tancredi, Ali Hasman, Proscovia Dorothy Akello, Florence Atim e Jacob Ouma

*Per ulteriori informazioni, rivolgersi a: Silvia Declich - Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
Tel: 06-49387217; Fax: 06-49387216;
E-mail: Silvia@iss.it*

Rapporti ISTISAN

A cura del Servizio per le attività editoriali

98/10

Guida per il riconoscimento e il controllo dei Simuliidi che attaccano il bestiame e l'uomo in Italia

Roberto Romi, Laura Mancini, Marco Di Luca e Leo Rivosecchi
1998, 75 p.

Si riportano informazioni su tassonomia e biologia delle specie di Simuliidi (Diptera: Simuliidae) che in Italia attaccano l'uomo e il bestiame. L'attacco massivo avviene inaspettatamente e può causare morie di bestiame e danni alla produzione agricola per l'insopportabile molestia arrecata all'uomo. Per la diagnosi di queste specie vengono fornite due chiavi analitiche: una per le femmine raccolte su uomo e bestiame e l'altra per le pupe provenienti dai focolai larvali. Seguono note sul controllo chimico e biologico delle medesime specie.

98/11

Microinquinanti organici e inorganici in specie marine eduli del Mare Adriatico: livelli di presenza e stima dell'assunzione potenziale da parte dell'uomo

Francesco Cubadda, Paolo Stacchini e Massimo Baldini
1998, 99 p.

Si propone di fare il punto sullo stato dell'arte in materia di contaminazione chimica delle specie marine eduli e di assunzione di contaminanti da parte dell'uomo mediante tali alimenti nell'area adriatica. A tal fine sono stati presi in esame la letteratura scientifica concernente i livelli di presenza di contaminanti inorganici (cadmio, cromo, mercurio, piombo) e organici (pesticidi, policlorobifenili, diossine, idrocarburi policiclici aromatici), nonché gli studi relativi al problema del rischio sanitario associato al consumo di prodotti della pesca nel Mare Adriatico. Nel caso dei contaminanti per i quali esiste una sufficiente base di dati si è proceduto ad una stima dell'assunzione media potenziale calcolata mediante la correlazione dei livelli di presenza negli organismi marini con dati di consumo alimentare. In base ai risultati ottenuti non è stato evidenziato un rischio associato al consumo di prodotti ittici provenienti dal Mare Adriatico per il consumatore "medio". Resta tuttavia indispensabile procedere ad una attenta analisi del possibile rischio a cui sono esposte particolari fasce di popolazione, soprattutto i forti consumatori di prodotti ittici locali. A tal fine è necessario disporre di ulteriori dati sui livelli di contaminanti nei principali prodotti della pesca e sui livelli di consumo delle popolazioni residenti lungo la costa adriatica.

VI Corso Medicina veterinaria e inquinamento ambientale

Istituto Superiore di Sanità, Roma,
28 settembre - 2 ottobre 1998

Corso La comunicazione in ambito scientifico

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 5-9 ottobre 1998

Per informazioni su convegni, congressi,
corsi e seminari rivolgersi
alla Segreteria per le attività culturali

Workshop
**Per una normativa
sul radon in Italia**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 15-16 ottobre 1998

VIII Corso
**Package per l'analisi statistica
dei dati. Elementi di base**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 20-23 ottobre 1998

Corso
**Controllo di gestione
nelle aziende sanitarie**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 21-23 ottobre 1998

Workshop

**La contaminazione
microbiologica degli ambienti
idrici e le fonti
di contaminazione:
aspetti igienico-sanitari
e metodologici**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 26-27 ottobre 1998

Per informazioni su convegni, congressi,
corsi e seminari rivolgersi
alla *Segreteria per le attività culturali*

Rapporti ISTISAN

A cura del Servizio per le attività editoriali

rottura allo sforzo di taglio a tensione tramite un dinamometro elettronico. Sono state eseguite osservazioni al microscopio elettronico a scansione (SEM) della struttura del perno e delle interfacce tra perno-adesivo e adesivo-dentina. E' stata già avviata la sperimentazione clinica del perno in fibre di carbonio di cui si descrive un caso clinico e il controllo a 6 mesi.

98/16

Valutazione delle prestazioni meccaniche ad usura di due materiali compositi innovativi

Rossella Bedini, Mirko Andreasi Bassi, Pietro Ioppolo e Riccardo Rossi
1998, 32 p.

E' stata effettuata un'analisi comparativa della resistenza all'abrasione *in vitro* di due materiali compositi di ultima generazione. Le prove sono state condotte utilizzando campioni di tipi cilindrico e un dispositivo sperimentale appositamente realizzato. I risultati sono stati ottenuti calcolando la perdita ponderale di ogni campione alla fine della prova. I valori ottenuti risultano minimi per i campioni di entrambi i materiali. Uno dei due materiali ha fornito prestazioni migliori probabilmente giustificabili dalla diversa composizione del materiale composito e dalla differente modalità di polimerizzazione per esso adottata.

98/17

Risultati della sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB). Protocolli 4, 6, 8, 10

A cura del Gruppo di coordinamento centrale
per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella
1998, 51 p.

Vengono presentati i risultati della sperimentazione del Multitratamento Di Bella (MDB), Decreto legge 17 febbraio 1998 n. 23, relativi ai protocolli per i quali è stata completata l'osservazione. *Protocollo 4*: Pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico non suscettibili a trattamento ormono o chemioterapico; *Protocollo 6*: Pazienti affetti da carcinoma coloretale in fase avanzata; *Protocollo 8*: Pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico facciale e dell'esofago, metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica; *Protocollo 10*: Pazienti affetti da neoplasia solida in fase critica molto avanzata. Nell'insieme dei 134 pazienti inseriti nei quattro protocolli in studio, il Multitratamento Di Bella non ha presentato alcuna attività antitumorale: al momento della rivalutazione delle condizioni di malattia in nessun paziente si è osservato un miglioramento obiettivo, né completo né parziale della patologia tumorale. Il 75% ha presentato invece una progressione di malattia o è deceduto; dei restanti pazienti, il 13% si è ritirato volontariamente o a seguito della tossicità del trattamento e il 9% non ha mostrato cambiamenti nello stato di malattia. Il 49% dei pazienti ha sofferto una reazione avversa imputabile all'assunzione dei farmaci e, in conseguenza della reazione, il 17% dei soggetti ha dovuto sospendere, temporaneamente o definitivamente, il trattamento MDB. Tutte le attività della sperimentazione sono state svolte in accordo con i requisiti internazionali di Buona pratica clinica (GCP) e sottoposte a verifica da parte dell'Istituto Superiore di Sanità.

