

sommario

- I SEZIONE:
MALATTIE INFETTIVE E VACCINI
- 6 Bollettino delle malattie infettive e delle vaccinazioni
- 7 Dal 1 gennaio 2009 l'Istituto Superiore di Sanità manda in pensione il SIMI!
- 9 La situazione igienica dei mitili in Puglia, 1987-2007
- 13 Indagine sieropidemiologica sullo stato immunitario per poliovirus in bambini e adolescenti, in Puglia
- 18 Lo stato vaccinale dei bambini africani ospiti nel campo profughi di Bari-Palese
- 21 Micotossine e contaminazione degli alimenti per l'uomo e per gli animali: normativa e limiti di legge
- 30 Le attività del Centro di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni di Bari
- II SEZIONE:
MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE
- 39 A scuola con la merenda della salute. Laboratorio di "educazione al gusto" rivolto agli alunni della scuola primaria nella provincia di Taranto
- III SEZIONE:
QUALITÀ ED ORGANIZZAZIONE SANITARIA
- 45 Comorbidità croniche e popolazione anziana: un modello di esplorazione dei Data Base Amministrativi regionali
- IV SEZIONE:
SALUTE MATERNO-INFANTILE
- 49 Analisi della prevalenza dei Tagli Cesarei attraverso i Certificati di Assistenza al Parto

LEGAME
TRA
IGIENE CIVILTÀ
E
FORMA DI GOVERNO
DISSERTAZIONE INAUGURALE
CHE PRESENTA
ENRICO CAIROLI
DI PAVIA
ALLA COMMISSIONE ESAMINATRICE
ONDE OTTENERE
la Laurea Dottorale in Medicina e Chirurgia
NELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
Nel Dicembre 1861.
Annesse le Tesi da difendersi.

PAVIA
Tipografia Eredi Bizzoni



GARDASIL®
Vaccino del Papillomavirus Umano
Tipi 6, 11, 16, 18
Ricombinante, adsorbito

Il vaccino contro il cancro del collo dell'utero con 4 tipi di Papillomavirus Umano



**Efficacia dimostrata contro
le patologie genitali causate
dai tipi 6, 11, 16 e 18
di Papillomavirus Umano**

Gardasil® previene

- Cancro del collo dell'utero
- Lesioni precancerose
del collo dell'utero (CIN 2/3)
della vulva (VIN 2/3)
della vagina (VaIN 2/3)
- Lesioni genitali esterne (condilomi acuminati)

Classificazione ai fini della rimborsabilità e regime di fornitura: H/RR

H: vaccino erogato a carico SSN in ambito ospedaliero o strutture assimilabili.

**Il rimborso SSN riguarda esclusivamente la coorte delle ragazze
nel corso del dodicesimo anno di vita
(dal compimento degli 11 anni fino al compimento dei 12 anni)**

RR: vaccino disponibile al pubblico con ricetta medica ripetibile

Prezzo al pubblico: € 171,64

Per un'ampia prevenzione e benefici precoci



sanofi pasteur MSD
i vaccini per la vita

La nuova indicazione terapeutica (ossia prevenzione delle lesioni genitali precancerose della vagina) sebbene autorizzata dall'EMA non è inclusa nell'elenco delle indicazioni rimborsate in fascia H alla coorte delle dodicenni.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene circa:

Proteina²³ LI Tipo 6 di Papillomavirus Umano¹ 20 microgrammi

Proteina²³ LI Tipo 11 di Papillomavirus Umano¹ 40 microgrammi

Proteina²³ LI Tipo 16 di Papillomavirus Umano¹ 40 microgrammi

Proteina²³ LI Tipo 18 di Papillomavirus Umano¹ 20 microgrammi

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

² proteina LI sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia da DNA ricombinante.

³ adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (225 microgrammi di Al). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Prima di agitare, Gardasil può presentarsi come un liquido limpido con un precipitato bianco. Dopo essere stato accuratamente agitato si presenta come un liquido bianco, opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gardasil è un vaccino per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), del cancro del collo dell'utero e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causati dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18 (vedere paragrafo 5.1).

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e sulla dimostrazione dell'immunogenicità di Gardasil in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni. L'efficacia protettiva non è stata valutata nei maschi (vedere paragrafo 5.1).

L'impiego di Gardasil deve essere stabilito in accordo alle raccomandazioni ufficiali ove applicabili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La vaccinazione primaria consiste di 3 dosi distinte da 0,5 ml, somministrate in accordo con la seguente scheda: 0, 2, 6 mesi.

Ove sia necessaria una scheda vaccinale alternativa, la seconda dose deve essere somministrata almeno 1 mese dopo la prima dose, e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo.

Popolazione pediatrica: Gardasil non è raccomandato per l'impiego nei bambini di età inferiore ai 9 anni, poiché i dati di immunogenicità, sicurezza ed efficacia in questa fascia di età non sono sufficienti (vedere paragrafo 5.1).

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia.

Gardasil non deve essere iniettato per via intravascolare. La somministrazione per via sottocutanea e quella per via intradermica non sono state studiate. Questi modi di somministrazione non sono raccomandati (vedere paragrafo 6.6).

Si raccomanda che i soggetti che hanno ricevuto una prima dose di Gardasil completino la scheda vaccinale a 3 dosi con Gardasil (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gli individui che sviluppano sintomi indicativi di ipersensibilità dopo aver ricevuto una dose di Gardasil non devono ricevere dosi ulteriori di Gardasil.

La somministrazione di Gardasil deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili gravi in fase acuta. Tuttavia la presenza di un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio superiore o un lieve rialzo febbrile, non rappresenta una controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Episodi di sincope (svenimento) possono avvenire a seguito di qualsiasi vaccinazione, specialmente negli adolescenti e nei giovani adulti. Episodi di sincope, talvolta associati a

cadute, sono stati osservati dopo la vaccinazione con Gardasil (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i soggetti vaccinati devono essere mantenuti per circa 15 minuti sotto attenta osservazione a seguito della somministrazione di Gardasil.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Gardasil potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Gardasil proteggerà unicamente dalle patologie causate da HPV tipi 6, 11, 16 e 18, ed in misura limitata dalle patologie causate da alcuni tipi di HPV correlati (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse.

Gardasil non ha mostrato di avere effetto terapeutico. Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del cancro del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado del collo dell'utero, della vulva e della vagina, o dei condilomi genitali. Il vaccino non è altresì indicato per prevenire la progressione di altre lesioni già esistenti correlate con il Papillomavirus Umano.

La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero. Poiché nessun vaccino è al 100% efficace e poiché Gardasil non protegge contro ogni tipo di HPV né contro infezioni preesistenti da HPV, l'abituale screening del collo dell'utero mantiene importanza critica e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali.

Non vi sono dati disponibili circa l'impiego di Gardasil in soggetti con una risposta immunitaria ridotta. I soggetti con una risposta immunitaria ridotta, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV), o ad altre cause, possono non rispondere al vaccino.

Questo vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

La durata della protezione conferita non è attualmente nota. Una efficacia protettiva prolungata è stata osservata per un periodo di 4 anni e mezzo dopo il completamento del ciclo di 3 dosi. Sono in corso studi di *follow-up* a più lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia, che supportino l'interscambiabilità di Gardasil con altri vaccini HPV.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi soggetti che avevano ricevuto immunoglobuline o prodotti derivati dal sangue umano nei 6 mesi precedenti la prima dose di vaccino.

Uso con altri vaccini

La somministrazione concomitante (tuttavia, in siti diversi di iniezione per i vaccini iniettabili) di Gardasil con il vaccino dell'epatite B (ricombinante) non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi di HPV. I tassi di sieroprotezione (proporzione di soggetti che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs $\geq$ di 10 mU/ml) non hanno subito modifiche (96,5% per la vaccinazione concomitante e 97,5% per il vaccino dell'epatite B somministrato da solo).

I titoli geometrici medi anticorpali anti-HBs sono risultati ridotti in co-somministrazione, tuttavia il significato clinico di questa osservazione non è stato stabilito.

La somministrazione concomitante di Gardasil con altri vaccini, diversi da quello dell'epatite B (ricombinante), non è stata studiata.

Uso con i contraccettivi ormonali

Nel corso degli studi clinici, il 57,5% delle donne (di età compresa tra 16 e 26 anni) che hanno ricevuto Gardasil faceva uso di contraccettivi ormonali. L'uso di contraccettivi ormonali non sembra abbia influenzato la risposta immunitaria a Gardasil.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza. Durante il programma di sviluppo clinico, 3.315 donne (di cui 1.657 avevano ricevuto il vaccino e 1.658 il placebo) hanno presentato almeno una gravidanza. Non sono state riportate differenze significative nella tipologia di anomalie o nella proporzione di gravidanze con esito negativo nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo.

Gli studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti nei confronti della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

I dati sulla somministrazione di Gardasil durante la gravidanza non hanno fornito alcuna segnalazione relativamente alla sicurezza di impiego. Tuttavia, tali dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Gardasil durante la gravidanza. La vaccinazione deve, pertanto, essere rimandata sino al completamento della gravidanza.

Nelle madri in allattamento che avevano ricevuto Gardasil o placebo durante il periodo di vaccinazione degli studi clinici, l'incidenza di reazioni avverse nelle madri e nei lattanti è stata paragonabile tra il gruppo che aveva ricevuto il vaccino e quello che aveva ricevuto placebo. Inoltre, l'immunogenicità del vaccino è stata paragonabile tra le madri in allattamento e le donne che non erano in allattamento durante la somministrazione del vaccino.

Pertanto Gardasil può essere somministrato a donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di 5 studi clinici (di cui 4 controllati con placebo), i soggetti arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi soggetti (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (4 studi) che per un sottogruppo predefinito della popolazione in studio (1 studio), sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione (VRC - vaccination report card), nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil o di placebo. I soggetti che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 6.160 soggetti che avevano ricevuto Gardasil (di cui 5.088 donne di età compresa tra 9 e 26 anni e 1.072 maschi di età compresa tra 9 e 15 anni, al momento dell'arruolamento) e 4.064 soggetti che avevano ricevuto placebo.

Le seguenti reazioni avverse correlate al vaccino sono state osservate nei soggetti che hanno ricevuto Gardasil con una frequenza almeno pari all'1,0% e inoltre con una frequenza maggiore rispetto a quella osservata nei soggetti che hanno ricevuto placebo. Le reazioni sono state raggruppate per frequenza in accordo alla seguente convenzione:

[Molto Comuni (≥ 1/10); Comuni (≥ 1/100, < 1/10); Non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100); Rari (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Molto rari (< 1/10.000), inclusi rapporti isolati]

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: piressia.

Molto comune: al sito di iniezione: eritema, dolore e gonfiore.

Comune: al sito di iniezione: formazione di ecchimosi, prurito.

Inoltre, nel corso degli studi clinici, sono state osservate, con una frequenza inferiore all'1%, reazioni avverse che sono state ritenute correlate al vaccino o al placebo dagli sperimentatori:

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: broncospasmo.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: orticaria.

Sette casi (0,06%) di orticaria sono stati riportati nel gruppo Gardasil e 17 casi (0,18%) sono stati osservati nel gruppo placebo contenente l'adiuvante.

Nel corso degli studi clinici, i soggetti facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato ogni nuova situazione clinica durante il periodo di follow-up fino a 4 anni. Nell'ambito di 11.778 soggetti che hanno ricevuto Gardasil e 9.686 soggetti che hanno ricevuto placebo, sono stati riportati 28 casi di artrite/artropatia non specifica, di cui 20 nel gruppo Gardasil e 8 nel gruppo placebo.

Esperienza post-marketing

Durante la sorveglianza post-marketing sono stati segnalati spontaneamente per Gardasil eventi avversi che non sono sopra elencati.

Poiché questi eventi sono stati segnalati volontariamente da parte di una popolazione di dimensione non conosciuta, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire, per tutti gli eventi, una relazione causale con la somministrazione del vaccino.

Patologie del sistema emolinfopoietico: linfadenopatia

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Patologie del sistema nervoso: sindrome di Guillain-Barré, capogiri, cefalea, sincope talvolta accompagnata da movimenti tonico-clonici.

Patologie gastrointestinali: nausea, vomito.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgia, mialgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia, affaticamento, malessere.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di somministrazione di dosi di Gardasil superiori a quelle raccomandate.

In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello delle singole dosi raccomandate di Gardasil.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BM01

Meccanismo di azione

Gardasil è un vaccino quadrivalente ricombinante non infettante adiuvato preparato da particelle simili al virus (VLPs) dalla proteina capsidica maggiore L1 dell'HPV tipi 6, 11, 16 e 18 altamente purificate. Le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia. L'HPV infetta soltanto l'uomo, ma gli studi sugli animali con papillomavirus analoghi suggeriscono che l'efficacia dei vaccini L1 VLP sia mediata dallo sviluppo di una risposta immune di tipo umorale.

Si stima che l'HPV 16 e l'HPV 18 siano responsabili di circa il 70% dei casi di cancro del collo dell'utero; dell'80% degli adenocarcinoma in situ (AIS); del 45-70% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3); del 25% delle neoplasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1); di circa il 70% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado correlate all'HPV della vulva (VIN 2/3) e della vagina (VaIN 2/3).

Gli HPV 6 e 11 sono responsabili di circa il 90% dei condilomi genitali e del 10% delle neoplasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1). CIN 3 e AIS sono stati considerati come precursori diretti del carcinoma invasivo del collo dell'utero.

L'espressione "lesioni genitali precancerose" riportata al paragrafo 4.1 identifica la neoplasia intraepiteliale di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), la neoplasia intraepiteliale di alto grado della vulva (VIN 2/3) e la neoplasia intraepiteliale di alto grado della vagina (VaIN 2/3).

Studi clinici

L'efficacia di Gardasil è stata valutata in 4 studi clinici di Fase II e III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo che includevano un totale di 20.541 donne di età compresa tra 16 e 26 anni che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV.

Gli endpoints di efficacia primaria includevano le lesioni della vulva e della vagina (condilomi genitali, VIN, VaIN) correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 e il CIN di qualunque grado (Protocollo 013, FUTURE I), il CIN 2/3 e l'adenocarcinoma in situ (AIS) correlati all'HPV 16 o 18 (Protocollo 015, FUTURE II), l'infezione persistente correlata all'HPV di tipo 6, 11, 16 e 18 (Protocollo 007) e l'infezione persistente correlata all'HPV 16 (Protocollo 005).

I risultati di efficacia vengono presentati sulla base dell'analisi combinata dei diversi protocolli di studio. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoints correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. L'efficacia per tutti gli altri endpoints è basata sui protocolli 007, 013 e 015. La durata media del periodo di follow-up per questi studi di cui ai protocolli 005, 007, 013 e 015 è stata rispettivamente di 4, 3, 3 e 3 anni. La durata media di follow-up per i protocolli combinati (005, 007, 013 e 015) è stata di 3,6 anni. I risultati dei singoli studi supportano i risultati delle analisi combinate. Gardasil si è dimostrato efficace contro le patologie da HPV causate da ciascuno dei quattro tipi di HPV contenuti nel vaccino. Al termine dello studio, i soggetti arruolati nei due studi di Fase III (Protocollo 013 e Protocollo 015) sono stati seguiti per un periodo fino a 4 anni (mediana 3,7 anni).

La neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato a severo) e l'adenocarcinoma in situ (AIS) sono stati utilizzati negli studi clinici come marker clinico surrogato del cancro del collo dell'utero.

Efficacia della profilassi verso i tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16 o 18)

Le analisi primarie di efficacia, rispetto ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16 e 18), sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE Per-protocol Efficacy) (n = tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente il 73% dei soggetti erano naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per tutti e 4 i tipi di HPV.

Efficacia nei soggetti naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

Nella Tabella 1 vengono presentati i risultati di efficacia sui relativi endpoints analizzati a 2 anni dall'arruolamento ed al termine dello studio (durata mediana di follow-up = 3,6 anni) nella popolazione per protocollo.

In un'analisi supplementare, l'efficacia di Gardasil è stata valutata verso CIN 3 e AIS correlati ad HPV 16/18.

Tabella 1: Analisi di efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione PPE

*Numero di soggetti con almeno una visita di follow-up dopo il 7° mese

**sulla base dell'evidenza virologica, questo caso di CIN 3 in una paziente cronicamente infetta con

	Gardasil		Placebo	% di efficacia a 2 anni (95% IC)	Gardasil		Placebo	% di efficacia*** al termine dello studio (95% IC)
	Numero di casi	Numero di soggetti*	Numero di casi		Numero di casi	Numero di soggetti*	Numero di casi	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18	0	8487	53	100,0 (92,9 - 100,0)	2**	8493	112	98,2 (93,5 - 99,8)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	0	8487	29	100 (86,5 - 100,0)	2**	8493	64	96,9 (88,4 - 99,6)
AIS correlati ad HPV 16/18	0	8487	6	100 (14,8 - 100,0)	0	8493	7	100 (30,6 - 100,0)

HPV 52 è probabile sia correlato causalmente all'HPV 52. Solamente in 1 degli 11 campioni è stato riscontrato HPV 16 (al mese 32,5) e non è stato rilevato nel tessuto raccolto ed esaminato durante la LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). Nel secondo caso di CIN3 osservato in una paziente infettata da HPV 51 al giorno 1 (in 2 su 9 campioni), l'HPV 16 è stato riscontrato in una biopsia al Mese 51 (in 1 su 9 campioni) e l'HPV 56 è stato rilevato in 3 su 9 campioni al Mese 52 su tessuto raccolto ed esaminato durante la LEEP.

***I pazienti sono stati seguiti per un periodo sino a 4 anni (mediana 3,6 anni)

Nota: I valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

Al termine dello studio e nei protocolli combinati.

l'efficacia di Gardasil verso CIN I correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 95,9% (95% IC: 91,4 - 98,4). l'efficacia di Gardasil verso CIN (1, 2, 3) o AIS correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 96,0% (95% IC: 92,3 - 98,2).

l'efficacia di Gardasil verso VIN2/3 e VaIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata rispettivamente del 100 % (95% IC: 67,2 - 100) e del 100% (95% IC: 55,4 - 100).

l'efficacia di Gardasil verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 99,0% (95% IC: 96,2 - 99,9).

Nel protocollo 012, l'efficacia di Gardasil verso la definizione a 6 mesi di infezione persistente [campioni positivi su due o più visite consecutive effettuate a distanza di 6 mesi (± 1 mese) o più] è stata del 98,7 % (95% IC: 95,1 - 99,8) per HPV 16 e del 100,0% (95% IC: 93,2 - 100,0) per HPV 18, dopo un follow-up sino a 4 anni (valore medio di 3,6 anni). Per la definizione a 12 mesi di infezione persistente, l'efficacia è stata del 100,0 % (95% IC: 93,9 - 100,0) verso HPV 16 e del 100,0 % (95% IC: 79,9 - 100,0) verso HPV 18.

Efficacia nei soggetti con evidenza di infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18, al giorno 1

Non vi è stata evidenza di protezione dalla patologia causata dai tipi di HPV contenuti nel vaccino per i quali i soggetti erano positivi alla PCR al giorno 1. Gli individui che erano stati già infettati con uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino prima della vaccinazione sono risultati protetti dalla patologia clinica causata dagli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Efficacia nei soggetti con e senza infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18

La popolazione *intention to treat* modificata (ITT) includeva donne che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1 e per le quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal 1° mese dopo la dose 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento. I risultati sono mostrati nella Tabella 2.

Tabella 2: Efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione ITT modificata che includeva donne indipendentemente dallo stato per HPV al basale

	Gardasil	Placebo	% di efficacia** a 2 anni (95% IC)	Gardasil	Placebo	% di efficacia** al termine dello studio (95% IC)
	Numero di casi	Numero di casi		Numero di casi	Numero di casi	
	Numero i soggetti*	Numero di soggetti		Numero di soggetti*	Numero di soggetti	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16 o HPV 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3 - 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1 - 60,7)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7 - 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0 - 57,9)
AIS correlati ad HPV 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (< 0 - 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (< 0 - 87,3)

*Numero di soggetti con almeno una visita di follow-up dopo 30 giorni dal Giorno 1

**La percentuale di efficacia è calcolata sulla base dei protocolli combinati. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoints correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. I pazienti sono stati seguiti per un periodo fino a 4 anni (mediana 3,6 anni).

Nota: i valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

L'efficacia verso VIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 73,3% (95% IC: 40,3 - 89,4), verso VaIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata dell'85,7% (95% IC: 37,6 - 98,4), e verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata dell'80,3% (95% IC: 73,9 - 85,3) nei protocolli combinati al termine dello studio.

Complessivamente, il 12% della popolazione di studio combinata aveva un Pap test anormale indicativo di CIN al giorno 1. Nell'ambito dei soggetti con Pap Test anormale al giorno 1, che erano naïve ai tipi HPV contenuti nel vaccino al giorno 1, l'efficacia del vaccino è rimasta alta. Non è stata osservata efficacia del vaccino nell'ambito dei soggetti con Pap Test anormale al giorno 1 che erano stati già infettati dai tipi HPV contenuti nel vaccino.

Protezione verso l'impatto complessivo delle patologie del collo dell'utero da HPV in giovani donne di età compresa tra i 16 ed i 26 anni

L'impatto di Gardasil nei confronti del rischio complessivo di patologie del collo dell'utero da HPV (ad es. patologie causate da ogni tipo di HPV) è stato valutato a partire da 30 giorni dopo la prima dose in 17.599 soggetti arruolati nei due studi di efficacia di fase III (Protocolli 013 e 015). Tra i soggetti che erano naïve ai 14 tipi comuni di HPV e che avevano un Pap test negativo al Giorno 1, la somministrazione di Gardasil ha ridotto l'incidenza di CIN 2/3 o AIS correlati a tipi di HPV contenuti o meno nel vaccino, del 42,7% (95% IC: 23,7 - 57,3) e l'incidenza dei condilomi genitali dell'82,8% (95% IC: 74,3 - 88,8) al termine dello studio.

Nella popolazione ITT modificata il beneficio del vaccino rispetto all'incidenza complessiva di CIN 2/3 o AIS (causati da ogni tipo di HPV) e dei condilomi genitali è risultato molto inferiore, con una riduzione rispettivamente del 18,4% (95% IC: 7,0 - 28,4) e del 62,5% (95% IC: 54,0 - 69,5), poiché Gardasil non ha influenza sul decorso dell'infezione o delle malattie già presenti all'inizio della vaccinazione.

Impatto sulle procedure terapeutiche cervicali conclusive

L'impatto di Gardasil sul tasso di impiego delle procedure terapeutiche cervicali conclusive, indipendentemente dai tipi di HPV che abbiano causato l'infezione, è stato valutato in 18.150 soggetti arruolati nei Protocolli 007, 013 e 015. Nella popolazione HPV-naïve (intesa come naïve ai 14 tipi di HPV più comuni e con Pap test negativo al giorno 1), Gardasil

ha ridotto la percentuale di donne che hanno sperimentato una procedura terapeutica cervicale conclusiva (Loop Electro-Excision Procedure o Conizzazione a lama fredda) del 41,9% (95% IC: 27,7 - 53,5) al termine dello studio. Nella popolazione ITT la corrispondente riduzione è stata del 23,9% (95% IC: 15,2 - 31,7).

Efficacia su cross-protezione

L'efficacia di Gardasil verso CIN (ogni grado) e CIN 2/3 o AIS causati da 10 tipi di HPV non contenuti nel vaccino (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), strutturalmente correlati all'HPV 16 o HPV 18, è stata valutata sulla base dei dati combinati di efficacia di Fase III (N = 17.599) dopo un follow-up mediano di 3,7 anni (al termine dello studio). L'efficacia è stata valutata rispetto ad endpoint quali patologie causate da tipi di HPV non contenuti nel vaccino in combinazioni pre-specificate. Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia verso patologie causate da singoli tipi di HPV.

L'analisi primaria è stata eseguita in popolazioni tipo-specifiche, ossia in donne sieronegative al tipo di HPV analizzato ma che potevano essere sieropositive per altri tipi di HPV (96% della popolazione complessiva). Dopo 3 anni, al primo intervallo temporale, l'analisi primaria non ha raggiunto la significatività statistica per tutti gli endpoint pre-specificati. I risultati finali al termine dello studio sull'incidenza combinata di CIN 2/3 o AIS in questa popolazione dopo un follow-up mediano di 3,7 anni sono mostrati in Tabella 3. Per gli endpoint composti, un'efficacia statisticamente significativa verso patologie da HPV è stata dimostrata contro tipi di HPV filogeneticamente correlati ad HPV 16 (soprattutto HPV 31), mentre un'efficacia non statisticamente significativa è stata osservata per tipi di HPV filogeneticamente correlati ad HPV 18 (incluso HPV 45). Relativamente ai 10 tipi singoli di HPV, la significatività statistica è stata ottenuta solo per HPV 31.

Tabella 3: Risultati per CIN 2/3 o AIS in soggetti naïve a tipi specifici di HPV (risultati al termine dello studio)

Endpoint composto	Naïve a ≥ 1 tipo di HPV		% Efficacia	95% IC
	Gardasil ® casi	Placebo casi		
(HPV 31/45) †	34	60	43,2%	12,1 - 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) §	111	150	25,8%	4,6 - 42,5
10 tipi di HPV non contenuti nel vaccino	162	211	23,0%	5,1 - 37,7
Tipi correlati ad HPV-16 (specie A9)	111	157	29,1%	9,1 - 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2 - 74,1†
HPV 33	29	36	19,1%	< 0 - 52,1†
HPV 35	13	15	13,0%	< 0 - 61,9†
HPV 52	44	52	14,7%	< 0 - 44,2†
HPV 58	24	35	31,5%	< 0 - 61,0†
Tipi correlati ad HPV-18 (specie A7)	34	46	25,9%	< 0 - 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	< 0 - 69,5†
HPV 45	11	11	0,0%	< 0 - 60,7†
HPV 59	9	15	39,9%	< 0 - 76,8†
Specie A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	< 0 - 48,5†
Specie A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	< 0 - 32,5†

† Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia contro patologie causate da singoli tipi di HPV
‡ Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31
§ Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31, 33, 52 e 58
|| Include i tipi di HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 non contenuti nel vaccino, identificati con saggio

Immunogenicità

Test per misurare la risposta immunitaria

Per i vaccini HPV non è stato identificato un livello minimo anticorpale associato alla protezione.

L'immunogenicità di Gardasil è stata valutata in 8.915 donne (Gardasil n = 4.666; placebo n = 4.249) di età compresa tra 18 e 26 anni e in 3.400 adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni di sesso femminile (Gardasil n = 1.471; placebo n = 583) e di sesso maschile (Gardasil n = 1.071; placebo n = 275).

Per valutare l'immunogenicità a ciascun tipo contenuto nel vaccino, sono stati utilizzati saggi immunologici tipo-specifici, in particolare il saggio competitivo basato sulla tecnologia Luminex (cLIA) con standard tipo-specifici. Questo saggio misura gli anticorpi contro un singolo epitopo neutralizzante per ciascun tipo specifico di HPV.

Risposte immunitarie a GARDASIL

Nel corso degli studi clinici, il 99,9%, 99,8%, 99,8%, e 99,6% degli individui che avevano ricevuto Gardasil hanno mostrato la sieropositività rispettivamente all'anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, entro 1 mese dopo la dose 3 in tutti i gruppi di età valutati. Gardasil ha indotto un'elevata media geometrica di titoli anticorpali (GMTs) anti-HPV 1 mese dopo la dose 3 in tutti i gruppi di età valutati.

I livelli anti-HPV nei soggetti del gruppo placebo che avevano superato un'infezione da HPV (sieropositivi e PCR negativi) sono risultati sostanzialmente inferiori ai livelli indotti dal vaccino. Inoltre i livelli anti-HPV (GMTs) in soggetti vaccinati sono rimasti al valore del cut-off sierico o superiore durante il *follow-up* a lungo termine degli studi di Fase III (riferirsi al paragrafo sulla Persistenza).

"Bridging" di efficacia di Gardasil tra giovani donne adulte e giovani adolescenti

Uno studio clinico (Protocollo 016) ha confrontato l'immunogenicità di Gardasil in ragazzi e ragazze di età compresa tra 10 e 15 anni con quella osservata in adolescenti e giovani donne di età compresa tra 16 e 23 anni. Nel gruppo vaccino, una quota variabile dal 99,1 al 100% ha mostrato la sieropositività a tutti i sierotipi contenuti nel vaccino nell'arco di 1 mese dalla dose 3.

La Tabella 4 fornisce un confronto tra le GMTs anti HPV 6, 11, 16 e 18 osservate 1 mese dopo la dose 3 in ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni rispetto a quelle osservate in donne giovani di età compresa tra 16 e 26 anni.

Tabella 4: Bridging di immunogenicità tra soggetti maschi e femmine di età compresa tra 9 e 15 anni e donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli misurati con il metodo cLIA

	Maschi di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Femmine di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Femmine di età compresa tra 16 e 26 anni (Protocolli 013 e 015)	
	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)
HPV 6	883	1038 (975 - 1106)	915	929 (874 - 987)	2631	543 (526 - 560)
HPV 11	884	1387 (1299 - 1481)	915	1303 (1223 - 1388)	2655	762 (735 - 789)
HPV 16	881	6053 (5599 - 6543)	913	4909 (4548 - 5300)	2570	2294 (2185 - 2408)
HPV 18	886	1356 (1253 - 1469)	920	1040 (965 - 1120)	2796	462 (444 - 480)
GMT - titolo geometrico medio in mMU/ml (mMU= unità milli-Merck)						

Le risposte anti-HPV al 7° mese nei ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV nelle giovani donne di età compresa tra 16 e 26 anni per le quali l'efficacia era stata definita negli studi di fase III.

L'immunogenicità risultava relativa all'età, e al Mese 7 i livelli anti-HPV erano significativamente più alti negli individui più giovani di età inferiore a 12 anni rispetto a quelli di età superiore.

Sulla base di tale bridging di immunogenicità, è estrapolata l'efficacia di Gardasil nelle ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni.

L'immunogenicità e la sicurezza di impiego di Gardasil è stata dimostrata nei ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni. L'efficacia protettiva nei maschi di età più avanzata non è stata valutata.

Persistenza

Nel Protocollo 007 sono stati osservati picchi GMTs anti-HPV 6, 11, 16, 18, al mese 7. Le GMTs sono diminuite fino al Mese 24 e quindi si sono stabilizzate almeno fino al Mese 60. La durata esatta dell'immunità a seguito di una schedula a 3 dosi non è stata stabilita.

Negli studi di fase III, al termine dello studio il 90%, 95%, 98% e 60% dei soggetti che avevano ricevuto Gardasil nella popolazione per-protocollo valutata per l'immunogenicità erano rispettivamente anti-HPV 6, 11, anti-HPV 16 e anti HPV 18 sieropositivi. I soggetti che erano sieronegativi per anti-HPV 6, 11, 16, 18 misurati con il test cLIA al termine dello studio erano ancora protetti contro le manifestazioni cliniche della malattia.

Evidenza di risposte anamnestiche (memoria immunitaria)

L'evidenza di una risposta anamnestiche è stata osservata in soggetti vaccinati che erano sieropositivi ai relativi tipi di HPV prima della vaccinazione. Inoltre, un sottogruppo di soggetti vaccinati che hanno ricevuto una dose addizionale di Gardasil 5 anni dopo l'inizio del ciclo di vaccinazione, hanno mostrato una rapida e forte risposta anamnestiche con livelli di GMTs anti-HPV superiori a quelli osservati un mese dopo la dose 3.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione di studi farmacocinetici non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità in dose singola e dose-ripetuta e gli studi di tolleranza locale non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

Gardasil ha indotto in ratti in gravidanza risposte anticorpali specifiche contro HPV tipi 6, 11, 16 e 18, a seguito di singole o multiple iniezioni intramuscolari. Anticorpi contro tutti e quattro i tipi di HPV sono stati trasmessi alla progenie durante la gestazione e probabilmente durante l'allattamento. Non ci sono stati effetti correlati al trattamento sui parametri dello sviluppo, sul comportamento, sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità della progenie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
L-istidina
Polisorbato 80
Sodio borato
Acqua per preparazioni iniettabili
Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2° C - 8° C).
Non congelare. Conservare la siringa preriempita nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di Tipo 1) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutile rivestito con FluroTec siliconizzato o elastomero clorobutile non rivestito) e cappuccio (bromobutile), con dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago, senza ago o con 1 o 2 aghi separati - confezione da 1, 10 o 20 dosi.

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di Tipo 1) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutile rivestito con FluroTec siliconizzato o elastomero clorobutile non rivestito) e cappuccio (bromobutile), senza dispositivo di protezione (di sicurezza)

za) dell'ago, senza ago o con 1 o 2 aghi separati - confezione da 1, 10 o 20 dosi.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Gardasil è fornito in una siringa preriempita pronta per l'uso, per la somministrazione per iniezione intramuscolare (i.m.) da effettuare preferibilmente nella regione deltoidea del braccio.
- Nel caso in cui vengano forniti nella confezione 2 aghi di misure differenti, scegliere l'ago appropriato per eseguire la somministrazione i.m. in base alla corporatura ed al peso del paziente.
- I prodotti medicinali da somministrare per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per escludere la presenza di materiale particolato e alterazione del colore prima della somministrazione. Non impiegare il medicinale in presenza di particolato o se il colore appare alterato. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago

Il dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago consiste in un cilindro di plastica (protezione dell'ago) che, prima dell'effettuazione dell'iniezione, copre il corpo della siringa. Il dispositivo di protezione dell'ago va a ricoprire l'ago al completamento dell'iniezione in modo tale da prevenire il rischio di puntura da ago. Terminata l'iniezione, il pistone, spinto completamente fino a toccare il fondo della siringa, innescherà le clips di attivazione. Nel momento in cui il pistone verrà rilasciato, il cilindro di plastica andrà rapidamente a ricoprire l'ago. Nel caso in cui nella confezione non venga fornito nessun ago, impiegare un ago che sia lungo al massimo 25 mm affinché possa essere completamente coperto dal dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago.

