

Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità



La protezione del paziente in radioterapia

**L'adeguamento
della Farmacopea
alla realtà attuale**

**Sorveglianza delle intossicazioni
acute da antiparassitari:
il progetto pilota dell'ISS**

Il morbillo in Italia è in aumento



Fin dagli anni '70 il Laboratorio di Fisica di questo Istituto si è occupato di radioprotezione del paziente, svolgendo un'intensa attività di ricerca e di promozione in tema di problematiche radiologiche, all'epoca scarsamente trattate dagli operatori sanitari e non soggette a normativa specifica. I tumori rappresentano uno dei principali problemi della medicina odierna e la radioterapia è una delle forme più utilizzate per il loro trattamento sia a livello curativo, consentendo, in buone percentuali di pazienti, la conservazione degli organi colpiti, sia a livello palliativo per alleviare i sintomi in una grande varietà di situazioni cliniche. L'articolo portante di questo numero descrive l'attività attualmente svolta dal Laboratorio di Fisica in tema di protezione del paziente in radioterapia a fronte della più recente normativa nazionale ed europea, e dello sviluppo estremamente rapido della tecnologia del settore. Viene riportata, in particolare, l'attività dei Gruppi di studio istituiti presso l'Istituto in tema di Assicurazione di Qualità in Radioterapia a cui partecipano, oltre a oncologi radioterapisti, anche fisici specialisti e tecnici di radioterapia in quanto la qualità globale del trattamento è determinata dall'azione coordinata di tutti gli specialisti che ne sono coinvolti.

Sul fronte dell'adeguamento alle esigenze dei tempi, anche l'articolo dedicato alla Farmacopea Ufficiale mette in luce la necessità di cambiamento in virtù del rapido sviluppo delle normative, in questo caso, sui prodotti medicinali: la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana sarà costituita dai testi della XI edizione della Farmacopea Ufficiale e dai testi, recepiti direttamente in inglese e francese, della IV edizione della Farmacopea Europea, entrata in vigore da gennaio 2002.

La risonanza magnetica a contrasto dinamico per la diagnosi precoce del carcinoma mammario è il tema scelto per il "Convegno del mese"; in realtà si è trattato di una giornata di intenso dibattito, il 22 marzo, che ha visto in Istituto la realizzazione di un Workshop e un Simposio in cui sono stati presentati argomenti di grande attualità a livello internazionale, soprattutto per quanto riguarda la possibile applicazione della risonanza magnetica alla sorveglianza diagnostica dei tumori del seno in soggetti ad alto rischio genetico.



S o m m a r i o

La protezione del paziente in radioterapia 3

BEN
Sorveglianza delle intossicazioni acute da antiparassitari: il progetto pilota dell'ISS i
Il morbillo in Italia è in aumento iii

L'adeguamento della Farmacopea alla realtà attuale 11

Risonanza Magnetica nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti a rischio genetico 14

Visto... si stampi 16

Salute e informazione: tra certezze e persuasione 19
Settimana nazionale della sicurezza stradale 20

Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità

Direttore responsabile e responsabile scientifico: Enrico Garaci
Vice Direttore: Franco Piccinno
Redattore capo: Paola De Castro
Redazione: Carla Faralli, Lorenza Scotti, Alessandro Spurio
Progetto grafico: Eugenio Morassi
Grafica: Cosimo Marino Curianò
Fotografia: Luigi Nicoletti, Antonio Sesta
Composizione e distribuzione: Giovanna Morini, Patrizia Mochi
Versione online (www.iss.it/notiziario): Marco Ferrari, Stefano Guderzo

Istituto Superiore di Sanità
Presidente: Enrico Garaci - *Direttore generale:* Romano R. Di Giacomo
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. 0649901 - Fax 0649387118

e-Mail: notiziario@iss.it - Sito Web: www.iss.it
Telex 610071 ISTSAN I - Telegr. ISTISAN - 00161 Roma
Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma
© Istituto Superiore di Sanità 2002
Numero chiuso in redazione il 19 aprile 2002
Stampa: Chicca - Tivoli

La protezione del paziente in radioterapia



Vincenza Viti

I tumori rappresentano uno dei problemi più rilevanti della medicina odierna: circa un terzo delle persone ha probabilità di sviluppare questa malattia e una su cinque di morirne (1). Negli ultimi anni i tassi di sopravvivenza sono gradualmente aumentati. Infatti, considerando tutti i tipi di tumore, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è passato dal 5% dell'inizio del XX secolo al 40% degli anni '90, tasso che, con gli opportuni aggiustamenti per malattie cardiovascolari, incidenti e malattie dell'invecchiamento, raggiunge il 54% (2-3).

Questa percentuale trova conferma nei dati più recenti sulla mortalità e sulla sopravvivenza rilevati dai registri tumori italiani che hanno messo in evidenza un'attesa per il 2000 di 239 000 pazienti con diagnosi di cancro e una previsione di 138 000 decessi per questa causa (4).

Al momento della diagnosi circa il 70% di tutti i pazienti affetti da tumore non presenta metastasi a distanza e richiede trattamenti loco-regionali (chirurgia e radioterapia). La Tabella 1 sintetizza come vengono curati in Europa i pazienti affetti da tumore relativamente alle principali modalità terapeutiche. Del 18% dei trattamenti effettuati con successo con la sola radioterapia o in combinazione con la chirurgia, il 12% è da attribuirsi alla sola ra-

dioterapia (2-3). Dalla Tabella 1 e dalla Figura 1 si deduce, inoltre, che circa il 90% dei pazienti guariti, considerando con questo termine i pazienti che hanno un periodo di sopravvivenza asintomatico superiore ai 5 anni, lo è grazie a trattamenti locali effettuati con radioterapia e/o chirurgia (2-3).

Il controllo locale del tumore primario è quindi il prerequisito fondamentale per la cura del paziente affetto da tale patologia poiché, se il trattamento del tumore primario non ha esito positivo, la diagnosi può risultare fatale o perché il tumore progredisce localmente o perché si sviluppano metastasi a distanza.

Nella Tabella 2 sono riportate le cause di morte di pazienti con tumori non curabili (5). Del 55% di questi pazienti, un terzo circa muore per il mancato controllo

loco-regionale del tumore primario. In base a questi dati si evince che se fosse possibile ottenere il controllo locale del tumore in tutti i pazienti, il numero delle so-

pravvivenze aumenterebbe del 15%. Inoltre, è da tenere presente che alcune strategie terapeutiche, come ad esempio l'immunochimioterapia, sono efficaci rispetto a un numero relativamente piccolo di cellule tumorali e quindi vanno sempre utilizzate unitamente ad altre terapie anticancro come chirurgia, chemioterapia e radioterapia. Con l'attuazione di programmi di screening e con l'aumento del numero delle diagnosi precoci, ci si aspetta un ulteriore aumento nel numero di tumori curabili con trattamenti loco-regionali. Va inoltre sottolineato che le strategie messe in atto e riportate nel citato rapporto della Commissione Europea (3) considerano come fondamentale per il miglioramento dei trattamenti loco-regionali, accanto allo sviluppo di nuovi trattamenti, l'ottimizzazione di quelli attuali.

La radioterapia utilizza le radiazioni ionizzanti per il trattamento delle neoplasie

I tumori rappresentano uno dei problemi più rilevanti di sanità pubblica

LA RADIOTERAPIA

La radioterapia, come noto, è la modalità clinica che fa uso di radiazioni ionizzanti per il trattamento delle neoplasie maligne ed è attualmente la forma di trattamento per il cancro a cui maggiormen-

Antonella Rosi, Maria Antonella Tabocchini e Vincenza Viti

Laboratorio di Fisica, ISS

Tabella 1 - Modalità di cura dei pazienti oncologici (2-3)

Sola chirurgia	22%
Radioterapia da sola o in combinazione con la chirurgia	18%
Tutte le altre modalità terapeutiche e loro combinazioni	5%

Tabella 2 - Cause di morte in pazienti oncologici non curabili (5)

Mancato controllo locale del tumore primario	18%
Mancato controllo della malattia metastatica	37%

te si ricorre, essendo utilizzata in circa la metà dei trattamenti dei tumori curabili. Permette, in una buona percentuale di pazienti (fino a un massimo del 40%), la conservazione dell'organo (mammella, occhio, laringe, arti) con un conseguente impatto positivo sulla qualità della vita.

Oltre all'impiego con intento radicale, la radioterapia viene largamente utilizzata in oncologia per un'efficace palliazione, cioè per alleviare la sintomatologia in una grande varietà di situazioni cliniche. Lo scopo del suo utilizzo deve quindi essere sempre definito dal punto di vista strategico come:

- curativo, nel caso in cui si preveda che il paziente possa, anche se con bassa probabilità, sopravvivere a lungo termine dopo adeguata terapia;
- palliativo, nel caso in cui si preveda che il paziente non possa sopravvivere a lungo. In tal caso, richiedono il trattamento i sintomi che, producendo disagio o una condizione di impedimento, alterino lo stato di benessere o l'autosufficienza del paziente.

L'insieme delle due tipologie di trattamento coinvolge approssimativamente il 60% di tutti i pazienti ammalati di cancro.

La radioterapia ha, inoltre, un ruolo riconosciuto anche nella terapia di affezioni non oncologiche, sia di tipo infiammatorio-degenerativo, sia di tipo iperplastico e immunitario. Di recente il suo impiego è divenuto particolarmente frequente nel campo della patologia

vascolare (brachiterapia endovasale e radiocirurgia), nonché in quella osteoarticolare (prevenzione delle calcificazioni eterotopiche).

In oncologia lo scopo della radioterapia è quello di somministrare una dose di radiazioni a un definito volume tumorale con il minor danno possibile per i tessuti sani, in modo da eradicare il tumore, permettendo al contempo una buona qualità di vita e il prolungamento della sopravvivenza. La Figura 2 mostra gli andamenti delle curve dose-risposta per la probabilità di

controllo del tumore (TCP-Tumor Control Probability) e per la probabilità di complicazioni a livello del tessuto sano (NTCP-Normal Tissue Complication Probability). Queste curve dose-risposta hanno generalmente un andamento sigmoide, la cui pendenza dipende dalla radiosensibilità individuale. Nelle situazioni cliniche più favorevoli la curva relativa alla TCP è nettamente spostata a sinistra rispetto a quella relativa alla NTCP. Come si può vedere dalla Figura 2, per una dose assorbita corrispondente a una probabilità vicina al 100% di ottenere il controllo locale del tumore, c'è anche una probabilità molto alta - spesso troppo alta per essere accettabile - di produrre danni ai tessuti sani che ricevono la stessa dose. Nella pratica quotidiana, il radioterapista deve trovare un compromesso tra il controllo locale del tumore e l'emergenza di complicazioni. Questo avviene attraverso la scelta di piani

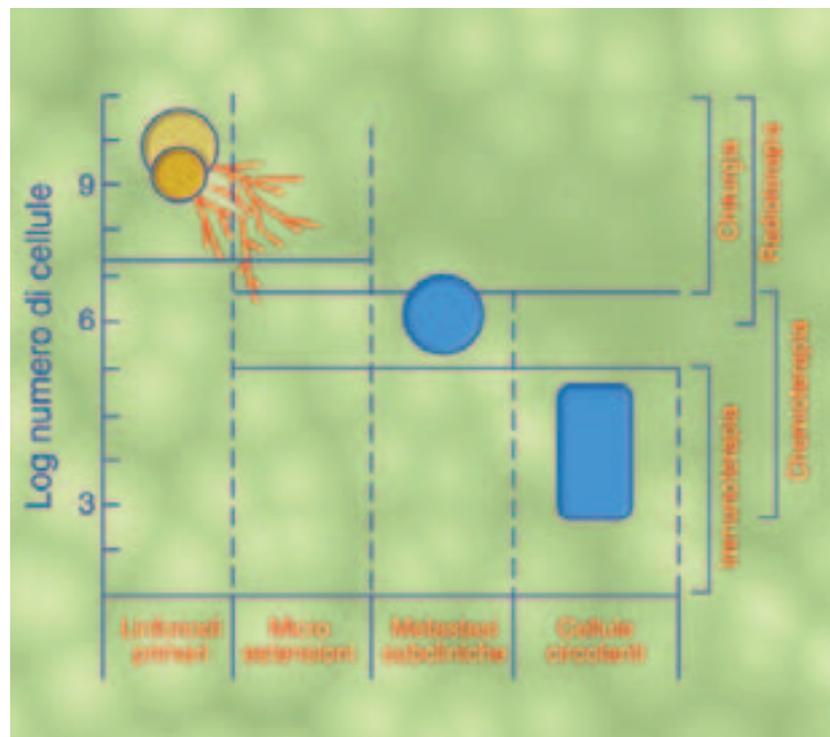


Figura 1 - Rappresentazione schematica dell'uso di modalità terapeutiche diverse impiegate per il trattamento dei tumori. I tumori primari o i linfonodi metastatici devono essere rimossi chirurgicamente o trattati con radioterapia. Le microestensioni tumorali sono efficacemente eliminate con la radioterapia, mentre la chemioterapia è impiegata prevalentemente per il trattamento della malattia a livello subclinico, anche se ha effetto anche sui tumori di maggiore estensione

