

- la determinazione su 142 campioni di molluschi della presenza di virus dell'HAV per determinarne la presenza sul mercato; nel 12,7 % dei campioni veniva riscontrato presenza di HAV vitale.

- **Stability monitoring of certified reference materials**

Responsabile scientifico

Marina Patriarca (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto ha riguardato il monitoraggio della stabilità del contenuto di calcio (Ca), litio (Li) e magnesio (Mg) in un materiale certificato di riferimento a base di siero umano (BCR CRM 304) prodotto dal Bureau Communautaire de Reference dell'Unione Europea per un periodo complessivo di cinque anni. Le concentrazioni di Ca, Li e Mg sono state determinate in quattro diverse occasioni. In ciascuna occasione, per ogni elemento, i tre campioni da analizzare sono stati estratti in modo casuale dal lotto conservato a -20°C presso l'Institute of Reference Materials and Methods (IRMM). Per la determinazione sono stati utilizzati metodi di riferimento basati sulla spettrometria di assorbimento atomico con atomizzazione in fiamma. La taratura per la grandezza concentrazione è stata ottenuta utilizzando standard primari e la tecnica del bracketing.

Nelle quattro occasioni, è stato sempre utilizzato lo stesso strumento, da parte dello stesso operatore. Le caratteristiche di esattezza dei metodi sono state confermate ogni volta mediante l'analisi di un materiale di riferimento in matrice di siero umano certificato dallo statunitense National Institute of Standards and Technology (SRM 909a, SRM 909b).

L'esame dei risultati ottenuti nelle successive occasioni non ha messo in evidenza scostamenti sistematici dai valori certificati per il Ca, nel 1986, e per il Li e il Mg nel 1992. Questi dati hanno confermato la stabilità del titolo degli analiti nel siero rispettivamente a 14 anni dalla certificazione, per il Ca, e a 8 anni dalla certificazione per il Li e il Mg.

La disponibilità di questi materiali di riferimento certificati garantisce la riferibilità al Sistema internazionale delle misure eseguite in medicina di laboratorio.

- **Stima della prevalenza di tumori nei Paesi europei, Europrevail BIOMED 2**

Responsabile scientifico

Riccardo Capocaccia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Lo studio, si propone di fornire stime di prevalenza, aggiornate al 2000, relativa ai principali tumori nei Paesi europei. In rapporto con lo studio EUROCARE e alla rete di 47 Registri tumori coinvolti nello studio della sopravvivenza, lo studio ha operato una ulteriore raccolta di dati di popolazione e di mortalità per tutti i Paesi europei, acquisendo la banca dati della WHO di Ginevra. Nel corso del 2000 è stata completata l'analisi dei dati di prevalenza osservata nelle aree dei Registri tumori europei. È partito un progetto di pubblicazione dei risultati mediante una serie di articoli, che saranno scritti in collaborazione con ricercatori degli altri Paesi partecipanti al progetto. È iniziato il lavoro di stima della prevalenza e dell'incidenza a livello nazionale nei Paesi europei, a partire dai dati di mortalità e sopravvivenza.

- **Studio comparativo della sopravvivenza per tumore in Europa EUROCARE - BIOMED**

Responsabile scientifico

Riccardo Capocaccia, Arduino Verdecchia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Lo studio, ormai alla terza edizione di finanziamento BIOMED, ha raccolto dati individuali di sopravvivenza da 47 Registri tumori in 17 Paesi europei per circa 3,5 milioni di casi di tumore diagnosticati tra il 1978 e il 1992. La gestione dello studio EUROCARE è condivisa tra l'Istituto Nazionale per lo studio e la Cura dei Tumori a Milano, per responsabilità di conduzione e competenza oncologica, e l'Istituto Superiore di Sanità, come centro di analisi statistica e responsabilità dei dati. Lo studio ha prodotto, per la prima volta in Europa stime di sopravvivenza confrontabili tra aree e Paesi

per casi diagnosticati 1978-1995. Studi *ad hoc* su campione di casi sono stati condotti raccogliendo dettagliati dati sulla diagnosi e sul trattamento in varie aree, tesi a spiegare le differenze di sopravvivenza riscontrate.