Avvertenza: prima che sia completata l'iniezione, non toccare le clips di attivazione del dispositivo (indicate con gli asterischi * nella prima figura) per evitare che il dispositivo si attivi prematuramente andando a coprire l'ago.

NOTA: assicurarsi di aver rimosso eventuali bolle d'aria prima di effettuare l'iniezione. Le etichette interne della siringa potranno essere rimosse solo dopo aver effettuato l'iniezione e dopo che il dispositivo di protezione dell'ago avrà ricoperto l'ago.



Agitare accuratamente prima dell'uso. Rimuovere il tappo della siringa ed il tappo posto alla base dell'ago. Inserire l'ago sul cilindro della siringa ruotandolo in direzione oraria e tenendo premuti i due bottoncini in plastica in rilievo per tenere saldamente bloccato l'ago.

Rimuovere il cappuccio copriago. Iniettare l'intera dose spingendo lentamente il pistone fino a toccare il fondo della siringa.
Nota: non rilasciare la pressione sul pistone.

Mantenendo premuto il pistone, rimuovere la siringa dal sito di iniezione.

Rilasciare lentamente il pistone. Il dispositivo di protezione dell'ago andrà rapidamente a coprire l'ago.

Per rimuovere le etichette staccabili, ruotare il pistone fino a trovare la linguetta colorata. Tirare la linguetta colorata continuando a ruotare il pistone fin dove necessario.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago

Agitare accuratamente prima dell'uso. Inserire l'ago ruotandolo in direzione oraria fino a che non si sia saldamente fissato alla siringa. Somministrare l'intera dose come abituamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

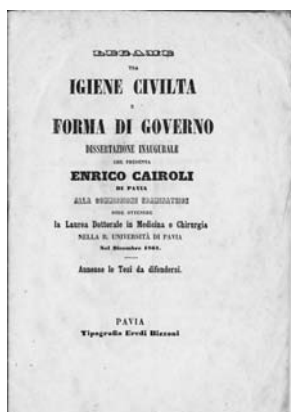
EU/1/06/357/003; EU/1/06/357/004; EU/1/06/357/005; EU/1/06/357/006; EU/1/06/357/007; EU/1/06/357/008; EU/1/06/357/009; EU/1/06/357/010; EU/1/06/357/011; EU/1/06/357/012; EU/1/06/357/013; EU/1/06/357/014; EU/1/06/357/015; EU/1/06/357/016; EU/1/06/357/017; EU/1/06/357/019; EU/1/06/357/020; EU/1/06/357/021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20/09/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2009



In copertina:

“Legame tra igiene civiltà e forma di governo”

Tesi di laurea dottorale in Medicina e Chirurgia

nella R. Università di Pavia - Dicembre 1861 - collezione privata

Direttore Scientifico

Salvatore Barbuti

Direttore Responsabile

Antonio Lo Izzo

Segretario Scientifico

Michele Quarto

Comitato Scientifico

Luigi Ambrosi
Giorgio Assennato
Maria Rosaria Carratù
Francesco Carrozzini
Domenico De Mattia
Domenico Lagravinese
Ilio Palmariggi
Giuseppe Pastore
Francesco Schittulli
Gabriella Serio

Comitato di Redazione

Cinzia Germinario
Rosa Prato
Giovanni Caputi
Paolo Trerotoli
Pier Luigi Lopalco

Indirizzo web: <http://www.oerpuglia.org>

Progetto grafico ed impaginazione: MoviMedia Srl

Editore: Conte Editore

Abbonamenti annuali: istituzionali Euro 103,30; privati Euro 20,65.
Per la sottoscrizione di abbonamenti e per la richiesta di inserzioni pubblicitarie, rivolgersi a Conte Editore, via L. Carluccio 3, 73100 Lecce.
Tel. 0832 228827 - Fax 0832 220280 - e-mail: info@conteditore.it

Garanzia di riservatezza per gli abbonati

L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati forniti dagli abbonati e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a: Conte Editore, via L. Carluccio 3, 73100 Lecce. Le informazioni custodite nell'archivio elettronico di Conte Editore verranno utilizzate al solo scopo di inviare agli abbonati vantaggiose proposte commerciali (legge 675/96).

NORME PER GLI AUTORI

OER Puglia pubblica lavori originali su temi di epidemiologia e sanità pubblica, preferibilmente di interesse regionale. Le rassegne monografiche sono pubblicate solo su invito della Direzione Scientifica, eventualmente su specifiche tematiche suggerite dai lettori alla redazione.

I lavori sono accolti a patto che siano inediti e che non saranno successivamente pubblicati altrove.

La proprietà letteraria degli articoli pubblicati è ceduta alla rivista e ne è vietata la riproduzione, anche parziale, senza citare la fonte.

L'accettazione dei lavori per la pubblicazione è subordinata al giudizio della Segreteria Scientifica.

La responsabilità del contenuto scientifico degli articoli pubblicati è esclusivamente degli Autori.

Le spese di pubblicazione sono a carico dell'Editore e comprendono anche l'invio gratuito all'Autore di 50 estratti; le spese per un maggior numero di estratti saranno a carico dell'Autore.

Il lavoro originale non dovrà superare le 5 pagine a stampa (circa 3500 parole) e dovranno essere redatti secondo il seguente schema:

Introduzione, Materiali e Metodi, Risultati, Conclusioni, Bibliografia. La prima pagina del manoscritto dovrà contenere Nomi degli Autori ed Istituzioni di appartenenza, Titolo (in lingua italiana ed inglese), Titolo breve (in lingua italiana ed inglese), 3-5 parole chiave (in lingua italiana ed inglese), Riassunto e Summary di circa 200 parole. Infine dovrà essere indicato il nominativo per esteso corredato da indirizzo completo, numero telefonico ed indirizzo e-mail dell'Autore a cui la redazione farà riferimento per qualunque comunicazione attinente la pubblicazione.

Il testo dell'articolo dovrà essere fornito sia su supporto cartaceo che magnetico utilizzando un qualunque word processor (es. Word) in ambiente Windows o Macintosh. Grafici e tabelle saranno redatti su fogli separati e forniti a parte in un file realizzato utilizzando un foglio elettronico (es. Excel). Tabelle e figure non devono di norma superare il numero di 5. Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo, numerandole tra parentesi, e vanno indicate in bibliografia in ordine alfabetico. Le voci bibliografiche devono essere redatte nel Vancouver Style (es. Br Med J 1997; 345: 1234-45); se gli Autori dell'articolo citato superano il numero di 6, citare i primi 3 ed aggiungere "et al."

Tutta la corrispondenza inerente la pubblicazione sulla rivista deve essere inviata a:

Prof. Cinzia Germinario, Prof. Rosa Prato
Redazione "OER Puglia", Istituto di Igiene - Università degli Studi di Bari
Policlinico, Piazza Giulio Cesare - 70124 Bari.
Tel 080/5478481 - Fax 080/5478472
email: c.germinario@igiene.uniba.it
r.prato@unifg.it

Il Bollettino delle malattie infettive e delle vaccinazioni

Resoconto trimestrale sull'attività di notifica delle malattie infettive e trasmissibili e sulle attività vaccinali

a cura di R. Prato, G. Caputi, A. R. Fusco

Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia

IL BOLLETTINO DELLE MALATTIE INFETTIVE

Tabella 1 - Notifiche di malattie di classe II nel periodo 2006/2008: distribuzione per mese di notifica

2007	gen	feb	marz	apr	mag	giu	lug	ago	set	ott	nov	dic	tot '07
Blenorragia	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Brucellosi	1	0	3	0	5	3	1	2	2	2	1	4	24
Diarrea Infettiva	3	3	9	4	14	4	7	1	7	4	9	13	78
Epatite A	1	6	4	3	1	2	2	1	1	7	2	2	32
Epatite B	0	1	0	8	4	1	0	4	1	5	4	3	31
Epatite C	1	2	2	1	2	1	0	0	0	2	1	0	12
Epatite Delta Acuta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epatite Nanbo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Epatite Virale non specificata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Febbre Tifoide	4	5	1	4	6	8	2	3	3	1	0	3	40
Legionellosi	1	0	0	0	2	2	1	3	0	0	0	1	10
Leishmaniosi Cutanea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leishmaniosi Viscera	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Leptospirosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Listeriosi	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Meningite Meningococcica	0	4	3	2	1	0	1	0	0	0	0	2	13
Meningo-Encefalite Virale	1	5	3	3	0	3	1	4	1	0	3	4	28
Morbillo	0	1	0	5	15	11	9	0	0	0	0	0	41
Parotite Epidemica	1	8	9	7	3	4	3	3	1	1	4	6	50
Pertosse	1	0	1	4	3	4	6	2	6	6	3	1	37
Rosolia	0	2	2	1	23	9	5	0	1	2	5	17	67
Salmonellosi Non Tifoidea	16	2	11	18	7	8	20	18	24	13	9	13	159
Scarlattina	9	22	47	40	43	28	9	2	0	7	18	27	252
Sifilide	1	2	3	3	2	3	3	6	5	5	5	4	42
Varicella	368	280	404	344	509	311	199	87	32	124	287	286	3231
Totale	408	343	502	447	642	402	270	137	84	179	352	386	4152

2006	gen	feb	mar	apr	mag	giu	lug	ago	set	ott	nov	dic	tot '06
Blenorragia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Brucellosi	4	4	7	0	4	9	8	5	6	6	2	1	56
Diarrea Infettiva	3	8	8	17	3	4	89	22	3	0	4	3	164
Epatite a	5	2	8	4	4	4	3	0	0	2	0	0	32
Epatite b	3	2	2	3	3	3	5	5	6	3	3	2	40
Epatite c	1	2	1	4	0	2	2	0	0	5	2	2	21
Epatite d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epatite Delta acuta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epatite NANB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epatite Virale Non Specificata	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Febbre Tifoide	2	5	3	4	5	2	4	2	4	1	1	1	34
Legionellosi	0	0	0	0	0	1	0	1	1	4	1	0	8
Leishmaniosi cutanea	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Leishmaniosi viscerale	0	0	0	3	2	0	0	0	0	1	1	0	7
Leptospirosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Listeriosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meningite meningococcica	4	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	9
Meningo-encefalite virale	1	3	1	1	1	3	0	1	1	0	1	0	13
Morbillo	2	1	2	1	3	1	3	1	1	1	1	1	18
Parotite epidemica	7	6	7	4	6	2	1	3	2	2	2	4	46
Pertosse	0	3	13	3	2	1	2	7	4	37	1	5	78
Rickettsiosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rosolia	0	1	3	1	4	0	1	2	2	0	2	1	17
Salmonellosi non tifoidea	12	7	11	13	15	7	15	20	24	15	10	9	158
Scarlattina	21	32	42	38	23	33	2	5	2	1	18	15	232
Sifilide	3	3	1	2	1	3	0	3	1	3	1	0	21
Varicella	513	726	829	531	742	447	169	49	35	128	164	266	4599
Totale	581	805	939	631	819	523	304	126	92	209	216	311	5556

2008	gen	feb	mar	apr	mag	giu	lug	ago	set	ott*	nov*	dic*	Tot. '08
Blenorragia	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3
Brucellosi	2	0	2	2	2	6	2	1	1	0	0	0	18
Diarrea Infettiva	10	17	11	24	28	21	19	5	7	2	3	5	152
Epatite A	5	11	4	12	1	2	0	3	3	1	3	1	46
Epatite B	1	0	1	4	1	4	7	0	2	4	2	5	31
Epatite C	1	2	2	0	0	1	0	0	3	1	1	0	11
Epatite D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epatite Delta Acuta	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Epatite NANB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epatite Virale Non Specificata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Febbre Tifoide	3	1	0	0	2	0	1	4	1	1	1	3	17
Legionellosi	0	0	1	2	2	1	7	0	1	1	1	3	19
Leishmaniosi Cutanea	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
Leishmaniosi Viscerale	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	5
Leptosirosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meningite Meningococcica	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	6
Meningo-Encefalite Virale	5	1	7	5	2	4	5	12	6	8	3	1	59
Morbillo	0	9	12	38	21	4	4	7	8	0	1	0	104
Parotite Epidemica	5	6	9	2	3	4	1	0	3	5	5	7	50
Pertosse	1	1	0	2	3	1	4	3	3	0	2	0	20
Rickettsiosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rosolia	23	41	26	31	21	15	6	4	2	0	1	2	172
Salmonellosi Non Tifoidea	12	7	6	14	11	17	12	25	16	14	17	6	157
Scarlattina	14	16	14	17	29	15	5	3	0	7	18	18	156
Sifilide	0	2	1	3	3	7	1	4	4	7	6	2	40
Varicella	375	301	529	303	278	302	190	71	14	59	151	152	2725
Totale	457	417	627	460	410	405	266	143	76	111	217	206	3795

* dato provvisorio

Dal 1 gennaio 2009 l'Istituto Superiore di Sanità manda in pensione il SIMI!

Il progetto SIMI (Sistema Informatizzato delle Malattie Infettive) dell'ISS dal 1996 al 2008 ha accompagnato professionalmente gli operatori delle ASL e delle Regioni che si sono occupati di notifica e sorveglianza delle malattie infettive. Il cuore del progetto consisteva in un software chiamato SIMI 2 (sviluppato dall'ISS su piattaforma DOS) e tuttora usato in 10 regioni italiane.

Il flusso prevedeva l'invio mensile dei dati, da parte delle Regioni, su supporto informatico (floppy disk) all'ISS, al Ministero e annualmente all'ISTAT.

L'introduzione di questo software ha permesso negli ultimi 10 anni di avviare l'informatizzazione delle notifiche di malattie infettive (classe seconda, classe quarta, tubercolosi e micobatteriosi in classe terza) nel nostro Paese. Tutto ciò ha favorito uno scambio tempestivo di informazioni sui dati di sorveglianza non solo a livello Nazionale ma anche Europeo attraverso il Ministero della Salute che ha usufruito dei dati informatizzati raccolti con questo sistema.

Per favorire il ritorno delle informazioni agli operatori di Sanità Pubblica era attivo un sito internet che consentiva l'accesso ai dati del SIMI (www.simi.iss.it), a sua volta disattivato dal 1 gennaio 2009 e confluito nel portale dell'ISS Epicentro. Per la descrizione dei sistemi di sorveglianza dedicati alle malattie infettive queste attività si sono dimostrate molto utili nel corso degli anni, tuttavia l'evoluzione dei sistemi informativi spinge verso nuove

metodologie e strategie di sorveglianza. La disponibilità di sistemi a basso costo per la raccolta dati in tempo reale via web ha dato vita a un nuovo modo di gestire le notifiche con maggiore tempestività e condivisione delle informazioni. Alla luce di tale miglioramento tecnologico e della strategia condivisa per la sorveglianza delle malattie infettive, è stato deciso di porre termine all'esperienza del progetto SIMI per focalizzare gli sforzi su iniziative adeguate alle nuove tecnologie disponibili anche in linea con quanto il Ministero della Salute sta proponendo.

Dal 1 gennaio 2009 l'ISS ha chiesto alle 10 Regioni (Basilicata, Calabria, Campania, Liguria, Marche, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria, Valle P.A. Bolzano e P.A. Trento) che usano ancora il SIMI 2, di interrompere il flusso dei dati per tutte le classi, ma di proseguire l'invio dei dati delle malattie infettive verso il Ministero della Salute e verso l'ISTAT come prevede l'attuale legislazione.

Poiché la normativa prevede l'invio delle notifiche di classe I anche verso l'ISS, tale flusso cartaceo rimane invariato.

Al momento è stata completata una nuova piattaforma del Ministero della Salute/NSIS su web che permetterà la raccolta dei dati e la gestione dei casi di malattie infettive e delle sorveglianze speciali.

A questo sistema sono state invitate ad aderire non solo le 10 Regioni che usano il SIMI 2 ma anche le restanti

Regioni italiane che adoperano altri sistemi web, come ad esempio, la piattaforma proposta dall'ISS SIMIWEB. Dal gennaio 2009 nella nostra Regione sono stati effettuati i primi adempimenti per l'adesione alla piattaforma del Ministero e il passaggio a questo nuovo sistema che viaggia sul web, che consentirà di avere in tempo reale tutte

le informazioni sull'andamento delle malattie infettive sul nostro territorio regionale. In attesa di ulteriori sviluppi, di cui terremo informati i lettori dell'OER Puglia, gli operatori della nostra Regione coinvolti nella sorveglianza delle malattie infettive e nella gestione delle relative notifiche dei casi continueranno ad utilizzare il "vecchio" SIMI!

Bibliografia

www.epicentro.iss.it/temi/infettive/pdf/futuro_Simi.pdf

La realizzazione del SIMI in Puglia è reso possibile grazie alla collaborazione di tutto il personale sanitario dei Servizi di Igiene Pubblica delle 12 ex ASL. In particolare si ringrazia per la collaborazione e la qualità del lavoro svolto finora:

Dr. R. Matera, Dr. F. Pollice, Sig.ra C. Capogna, ASL BAT; Dr.ssa R. Colamaria, ex ASL BA/2; Dr. A. Madaro, Sig. N. Rella, ex ASL BA/3; Dr. G. Scalzo, Dr.ssa V. Laforgia, Sig.ra M. Armenise, ex ASL BA/4; Dr. G. Daddabbo, Dr. F. Avella, ex ASL BA/5; Dr. Martucci Vito, Dr.ssa E. Bellino, ASL BRINDISI; Dr. F. Carella, Sig.ra M. Nesta, ex ASL FG/1; Dr. I. Pagano, ex ASL FG/2; Dr. N. Lofrese, Dr. V. Di Martino, Dr.ssa M. Ferraro, ex ASL FG/3; Dr. A. Fedele, Dr.ssa B. Cleopazzo, Sig.ra M.D. Chiarelli, ex ASL LE/1; Dr.ssa G. Turco, ex ASL LE/2; Dr. M. Conversano, Dr. S. Minerba, Dr. A. Pesare, ASL TARANTO.

Tabella 2. Notifiche di tubercolosi e micobatteriosi: distribuzione per ASL di notifica e tassi di incidenza (x100.000) per provincia di segnalazione. Puglia, anni 2006-2008

ASL	2006	2007	2008*
Ba/1	0	0	0
Ba/2	8	3	1
Ba/3	0	1	5
Ba/4	61	26	39
Ba/5	0	0	0
Br/1	16	6	8
Fg/1	4	9	15
Fg/2	0	0	0
Fg/3	40	37	23
Le/1	15	19	22
Le/2	2	9	11
Ta/1	32	10	9
Totale	178	120	133
PROVINCIA	2006	2007	2008*
Bari	4,33	1,88	2,81
Brindisi	3,96	1,49	1,99
Foggia	6,43	6,74	5,57
Lecce	2,11	3,45	4,07
Taranto	5,51	1,72	1,55
Totale	4,37	2,94	3,26

* Dati Provvisori

Tabella 3. Notifiche di focolaio epidemico. Puglia, anni 2006-2008

Tipo di focolaio	2006	2007	2008*
Inf. e tossinf. Alimen.	4	3	2
Pediculosi	13	13	17
Scabbia	58	44	37
Tigna	1	2	0
Altro	3	13	7
Totale	79	75	63

Tabella 4. Notifiche di focolaio epidemico: distribuzione per ASL di segnalazione. Puglia, anni 2006-2008

ASL	2006	2007	2008*	TOTALE
Ba/1	0	0	0	0
Ba/2	15	0	0	15
Ba/3	10	8	2	20
Ba/4	4	2	5	11
Ba/5	0	0	0	0
Br/1	32	30	31	93
Fg/1	6	1	2	9
Fg/2	0	0	0	0
Fg/3	3	2	1	6
Le/1	1	21	13	35
Le/2	8	11	9	28
Ta/1	0	0	0	0
Totale	79	75	63	217

La situazione igienica dei mitili in Puglia, 1987-2007

Salvatore Barbuti

OER

Nonostante le leggi e i decreti che dettano le norme igienico-sanitarie riguardanti sia la produzione, commercio e vendita dei molluschi eduli lamellibranchi, sia i requisiti microbiologici delle acque destinate alla molluschicoltura, i mitili possono svolgere un ruolo importante nella diffusione delle malattie a trasmissione oro-fecale. I trattamenti di depurazione, efficaci nei confronti della flora batterica presente, non lo sono altrettanto per la eliminazione della carica virale, registrandosi così l'aumento di episodi ad eziologia virale.

Si è sempre affermato che l'elevata endemia di febbre tifoide e di epatite di tipo A nelle regioni dell'Italia meridionale (fino a qualche anno addietro Campania e Puglia insieme notificavano oltre il 60% dei casi annuali) sia imputabile principalmente al largo uso di questi alimenti, consumati crudi o poco cotti (per il virus A dell'epatite la cottura in pentola a vapore fluente può non essere sufficiente alla sua inattivazione). Alla base della loro contaminazione stava, soprattutto in passato, l'irrazionale smaltimento dei rifiuti liquidi con il conseguente inquinamento dei tratti di mare circostanti i bacini di allevamento e di stabulazione. I mitili, com'è noto, hanno la capacità di concentrare rapidamente nel loro corpo i microrganismi eventualmente presenti nelle acque in cui vivono, potendosi così raggiungere cariche infettanti notevolmente elevate.

L'inquinamento può quindi verificarsi per la crescita in acque contaminate, ma anche successivamente durante le operazioni di trasporto, immagazzinamento e vendita, per cui frutti di mare, anche se provenienti da allevamenti igienicamente idonei ovvero sottoposti a processi di depurazione, possono essere inquinati sul mercato per immissione anche per breve tempo in acque contaminate; in proposito, un esempio è la pratica del "rinfresco" sui banchi di vendita, vietata dalla legge ma diffusa.

Da alcuni anni per la febbre tifoide si sta registrando nella nostra regione una lenta ma continua riduzione dei casi, che sono passati dai 255 notificati nel 1994 ai 40 nel 2007.

L'epatite A in Puglia, negli anni passati e fino al 2001 si collocava su livelli di medio-alta endemia (Tabella 1), con

periodiche recrudescenze epidemiche, culminate negli episodi degli anni 1996 e 1997 (con 5.109 e 5.395 casi rispettivamente), certamente non accettabili per i riflessi pesanti sotto l'aspetto economico e sociale, oltre che di sanità pubblica. Dal 2003 si è assistito ad una drastica riduzione dei casi, con il minimo storico di 29 nel 2006, che ha collocato la Puglia, in passato sempre prima in Italia per il rapporto casi/popolazione, addirittura al quinto posto, dopo ovviamente la Campania e altre regioni tradizionalmente a bassissima incidenza di epatite A.

Sulla scorta di queste osservazioni, appare interessante confrontare questa progressiva riduzione nella nostra regione delle principali malattie a trasmissione oro-fecale (febbre tifoide e soprattutto epatite A) con la situazione igienica dei frutti di mare, ritenuti il veicolo maggiormente incriminato nella loro diffusione, valutata attraverso tre studi condotti in periodi successivi negli ultimi 20 anni, e precisamente nel 1987, 1998-99 e 2007.

In tutti gli studi, i campioni raccolti nei mercati regionali avevano provenienza diversa con particolare riferimento a quelli della città di Taranto, come è noto sede di importanti impianti di molluschicoltura (cozze nere). Le ricerche hanno riguardato sia gli indici batteriologici standard previsti dalla normativa italiana (Coliformi fecali, *E.coli*, Salmonelle), sia la eventuale presenza di Hepatovirus A (HAV) e, nello studio del 2007, anche di altri agenti virali quali Enterovirus, Norovirus e Rotavirus, come è noto diffusi agenti di gastroenteriti. Ciascun campione era costituito da 20 elementi (10 per le ostriche), dei quali venivano esaminati corpo e liquido intervalvare.

Studio del 1987

Le indagini sono state eseguite su 615 campioni di molluschi eduli lamellibranchi (574 di cozze nere e 41 di ostriche) raccolti nei mercati dei 5 capoluoghi pugliesi e precisamente: 336 nella città di Bari, 62 a Brindisi, 23 a Foggia, 75 a Lecce e 119 a Taranto.

In questo studio è stata esaminata anche l'acqua di lavaggio della superficie esterna della valve, considerato che questa può essere inquinata da microrganismi anche patogeni (ad esempio, Salmonelle) durante le fasi di tra-

Provincia	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
BA	685	71	3.285	3.266	552	270	162	255	89(*)	22	30	35	4	3
BR	152	20	507	471	69	65	28	32	4	2	2	5	1	0
FG	64	19	223	258	61	24	20	28	5	6	13	20	21	18
LE	266	56	325	613	175	53	28	79	10	5	11	8	3	9
TA	182	7	769	787	58	16	7	41	4	1	4	1	0	2
Totale	1349	173	5.109	5.395	915	428	245	435	112*	36	60	69	29	32

Tabella 1

EPATITE A. Casi notificati in Puglia negli anni 1994-2007, per Provincia. Dati Ministero della Sanità/Salute.

(*) di questi, 26 hanno riguardato un episodio epidemico di origine alimentare, il primo documentato in Italia.

Anno	N. campioni esaminati	Campioni non conformi	
		N.	%
1987	615	157	25,5
1999-2000	290	9	3,1
2007	203	4	2

Tabella 2

Risultati della ricerca degli indicatori fecali in mitili del commercio, negli anni 1987, 1999-2000 e 2007

Anno	N. campioni esaminati	Campioni positivi per HAV			
		Tecnica			
		immunoenzimatica		molecolare	
		N.	%	N.	%
1987	615	23	3,7	-	-
1999-2000	290	-	-	53(*)	18,3
2007	203	-	-	0	0

Tabella 3

Risultati della ricerca di HAV in mitili del commercio, negli anni 1987, 1999-2000 e 2007

sporto, manipolazione e vendita dei mitili.

Il 25,5% dei campioni è risultato non conforme per la presenza di coliformi fecali e di *E. coli* in concentrazioni superiori a quelle indicate dalla normativa e/o di Salmonelle. Delle *E. coli* isolate, 20 furono identificate come EPEC (*E. coli* enteropatogeni), altri 2 stipiti risultarono produttori di tossina LT. Tra le 23 Salmonelle ritrovate, furono identificate 1 *S. typhi*, 1 *S. typhimurium* e 2 *S. paratyphi* B. Oltre la metà di questi campioni proveniva dai mercati della città di Taranto, che ha fatto registrare gli indici sfavorevoli più elevati sia per *E. coli* (53,8% dei 119 dei campioni esaminati) che per Salmonella (14,3%; nella città di Bari questi erano rispettivamente di

16,4% e 1,5%), risultati per altro analoghi a quelli rilevati in quel periodo nelle acque di mare.

Risultati pressochè sovrapponibili sono stati ottenuti dall'esame dell'acqua di lavaggio delle valve, a conferma dell'abitudine di "rinfrescare" i mitili sui banchi di vendita con acqua di mare inquinata.

La ricerca di HAV, effettuata sul corpo del mollusco mediante dosaggio immunoenzimatico dell'antigene virale è risultata positiva in 23 campioni (3,7%) per la maggior parte provenienti dai mercati delle città di Lecce e di Taranto. Di questi, il 40% circa era conforme per gli usuali indici batteriologici. Per questi campioni, considerato che il test immunoenzimatico impiegato (il

solo al momento disponibile) rivela la presenza dell'antigene virale, ma non se HAV sia vivo o inattivato, non era possibile formulare un giudizio di idoneità o meno.

Studio del 1999-2000

I campioni di cozze nere esaminati (corpo e liquidi intervalvare), di diversa provenienza, sono stati 290, dei quali 100 non depurati, 90 prelevati dopo stabulazione e 100 raccolti nei mercati della città di Bari. 9 campioni (3,1%) risultarono non conformi per coliformi fecali e, di questi, 2 anche per *E. coli*, senza differenze significative riguardo alla provenienza e al trattamento. Sempre assenti le Salmonelle.

La ricerca di HAV, eseguite con tecniche molecolari (nested RT-PCR), è stata positiva in 53 dei 290 campioni (18,3%) e precisamente: 20 dei 100 non depurati (20%), 10 dei 90 depurati (11,1%) e 23 dei 100 raccolti nei mercati (23,0%). Pertanto, ben 44 campioni risultati positivi per HAV avevano indici batteriologici favorevoli. Questi 53 campioni sono stati successivamente saggiati per la crescita di HAV in colture cellulari: 18 (6,2% dei 290 globalmente controllati) sono risultati positivi, dei quali 7 (7%) erano cozze non depurate, 4 (4,4%) dopo la stabulazione e (7%) raccolte nei mercati.

Studio del 2007

I campioni di cozze nere esaminati (corpo e liquido intervalvare) sono stati 203, dei quali 98 raccolti nei mercati della città di Bari e 105 in quelli della città di Taranto. 4 campioni (2%) sono risultati non conformi per coliformi fecali e 3 di questi anche per *E. coli*. Assenti Salmonelle e HAV.

In questa indagine sono stati ricercati mediante tecniche molecolari (Nested RT-PCR) anche altri virus, notoriamente agenti di gastroenterite e diffusi nell'ambiente. Da 10 campioni (4,9%), la metà proveniente da Bari e l'altra metà da Taranto, sono stati isolati Norovirus (5 volte), Rotavirus (4 volte) ed Enterovirus (1 volta). Tutti i campioni avevano indici batteriologici conformi, in alcuni addirittura coliformi fecali ed *E. coli* erano assenti. Anche in questo caso, però, la tecnica impiegata, che rivela la presenza dell'antigene virale, non depone necessariamente per la presenza di virus vivo e replicativo.

Considerazioni e Conclusioni

Com'è noto, i frutti di mare (e le verdure) da sempre vengono considerati il veicolo maggiormente responsabile delle persistenti endemie delle malattie a diffusione oro-fecale in Puglia.

Lo stato di salubrità di questo ricercato alimento (soprattutto cozze nere) è stato verificato attraverso un'analisi

descrittiva e comparativa dei risultati ottenuti in tre studi, condotti a distanza di 10 anni l'uno dall'altro (1987, 1999-2000 e 2007), sui requisiti microbiologici di campioni del commercio prelevati nei mercati della nostra regione ovvero durante i cicli di bonifica e destinati al consumo umano, da correlarsi storicamente con il livello generale delle condizioni igienico-sanitarie e della organizzazione dei controlli sulle diverse fasi di produzione e commercializzazione di questi alimenti.

Appare innanzitutto evidente nel tempo un netto miglioramento della qualità microbiologica dei mitili esaminati per quanto riguarda gli indici previsti dalla normativa (coliformi fecali ed *E. coli*). Per questi parametri, la percentuale dei campioni non conformi è passata dal 25,5% risultati nel 1987 al 3,1% nel 1999-2000 e al 2,0% nel 2007. La ricerca delle Salmonelle, ancora presenti nel 3,7% dei campioni esaminati nel 1987 (con isolamento, tra le altre, di *S. typhi*, *S. paratyphi B* e *S. typhimurium*), nei due successivi studi è stata sempre negativa.

Significativi appaiono i risultati della ricerca di HAV, evidenziato con tecnica immunoenzimatica nel primo studio (1987) con una frequenza del 3,7% e, nel secondo (1999-2000) del 18,3% con tecniche di biologia molecolare e del 6,2% con il test di conferma della crescita in colture cellulari.

Era quest'ultimo il periodo successivo ai due grandi eventi epidemici occorsi negli anni 1996 e 1997, con oltre 10.000 casi notificati di epatite A.

Nell'ultimo studio (2007) HAV è risultato sempre assente, in accordo con la mutata situazione endemica della malattia nella nostra regione, che dalla elevata incidenza degli anni precedenti (con tassi fino a 30/100.000 abitanti) è scesa nel quinquennio 2002-2007 a 1,4/100.000 addirittura per la prima volta inferiore a quella registrata in altre regioni italiane e cioè Toscana, Lazio ed Emilia Romagna, oltre naturalmente alla Campania. Sicuramente un ruolo decisivo ha avuto la intensa campagna di vaccinazione antiepatite A, avviata alla fine degli anni '90 e indirizzata a due coorti: ai nuovi nati al 15° mese di vita, in concomitanza con la vaccinazione antimorbillo, parotite e rosolia e ai dodicenni in associazione con il vaccino antiepatite B. Sono stati invece ritrovati, sempre con tecniche di biologia molecolare, altri virus agenti di gastroenteriti (Norovirus, Rotavirus ed Enterovirus) con una frequenza del 5% circa, tutti in campioni con gli indici batteriologici conformi.

La sommatoria dei dati, ottenuti in periodi diversi nell'arco di un ventennio complessivamente su 1.108 campioni di mitili raccolti nei mercati regionali ovvero esaminati in varie fasi della catena di produzione, trasporto, manipolazione e vendita, consentono alcune considerazioni.

1. Le metodiche di laboratorio utilizzate nelle indagini batteriologiche sono state le stesse nei tre studi. Differenti invece appaiono i parametri normativi di riferimento: infatti, nella prima indagine il giudizio di conformità è stato formulato sulla base del D.M. 27.01.1981, mentre in quelle successive si è fatto riferimento al D.M. 30.12.1992 e al Regolamento Comunitario 2073/2005. Dal confronto si può comunque affermare che non vi sono differenze significative circa la valutazione dei dati. Diverse sono state invece le tecniche di diagnostica virologica, nel primo studio quelle immunoenzimatiche e nei successivi le tecniche in biologia molecolare, più sensibili e specifiche: tutte, però rivelano la presenza dell'antigene virale, ma non se HAV sia vivo o inattivato. Pertanto, l'antigene evidenziato potrebbe essere l'esito di una pregressa inattivazione della particella virale, ad esempio in seguito ai trattamenti di depurazione, ma non si può escludere che essa sia conservata intera e vitale per effetto della sua localizzazione all'interno dei tessuti del mollusco. In tal caso, la conformità degli indici batteriologici potrebbe "non offrire garanzie sufficienti per la salubrità del prodotto".
2. Non sempre vi è stata correlazione tra gli indici batteriologici previsti dalla normativa: nel primo studio, infatti, in un terzo circa di campioni positivi per Salmonelle la concentrazione di *E. coli* era inferiore al valore limite, non potendosi così ipotizzare un rapporto tra livelli di *E. coli* e presenza di Salmonelle, come affermato per le acque di mare. Ne consegue la necessità di procedere sempre alla ricerca di tutti gli indici batteriologici previsti. Ancora più evidente è apparsa la dissociazione tra indici batteriologici e virologici, soprattutto nel secondo studio con una frequenza di campioni positivi per HAV, ma negativi per gli usuali indici batteriologici, addirittura superiore all'80% e nel terzo studio con il rilevamento di virus diversi in mitili con parametri batteriologici conformi.
3. L'assenza di HAV nell'ultimo studio deve essere letta nel favorevole contesto epidemiologico attuale, conseguenza degli interventi di sanità pubblica e soprattutto della vaccinazione, volti alla prevenzione dell'infezione ed alla interruzione della circolazione

ambientale fecale-orale del virus. Così come l'emergenza di altri agenti virali di gastroenterite appare in accordo con le sempre più frequenti segnalazioni di episodi anche fortemente epidemici causati da questi virus.