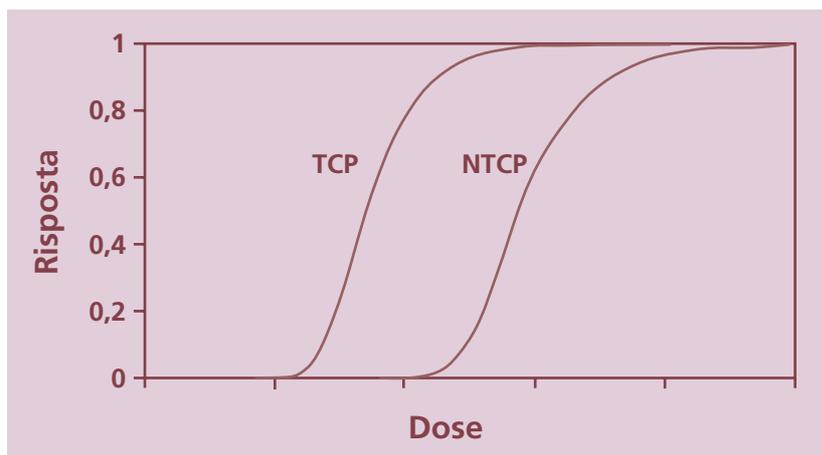


Figura 2 - Curve dose-risposta per la probabilità di controllo del tumore (TCP-Tumor Control Probability) e per la probabilità di complicazioni a livello del tessuto sano (NTCP-Normal Tissue Complication Probability)

di trattamento ottimizzati rispetto ai modelli TCP-NTCP. Infatti, anche se esiste una correlazione chiara tra dose erogata e probabilità di controllo del tumore, è importante che nei trattamenti curativi, una maggiore efficacia del trattamento non sia ottenuta a spese di un aumento non accettabile del rischio del danno ai tessuti sani.

I fattori che determinano il controllo locale del tumore sono sia di natura radiobiologica che fisica e tecnologica. Lo studio dei fattori radiobiologici ha lo scopo di individuare le caratteristiche delle cellule tumorali e di quelle del tessuto sano che ne possano influenzare la radiosensibilità per ottimizzare il trattamento (massimo del danno al tumore a parità di dose). Lo studio dei fattori fisici è mirato alla somministrazione di dosi più elevate al tumore rispetto ai tessuti sani circostanti, cioè al miglioramento della distribuzione di dose e della selettività topografica.

Gli sviluppi tecnologici permettono, infine, importanti avanzamenti nel campo della radioterapia. Una nuova era sta emergendo con il rapido sviluppo di molti e nuovi potenti metodi di pianificazione del trattamento e di ottimizzazione nella somministrazione della dose, accompagnati dai recenti avanzamenti nella diagnostica per immagini (Computer Tomography (CT), Ri-

sonanza Magnetica (RM), Positron Emission Tomography (PET) e Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).

Con il potenziamento delle strumentazioni, l'applicazione di nuove modalità terapeutiche e l'approfondimento delle conoscenze sulla radiosensibilità cellulare è auspicabile un miglioramento dei risultati clinici.

Un trattamento radioterapico è costituito da una serie di procedure cliniche, fisiche e tecniche in varia

successione e strettamente integrate fra loro. La distinzione tra le varie procedure può non essere netta e inoltre alcune di esse possono richiedere l'intervento contemporaneo di più figure professionali. Occorre infatti ricordare, come peculiarità di questo trattamento, che, anche se la responsabilità delle decisioni finali, dell'esecuzione tecnica della terapia e delle sue conseguenze è sempre del medico oncologo radioterapista, l'uso clinico delle radiazioni è un processo estremamente complesso che coinvolge molte figure professionali, ognuna con compiti e responsabilità specifici e una grande varietà di funzioni interconnesse.

Le fasi iniziali del trattamento radioterapico comprendono la definizione della posizione

del paziente, l'uso di sistemi di immobilizzazione e l'acquisizione dei dati anatomici. Quest'ultima viene oggi effettuata anche con strumentazioni dedi-

cate (TC simulatore). Segue poi la prescrizione del trattamento che comprende la definizione dei volumi corporei da irraggiare (Figura 3), con indicazione della

Lo sviluppo tecnologico permette continui progressi nel campo della radioterapia

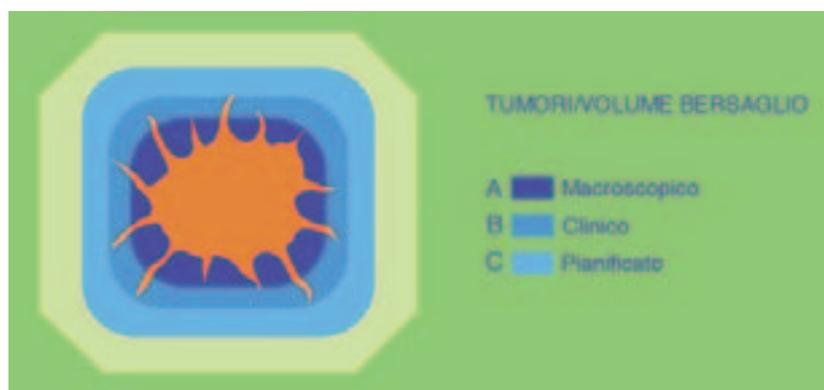


Figura 3 - Rappresentazione schematica dei volumi radioterapici. a) GTV: Gross Tumor Volume (volume tumorale macroscopico); b) CTV: Clinical Target Volume (volume bersaglio clinico che tiene conto della sospetta disseminazione della malattia a livello microscopico); c) PTV: Planning Target Volume (volume bersaglio pianificato), ottenuto, a partire dal CTV, tenendo conto di opportuni margini, in modo da garantire che la dose prescritta sia effettivamente assorbita nel CTV

dose totale prescritta, del suo frazionamento, della dose per frazione, degli organi a rischio e della loro relativa dose di tolleranza nonché delle eventuali associazioni terapeutiche. L'elaborazione computerizzata del piano di cura e l'ottimizzazione della distribuzione di dose mediante sistemi di calcolo 3D è oggi uno dei passi importanti dell'impostazione del trattamento (Figura 4 e Figura 5). L'accuratezza dell'esecuzione del trattamento, quasi sempre effettuato con i moderni acceleratori lineari, deve essere periodicamente verificata.

La qualità globale del trattamento dipende dalla qualità di ogni singolo passaggio e quindi non può mai essere migliore della qualità della procedura meno accurata dell'*iter* radioterapico. La qualità globale deve pertanto essere assicurata da un programma di Garanzia di Qualità (GQ) associato a tutte le varie fasi che concorrono al trattamento radioterapico.

ATTIVITÀ DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ IN TEMA DI GARANZIA DI QUALITÀ IN RADIOTERAPIA (GQR)

Il Laboratorio di Fisica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) svolge una multiforme attività di consulenza tecnico-scientifica allo Stato e alle Regioni, nonché a organismi internazionali, sui problemi del rischio connesso alla presenza di radiazioni ionizzanti e non ionizzanti nell'ambiente, e da quello derivante dall'uso delle radiazioni in attività mediche, industriali e nella produzione d'energia. Il fatto che l'ISS abbia da sempre svolto, al tempo stesso, sia attività di ricerca che interven-



Figura 4 - I sistemi per la pianificazione del trattamento sono costituiti da un software altamente specialistico che permette di calcolare e visualizzare la distribuzione di dose che si vuole somministrare al paziente

to istituzionale ha consentito, finora, di affrontare con competenza non solo problemi legati alle emergenze, ma anche di individuare con anticipo le linee di intervento in materia di salute pubblica.

Nel caso della radioprotezione ciò si è verificato in modo particolare nel settore della radioprotezione del paziente, dove il Laboratorio di Fisica si è distinto, dagli anni '70 in poi, nella promozione e divulgazione di questa tematica applicata essenzialmente alle problematiche radiologiche, a quel tempo ancora non affrontata dagli operatori e non sottoposta ad alcun tipo di normazione.

Il Laboratorio di Fisica ha affrontato, in seguito, il problema della radioprotezione del paziente in relazione alle problematiche della radioterapia, sia a fronte

dell'emanazione di nuove leggi e direttive in ambito nazionale ed europeo (6-7), sia a fronte delle esigenze derivanti da

uno sviluppo della tecnologia, che in questo campo è estremamente rapido e innovativo.

La protezione del paziente in radioterapia ha una metodologia di intervento di-

versa da quella relativa alla radiologia medica. Non possono esistere, infatti, livelli di riferimento per le dosi, ma il piano di cura deve essere personalizzato. La protezione del paziente si deve attuare, quindi, seguendo linee peculiari che, secondo quanto indicato dalle recenti direttive europee, così come dalle principali associazioni scientifiche nazionali e internazionali, consistono essenzialmente nei seguenti punti:

- devono esistere, per ogni Centro di radioterapia, programmi onnicomprensivi di GQ. Ciò vuol dire che non ci si può limitare a stendere programmi di controllo di qualità per le strumentazioni ma, sia i parametri correlati al paziente (diagnosi, deci-

Fin dagli anni '70 il Laboratorio di Fisica dell'ISS si è occupato di radioprotezione del paziente

La radioterapia prevede un piano di cura personalizzato non esistendo livelli di riferimento per le dosi

sione, indicazione al trattamento, follow up), sia le procedure correlate agli aspetti tecnici della terapia devono essere soggetti ad attenti controlli di qualità;

- si raccomanda che ogni Centro partecipi regolarmente a interconfronti dosimetrici esterni. È stato infatti dimostrato che gli interconfronti dosimetrici, o più ampie verifiche esterne della dosimetria e del funzionamento delle apparecchiature, sono molto efficaci nell'evidenziare dove possano potenzialmente insorgere problemi.

L'attività del Laboratorio di Fisica in questo campo ha avuto inizio nel 1995 per far fronte al primo dei due punti indicati, con la costituzione di Gruppi di studio sul tema della GQR, a cui partecipano studiosi indicati dalle associazioni dei radioterapisti oncologi, dei fisici specialisti e dei tecnici di radioterapia, cioè proprio quelle figure professionali principalmente coinvolte nel trattamento radioterapico. Su questo fronte è attivo in primo luogo l'ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) con il suo "Quality Assurance Committee" che provvede a emanare linee guida generali. L'attività dei Gruppi ISS è rivolta a identificare gli aspetti sui quali sviluppare le suddette raccomandazioni e regole applicabili a livello nazionale, in base a quanto indicato dal documento dell'ESTRO (8) elaborato nell'ambito del programma "Europe Against Cancer", e in analogia a quanto fatto dagli altri Paesi europei. La GQR, infatti, non è più concepita solo come controllo e taratura degli strumenti adoperati, ma secondo criteri di GQ globale che coprano tutti gli

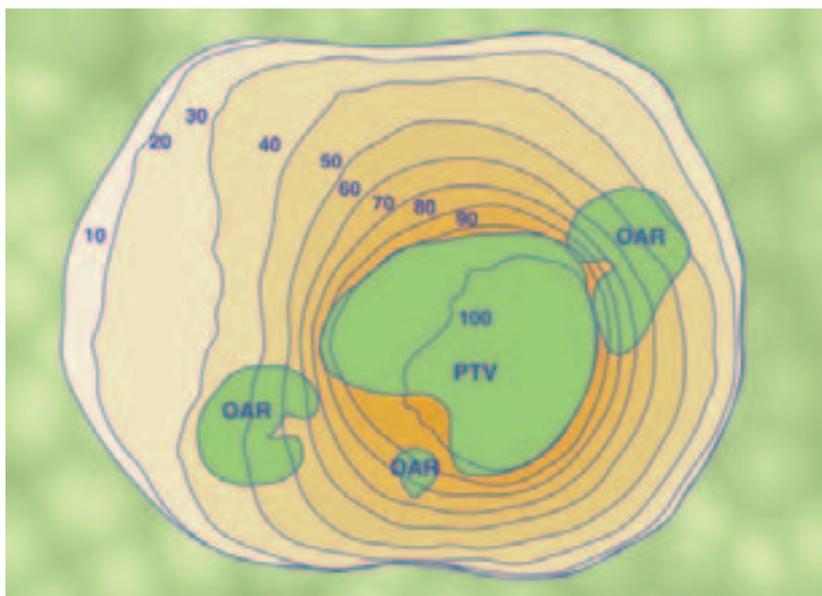


Figura 5 - Esempio di curve di isodose bidimensionali calcolate per le irradiazioni di un tumore (liposarcoma retroperitoneale) situato in prossimità di organi critici (reni e midollo spinale). La regione tratteggiata rappresenta il volume bersaglio pianificato (PTV), mentre con la sigla OAR sono indicati gli organi critici

aspetti delle procedure collegate alla diagnosi, al trattamento e al follow up. È necessario, pertanto, procedere con un'attività multidisciplinare in modo da coprire sia gli aspetti tecnici della terapia - come le procedure di irradiazione - che i parametri correlati al paziente, quali diagnosi, decisioni relative al trattamento, ecc.