È stato pubblicato un aggiornamento della sopravvivenza in Europa per il periodo di diagnosi 1985 - 1989. Sono proseguite le analisi della sopravvivenza per i pazienti di tumore nei Paesi europei diagnosticati nel periodo 1978-1989. Oltre allo studio sistematico della sopravvivenza dei tumori infantili, è stata portata a termine una analisi preliminare delle differenze di sopravvivenza osservate nelle popolazioni degli Stati Uniti rispetto a quelle europee. È stato approfondito lo studio dei determinanti della variabilità della sopravvivenza in Europa per i tumori colorettali e per quelli della mammella. Nel corso del 2000 è stata condotta la raccolta dei dati relativi al periodo di incidenza 1990-1994, con estensione del follow-up al 1999. Al termine di tale operazione, la banca dati EURO CARE contiene informazioni relative a più di 5 milioni di pazienti, provenienti da 22 Paesi europei. Allo scopo di agevolare il controllo, la validazione, e l'analisi di tali informazioni, è stata progettata ed è in corso di sviluppo una nuova base di dati localizzata su un server dedicato e dotata di nuove procedure di gestione e analisi.

- **Studio di vaccini terapeutici per l'infezione cronica da virus dell'epatite B in modelli preclinici**

Responsabile scientifico

Maria Rapicetta (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività del gruppo nell'ambito del progetto della Comunità Europea "Design of therapeutical vaccines against chronic hepatitis B virus (HBV) infection in preclinical models" (Biotechnology programme) è stata focalizzata all'applicazione del modello WHV/Marmota monax per lo studio e la valutazione della risposta protettiva a trattamenti vaccinali con l'utilizzazione di vaccini contenenti varie subunità proteiche e formulazioni includenti differenti metodi di adjuvazione. In particolare sono state valutate formulazioni basate su preparazioni proteiche includenti le proteine Pre-S1/preS2/S prodotte mediante espressione nel sistema CHO. Sono state utilizzate differenti formulazioni (particelle unicellulari, virosomi). Sono state messe a punto metodologie per il rilevamento specifico delle risposte immunologiche umorali e cellule mediate e i metodi di valutazione dei marcatori patologici dopo "challenge" virale (istopatologia, esame ecografico).

È stata osservata sierconversione negli animali vaccinati con vaccino derivato da HBV (CHO-HBsAg). È stata pertanto dimostrata la possibilità di utilizzare il modello animale Marmota monax per studi di valutazione di vaccini per uso umano.

La valutazione dell'immunità protettiva è stata effettuata con la standardizzazione di un inoculo virale, per le prove "challenge"; caratterizzato per quasispecie virale e presenza di mutanti virali.

Il modello WHV Marmota monax è stato inoltre utilizzato per la valutazione di preparazioni sperimentali di vaccino anti HDV.

- **Thematic network "European organisers of external quality assessment/proficiency testing schemes related to occupational and environmental laboratory medicine"**

Responsabile scientifico

Antonio Menditto (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

Le attività svolte hanno riguardato lo sviluppo di standard di performance per la misurazione di Pb nel sangue e Al nel siero, il coordinamento di attività nazionali e lo sviluppo di attività collaborative tra i partner.

Si è data priorità allo sviluppo di standard di performance per il Pb nel sangue e l'Al nel siero poiché il monitoraggio dell'esposizione a Pb e Al sono oggetto rispettivamente della Direttiva 98/24/EC e della Risoluzione del Consiglio 86/C184/04 dell'Unione Europea. A questo scopo, sono stati confrontati i limiti imposti o raccomandati dalle legislazioni nazionali e gli standard di performance utilizzati nei diversi programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ).

Per quanto riguarda il coordinamento delle attività nazionali, è stato organizzato, dall'Istituto Superiore di Sanità a Roma il 4 ottobre 2000, un convegno sul tema "La qualità delle analisi di laboratorio in

medicina preventiva, ambientale e occupazionale". Nell'ambito del convegno sono stati trattati i seguenti temi:

- riconoscimento della competenza dei laboratori;
- criteri per la valutazione dei metodi analitici;
- studio dell'incertezza di misura nella determinazione dell'alluminio nel siero;
- programmi di VEQ in medicina occupazionale, ambientale e preventiva, nel contesto italiano e europeo.

Per quanto riguarda le attività collaborative è stato sviluppato un questionario comune per raccogliere informazioni sullo stato dell'arte e le necessità dei laboratori che operano nel settore. Inoltre, in collaborazione con il partner tedesco, è stato svolto un programma per l'assegnazione del titolo a materiali di riferimento per schemi di VEQ.

- **Validation and standardisation of diagnostic polymerase chain reaction for detection of foodborne pathogens**

Responsabile scientifico

Laura Toti (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Sono state discusse le modalità di organizzazione dei ring test in base alle metodiche PCR da impiegarsi per la determinazione dei più importanti microrganismi causa di malattia. I risultati di tali ring test saranno utilizzati per definire metodi ISO da impiegarsi come metodi ufficiali per il controllo rapido delle contaminazioni microbiche degli alimenti.