4. Nel corso della prima indagine, la ricerca degli indici batteriologici nell'acqua di lavaggio della superficie esterna delle valve ha dato risultati per lo più sovrapponibili a quelli ottenuti dall'esame del corpo e liquido intervalvare. In alcuni campioni, però, la presenza di *E. coli* in concentrazioni elevate e, soprattutto, di Salmonelle nell'acqua di lavaggio e non all'interno del mollusco, oltre a rappresentare un rischio infettivo per le mani, porterebbe ad una contaminazione secondaria del corpo del mitilo all'atto dell'apertura delle valve, trasformando così in sfavorevole un prodotto già definito idoneo. Si rammenta, in proposito, che da alcuni anni una normativa regionale *ad hoc* proibisce il cosiddetto "rinfresco" sui banchi di vendita con acqua di mare non certificata.

In conclusione, dalla successione delle indagini effettuate in periodi diversi si evince un netto miglioramento dei requisiti batteriologici, profondamente modificati nell'ultimo decennio rispetto a quanto riscontrato in precedenza. E' sicuramente l'effetto positivo degli interventi di sanità pubblica mirati alla conservazione della salubrità di questi alimenti che li renderebbero disponibili al consumo umano, anche crudi. Rimangono però perplessità circa la persistente presenza di agenti virali differenti, anche se le tecniche di rilevazione basate sulla biologia molecolare non consentono di dimostrarne la vitalità. Ne consegue che, sia pure considerando l'incertezza del significato della loro presenza in relazione ad un possibile ruolo patogeno, non si può continuare ad accettare in assoluto l'attuale certificazione alla vendita basata ancora e soltanto sugli indici batteriologici, ma è necessario ormai, e non più procrastinabile, un aggiornamento della normativa del settore che preveda l'inserimento, accanto ai parametri batteriologici tradizionali, di quelli virologici per la valutazione della conformità dei molluschi eduli lamellibranchi destinati al consumo umano.

Indagine sieroepidemiologica sullo stato immunitario per poliovirus in bambini e adolescenti, in Puglia

M. Labianca¹, M.L. Barile², V. Colonna³, G. Favia², C. Gagliardi⁴, M. Greco⁵, A. Grimaldi⁶, O. Leo³, A. Matarrese⁷, A. Santoro⁸, E. Tatò⁹, A. Bozzi¹⁰, A. Calvario¹⁰, S. Tafuri¹¹, R. Prato¹², C. Germinario¹¹

1. Dipartimento di Prevenzione, ASL Potenza 2

2. U.O.C. Patologia Clinica, S.O. Giovanni XXIII, AOU Policlinico Bari

3. Distretto Socio Sanitario N. 1, ASL Lecce

4. U.O.C. Patologia Clinica, P.O. Sacro Cuore, Gallipoli, ASL Lecce

5. U.O.C. Patologia Clinica, P.O. Lucera, ASL Foggia

6. U.O.C. Microbiologia, S.O. Triggiano, ASL Bari

7. U.O.C. Patologia Clinica, S.O. Putignano, ASL Bari

8. U.O.C. Patologia Clinica, P.O. Perrino, ASL Brindisi

9. Direzione Sanitaria, ASL BAT

10. Unità Operativa Microbiologia e Virologia, WHO Sub-National Polio Reference Laboratory, AOU Policlinico Bari

11. Sezione di Igiene – DIMO, Università di Bari

12. Sezione di Igiene – DIMED, Università di Foggia

Introduzione

Nel 1988 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha fissato l'obiettivo di eradicare la poliomielite entro l'anno 2000, utilizzando tre linee strategiche: immunizzazione di routine alla nascita (a 6, 10 e 14 settimane) con tre dosi di vaccino anti-polio orale (OPV), *National Immunization Days* (NIDs, giornate di immunizzazione nazionale) e campagne di recupero dei soggetti non vaccinati.

Oltre all'aumento dei livelli di immunizzazione attiva tramite la vaccinazione di massa, il raggiungimento dell'obiettivo di eradicazione si basa sul miglioramento della sorveglianza di tutti i casi di Paralisi Flaccida Acuta (AFP) [1].

Nei Paesi in via di sviluppo, durante i NIDs, come raccomandato dall'OMS vengono somministrate due dosi di OPV a tutti i bambini di età inferiore ai cinque anni, indipendentemente dal loro stato vaccinale [2]. Le fasi finali del programma di eradicazione prevedono una attività di ricerca *porta a porta* dei soggetti da vaccinare. Questa operazione si è rivelata particolarmente efficace in quelle aree caratterizzate da carenza di strutture sanitarie e di servizi vaccinali [3-6].

La Regione Europea dell'OMS ha incluso nell'*Expanded Program of Immunization* l'obiettivo dell'eradicazione del *poliovirus* selvaggio [7-8]. Nella Regione Europea, a partire dalla fine del 1996, a causa di una vasta epidemia verificatasi in Cecenia con 154 casi registrati di malattia

paralitica e di una copertura vaccinale routinaria subottimale in altri Paesi, sono stati condotti NIDs in tutti i Paesi in cui la poliomielite era ancora endemica (operazione MEGACAR). Nell'autunno del 1996 anche in Albania è stata avviata una campagna di vaccinazione di massa con OPV per il controllo di epidemie [9]. Nel 1998 nella sola Turchia sono stati segnalati 23 casi di poliomielite selvaggia. L'ultimo caso europeo di poliomielite da virus selvaggio è stato registrato nel 1998 nella Turchia orientale in un bambino di due anni non vaccinato. Il 21 Giugno 2002 la Regione Europea dell'OMS è stata dichiarata *polio-free*.

Nel 2008 la poliomielite risulta ancora endemica in quattro Paesi (Nigeria, India, Pakistan e Afghanistan), dove nell'anno precedente erano stati registrati 1201 nuovi casi; 107 casi sporadici sono stati inoltre notificati in Paesi nei quali il *poliovirus* non è endemico [10].

Il Piano Strategico per l'Eradicazione della Poliomielite dell'OMS per gli anni 2004-2008 raccomandava la sospensione della vaccinazione con OPV dopo l'eradicazione del *poliovirus* selvaggio [11] e l'utilizzo del vaccino antipolio inattivato (IPV). L'IPV è considerato più sicuro rispetto all'OPV perchè non associato con il rischio, pur basso, di poliomielite paralitica vaccino-associata (VAPP) [12-13] o di emergenza di poliovirus vaccinali retromutati e neurovirulenti [14-18]. In alcuni Paesi industrializzati, come Svezia, Finlandia e Olanda, l'IPV viene utilizzato dal 2003. Negli Stati Uniti la schedu-

la vaccinale con solo IPV è stata adottata a partire dal 2000 ed il suo utilizzo ha determinato la scomparsa di casi di VAPP [20].

In Italia gli ultimi due casi di poliomielite da *poliovirus* selvaggio endemico sono stati registrati nel 1982 in soggetti che non erano stati rivaccinati dopo il primo anno di vita, e l'ultimo caso importato risale al 1988 [21]. La vaccinazione con OPV è stata introdotta nel programma delle vaccinazioni obbligatorie nel 1966: la schedula vaccinale consisteva nella somministrazione di tre dosi di OPV a 3, 5 e 11 mesi di età e di una dose *booster* all'età di 3 anni.

A partire dal 1999, è stata introdotta una schedula combinata sequenziale consistente di due dosi di IPV (a 3 e 5 mesi) e due dosi di OPV (a 11 mesi e a 3 anni). Nel luglio 2002 è stata adottata la schedula con quattro dosi di IPV [22]. Con il Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 è stata introdotta una schedula costituita da quattro dosi di IPV a 3, 5, 11 mesi e a 4-5 anni d'età [23].

Dal 2001 in Italia viene utilizzato il prodotto combinato DTPa-HBV-IPV/Hib, contenente i vaccini anti - difterico (D), tetanico (T), pertosse acellulare (Pa), epatite B (HBV), *poliovirus* inattivati tipo 1, 2 e 3 (IPV) e il vaccino coniugato contro *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), che viene somministrato secondo la schedula vaccinale a 3, 5 e 11 mesi. La disponibilità di una vaccinazione esavalente ha contribuito ad incrementare la copertura vaccinale nella popolazione [24] che ha raggiunto e superato il 95% [25].

Considerato che la malattia non rispetta i confini nazionali o i limiti continentali, le regioni e le aree in cui è stata raggiunta l'eliminazione devono continuare a garantire elevati livelli di copertura vaccinale per prevenire la re-introduzione del *poliovirus* che potrebbe essere importato da altri Paesi attraverso i viaggiatori internazionali, gli immigrati provenienti da aree di conflitto o sottogruppi di popolazione che rifiutano la vaccinazione.

Nel 2002 l'Italia è stata dichiarata Paese *polio-free* ma il rischio di re-introduzione del *poliovirus* persiste a causa dei fenomeni migratori. Numerosi studi sieroepidemiologici condotti in passato, l'ultimo nel 1999, hanno messo in evidenza titoli anticorpali insoddisfacenti in una consistente proporzione di giovani adulti, soprattutto contro il *poliovirus* 3 [26-27]. Nonostante il massivo esodo di popolazione dall'Est Europa durante gli anni '90 e la vasta epidemia verificatasi in Albania nel 1996, recentemente non sono stati segnalati casi importati di polio grazie all'elevato livello di copertura vaccinale in questo gruppo di popolazione [28]. Come in altri Paesi, anche in Italia nel 1997 è stato istituito il sistema di sorveglianza di tutti i casi di Paralisi Flaccida Acuta (AFP)

che al momento si mantiene su buoni livelli di sensibilità [29].

L'obiettivo di questo studio è quello di stimare lo stato immunitario verso i poliovirus nei bambini e negli adolescenti della regione Puglia, circa dieci anni dopo l'ultimo studio condotto [26].

Metodi

Nel 2007 è stata condotta un'indagine sieroepidemiologica su campioni di sangue di bambini e adolescenti di età compresa tra 3 mesi e 15 anni. I soggetti arruolati rappresentavano un campione di convenienza della popolazione afferita per l'esecuzione di test diagnostici ematologici a 6 laboratori situati in cinque delle sei province della Regione (3 localizzati in provincia di Bari, 1 in quella di Brindisi, 1 in provincia di Foggia, 1 in provincia di Lecce; nessun laboratorio nella provincia di Taranto). In adempimento agli obblighi previsti dalla legge sulla privacy, per ogni soggetto arruolato sono state raccolte informazioni sulle iniziali, il sesso e l'anno di nascita; non è stato pertanto possibile valutarne lo stato vaccinale antipolio consultando i registri vaccinali.

I campioni di siero sono stati processati dal Laboratorio di Riferimento Regionale OMS per la Polio. L'immunità verso la poliomielite è stata valutata mediante titolazione degli anticorpi neutralizzanti secondo le linee guida raccomandate dall'OMS/EPI per gli studi sulla poliomielite [30].

Per valutare le differenze tra i tassi di immunizzazione nelle diverse classi d'età e per valutare l'associazione tra i titoli anticorpali, l'età alla vaccinazione e la schedula vaccinale utilizzata sono state impostate tabelle di contingenza ed è stato calcolato il valore del chi-quadro. È stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software Epi-Info 6.00 (CDC, Atlanta, Georgia; OMS, Ginevra).

Risultati

Nel corso del 2007 sono stati raccolti 704 campioni di sangue di bambini e adolescenti di età compresa tra 3 mesi e 15 anni, 369 (52,4) di sesso maschile e 335 (47,6) di sesso femminile. L'età media è risultata di 6,6 anni, senza differenza statisticamente significativa tra i due sessi.

La Tabella 1 mostra la distribuzione dei campioni per sesso e classi di età. Le classi d'età maggiormente rappresentate sono quelle tra 6-10 anni e 3-5 anni.

I soggetti arruolati provenivano per il 33,2% dalla Provincia di Bari, per il 29,8% dalla Provincia BAT (Barletta, Andria, Trani), per il 27,7% dalla Provincia di Lecce, per l'8,3% dalla Provincia di Foggia e per l'1%

dalla Provincia di Brindisi.

Un titolo anticorpale ≥ 8 è stato riscontrato in 704 soggetti (100%) per il *poliovirus* tipo 1 (Grafico 1), in 703 soggetti (99.8%) per il *poliovirus* tipo 2 (Grafico 2) e in 700 soggetti (99.4%) per il *poliovirus* tipo 3 (Grafico 3). Il livello di protezione nei confronti di tutti i tipi di *poliovirus* è risultato del 100% in ogni classe d'età, mentre il tasso di copertura verso il *poliovirus* tipo 2 è risultato del 98,6% e per il *poliovirus* 3 del 95% nei soggetti di età inferiore ad un anno.

Considerando due range di titoli anticorpali (basso: 8 - 32; alto: 64 - >256), il numero di soggetti con titolo 64 - >256 è risultato significativamente superiore rispetto al numero di soggetti con titolo 8 - 32 in tutte le fasce d'età e verso i tre tipi di *poliovirus*.

Un titolo anticorpale 8 - 32 verso il *poliovirus* tipo 1 è risultato associato ad un basso titolo per i *poliovirus* tipo 2 e tipo 3.

Un titolo anticorpale 8 - 32 per i tre tipi di *poliovirus* è risultato associato ad un'età inferiore ad un anno al momento dell'esame.

Titoli anticorpali più elevati di 8 - 32 per i tre tipi di *poliovirus* sono stati registrati nei soggetti di età superiore ad un anno che molto probabilmente hanno ricevuto le tre dosi di vaccino previste dal calendario, sia come schedula tutto-IPV (1-2 anni di età), sia come schedula combinata (3-8 anni) o come schedula tutto-OPV (9-15 anni).

Discussione

I risultati di questa indagine mostrano un buon livello di immunità contro i *poliovirus* 1, 2, 3 nei bambini e negli adolescenti pugliesi, in linea con altri studi sieroepidemiologici effettuati in alcune regioni italiane negli ultimi dieci anni [31-34].

Titoli anticorpali più bassi sono stati registrati nei bambini di età inferiore a 1 anno che probabilmente non avevano completato il ciclo di vaccinazione primaria. I titoli anticorpali contro il *poliovirus* 3 sono risultati $>95\%$, mostrando un miglioramento rispetto agli ultimi studi effettuati in Italia, in cui anticorpi neutralizzanti verso i *poliovirus* 1, 2 e 3 sono stati registrati rispettivamente nel 97,6%, 95,8% e 70% dei campioni e in 3 soggetti su 1.000 (0,3%) risultavano contemporaneamente sieronegativi per tutti 3 tipi di *poliovirus* [26-27].

Questi risultati confermano i dati routinari di copertura vaccinale per la poliomielite: nel corso degli ultimi dieci anni in Puglia, la copertura nei bambini di 24 mesi è stata costantemente superiore al 90% [25].

Anche se in questo studio non è stato possibile valutare direttamente lo stato vaccinale dei soggetti esaminati, che potrebbero aver ricevuto una, due o tre dosi di vac-

cino, o nessuna, l'elevato livello di immunizzazione riscontrato confermerebbe sia l'efficacia della schedula combinata IPV/OPV, sia quella della schedula tutto-IPV [16]. I risultati dell'indagine, inoltre, mostrano con forte evidenza che il passaggio da una schedula tutto-OPV ad una tutto-IPV non ha prodotto alcun impatto negativo sulla copertura vaccinale. Infatti, l'aver ricevuto una schedula tutto-IPV o una schedula sequenziale non è risultato associato a titoli anticorpali più bassi.

Poiché l'immunità indotta dal vaccino si riduce con l'età, risulta prioritario nel nostro Paese mantenere elevati livelli di copertura vaccinale routinaria ed enfatizzare la necessità di completare il ciclo primario di immunizzazione nei tempi stabiliti dal calendario vaccinale.

Non è possibile, infatti, escludere l'esistenza all'interno della popolazione di sottogruppi a bassa copertura vaccinale che potrebbe alterare l'effetto protettivo dell'*herd immunity*.

Conclusioni

La Puglia, che per la sua posizione può essere considerata una regione di frontiera, si trova ad affrontare quotidianamente l'arrivo di rifugiati e rappresenta dunque una zona a rischio di importazione di *poliovirus* da aree endemiche. Inoltre, alcuni sottogruppi di popolazione, come ad esempio i detenuti, sono particolarmente a rischio a causa di coperture vaccinali del tutto insufficienti.

Da quando l'Italia è stata certificata come Paese *polio-free*, è molto importante prevenire ogni possibile rischio di re-introduzione del *poliovirus* selvaggio. Questo obiettivo potrà essere raggiunto attraverso il miglioramento di tre strategie: il sistema di sorveglianza attiva delle Paralisi Flaccide Acute, la ricerca del *poliovirus* selvaggio nell'ambiente e l'adozione di misure atte a valutare e incrementare le coperture vaccinali verso la polio nei bambini e negli immigrati.

Come considerato da Fine PE et al. nel 2004, cioè che l'eradicazione del *poliovirus* selvaggio è una prospettiva tangibile, diventa prioritaria la pianificazione dell'epoca post-certificazione. C'è accordo sulla necessità di preservare scorte appropriate di vaccino antipolio, di mantenere il livello di sorveglianza e la capacità di risposta, al fine di proteggere il mondo da ogni possibile evento epidemico attribuibile sia alla persistenza di *poliovirus* selvaggio, sia a *poliovirus* vaccino-derivati o all'involontario o intenzionale rilascio di *poliovirus* da parte di laboratori o depositi di vaccini.

Sebbene sia stato suggerito di stoccare scorte di vaccino antipolio orale monovalente (mOPV), rimangono molte questioni aperte riguardanti la sua natura, le fonti

di finanziamento, la gestione e l'utilizzo, in particolare a causa delle incertezze sulle future politiche vaccinali adottate dalle Nazioni e sulla disponibilità dei diversi vaccini dopo la certificazione dell'eradicazione del poliovirus selvaggio. Vi sono inoltre incertezze sul possibile ruolo ed efficacia dell'IPV nel controllo di eventi epidemici in aree a basso livello igienico-sanitario, su una potenziale rapida diffusione geografica di poliovirus se si verificasse una epidemia dopo la eradicazione e sui

rischi inerenti l'introduzione di ulteriori virus *Sabin-like* in popolazioni la cui copertura vaccinale e i livelli di immunità siano diminuiti, e che possono quindi favorire la diffusione di poliovirus vaccino-derivati. Considerando queste importanti incertezze, nessun Paese dovrebbe interrompere la vaccinazione antipoliomielite fino a quando non saranno sviluppate politiche coordinate per la fase post-certificazione e non saranno adottate le misure raccomandate [35].

Bibliografia

1. World Health Assembly GSWHO. *Global Eradication of Poliomyelitis by the year 2000: resolution of the 41st World Health Assembly*. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 1988 (Resolution WHA4128)
2. Birmingham ME, Aylward RB, Cochi SL, Hull HF. *National immunization days: state of the art*. J Infect Dis 1997;175(1): 183-188
3. De Quadros CA, Andrus JK, Olive JM, Carrasco P. *Strategies for poliomyelitis eradication in developing countries*. Public Health Rev 1993-94;21(1-2):65-78
4. Oblapenko G. *Poliomyelitis eradication in Europe: programme and activities*. Public Health Rev 1993-94;21(1-2):117-127
5. Wassilak SG, Oblapenko GP, Dittmann S, Aylward RB, Hull HF. *Poliomyelitis vaccination strategies for Europe*. Lancet 1997;349:437
6. Oblapenko G, Sutter RW. *Status of poliomyelitis eradication in Europe and the Central Asia Republics for the Former Soviet Union*. J Infect Dis 1997;175(Suppl 1):76-81
7. Borgono JM. *International Committee for the Certification of Poliomyelitis Eradication (letter)*. Rev Med Chil. 1993; 121(12): 1445
8. WHO, Geneva. *Expanded Programme on Immunization (EPI). Poliomyelitis eradication*. Wkly Epidemiol Rec. 1994; 69(7): 45-7
9. Greco D, Fiore L, Sallabanda A, Diamanti H. *Poliomyelitis vaccination strategies for Europe*. Lancet 1997;349:437
10. www.polioeradication.org/casecount.asp, visited on 2008/03/26 at 15,00
11. WHO, *Global polio eradication initiative strategic plan 2004-2008*. Geneva:WHO, 2004
12. Esteves K. *Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of a WHO enquiry*. Bull World Health Organ 1988;66:739-46
13. Plotkin SA, Vidor E. *Poliovirus vaccine-inactivated*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2004; 625-49
14. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, André J et al. *Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus*. Science 2002;296:356-9
15. Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ, Brussen KA, Stambos V, Yuen L et al. *Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001*. J Virol 2004; 78:13512-21
16. Rousset D, Rakoto-Andrianarivelo M, Razafindratsimandresy R, Balanant J, Delpeyroux F. *Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar*. Emerg Infect Dis 2003; 9:885-7
17. Yang CF, Naguib T, Yang SJ, Nasr E, Jorba J, Ahmed N et al. *Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993*. J Virol 2003; 77:8366-77
18. Center for Disease Control and Prevention. *Poliovirus Infections in four unvaccinated children- Minnesota August-October 2005*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54:1053-5
19. *Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine using countries*, Wkly Epidemiol Rec. 2003 Jul 11;78(28):241-50
20. Alexander LN, Steward JF, Santibanez TA, Pallansch MA, Kew OM, Prevots DR. et al. *Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States*. JAMA. 2004 Oct 12;292(14):1696-701
21. Ministero della Salute, Italia. *Circolare n. 5*. 7 April 1999.
22. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, 30 May 2002. *Accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sulle modifiche al calendario della vaccinazione anti-poliomielitica*
23. Ministero della Salute, Italia, *Piano Nazionale Vaccini 2005-2007*, Gazzetta Ufficiale Repubblica Italiana, Suppl. Ordinario, 14 April 2005
24. Gaudelus J, Ovetichkine P, Cheymol J, De Courson F, Allaert FA. *Compliance with the vaccination recommendations for 0- to 24-month-old infants in general or paediatric practice*, Arch Pediatr. 2003 Sep; 10 (9):781-6
25. Ministero della Salute, rilevazione routinaria delle coperture vaccinali, www.ministerosalute.it, visited on 6 May 2008 at 10.18
26. Mastroeni I, Patti AM, Fabrizi A, Santi AL, Manduca AM, Vescia N et al. *Immunity status against poliomyelitis in persons 13-14 years old living in Rome*, Vaccine 1997;15(6/7):747-50
27. Pianetti A, Salvaggio L, Biffi MR, Baffone W, Bruscolini F, de Donato S, Albano A. *Antipoliomyelitis immunity status in cohort of young men drafted into military service, residing in the sub-urban Milan area*. Eur J Epidemiol 1997;13:725-27
28. Lopalco PL, Germinario C, Calvario A, Chironna M, Quarto M, Barbuti S. *High level of immunity against Poliomyelitis in Albanian refugees in Southern Italy*. J Travel Med 2000;7:111-115
29. Prato R, Labianca M, Calvario A, Bozzi A, Rizzo C, Fiore L et al. *Evaluation of the Surveillance System of Acute Flaccid Paralysis in Puglia: 5 years of work*, Ann Ig. 2002 Nov-Dec;14(6):487-94.
30. WHO, *Expanded Programme on Immunization (WHO-EPI-CDC-Polio-90.1). Manual for the Virological Investigation of Poliomyelitis*. Geneva; WHO, 1990;44-65
31. Patti AM, Santi AL, Bellucci C, Ciappetti C, Fara GM, Germinario C et al. *Serological survey on immunity status against polioviruses in Italian young adults and in immigrants*. Ann Ig 1999; 11:353-359
32. Stagni G, Merletti L, De Rosa F. *Livelli di anticorpi specifici per i virus poliomieltitici e grado di protezione immunitaria nella popolazione umbra*. Boll Ist Sieroter Milan 1979;58:210-15
33. Volpi A, Ragona G, Biondi W, Rocchi G, Archetti I. *Seroimmunity to polioviruses in an urban population of Italy*. Wld Htl Org Bull 1976;54:275-78
34. Majori S, Baldo V, Poli A, Riolfatti M, Alborino F, Bonello C et al. *Immunity to poliovirus among children and the elderly in north-east Italy*. J Prev Med and Hyg 2006;47;12+15
35. Fine PE, Oblapenko G, Sutter RW. *Polio control after certification: major issues outstanding*. Bull World Health Organ. 2004 Jan;82(1):47-52. Epub 2004 Feb 26.

Fascia d'età	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
<1 anno	44	11,9	29	8,7	73	10,4
1 anno	23	6,2	24	7,2	47	6,7
2 anni	25	6,8	18	5,4	43	6,1
3-5 anni	81	21,9	77	23	158	22,4
6-10 anni	116	31,4	117	34,9	233	33,1
11-12 anni	39	10,6	31	9,3	70	9,9
13-15 anni	41	11,1	39	11,6	80	11,4
Totale	369		335		704	

Tabella 1
Distribuzione dei campioni per sesso e fascia d'età

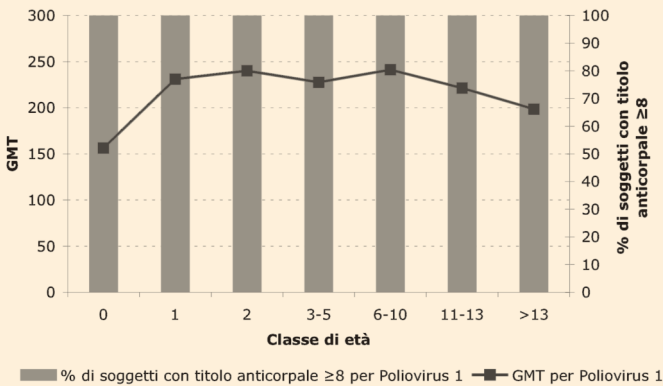


Grafico 1.
Titoli anticorpali nei confronti del *Poliovirus 1*.
Distribuzione per fascia di età dei soggetti

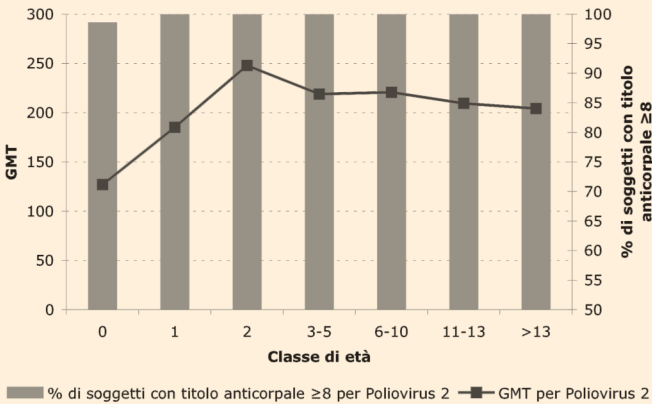


Grafico 2.
Titoli anticorpali nei confronti del *Poliovirus 2*.
Distribuzione per fascia di età dei soggetti

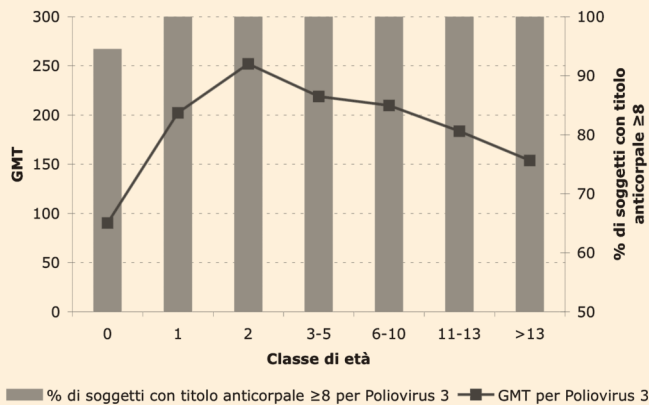


Grafico 3.
Titoli anticorpali nei confronti del *Poliovirus 3*.
Distribuzione per fascia di età dei soggetti

Lo stato vaccinale dei bambini africani ospiti del campo profughi di Bari-Palese

Balducci MT*, Bosco V[^], Cozza V*, Pedote P^o, Prato R*

*Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia

[^]Medico pediatra – Croce Rossa Italiana

^oMedico igienista – Croce Rossa Italiana

Introduzione

Il notevole impegno a livello mondiale dell'OMS nel promuovere i programmi di vaccinazione di massa e dell'UNICEF nel sollecitare i vari governi a vaccinare tutti i bambini, è reso evidente dal fatto che globalmente la mortalità per malattie infettive nei bambini si è dimezzata negli ultimi decenni.

Le cifre dell'OMS, infatti, pubblicate nell'ambito del meeting annuale del World Economic Forum, mostrano che sin dal 2000 l'azione della GAVI (*Global Alliance for Vaccines and Immunization*), il cui obiettivo è coordinare e rilanciare i programmi di vaccinazione soprattutto nei Paesi più poveri, ha permesso di prevenire circa 2,3 milioni di morti e che le sue campagne di vaccinazione hanno consentito, nel solo 2006, di evitare 600.000 morti (1).

Grazie ai risultati delle campagne di vaccinazione condotte negli scorsi decenni, che hanno portato dal 5%

del 1974 al 74 % del 1998 la percentuale di bambini nel mondo vaccinati contro le sei malattie killer (polio, morbillo, pertosse, tetano, difterite, tubercolosi), i programmi di vaccinazione riescono attualmente a salvare 3 milioni di bambini l'anno in tutto il mondo (2).

Nel 2006 i tassi di vaccinazione hanno raggiunto notevoli livelli di coperture nei paesi in via di sviluppo (1) ma il lavoro dell'Alleanza è fondamentale per il raggiungimento dell'Obiettivo di Sviluppo del Millennio relativo alla salute infantile, che richiede la riduzione della mortalità infantile di due terzi entro il 2015. Infatti, ogni anno nascono 30 milioni di bambini che non riusciranno ad usufruire neppure delle sei vaccinazioni di base (3). Dei 10 milioni di bambini che ogni anno muoiono prima di compiere cinque anni, 2,5 milioni decedono a causa di malattie che possono essere sconfitte con i vaccini disponibili.

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	12° mese	13° mese	15° mese	24° mese	5-6 anni	11-12 anni	13-14 anni
Difterite, Tetano, Pertosse		DTaP	DTaP	DTaP				DTaP/Tdap		Tdap
Antipolio inattivato		IPV	IPV	IPV				IPV		
Epatite B	HB	HB	HB	HB						
Haemophilus influenzae B		Hib	Hib	Hib						
Morbillo-Parotite-Rosolia					MPR1			MPR2	MPR2	
Epatite A					HAV1		HAV2		HAV1	HAV2
Pneumococco Eptavalente coniugato		PCV	PCV	PCV						
Meningococcico coniugato						Men C			Men C	
Varicella Papilloma virus						VZV			VZV HPV	

Tabella 1

Calendario vaccinale Regione Puglia

Nell'anno scolastico 2003-2004 gli studenti stranieri iscritti sono stati 282.683, con un aumento di 50.000 rispetto all'anno precedente (nel 1992-93 erano solo 32.859). Ciò è la conseguenza della crescita del fenomeno immigrazione in generale e della stabilizzazione dei nuclei familiari.

Tra gli immigrati soggiornanti quasi la metà proviene da Paesi europei mentre circa il 25% dal continente africano (5).

Il fenomeno dell'immigrazione verificatosi in questi anni, per il notevole aumento degli arrivi, non solo in Italia ma in tutti i paesi economicamente sviluppati, avendo subito un significativo incremento impone una certa attenzione al problema delle vaccinazioni dei bambini immigrati. Il numero dei minori stranieri è aumentato a ritmo sostenuto.

E' opportuno inoltre non solo proteggere con le vaccinazioni il bambino immigrato da agenti infettivi presenti nel nostro Paese ma anche difendere i nostri bambini e tutta la popolazione dall'aggressione di agenti infettivi di cui il bambino immigrato potrebbe essere portatore asintomatico (4 - 8).

Dei bambini che giungono in Italia perché immigrati, molti presentano un quadro vaccinale non adeguato, ciò, unitamente ad uno scrupoloso controllo clinico per escludere la presenza di patologie infettive contagiose, deve essere attentamente valutato per controllarne l'azione protettiva e, se necessario, per adeguare il calendario delle vaccinazioni secondo le raccomandazioni in vigore (Tabella 1).

Obiettivi

Allo scopo di meglio conoscere la situazione sanitaria dei piccoli immigrati giunti in Italia, sono stati analizzati i dati relativi allo stato vaccinale, all'anamnesi clinica e ai dati di laboratorio prodotti durante le visite mediche a cui tutti i bambini, in transito sul territorio italiano, vengono regolarmente sottoposti durante il loro soggiorno presso il campo profughi ¹ di Bari/Palese.

Materiali e metodi

Nel biennio 2006/2007, tutti i bambini ospiti nel campo profughi di Palese sono stati sottoposti a bilanci di salute da parte dei medici della Croce Rossa. Per ogni bambino è stata compilata una cartella clinica con anamnesi patologica e diario vaccinale.