Tra le ricadute positive dell'introduzione di un sistema di qualità vi è quello di garantire una migliore omogeneità nel modo in cui uno stesso protocollo terapeutico viene applicato in Centri diversi; viene così migliorata la probabilità di dimostrare l'esistenza di differenze tra le modalità terapeutiche confrontate nello studio,

riducendo le variabilità legate a diversità tra i Centri partecipanti. L'esistenza di procedure di GQ in uno studio multicentrico è quindi oggi considerata requisito essenziale per la validazione dei risultati riportati.

Per una buona pratica clinica, l'attuale legislazione (9) sottolinea che, in tutte le articolazioni organizzativo-funzionali, sia favorito l'utilizzo di linee guida predisposte dalle società scientifiche o da gruppi di esperti nelle varie branche specialistiche.

I suddetti Gruppi di studio ISS hanno avviato da diversi anni iniziative relative alla GQR, organizzando corsi-dibattito ed elaborando linee guida su questo tema. Il coinvolgimento dell'ISS in questo settore è stato ribadito anche nel nuovo regolamento di organizzazione dell'ente (10) dove è riportato, tra i compiti istituzionali, quello di svolgere attività di consulenza per la tutela della

Un sistema di qualità in radioterapia garantisce omogeneità nell'applicazione di un protocollo terapeutico

L'ISS ha elaborato linee guide generali sulla garanzia di qualità in radioterapia



salute pubblica in relazione alla produzione e all'impiego dell'energia usata a scopi diagnostici e terapeutici.

Per avere la massima garanzia di applicabilità su tutto il territorio nazionale, le linee guida devono quindi derivare da una discussione multicentrica e devono essere validate da una sperimentazione effettuata in Centri a diversa collocazione e con diverse caratteristiche.

Gli obiettivi primari dell'attività dei Gruppi di studio ISS al momento sono relativi a:

- formulazione, revisione e aggiornamento di linee guida generali sulla GQR in risposta alle nuove esigenze e in relazione ai cambiamenti legislativi;
- definizione di uno schema di manuale di qualità da proporre come riferimento ai Centri di radioterapia.

In relazione al primo punto, un rapporto edito nel 1996 (11) presentava una prima proposta di linee guida italiane sul tema della GQR. A fronte dei cambiamenti legislativi che si sono verificati nel Paese (6-7) e delle esperienze maturate da parte dei vari Centri italiani di radioterapia, si è reso ne-

cessario effettuare una rielaborazione che al momento attuale è in corso di stampa nella serie *Rapporti ISTISAN*. Anche questo documento, come il precedente, rappresenta un punto di incontro tra le esigenze del medico oncologo radioterapista, del fisico medico e del tecnico sanitario di radiologia medica operante in radioterapia.

In relazione al secondo punto, si ricorda come nell'ambito dei programmi di GQ la stesura del manuale di qualità sia un punto importante per la definizione degli standard di qualità di un dato Centro e rappresenti una parte primaria della documentazione per la procedura di accreditamento istituzionale. Il manuale di qualità non deve riguardare aspetti scientifici generali che sono propri di linee guida, ma rispec-

chiare piuttosto gli aspetti organizzativi locali. In relazione a questo tema è stato rivolto ai Gruppi di studio ISS un invito preciso da parte dei Centri italiani di radioterapia

e dei Servizi di fisica sanitaria a fornire delle indicazioni per provvedere alla stesura di un manuale. In collaborazione con il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica di questo Istituto, si sta provvedendo a questo compito.

Inoltre, la stesura di linee guida sulla GQ per tecniche speciali è stata individuata come uno degli aspetti più importanti da sviluppare. Tra

queste tecniche è stata data priorità all'irradiazione totale corporea (TBI-Total Body Irradiation) e alla radioterapia intraoperatoria (IORT-Intra-Operative Radiation Therapy). Sono stati pertanto costituiti Gruppi di lavoro che hanno visto la partecipazione dei Centri operanti in questi settori.

La TBI descritta per la prima volta da Dessauer nel 1907 come "bagno di raggi X" per la cura di pazienti affetti da linfoma o da neoplasia solida disseminata, si è ampiamente evoluta, negli ultimi vent'anni, da trattamento prettamente citolitico e palliativo a metodica radioterapica d'elezione nei programmi terapeutici avanzati delle emopatie maligne. La TBI è utilizzata in Italia da più di 25 anni in un gran numero di Centri, ottenendo sem-

La radioterapia intraoperatoria è una tecnica speciale utilizzata durante l'intervento chirurgico

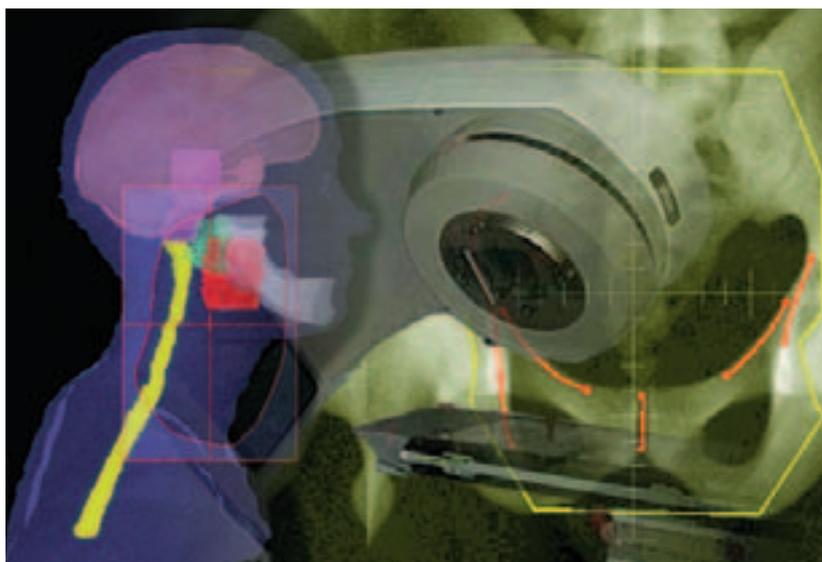
Il Laboratorio di Fisica, in collaborazione con altri laboratori dell'ISS, sta elaborando un manuale sulla qualità in radioterapia

pre maggior rilevanza in ambito oncologico-radioterapico, sia per scopi legati al trapianto di midollo osseo (TMO) che nel trattamento primario di alcune malattie linfoproliferative. Per la cura delle malattie e neoplasie ematologiche, il TMO è divenuto un mezzo terapeutico ormai routinario ed efficace, anche se estremamente complesso nella sua esecuzione e gestione. Il protocollo pre-trapianto utilizzato dovrà mirare alla scomparsa totale del compartimento di cellule staminali totipotenti (fase di condizionamento). Tale scopo si ottiene mediante l'associazione di farmaci chemioterapici o impiegando regimi di associazione radio-chemioterapica che prevedano l'utilizzo della TBI.

Molto interesse sta anche suscitando in Italia la IORT, irradiazione effettuata durante un intervento chirurgico, dopo la exeresi di una massa neoplastica, utilizzando la breccia operatoria per far arrivare il fascio di radiazioni direttamente sul letto tumorale, possibile sede di malattia subclinica o sede di residuo macroscopico nel caso di resezione non radicale.

La IORT prevede un'unica seduta, in genere preceduta o seguita da una radioterapia a fasci esterni. Essa consente in tal modo di realizzare un *boost* selettivo sul volume tumorale. Può anche essere utilizzata come unico trattamento radioterapico in neoplasie iniziali di piccolo volume, poco infiltranti, evitando al paziente gli inconvenienti di una radioterapia convenzionale frazionata della durata di diverse settimane, oppure in neoplasie non reseccabili a scopo palliativo.

L'attività del Laboratorio di Fisica nell'ambito della GQR è inoltre volta allo svolgimento di corsi su tematiche riguardanti il complesso problema delle procedure radiote-



rapiche, sempre dal punto di vista della GQ. Questi corsi, rivolti alle tre figure professionali principalmente coinvolte nella radioterapia (medici, fisici, tecnici), sono istituiti al fine di promuovere un dibattito sull'intero processo radioterapico. Lo scopo è quello di raggiungere, attraverso un'elaborazione interattiva, un consenso tecnico-culturale quanto più ampio possibile sulle metodologie da adottare e sui risultati da ottenere in questo campo. Uno degli intenti di questi corsi è che si svolgano in collaborazione con le strutture del territorio. Il primo di essi si è svolto in collaborazione con l'Istituto Regina Elena di Roma e ha dato luogo alla

stesura di un rapporto tecnico finale, contenente le riflessioni dei partecipanti sulla GQ in relazione all'intera procedura radioterapica (12). Il secondo di questi corsi, che ha avuto per argomento la pianificazione del trattamento radioterapico, si è svolto in collaborazione con il Dipartimento di Fisiopatologia Clinica dell'Università degli Studi di Firenze. Questa seconda esperienza, affrontando la pianificazione del trattamento di alcuni casi clinici con il coinvolgi-

mento di figure professionali afferenti a diversi Centri di radioterapia italiani, ha rappresentato un vero e proprio esperimento di *dummy run*.

Entrambi questi corsi-dibattito sono stati ripetuti per andare incontro alle numerose richieste di partecipazione da parte dei Centri di radioterapia operanti sul territorio nazionale.

Per il 2002 è in programma un terzo corso di formazione sugli "Indicatori di qualità in radioterapia" che si svolgerà in collaborazione con l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

Ha preso, inoltre, l'avvio un programma nazionale dell'ISS relativo al miglioramento continuo di qualità in radioterapia, inteso come programma di controlli e azioni correttive messo in atto sulla procedura radioterapica, al fine di garantirne sia la rispondenza a standard predefiniti, che un suo continuo miglioramento. Tale progetto è stato suddiviso in quattro obiettivi:

- modelli di accreditamento professionale e loro aspetti innovativi;
- interconfronti dosimetrici;
- costituzione di una rete informatica per radioterapia;
- valutazione dei sistemi di piani di trattamento.

Il primo obiettivo riguarda l'avvio di un programma di accreditamento volontario, con lo scopo spe-

L'ISS organizza corsi relativi alle complesse procedure radioterapiche

cifico di definire e verificare sul territorio appropriati indicatori di autovalutazione per i Centri di radioterapia. La prima fase del progetto è relativa alla selezione e definizione di un numero limitato di indicatori che possano servire per una valutazione complessiva dell'operato del Centro di radioterapia e relativo Servizio di fisica sanitaria. Gli indicatori selezionati con il loro razionale e le relative modalità di applicazione sono descritti nella serie dei *Rapporti ISTISAN* (13).

Il secondo obiettivo è relativo a un programma di interconfronti dosimetrici, gestito dall'ISS, sia in condizioni di riferimento con fantoccio ad acqua che in condizioni di trattamento con un fantoccio Rando (13). Prima di dare inizio a questa attività il Laboratorio di Fisica ha effettuato un interconfronto tra la dosimetria ad alanina (usata come riferimento per gli interconfronti ISS) e la dosimetria a termoluminescenza (usata come riferimento per gli interconfronti dell'ESTRO nell'ambito del programma europeo EQUAL). Al momento della stesura del presente articolo 11 dei 16 Centri che partecipano all'iniziativa hanno già effettuato l'interconfronto.

Nell'ambito del terzo obiettivo si vuole sviluppare una rete informatica tra i Centri, non solo per procedere all'inventario delle attrezzature, ma anche per sviluppare programmi di *dummy run* e per avviare la costituzione di alcuni database.

Il quarto obiettivo è relativo alla valutazione del livello di conoscenza e di utilizzazione, da parte degli operatori, dei sistemi di piani di trattamento, tramite l'impiego di questionari e di misure della distribuzione di dose in condizioni predefinite.

Questi due ultimi obiettivi sono in fase di svolgimento.

Il progetto vede per ora il coinvolgimento di circa 20 Centri di radioterapia e relativi Servizi di fisica sanitaria. È prevista la partecipazione di ulteriori Centri a questo tipo di attività.

Sul tema della GQR è stato istituito un sito web (<http://aqr.iss.it>) dove queste attività vengono descritte. Si sta provvedendo ad arricchire il sito stesso in modo che possa essere di più ampia utilità per chi opera in questo campo.

Auspiciando una sempre maggiore collaborazione tra l'Istituto e le strutture operanti sul territorio, è stata rimarcata la disponibilità a offrire un forum di discussione per affrontare le tematiche considerate più rilevanti e a intervenire sui temi per i quali il contributo dell'ISS si rivelasse necessario e costruttivo. A questa offerta il territorio ha risposto in modo positivo.

Riferimenti bibliografici

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society; 1996.
2. Tubiana M. Eur J Cancer 1992; 28: 2061-9.
3. AJ Vermoken (editor) and FATM. Scherner (co-editor). Towards coordination of cancer research in Europe. Amsterdam-Oxford-Washington-Tokyo: IOS Press; 1994.
4. Verdecchia A, Mariotti SR, Capocaccia G, et al. Eur J Cancer 2001; 37: 1149-57.
5. De Vita VT. Cancer 1985; 51: 2401-9.