In particolare, i medici della Croce Rossa hanno sottoposto i bambini a:

- **visita medica** per conoscere lo stato di salute e comportamentale;
- **visita odontoiatrica**;

- **ricerca marker HBsAg**, proposta per l'alta prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite B nei Paesi di provenienza degli immigrati;

- **test HIV**, proposto per l'alta prevalenza dell'infezione da HIV nei Paesi di provenienza;

- **visite specialistiche**, in collaborazione con le strutture di Malattie Infettive, Dermatologia e Pneumologia del P.O. San Paolo di Bari.

I dati registrati sulle cartelle cliniche sono stati imputati su supporto informatico ed elaborati con software Excel.

Risultati:

I minori ospiti del campo nel biennio 2006-2007 sono stati complessivamente 50 (32F: 18M), provenienti per il 40% dall'Eritrea, il 32% dal Sudan, il 24% dall'Etiopia e il 4% dalla Somalia (Grafico 1).

L'esiguità del numero di bambini presenti è legato al fatto che il campo profughi di Bari-Palese è una struttura assistenziale non adibita alle famiglie. Nel periodo in studio le famiglie provenivano dal CPT di Foggia, al massimo della sua capienza per quel periodo e costretto a dirottare i nuovi ospiti verso il centro di Bari.

L'età media era di 6 anni (range tra 2 mesi e 13 anni), il peso era al 25° percentile nei bambini sotto i 4 anni (fascia del sottopeso) e tendeva a raggiungere il 55° dopo i 10 anni (fascia del normopeso secondo la classificazione di Cole e Bellizzi) (9).

Per il 28% dei bambini non erano disponibili informazioni precise sulle vaccinazioni effettuate, mentre il 52% dei genitori ricordava che ai propri figli era stata effettuata la vaccinazione antipoliomelite. Per nessun bambino erano disponibili documenti sanitari.

Dall'analisi clinica e laboratoristica, i problemi principali emersi erano: infezioni della pelle (45%), carie dentali (25%), transaminasi elevate (20%) ed enuresi notturna.

Nessun bambino presentava pediculosi o scabbia.

Un solo bambino è risultato positivo all'HIV mentre nessuno è risultato HBsAg positivo.

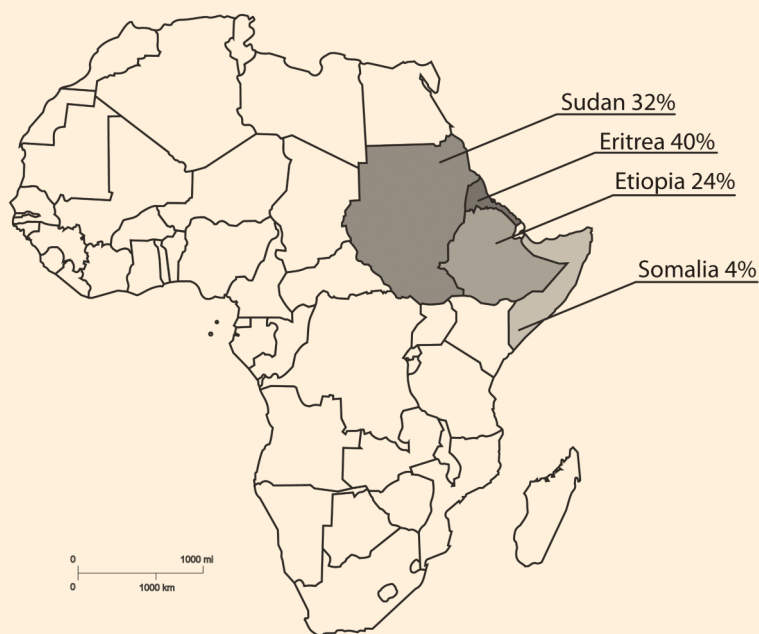
I disturbi del comportamento erano rari.

Tra i bambini ospiti nel campo profughi non sono stati effettuati screening coproparassitologici, anche se le parassitosi intestinali rappresentano una patologia relativamente frequente tra gli immigrati, né per tubercolosi e polio poiché le rispettive vaccinazioni sono quelle maggiormente offerte dal GAVI nei Paesi d'origine.

Considerazioni e conclusioni

I bambini immigrati ospiti nel campo di Bari/Palese nel biennio 2006-2007 sono risultati in buone condizioni fisiche e psichiche.

Tutti i bambini esaminati sono risultati HBsAg negativi. Se

**Grafico 1**

Provenienza geografica

si considera l'elevata probabilità di trasmissione dell'epatite B per via "transplacentare" e "perinatale" è molto verosimile che anche le madri di questi bambini siano sane.

Anche se le informazioni in nostro possesso sono risultate scarse e poco documentate, i risultati di questa indagine sono in linea con i numerosi studi condotti negli ultimi anni, che fugano il timore che i flussi migratori possano introdurre e diffondere nel nostro Paese malattie infettive e parassitarie esotiche.

Se da un lato indagini come queste contribuiscono a sfa-

tare il pregiudizio secondo cui "gli immigrati portano malattie"; dall'altro sono utili a suggerire di rivedere il tipo di assistenza sanitaria offerta agli immigrati, proponendo una assistenza globale per un periodo sufficiente ad una completa integrazione, come previsto dalla Convenzione sui diritti del fanciullo di New York nel 1989, in cui fu sancito il diritto dei bambini e ragazzi stranieri all'assistenza ed alle cure, indipendentemente dal fatto che le loro famiglie fossero immigrate regolarmente o irregolarmente e che uno o entrambi i genitori fossero irregolari (11).

Bibliografia

1. http://www.gavialliance.org/media_centre/press_releases/2007_01_26_it_pr_davos.php
2. <http://www.unicef.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/2574>
3. www.levaccinazioni.it/informagente/Mondo/GAVI.htm
4. Vaccinazioni e bambini adottati Giuseppe Caramia – Congresso nazionale www.bambinoprogettosalute.it/download/caramia/lavori/2Congr.Naz.pdf
5. www.dossierimmigrazione.it/
6. Profilassi delle malattie infettive per migranti Antonio Ferro, Anna Pupo, Giuseppina Napolitano, Giambattista Zivelonghi, Patrizia Mella, portale.regione.veneto.it
7. Caramia G, Ruffini E.: Infezioni e Farmacoterapia Pediatrica. Mattioli Editore Fidenza 1999; p. 267-307.
8. Caramia G.: Vaccini ed immunoglobuline di ultima generazione: Appropriati per coerenza clinica. Atti 20° Congresso "Incontro Pediatrico Ostia-Lido Roma" 2002; p. 122-49.
9. Cole JT, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH, Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. BMJ 2000;320:1240-5
10. www.costituzionalismo.it/docs/trattenimentostraniero.pdf
11. www.unicef.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/51

Micotossine e contaminazione degli alimenti per l'uomo e per gli animali: normativa e limiti di legge

Christian Napoli, Vincenzo Marcotriggiano[°], Cosimo N. Pagliarone^{°°}, Francesco Latorre^{°°°}, Carmela Tamborrino[^], Giuseppina Caggiano, Maria Teresa Montagna

Dip. Scienze Biomediche ed Oncologia Umana – Sez. Igiene, Università degli Studi di Bari

[°]Servizio Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, Dipartimento di Prevenzione - ULSS n. 7 – Veneto

^{°°}Consulente Assessorato Sanità – Regione Puglia

^{°°°}Laboratorio Igenia - Taranto

[^] Dottoranda di Ricerca in "Igiene, Sanità Pubblica e Sicurezza Alimentare" – DIMO, Sez. Igiene
(Coordinatore: prof.ssa MT Montagna)

Introduzione

Le micotossine rappresentano un gruppo di circa trecento sostanze chimiche che possono esercitare un'azione tossica sull'uomo e sugli animali d'allevamento, principalmente attraverso l'ingestione di alimenti contaminati. In particolari condizioni ambientali legate a fattori chimici e fisici, sono prodotte da specie fungine appartenenti per lo più ai generi *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium*. L'impianto e lo sviluppo di questi miceti avviene su derrate alimentari non solo di origine vegetale (ad es. cereali, semi oleaginosi, spezie, olive, uva, mele, fichi) ma anche su alimenti di origine animale quali formaggi ed insaccati.

Generalmente le micotossine sono classificate in due grandi categorie: quelle "principali o maggiori" e quelle "minori". Negli ultimi anni l'Autorità Sanitaria preposta alla tutela della salute pubblica si è particolarmente interessata a questo problema, facendo riferimento soprattutto alle aflatossine (AF totali, AFB₁ e AFM₁), fumonisine (FBs), ocratossina A (OTA), patulina, tricoteceni e zearalenone (ZEA). Infatti, il DPR 14 luglio 1995 (G.U. 7 novembre 1995, n. 132), nell'ambito della verifica di conformità alle leggi vigenti e della sicurezza d'uso dei prodotti alimentari, ha previsto la ricerca di micotossine nei prodotti alimentari, con particolare riferimento a:

- prodotti alimentari di origine nazionale;
- prodotti alimentari dei Paesi dell'Unione Europea circolanti sul territorio nazionale;
- prodotti alimentari provenienti da Paesi terzi.

Detto controllo, ai fini dell'emanazione di un giudizio di conformità alle norme vigenti dell'alimento esaminato, comporta l'applicazione di "valori limite" fissati con

disposizioni normative o, in carenza di questi, con specifiche direttive da parte del Ministero della Salute.

Le **aflatossine (AF)** sono prodotte da specie fungine appartenenti al genere *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. parasiticus* e *A. nomius*) (1, 5). Si ritiene che *A. flavus* produca le aflatossine B₁ e B₂, mentre *A. parasiticus* produce le aflatossine B₁, B₂, G₁, G₂. Di queste, la B₁ è considerata la più tossica. Se ingerita da animali lattiferi, viene trasformata a livello epatico dal citocromo P450 in aflatossina M₁ (2), quindi escreta con il latte; grazie alla sua affinità per la caseina, si ritrova anche nei derivati del latte (2, 5).

La contaminazione degli alimenti con aflatossine si verifica principalmente nelle zone a clima caldo-umido, tuttavia questo fenomeno rappresenta un problema di interesse globale poiché i Paesi delle zone climatiche più fredde importano prodotti dalle aree in cui i livelli di aflatossine sono elevati. Gli alimenti più spesso contaminati sono granturco, arachidi, fichi secchi, noci del Brasile ed altri prodotti agricoli delle zone tropicali e subtropicali.

Le aflatossine possono avere effetti immunosoppressivi, teratogeni e cancerogeni specialmente sul fegato (1). L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato l'aflatossina B₁ nel gruppo 1 (sostanza sicuramente cancerogena per l'uomo). Il regolamento CE n. 466/2001 della Commissione, dell'8 marzo 2001, che "definisce i tenori massimi di taluni contaminanti presenti nelle derrate alimentari", è stato modificato più volte, fino a stabilire l'attuale Regolamento (CE) n. 1881/06 del 19/12/2006 che "definisce i tenori di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari" (Tab. 1) (19, 21, 23).

Prodotti alimentari	Aflatossine (µg/Kg)		
	B1	B1, B2, G1, G2	M1
Arachidi da sottoporre a cernita o ad altro trattamento fisico prima del consumo umano o dell'impiego come ingredienti di prodotti alimentari	8	15	—
Frutta a guscio da sottoporre a cernita o ad altro trattamento fisico prima del consumo umano o dell'impiego quale ingrediente di prodotti alimentari	5	10	—
Arachidi, frutta a guscio e relativi prodotti di trasformazione, destinati al consumo umano diretto o all'impiego quali ingredienti di prodotti alimentari	2	4	—
Frutta secca da sottoporre a cernita o ad altro trattamento fisico prima del consumo umano o dell'impiego quale ingrediente di prodotti alimentari	5	10	—
Frutta secca e relativi prodotti di trasformazione, destinati al consumo umano diretto o all'impiego quali ingredienti di prodotti alimentari	2	4	—
Tutti i cereali e loro prodotti derivati, compresi i prodotti trasformati a base di cereali	2	4	—
Granturco da sottoporre a cernita o ad altro trattamento fisico prima del consumo umano o dell'impiego quale ingrediente di prodotti alimentari	5	10	—
Le seguenti specie di spezie: Capsicum spp. (frutti secchi dello stesso, interi o macinati, compresi peperoncini rossi, peperoncino rosso in polvere, pepe di Caienna e paprica) Piper spp. (frutti dello stesso, compreso il pepe bianco e nero) Myristica fragrans (noce moscata) Zingiber officinale (zenzero) Curcuma longa (curcuma)	5	10	—
Alimenti a base di cereali e altri alimenti destinati ai lattanti e ai bambini	0,1	—	—
Latte crudo, latte trattato termicamente e latte destinato alla fabbricazione di prodotto a base di latte	—	—	0,05
Alimenti per lattanti e alimenti di proseguimento, compresi il latte per lattanti e il latte di proseguimento	—	—	0,025
Alimenti dietetici a fini medici speciali, destinati specificatamente ai lattanti	0,1	—	0,025

Tabella 1

Tenori massimi di aflatossine all'interno delle specifiche matrici alimentari, ai sensi del Regolamento (CE) n. 1831/2006.

NORMATIVA DI RIFERIMENTO PER LE AFLATOSSINE NEGLI ALIMENTI PER L'UOMO
Reg. CE 2174/2003, Reg. CE683/2004, Reg. CE 472/2002, Reg. CE 466/2001
Reg. 1126/2007 modifica al Reg. (CE) n. 1881/06: definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari per quanto riguarda le <i>Fusarium-tossine</i> nel granturco e prodotti derivati
Regolamento (CE) n°1525/98 del 16/07/98: fissa i limiti per le Aflatossine nelle arachidi, frutta a guscio, cereali e latte
Nota del Ministero della Salute prot. n. 609/1774/388 del 12/12/2003: "Linee guida direttici per il controllo delle aflatossine nei mangimi e nel latte"
L'Italia, per aflatossina M ₁ , ha un limite provvisorio di 0,45 µg/Kg (lettera ministeriale)

A differenza del Regolamento (CE) 1881/06 in vigore nel nostro Paese, la *Food and Drug Administration* fissa a 20 µg/Kg il livello massimo raccomandato per le aflatossine totali negli alimenti destinati al consumo umano (9); per AFM₁ nel latte intero, a basso contenuto di grassi e scremato (*Sec. 527.400 Whole milk, low fat milk, skim milk – Aflatoxin M1 – FDA*) è previsto un valore di 0,5 µg/Kg (8), così come previsto dal regolamento CE succitato. Va sottolineato che, mentre per il latte sono ben chiari i livelli massimi ammissibili di AFM₁, non si può dire lo stesso per i suoi derivati: secondo le succitate normative, il prodotto da sottoporre a controlli è il latte mentre per i prodotti lattiero-caseari è riportato che devono essere ottenuti da latte con AFM₁ nei limiti previsti. D'altro canto, è difficile fissare valori soglia per i derivati del latte a causa della difficoltà di reperire un *fattore standardizzato di conversione* latte-prodotto derivato. Inoltre, la letteratura nazionale ed internazionale inerente i fattori di concentrazione nei diversi prodotti lattiero-caseari è molto limitata e raramente applicabile ai processi caseari nazionali (3, 12, 15, 16).

In Italia, a causa dell'*outbreak* di contaminazione del

mais da AFB₁ verificatosi nel 2003 e del successivo riscontro di AFM₁ nel latte (10), il Ministero della Salute ha fissato a 0.45 µg/Kg (= 0.45 ppb = 450 ppt) il valore di micotossina che poteva essere tollerato nei *formaggi a pasta dura e a lunga stagionatura* (14). Questo dato, considerato all'epoca temporaneo per fronteggiare l'emergenza, non è stato più aggiornato, per cui alcuni Autori lo hanno utilizzato come limite di accettabilità per la contaminazione di AFM₁ nei formaggi (4, 13). Se si considerano i valori soglia proposti da altri Stati Europei: 0.25 µg/kg in Svizzera, Iran e Turchia, 0.20 µg/kg in Olanda quello italiano risulta più alto (5, 11, 24). Manca, quindi, una normativa europea comune a tutti i Paesi, il che rappresenta un problema di Sanità Pubblica: infatti, il mancato controllo del latte all'origine rende difficile la valutazione del rischio per i suoi derivati (13).

Le **fumonisine (FBs)** (B₁, B₂ e B₃) sono prodotte da funghi del genere *Fusarium*, in particolare *F. verticilloides* e *F. proliferatum*. Il cereale più frequentemente contaminato è il *mais*, ma la tossina è stata ritrovata anche nella birra e nel cacao, pur se a livelli modesti. La IARC ha clas-

Alimenti	Fumonisine somma di B1 e B2 (µg/Kg)
Granturco non trasformato, ad eccezione del granturco non trasformato destinato alla molitura ad umido	4 000
Granturco destinato al consumo umano diretto, prodotti a base di granturco destinati al consumo umano diretto, ad eccezione degli specifici alimenti indicati nelle righe sottostanti	1000
Cereali da colazione e merende a base di granturco	800
Alimenti a base di granturco e altri alimenti destinati ai lattanti e ai bambini	200
Frazioni della molitura del granturco di dimensioni > 500 micron di cui al codice NC 110313 o 11032040 e di altri prodotti della molitura del granturco non destinati al consumo umano diretto di dimensioni > 500 micron di cui al codice NC 19041010	1400
Frazioni della molitura del granturco di dimensioni < 500 micron di cui al codice NC 110220 o 11032040 e di altri prodotti della molitura del granturco non destinati al consumo umano diretto di dimensioni < 500 micron di cui al codice NC 19041010	2000

Tabella 2

Tenori massimi di fumonisine all'interno delle specifiche matrici alimentari, ai sensi del Regolamento (CE) n. 1126/2007.

sificato fumonisina B₁ nel gruppo 2B (possibile agente cancerogeno per l'uomo). I limiti tollerabili stabiliti dal Regolamento (CE) n. 1881/2006, sono stati successivamente modificati dal Regolamento (CE) n. 1126/2007 (22) (Tab. 2). La FDA fissa i livelli massimi raccomandati per fumonisine nel mais e nei prodotti del mais per uso alimentare umano (7) (Tab. 3).

Alimenti	Fumonisine
	B1 -B2 - B3 (µg/Kg)
Prodotti del mais macinato a secco degerminato	2
Prodotti del mais macinato a secco intero o parzialmente degerminato	4
Crusca di mais macinato a secco e mais pulito per la produzione di masa	4
Mais pulito per popcorn	3

Tabella 3

Livelli massimi raccomandati per Fumonisine nel mais e nei prodotti del mais per uso alimentare umano (Background Paper in Support of Fumonisin Levels in Corn and Corn Products Intended for Human Consumption, Novembre 9, 2001 – FDA).

**NORMATIVA DI RIFERIMENTO PER LE FUMONISINE
NEGLI ALIMENTI PER L'UOMO**

Reg. CE 856/2005 a modifica del Reg. CE466/2001

L'**ocratossina A (OTA)** è una micotossina prodotta da funghi della specie *Penicillium* e *Aspergillus*. In natura si ritrova in alimenti vegetali come cereali, preparati di cereali, caffè in grani e legumi, ma anche in prodotti derivati da animali, specialmente reni, fegato e sangue; è stato riscontrato anche nel sangue umano. Come per fumonisina B₁, IARC ha classificato ocratossina A nel gruppo 2B. Anche per l'ocratossina A (OTA), il Regolamento (CE) n. 1881/06 definisce i tenori massimi ammissibili, espressi in g/Kg (21) (Tab. 4).

**NORMATIVA DI RIFERIMENTO PER OCRATOSSINA A (OTA)
NEGLI ALIMENTI PER L'UOMO**

Reg.CE1213/2005 - Reg.CE 683/2004 - Reg.CE 472/2002.

Circ. Min. San. n°10 del 9.6.99 - Circ. Min. Sal. n°6 del 28.11.2003 (modifica della Circ n°10)

La **patulina** è una micotossina prodotta da funghi diversi riportabili a specie appartenenti ai generi *Penicillium*, *Aspergillus* e *Biyssoclamis*. Sebbene la patulina si possa trovare in molti frutti ammuffiti, cereali, etc, le fonti principali di contaminazione sono mele e derivati. IARC ha classificato la Patulina nel Gruppo 3 (non classificabile come agente cancerogeno per l'uomo) (Tab. 5).

**NORMATIVA DI RIFERIMENTO PER PATULINA
NEGLI ALIMENTI PER L'UOMO**

Reg. CE 1425/2003 - Reg. CE 455/2004

I **tricoteceni** sono un gruppo di sostanze prodotte da *Fusarium*, *Myrothecium*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Cephalosporium*, *Trichothecium* e *Verticimonosporium*. La contaminazione si rileva principalmente nel frumento, orzo, avena, segale e mais. A seconda dei gruppi funzionali, i tricoteceni si suddividono in due gruppi: quelli appartenenti al tipo A includono principalmente le tossine T-2, HT-2 e diacetossiscirpenolo (DAS); quelli del tipo B comprendono il deossinivalenolo (DON), noto anche come vomitossina, ed il nivalenolo (NIV). Nel 2002 il Comitato Scientifico per l'Alimentazione (SCF) ha stabilito per il DON una assunzione massima giornaliera di 1 g/kg di peso corporeo e limiti temporanei per il NIV (0.7 g/kg di peso corporeo) e per le tossine T-2 e HT-2 (0.06 g/kg di peso corporeo). Per le tossine T-2 e HT-2 non è stato stabilito il tenore massimo ammissibile, neppure per i cereali non trasformati ed i prodotti a base di cereali (21). Per il DON, invece, il Regolamento (CE) 1881/2006 stabiliva tenori massimi ammissibili all'interno di differenti matrici alimentari (21) che sono stati successivamente modificati dal Regolamento (CE) N. 1126/2007 (22) (Tab. 6), mentre la Raccomandazione 2006/576/CE stabilisce valori di riferimento per i mangimi (Tab. 8) (17).

Le specie fungine interessate nella produzione di DON sono *Fusarium graminearum* e *F. culmorum*. La tossicità acuta si estrinseca soprattutto nei suini con vomito, rifiuto del cibo, perdita di peso e diarrea. Al momento non ci sono dati sufficienti per ritenere la tossina cancerogena, mutagena o teratogena. IARC ha classificato il DON nel gruppo 3. Viene segnalato un episodio di intossicazione alimentare umana in India, provocato da frumento contaminato: i soggetti colpiti riportavano dolori addominali, emicrania, irritazione della gola, nausea, vomito, diarrea. I principali prodotti agricoli interessati dalla contaminazione sono mais, frumento, orzo, grano saraceno, avena, tritale, segale, sorgo, riso. Trattandosi di una sostanza chimica stabile, si rinviene anche in una serie di prodotti alimentari derivati dai cereali sovra citati: cereali per prima colazione, pane, pasta, malto, birra. Il DON è resistente ai trattamenti termici.

Lo **zearalenone (ZEA)** è una tossina prodotta da miceti del genere *Fusarium*, in particolare *F. graminearum*, *F. culmorum* e *F. equiseti*. Si trova nei cereali e, in particolare, nel mais. IARC ha classificato lo Zearalenone nel

Alimenti	Ocratossina A (µg/Kg)
Cereali non trasformati	5
Tutti i prodotti derivati dai cereali non trasformati, compresi i prodotti trasformati a base di cereali e i cereali destinati al consumo umano diretto-	3
Uve secche (uve di Corinto, uva passa, uva sultanina)	10
Caffè torrefatto in grani e caffè torrefatto macinato, escluso il caffè solubile	5
Caffè solubile (istantaneo)	10
Vini (compreso il vino spumante ed esclusi i vini liquorosi e i vini con un titolo alcolometrico non inferiore al 15 % vol) e vini di frutta	2
Vini aromatizzati, bevande aromatizzate a base di vino e cocktail aromatizzati di prodotti vitivinicoli	2
Succo d'uva, succo d'uva concentrato ricostituito, nettare d'uva, mosto d'uva e mosto d'uva concentrato ricostituito, destinati al consumo umano diretto	2
Alimenti a base di cereali e altri alimenti destinati ai lattanti e ai bambini	0,5
Alimenti dietetici a fini medici speciali destinati specificamente ai lattanti	0,5
Caffè crudo, frutta secca diversa dalle uve secche, birra, cacao e prodotti a base di cacao, vini liquorosi, prodotti a base di carne, spezie e liquirizia	—

Tabella 4

Tenori massimi di ocratossina A all'interno delle specifiche matrici alimentari, ai sensi del Regolamento (CE) n. 1881/2006.

Alimenti	Patulina (µg/Kg)
Succhi di frutta, succhi di frutta concentrati ricostituiti e nettari di frutta	50
Bevande spiritose, sidro e altre bevande fermentate derivate dalle mele o contenenti succo di mela	50
Prodotti contenenti mele allo stato solido, compresi la composta di mele e il passato di mele, destinati al consumo diretto	25
Succo di mela e prodotti contenenti mele allo stato solido, compresi la composta e il passato di mele, per lattanti e bambini, etichettati e venduti come tali	10
Alimenti destinati ai lattanti e ai bambini diversi dagli alimenti a base di cereali	10

Tabella 5

Tenori massimi di patulina all'interno delle specifiche matrici alimentari, ai sensi del Regolamento (CE) n. 1881/2006.

Gruppo 3, così come patulina e tricoteceni. I limiti tollerabili stabiliti dal Regolamento (CE) n. 1881/2006, sono stati successivamente modificati dal Regolamento (CE) n. 1126/2007 (22) (Tab. 7).

La Raccomandazione della Commissione del 17 agosto 2006 (2006/576/CE) evidenzia l'effetto tossico di DON, ZEA, OTA e fumonisine in varie specie animali (17). Deossinivalenolo, zearalenone e fumonisine B₁ e B₂ si trasmettono solo in misura molto limitata dai mangimi alla carne, al latte ed alle uova; di conseguenza, è minimo il contributo dei prodotti alimentari di origine animale nell'esposizione umana totale a tali tossine. L'ocratossina A può essere trasmessa dai mangimi agli alimenti di origine

animale, ma le valutazioni dell'esposizione indicano che i prodotti alimentari di origine animale contribuiscono solo in minima parte all'esposizione alimentare umana all'OTA. Valori di riferimento sono stati raccomandati per fornire orientamenti agli Stati membri sull'accettabilità dei cereali, nonché dei mangimi composti per l'alimentazione degli animali ed evitare disparità nei valori accettati dai singoli Stati membri.

NORMATIVA DI RIFERIMENTO PER FUMONISINE, ZEARELENONE,
DEOSSINIVALENOLO NEGLI ALIMENTI PER L'UOMO

Reg. CE 856/2005

Alimenti	Deossinivalenolo (µg/Kg)
Cereali non trasformati diversi da grano duro, avena e granturco	1 250
Grano duro e avena non trasformati	1 750
Granturco non trasformato, ad eccezione del granturco non trasformato destinato alla molitura ad umido	1 750
Cereali destinati al consumo umano diretto, farina di cereali, crusca e germe come prodotto finito commercializzato per il consumo umano diretto, eccetto i prodotti alimentari di seguito riportati	750
Pasta (secca)	750
Pane (compresi piccoli prodotti da forno), prodotti della pasticceria, biscotteria, merende a base di cereali e cereali da colazione	500
Alimenti a base di cereali trasformati e altri alimenti destinati ai lattanti e ai bambini	200
Frazioni della molitura del granturco di dimensioni > 500 micron di cui al codice NC 110313 o 11032040 e di altri prodotti della molitura del granturco non destinati al consumo umano diretto di dimensioni > 500 micron di cui al codice NC 19041010	750
Frazioni della molitura del granturco di dimensioni < 500 micron di cui al codice NC 110220 o 11032040 e di altri prodotti della molitura del granturco non destinati al consumo umano diretto di dimensioni < 500 micron di cui al codice NC 19041010	1250

Tabella 6

Tenori massimi di deossinivalenolo all'interno di specifiche matrici alimentari, ai sensi del Regolamento (CE) n. 1126/2007.

Alimenti	Zearalenone (µg/Kg)
Cereali non trasformati diversi dal granturco	100
Granturco non trasformato, ad eccezione del granturco non trasformato destinato alla molitura ad umido	350
Cereali destinati al consumo umano diretto, farina di cereali, crusca e germe come prodotto finito commercializzato per il consumo umano diretto eccetto i prodotti alimentari di seguito riportati	75
Olio di granturco raffinato	400
Pane (compresi i piccoli prodotti da forno), prodotti della pasticceria, biscotteria, merende a base di cereali e cereali da colazione, escluse le merende a base di granturco e i cereali da colazione a base di granturco	50
Granturco destinato al consumo umano diretto, merende a base di granturco e i cereali da colazione a base di granturco	100
Alimenti a base di cereali trasformati (esclusi quelli a base di granturco) e altri alimenti destinati ai lattanti e ai bambini	20
Alimenti a base di granturco trasformato destinati ai lattanti e ai bambini	20
Frazioni della molitura del granturco di dimensioni > 500 micron di cui al codice NC 110313 o 11032040 e di altri prodotti della molitura del granturco non destinati al consumo umano diretto di dimensioni > 500 micron di cui al codice NC 19041010	200
Frazioni della molitura del granturco di dimensioni < 500 micron di cui al codice NC 110220 o 11032040 e di altri prodotti della molitura del granturco non destinati al consumo umano diretto di dimensioni < 500 micron di cui al codice NC 19041010	300

Tabella 7

Tenori massimi di zearalenone all'interno delle specifiche matrici alimentari, ai sensi del Regolamento (CE) n. 1126/2007.

Micotossina	Prodotti destinati all'alimentazione degli animali	Valore di riferimento in mg/kg (ppm) di mangime al tasso di umidità del 12 %
Desossinivalenolo	Materie prime per mangimi	
	- Cereali e prodotti a base di cereali, fatta eccezione per sottoprodotti del granturco	8
	- Sottoprodotti del granturco	12
	Mangimi complementari e completi, ad eccezione di:	5
	- mangimi complementari e completi per suini,	0,9
	- mangimi complementari e completi per vitelli (< 4 mesi), agnelli e capretti	2
Zearalenone	Materie prime per mangimi	
	- Cereali e prodotti a base di cereali, fatta eccezione per sottoprodotti del granturco	2
	- Sottoprodotti del granturco	
	Mangimi complementari e completi	0,1
	- Mangimi complementari e completi per suinetti e scrofette (giovani scrofe)	0,25
	- Mangimi complementari e completi per scrofe e suini da ingrasso	0,5
	- Mangimi complementari e completi per vitelli, bovini da latte, ovini (inclusi agnelli) e caprini (inclusi capretti)	
Ocratossina A	Materie prime per mangimi	
	- Cereali e prodotti a base di cereali	0,25
	Mangimi complementari e completi	0,05
	- Mangimi complementari e completi per suini	0,1
	- Mangimi complementari e completi per pollame	
Fumonisine B1 + B2	Materie prime per mangimi	
	- Granturco e prodotti derivati	60
	Mangimi complementari e completi per	
	- suini, equini (Equidi), conigli e animali da compagnia,	5
	- pesci,	10
	- pollame, vitelli (< 4 mesi), agnelli e capretti,	20
	- ruminanti adulti (> 4 mesi) e visoni	50

Tabella 8

Raccomandazione della Commissione del 17 agosto 2006 (2006/576/CE).

La **sterigmatocistina** è un metabolita tossico collegato strutturalmente alle aflatossine e prodotta da *Aspergillus nidulans* e *Aspergillus versicolor*. Gli effetti tossici della sterigmatocistina sono molto simili a quelli dell'aflatossina B. E' considerata un potente cancerogeno, un agente mutageno e teratogeno, con una tossicità pari a circa 1/10 di quella dell'aflatossina B.

Vengono spesso segnalati casi di contaminazione di alimenti dovuta a sterigmatocistina. Si tratta spesso di alimenti ammuffiti quali: frumento, mais, formaggi duri, noci americane, chicchi di caffè verde. L'*Aspergillus versicolor* è segnalato nei cereali, frutta, marmellata di arance, prodotti a base di carne essiccata e nella spremuta di pompelmo.

Per quanto riguarda la sua stabilità, la sterigmatocistina ha caratteristiche pressoché identiche alle aflatossine.

La **citrinina** è stata isolata da *Penicillium citrinum* nel 1931, ma solo nel 1951 è stata riscontrata in riso giallastro importato dalla Thailandia in Giappone. In seguito, si è scoperto che anche altre specie di *Penicillium*, tra cui *P. verrucosum* (ocratossina A), sono in grado di produrla. In circostanze normali sembrerebbe improbabile che la citrinina rappresenti un rischio per gli esseri umani in quanto, per la sua instabilità, tende a degradarsi con la cottura degli alimenti (175°C a calore secco, 140°C a calore umido). E' degradata anche dagli alcali.

Si trova più frequentemente in riso, frumento, orzo, mais, segale, avena, arachidi e frutta. Nei cereali è spesso associata alla presenza di ocratossina A.

L'**acido ciclopiazonico** è un acido tetramico dell'indolo, isolato da *Penicillium cyclopium*, *P. camembertii*, *P. versi-*

color e *Aspergillus flavus*, produttore anche di aflatossina. Sembra essere tossico solo quando presente ad alte concentrazioni. E' stato rinvenuto con livelli fino a 10 mg/kg nel mais, miglio, arachidi, legumi, formaggio, prosciutto, salsiccia, fieno, pomodori, latte. Alcuni formaggi stagionati hanno in superficie la presenza di *Penicillium camembertii* che può essere tossinogeno.

Le **muffe del genere *Alternaria*** sono comuni in molti raccolti vegetali sia nella fase pre-raccolta che nella fase post-raccolta e possono causare perdite economiche considerevoli soprattutto in frutta e verdure. *Alternaria alternata* è la specie micotossinogena principale; si trova soprattutto sui cereali, semi di girasole, colza, olive, gran parte della frutta. Le sue tossine (arternariolo, arternariolo metiletere, isoaltenuene, acido tenuazonico, alrtoxin I e II) sono, infatti, tipiche dei prodotti ortofrutticoli e dei semi oleiferi, ma vengono segnalate anche in cereali quali sorgo, frumento, segale, riso e tabacco. Gli effetti sono sia acuti che cronici e provocano una serie di disordini endocrini sia negli animali che nell'uomo. Sono responsabili di casi di morte sporadica in pollame e conigli alimentati con foraggi contaminati.