6. Direttiva 97/43/Euratom del Consiglio del 30 giugno 1997 riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche e che abroga la direttiva 84/466/Euratom. *GU* delle Comunità Europee, L.180/22 del 9 luglio 1997.
7. DLvo n.187 del 26 maggio 2000. Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche. *GU* n. 157 del 7 luglio 2000.
8. Thwaites D, Scalliet P, Leer JW, et al. Radiother Oncol 1995; 35: 61-73.
9. Indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private. *GU* n. 42 del 20 febbraio 1997.
10. Regolamento di organizzazione dell'Istituto Superiore di Sanità, a norma dell'articolo 9 del DLvo 29 ottobre 1999, n. 419. *GU* n. 71 del 26 marzo 2001.
11. Gruppo di studio ISS "Assicurazione di qualità in radioterapia". Proposta di linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici. Roma, Istituto Superiore di Sanità. *Rapporti ISTISAN* 96/39.
12. Controlli di qualità in radioterapia. Dalle esperienze del primo corso dibattito. Roma, 3-4 dicembre 1998 e 3-5 maggio 1999. A cura di A. Rosi e V. Viti. Roma, Istituto Superiore di Sanità. *Rapporti ISTISAN* 00/29.
13. Selezione e definizione di indicatori di autovalutazione per radioterapia. A cura di A. Rosi e V. Viti. Roma, Istituto Superiore di Sanità. *Rapporti ISTISAN* 02/2 (consultabile online: www.iss.it/pubblicazioni).

Il sito <http://aqr.iss.it> è relativo al tema della garanzia di qualità in radioterapia

In brief

Patient protection radiotherapy

Local control of the primary tumor is a prerequisite condition for cure of a cancer patient. Radiotherapy is the most widely used form of cancer treatment given to two out of every three patients. According to the new European and Italian legislation, programs of quality assurance in radiotherapy are mandatory. In collaboration with the Italian Centres of Radiotherapy and Medical Physics Departments, the Italian National Institute of Health (ISS) is active in developing guidelines on the global quality of radiotherapeutic treatments and in developing research programs on continuous quality improvement in radiotherapy.



Studi dal territorio

**SORVEGLIANZA
DELLE INTOSSICAZIONI
ACUTE
DA ANTIPARASSITARI:
IL PROGETTO PILOTA
DELL'ISS**

**Laura Settimi¹, Franca Davanzo²,
Giuseppe Miceli³, Terri J. Ballard¹,
Lorella Faraoni²,
Susanna Bascherini¹,
Maristella Rubbiani⁴
e Ida Marcello⁴**

¹Laboratorio di Igiene Ambientale, ISS

²Centro Antiveleni, Ospedale Niguarda
Cà Granda, Milano

³Servizio di Medicina del Lavoro,
Azienda USL 7, Ragusa

⁴Laboratorio di Tossicologia
Applicata, ISS

La normativa italiana prevede che l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) promuova e coordini indagini per il controllo e la valutazione di eventuali effetti sulla salute umana derivanti dall'esposizioni ad antiparassitari. La stessa normativa richiede, inoltre, che l'ISS, sulla base delle osservazioni effettuate, formuli proposte per la messa in atto di misure di prevenzione da parte dei ministeri interessati (art.17 del DLvo 194/95).

In riferimento a tale compito istituzionale, a partire dal 1999 è stato avviato un progetto di ricerca per la sorveglianza di popolazioni esposte a prodotti fitosanitari (responsabile scientifico: Laura Settimi). Nell'ambito di tale progetto, una specifica attenzione è stata dedicata alla problematica delle intossicazioni acute da antiparassitari (1). In particolare, è stata delineata una prima proposta di sistema di sorveglianza del fenomeno (2). Come mostrato in Figura, il sistema è incentrato su una

stretta collaborazione tra ISS, Centri Antiveleni (CAV) e Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende USL. Al fine di verificare operativamente le procedure proposte, è stato, quindi, avviato un progetto pilota, cui hanno aderito il CAV di Milano, centro al quale giunge circa il 65% delle richieste di consulenza tossicologica inoltrate ai CAV attivi sul territorio nazionale, e il Servizio di Medicina del Lavoro (SML) di Ragusa, attivo in un'area caratterizzata da un rilevante utilizzo di antiparassitari in ambito agricolo (3).

Obiettivo del presente contributo è quello di presentare le osservazioni effettuate nel corso dei primi mesi di attività del suddetto progetto pilota e fornire alcuni elementi di riflessione sulla rilevanza che un'adeguata sorveglianza delle intossicazioni acute può assumere in termini sanitari.

**PROGETTO PILOTA:
PRIME OSSERVAZIONI**

Nel corso dei primi tre mesi di attività (gennaio-marzo 2001) il CAV di Milano ha segnalato 11 casi di intossicazioni acute da antiparassitari presi in esame su richiesta dei Servizi di Pronto Soccorso (SPS) attivi in provincia di Ragusa. Tali casi rispondevano ai criteri stabiliti nell'ambito del sistema di sorveglianza: almeno due sintomi o segni presi in esame da personale medico e messi in relazione temporale ad antiparassitari e altri agenti fitosanitari (2). A seguito di queste segnalazioni, l'SML dell'Azienda USL di Ragusa ha effettuato una revisione dei registri ospedalieri e ha identificato altri 10 casi non pervenuti all'attenzione del CAV di Milano. Dei 21 casi identificati dai due centri collaboranti, 14 sono risultati in relazione a esposi-



(*) Centri Antiveleni

Figura - Sistema di rilevazione delle intossicazioni acute da antiparassitari proposto dall'ISS: flusso dell'informazione

zione a un unico prodotto, il Dormex, un fitoregolatore contenente come principio attivo il 50% di idrogeno cianammide. Contestualmente, il CAV di Milano ha segnalato altri 9 casi messi in relazione a esposizioni allo stesso prodotto, occorsi in varie aree del Sud Italia, con l'esclusione di un caso proveniente dall'Emilia-Romagna.

Le osservazioni, nel loro insieme, sono immediatamente risultate inattese sia in considerazione della casistica presa in esame dal CAV di Milano nei cinque anni precedenti allo studio, che dell'esperienza sino a quel periodo effettuata dagli operatori dei SPS di Ragusa. Il Dormex è risultato, peraltro, commercializzato in Italia solamente a partire dal 2000 ed è l'unico prodotto disponibile sul mercato a base di idrogeno cianammide.

Il gruppo di lavoro costituito dai centri che collaborano al progetto pilota ha, quindi, deciso di procedere a una tempestiva disamina degli incidenti osservati e a una valutazione delle informazioni disponibili sul prodotto associato a tali incidenti.

I 23 casi messi in relazione a esposizioni a Dormex sono tutti risultati di origine professionale e verificatisi nel corso di operazioni agricole, con l'esclusione di uno, conseguente all'ingestione accidentale del prodotto. I sintomi e le lesioni più frequentemente riportati sono stati manifestazioni di tipo dermatologico quali rash cutaneo e macule (n. 11), eritema e iperemia (n. 9), pruriti (n. 2), lesioni da caustico alle mani (n. 2). Due lavoratori hanno riportato irritazione oculare. In totale, 14 casi hanno riportato effetti di tipo sistemico, quali tachicardia (n. 4), debolezza (n. 4), palpitazioni (n. 3), cefalea (n. 3), vertigini (n. 4), nausea e vomito (n. 3), dispnea (n. 3), ipotensione (n. 1). La gravità dei casi è stata valutata nel seguente modo: 13 casi sono stati giudicati lievi (effetti minimi per la salute, risolti in tempi rapidi); 9 sono risultati di moderata entità (effetti sulla salute più pronunciati e persistenti rispetto ai casi giudicati lievi, ma non in grado di met-

tere a repentaglio la sopravvivenza del paziente). Il caso verificatosi a seguito di ingestione accidentale del prodotto, conservato in una bottiglia di plastica nel frigorifero, è stato classificato come di elevata gravità, avendo sviluppato shock, coma, miosi e necrosi epatica.

CARATTERISTICHE TOSSICOLOGICHE DELL'IDROGENO CIANAMMIDE, CLASSIFICAZIONE ED ETICHETTATURA

I sintomi rilevati nei pazienti sono risultati coerenti con le caratteristiche tossicologiche dell'idrogeno cianammide, il principio attivo contenuto nel Dormex. I dati presenti in letteratura indicano che questo agente è in grado di provocare gravi irritazioni e ulcerazioni degli occhi, della pelle e del sistema respiratorio (4). L'idrogeno cianammide è, inoltre, un inibitore dell'enzima aldeide deidrogenasi ed è in grado, pertanto, di provocare la sindrome da accumulo di acetaldeide in concomitanza a esposizioni ad alcol (vomito, iperattività parasimpatica, dispnea, ipotensione, tachicardia e stato confusionale) (4).

L'Unione Europea classifica l'idrogeno cianammide come "tossico" per ingestione, "nocivo" a contatto con la pelle, "irritante" per gli occhi e per la pelle e "sensibilizzante per via cutanea".

In Italia, il prodotto Dormex è stato classificato come "nocivo" per ingestione e contatto, in considerazione dei dati di tossicità acuta presentati dalla ditta produttrice. Le altre indicazioni di pericolosità presenti in etichetta riguardano l'irritazione per gli occhi e per la pelle, il rischio di gravi lesioni oculari e il potenziale sensibilizzante, sempre estrapolati dagli studi sperimentali eseguiti sul formulato al 50%.

Negli Stati Uniti, dove lo stesso prodotto è commercializzato da oltre 20 anni e i casi di intossicazione rilevati a partire dal 1981 sono risultati solamente 5 (5), il prodotto è stato allocato nella categoria di tossicità acuta più elevata (*danger*).

Le etichette adottate negli Stati Uniti e in Italia per lo stesso prodotto risultano differire, oltre che per il simbolo di pericolosità riferito alla classificazione, anche per una serie di altri elementi informativi. Tra le più rilevanti differenze è stato osservato che l'etichetta italiana, a confronto di quanto riportato sull'etichetta adottata negli Stati Uniti, non specifica che il prodotto può provocare la morte se ingerito o assorbito attraverso la pelle e che lo stesso prodotto è corrosivo per la pelle. Per quanto riguarda la prevenzione degli effetti, l'etichetta italiana invita l'utilizzatore a proteggersi il viso e gli occhi e a usare indumenti "adatti", mentre negli Stati Uniti vengono fornite indicazioni puntuali sul tipo di mezzi protettivi da utilizzare. Viene, inoltre, segnalato che nelle informazioni di pronto soccorso, l'etichetta italiana dà indicazione per l'induzione del vomito in caso di ingestione del prodotto, mentre negli Stati Uniti viene data l'indicazione contraria.

RICADUTE DELLE OSSERVAZIONI EFFETTUATE E COMMENTI

L'insieme dei dati raccolti e delle osservazioni effettuate è stato sottoposto all'attenzione del Ministero della Salute, il quale, visto il parere espresso dalla Commissione Consultiva Preparati Fitosanitari, ha disposto, in via cautelativa, la sospensione dell'autorizzazione del Dormex, in attesa di un riesame dei dati forniti dall'azienda produttrice (GU n. 46 del 23.2.2002).

L'esperienza effettuata, seppur estremamente parziale, evidenzia l'utilità di un sistema di sorveglianza che permetta di rilevare in modo tempestivo problemi sanitari emergenti, conseguenti esposizioni ad antiparassitari specifici.

Il confronto con le osservazioni effettuate in altri Paesi, e in particolare negli Stati Uniti, dove da tempo risultano attivi sia a livello statale che federale diversi sistemi di sorveglianza delle intossicazioni acute da antiparassitari, risulta di

particolare interesse per valutare l'efficacia delle misure di controllo adottate, con particolare riferimento alla classificazione ed etichettatura dei prodotti presi in esame.

Nel corso del 2002, il gruppo di lavoro prevede di estendere la rilevazione delle intossicazioni acute da antiparassitari in altre aree selezionate in base al numero di casi riferiti al CAV di Milano. La valutazione in diversi contesti delle procedure adottate nella fase pilota del progetto assolverà al compito di definire meglio il sistema di sorveglianza che si prevede di attivare a livello regionale e nazionale.

Riferimenti bibliografici

1. Intossicazioni acute da antiparassitari in Italia: stato delle conoscenze e prospettive di indagine. A cura di Laura Settmi. *Ann Ist Super Sanità* 2001; 37(2): 125-85.
2. Settmi L, Davanzo F, Miceli G, et al. *Ann Ist Super Sanità* 2001; 37(2): 181-5.
3. Miceli G, Ravalli P, Settmi L, et al. *Ann Ist Super Sanità* 2001; 37(2): 141-6.
4. Hathaway GJ, Proctor NH, Hughes JP. Proctor and Hughes' chemical hazards in the workplace. 4th ed. New York: Van Nostrand Reinhold; 1996.
5. CDC. *MMWR* 2001; 50(39): 845-7.

Sorveglianze nazionali

IL MORBILLO IN ITALIA È IN AUMENTO

Marta Luisa Ciofi Degli Atti e Stefania Salmaso
per il Gruppo di coordinamento SPES*

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS

In Italia il vaccino antimorbillo è stato immesso sul mercato nel 1976 ed è raccomandato dal Ministero della Salute fin dal 1979. Negli anni '60, immediatamente precedenti all'introduzione della vaccinazione,

(*) Gruppo di coordinamento SPES: Raffaele Arigliani, Antonino Bella, Vincenzo Calia, Patrizia Carbonari, Stefano Del Toso, Milena Lo Giudice, Vitalia Murgia, Silvana Parrocchini, Alberto Eugenio Tozzi e Giovanni Vitali Rossi

venivano notificati circa 74 000 casi per anno, corrispondenti a un'incidenza di circa 150 casi/100 000 abitanti. Dall'introduzione della vaccinazione il numero di casi notificati è progressivamente diminuito, con un'incidenza media di 81 casi/100 000 negli anni '80 e di 41 casi/100 000 negli anni '90.

L'ultimo anno epidemico è stato il 1997, con circa 41 000 notifiche, il 95% delle quali nella fascia di età compresa tra 0 e 14 anni. In particolare, nel 1997 l'incidenza stimata in questa fascia di età è stata di 473 casi/100 000 abitanti.

Nel 1998 le notifiche sono bruscamente diminuite a 4 000 e da allora sono andate ulteriormente diminuendo.

Nel 2000, l'incidenza stimata nei bambini fino a 14 anni di età è stata di 15 casi/100 000; è stato quindi raggiunto sia il minimo storico del numero di notifiche annuali, sia la durata massima del periodo interepidemico, che in precedenza non aveva mai superato i 3 anni.

Sebbene la notifica sia obbligatoria, è noto che i casi di morbillo spesso non vengono segnalati, e che la sottotifica è maggiore al Sud rispetto al Nord del Paese. Per effetto di questo fenomeno, dalle notifiche obbligatorie emerge che il morbillo è paradossalmente meno

frequente al Sud, dove la copertura vaccinale è più bassa, che non al Nord, dove le coperture vaccinali sono più elevate (1).

Per monitorare in modo accurato e tempestivo l'andamento del morbillo e di altre malattie prevenibili da vaccino, nel gennaio 2000 è stata attivata la rete SPES, un sistema di sorveglianza sentinella basato sui pediatri di libera scelta (2).

I pediatri partecipanti segnalano i casi su base mensile e, come nel sistema di notifica obbligatorio, la definizione di caso è esclusivamente clinica. La popolazione oggetto della sorveglianza include i bambini tra 0 e 14 anni, assistiti dai pediatri partecipanti a SPES (Sorveglianza Pediatri Sentinella); nel 2000 tale popolazione in sorveglianza corrispondeva al 4% circa della popolazione nazionale della stessa fascia di età. I risultati vengono pubblicati mensilmente sul sito web: www.spes.iss.it

Dai dati SPES emerge che, se nel 2000 l'incidenza mensile del morbillo non ha mai superato i 15 casi/100 000, nel 2001 si è ulteriormente abbassata e non ha mai superato i 5 casi/100 000. Nei primi due mesi del 2002, tuttavia, l'incidenza è aumentata rapidamente, superando a febbraio i 20 casi/100 000 (Figura 1). Sia a gennaio

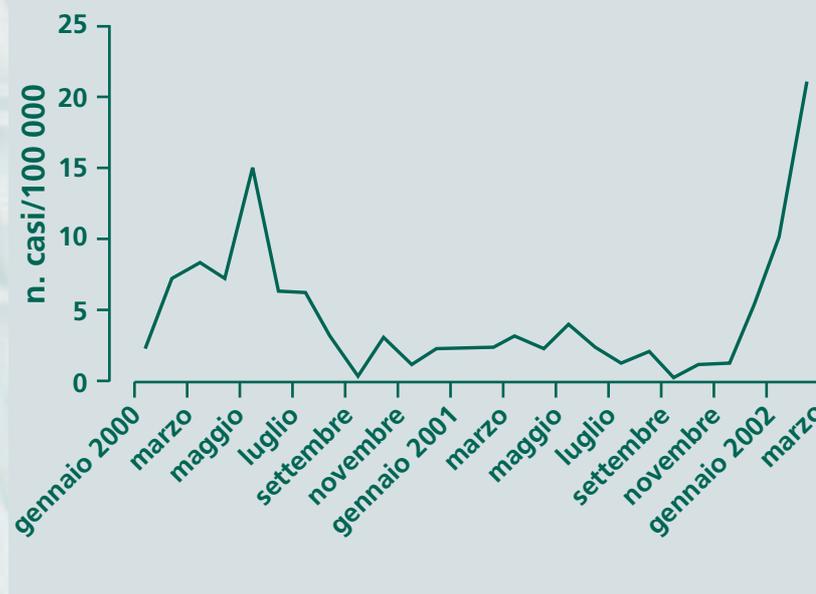


Figura 1 - Incidenza mensile del morbillo nella fascia d'età 0-14 anni (SPES, gennaio 2000-febbraio 2002)

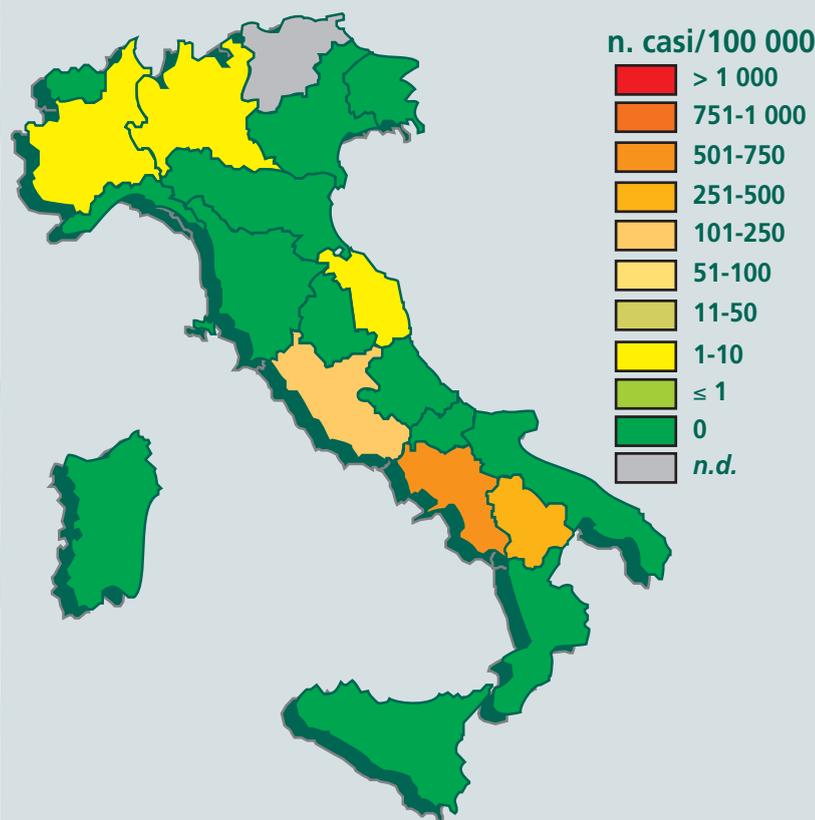


Figura 2 - Incidenza del morbillo (n. casi/100 000) per regione nella fascia d'età 0-14 anni (SPES febbraio 2002)

che a febbraio 2002 le regioni più colpite sono state il Lazio e la Campania; in quest'ultima regione è stata osservata a febbraio un'incidenza di 123 casi/100 000 (Figura 2). La maggioranza dei casi si è verificata in bambini tra i 5 e i 9 anni di età.

Nonostante la copertura vaccinale per il morbillo sia andata progressivamente aumentando, nel 2000 la percentuale di bambini vaccinati entro i 24 mesi era ancora inferiore all'80% e in molte regioni del Sud non raggiungeva il 60% (3).

Questi valori di copertura hanno lasciato una gran parte di bambini suscettibili all'infezione, che costituisce il potenziale per il verificarsi di una nuova epidemia. Per contrastare questo pericolo è assolutamente necessario attuare un programma interregionale che garantisca in tutta Italia sia un aumento delle coperture vaccinali dei nuovi nati che un recupero dei

bambini più grandi non vaccinati in precedenza, in accordo con le raccomandazioni emanate nel 1999 (4).

Secondo quanto previsto sia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che dal Piano Sanitario Nazionale, queste raccomandazioni prevedono per i nuovi nati il raggiungimento di coperture vaccinali pari o superiori al 95% entro i due anni di età.

Per il recupero dei bambini più grandi non vaccinati in precedenza e l'offerta di un'eventuale seconda dose sono invece previste strategie differenti a seconda del livello di copertura vaccinale raggiunto entro i 2 anni. In particolare, vengono distinte le aree a copertura vaccinale inferiore all'80% da quelle che invece hanno superato questo livello. Nelle prime, viene sottolineata la necessità di vaccinare i bambini i più grandi ancora suscettibili, attraverso due possibili linee di intervento:

- utilizzare tutte le occasioni di contatto con i servizi vaccinali per verificare lo stato vaccinale dei bambini e ragazzi fino a 18 anni di età e offrire la vaccinazione a tutti coloro che non sono stati già vaccinati ed hanno un'anamnesi negativa per morbillo, oppure
- organizzare delle campagne speciali in cui nell'arco di un breve periodo di tempo (ad esempio, alcune settimane) la vaccinazione viene offerta attivamente a tutti i bambini di età superiore ai 2 anni che non risultano essere stati vaccinati.

Nelle regioni in cui la copertura vaccinale entro i 2 anni ha raggiunto l'80% e la percentuale di suscettibili oltre i 2 anni è inferiore al 10%, è invece raccomandata l'introduzione di una seconda dose all'età di 5-6 anni o a 11-12 anni.

Con l'aumentare della copertura vaccinale e il diminuire dell'incidenza diventa, inoltre, sempre più importante la sorveglianza della malattia. Anche un singolo caso infatti costituisce un'occasione per verificare lo stato vaccinale dei contatti (ad esempio, i familiari o i compagni di scuola) e per vaccinare chi è ancora suscettibile.

Riferimenti bibliografici

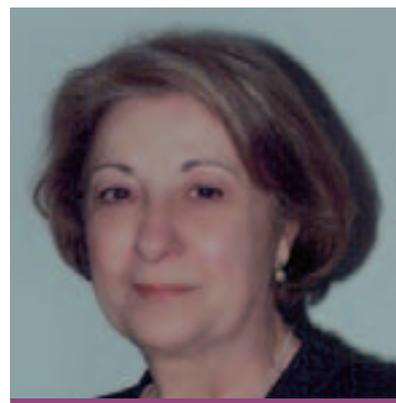
1. Salmaso S, Gabutti G, Rota MC, et al. Bulletin of the World Health Organization 2000; 78 (8): 950-5.
2. Ciofi degli Atti ML per il Gruppo di coordinamento SPES. Not Ist Super Sanità 2001; 14(5) - Insetto BEN: iii-iv.
3. www.sanita.it/malinf/CertVacc/cop_vacc/cop_vacc.htm
4. Ministero della Sanità. Circolare n. 12 del 13 luglio 1999 "Controllo ed eliminazione di morbillo, rosolia e parotite attraverso la vaccinazione".

**Donato Greco,
Nancy Binkin, Paolo D'Argenio,
Paola De Castro, Carla Faralli**

Comitato editoriale BEN

Full English version is available at:
www.ben.iss.it
e-Mail: ben@iss.it

L'adeguamento della Farmacopea alla realtà attuale



Anna Farina

Con il 1° gennaio 2002 è entrata in vigore, nei Paesi dell'Unione Europea (UE), la quarta edizione della Farmacopea Europea. Entro i primi mesi di questo stesso anno i testi europei saranno affiancati da quelli italiani che costituiranno la XI edizione della Farmacopea Ufficiale (FU). La Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana sarà pertanto costituita dai testi della XI edizione della FU nonché dai testi della quarta edizione della Farmacopea Europea e successivi Supplementi, recepiti direttamente in lingua inglese e francese, con appropriati decreti ministeriali.

Dal contenuto dei due volumi emerge chiaramente lo sforzo, in atto, delle autorità europee e nazionali per rendere la Farmacopea uno strumento di lavoro sempre più adeguato alle esigenze dei tempi, specie in relazione alle disposizioni comunitarie in materia di medicinali.

Si intendono qui sottolineare alcuni degli elementi più significativi che evidenziano tale sforzo e che conferiscono alla Farmacopea stessa anche un carattere di innovatività.

I tempi di pubblicazione e di entrata in vigore della Farmacopea Europea hanno avuto, fino al 2001, ritmi annuali, non consoni al rapido sviluppo della regolamentazione europea sui prodotti medicinali.