Quasi tutte le tossine di *Alternaria* possiedono notevole attività citotossica. E' dimostrato che una parte importante di tossine sopravvive alla sterilizzazione in autoclave.

La **segale cornuta** è il nome dato allo sclerotium del fungo *Claviceps purpurea*: questi sclerozi contengono fino a 40 alcaloidi differenti che possono portare anche alla formazione di acido lisergico, se sottoposti a fermentazione. L'acido lisergico provoca allucinazione ed agitazione. Gli alcaloidi principali della segale cornuta sono ergotamine, ergocomine, ergocristine, ergocriptine, ergometrie ed agroclavine.

Nel terzo millennio l'ergotismo nell'uomo è raro, ma può essere ancora di attualità nel bestiame.

Tutti i cereali comuni possono essere contaminati da tos-

sine di *Claviceps purpurea* ma la segale rimane quella più interessata dal fenomeno. Gli sclerozi possono essere rimossi dai cereali con tecniche di pulizia/setacciatura. Gli alcaloidi non sono molto termostabili e la loro percentuale si riduce nella cottura.

Metodi di Campionamento

Le micotossine sono distribuite in modo estremamente eterogeneo in una partita alimentare, per cui le modalità di campionamento svolgono un ruolo cruciale per quanto concerne una determinazione sufficientemente precisa e puntuale. I campioni destinati al controllo ufficiale dei tenori di micotossine nei prodotti alimentari rispondono al Regolamento (CE) n. 852/2004 e trovano concreta applicazione con il Regolamento (CE) n. 401/2006 della Commissione del 23/02/2006, relativo ai metodi di campionamento e di analisi per il controllo ufficiale dei tenori di micotossine nei prodotti alimentari (18, 20). All'interno di una partita avente lo stesso numero di lotto, i campioni elementari devono essere prelevati in punti diversi, distribuiti uniformemente e devono avere un peso di circa 100 grammi; il campione globale è, quindi, ottenuto mescolando i vari campioni elementari, viene sigillato sul luogo del prelievo e identificato secondo le prescrizioni vigenti nello Stato membro. Ogni campione è collocato in un recipiente pulito, di materiale inerte, che lo protegga adeguatamente da qualsiasi fattore di contaminazione e dai danni che potrebbero essere causati dal trasporto. Durante il trasporto e la conservazione è opportuno intraprendere tutte le precauzioni atte ad evitare alterazioni della composizione. In laboratorio, i campioni vengono omogeneizzati con la massima cura ed, in particolar modo per l'analisi delle aflatossine, sarà opportuno evitare l'esposizione della matrice alimentare ai raggi solari, considerato che l'aflatossina si decompone gradualmente sotto l'influenza della luce ultravioletta (18).

Conclusioni

Sin dalla loro scoperta, le micotossine hanno suscitato molto interesse, stimolando la realizzazione di numerose ricerche da parte di gruppi di studio interdisciplinari. Lo scambio dei risultati ottenuti tra industrie e organismi europei è di fondamentale importanza per la tutela della salute pubblica; così, nell'ambito di un progetto finanziato dalla Commissione Europea, è stata creata una "Rete

NORMATIVA DI RIFERIMENTO PER MICOTOSSINE NEGLI ALIMENTI PER ANIMALI

AFLATOSSINE = D.L.vo n°149 del 10.5.2004

OCRATOSSINA A = D. Min. Sal. del 15.5.2006

DON, Zea, OTA, T-2 e HT-2, FUMONISINE = Raccomandazione CE 576/2006

Telematica Europea di Informazione sulle Micotossine (EMAN)” costituita da un gruppo multidisciplinare di esperti e di Istituzioni di riferimento nazionali proiettato ad aggiornare tutti gli operatori interessati ai più recenti sviluppi sull’argomento (<http://www.mycotoxins.org>) (6). Non a caso la presenza di micotossine negli alimenti è ormai ben regolamentata a livello nazionale ed interna-

zionale, con piccole eccezioni riguardati alcuni prodotti (es. derivati del latte). È, tuttavia, necessario che i controlli siano regolarmente effettuati per valutare l’effettivo rispetto di tali normative. Solo in tal modo sarà consentita una circolazione di alimenti più sani e sicuri a livello globale, anche alla luce delle attuali disposizioni relative all’autocontrollo H.A.C.C.P (20).

Bibliografia

1. Baskaya, R.; Aydin, A.; Yildiz, A.; Bostan, K. Aflatoxin M1 levels of some cheese varieties in Turkey. *Medycyna Wet.* 2006, 62, 778-780.
2. Battacone, G.; Nudda, A.; Palomba, M.; Pascale, M.; Nicolussi, P.; Pulina, G. Transfer of aflatoxin B1 from feed to milk and from milk to curd and whey in dairy sheep fed artificially contaminated concentrates. *J. Dairy Sci.* 2005, 88, 3063-3069.
3. Brackett RE, Marth EH. Fate of Aflatoxin M1 in Parmesan and Mozzarella Cheese. *Journal of Food Protection* 1982, 45, 597-600.
4. Cavaliere C, Foglia P, Guarino C, Marzoni F, Nazzari M, Samperi R, Laganà A. Aflatoxin M1 determination in cheese by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 2006, 1135, 135-41.
5. Creppy EE. Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol Lett.* 2002, 28; 127, 19-28.
6. European Mycotoxin Awareness Network (EMAN) - Rete Telematica Europea di Informazione sulle Micotossine - citazione a cura di Arpa Emilia-Romagna.
7. *Food and Drug Administration*. Background Paper in Support of Fumonisin Levels in Corn and Corn Products Intended for Human Consumption, Novembre 9, 2001;
8. *Food and Drug Administration*. Whole milk, low fat milk, skim milk - Aflatoxin M1 - Sec. 527.400;
9. *Food and Drug Administration*. Foods - Adulteration with aflatoxin. - Sec. 555.400;
10. Giorni P, Magan N, Pietri A, Bertuzzi T, Battilani P. Studies on *Aspergillus* section *Flavi* isolated from maize in northern Italy. *Int J Food Microbiol.* 2007, 113, 330-8.
11. Kamkar A, Karim G, Aliabadi FS, Khaksar R. Fate of aflatoxin M1 in Iranian white cheese processing. *Food Chem Toxicol* 2008, 46, 2236-8.
12. Kiermeier F, Buchner M. On the aflatoxin M1 content of cheese during ripening and storage. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung* 1977, 164, 87-91.
13. Montagna MT, Napoli C, De Giglio O, Iatta R, Barbuti G. Occurrence of Aflatoxin M1 in Dairy Products in Southern Italy. *Int. J. Mol. Sci.* 2008, 9, 2614-2621.
14. Nota D.G.V.A./IX/25664/F.5.B.B.2/P del 24.08.2004. Italia. Ministero della Salute. Oggetto: “Metodi di campionamento e di analisi per la ricerca di aflatossine nei formaggi”.
15. Oruc HH, Cibik R, Yilmaz E, Kalkanli O. Distribution of Aflatoxin M1 during processing and ripening of traditional pickled cheese. *Food Additives and Contaminants* 2006, 23, 190-5.
16. Pietri A, Bertuzzi T, Bertuzzi P, Piva G. Aflatoxin M1 occurrence in samples of Grana Padano cheese. *Food Additives Contaminants* 1997, 14, 341-4.
17. Raccomandazione della Commissione del 17 agosto 2006 (2006/576/CE).
18. Regolamento (CE) N. 401/2006 della Commissione del 23 febbraio 2006 relativo ai metodi di campionamento e di analisi per il controllo ufficiale dei tenori di micotossine nei prodotti alimentari.
19. Regolamento (CE) N. 466/2001 della Commissione dell’8 marzo 2001 che definisce i tenori massimi di taluni contaminanti presenti nelle derrate alimentari. *Gazzetta Ufficiale* n. L 077 del 16 marzo 2001.
20. Regolamento (CE) N. 852/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 sull’igiene dei prodotti alimentari, *Gazzetta Ufficiale* n. L 139/1 del 30.4.2004.
21. Regolamento (CE) N. 1881/2006 della Commissione del 19 dicembre 2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale* UE n. L 364/5 del 20 dicembre 2006.
22. Regolamento (CE) N. 1126/2007 della Commissione del 28 settembre 2007 che modifica il Regolamento (CE) N. 1881/2006 della Commissione del 19 dicembre 2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari per quanto riguarda le *Fusarium*-tossine nel granoturco e nei prodotti a base di granoturco. *Gazzetta Ufficiale* L 255/14 del 29.09.2007.
23. Regolamento (CE) N.2174/2003 della Commissione del 12 dicembre 2003 che modifica il regolamento (CE) n.466/2001 per quanto concerne le aflatossine. *Gazzetta Ufficiale* L 326 del 13.12.2003.
24. Tekin_en KK, Eken HS. Aflatoxin M1 levels in UHT milk and kashar cheese consumed in Turkey. *Food Chem Toxicol* 2008, 25.

Le attività del Centro di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni di Bari

Melpignano L, Germinario CA e Gruppo di Lavoro Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia*

* Gruppo di Lavoro OER Puglia: Arbore AM, Cozza V, De Palma M, De Ruvo C, Fortunato F, Fusco AR, Gallo W, Guaccero A, Laviola D, Panebianco AR, Pignatelli N, Prota D, Tafuri S, Vece MM

Introduzione

Ogni anno oltre 500 milioni di persone affrontano viaggi internazionali verso le più differenti aree geografiche. Di questi, circa il 10%, pari a non meno di 50 milioni di persone, si dirige da Paesi industrializzati a Paesi in via di sviluppo in cui, sia per le caratteristiche climatiche e ambientali che per la persistenza di situazioni di carenze igienico-sanitarie è maggiore il rischio di contrarre danni alla salute, in particolare quelli causati da patologie infettive, sia durante il viaggio e il soggiorno che al ritorno a casa. Peraltro, negli ultimi decenni sono subentrati significative variazioni nel profilo del viaggiatore internazionale: in riferimento alla tipologia del viaggio risultano aumentati quelli d'avventura, non organizzati, naturalistici ed "estremi". Oltre alle motivazioni legate a turismo e lavoro, sono poi da considerare i pellegrinaggi religiosi, le missioni militari o umanitarie, i ricongiungimenti familiari. Si registra, inoltre, una destagionalizzazione dei flussi ed un significativo aumento dei viaggi verso mete lontane tropicali e subtropicali.

I fattori all'origine di manifestazioni patologiche possono essere da un lato le nuove condizioni di vita del paese ospite, spesso profondamente diverse da quelle abituali, ma anche l'età del viaggiatore, il suo stato di salute, la durata del soggiorno, le attività da svolgere.

Di particolare interesse e utilità appaiono, quindi, gli interventi di informazione e prevenzione volti al viaggiatore sui rischi infettivi e non, endemici nel paese ospite, e sugli adattamenti comportamentali alle nuove situazioni da assumere nel periodo di soggiorno.

Anche la Puglia, posta nel cuore dell'area del Mediterraneo a ponte tra diversi Paesi, diverse culture, diverse condizioni socio-economiche, è ampiamente interessata da continui flussi di persone e merci. Da ciò la necessità di elaborare strategie di intervento per migliorare la qualità dei servizi offerti alle persone (viaggiatori ed immigrati), con particolare attenzione allo sviluppo di processi di prevenzione delle malattie infettive e rimozione dei comportamenti a rischio.

La Sezione di Igiene del Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana dell'Università degli

Studi di Bari è stata impegnata, nel corso del triennio 2006/2008, nella realizzazione del progetto *Secure TransPort*, presentato nell'ambito del Programma Interreg IIIA Grecia 2000-2006, in partnership con il Ministero della Marina Mercantile Greco, le Autorità Portuali delle città di Bari e Brindisi, la Camera di Commercio e l'Amministrazione Provinciale di Bari in qualità di ente capofila. Il progetto ha avuto come obiettivi il rafforzamento della qualità e della sicurezza dei trasporti marittimi relativamente sia alle persone che alle merci, sviluppando diverse azioni in alcuni campi operativi.

Questi obiettivi si sono tradotti nella realizzazione di un **Centro di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni** che ha sede presso i locali del Porto di Bari messi a disposizione dall'Autorità Portuale.

Le attività del Centro sono state pianificate e realizzate in stretta collaborazione con l'Ufficio di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera di Bari e il Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda Sanitaria Locale Bari e hanno interessato tre ambiti: la tutela della salute del viaggiatore, la tutela della salute del migrante, la sicurezza dei trasporti.

La Tutela della Salute del Viaggiatore

Nell'ambito delle azioni volte alla tutela sanitaria della salute del viaggiatore, il Centro ha curato l'attività di *Counselling* prima della partenza, le raccomandazioni sulle vaccinazioni e le altre misure di prevenzione con particolare riferimento alla profilassi antimalarica ed alle patologie di origine alimentare (diarrea del viaggiatore), il follow-up telefonico al ritorno dal viaggio.

Il Counselling

L'ISTAT stima che nel 2005 i residenti in Italia hanno effettuato 107 milioni e 94 mila viaggi (il 17% all'estero); rispetto agli anni precedenti si registra un aumento annuo complessivo del numero di viaggi (+9,1%).

Secondo le statistiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2007), dei viaggiatori internazionali:

- oltre l'80% richiede, prima della partenza, informazioni sui rischi collegati al paese da visitare: solo una pic-

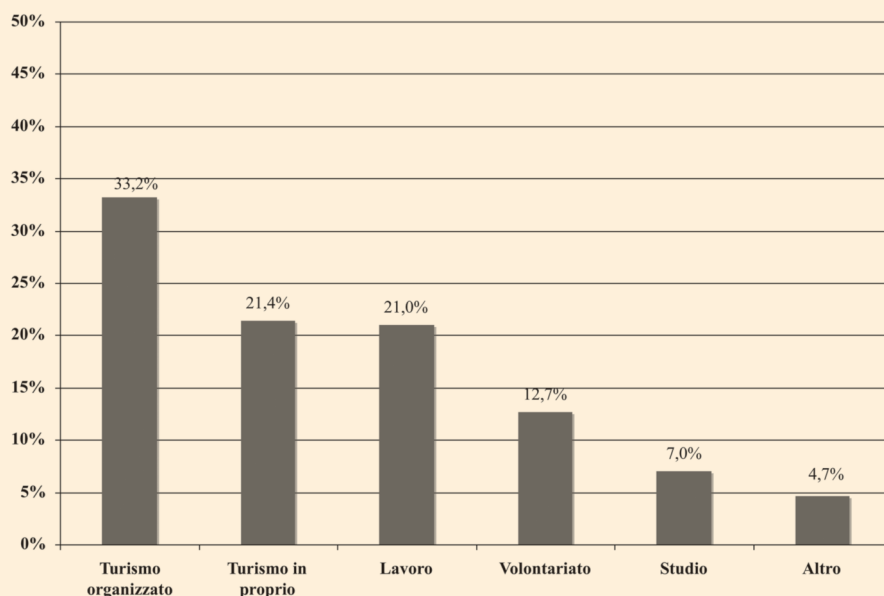


Grafico 1
Motivo del viaggio

cola parte, però, di quelli che si recano all'estero per la prima volta si rivolge ai Centri di Medicina dei Viaggi;

- meno del 10% ha ricevuto consigli da personale medico circa i farmaci da portare in viaggio e le misure di profilassi da adottare;
- dal 7% al 41% ha riferito problemi di salute occorsi durante o dopo il viaggio, per oltre il 50% relativi alla sfera gastro-enterica;
- il 10% di quelli ammalatisi durante il viaggio ha dovuto fare ricorso a cure mediche.

L'attività di un Centro di Medicina dei Viaggi non può limitarsi ad una consulenza semplicemente di carattere informativo, ma deve produrre un vero e proprio counselling sanitario, attraverso il quale il medico possa dare risposte adeguate e scientificamente corrette, trasmettere motivazioni, interpretare bisogni di una utenza sempre più esigente e informata, descrivere i rischi evitando di suscitare preoccupazioni o paure. In questa attività, pertanto, assume un ruolo fondamentale la modalità della comunicazione, intesa non come semplice prescrizione di norme e direttive da seguire, ma come volontà di attivare nell'utente un processo di miglioramento delle proprie conoscenze e di accettazione cosciente delle norme comportamentali di prevenzione e delle convinzioni necessarie per attuarle.

Con questa impostazione il Centro di Bari ha iniziato la sua attività di counselling sanitario nel dicembre 2007, stabilendo innanzi tutto che ogni incontro con l'utente/viaggiatore avesse una durata di almeno 45 minuti e si svolgesse alla presenza di tutti i viaggiatori, compresi i bambini.

Nei primi dieci mesi di lavoro sono transitate per il Centro 825 persone: di queste, 702 (85%) risiedevano in Bari e provincia, 52 (6,3%) nelle altre province pugliesi e 71

(8,6%) provenivano da altre regioni ovvero dall'estero.

Per quanto riguarda la destinazione del viaggio, il 48,5% dei cittadini pugliesi ha scelto l'Africa, con frequenza maggiore per Tanzania, Egitto e Kenia; il 28,5% l'Asia, con prevalenza per India, Cina e Thailandia; il 13,3% il continente americano, in massima parte America del Sud, con Brasile, Cuba e Perù; il 9,3% l'Europa e lo 0,4% l'Oceania.

L'83% circa di tutti i viaggiatori era diretto in un solo Paese, anche se in città e luoghi diversi; il 13% in due Paesi e il 4% in tre o più Paesi, attigui o distanti.

Il 54,6% viaggiava per turismo: di questi, la maggior parte ha acquistato un pacchetto tramite Agenzia, gli altri erano turisti "fai da te" che hanno organizzato il viaggio soprattutto attraverso internet. La durata media dei viaggi era di 25 giorni. Il 21% ha transitato per motivi di lavoro (durata media del viaggio: 145 giorni), il 12,7% erano volontari operanti per organizzazioni internazionali (durata media: 30 giorni), il 7% per periodi di studio (durata media: 60 giorni). Il restante 4,7% era costituito da viaggiatori di diversa tipologia: migranti che rientrano in patria per visita ai familiari, pellegrini diretti alla Mecca, famiglie per adozioni internazionali (Grafico 1).

I colloqui che hanno richiesto maggiore impegno e durata sono stati quelli dedicati ai viaggiatori per motivi di lavoro, in quanto comportano una permanenza in genere più lunga, con modalità di soggiorno e di contatti con la popolazione locale che, in particolare nei paesi in via di sviluppo, possono esporre ad un maggior rischio, infettivo e non.

Le Vaccinazioni

Il soggiorno, anche per brevi periodi di tempo, in aree geografiche con condizioni igieniche scadenti, espone

al rischio di contrarre infezioni ormai eradicate o non più frequenti nel nostro paese. Ne consegue la necessità, prima di partire per tali luoghi, di sottoporsi alle opportune vaccinazioni, oltre che di osservare le norme comportamentali della profilassi generale.

La programmazione delle vaccinazioni deve tener conto di alcuni fattori:

- connessi al viaggio: destinazione, durata, attività da svolgere, vaccinazioni richieste obbligatoriamente;
- connessi alla persona: situazione immunitaria, condizioni di salute, età, eventuali controindicazioni legate a stati fisiologici (gravidanza, allattamento) o all'impiego di vaccini.

Attualmente, le vaccinazioni richieste obbligatoriamente sono due: quella per la febbre gialla, prescritta ai viaggiatori di qualsiasi provenienza per l'ingresso in alcuni paesi dell'Africa Centrale e nella Guyana Francese, e quella contro la meningite meningococcica per i viaggiatori che si recano in Arabia Saudita per il pellegrinaggio alla Mecca. Altre vaccinazioni possono essere raccomandate a persone dirette in Paesi in cui le rispettive malattie sono presenti con elevato grado di endemicità. Per i bambini regolarmente vaccinati contro poliomielite, difterite e tetano non esiste alcun rischio. Agli adulti vanno consigliate una dose di richiamo di vaccino antipoliomielitico inattivato (IPV) e una dose di richiamo di vaccino antitetanico-antidifterico (Td per adulti), se sono trascorsi 8-10 anni dalla vaccinazione di base o dall'ultimo richiamo, se invece l'intervallo è > 10 anni è opportuno somministrare due dosi di Td a distanza di un mese l'una dall'altra. Altre vaccinazioni raccomandate possono essere quelle per la febbre tifoide e per le epatite A e B: la prima conferisce una immunità del 70-90% e di breve durata (1-2 anni), per le altre due può essere utilizzato il vaccino combinato anti A-B, consigliato in particolare alle persone che devono soggiornare a lungo in aree con elevata endemicità ovvero avranno rapporti stretti con la popolazione locale. La vaccinazione anticolerica non è più richiesta, tuttavia è consigliata per coloro che si recano in aree con epidemie in corso, raccomandando comunque di adottare le misure di prevenzione riguardanti il consumo di alimenti e bevande e l'igiene personale.

Nell'ambito delle attività del Centro i medici, a seguito della valutazione dei Paesi da visitare e dello stato immunitario dei viaggiatori, hanno ritenuto opportuno sottoporre a cicli vaccinali o a richiami 767 degli 825 utenti transitati (93%): di questi, 339 hanno eseguito le vaccinazioni presso il Centro, gli altri hanno espresso la volontà di completare i cicli vaccinali e, in qualche caso, di iniziarli presso gli ambulatori vaccinali del Comune di

residenza. I restanti 58 (7%) avevano una situazione immunitaria adeguata al rischio da affrontare.

Complessivamente, nei primi dieci mesi di attività sono state prescritte 3.038 dosi di vaccini.

Di queste :

- 840 sono state somministrate presso l'ambulatorio del Centro così suddivise :
 Anti Difterite-Tetano combinato.....139
 Anti Epatite A.....96
 Anti Epatite A + B, combinato192
 Anti Epatite B.....70
 Anti Meningococco tetravalente A C W135 Y109
 Anti Morbillo Parotite Rosolia.....18
 Anti Poliomielite29
 Anti Tifica.....187
- per 1.634, pur se disponibili presso il Centro, come si è detto, gli utenti si sono rivolti ai Centri vaccinali di riferimento;
- le altre 564 prescritte, delle quali: 320 per colera, 211 per febbre gialla, 12 per influenza, 12 per rabbia, 7 per encefalite giapponese e 2 per encefalite da zecche, non erano disponibili presso il Centro, pertanto l'utenza è stata invitata a rivolgersi alle opportune strutture (Ufficio di Sanità Marittima, ASL, ecc...) o alle farmacie.

La compliance nell'effettuazione dei cicli vaccinali e nel rispetto delle date concordate è stata molto alta, di oltre il 98%.

Circa il 90% dei viaggiatori che sono transitati per il Centro non si era mai rivolto in precedenza agli ambulatori vaccinali o all' USMAF (Uffici di sanità marittima , aerea e di frontiera) per consulenza o per effettuare vaccinazioni, oltre a quelle della routine per l'infanzia. Per questi soggetti, quindi, si è trattato del primo counseling personalizzato in occasione di viaggi verso aree del mondo a rischio.

Profilassi Antimalarica

La malaria merita particolare attenzione, oltre che per il suo naturale ruolo storico, principalmente per la constatazione che, scomparsa come malattia endemica in vaste aree del mondo, da alcuni anni ha fatto ritorno come malattia di importazione, riproponendosi con aspetti a volte inconsueti di patologia e con problemi nuovi di prevenzione per coloro che si recano in zone endemiche. Questo fenomeno riguarda anche i Paesi europei, nei quali la malattia è eradicata ormai da anni, e quindi anche l'Italia, dove il numero dei casi di importazione è alquanto elevato.

Nelle Tabelle 1-3 sono riportati i casi notificati di malaria

importata in Italia nel periodo 2002-2006, distinti per provenienza, specie di plasmodio responsabile e motivo della permanenza all'estero.

Come appare dalle Tabelle i casi, tutti di importazione, che nel 1999 avevano raggiunto una punta massima di più di mille, si sono ridotti negli anni successivi fino a meno di 650 dal 2005.

La maggior parte dei casi è da *P.falciparum* (84% circa) e di provenienza dall'Africa (90% circa) dove questa specie è predominante, verosimilmente per il gran numero di viaggiatori che si recano in quel continente. Analogamente, tra le infezioni importate dall'Asia e dalle

Americhe prevalgono quelle da *P. vivax*, più diffuso in quelle aree.

Il 48,5% delle persone ha viaggiato per visite a parenti, il 13,5% per turismo, il 10,5% per lavoro, gli altri per motivi diversi.

Per quanto riguarda la nostra Regione, i casi notificati in Puglia nel 2006 sono stati 8, di questi 6 erano maschi e 2 femmine, età media 32,5 anni. Tutti tranne uno (non noto) provenivano dall'Africa, tre avevano viaggiato per lavoro, due per turismo, uno per missione religiosa e due non sono noti; in 5 soggetti il plasmodio in causa è stato *P.vivax*, negli altri 3 *P.falciparum* (Tabella 4).

	2002	2003	2004	2005	2006
Africa	656	605	592	570	561
Asia	27	20	23	21	28
America	11	8	21	15	6
Oceania	1	1	5	3	2
Altro	41	38	18	28	33
Totale	736 (4 decessi)	672 (4 decessi)	659 (4 decessi)	637 (1 decessi)	630 (3 decessi)

Tabella 1. Casi notificati di malaria importata in Italia nel periodo 2002-2006, distinti per Provenienza (Dati Ministero della Salute)

	2002	2003	2004	2005	2006
Falciparum	614	559	542	532	550
Vivax	63	43	67	54	43
Malariae	14	11	11	11	9
Ovale	40	42	31	40	27
Forme miste	5	16	10	0	1
Totale	736	671	661	637	630

Tabella 2. Casi notificati di malaria importata in Italia nel periodo 2002-2006, distinti per specie di Plasmodio responsabile (Dati Ministero della Salute)

	2002	2003	2004	2005	2006
Lavoro	67	76	74	64	68
Turismo	114	93	116	66	63
Missioni/Volontari	52	55	105	51	34
Visita a parenti	349	302	314	312	339
Non noto	154	146	50	144	26
Totale	736	672	659	637	630

Tabella 3. Casi notificati di malaria importata in Italia nel periodo 2002-2006, distinti per motivo della permanenza all'estero (Dati Ministero della Salute)

N°	Sesso	Età	Provenienza	Motivo del viaggio	Specie di Plasmodio
1	M	46	AFRICA	Lavoro	FALCIPARUM
2	M	22	-	-	VIVAX
3	M	33	AFRICA	Lavoro	VIVAX
4	M	32	AFRICA	Turismo	FALCIPARUM
5	M	24	AFRICA	-	VIVAX
6	F	34	AFRICA	Turismo	VIVAX
7	F	35	AFRICA	Lavoro	FALCIPARUM
8	M	34	AFRICA	Missione religiosa	VIVAX

Tabella 4. Casi notificati di malaria importata in Puglia nell'anno 2006

Per i viaggiatori che si rechino in Paesi dove la malaria è ancora endemica, le misure di prevenzione da raccomandare sono la chemioprolissi e le norme comportamentali per la protezione dalle punture di zanzara.

Chemioprolissi. Innanzitutto, il viaggiatore deve essere informato che allo stato attuale non esistono farmaci che eliminino del tutto il rischio di infezione e che siano privi di effetti collaterali. Pertanto, la chemioprolissi deve essere consigliata a coloro che si recano in paesi o zone dove esiste effettivamente il rischio di contrarre la malattia e cioè: aree ad elevata endemia di malaria, zone extraurbane, piccoli centri, periferie di aree urbane. Molto utile, in questi casi, è il contributo informativo di medici, agenzie di viaggio, uffici che inviano lavoratori all'estero, ecc.

L'OMS pubblica e aggiorna periodicamente un apposito libretto, diffuso anche in Italia, nel quale è illustrata la profilassi antimalarica con le precisazioni epidemiologiche relative alle aree endemiche (distribuzione geografica e stagionale della malattia, altitudine, specie di plasmodio predominante, chemioresistenza degli stipiti). Vale la pena di sottolineare come ancora oggi l'impiego della chemioprolissi risulti spesso indiscriminante, coinvolgendo aree dove non vi è pericolo alcuno ed esponendo quindi il viaggiatore all'inutile rischio di possibili effetti collaterali.

La chemioprolissi deve essere effettuata una settimana prima della partenza e continuata per almeno quattro settimane dopo il rientro, osservando la massima regolarità nella somministrazione (anche una singola omissione interrompe l'effetto protettivo), con le seguenti indicazioni:

- nei Paesi dove non viene segnalata cloroquina-resistenza, il farmaco di scelta è la cloroquina (una dose di 300 mg da assumere ogni settimana, sempre nello stesso giorno); la gravidanza non è una controindicazione;

- nelle zone di cloroquina-resistenza si raccomanda l'impiego della meflochina (una compressa da 250 mg alla settimana; è controindicata nella gravidanza e nei bambini di età inferiore ai due anni) o della doxiciclina per coloro che non possono assumere la meflochina.

In ogni caso, per qualsiasi episodio febbrile con sintomatologia similinfluenzale che insorga durante il soggiorno in area endemica o entro due mesi dal rientro in patria si raccomanda di consultare il medico per una possibile febbre malarica.

Profilassi comportamentale. La protezione più efficace consiste nell'evitare le punture di zanzara. Per questo, le raccomandazioni sono:

- evitare di stare all'aperto dopo il tramonto, altrimenti indossare indumenti che coprano il più possibile e che siano sufficientemente spessi;
- spalmare le parti scoperte con repellenti (da sconsigliare nei bambini al di sotto dei due anni);
- tenere le apposite zanzariere a porte e finestre;
- prima di coricarsi, nebulizzare nell'ambiente un insetticida antizanzara ovvero attivare diffusioni di piastrine

La diarrea del viaggiatore

Rappresenta una delle cause più frequenti di morbosità nel viaggiatore internazionale. Secondo l'OMS è la seconda delle malattie di importazione in Europa dopo le patologie dell'apparato respiratorio. La frequenza varia dall'8-20% nei viaggi diretti verso Paesi a rischio intermedio fino al 20-90% in quelli verso aree a rischio elevato (Africa, gran parte dei Paesi asiatici, America latina).

Sono più colpiti i viaggiatori che provengono dai Paesi industrializzati ed hanno un elevato tenore socio-economico, non sono stati in Paesi tropicali nei precedenti sei mesi, effettuano vacanze avventurose.

Particolarmente vulnerabili sono i bambini piccoli, le

donne gravide, gli anziani, i soggetti immunocompromessi o con altri problemi di salute (cardiopatici, nefropatici, ecc.) nei quali l'evoluzione della malattia può essere anche grave.

Gli agenti eziologici sono soprattutto batterici, innanzi tutto *E.Coli* enterotossigene (ETEC), quindi *Shigelle*, *Salmonella* (*non Typhi*), e, in minor misura, virali (*Norovirus*, *Rotavirus*) e protozoi (*Giardia Lamblia* ed *Entamoeba histolytica*).

La diarrea viene contratta per omissione o trascuratezza di norme igieniche personali o alimentari. Pertanto, la prima precauzione deve essere una scrupolosa igiene personale, a cominciare dalla pulizia delle mani che va ripetuta anche più volte nella giornata, quindi evitare alimenti a maggior rischio di contaminazione microbica, e cioè: cibi crudi e poco cotti o acquistati per strada, frutta che non si può sbucciare, acqua e bevande non imbottigliate e sigillate, ghiaccio della cui preparazione non si è sicuri, latte e prodotti lattiero-caseari non pastorizzati, verdure e frutti di mare crudi contaminati.

I viaggiatori non dovrebbero mai dimenticare il consiglio popolare "cook it, peel it or forget it" (cuocetelo, pelatelo oppure non toccatelo), che riassume in modo significativo le norme comportamentali da osservare per ridurre il rischio alimentare.

Altre misure di prevenzione

Norme comportamentali sono importanti per evitare le infezioni trasmesse per via sessuale (dalla blenorragia alla sifilide, all'epatite B, all'AIDS) che possono essere prevenute, semplicemente, con l'astensione da rapporti sessuali con partners sconosciuti o comunque a rischio. Il medico del counselling sanitario deve spiegare al viaggiatore che la maggior parte delle persone infette non mostrano alcun sintomo apparente di malattia. Pertanto, specialmente per rapporti mercenari, è necessario usare il preservativo dall'inizio alla fine.

Le epatiti B e C e l'AIDS sono le infezioni più spesso trasmesse con aghi e siringhe usati e con altri strumenti chirurgici e odontoiatrici non ben sterilizzati. Alle persone che per problemi di salute hanno bisogno di iniettarsi frequentemente farmaci, si consiglia di portare con sé una buona scorta di siringhe monouso assieme ad un certificato medico che ne giustifichi il possesso.

Il Follow-up al rientro

Circa 45 giorni dopo il ritorno dal viaggio, è stata attivata un'intervista telefonica a persone che avevano effettuato il counselling prima di partire, mediante un questionario predisposto al fine di verificare l'aderenza alle misure di prevenzione consigliate per la malaria, la comparsa di

eventuali effetti collaterali all'assunzione dei farmaci anti-malarici, l'insorgenza di febbre, diarrea altre sintomatologie.

Sono stati ascoltati 125 utenti (15% degli 825) selezionati a caso tra quelli che avevano scelto come destinazione principale del viaggio un Paese in via di sviluppo, secondo i seguenti criteri:

- soggiorno in zone a rischio di malaria;
- durata del viaggio non superiore a 30 giorni;
- anamnesi negativa per patologie di base;
- età compresa tra 18 e 65 anni;
- disponibilità di recapito telefonico.