Nel tentativo di ovviare a tale disagio e ritenendo che l'applicazione della così detta "procedura di implementazione rapida" non sia

da considerare un approccio sistematico, i Supplementi alla quarta edizione della Far-

macopea Europea saranno pubblicati, ed entreranno in vigore, con cadenza quadrimestrale. Questa innovazione conferisce alla Farmacopea parte di quella caratteristica di dinamicità propria del settore dei medicinali. In questo contesto la scelta fatta, ormai da qualche anno, dalle autorità italiane di non tradurre i testi europei, ma di riceverli direttamente in lin-

gua inglese e francese, si è rivelata una scelta non solo apprezzata dagli utenti, ma tale da non frapporre dilazioni per l'entrata in vigore, a livello nazionale, degli stessi testi europei.

Un esempio particolarmente significativo per evidenziare l'adeguamento della Farmacopea ai tempi, è

stato l'adozione della monografia generale *Prodotti aventi il rischio di trasmettere gli agenti delle encefalopatie spongiformi animali*. Questa monografia si applica ai prodotti che si ottengono da tessuti o secrezioni che derivano da tutti i ruminanti, in particolare a materiali di origine bovina; può essere necessario applicarla anche ai materiali che derivano dalle pecore, dalle capre e da altre specie note per essere suscettibili alle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE), a eccezione di quegli animali che sono suscettibili alla TSE solo per via sperimentale. La sezione *Produzione* della monografia, facendo riferimento a un capitolo generale, impone il rispetto di quanto previsto nella linea guida dell'UE relativa alla minimizzazione del rischio di trasmissione delle encefalopatie spongiformi animali. In questo caso è rilevante l'innovatività connessa al fatto che, tramite la Farmacopea, una disposizione in atto nei Paesi dell'UE è stata

estesa anche a quei Paesi che non ne sono membri, ma che sono firmatari della Convenzione per la Farmacopea Europea.

La Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana sarà costituita dalla Farmacopea Europea e dalla Farmacopea Ufficiale

I Supplementi alla quarta edizione della Farmacopea Europea saranno pubblicati con cadenza quadrimestrale

Anna Farina

Segreteria Tecnica della Farmacopea Ufficiale, ISS

Anche la nuova monografia *Sostanze per uso farmaceutico* dà supporto alla stessa innovazione. Questa monografia, per definizione, si applica a tutti quei prodotti usati come sostanze attive o eccipienti per la produzione di prodotti medicinali per uso umano o veterinario descritti da singole monografie presenti nella Farmacopea. Le autorità di registrazione possono però richiedere che le stesse specifiche della monografia generale vengano applicate anche alle sostanze non descritte nella Farmacopea, sostanze che, per ciò che concerne gli eccipienti, sono alquanto numerose. Questo vale evidentemente sia per le autorità dei Paesi dell'UE che per quelle dei Paesi firmatari della Convenzione per la Farmacopea Europea.

Le procedure comunitarie per la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale prevedono, per le specifiche di qualità delle materie prime, il riferimento a monografie della Farmacopea Europea o, in mancanza di queste, alle eventuali

monografie delle Farmacopee Nazionali degli Stati Membri. Il riferimento alle monografie delle Farmacopee Nazionali è "ambiguo"

nei casi in cui la monografia di una data materia prima sia presente in più di una Farmacopea Nazionale e le specifiche di qualità descritte in tali monografie siano tra loro diverse. A tale inconveniente ha messo riparo la Commissione della Farmacopea Europea con il programma di "adattamento delle monografie nazionali" iniziato nel 1992. Il programma, basato sull'armonizzazione delle monografie nazionali riferite alla stessa materia prima,

ma con specifiche diverse, dà luogo alla definizione di un testo unico europeo per la sostanza in questione. Con l'attuazione di questo programma, la quarta edizione della Farmacopea Europea include:

- le monografie di tutte le materie prime in precedenza soggette a tre o più singole monografie nazionali;
- più dell'85% delle monografie delle materie prime in precedenza soggette a due singole monografie nazionali.

È stato così risolto un problema di adeguamento delle Farmacopee alle esigenze dell'UE, problema però che rimane ancora aperto, come vedremo, per quanto riguarda le monografie delle forme farmaceutiche finite.

Anche la XI edizione della FU è stata, per quanto possibile, adeguata al ruolo che almeno nei Paesi dell'UE hanno oggi le Farmaco-

pee Nazionali. Queste, con le loro monografie relative a preparazioni farmaceutiche specifiche, costituiscono uno strumento complementare della Farmacopea Europea per:

- l'industria interessata alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali mediante la "procedura che utilizza riferimenti bibliografici" anche per la qualità;
- le farmacie ospedaliere e pubbliche, nell'esecuzione della loro attività preparatoria che la Direttiva comunitaria 65/65 definisce chiaramente essere quella relativa alla "formula magistrale" (medicinale preparato in farmacia in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente) e quella relativa alla "formula officinale" (medicinale preparato in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinato a essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia).

I testi del Formulario Nazionale italiano (FN) sono stati così inseriti nella XI edizione della FU, rivisti nel titolo e nel formato, mentre le specifiche, per la maggior parte dei casi, sono rimaste quelle originali.

I motivi di questo approccio derivano da più di un'esigenza. I titoli delle monografie di preparazioni farmaceutiche specifiche devono oggi far riferimento, per quanto riguarda la forma farmaceutica, ai "termini standard" adottati dalla Farmacopea Europea. Ciò comporta per esempio, che il titolo originale della monografia *Antiacida composta* sia oggi con *Alluminio ossido idrato e magnesio trisilicato polvere per sospensione orale*.

Le monografie delle Farmacopee Nazionali sono strumenti complementari della Farmacopea Europea

I testi del Formulario Nazionale sono stati inseriti nella XI edizione della Farmacopea Ufficiale



Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XI edizione

Accordi con le autorità di registrazione permetteranno, comunque, almeno per qualche anno ancora, l'uso di titoli legati alla tradizione.

L'inserimento dei testi del FN nella XI edizione della FU ha richiesto l'adeguamento del formato di tali testi a quello in uso nella Farmacopea; ciò ha comportato anche l'eliminazione di alcune sezioni non pertinenti con la qualità come per esempio, le sezioni *Categoria terapeutica* e *Posologia*.

Le specifiche della quasi totalità delle monografie del FN non sono state volutamente riviste alla luce di quanto precedentemente discusso in relazione alle monografie nazionali di preparazioni farmaceutiche specifiche presenti nella Farmacopea Nazionale di più di un Paese dell'UE. Una revisione unilaterale di tali monografie avrebbe oggi poco senso; infatti solo l'attuazione, tra le Farmacopee interessate, di un processo di armonizzazione di tali testi condurrà alla definizione di un'unica norma accettata da tutti i Paesi dell'UE. Questa situazione è stata discussa, su proposta della delegazione italiana, durante una recente riunione dei Segretariati delle Farmacopee Nazionali dei Paesi aderenti alla Convenzione di una Farmacopea Europea.

Un altro segnale di adeguamento ai tempi della FU emerge dal nuovo testo relativo alle *Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia*, testo completamente revisionato rispetto a quello del FN. I criteri utilizzati per la definizione di queste nuove norme derivano dal fatto che og-



gi è necessario che l'attività preparatoria in farmacia avvenga nel rispetto di un Sistema di Assicurazione di Qualità e sia rivolta, come indicato nelle linee guida europee, alle esigenze di specifiche e precise necessità di singoli pazienti e non alla "duplicazione" di medicinali reperibili in commercio (in quanto autorizzati).

I così detti "multipli" previsti nelle precedenti norme del FN sono stati aboliti a seguito dell'introduzione del concetto di "scala ridotta" ovvero del numero di preparati eseguibili dal farmacista.

Per questi preparati è necessario:

- eseguire controlli sperimentali sia sul prodotto finito che sulle materie prime;
- stabilire il periodo di validità e le condizioni di conservazione;
- effettuare, se del caso, il saggio di dissoluzione *in vitro* per una "valutazione" della bioequivalenza nei confronti dei prodotti industriali.

Inoltre, la stessa entità numerica dei preparati su scala ridotta, la cui composizione li faccia rientrare tra quelli "vendibili" su presentazione di ricetta medica, deve essere documentata sulla base delle singole ricette mediche presentate dai pazienti.

Infine, per i preparati obbligatoriamente sterili le norme prevedono specifiche procedure e ambienti dedicati che implicano, in pratica, il riferimento alle Buone Pratiche di Produzione (GMP) industriale.

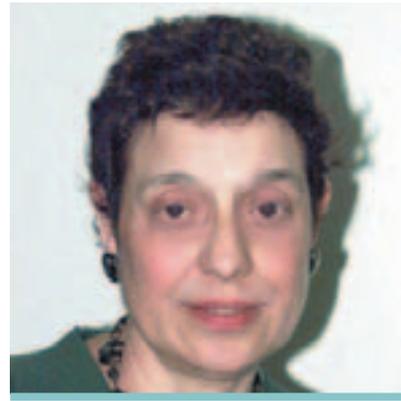
Le Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia rappresentano un nuovo segnale di adeguamento ai tempi

In brief

The adaptation of the Pharmacopoeia to the present reality

The rules governing medicinal products in the European Union are characterized by a fast dynamical evolution; in such scenario the European Pharmacopoeia and the National Pharmacopoeias of the Member States have to rapidly move in the revision of existing monographs as well as in the implementation of new ones. The Fourth Edition of the European Pharmacopoeia, effective from January 1, 2002 and the XI edition of the Italian Pharmacopoeia, effective in a couple of months, do show clear signals of their adaptation to the new circumstances. Some of such signals are underlined and discussed.

Risonanza Magnetica nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti a rischio genetico



Franca Podo

Il 22 marzo scorso, presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), si è tenuto un Workshop sui progressi della Risonanza Magnetica (RM) nella diagnosi del carcinoma mammario ("Advances of Magnetic Resonance in the Diagnosis of Breast Cancer"), seguito da un Simposio sul ruolo della RM nella diagnosi precoce di tumori del seno in soggetti ad alto rischio genetico ("Role of MRI in the Early Diagnosis of Breast Tumours in Subjects at High Genetic Risk"). I due convegni sono stati organizzati congiuntamente dall'ISS e dall'Istituto Tumori Regina Elena di Roma, sotto gli auspici della Società Italiana di Cancerologia e della Società Italiana di Radiologia Medica (Sezioni di Senologia e di Risonanza Magnetica).

Questi argomenti sono oggi di grande attualità, soprattutto per quanto concerne la possibile applicazione della RM, unitamente alle metodiche radiologiche convenzionali, alla sorveglianza su base diagnostica delle donne a rischio genetico di carcinoma mammario (CM), in associazione ad altre strategie di riduzione del rischio (programmi di informazione e counseling, dieta, stile di vita, partecipazione a trial di chemioprevenzione) e come possibile alternativa alla mastectomia preventiva.

Studi recenti hanno dimostrato che, sebbene a carattere prevalentemente sporadico, il CM presenta una notevole componente di trasmissione genetica multifattoriale. Secondo le stime odierne, circa il 5-10% dei casi di CM è riferibile a forme ereditarie, di tipo autosomico

dominante. Su questa base si calcola, ad esempio, che in Italia oltre 2 000 nuovi casi di CM per anno possano essere associati a predisposizione genetica specifica. Si valuta, inoltre, che per i soggetti con predisposizione genetica, il rischio cumulativo di sviluppare un carcinoma mammario nell'arco della vita sia di circa dieci volte superiore a quello della popolazione femminile in generale. Oltre alla trasmissione verticale e all'aggregazione di casi nello stesso nucleo familiare, il CM ereditario si può manifestare precocemente (anche prima dei 35 anni), spesso sotto forma di lesioni multiple, con alto rischio (circa 60%) di insorgenza di un secondo tumore nella mammella controlaterale.

Tra i geni responsabili dell'ereditarietà del CM sono stati sinora identificati due geni principali (BRCA1 e BRCA2) le cui mutazioni, nel loro insieme, sono oggi ritenute responsabili della maggioranza dei casi di tumori in età giovanile.

Allo stato attuale, non sono stati ancora predisposti programmi specifici di screening per la sorveglianza di soggetti a rischio genetico di CM (cioè di soggetti portatori accertati di mutazioni genetiche o comunque appartenenti a famiglie ad alta incidenza di tumore della mammella e/o dell'ovaio) per i qua-

li si rende necessaria l'adozione di protocolli di monitoraggio diagnostico sufficientemente sensibili e accurati, che consentano di individuare la neoplasia mammaria a uno stadio più precoce possibile.