Tutti gli intervistati risiedono nella provincia di Bari; circa la destinazione, il 52% ha viaggiato nell'Africa sub-sahariana, il 29% in Asia, il 16% nell'America del Sud e il 3% in Nord Africa e Medio Oriente. I motivi del viaggio sono stati: per il 37% turismo in proprio, 30% turismo organizzato, 16% volontariato, 15% lavoro, 2% altri. Alla domanda se avessero eseguito la profilassi antimalarica e con quali modalità, il 12% ha risposto di no perché ha soggiornato in centri urbani e/o ha viaggiato nel periodo di bassa endemia ovvero non ha saputo rispondere, il 76% ha attuato una profilassi sia farmacologica che comportamentale, il 7% solo farmacologica e il 5% solo comportamentale.

Delle 104 persone che hanno risposto di aver eseguito la chemioprophilassi, il 64% ha assunto regolarmente e secondo le prescrizioni i farmaci antimalarici, il 21% non l'ha effettuata regolarmente ovvero l'ha interrotta, gli altri non hanno saputo specificare meglio. I motivi dell'interruzione sono stati per lo più la comparsa di effetti collaterali, in minor misura dimenticanza o altro; le reazioni ai farmaci sono state soprattutto di tipo psico-neurologico e di media-bassa intensità, pertanto non hanno interferito con il normale svolgimento della vacanza. Solo per un piccolo gruppo (12%) è stato necessario sospendere immediatamente il farmaco; in ogni caso, i sintomi sono scomparsi dopo 1-2 giorni e senza che fosse richiesto l'intervento sanitario.

Il 61% dei viaggiatori ha dichiarato di aver eseguito scrupolosamente tutte le norme di igiene alimentare raccomandate, mentre gli altri hanno ammesso di aver consumato alimenti e bevande a rischio (verdure e frutti di mare crudi, acqua di bottiglie non sigillate, ghiaccio, ecc.). Complessivamente, dei 125 intervistati il 26% ha fatto un episodio diarroico, per lo più di breve durata (48-72 ore) e di moderata intensità; di questi, però, solo il 63% aveva commesso errori alimentari.

Customer/Patient Satisfaction

Agli intervistati sono state poste alcune domande di

customer/satisfaction relative alla loro esperienza presso il nostro Centro. Le risposte sono state valutate con un punteggio da 1 (giudizio del tutto negativo) a 5 (giudizio pienamente positivo) e hanno riguardato:

- a. l'attività globale del servizio: il 92% ha espresso un giudizio = 5/4
- b. il counselling: il 93% ha espresso un giudizio = 5/4
- c. le raccomandazioni sulle misure di prevenzione da adottare:
 - tutti hanno risposto di aver acquisito maggiori conoscenze sui rischi legati al viaggio specifico
 - oltre il 98% ha modificato (o ha provato a farlo) i propri comportamenti alimentari
- d. il ritorno al Centro in occasione di un prossimo viaggio: il 70% tornerebbe, gli altri hanno risposto di aver ormai appreso le nozioni generali di prevenzione e di aver fatto le vaccinazioni necessarie.

La Tutela della Salute del Migrante

Dal 28 Aprile 2008 è attivo presso l'Aeroporto militare di Bari-Palese il Centro di Accoglienza per i Richiedenti Asilo (C.A.R.A.), gestito per conto del Ministero degli Interni dalla Cooperativa Auxilium (*società cooperativa a mutualità prevalente e senza fini di lucro, che si propone di perseguire la promozione umana e l'integrazione sociale attraverso la gestione di servizi sociali, socio assistenziali, sanitari ed educativi*).

Il C.A.R.A. è una struttura alla quale viene inviato e ospitato per un periodo variabile, ma relativamente breve, lo straniero richiedente asilo, privo di documenti di riconoscimento o che si è sottratto al controllo di frontiera, per consentirne l'identificazione o la definizione della procedura di riconoscimento dello status di rifugiato. Il C.A.R.A. di Bari è uno dei più grandi d'Italia: ha una capienza teorica di 744 posti, anche se nei periodi di maggiore richiesta accoglie fino a 1200 migranti. All'interno del Centro opera un Presidio sanitario, il cui organico è composto da 8 medici con diverse specializzazioni, 14 infermieri professionali, 2 assistenti sanitarie, 6 operatori socio-sanitari, che assicura assistenza sanitaria a tutti gli ospiti h24. Con questo personale, che è fortemente motivato e preparato per affrontare situazioni di emergenza/urgenza, il Centro collabora per attivare interventi di prevenzione primaria e secondaria all'interno di una popolazione così numerosa e proveniente da aree ad alto rischio, nonostante screening di varia tipologia. Nei mesi successivi all'apertura, il C.A.R.A. ha ospitato 2.550 migranti (2.222 maschi e 328 femmine, età media 24 anni) in gran parte provenienti dall'Africa sub-sahariana. I minori di 18 anni sono stati 68, di questi 12 avevano meno di 1 anno; con ogni probabilità i minori sono in numero

superiore ma, non avendo con sé genitori o parenti, hanno dichiarato di essere maggiorenni, per evitare di essere avviati in strutture protette, ciò che limiterebbe loro la libertà di movimenti e la possibilità di trovare un lavoro. In questi ospiti gli interventi di prevenzione a tutt'oggi sono stati gli screening per la tubercolosi e per la sieroprevalenza di HAV, HBV, HCV e HIV, il PAP test, le indagini per HPV, la ricerca nelle feci di virus polio selvaggi e vaccinici.

Gli screening per la tubercolosi. La tubercolosi è una malattia fortemente associata alle condizioni di vita. Secondo l'Alto Commissario delle Nazioni Unite per i Rifugiati (UNHCR), le persone che vivono nel proprio paese in condizioni precarie sono a rischio elevato di sviluppare una TBC. Pertanto, la necessità di tenere sotto controllo questa malattia nelle strutture di prima accoglienza per migranti e richiedenti asilo costituisce una delle priorità di salute pubblica. Queste considerazioni e il riscontro di tre casi di TBC polmonare già segnalati nella comunità hanno sollecitato il nostro intervento.

Gli ospiti esaminati sono stati 507: poiché non è stato possibile ricostruire la storia vaccinale di questi soggetti e quindi l'eventuale pregressa somministrazione di BCG, in tutti è stata eseguita la introdermoreazione secondo Mantoux con 5 U.I. di PPD. Si è quindi proceduto alla lettura del risultato dopo 72 ore, che è stata possibile in 365 delle persone trattate (337 maschi e 28 femmine, età media 24 anni; gli altri non erano disponibili): 261 hanno mostrato un infiltrato $\geq 5\text{mm}$ e, di questi, 56 che avevano un infiltrato $\geq 20\text{mm}$ sono stati sottoposti agli ulteriori accertamenti (esame chimico, Rx torace, esame batteriologico); in quattro è stata diagnosticata una TBC polmonare. Dei 261 positivi alla Mantoux, 165 hanno fatto il prelievo di sangue per il test Quantiferon: 105 sono risultati positivi.

Gli screening sierologici. La ricerca di anti-HAV è stata effettuata in 61 soggetti, tutti risultati positivi, a conferma di quanto si riscontra in popolazioni residenti in aree a medio-alta endemia di epatite A. Tutti gli altri screening sono stati eseguiti su 535 ospiti (446 maschi e 89 femmine), con i seguenti risultati:

- HbsAg positivi: 45 (8,4%), 44 maschi e 1 femmina;
- anti-HCV positivi: 24 (4,5%), 23 maschi e 1 femmina;
- anti-HIV positivi: 8 maschi (1,5%);
- anti-HBC/anti-HCV positivi: 18 (3,4%) maschi o femmine; di questi, 3 maschi (0,6%) erano positivi per HbsAg/anti-HCV

PAP-test. Delle 114 donne sottoposte al test, solo in una di 39 anni, di origine eritrea, è stata riscontrata una lesione intraepiteliale squamosa di basso grado.

Ricerca di HPV. Il cervicocarcinoma è il primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad una eziologia virale, il virus del papilloma umano (HPV). Di questo virus sono stati identificati oltre 120 genotipi che infettano l'uomo, un terzo dei quali è associato in entrambi i sessi a patologie del tratto anogenitale, sia benigne che maligne. Sono 15 i tipi definiti "ad alto rischio": di questi, HPV 16 e 18 sono responsabili del 70% circa dei tumori della cervice uterina.

L'intervallo tra la comparsa di lesioni precancerose diagnosticabili e la comparsa di tumore invasivo è molto lungo, in media più di 10 anni, pertanto la prevenzione del carcinoma della cervice uterina si basa attualmente sui programmi di screening e sugli interventi di vaccino-profilassi.

La determinazione e la tipizzazione di HPV è stata eseguita mediante amplificazione genica in L1 e ibridazione inversa su striscia (*Linear Array genotyping test*, Roche Diagnostics). Complessivamente, 54 donne (39%) sono risultate positive per HPV. La prevalenza è risultata del 44% nelle donne provenienti da Nigeria/Costa d'Avorio e del 22,5% nelle donne provenienti dal Corno d'Africa. Di tutte le donne HPV positive, il 42,3% aveva infezioni da genotipi multipli e il 57,3% da un solo genotipo. Nella Tabella 5 viene riportata la prevalenza di HPV per fasce d'età.

Per quanto riguarda la distribuzione dei genotipi, il 67% delle donne HPV positive presentava almeno un genotipo ad alto rischio da solo o in associazione con altri

genotipi ad alto e basso rischio oncogeno (alto rischio: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) mentre il 33% presentava solo genotipi a basso rischio oncogeno (6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, IS39, CP6108). Il genotipo più rappresentato è risultato il 16 (13%) seguito dal 53 (11%). Tra i genotipi a basso rischio, i più frequentemente riscontrati sono risultati il 42 e il 61 (11% per entrambi).

Ricerca di poliovirus. Com'è noto, l'obiettivo della eradicazione mondiale della poliomielite, fissato dall'OMS entro l'anno 2000, non è stato raggiunto e, allo stato attuale, la malattia è ancora endemica in alcune aree del mondo. Nel 2007 sono stati segnalati casi sporadici in Nazioni *poliofree*: per tutti questi paesi, compresa l'Italia, la globalizzazione del turismo e delle migrazioni può rappresentare un rischio in quanto, a partire dal 2002, i nuovi nati vengono vaccinati con IPV (per eliminare il pericolo di paralisi correlate al vaccino OPV) che non conferisce una immunità di tipo mucosale, rendendosi così possibile la circolazione di virus polio, sia *Sabin-like* che VDVP (*vaccine derived polio viruses*) e selvaggio. Pertanto, poiché la maggior parte dei migranti presenti nel C.A.R.A. proviene da aree dell'Africa subsahariana in cui esistono paesi con poliomielite endemica, il Centro di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni ha curato uno studio *ad hoc* volto alla ricerca di poliovirus nelle feci di 76 residenti. L'indagine, condotta con tecniche di biologia molecolare e, in caso di positività, mediante conferma su colture cellulari, ha dato risultati negativi in tutti i soggetti.

La Sicurezza dei trasporti

Nell'ambito delle azioni volte alla sicurezza delle persone durante il viaggio, sono state effettuate indagini a campioni sulle caratteristiche microbiologiche delle acque ad uso potabile in navi da crociera in transito per Bari, con particolare riferimento alla ricerca e titolazione di *Legionella spp.* I risultati sono stati sempre negativi. In collaborazione con l'Ufficio di Sanità Marittima ed Aerea del Porto è stata svolta una indagine epidemiologica di campo sul personale di un traghetto che viaggiava sulla linea Bari-Atene, in cui era stato segnalato un sospetto focolaio epidemico di gastroenterite, per il quale gli esami batteriologici e virologici, condotti sui soggetti coinvolti e di alimenti vari, hanno dato esito negativo.

Conclusioni

Nei primi 10 mesi di attività la impostazione e la organizzazione del lavoro del Centro di Medicina dei Viaggi e

Fasce d'età	Totale	HPV+	%
<20	20	8	40
20-24	72	34	47
25-29	31	8	26
≥30	12	4	33
Totale	135*	54	-

*L'età di 3 donne non era nota

Tabella 5.

Prevalenza di positività per HPV in 135 donne immigrate, per fasce d'età

	HPV+	HPV-	Totale
PAP test normale	36 (37%)	59 (60%)	95 (97%)
PAP test anormale (≥ASCUS)	2 (2%)	1 (1%)	3 (3%)
Totale	38 (39%)	60 (61%)	98 (100%)

Tabella 5.

Risultati del PAP-Test e della ricerca di HPV in 98 donne immigrate

delle Migrazione della Città di Bari hanno prodotto risultati piuttosto confortanti, che possono così riassumersi: elevato numero di viaggiatori che hanno frequentato il Centro per informazioni e consigli riguardanti in particolare le misure di prevenzione delle malattie infettive e la rimozione dei comportamenti a rischio (*counselling*);

- altissima *compliance* per le vaccinazioni e le altre misure di prevenzione illustrate;
- bassa incidenza, al rientro, delle malattie proprie del viaggiatore (diarrea);
- assenza di casi di malaria nelle persone transitate per il Centro;
- giudizio altamente positivo dell'utenza per l'indagine di *customer-satisfaction*;
- intensa attività di screening sanitari in migranti residenti in un Centro di Accoglienza della nostra città, che in questa prima fase è consistita in indagini per tubercolosi, marcatori di epatiti A, B e C e HIV, PAP-test, ricerca di HPV. Inoltre a tutela della salute della popolazione locale, è stata eseguita la ricerca di poliovirus selvaggi e vaccinici nei migranti provenienti da aree ancora endemiche per poliomielite.

In conclusione, l'analisi delle attività di questo primo periodo di attività consente di affermare che l'istituzione del Centro di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni risponde ad un bisogno di salute della popolazione residente e immigrata, che per la sua articolazione e complessità non può trovare piena risposta nell'offerta delle Strutture del Servizio Sanitario.

Tra i viaggiatori che si sono rivolti al Centro di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni si è registrata una sensibile riduzione dei disagi e dei problemi di salute legati al viaggio, attraverso l'adozione delle misure di profilassi consigliate e l'applicazione di semplici misure preventive. Le attività di *screening* sulla popolazione in arrivo nel nostro Paese rappresentano un importantissimo mezzo per riconoscere in tempo condizioni patologiche potenzialmente pericolose per la salute pubblica e supportare le strutture assistenziali del territorio nel loro corretto management. La realizzazione di tali attività richiede tuttavia la convergenza e la sinergia di diverse competenze (epidemiologiche, di sanità pubblica, laboratoristiche e di *management*) coordinate da una struttura specializzata di *care giving*.

A scuola con la merenda della salute

39

Laboratorio di “educazione al gusto” rivolto agli alunni della scuola primaria nella provincia di Taranto

Battista T, Conversano M, Simeone MD, Liuzzi S, Insogna S, Di Noi MR, Cipriani R, Pesare A

Dipartimento di Prevenzione ASL TARANTO

Introduzione

L'obesità rappresenta uno dei problemi di salute pubblica più preoccupanti degli ultimi decenni, tanto da indurre l'Organizzazione Mondiale della Sanità a considerare il fenomeno in termini di vera e propria epidemia. L'allarme sanitario è dovuto al fatto che l'obesità, e gli errori dietetici più in generale, com'è noto sono un importante fattore di rischio per la salute dell'individuo essendo in stretta correlazione con numerose patologie cronico-degenerative, innanzi tutto quelle cardiovascolari e dell'apparato muscolo-scheletrico, ma anche il diabete e alcuni tipi di tumori. Sovrappeso e obesità sommano un'aliquota notevole delle malattie non trasmissibili, influenzando in modo negativo la qualità della vita e riducendone l'aspettativa.

Le dimensioni del problema

La prevalenza dell'obesità varia anche notevolmente nelle diverse aree geografiche in relazione a fattori socioeconomici, culturali e genetici: in linea di massima, è più elevata nei paesi industrializzati rispetto a quelli in via di sviluppo. In Europa, è aumentata di tre volte negli ultimi vent'anni e attualmente oltre il 50% di tutti gli adulti e un bambino su cinque sono sovrappeso (Conferenza di Istanbul, 2006). Ogni anno più di un milione di morti è riferibile a malattie associate all'eccesso di peso corporeo. L'obesità influenza pesantemente anche lo sviluppo economico e sociale di un paese: si calcola che nella regione europea i costi legati alle conseguenze dell'obesità e del sovrappeso negli adulti assorbano fino all'8% della spesa sanitaria, oltre ai costi indiretti per la perdita di produttività dovuta alla maggiore assenza dal lavoro, che sono almeno il doppio dei costi diretti.

Nel nostro Paese lo scenario epidemiologico non differisce molto da quello di altri Paesi europei e le problematiche legate all'obesità mostrano una tendenza all'aumento con dati di prevalenza più elevati nelle regioni meridionali e con un trend allarmante per quanto guar-

da i bambini e gli adolescenti. Secondo le stime dell'OMS l'Italia presenta valori di persone obese (12,7%) che si allineano a quelli di altri paesi europei, e di persone che risultano in sovrappeso, più elevati nelle regioni meridionali (oltre il 38%) rispetto a quelle settentrionali. Nella rilevazione dell'ultima Indagine Multiscopo ISTAT il dato relativo all'obesità mostra un trend in aumento dall'8,5% al 9,9%. Se i valori che riguardano la popolazione obesa sono sovrapponibili per i due sessi, per quelli relativi al sovrappeso la percentuale di uomini (43,9%) è quasi il doppio rispetto alle donne (26,2%). Per entrambi i sessi le età maggiormente interessate sono comprese tra i 45 e i 74 anni.

I determinanti dell'obesità

L'incremento recente del fenomeno dell'obesità - ascrivibile allo squilibrio tra assunzione di nutrienti e spesa energetica - è dovuto a profonde variazioni ambientali e sociali che agiscono su un patrimonio genetico individuale.

Pertanto, per avviare programmi mirati di prevenzione, è fondamentale la conoscenza dei processi che sono alla base dei complessi e dinamici comportamenti quotidiani e dello stile di vita, a livello sia individuale che di popolazione. Conseguentemente gli interventi per la prevenzione dell'obesità, secondo la WHO, vanno indirizzati verso il macro-ambiente obesogenico nella sua globalità e devono essere continuativi, multistrumentali e sistemici (Figura 1).

Essi dovranno partire dall'informazione, ma soprattutto essere focalizzati sulla continuità di motivazioni personali, e quindi di scelte salutari che possono essere acquisite solo con l'impiego di metodologie volte ad una ristrutturazione cognitivo-comportamentale nell'età adulta e ad un modellamento positivo dei credi e delle abitudini nell'età pediatrica.

Le recenti indagini epidemiologiche dimostrano che la maggior parte dei bambini in età prescolare e scolare effettua errori alimentari sia qualitativi che quantitativi,

OER

II SEZIONE

Malattie cronico-degenerative

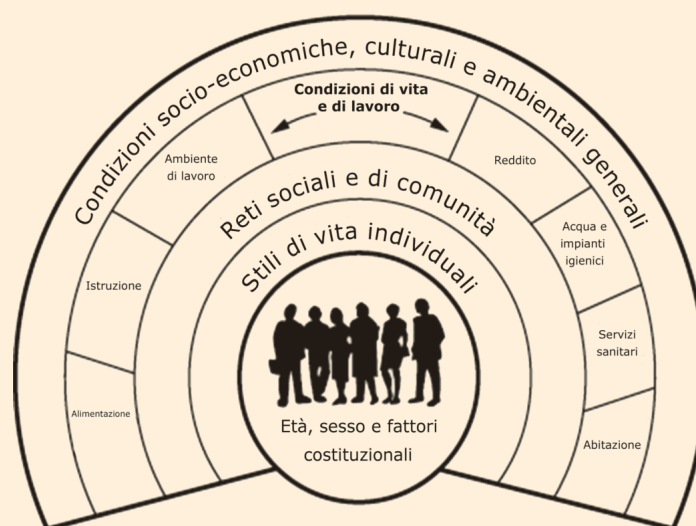


Figura 1. Da Dahlgren G and Whitehead M (1991)

che un elevato numero di ore quotidiane è dedicato ad attività sedentarie (televisione, computer) e molto meno ad attività fisiche ricreative, che è sempre più affermata la relazione esistente tra sovrappeso nei minori e abitudini di vita nella famiglia in cui vivono: ragazzi obesi hanno molto spesso uno o entrambi i genitori in sovrappeso e, purtroppo, “essere bambini obesi probabilmente vuol dire diventare adulti obesi”.

La dieta del bambino italiano (senza differenze significative tra le diverse aree geografiche) risulta essere iperproteica con eccesso di assunzione di proteine di origine animale (15%), iperlipidica con elevato apporto di grassi saturi (32-38%), iperglucidica con relativo alto apporto di zuccheri a rapido assorbimento (48-53%). A questi errori nutrizionali si aggiungono, in un numero elevato di bambini, comportamenti alimentari inadeguati: monotonia della dieta, errata distribuzione della dieta calorica durante la giornata (ad es., mancata assunzione della prima colazione), frequenza di spuntini interpasto, ecc.

Il Programma di Educazione Alimentare della Città di Taranto

Nell'anno scolastico 2007-2008 il Dipartimento di Prevenzione dell'ASL TA ha avviato un programma di educazione alimentare che si è sviluppato in due fasi successive, la prima *conoscitiva* attraverso uno studio di sorveglianza nutrizionale e la somministrazione di un questionario, la seconda *informativa ed educativa* con la creazione di un “Laboratorio di educazione al gusto”. La scelta della scuola quale *setting di intervento* offre una

forte opportunità di interagire con i bambini e i ragazzi per l'intero anno scolastico e di raggiungere, tramite loro, le rispettive famiglie soprattutto per le conoscenze di eventuali fattori di rischio alimentare modificabili con la dieta.

L'indagine conoscitiva è stata condotta su un campione rappresentativo di 233 bambini di 7 scuole primarie della provincia jonica, selezionato secondo il metodo a cluster, con età media di otto anni. Lo scopo è stato quello di conoscere lo stato nutrizionale, gli aspetti comportamentali e gli stili di vita (abitudini alimentari, sedentarietà, attività fisica, ecc.) legati al contesto scolastico e familiare.

Gli strumenti utilizzati sono stati:

- la rilevazione di peso e altezza dei bambini al fine di stimare la prevalenza di sovrappeso e obesità mediante il calcolo dell'indice di massa corporea (BMI);
- la somministrazione di un questionario agli alunni e ai genitori per indagare sulle abitudini di vita dei figli.

Dall'analisi dei dati antropometrici rilevati secondo standard internazionali ed utilizzando le tabelle di Cole e coll., è risultata una prevalenza di sovrappeso nel 33.5% dei bambini (41% maschi e 25% femmine; Figura 2).

Questo dato è superiore rispetto sia al dato medio regionale (26%) che a quello medio nazionale (24%).

Dall'analisi del questionario risulta, tra le altre informazioni, che il 15% dei bambini non assume la prima colazione, mentre un 30% del campione la fa in maniera qualitativamente poco adeguata, consumando cioè prodotti dolciari confezionati (merendine, cornetti, brioches, ecc.). In merito, è stato interessante rilevare una associa-

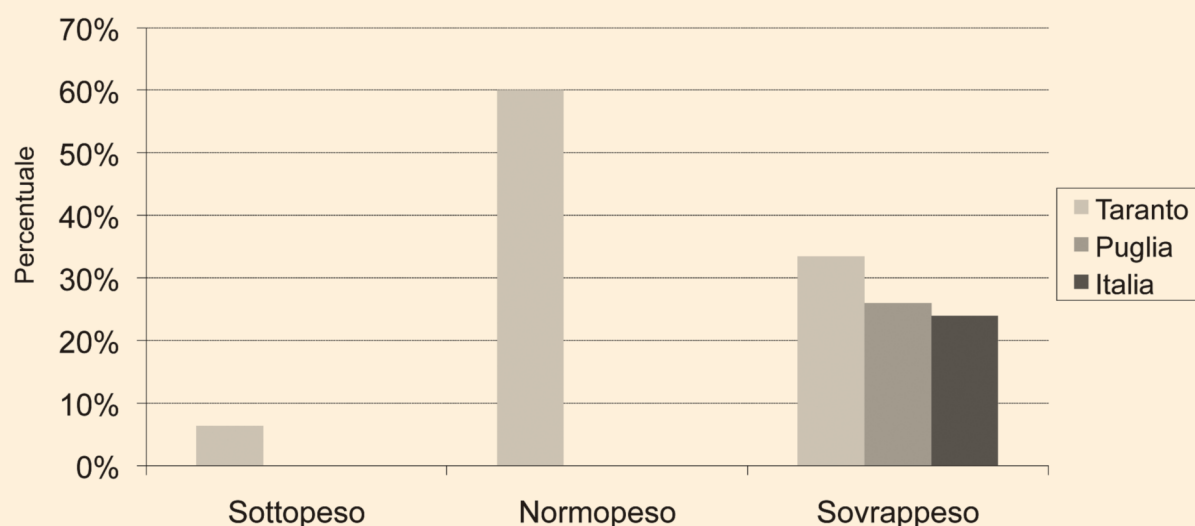


Figura 2. Prevalenza di sottopeso, normopeso e sovrappeso

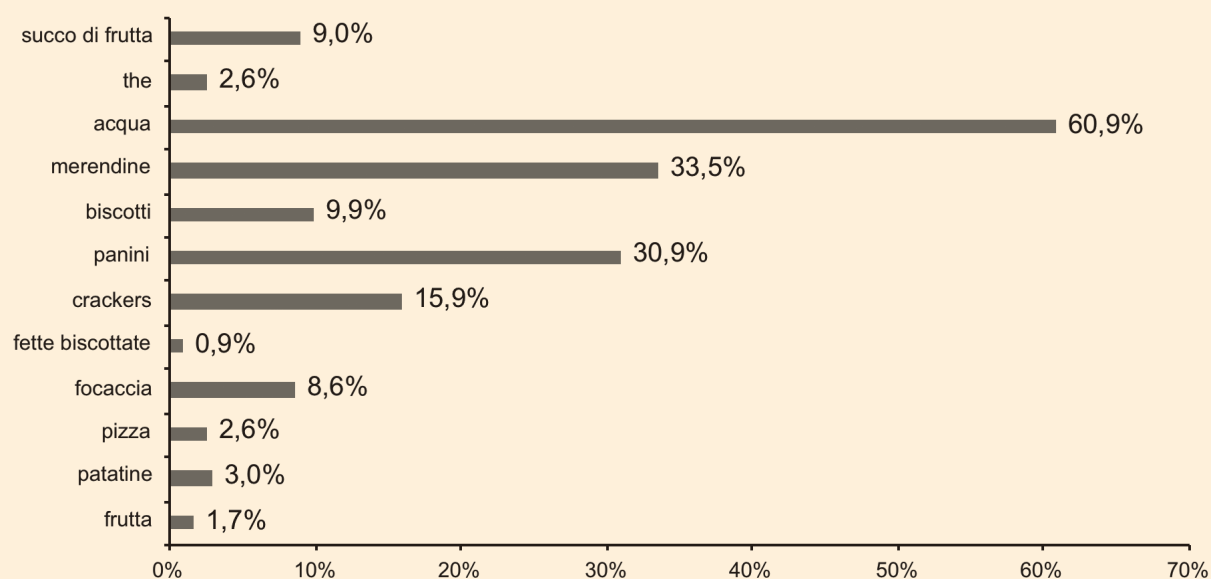


Figura 3. Consumo di alimenti e bevande durante la ricreazione

zione statisticamente significativa ($p < 0,01$), tra la mancata o inappropriata colazione dei figli e l'elevato livello culturale (laurea) insieme all'attività lavorativa dei genitori (di tipo libero-professionale).

È emerso, inoltre, che la quasi totalità dei bambini (98%) è abituata a fare merenda a scuola, preferendo merendine (33,5%), panini (30,9%), focacce e pizze (11,2%), bibite dolci (11,6%), ma solo l'1,7% mangia la frutta (Figura 3).

Nella maggior parte dei bambini frutta e verdura rappresentano alimenti marginali nella composizione della dieta giornaliera. Infatti, a fronte delle indicazioni

dell'OMS che ne raccomanda 5 porzioni al giorno, l'indagine ha evidenziato invece che solo il 2,1% dei bambini (e delle loro famiglie) segue tale raccomandazione, il 27,5% consuma frutta e verdura 2-4 volte al giorno e ben il 70,3% una volta al giorno o per niente (Figura 4). I nostri dati confermano che anche nel regime alimentare dei bambini tarantini persistono i medesimi errori nutrizionali comuni in età pediatrica.

Ciò rappresenta un valido presupposto per la promozione di interventi mirati, da rivolgere ai bambini e alle loro famiglie (rispettivamente target primario e secondario).

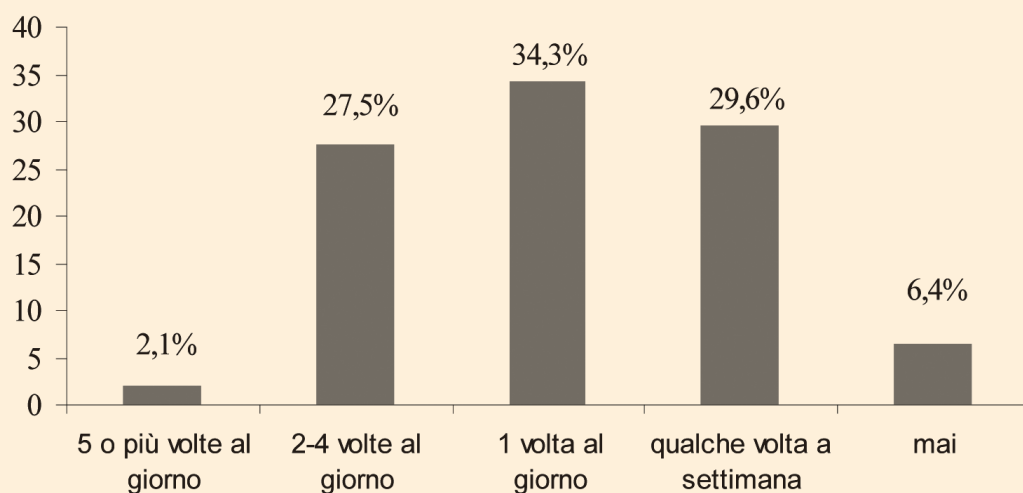


Figura 4. Consumo abituale di frutta e verdura

Il Laboratorio di educazione al gusto

Il Razionale del Programma

Dalla indagine conoscitiva sono emersi in particolare due aspetti della errata alimentazione nei bambini: la scarsa assunzione quotidiana di frutta e verdura ed il consumo di diete e di bevande ad elevata densità energetica. Purtroppo, il moderno ambiente alimentare fornisce un'ampia gamma di occasioni per cibi e bevande, ne consegue pertanto una forma di "consumo facile" che porta inavvertitamente al cosiddetto "iperconsumo passivo", per il quale i soggetti sono inconsapevoli di assumere prodotti ad alto potere energetico, eludendosi così la normale regolazione biologica dell'appetito. Le stesse pubblicità alimentari inserite nei programmi televisivi destinati ai bambini invitano al consumo di cibi e bevande altamente energetiche (dalle nostre indagini risulta che oltre il 40% dei bambini intervistati conosce più di tre marche di merendine).

Numerosi Paesi cercano di migliorare l'alimentazione in ambito scolastico con interventi sui punti di ristoro presenti nelle scuole o sulla refezione scolastica, come l'Estonia dove vengono forniti pasti gratuiti agli alunni dal primo al nono grado e negli istituti di formazione professionale, la Norvegia in cui di recente è stato avviato un programma che privilegia attività fisica e pasti dal profilo nutrizionale salutare. In Francia una legge recente proibisce l'uso di distributori automatici nelle scuole e altri Paesi intendono fornire frutta gratuitamente agli scolari.

La Metodologia

Nella scelta della metodologia da utilizzare negli interventi di educazione alimentare si è tenuto conto della realtà locale, dal momento che non esistono modelli da

seguire di sicuro impatto (in nessun Paese è stato sviluppato un protocollo efficace per la prevenzione dell'obesità) ma esempi di "buona pratica educativa" riferiti in letteratura, come ad esempio il "Laboratorio di educazione al gusto". Da qui la scelta di organizzare il "Laboratorio di educazione al gusto della frutta" e, ad esso correlato, un programma di *Formulazione di "menù buoni"* settimanali per la merenda di metà mattina, rivolti ai bambini delle scuole primarie in quanto si agisce su soggetti i cui comportamenti sono ancora modificabili e che costituiranno la popolazione adulta del futuro.

La finalità del progetto è stata pertanto quella di indurre un cambiamento positivo nelle abitudini alimentari degli alunni delle scuole elementari, e precisamente:

- far assumere una maggiore quantità di alimenti protettivi (e in particolare frutta e verdure) e, al contempo, ridurre il consumo di snack, merendine, patatine e altri prodotti confezionati, bibite zuccherate;
- educare i bambini alla diversità del gusto attraverso esperienze ludiche, sensoriali e cognitive, all'assunzione di corrette abitudini alimentari, alla varietà ed al gusto del cibo, trasmettendo nel contempo conoscenze di tipo nutrizionale.

L'intervento è stato sviluppato tenendo fermi alcuni punti essenziali, ampiamente dimostrati, sia sul piano scientifico quanto su quello comunicativo e metodologico:

- l'alimentazione nei primi anni di vita è in grado di influenzare le abitudini e lo stato di salute a lungo termine;
- le mamme con bambini di 6-10 anni tendono a trasmettere ai figli il loro personale rapporto con il cibo e, in qualità di responsabili degli acquisti, a condizionare le scelte alimentari della famiglia;

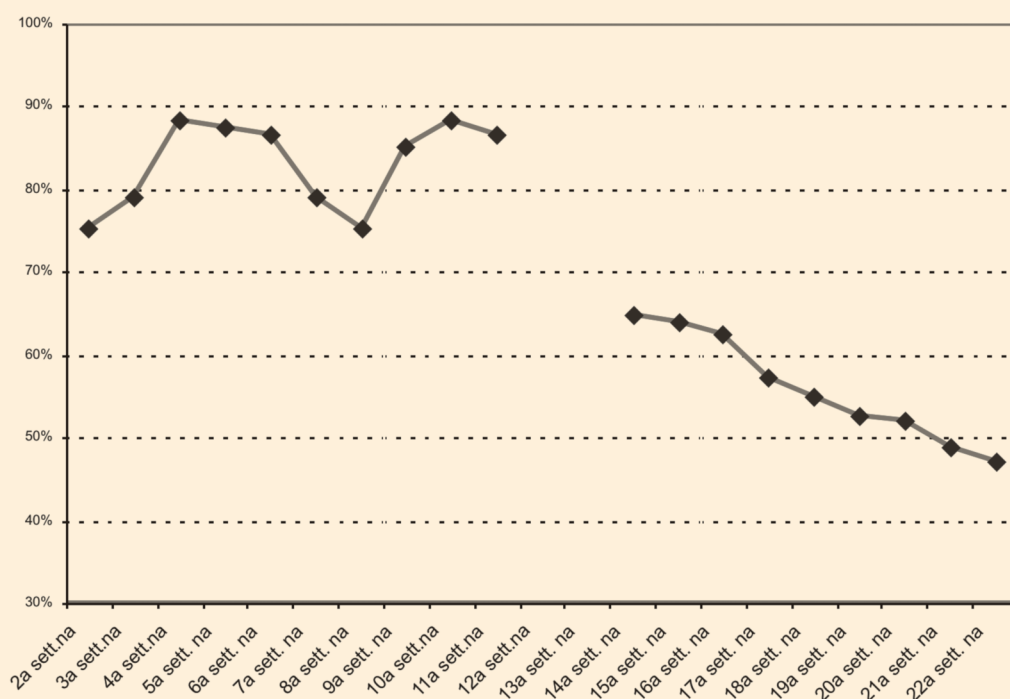


Figura 5. Percentuale di adesioni al Calendario della Ricreazione, per settimana

- fornire ai genitori indicazioni nutrizionali semplici e pratiche, corredate da esempi di abbinamenti di alimenti nell'ambito dei pasti volti a formare giornate ideali dal punto di vista nutrizionale, comprendenti porzioni adeguate alle diverse età e che rispettino le tradizioni culturali.

Il Progetto ha coinvolto un totale di 1.164 alunni frequentanti le terze, quarte e quinte classi elementari (53 classi) di 14 scuole primarie della provincia di Taranto ed è consistito in un incontro con i bambini (gruppo-classe) della durata circa di due ore e trenta minuti. L'intervento ha previsto un momento sociale ed educativo in cui il bambino, in "coralità di classe", impara ad utilizzare i cinque sensi per la definizione personale delle caratteristiche intrinseche di un alimento: dallo stimolo visivo (attraverso un ricco campionario di frutta colorata per suscitare la curiosità) fino alla conoscenza dei sapori, in una sorta di "gioco con gli organi di senso". La metodologia degli interventi ha previsto un approccio di tipo ludico-educativo, basato sull'utilizzo di giochi che, divertendo i bambini, hanno permesso di avvicinarli e incuriosirli alla frutta, fino a quel momento spesso assente o limitata nell'ora della merenda ma anche nel resto della giornata. E' stato effettuato il gioco di riconoscere un frutto con "gli organi di senso" in cui, ciascun alunno a turno, con una benda sugli occhi ha provato a riconoscere i vari frutti utilizzando il tatto o l'olfatto o il gusto. In occasione dell'incontro, ciascun bambino ha sostitui-

to la normale merenda (generalmente merendine farcite, patatine, cornetti alla crema e al cioccolato, ecc.) con 1-2 frutti di stagione, già tagliati dalla mamma (previamente avvisata) e messi in un piccolo contenitore. Successivamente sono stati forniti consigli e indicazioni utili per una sana alimentazione, informazioni sui rischi correlati ad una scorretta alimentazione, sui benefici della frutta e le modalità di consumo.

L'incontro si conclude con la proposta ai bambini di sostituire la loro merenda abituale *con un frutto per almeno tre volte la settimana*, secondo un preciso "Calendario della Ricreazione" affisso in classe e consegnato in copia a ciascun alunno come promemoria per sé e per i genitori, resi partecipi con una lettera informativa. La proposta è stata accolta con entusiasmo da tutti.

Considerazioni e conclusioni

Per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia dell'intervento si può affermare che gli alunni hanno mostrato un notevole interesse per la tematica sia per l'elevato livello qualitativo delle domande poste agli operatori sanitari, sia per la quantità e la qualità degli elaborati prodotti nel corso dell'anno scolastico, in ciò stimolati e sostenuti dagli insegnanti.

Significativo è stato l'impatto sugli atteggiamenti e sui consumi. Dopo alcuni mesi dall'incontro, gli insegnanti hanno dichiarato che i risultati dell'intervento sono da considerarsi eccellenti, perché i bambini rispettano il

“*Calendario della Ricreazione*” così come rispettano l’orario giornaliero delle lezioni (è stato anche riferito che qualche bambino ha fatto recapitare della frutta a scuola dalla propria mamma all’orario di merenda, poiché le scorte in casa erano esaurite oppure ha chiesto di passare dal fruttivendolo per comprarla).

Lo strumento utilizzato per la valutazione di impatto del Programma è stato quello della rilevazione del rispetto del *Calendario* e dell’assunzione della frutta durante la ricreazione attraverso la *metodologia dell’osservazione diretta* delle maestre per tutto il periodo post-intervento. In tal modo si è constatato che i bambini hanno cambiato le loro abitudini alimentari al momento della ricreazione e le hanno mantenute nel tempo. Una rilevazione sistematica giornaliera (periodo gennaio-maggio) condotta su un campione di alunni (221) sul tipo di merenda consumato durante la ricreazione rispetto a quanto consigliato dal *Calendario della Ricreazione*, ha fatto registrare una significativa adesione al Programma e un

marcato cambiamento rispetto a quanto rilevato prima dell’intervento.

Nel grafico sono riportate le percentuali di adesioni al *Calendario* calcolate per settimana (Figura 5).

Nella riunione finale degli insegnanti presso ciascuna scuola coinvolta, tutti hanno attribuito grande importanza all’esperienza, sottolineando che non si pone come scollegata dal contesto di lavoro e di studio degli alunni, ma anzi trova precisa collocazione all’interno di un più vasto progetto di educazione alimentare che le classi hanno condotto per l’intero anno scolastico.

Si è constatato, inoltre, che i bambini hanno cambiato le loro abitudini alimentari al momento della ricreazione e le hanno mantenute nel tempo, pur con una deflessione verso la fine dell’anno scolastico.

Per tale motivo gli insegnanti hanno manifestato apprezzamento per la metodologia del progetto e i suoi contenuti, nonché la necessità di mantenere e reiterare le iniziative negli anni successivi.

Bibliografia essenziale

1. Birch LL. Preschool children's food preferences and consumption patterns. *J Nutr Ed.* 1979, 11:189-192.
2. Ells LJ, Campbell K, Lidstone J, Kelly S, Lang R, Summerbell C. Prevention of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(3): 441-54
3. World Health Organ Tech Rep Ser. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. 2000; 894:i-xii, 1-253
4. ISTAT, Stili di vita e condizioni di salute – Indagine multiscopo sulle famiglie “Aspetti della vita quotidiana”, Anno 2003, Roma, 2005
5. L. Gargiulo, E. Granicolo, S. Bresciani, Eccesso di peso in bambini e adolescenti, in Atti del Convegno Informazione statistica e politiche per la promozione della salute, Roma 10 -12 settembre 2002.
6. Veugelers PJ, Fitzgerald AL. Prevalence of and risk factors for childhood overweight and obesity. *CMAJ* 2005; 173 (6): 607-613.
7. Caroli M, Tommaselli MA, Argentieri L, Turrini A, Censi L, Childhood obesity prevalence in the Apulia Region.
8. D. Martinelli, G. Colucci, P. Iacovazzo, F. Pavone, R. Prato, C. Germinario, Obesità e stili di vita in un campione di adolescenti pugliesi. L’esperienza di un gruppo di medici di medicina generale, *Annali di Igiene*, 2006; 18(5):383-9..
9. Lopalco PL, Piccininno G, Germinario CA, Prato R, Quarto M, Pubblicità TV ed alimentazione: indagine conoscitiva fra gli alunni delle scuole elementari, *Educazione sanitaria e promozione della salute*, 2000; 30(2).
10. Kubik MY, Lytle LA, Hannan PJ, Perry CL, and Story M. The association of the school food environment with dietary behaviors of young adolescents. *Am Public Health*, 2003, 93: 1168-1173
11. Caroli M, Carreri V, Cavazza G, Giacchi M, Pecoraro PL, Larocca M, Leclercque C. Childhood obesity prevalence and risk factors in Italy. *Int J Ob* 2003; 27 S2: 14

Comorbilità croniche e popolazione anziana: un modello di esplorazione dei Data Base Amministrativi regionali

45

OER

Lepore V[°], Samarelli V[°], D'Ettore A[°], Corrado D[°], Schena GV[^]

**Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche – Università di Bari;*

°Lab. Epidemiologia Ass e Sistemi Informatici – Consorzio Mario Negri Sud – S. Maria I (CH);

^Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia

Il modello presenta una esplorazione particolarmente approfondita di alcuni dei DBA di più frequente utilizzo in ambito sanitario su cui, oggi, è maggiormente concentrata l'attenzione dei ricercatori: a) Anagrafe Assistiti (AA), b) Schede di Dimissioni Ospedaliere (SDO), c) Prescrizioni Farmaceutiche (PF), d) Schede di Morte (Tab. 1) (Simonato L. et al, 2008). Tale interesse è ovviamente determinato, nelle diverse realtà regionali italiane, dal sempre maggiore livello di completezza, affidabilità, accessibilità, informatizzazione, copertura temporale e territoriale di tali flussi informativi. Tali banche o, più propriamente, basi-di-dati (BdD) si caratterizzano per un contenuto informativo sostanzialmente diverso e, se opportunamente trattate, complementare:

- l'AA fotografa, misura, delimita la popolazione di interesse. Costituisce il fondamentale e naturale "denominatore" per i fenomeni, problemi, bisogni che si vuole osservare-descrivere, anzi, per fini epidemiologici si potrebbe senz'altro affermare che costituisce il "migliore denominatore" possibile;
- le SDO (registrando tutti gli episodi ed i motivi di ricovero nella popolazione di interesse) e le PF (registrando tutti i farmaci prescritti dai MMG) tracciano un profilo "sanitario" della nostra popolazione da due differenti e complementari punti di osservazione: ospedale e territorio;
- infine la registrazione dell'evento decesso (Schede di Morte) rappresenta uno dei più significativi esiti per la valutazione di differenti "percorsi" sanitari ed assistenziali.

Appare ben evidente, anche senza entrare in più specifici dettagli tecnici, come la contemporanea disponibilità di tali differenti BdD consenta di descrivere in modo molto più articolato ed approfondito lo stato di salute di una determinata popolazione amplificando il contenuto informativo dei singoli flussi "amministrativi" e rendendo "visibili" caratteristiche ed informazioni di maggiore interesse¹. Resta, infine, da precisare, come affermazione del tutto ovvia, la *centralità della "unità di osservazione"* che non può che essere costituita dal singolo soggetto, sia che si tratti di assistito, paziente e/o cittadino. E' proprio su questa unica ed univoca "unità di osservazione" che, attraverso procedure di record linkage, si realizza l'integrazione delle differenti BdD (Fig. 1). Gli archivi delle SDO, PF e AA con relativo aggiornamento per data di decesso di tre AUSL della regione Puglia² del triennio 2002-2004 sono stati utilizzati dopo le opportune procedure di: a) verifica per qualità e completezza b) collegamento delle tre BdD e attribuzione dei records pertinenti a ciascun assistito con successiva anonimizzazione (routine ReClust, vedi in Appendice).

L'indagine è stata condotta selezionando sull'anno centrale (2003) la popolazione residente in ciascuna delle tre AUSL prescelte con età maggiore o uguale a 65 anni per complessivi 292.765 soggetti.

Nelle Tabelle 2/5 sono immediatamente visibili i risultati di una indagine su 3 patologie croniche particolarmente frequenti nella popolazione anziana: Diabete (DIAB), Broncopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), Scompenso cardiaco (CHF). Sulla base di specifici pattern prescrittivi

¹ Tali processi sono ben noti, agli esperti di settore, sotto i termini di "data warehouse" e di "data mining" (letteralmente: estrazione di dati) ad indicare tecniche analitiche all'avanguardia capaci di estrarre l'informazione implicita, nascosta, da dati già strutturati, per renderla disponibile e direttamente utilizzabile attraverso l'esplorazione ed analisi, eseguita in modo automatico o semiautomatico, su grandi quantità di dati allo scopo di scoprire pattern (schemi) significativi.

² Per gli anni considerati il territorio regionale era ripartito in 12 differenti AUSL.

Tabella 1. Le “banche di dati” (bdd) o data base in ambito clinico-sanitario

- **Anagrafe Assistiti**
- **Schede di Dimissioni Ospedaliere**
- **Prescrizioni Farmaceutiche**
- **Schede di Morte e/o stato in vita**
- Invalidità Civile
- Esenzione ticket
- Residenzialità
- Archivi Ambulatoriali
- Archivi MMG
- Dati ad hoc: es. schede, protocolli, cartelle cliniche
- Registri per patologia

Figura 1. Dalla gestione dei Flussi informativi ad una Epidemiologia basata sulla assistenza. Collegamento tra archivi



Tabella 2. Epidemiologia dei carichi assistenziali in 3 AUSL della regione Puglia. Archivi Prescrizioni Farmaceutiche Anni 2002 – 2004 della popolazione con età ≥ 65 anni

	ANNO 2002 Pop. N. 292.765	ANNO 2003 Pop. N. 292.765	ANNO 2004 Pop. N. 281.864
DIAB Solo Pre Farm	25.249 (8,6%)	32.651 (11,2%)	32.630 (11,6%)
BPCO Solo Pre Farm	7.489 (2,5%)	12.592 (4,3%)	12.993 (4,6%)
DIAB + BPCO	989 (0,3%)	2.238 (0,8%)	2.498 (0,88%)
CHF Solo Pre Farm	10.268 (3,5%)	15.994 (5,5%)	16.156 (5,7%)
CHF + DIAB	3.571 (1,2%)	6.142 (2,1%)	6.489 (2,3%)
CHF + BPCO	2.085 (0,7%)	3.870 (1,3%)	4.062 (1,4%)
CHF + BPCO + DIAB	572 (0,19%)	1.353 (0,5%)	1.484 (0,52%)
Esp. a antidepressivi	2.797* di 8.236 (2,8%)	3.453* di 9.611 (3,3%)	5.177* di 15.415 (5,5%)

* con una o più delle seguenti: Diabete (DIAB); Broncopatia cron ostrutt (BPCO); Scemenso Cardiaco (CHF)

Tabella 3. Epidemiologia dei carichi assistenziali in 3 AUSL della regione Puglia. DECESSI e OSPEDALIZZAZIONI anni 2003 e 2004 per la popolazione con età ≥ 65 anni

	% Decessi Pop. N. 292.765	% Paz. Ospedalizzati	Media N° Ospedalizzazioni
ASSENZA delle 3 Patol	5,7%	32,2%	0,58
DIAB Solo Pre Farm	7,8%	48,8%	1,06
BPCO Solo Pre Farm	9,2%	53,7%	1,24
DIAB + BPCO	10,4%	62,8%	1,63
CHF Solo Pre Farm	14,4%	54,6%	1,25
CHF + DIAB	16,5%	65,3%	1,77
CHF + BPCO	20,1%	70,9%	2,22
CHF + BPCO + DIAB	19,8%	78,0%	2,70

Diabete (DIAB); Broncopatia cron ostrutt (BPCO); Scemenso Cardiaco (CHF)

(vedi in Appendice) presenti nell'archivio delle PF sono stati individuati tutti i soggetti verosimilmente affetti da una o più di una di dette patologie nell'anno 2003 e, per confronto, la stessa distribuzione nell'anno precedente (2002) e successivo (2004) (Tab. 4) (Scurti et al, 2005; Monte et al, 2006). Risulta evidente, per tutti i gruppi individuati, un costante trend di crescita nel triennio considerato, anche per i gruppi di pazienti particolarmente problematici perchè affetti da due o tre delle cronicità prescelte. Egualmente aumenta, nei tre anni considerati, il numero dei soggetti che pur affetti da DIAB e/o BPCO e/o CHF ricevono prescrizioni occasionali o croniche di farmaci antidepressivi.

La/e variabile/i presenti nell'archivio PF opportunamente qualificate con specifici pattern temporali sono state utilizzate come “traccianti” per corrispondenti patologie; la prescrizione di farmaci antidepressivi è invece utiliz-

zato come “indicatore” di problemi/bisogni tali da meritare un tentativo terapeutico.

In Tab. 4 per gli stessi gruppi di soggetti-pazienti (cioè affetti da una o più delle 3 patologie prescelte) sono mostrati i corrispondenti tassi di mortalità e ospedalizzazione (per gli anni 2003 e 2004). Gli anziani senza alcuna delle tre patologie presentano un tasso di mortalità del 5,7%, si ospedalizzano il 32,2% dei soggetti, il numero medio di ricoveri per anziano è dello 0,58; all'estremo opposto i soggetti verosimilmente affetti dalle tre condizioni morbose o almeno da CHF e BPCO presentano un tasso di mortalità del 20% circa, si ospedalizzano oltre il 70% dei soggetti, il numero medio di ricoveri supera i 2 per il periodo considerato.

La variabile decesso ricavata dall'AA e la variabile ricovero ricavata dall'archivio SDO sono state utilizzate come variabili di “esito” per i gruppi di popolazione

Tabella 4. Epidemiologia dei carichi assistenziali in 3 AUSL della regione Puglia. DECESSI e OSPEDALIZZAZIONI anni 2003 e 2004 per la popolazione con età ≥ 65 anni

	% Decessi Pop. N. 292.765	% Paz. Ospedalizzati	Media N° Ospedalizzazioni
ASSENZA delle 3 Patol	5,7%	32,2%	0,58
DIAB Solo Pre Farm	7,8%	48,8%	1,06
BPCO Solo Pre Farm	9,2%	53,7%	1,24
DIAB + BPCO	10,4%	62,8%	1,63
CHF Solo Pre Farm	14,4%	54,6%	1,25
CHF + DIAB	16,5%	65,3%	1,77
CHF + BPCO	20,1%	70,9%	2,22
CHF + BPCO + DIAB	19,8%	78,0%	2,70

Diabete (DIAB); Broncopatia cron ostrutt (BPCO); Scompenso Cardiaco (CHF)

Tabella 5. Epidemiologia dei carichi assistenziali in 3 AUSL della regione Puglia. DECESSI e OSPEDALIZZAZIONI anni 2003/04 per la pop. con età ≥ 65 anni stratificata per Indice di Comorbidità (Charlson Comorbidity Index)

2003 - Charlson Comorbidity Index	ANNO 2003 Pop. N. 292.765	% DECESSI Pop. N. 292.765	Media N° Ospedalizzazioni
"0"	251.210 (85,8%)	4,4 %	0,46
"1 - 2"	24.600 (8,4%)	16,3 %	2,49
"3 - 4"	11.280 (3,9%)	25,6 %	3,11
">=5"	5.675 (1,9%)	49,0 %	4,6

Tabella 6. Epidemiologia dei carichi assistenziali in 3 AUSL della regione Puglia. Distribuzione della popolazione con elevato Indice di Comorbidità (IdC >=5 N° 5.675 soggetti con età ≥ 65 anni)

	USL 1 - 108.590	USL 2 - 78.524	USL 3 - 105.651
N° assis con IdC >=5*	2.034	1.479	2.165
% Maschi	58,6 %	56,0 %	55,2 %
65 - 74 aa	44 %	43 %	47 %
75 - 84 aa	44 %	45 %	41 %
≥ 85 aa	12 %	12 %	12 %
N° MMG	444	300	443
Media as. gravi/MMG	4,6	4,9	4,9
Range / MMG	1 - 6	1 - 7	1 - 7

IdC = Indice di Comorbidità - Charlson Comorbidity Index -

così come stratificate nelle Tabb. 2 e 3.

La contemporanea presenza di più malattie nella popolazione anziana è perciò una condizione di particolare interesse per gravità clinica e gravosità assistenziale nonchè per i costi (economici e non) assorbiti (Lepore et al, 2002-1, 2002-2, 2006). Utilizzando opportunamente le diagnosi di dimissione presenti nell'archivio SDO è possibile calcolare, per ciascuno degli anziani della popolazione prescelta, un Indice di Comorbidità (IdC) il cui valore crescente indica una maggiore gravità clinica ovvero un aumentato rischio di decesso nei 12 mesi successivi (Charlson Comorbidity Index, Tab. 4). Tale indice include altre 15 condizioni morbose a cui viene attribuito un "peso" differente in relazione al rischio di decesso (vedi dettagli in Appendice). Applicando detto IdC alla nostra popolazione possiamo facilmente verificare l'alto valore discriminante. Infatti ad un IdC di

"0" (n° 251.210 soggetti, 86%) corrisponde un tasso di mortalità del 4,4% ed un numero medio di ospedalizzazioni di 0,46; all'estremo opposto, ad un IdC ">=5" (n° 5.675 soggetti, 1,9%) corrisponde un tasso di mortalità del 49% ed un numero medio di ospedalizzazione di 4,6 (Tab. 5). E' appena il caso di notare che, pur rappresentando un gruppo esiguo (solo 1,9% della popolazione anziana, *"anziano non è mai sinonimo di malattia e tantomeno di malattia grave"*), i 5.675 soggetti così qualificati costituiscono un importante problema assistenziale sempre in attesa di "visibilità" e di specifica "presa in carico". Nell'ultima tabella (Tab. 6) la coorte di anziani con alto IdC è ridistribuita per:

- le tre AUSL di appartenenza,
- per sesso,
- per fasce di età
- per Medico di Medicina Generale (MMG) di appartenenza.

Quest'ultimo dato merita un particolare commento: ciascun MMG su 1500 assistiti ha in carico mediamente 4 o 5 di tali pazienti (range da 1 a 6 o 7) (Tab. 5). In altre parole un fenomeno di rilevante impatto assistenziale può nella pratica corrente (ad es. della medicina generale ma altrettanto potrebbe dirsi per quella specialistica o per altri referenti) non essere riconosciuto e scomparire per scarsa numerosità o attenzione.

La identificazione di sottogruppi di popolazione percentualmente minoritarie per specificità di problemi e bisogni sottolinea in modo importante la necessità di una sorveglianza epidemiologica in grado di riconoscere e suggerire strategie ed impegni assistenziali differenziati e mirati..

Appendice

OER

La **routine ReClust** implementa in linguaggio SAS un algoritmo che realizza il record clustering e il record linkage probabilistico di database amministrativi di diversa natura (in un contesto epidemiologico, schede di dimissioni ospedaliere, prescrizioni farmaceutiche, schede di morte, ecc.). Essa, mediante una logica iterativa e per passi successivi, mira a raggruppare i records (ricoveri, farmaci, ecc.) secondo una logica di prevalenza nelle corrispondenze e nel matching tra le varie chiavi di aggregazione, fino ad arrivare alla individuazione e alla identificazione di cluster di record (soggetti-pazienti) omogenei dal punto di vista del contenuto informativo, ad esempio, dei campi anagrafici. A seconda della disponibilità o meno di archivi di riferimento "validanti" (anagrafi assistibili), la routine può procedere in maniera

asincrona o sincrona, distinguendo e differendo, in un caso, o unificando, nell'altro, le fasi di clusterizzazioni di ciascun database coinvolto nel linkage: si arriva ad una identificazione assoluta o relativa del cluster con l'attribuzione, in entrambi i casi, di un codice di cluster (codice paziente) a ciascun record. Esso, così, consente di individuare all'interno di ogni banca dati il soggetto-paziente a cui si può far risalire ciascun record-evento e, in più, grazie alla sua natura di codice identificativo, assume il ruolo di chiave di linkage per l'integrazione dei diversi flussi informativi, sia in senso trasversale che longitudinale. Per effetto della sua caratteristica di univocità, tale codice assicura, infine, il totale anonimato del soggetto di riferimento, nel pieno rispetto della privacy. Per maggiori dettagli sulla routine ReClust si può consultare il sito Internet del Consorzio Mario Negri Sud all'indirizzo <http://easi.negrisud.it/software/reclust>

Scoring the comorbidity index from secondary diagnoses (Charlson Index)

Weights	Conditions	ICD-9 codes
1	Myocardial infarct	410,411
	Congestive heart failure	398,402,428
	Peripheral vascular disease	440-447
	Dementia	290,291,294
	Cerebrovascular disease	430-433,435
	Chronic pulmonary disease	491-493
	Connective tissue disease	710,714,725
	Ulcer disease	531-534
	Mild liver disease	571,573
	Hemiplegia	342,434,436,437
2	Moderate or severe renal disease	403,404,580-586
	Diabetes	250
	Any tumor	140-195
	Leukemia	204-208
	Lymphoma	200,202,203
	Moderate or severe liver disease	070,570,572
3	Metastatic solid tumor	196-199
6	AIDS	042

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.

D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1429-33.

Identificazione e pattern prescrittivi delle patologie di interesse

Condition	Scompenso Cardiaco	Diabete	BPCO
Variable Name	CHF_PRE	DIAB_PRE	BPCO_PRE
SDO	Si	Si	Si
And / Or /Solo	Or/And	Or/And	Or/And
Prescriptions	Si	Si	Si
Diagnosi SDO (qualsiasi posizione) nell'anno indice	428.x	250.xx, 357.2, 362.0x	491.xx, 492.x, 496, 518.8x
Prescription pattern nell'anno indice	C01AA05, C03CA01, C03DA01, C07AG02, C09A, C09D	A10	R03
Time line for prescriptions	Almeno 2 coppie di farmaci di cui una nell'arco di 45 giorni oppure una coppia di prescrizioni di C01AA05 nell'arco di 45 giorni oppure 2 confezioni di C01AA05	n prescrizioni	Almeno 5 confezioni in un periodo compreso tra 3 mesi e 1 anno oppure almeno 3 confezioni in monoterapia in un periodo compreso tra 1 mese e 1 anno

Bibliografia essenziale

Lepore V., D'Ettore A., Valerio M., Corrado D., De Camillis P., Pellegrini F., Romero M., Scurti V., Monesi L., Tognoni G., Ferrarese A., Mollo F., Monesi G., 2002 - 1, *Valutare la variabilità in Medicina Generale. Il caso dei Pazienti "Gravi Gravosi"*, *Giornale italiano di Farmacia Clinica*, 16(4):220-225

Lepore V., D'Ettore A., Valerio M., Corrado D., De Camillis P., Romero M., Scurti V., Monesi G., Ferrarese A., Monesi L., Mollo F., Tognoni G., 2002 - 2, *Dalla Farmacoepidemiologia all'epidemiologia dell'assistenza* *Giornale italiano di Farmacia Clinica*, 16(2):102-107.

Lepore V., Saugo M., D'Ettore A., Poli A., Pellegrini F., Pellizzari M., Tognoni G. e il gruppo di lavoro del progetto "Osservare per Conoscere", 2006, *La valutazione multidimensionale della popolazione anziana del Veneto nella pratica della medicina generale*. *Ricerca & Pratica*, 127,1-55.

Monte S., Fanizza C., Romero M., Rossi E., De Rosa M., Tognoni G., 2006, *Database amministrativi come risorsa accessibile e strumento efficiente per l'epidemiologia cardiovascolare. Metodologia generale e scenari di applicazione ai modelli della cronicità e dello scompenso*, *Giornale Italiano di Cardiologia*, 7 (3), 206-216.

Scurti V., Font M., Anecchino C., Monte S., Canizza C., Andretta M., Mirandola M., Pinato S., Romero M., 2005, *Epidemiologia della cronicità: definizioni, metodologia, scenari modello*, *Giornale italiano di Farmacia Clinica*, 19(2).

Simonato L., Canova C., Corrao G., Costa G., Tessari R., 2008, *Utilizzo epidemiologico di archivi sanitari correnti*. *Epidemiologia & Prevenzione*, 32(3), suppl., 1-96

Analisi della prevalenza dei Tagli Cesarei attraverso i Certificati di Assistenza al Parto

49

OER

Bartolomeo N., Trerotoli P., Serio G.

Osservatorio Epidemiologico Regionale

Il tasso di tagli cesarei in Italia, ma anche in tutto il mondo, è in continua ascesa, pertanto l'indicatore relativo all'incidenza dei tagli cesarei è diventato oggetto di continua attenzione da parte del Ministero della Salute, che lo ha introdotto anche tra quelli che costituiscono il "Sistema di garanzie per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria", (D.M. 12 dicembre 2001). Per tale indicatore di appropriatezza clinica è stato stabilito un valore di riferimento pari al 15-20%, individuato sulla base delle esperienze internazionali, che mostrano valori simili od inferiori nella maggior parte dei Paesi Europei, e dall'osservazione di quanto avviene nelle diverse realtà regionali del nostro paese. Il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 2006-2008 si poneva tra gli obiettivi quello della "riduzione del ricorso al taglio cesareo, raggiungendo il valore del 20%, in linea con i valori medi europei". Secondo i recenti dati pubblicati dal Ministero della Salute, in Italia nel 2005 il ricorso al taglio cesareo è avvenuto nel 38,3% dei parti, percentuale molto superiore alla soglia del 10-15%, che secondo l'OMS garantisce il massimo beneficio complessivo per la madre ed il bambino e rispetto a quanto stabilito nel PSN. Il ricorso all'espletamento del parto per via chirurgica è maggiore nelle regioni del Sud, tra le quali la Puglia (Figura 1).

I dati relativi all'"evento nascita" possono essere ricavati dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), ma in modo più completo rispetto alle caratteristiche della madre e del nascituro dai Certificati di Assistenza al Parto (CeDAP), introdotti come flusso informativo obbligatorio dal DM 349/02. La percentuale di copertura dei CeDAP rispetto alle SDO è arrivata a buoni livelli negli ultimi anni, raggiungendo nel 2007 in Puglia il 98,2% (34606 parti rilevati attraverso le SDO e 33980 parti attraverso i CeDAP).

Nella Tabella 1 sono riportati i dati relativi al numero di parti, rilevati in Puglia dai CEDAP, negli anni 2003-2007, suddivisi per modalità di parto. Come si può osservare la percentuale di Parti Cesarei è in continua crescita ed ha raggiunto nel 2007 il 49,2%, quasi la metà dei parti.

Dalla tabella 2 si evince che la percentuale di Tagli

Cesarei (TC) è maggiore nelle donne che partoriscono oltre i 40 anni, con il 63,3% nel 2007 di tutti i parti nella fascia di età tra 40 e 49 anni, ma è anche alta, del 51,3%, nella classe di età 30-39 anni. Un particolare approfondimento sarebbe opportuno per gli eventi parto riscontrati nelle fasce di età 12-14 e 50-65 anni in cui, peraltro, la prevalenza di TC è notevolmente superiore alla media regionale.

Nella Figura 2 è riportato l'andamento nel tempo della prevalenza di TC che risulta sostanzialmente costante nelle quattro classi di età comprese tra 15 e 49 anni.

La percentuale di TC di donne con cittadinanza straniera è minore rispetto a quella delle italiane, anche se con un trend in aumento: 37,5% nel 2007 rispetto al 34,1% nel 2005 (Tabella 3).

In uno studio condotto dall'ISS nel 2002 è risultato che il ricorso al TC è più frequente nelle strutture private rispetto a quelle pubbliche. Tale risultato è confermato dai dati pugliesi. Infatti nel 2007 sono state le strutture ospedaliere Private Accreditate a far registrare una percentuale maggiore di TC con il 52,3% del numero totale di parti (2434/4654), seguite dai Presidi di ASL con il 50,9% (10863/21328) e dagli Ospedali Autonomi con il 42,7% (3419/7998) (Tabella 4).

Analizzando l'andamento dei TC nelle tre tipologie di strutture ospedaliere negli ultimi cinque anni, si nota comunque che fino al 2006 i Presidi di ASL erano i luoghi in cui era più frequente il ricorso alla chirurgia nel parto, sebbene sovrapponibile a quelle del privato accreditato (Figura 3).

Il ricorso al TC è più frequente nelle strutture con un numero totale di parti più basso rispetto a quelle con maggiore attività (Figura 4). Un altro fattore associato al ricorso della procedura di TC è l'"età gestazionale"; infatti la prevalenza di TC è maggiore nei casi in cui il parto avviene in età gestazionale inferiore alle 36 settimane (Tabella 5). Va comunque osservata la bassa qualità del dato relativo al campo "Età Gestazionale", che nei CEDAP 2007 presentava un valore "non compatibile" nel 4,2% (1427/33980).

Salute materno-infantile

IV SEZIONE



Figura 1. Distribuzione degli eventi nascita con Taglio Cesareo per regione. Anno 2005.

L'analisi del trend temporale nel quinquennio 2003-2007 (Figura 5) evidenzia una continua crescita del ricorso al TC in donne con età gestazionale tra la 37^a e la 41^a settimana, passando dal 42,7% (14884/34853) del 2003 al 48,1% (14516/30168) del 2007. Il ricorso al TC avviene con maggiore frequenza tra le ore 9:00 e le 13:00 del giorno, e in donne fuori travaglio. I parti "programmati" rappresentano ben il 61,6% (1788/2903) del numero totale di parti, rispetto al 27,9% (810/2903) dei parti "spontanei" (Figura 6). Sulla base delle classi di Robson (Tabella 6), che suddivide la popolazione delle partorienti in 10 gruppi mutuamente esclusivi a diversa complessità assistenziale, sono stati classificati i parti avvenuti in Puglia nel 2007 ed individuate in ciascuna classe le percentuali di TC (Tabella 7). L'attribuzione della classe si effettua sulla base di 5 fattori:

- parità (nullipara, multipara);
- durata della gravidanza;
- modalità del travaglio (cesareo in travaglio, fuori travaglio; spontaneo);
- presentazione del neonato (vertice, podalica, anomala);
- tipo di parto (semplice o plurimo).