Tra gli esami diagnostici oggi a disposizione per l'accertamento e il monitoraggio del CM, la mammografia a raggi X esplica un ruolo prioritario ed è attualmente utilizzata per lo screening della popolazione femminile al di sopra dei 50 anni. A questa tecnica, spesso opportunamente affiancata dall'ecografia, si è recentemente aggiunta una nuova metodica di indagine diagnostico-senologica, l'imaging mediante RM a contrasto dinamico. Tale tecnica sfrutta gli effetti dell'applicazione di un campo magnetico statico e di radiazioni non ionizzanti (nel campo delle radiofrequenze) in condizioni tali da fornire informazioni che riguardano la vascolarizzazione del tessuto ghiandolare mammario, con l'impiego di un mezzo di contrasto paramagnetico. L'imaging mediante RM, già impiegata da alcuni anni per il monitoraggio di patologie mammarie in Centri di ricerca oncologica avanzata sia in Italia che all'estero, non può, al momento, esse-

**Franca Podo¹, Rossella Canese¹, Giuliano D'Agnolo¹,
Pier Giorgio Natali², Marcello Crecco³, Maria Luisa Grandinetti⁴**

¹Laboratorio di Biologia Cellulare, ISS

²Centro Ricerca Sperimentale, Istituto Tumori Regina Elena, Roma

³Servizio di Radiologia e Diagnostica per Immagini,
Istituto Tumori Regina Elena, Roma

⁴Ospedale San Giacomo, Roma

re proposta come strumento di screening e prevenzione per la popolazione femminile in generale, soprattutto per gli alti costi dell'esame e per la sofisticazione della metodica, ancora riservata a pochi Centri ad alta tecnologia radiologica. Tuttavia, grazie all'elevata sensibilità diagnostica anche in soggetti in età giovanile (con seno ad alta densità parenchimale) e all'uso di radiazioni non ionizzanti, la RM della mammella può aggiungere vantaggi particolari rispetto agli esami diagnostici convenzionali, nella sorveglianza di soggetti a rischio genetico di CM, per i quali si rende necessario programmare accurati esami di controllo, ripetuti nel tempo. Per quanto riguarda la stima del rapporto costo/beneficio dell'eventuale introduzione della RM in un programma di sorveglianza specificamente dedicato a soggetti ad alto rischio genetico, oltre alla riduzione della spesa sanitaria derivante da un più efficace piano di prevenzione secondaria di questi soggetti (diagnosi a stadi più precoci della malattia), va considerata la possibile riduzione dei costi dell'esame associata al previsto sviluppo di apparecchiature RM dedicate.

A partire dal 2000, l'ISS ha attivato un Progetto di ricerca nazionale di tipo multicentrico sulla "Valutazione comparativa di tecniche di mammografia a RM e di imaging convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico" (coordinato da F. Podo, presso il Laboratorio di Biologia Cellulare). Al progetto partecipano al momento, oltre all'ISS e all'Istituto Tumori Regina Elena, cinque Istituti italiani per la ricerca sul cancro (Istituto Nazionale Tumori, Milano; Centro di Riferimento Oncologico, Aviano; Istituto per lo Studio e la Cura del Cancro, Genova;

Istituto per la Ricerca sul Cancro/Ospedale Mauriziano, Candiollo, Torino; Istituto Tumori G. Pascale, Napoli) e sei Istituti universitari o Policlinici ad alta specializzazione nel settore senologico (Modena, Padova, Udine, Pisa, Napoli e Chieti). Obiettivo principale del Progetto è

Risonanza Magnetica e imaging convenzionale a confronto nella sorveglianza di soggetti a rischio

quello di vagliare e utilizzare i vantaggi offerti dall'impiego delle nuove tecniche RM su questa categoria di soggetti a rischio, in un *iter* diagnostico integrato che comprenda l'esecuzione, programmata nel tempo, sia di esami convenzionali (mammografia a raggi X ed ecografia) che di esami RM della mammella.

Nella giornata del 22 marzo, il Workshop della mattina è stato dedicato alla presentazione di una serie di relazioni (da parte di esperti italiani e stranieri) sulle problematiche generali della sorveglianza e prevenzione del tumore mammario e sugli odierni progressi tecnologici della RM della mammella con mezzo di contrasto. Nel Simposio del pomeriggio sono stati riportati e discussi i risultati dei principali trial attualmente in corso in Europa (Italia, Germania, Olanda, Regno Unito) sulla valutazione della RM nel-

la diagnosi precoce di carcinomi mammari in soggetti a rischio genetico. I risultati sinora ottenuti da questi trial concordano nel dimostrare la grande utilità di affiancare la RM alle metodologie convenzionali in programmi di screening specificamente rivolti a questa categoria di persone. In particolare, gli esami diagnostici sinora effettuati nell'ambito del trial multicentrico coordinato dall'ISS su 105 donne portatrici di mutazione BRCA1 o BRCA2 (o aventi probabilità 1:2 di essere portatrici di mutazione di tipo deleterio), hanno consentito di identificare otto casi di CM, sette dei quali (quattro invasivi, tre *in situ*) erano rivelati mediante RM, ma non mediante mammografia ed ecografia. Tre di questi casi si riferivano a donne in età pre-menopausale (una di 35, due di 41 anni) e cinque casi a donne di età compresa tra 53 e 69 anni. Sulla base di questi risultati, è stato sottolineato l'interesse di estendere l'arruolamento del trial italiano a soggetti ad alto rischio genetico individuato sulla base della familiarità, anche in assenza di test genetico specifico. Il Progetto è aperto alla partecipazione di Istituti radiologici con pluriennale esperienza nel campo della RM senologica, che operino in maniera integrata con Centri di riferimento oncologico e di counseling genetico.

In brief

Magnetic Resonance in the early diagnosis of breast carcinoma

The role of contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the diagnosis of breast carcinoma and the possible application of this new technology to a screening programme specifically addressed to subjects at high genetic risk of becoming affected by this neoplasia, have been discussed on March 22, 2002 at the Istituto Superiore di Sanità (ISS), in two meetings jointly organized by the ISS and the Regina Elena Institute for Cancer Research (Rome). In particular, a Workshop was devoted to reports on technological progress and clinical indications of contrast-enhanced MRI methods, and a Symposium was devoted to the analysis of the results so far obtained by the major trials carried out in this area of research in Germany, The Netherlands, United Kingdom and Italy. The results of these trials indicated that MRI is a very useful tool to screen women at high genetic risk of mammary carcinoma, both in pre- and post-menopausal age, with a rather low probability of false positives. The Proceedings of the two events will be published in a dedicated issue of the *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*.

A cura di Paola De Castro, Servizio per le Attività Editoriali, ISS

L'obiettivo di questa rubrica è quello di annunciare tutte le pubblicazioni edite direttamente da questo Istituto, in particolare la rivista trimestrale *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* e le diverse serie di rapporti tecnici: *Rapporti ISTISAN*, *ISTISAN Congressi*, *Strumenti di riferimento*. L'unica pubblicazione in vendita è la rivista ufficiale *Annali*; tutte le altre sono fuori commercio e sono stampate in numero limitato di copie, inviate, a titolo gratuito, agli organi del Servizio Sanitario Nazionale, agli ospedali, alle università e altre strutture pubbliche che ne possano assicurare la più ampia consultazione. Per garantire la massima diffusione dei nostri prodotti editoriali, tutte le pubblicazioni edite da questo Istituto, a partire dal 2001, sono state rese accessibili online in full-text da: www.iss.it/pubblicazioni. Dal 2002, abbiamo deciso di rendere disponibili online tutte le pubblicazioni, subito dopo la chiusura dei fascicoli in redazione, prima ancora della loro effettiva pubblicazione a stampa. Maggiori informazioni sui contenuti di ciascuna serie sono disponibili sul sito dell'Istituto. Per specifiche richieste, eventualmente anche di scambio con altre pubblicazioni di interesse per l'Istituto, scrivere a: pubblicazioni@iss.it

Annali

Annali dell'Istituto Superiore di Sanità Vol. 38, n. 1 (2002)

I nuovi principi di buona pratica di laboratorio. Priorità, problemi, prospettive A cura di Sergio Caroli (in stampa)

I contributi raccolti in questo fascicolo monografico offrono una panoramica articolata sugli aspetti e le implicazioni più rilevanti dei nuovi principi di buona pratica di laboratorio (BPL). Questi principi sono stati inizialmente concepiti alla fine degli anni '70. La loro finalità dichiarata in quel primo periodo di sviluppo consisteva nella prevenzione delle frodi relativamente all'esecuzione di studi non clinici sulla sicurezza delle sostanze chimiche per l'uomo e per l'ambiente e, di conseguenza, nella dimostrazione della credibilità e coerenza dell'informazione sperimentale prodotta dai Centri di saggio che tali studi intraprendono.

La funzione che i principi di BPL sono un insieme internazionalmente accettato di regole intese ad assicurare la qualità dei dati sperimentali si estende attualmente a coprire in linea di principio molte discipline scientifiche. La sola esistenza di questi principi, d'altra parte, non può garantire il mutuo riconoscimento dei dati, come auspicato dalla Decisione del Consiglio dell'OECD [C(81)30Final] del 1981. A questo fine diviene essenziale per rafforzare la fiducia reciproca delle autorità preposte al controllo delle sostanze chimiche che vi sia un elevato livello di armonizzazione delle procedure di verifica del grado di conformità ai principi stessi e, pertanto, delle modalità di conduzione delle ispezioni ai Centri di saggio e di audizione degli studi effettuati presso di essi.

L'affidabilità delle strutture e degli studi in questo contesto si basa necessariamente anche su adeguati criteri di validazione dei metodi sperimentali per garantire che questi siano in pratica idonei agli scopi per i quali vengono impiegati. Se il processo di validazione è attuato in maniera logica e sistematica, i Centri di saggio possono utilizzare più efficientemente le loro risorse e fornire alle autorità di controllo la necessaria dimostrazione che i metodi usati sono appropriati per il tipo di determinazioni previste.

Gli articoli contenuti in questo fascicolo monografico traggono spunto dalle relazioni presentate nel corso del Convegno "Principi di buona pratica di laboratorio - Prio-

rità, problemi, prospettive", tenutosi il 14 e 15 maggio 2001 presso l'Istituto Superiore di Sanità. Essi riflettono i punti di vista e il dibattito che hanno avuto luogo in quella occasione, in particolare per quanto riguarda i più recenti sviluppi dei principi di BPL, le modalità di adozione di questi criteri da parte dei diversi Paesi, le problematiche relative alla validazione di strutture e metodi e le peculiarità dell'applicazione dei principi stessi a specifici settori di attività. La rapida evoluzione che in anni recenti ha caratterizzato questo settore e la necessità di confrontare costruttivamente e, dove possibile, ricordare il punto di vista degli organismi pubblici preposti alla gestione di tale materia e quello dei destinatari delle normative vigenti rende questo numero degli *Annali* un aggiornato strumento di consultazione e di riferimento per i lettori interessati all'argomento.

Va ricordato, infine, che i principi di BPL sono stati rielaborati dall'OECD alla fine del 1997 e adottati dalla Commissione Europea con le due Direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE dell'8 marzo 1999, a loro volta recepite nell'ordinamento nazionale con il DM del 5 agosto 1999. Poiché essi costituiscono un sistema di qualità totale per un'affidabile valutazione del rischio chimico, l'armonizzazione internazionale e comunitaria in quest'ambito riveste un interesse primario per la salvaguardia della salute e dell'ambiente.

Gli articoli contenuti in questo fascicolo monografico fanno di frequente riferimento ad alcuni documenti messi a punto dall'Organisation for Economic Co-operation and Development in materia di buona pratica di laboratorio. Si è ritenuto utile per il lettore riportare in Appendice i tre provvedimenti di maggiore rilevanza in tale contesto: *Decision of the Council concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(81)30(Final)] (Adopted by the Council at its 535th Meeting on 12th May, 1981)*; *Council Decision-Recommendation on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice [C(89)87(Final)] (Adopted by the Council at its 717th Meeting on 2nd October 1989)*; *Council Decision concerning the Adherence of Non-member Countries to the Council Acts related to the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(81)30(Final) and C(89)87(Final)] [C(97)114(Final)] (Adopted by the Council at its 912th Meeting on 26th November, 1997)*.

Rapporti

Rapporti ISTISAN 02/4

Il sistema cardiovascolare fetale: un modello numerico con algoritmi genetici come metodo di identificazione.

Mauro Grigioni, Carla Daniele, Umberto Morbiducci,
Giacomo Di Benedetto, Giuseppe D'Avenio,
Vincenzo Barbaro
2002, 33 p.

Lo sviluppo della cardiocirurgia fetale, che si pone come frontiera ultima nel trattamento delle malformazioni cardiache congenite, non può prescindere dalla dettagliata conoscenza della circolazione sanguigna nel sistema cardiovascolare fetale. Oggetto del presente studio è lo sviluppo e l'identificazione di un modello matematico del sistema cardiovascolare fetale globale, con il fine di individuare relazioni e differenze esistenti nella circolazione sanguigna nella parte superiore e inferiore del corpo. Un ulteriore obiettivo di tale studio è quello di individuare il ruolo dell'istmo aortico che potrebbe configurarsi come un valido aiuto nella valutazione del bilancio dinamico durante l'assistenza meccanica al circolo.

Rapporti

Rapporti ISTISAN 02/5

Personale femminile e carriere delle ricercatrici dell'Istituto Superiore di Sanità.