All'8,6% (2965/34519) delle schede relative al 2007 non è stato possibile attribuire alcuna classe di Robson a causa dell'incompletezza nella compilazione del CeDAP o della mancata indicazione della modalità del parto.

Più della metà delle partorienti si distribuiscono nelle classi di Robson dalla I alla III. Si tratta di donne che effettuano una gravidanza cefalica singola, con età gestazionale uguale o superiore a 37 settimane e con travaglio spontaneo, quindi con normale conclusione della gravidanza. Il tasso di TC nella classe III, secon-

do la letteratura, non deve superare l'1-2%; in Puglia, nel 2007, tale valore è stato del 4,9%. Questo risultato, però, può essere stato determinato dallo scarso livello di accuratezza dei CeDAP, che non ha consentito una corretta attribuzione dell'evento alla classe di Robson. La classe II di Robson comprende i casi con travaglio indotto o TC prima del travaglio. È giustificato attendersi in questa classe una percentuale più alta di parti cesarei, essendo lo stesso "TC elettivo" uno dei fattori che individua la classe. In Puglia in tale classe, come si evince dalla tabella 7, il valore è risultato pari all'81,5%, a dimostrazione ulteriore di un eccesso di TC anche nei parti con travaglio indotto. Il valore del tasso di TC nella classe V mette in evidenza come episodi precedenti di TC implicano, nel 96,2% dei casi, un nuovo ricorso alla pratica chirurgica per il parto, anche se non sempre necessaria.

Da quanto sin qui esposto possiamo concludere che il

tasso di TC in Puglia è in continua crescita; il ricorso alla pratica chirurgica è molto alto anche nelle partorienti classificate a basso rischio. E' quindi urgente compiere sostanziali progressi nel miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria materna, riducendo l'eccesso di "medicalizzazione" in un processo naturale qual è il parto. La maggiore consapevolezza della donna e il recupero del suo ruolo di soggetto attivo nella gestione dell'evento nascita, sono condizioni essenziali per una pratica ostetrica meno invasiva e per una riduzione del fenomeno dell'"ostetricia difensiva".

Infine, nonostante sia evidente la rilevanza delle informazioni garantite dal flusso informativo CeDAP ai fini di una analisi esaustiva dell'evento nascita, è ancora elevata la quota di Certificati incompleti o compilati non correttamente. E' quindi necessaria una maggiore sensibilizzazione di tutto il personale medico e paramedico sulla rilevanza epidemiologica di tutti i flussi informativi sanitari.

Modalità Parto	2003		2004		2005		2006		2007		Totale
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cesareo	17133	44,50%	18091	46,80%	17572	48,20%	17478	48,90%	16716	49,20%	89768
Spontaneo	21077	54,80%	20302	52,50%	18631	51,20%	18054	50,50%	17072	50,20%	97570
Altro	261	0,70%	242	0,60%	218	0,60%	209	0,60%	192	0,60%	1143
Totale	38471	100,00%	38635	100,00%	36421	100,00%	35741	100,00%	33980	100,00%	188481
<i>Dato mancante o non compatibile</i>	465		249		500		610		539		2363

Tabella 1.

Numero di eventi nascita nella Regione Puglia per modalità di parto. Anni 2003-2007.

Classi d'età della madre	Parto Cesareo		Parto Spontaneo		Altra Modalità		Totale	<i>Dato mancante o non compatibile</i>
	n	%	n	%	n	%		
dic-14	5	71,40%	2	28,60%	0	0,00%	7	0
15-19	344	39,90%	511	59,30%	7	0,80%	862	18
20-29	5551	45,00%	6710	54,40%	80	0,60%	12341	183
30-39	9581	51,30%	9000	48,20%	92	0,50%	18673	302
40-49	946	63,30%	541	36,20%	7	0,50%	1494	29
50-65	6	66,70%	3	33,30%	0	0,00%	9	0
Totale	16433	49,20%	16767	50,20%	186	0,60%	33386	566
<i>Dato mancante o non compatibile</i>	283		305		6		594	7

Tabella 2.

Numero di eventi nascita nella Regione Puglia per modalità di parto e classe d'età della madre. Anno 2007.

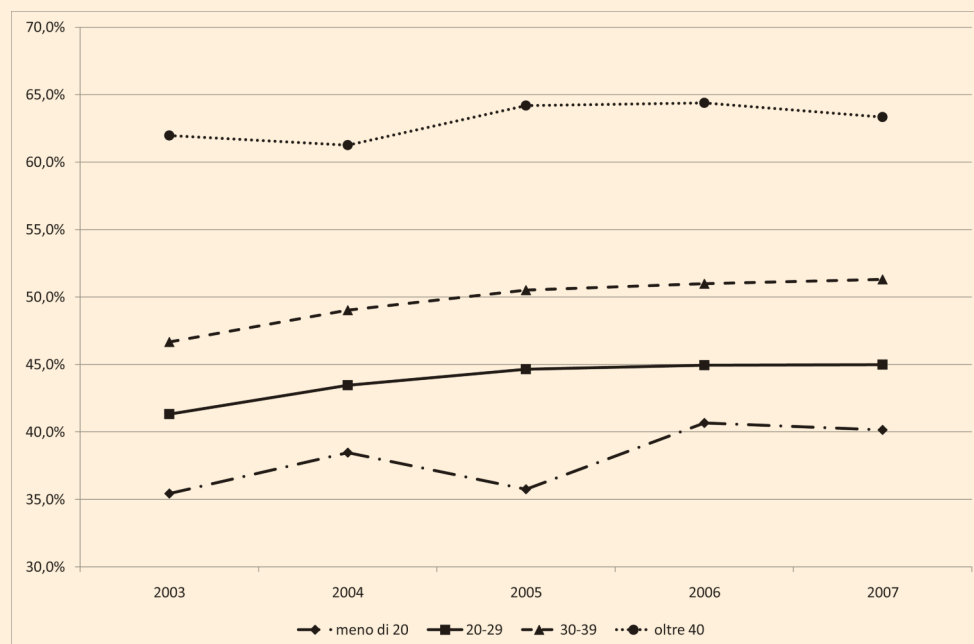


Figura 2. Andamento della percentuale di TC per classe d'età della madre, anni 2003-2007.

Cittadinanza Madre	Parto Cesareo		Parto Spontaneo		Altra Modalità		Totale	Dato mancante o non compatibile
	n	%	n	%	n	%		
Italiana	16189	49,70%	16205	49,80%	170	0,50%	32564	510
Stato Estero	518	37,50%	841	60,90%	22	1,60%	1381	25
Totale	16707	49,20%	17046	50,20%	192	0,60%	33945	535
Dato mancante o non compatibile	15		37		0		52	4

Tabella 3. Numero di eventi nascita nella Regione Puglia per modalità di parto e cittadinanza della madre. Anno 2007.

Tipo di Struttura	Parto Cesareo		Parto Spontaneo		Altra Modalità		Totale	Dato mancante o non compatibile
	n	%	n	%	n	%		
Ospedali Autonomi	3419	42,70%	4512	56,40%	67	0,80%	7998	457
Presidi di ASL	10863	50,90%	10364	48,60%	101	0,50%	21328	60
Privati Accreditati	2434	52,30%	2196	47,20%	24	0,50%	4654	22
Totale	16716	49,20%	17072	50,20%	192	0,60%	33980	539

Tabella 4. Numero di eventi nascita nella Regione Puglia per modalità di parto e tipologia di struttura ospedaliera. Anno 2007.

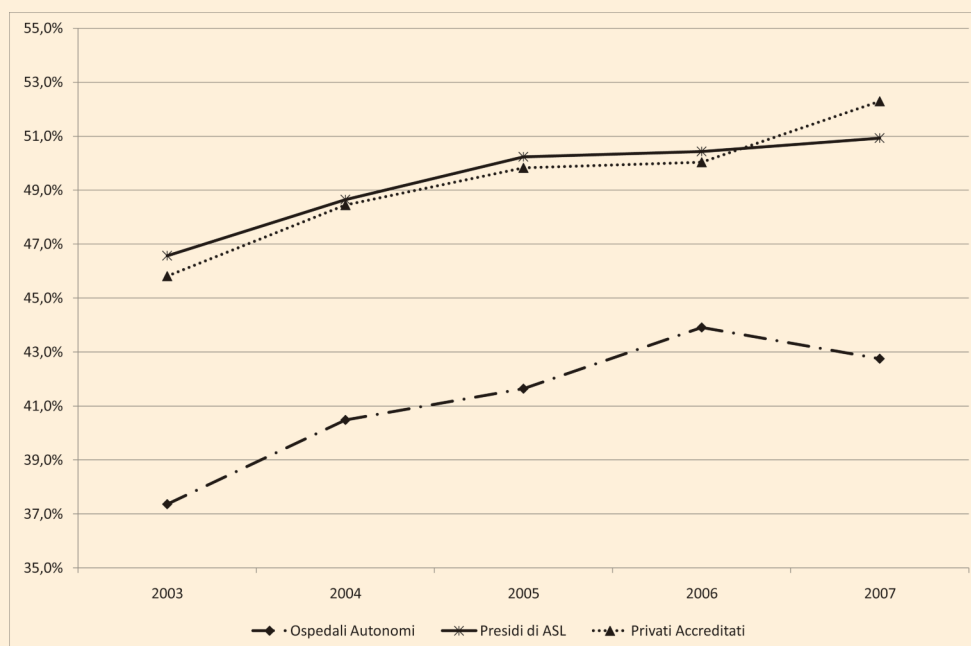


Figura 3. Andamento della percentuale di TC per Tipologia di Struttura Ospedaliera, anni 2003-2007.

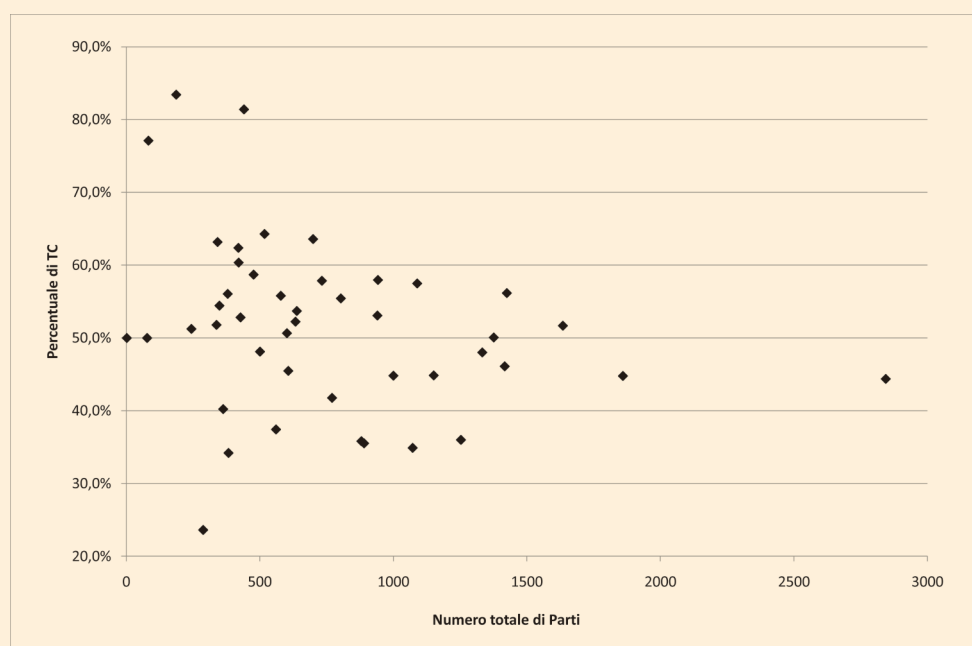


Figura 4. Distribuzione delle strutture ospedaliere pugliesi per numero totale di eventi nascita e percentuale di T.C. Anno 2007.

Età Gestazionale	Parto Cesareo		Parto Spontaneo		Altra Modalità		Totale	Dato mancante o non compatibile
(settimane)	n	%	n	%	n	%		
20-36	1526	70,50%	630	29,10%	10	0,50%	2166	39
37-41	14516	48,10%	15471	51,30%	181	0,60%	30168	437
42-43	95	43,80%	122	56,20%	0	0,00%	217	4
Totale	16137	49,60%	16223	49,80%	191	0,60%	32551	539
Dato incompatibile	578		848		1		1427	59
Dato mancante	1		1		0		2	0

Tabella 5. Numero di eventi nascita nella Regione Puglia per modalità di parto e classe d'età gestazionale della donna. Anno 2007.



Figura 5. Andamento della percentuale di TC per Classe d'Età Gestazionale (in settimane) della donna, anni 2003-2007.

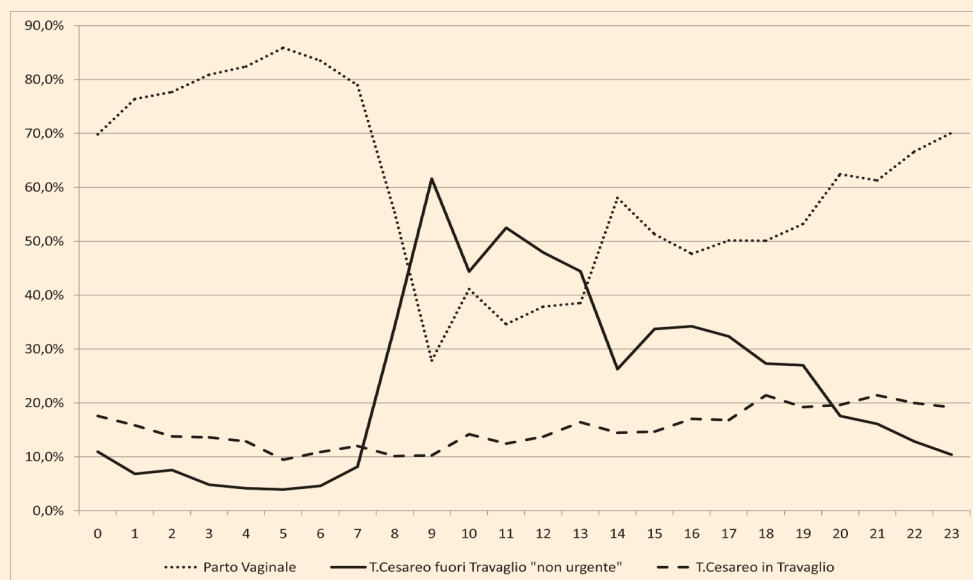


Figura 6. Percentuale di parti per Modalità ed Ora del Parto. Anno 2007.

Classe di Robson	Caratteristiche delle partorienti
I	Donne nullipare, feto singolo, cefalico, a termine (Eta Gestazionale=>37), con travaglio spontaneo
II	Donne nullipare, feto singolo, cefalico, a termine, con travaglio indotto o TC elettivo
III	Donne pluripare, feto singolo, cefalico, a termine, con travaglio spontaneo
IV	Donne pluripare, feto singolo, cefalico, a termine, con travaglio indotto o TC elettivo
V	Precedente TC, feto singolo, cefalico, a termine
VI	Donne nullipare, feto singolo, presentazione podalica
VII	Donne pluripare, feto singolo, presentazione podalica
VIII	Gravidanze multiple
IX	Singole presentazioni anomale
X	Parti singoli, presentazione cefalica, prima del termine

Tabella 6. Classificazione di Robson.

Classe di Robson	Distribuzione dei parti in ciascuna classe		Numero e Tasso di TC in ciascun gruppo		Contributo fornito da ciascun gruppo al Tasso totale di TC	
	n	%	n	%	%	n
I	8089	25,60%	1855	22,90%	5,90%	(1855/31554)
II	4746	15,00%	3870	81,50%	12,30%	(3870/31554)
III	6963	22,10%	339	4,90%	1,10%	(339/31554)
IV	2068	6,60%	1244	60,20%	3,90%	(1244/31554)
V	5122	16,20%	4926	96,20%	15,60%	(4926/31554)
VI	657	2,10%	620	94,40%	2,00%	(620/31554)
VII	441	1,40%	390	88,40%	1,20%	(390/31554)
VIII	472	1,50%	415	87,90%	1,30%	(415/31554)
IX	138	0,40%	115	83,30%	0,40%	(115/31554)
X	2858	9,10%	1489	52,10%	4,70%	(1489/31554)
	31554	100,00%				

Tabella 7. Distribuzione degli eventi nascita secondo le 10 Classi di Robson in Puglia. Anno 2007.

La Puglia in cifre

Popolazione residente in Puglia al 1° gennaio 2008 per età, sesso e stato civile (dati ISTAT).

Fasce età	Maschi					Femmine					Totale
	Celibi	Coniugati	Divorziati	Vedovi	Totale	Nubili	Coniugate	Divorziate	Vedove	Totale	
0-4	99815	0	0	0	99815	94928	0	0	0	94928	194743
5-9	107337	0	0	0	107337	101684	0	0	0	101684	209021
10-14	113016	0	0	0	113016	106437	0	0	0	106437	219453
15-19	126632	54	0	0	126686	118735	531	0	0	119266	245952
20-24	126445	2656	2	1	129104	113097	11075	13	16	124201	253305
25-29	116121	22394	35	8	138558	88554	49352	185	106	138197	276755
30-34	81461	72366	259	63	154149	52304	101898	853	468	155523	309672
35-39	42697	108338	936	172	152143	28790	123991	1932	1072	155785	307928
40-44	24348	128700	1716	399	155163	21000	135533	2911	2190	161634	316797
45-49	13892	120957	1925	631	137405	15581	123389	3218	3600	145788	283193
50-54	9319	112674	1963	1031	124987	12234	112352	2998	5936	133520	258507
55-59	6794	112379	1695	1827	122695	11061	106677	2684	10010	130432	253127
60-64	4943	98748	1376	2717	107784	9864	89621	1964	14984	116433	224217
65-69	4012	86778	966	4337	96093	9286	74675	1454	22511	107926	204019
70-74	3092	71138	635	6043	80908	8852	56599	1053	32276	98780	179688
75-79	2455	53513	358	8355	64681	8636	37151	760	41731	88278	152959
80-84	1510	30882	178	9117	41687	7039	17716	478	40733	65966	107653
85-89	676	11551	71	6271	18569	3809	4889	239	26893	35830	54399
90-94	227	2688	23	2926	5864	1564	748	51	10811	13174	19038
95-99	59	432	17	938	1446	464	108	24	3500	4096	5542
100 e più	8	27	0	91	126	74	11	1	366	452	578
Totale	884859	1036275	12155	44927	1978216	813993	1046316	20818	217203	2098330	4076546

Dukoral

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Dukoral, sospensione e granulato effervescente per sospensione orale. Vaccino orale contro il colera. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni dose della sospensione di vaccino (3 ml) contiene: 1×10^{11} batteri complessivi, appartenenti ai ceppi:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipo classico (inattivato con il calore)	25x10 ⁹ batteri*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipo EL Tor (inattivato con formalina)	25x10 ⁹ batteri*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con il calore)	25x10 ⁹ batteri*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con formalina)	25x10 ⁹ batteri*

- Subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB) 1 mg (prodotta nel *V. cholerae* O1 Inaba, ceppo 213 del biotipo classico). * Conta batterica effettuata prima dell'inattivazione. Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Sospensione e granulato effervescente per sospensione orale. La sospensione, fornita in un flaconcino, è biancastra. Il granulato effervescente, fornito in bustina, è bianco. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Dukoral è indicato per l'immunizzazione attiva nei confronti della malattia provocata dal sierogruppo O1 del *Vibrio cholerae*, negli adulti e nei bambini a partire dai 2 anni di età, che intendono recarsi in zone endemiche/epidemiche. L'uso di Dukoral deve essere stabilito sulla base delle raccomandazioni ufficiali, tenendo conto della variabilità dell'epidemiologia e del rischio di contrarre la malattia nelle diverse aree geografiche e condizioni di viaggio. Dukoral non deve sostituire le normali misure protettive. In caso di diarrea si devono intraprendere le procedure di reidratazione. **4.2 Posologia e modo di somministrazione:** Posologia Il vaccino è per uso orale. Prima di ingerire la sospensione di vaccino, miscelare la con una soluzione di bicarbonato di sodio, come descritto di seguito. **Schema della vaccinazione di base** Per gli adulti e i bambini a partire dai 6 anni di età il ciclo standard della vaccinazione di base contro il colera con Dukoral consiste in 2 dosi. I bambini da 2 a 6 anni devono assumere 3 dosi. Somministrare le dosi a intervalli di almeno una settimana. Se sono trascorse più di 6 settimane tra le dosi, è necessario ricominciare il ciclo di immunizzazione di base. E' necessario completare l'immunizzazione almeno 1 settimana prima della possibile esposizione al *V. cholerae* O1. **Dose di richiamo** Per una protezione continuativa nei confronti del colera, si raccomanda una singola dose di richiamo, dopo 2 anni per gli adulti e i bambini a partire dai 6 anni di età e dopo 6 mesi per i bambini tra 2 e 6 anni. Non sono stati prodotti dati sull'efficacia clinica di dosi di richiamo ripetute. Comunque, dati immunologici suggeriscono che nel caso sia trascorso un periodo fino a 2 anni dall'ultima vaccinazione, sarà necessario somministrare una singola dose di richiamo. Nel caso siano trascorsi più di 2 anni dall'ultima vaccinazione sarà necessario ripetere il ciclo di base. Dukoral è stato somministrato a bambini di età compresa tra 1 e 2 anni nell'ambito di studi sulla sicurezza e l'immunogenicità, ma l'efficacia protettiva non è stata studiata in questo gruppo di età. Quindi l'uso di Dukoral nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è consigliato. **Modo di somministrazione:** Il bicarbonato di sodio viene fornito sotto forma di granulato effervescente da sciogliere in un bicchiere d'acqua fresca (circa 150 ml). La sospensione di vaccino deve essere poi miscelata con la soluzione di bicarbonato di sodio e bevuta entro 2 ore. Non ingerire cibo e bevande 1 ora prima e 1 ora dopo la vaccinazione. Evitare la somministrazione di altri medicinali per os 1 ora prima e dopo la somministrazione di Dukoral. **Bambini tra 2 e 6 anni di età:** gettare via metà della soluzione di bicarbonato di sodio e miscelare quella che rimane (circa 75 ml) con l'intero contenuto del flaconcino di vaccino. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Rinviare la somministrazione di Dukoral nei soggetti affetti da malattie gastrointestinali acute o da malattie febbrili acute. **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego** I dati di sicurezza e immunogenicità del vaccino nei bambini di età compresa tra 1 e 2 anni sono limitati e l'efficacia protettiva non è stata studiata. Quindi l'uso di Dukoral nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è consigliato. I dati sull'efficacia protettiva del vaccino nei soggetti dai 65 anni in su sono molto limitati. Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia protettiva di Dukoral nei confronti del colera dopo la somministrazione delle dosi di richiamo. Dukoral conferisce una protezione specifica nei confronti del sierogruppo O1 del *Vibrio cholerae*. L'immunizzazione non protegge nei confronti del sierogruppo O139 del *Vibrio cholerae* o di altre specie di *Vibrio*. Nei soggetti HIV positivi, i dati disponibili sull'immunogenicità e la sicurezza del vaccino sono limitati. L'efficacia protettiva del vaccino non è stata studiata. L'immunizzazione dei soggetti HIV positivi potrebbe dare luogo ad aumenti transitori della carica virale. Dukoral potrebbe non indurre livelli protettivi di anticorpi nei soggetti con malattia avanzata da HIV. Durante il processo di fabbricazione viene utilizzata formaldeide ed è possibile che questa sia presente in tracce nel prodotto finale per cui è necessario fare attenzione nei soggetti con ipersensibilità accertata alla formaldeide. Il vaccino non fornisce una protezione totale ed è importante attenersi alle misure standard di protezione per evitare il colera. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione** Il vaccino è acido labile. Cibi e bevande aumentano la produzione di acido da parte dello stomaco e possono compromettere l'effetto del vaccino. Per questo non si devono ingerire cibi e bevande 1 ora prima e 1 ora dopo la vaccinazione. Evitare di somministrare altri vaccini e medicinali per os 1 ora prima e 1 ora dopo la vaccinazione. I risultati preliminari di uno studio clinico condotto su un numero ridotto di volontari non ha mostrato alcuna interazione con la risposta anticorpale a Dukoral quando insieme a Dukoral veniva somministrato un vaccino vivo per os (enterocapsule) contro il tifo. Lo studio non ha esaminato la risposta immune al vaccino vivo antitifico. Ugualmente, è stato somministrato, in concomitanza con Dukoral, un vaccino contro la febbre gialla e non sono state osservate interazioni con la risposta immune al vaccino contro la febbre gialla. Non sono state studiate le risposte immuni al Dukoral. Nessun altro vaccino/medicinale, compresi il vaccino antipolio per os e gli antimalarici, è stato somministrato in concomitanza con Dukoral negli studi clinici. **4.6 Gravidanza ed allattamento** Non sono disponibili dati sulla tossicità riproduttiva negli animali. In seguito a un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, è possibile somministrare il vaccino durante la gravidanza e l'allattamento, benché non siano stati effettuati studi clinici specifici dedicati a questo argomento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Reazioni avverse dagli studi clinici La sicurezza di Dukoral è stata valutata attraverso studi clinici che hanno coinvolto adulti e bambini, condotti in Paesi endemici e non endemici per il colera e per l'Escherichia coli enterotossigena (ETEC) che produce enterotossina termolabile (LT). Nel corso degli studi clinici sono state somministrate oltre 94.000 dosi di Dukoral. Tra uno studio e l'altro ci sono state differenze nella valutazione della sicurezza, per quanto riguarda le modalità di sorveglianza, la definizione dei sintomi e la durata del follow up. Nella maggior parte degli studi gli eventi avversi sono stati valutati attraverso la sorveglianza passiva. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza, come i sintomi gastrointestinali comprendenti dolore addominale, diarrea, feci non formate, nausea e vomito, si sono verificati con frequenze simili nei gruppi che avevano assunto il vaccino o il placebo. Classificazione della frequenza: molto comune (>1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, <1/100); raro (>1/10.000, <1/1000); molto raro (<1/10.000). Alterazioni del metabolismo e della nutrizione. Rari: perdita dell'appetito o scarso appetito. Molto rari: disidratazione. Alterazioni del sistema nervoso. Non comuni: cefalea. Rari: vertigini. Molto rari: sonnolenza, insonnia, lipotimia, ottundimento del gusto. Alterazioni dell'apparato respiratorio, del

torace e del mediastino. Rari: sintomi respiratori (comprendenti rinite e tosse). Alterazioni dell'apparato gastrointestinale. Non comuni: diarrea, dolore addominale, crampi addominali, gorgoglio gastrico/addominale (gas), fastidio addominale. Rari: nausea, vomito. Molto rari: dispepsia, mal di gola. Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo. Molto rari: sudorazione, eruzione cutanea. Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo. Molto rari: dolore articolare. Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione. Rari: febbre, malessere. Molto rari: stanchezza, brividi. **Reazioni indesiderate dalla sorveglianza post-marketing.** Qui sotto vengono elencate ulteriori reazioni avverse segnalate nel corso della sorveglianza post-marketing in seguito alla distribuzione di 1.000.000 di dosi di vaccino. Infezioni e infestazioni: gastroenterite. Alterazioni del sangue e sistema circolatorio: linfadenite. Alterazioni del sistema nervoso: parestesia. Alterazioni del sistema vascolare: ipertensione. Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino: dispnea, aumento dell'espettorato. Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: flatulenza. Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, angioedema, prurito. Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione: dolore, sindrome influenzale, astenia, raffreddore. **4.9 Sovradosaggio** I dati sul sovradosaggio sono estremamente limitati. Le reazioni avverse segnalate sono compatibili con quelle osservate con le dosi raccomandate. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE** **5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici, codice ATC: J07A E01. **Meccanismo d'azione** Il vaccino contiene batteri di *V. cholerae* O1 interi uccisi e la subunità B non tossica ricombinante della tossina colerica (CTB). Il vaccino contiene ceppi batterici dei sierotipi Inaba e Ogawa e dei biotipi El Tor e Classico. Dukoral si assume per via orale con un tampone bicarbonato che protegge gli antigeni dall'acidità gastrica. Il vaccino agisce inducendo la produzione di anticorpi contro i componenti batterici e la CTB. Gli anticorpi intestinali antibatterici ostacolano l'adesione dei batteri alla parete intestinale impedendo così la colonizzazione del *V. cholerae* O1. Gli anticorpi intestinali antitossina ostacolano il legame della tossina colerica con la superficie della mucosa intestinale prevenendo così i sintomi diarroici mediati dalle tossine. La tossina termolabile (LT) dell'E. coli enterotossigena (ETEC) è strutturalmente, funzionalmente e immunologicamente simile alla CTB. Le due tossine presentano una cross-reattività immunologica. Efficacia nei confronti del colera. L'efficacia nei confronti del colera è stata valutata in tre studi clinici randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in Bangladesh (zona endemica) e in Perù (zona non endemica). La tabella qui sotto riporta il numero di pazienti arruolati, i regimi posologici e la durata del follow up.

Ubicazione dello studio	Anno	Regime posologico	Numero (Gruppi di età)	Follow up
COLERA				
Bangladesh	1985-88	3 dosi a intervalli di 6 settimane	89.152 (2-65 anni)	da 6 mesi a 5 anni
Perù popolazione militare	1994	2 dosi a distanza di 7-11 giorni l'una dall'altra	1.563 (18-65 anni)	5 mesi
Perù Pampas	1993-95	2 dosi a distanza di 2 settimane l'una dall'altra con una dose di richiamo dopo 1 anno	21.924 (2-65 anni)	2 anni

Nello studio sul campo in Bangladesh, l'efficacia protettiva di Dukoral sulla popolazione complessiva è stata dell'85% (IC 95%: 56,95, analisi per protocollo) per i primi 6 mesi del follow up. La durata della protezione vaccinale è risultata variabile in base all'età, da 6 mesi nei bambini a 2 anni negli adulti (vedi la tabella qui sotto). Un'analisi esplorativa ha suggerito che negli adulti 2 dosi di vaccino sembrano avere la stessa efficacia di 3 dosi. Tabella: efficacia protettiva nei confronti del colera nello studio del Bangladesh (analisi per protocollo).

EFFICACIA PROTETTIVA, % (IC 95%)		
Adulti e bambini > 6 anni		Bambini tra 2 e 6 anni
6 mesi	76 (30,92)	100
1° anno	76 (60,85)	44 (10,65)
2° anno	60 (36,76)	33 (-23,64)

Nel secondo studio, condotto in Perù e nel quale sono state arruolate reclute militari, l'efficacia protettiva a breve termine nei confronti del colera dopo 2 dosi di vaccino è stata dell'85% (IC 95%: 36, 97, analisi per protocollo). Il terzo studio, uno studio sul campo condotto in Perù, non ha dimostrato alcun effetto protettivo nei confronti del colera durante il primo anno. In seguito a una dose di richiamo 10-12 mesi dopo l'immunizzazione di base, l'efficacia protettiva durante il secondo anno è stata del 60,5% (IC 95%: 28,79). L'efficacia protettiva di Dukoral nei confronti del colera dopo vaccinazioni di richiamo ripetute non è stata studiata. **Immunogenicità.** Non è stato identificato alcun correlato immunologico accertato di protezione nei confronti del colera dopo vaccinazione per via orale. Tra le risposte anticorpali sieriche, compresa la risposta anticorpale vibriodica, e la protezione, la correlazione è scarsa. Probabilmente l'immunità protettiva è mediata dagli anticorpi secretori IgA prodotti localmente a livello intestinale. Il vaccino ha indotto risposte anti tossine intestinali da parte delle IgA nel 70-100% dei soggetti vaccinati. Nel 35-55% dei soggetti vaccinati sono stati osservati anticorpi vibriodici nel siero contro i componenti batterici mentre anticorpi anti tossine sono stati osservati nel 78-87% dei soggetti vaccinati. Una dose di richiamo ha suscitato una risposta anamnestiche indicativa di una memoria immunitaria. E' stato stimato che negli adulti la memoria immunitaria possa durare almeno 2 anni. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Non pertinente. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Non sono stati condotti test preclinici di sicurezza con il vaccino. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Elenco degli eccipienti** Sospensione: sodio fosfato monobasico monoidrato; sodio fosfato dibasico diidrato; cloruro di sodio; acqua per preparazioni iniettabili. Granulato effervescente: bicarbonato di sodio; acido citrico; carbonato di sodio, anidro; saccarina sodica; citrato di sodio; aroma di lampone. **6.2 Incompatibilità** Dukoral deve essere miscelato soltanto con il granulato effervescente fornito, disciolto in acqua. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. Dopo aver disciolto nell'acqua il granulato effervescente e aver aggiunto la sospensione di vaccino, la miscela deve essere bevuta entro 2 ore. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** 3 ml di sospensione di vaccino vengono inseriti in flaconcini (di vetro di tipo I) con tappo in gomma e tappo a vite. 5,6 g di granulato effervescente vengono inseriti in bustine con uno strato interno di poliestere/polietilene a bassa densità (LDPE) e uno strato esterno di alluminio/polietilene a bassa densità (LDPE). Per ogni dose di vaccino viene fornita una bustina di granulato effervescente. Formati dalle confezioni: da 1x1 dose, da 2x1 dosi, da 20x1 dosi. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione** Sciogliere il granulato effervescente in circa 150 ml d'acqua fresca. Quindi aggiungere la sospensione di vaccino alla soluzione di bicarbonato di sodio, mescolando con cura fino a ottenere una soluzione incolore leggermente opalescente. **Bambini tra 2 e 6 anni di età:** gettare via metà della soluzione di bicarbonato di sodio e miscelare quella che rimane (circa 75 ml) con l'intero contenuto del flaconcino di vaccino. I rifiuti devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** SBL Vaccin AB S-10521 Stoccolma Svezia **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/103/263/001-003, (036561013/E, 036561025/E, 036561037/E) **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 28-IV-2004 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 08/2005

DUKORAL[®]

Sospensione e granulato effervescente per sospensione orale

VACCINO ORALE CONTRO IL COLERA

Depositato presso AIFA in data 05/06/2008