Primo rapporto.

Marina Torre, Gemma Calamandrei, Maria Orlando
2002, iii, 33 p.

Il rapporto descrive la composizione del personale dell'Istituto Superiore di Sanità con particolare riguardo alle donne, analizzando la loro carriera scientifica e la loro presenza nell'ambito degli organi gestionali. L'analisi è stata condotta considerando, per tutto il personale, differenti fattori quali età, anzianità di servizio, titolo di studio. A parte sono state valutate anche le categorie dei sottoinquadrati e del personale non di ruolo. Ne è risultato che in Istituto il 54% del personale di ruolo è femminile e così suddiviso: 40% nella componente scientifico-tecnica, 14% nella componente amministrativa. Le donne sono mediamente più giovani degli uomini. Tuttavia, quando si esamina la presenza nelle posizioni apicali delle carriere, si verifica un'inversione di proporzioni: mentre il 68% dei ricercatori/tecnologi e il 58% dei primi ricercatori/primi tecnologi sono donne, solo il 34% è dirigente di ricerca/dirigente tecnologo. Per quanto riguarda gli incarichi gestionali sono attribuite alle donne il 47% delle direzioni di reparto, il 25% delle direzioni di laboratorio e il 40% delle direzioni di divisione amministrativa, mentre non è presente alcuna donna né nel Consiglio di amministrazione, né nel Comitato scientifico, né nel Collegio dei revisori.

Rapporti

Rapporti ISTISAN 02/6

Azione concertata italiana per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV).

(Responsabile scientifico Barbara Ensoli)

Progress report.

A cura del Centro di coordinamento, organizzazione
e verifica dei progetti per la lotta all'AIDS
2002, 55 p. (in inglese)

Gli obiettivi dell'ICAV sono: 1) preparazione di vettori procariotici per l'espressione degli immunogeni; purificazione delle proteine e sviluppo GLP/GMP per produzione su larga scala; preparazione di vettori eucariotici per l'immunizzazione con geni virali per via parenterale o mucosale; nuovi sistemi per delivery parenterale e mucosale degli immunogeni; studi sull'immunogenicità dei candidati vaccinali nei topi; 2) studi preclinici in scimmie *cynomolgus* di prototipi vaccinali prodotti in condizioni GLP per determinarne tossicità, immunogenicità ed efficacia dopo challenge virale, e analisi dei correlati di protezione; studi clinici in pazienti affetti da HIV a differenti stadi della malattia con la finalità di caratterizzare la risposta immune agli antigeni virali; 3) trial clinici preventivi e terapeutici di fase II/III con il vaccino basato sul Tat, per verificarne la sicurezza e immunogenicità; identificazione di coorti per le fasi II/III in Italia e nei Paesi africani; analisi della risposta immune al Tat e correlazione con lo stadio della malattia; valutazione della conservazione della sequenza degli antigeni vaccinali, incluso Tat, in isolati primari provenienti da differenti aree geografiche; 4) vaccinazione anti-Tat e -Rev nel modello felino di gatto infettato con FIV.

Rapporti

Rapporti ISTISAN 02/7

Un software per lo studio delle caratteristiche meccaniche delle protesi vascolari.

Carla Daniele, Mauro Grigioni,
Giuseppe D'Avenio, Vincenzo Barbaro
2002, 25 p.

Oltre alla classificazione delle protesi vascolari e delle differenti tipologie dei materiali di realizzazione vengono riportati i parametri fondamentali per la caratterizzazione *in vitro* delle proprietà meccaniche di tali dispositivi come definiti nella normativa europea e internazionale di riferimento. L'elasticità radiale (*compliance*) dei vasi protesici è una caratteristica importante per l'esito di un impianto protesico a lungo termine. Partendo dalla definizione di tale parametro si passa all'analisi sia della strumentazione necessaria per eseguire *in vitro* tale misura sia del software di acquisizione ed elaborazione dati realizzato presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica. Tale software permette la caratterizzazione della *compliance* statica e dinamica per piccoli e grandi segnali in un *range* di frequenza fisiologico.

Congressi

ISTISAN Congressi 02/C1

**2nd Workshop.
BioFluMeN Biological Fluid
Mechanics Network.
Istituto Superiore di Sanità.
Rome, 15 April 2002. Abstract book.**

Edited by Mauro Grigioni and Gianni Pedrizzetti
2002, vi, 71 p. (in inglese)

L'incidenza delle malattie del sistema cardiocircolatorio nei Paesi sviluppati rende particolarmente urgente lo sforzo di studiare l'insieme dei fenomeni connessi al funzionamento fisiopatologico del sistema circolatorio, sia relativamente all'aspetto strettamente fluidodinamico, sia riguardo all'interazione fra il sangue e i vari distretti circolatori. Il 2° Workshop BioFluMeN (Biological Fluid Mechanics Network) intende costituire uno spazio di riflessione e confronto aperto a tutti i gruppi nazionali interessati a queste tematiche, continuando l'esperienza del 1° Workshop tenutosi presso l'Istituto Superiore di Sanità nel 2000. Il Workshop è organizzato in due sessioni: la prima riguarda i "Lavori istituzionali ed è presieduta da Mauro Grigioni del Laboratorio di Ingegneria Biomedica dell'Istituto Superiore di Sanità; la seconda sessione, presieduta da Gianni Pedrizzetti del Dipartimento di Ingegneria Civile dell'Università degli Studi di Padova, è dedicata alle "Collaborazioni".

Congressi

ISTISAN Congressi 02/C2

**International Meeting.
Cytokines as natural adjuvants:
perspectives for vaccine development.
Istituto Superiore di Sanità.
Rome, 22-24 April 2002. Abstract book.**

Edited by Maria Ferrantini,
Franca Moretti and Filippo Belardelli
2002, vi, 94 p. (in inglese)

Il Convegno intende dedicare particolare attenzione ai recenti sviluppi della ricerca sull'uso di citochine come adiuvanti naturali per lo sviluppo di vaccini diretti contro malattie infettive e neoplastiche. Le citochine sono i principali mediatori della risposta difensiva contro agenti infettivi e tumori, in quanto regolano le interazioni tra le cellule del sistema immunitario. In particolare, alcune citochine agiscono come ponte tra la risposta immune innata e acquisita, promuovendo lo sviluppo dell'immunità contro patogeni e tumori. I progressi recenti nel campo della regolazione della risposta immune hanno fornito un supporto scientifico al concetto dell'utilizzo di alcune citochine come adiuvanti naturali per la vaccinazione nell'uomo. I principali obiettivi del Convegno sono: a) offrire una rassegna delle più recenti scoperte della ricerca di base e applicata sulla capacità delle citochine di indurre una immunità protettiva; b) discutere le prospettive dell'uso di citochine per lo sviluppo di vaccini efficaci nella prevenzione o il trattamento di malattie infettive e neoplasie umane.

Atti

L'Istituto Superiore di Sanità e la tutela della salute

Roma, 26 marzo e 9 aprile 2001
Atti a cura di Maria Cristina Barbaro e Cecilia Bedetti
2001, 37 p.

All'origine di questa pubblicazione sia la Settimana della cultura scientifica, nata per iniziativa di Antonio Ruberti nel 1991 e giunta alla sua undicesima edizione, sia lo sviluppo del progetto "Le nuove droghe: un'analisi interattiva tra scuola e istituti di ricerca" promosso dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il contributo del Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica. La Settimana della cultura scientifica del 2001 è stata dedicata a "Mille anni di scienza e tecnica in Italia", ripercorrendo sullo sviluppo della ricerca scientifica e delle sue applicazioni pratiche. I temi trattati nel seminario, rivolto a studenti e a professori della scuola secondaria, hanno riguardato il ruolo dell'ISS in rapporto alla scuola (Milena Bandiera), la fondazione e lo sviluppo dell'ISS (Giorgio Bignami), la fisica e la tecnologia nell'ISS (Martino Grandolfo), l'evoluzione biologica delle malattie infettive (Marta Luisa Ciofi degli Atti e Stefania Salmaso). La manifestazione si inserisce in un programma di attività destinato ai giovani e comprendente seminari e visite ai laboratori dell'ISS sotto la "guida" dei ricercatori del settore. Gli insegnanti che desiderino partecipare a tali iniziative possono rivolgersi alla Segreteria per le attività culturali (Mara Bianconi, Tel. 0649903434, fax 0649387073).



1° Annuncio

Congresso

SALUTE E INFORMAZIONE

TRA CERTEZZE E PERSUASIONE

organizzato dal Servizio per le Attività Editoriali

Roma, 20-22 novembre 2002

Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299
00161 Roma



SALUTE &
informazione

OBIETTIVI

Il Congresso intende presentare una rassegna dell'informazione sanitaria per ricercatori, operatori sanitari, studenti e grande pubblico offrendo una panoramica delle strategie di comunicazione e diffusione dell'informazione. Verranno discussi i fondamenti scientifici dell'informazione, le modalità di trasmissione e i rischi di distorsione dei contenuti, mettendo a confronto metodi e risultati. Particolare attenzione verrà data al ruolo dell'informazione sanitaria in Internet.

Sessioni

L'informazione per i ricercatori
L'informazione per gli operatori sanitari
L'informazione per il grande pubblico
Validazione dell'informazione sanitaria in Internet
Scuola ed educazione alla salute

Interverranno rappresentanti di enti pubblici, università, istituzioni di ricerca e organi di informazione.

PRESENTAZIONE DI CONTRIBUTI

Chi volesse presentare un contributo sulle tematiche in discussione dovrà inviare un abstract (400 parole) entro e non oltre il **30 giugno 2002**, alla Segreteria scientifica del Congresso, indicando la sessione pertinente. Non appena possibile ne sarà comunicata l'accettazione.

Comitato scientifico

Silvio Garattini, Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
Graziella Mazzoli, Facoltà di Sociologia, Università degli Studi di Urbino
Raffaele Morelli, Istituto ed Edizioni Riza, Milano
Guglielmo Pepe, La Repubblica, Inserto Salute, Roma
Franco Piccinno, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Segreteria scientifica - Tel. 0649902944-2296

Paola De Castro: paola.decastro@iss.it
Elisabetta Poltronieri: elisabetta.poltronieri@iss.it

REGISTRAZIONE AL CONGRESSO

Le richieste di registrazione vanno notificate alla Segreteria tecnica. Saranno ammessi al massimo 200 partecipanti.

Segreteria tecnica - Tel. 0649902946-2945

Lorenza Scotti: lorenza.scotti@iss.it
Anna Maria Rossi: annamaria.rossi@iss.it

5-12 maggio 2002

SETTIMANA NAZIONALE DELLA SICUREZZA STRADALE

promossa dall'Ispettorato Generale per la Circolazione
e la Sicurezza Stradale del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti

in collaborazione

con i Ministeri dell'Interno, dell'Istruzione, Università e Ricerca,
l'Istituto Superiore di Sanità, l'ANAS e l'ACI

Per la prima volta viene organizzata in Italia una manifestazione di questo tipo, che testimonia un salto di qualità verso la costruzione di una nuova cultura della sicurezza stradale e, di riflesso, delle azioni tese a ridurre l'incidenza e la gravità degli infortuni stradali nel nostro Paese. Questa prima edizione della "Settimana Nazionale della Sicurezza Stradale" coincide peraltro con la presentazione del nuovo Piano Sanitario Nazionale 2002-04 che sottolinea la necessità di perseguire con forza l'obiettivo di un contenimento della mortalità, dei traumi e dell'invalidità conseguenti agli incidenti stradali, rimarcando il ruolo che le Regioni possono svolgere in questa direzione. Ugualmente è in corso di presentazione il documento sulle "Azioni Prioritarie" del Piano Nazionale della Sicurezza Stradale 2001-10, che rileva l'opportunità di rafforzare, su tale versante, l'azione di prevenzione, anche attraverso iniziative di informazione, sensibilizzazione ed educazione.

Nell'ambito della "Settimana" l'Istituto svolgerà una serie di attività che si riferiscono allo stato dei dati e delle ricerche sugli aspetti sanitari della sicurezza stradale, nonché al rapporto che può positivamente determinarsi tra politiche sanitarie e azioni di sicurezza stradale. Il 9 e il 10 maggio presso l'Ospedale Eastman di Roma e la Fondazione Santa Lucia sono previsti due incontri dedicati rispettivamente alla problematica dei traumi odontoiatrici e del maxillo facciale e al problema della riabilitazione dei soggetti traumatizzati in incidenti stradali.

Notiziario

La Redazione del **Notiziario** è a disposizione per accogliere commenti e suggerimenti e rendere questo strumento sempre più utile e rispondente alle reali esigenze dei suoi lettori

Notiziario
dell'Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299
00161 Roma

Tel. 06 4990 3374

Fax 06 4990 2253

e-Mail: notiziario@iss.it
<http://www.iss.it/notiziario>

Nei prossimi numeri

Progetto nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici

L'Istituto Superiore di Sanità nelle citazioni di quotidiani e periodici nazionali