World Health Organization

- **Characterization of polio and other enteroviruses associated with paralytic disease in Italy, Albania and Malta**

Responsabile scientifico

Lucia Fiore (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

Il programma di sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute (AFP) in Italia, è proseguito nell'anno 2000 sulla base delle linee guida della WHO. L'obiettivo è certificare che l'Italia è un paese «polio free» e di verificare quindi l'assenza di poliomielite dovuta a poliovirus selvaggi. I 20 centri regionali di referenza hanno svolto le indagini epidemiologiche sui casi di AFP notificati dagli ospedali della rete e hanno provveduto alla raccolta tempestiva dei campioni clinici, successivamente inviati all'Istituto per le indagini virologiche. In qualità di centro di referenza WHO per la ricerca e la sorveglianza della poliomielite in Albania, Bosnia, Kosovo e Malta, l'Istituto è stato coinvolto nelle indagini virologiche (isolamenti e caratterizzazione di poliovirus e altri enterovirus e determinazione della risposta anticorpale verso i poliovirus) sui casi di AFP notificati in questi Paesi durante il 2000.

- **Characterization of polio and other enteroviruses from healthy children, environmental samples and immunodeficient patients. Role of the gut mucosal immunity (IGA) in resistance to infection**

Responsabile scientifico

Lucia Fiore (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

Sono stati effettuati nel 2000 studi per la ricerca di poliovirus selvaggi nei campioni di feci prelevati da bambini sani e in campioni ambientali. Lo studio è stato svolto in collaborazione con Istituti di igiene universitari. Sono state raccolte feci da 1600 bambini di età compresa tra 0 e 5 anni residenti in diverse città italiane e sono stati raccolti circa 300 campioni di liquami prelevati in 10 regioni italiane. Le indagini virologiche sono ancora in corso. Sono stati prodotti e caratterizzati anticorpi monoclonali di classe IgA verso i sierotipi 2 e 3 di poliovirus.

PROGETTI NON COPERTI DA FINANZIAMENTI

Si tratta di linee di ricerca libera, senza apporto finanziario, scaturite da problematiche sanitarie emergenti:

- **Elettroretinografia maculare e patologia neurosensoriale visiva**

Responsabile scientifico

Antonello Fadda (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

Sintesi dell'attività svolta

Il lavoro di sviluppo strumentazione iniziato nel 1999 si è concluso ed è quindi iniziata la sperimentazione clinica di un nuovo stimolatore a diodi led, in grado di produrre un flicker eterocromatico in condizioni strettamente controllate, che permettono di sintetizzare stimoli selettivi rispetto alle varie popolazioni di coni della retina. I primi risultati raccolti sono in accordo con gli scarsi dati disponibili in letteratura e consentono di pianificare un originale lavoro di ricerca nel campo delle patologie retiniche. L'analisi dei dati precedentemente raccolti con la tecnica del flicker monospettrale ha intanto permesso di completare un importante lavoro sui correlati elettrofisiologici della Age-Related Maculopathy (ARM). Il sistema di adattometria dinamica realizzato nel 1999 è ora intensamente utilizzato ed è iniziata l'analisi dei dati raccolti.

È proseguita l'elaborazione dei dati elettrofisiologici visivi ottenuti su modelli animali nell'ambito delle ricerche farmacologiche. Sono stati sviluppati appositi programmi per l'elaborazione dei segnali nel dominio del tempo e della frequenza. Ancora nel campo della ricerca farmacologica è stato realizzato un pacemaker cardiaco impiantabile per ratto, che ha consentito di indagare in modo originale gli effetti di farmaci beta-bloccanti *in vivo*.

- **Epidemiologia delle infezioni invasive da *Haemophilus influenzae***

Responsabile scientifico

Marta Luisa Ciofi degli Atti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Dal 1997 è stata condotta in sette regioni italiane una sorveglianza attiva delle infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* (Hi). È stato definito come caso un paziente con malattia clinicamente compatibile e isolamento di Hi da un sito normalmente sterile, o positività del test di agglutinazione al lattice su liquor. Al termine di ogni anno le notifiche vengono integrate con quelle provenienti dalla sorveglianza nazionale delle meningiti batteriche, e, limitatamente ai casi di meningite da Hi nei bambini al di sotto dei cinque anni, con le diagnosi ICD9 di dimissione ospedaliera. Nel 2000 è continuato il trend in decremento già osservato nel 1999, e attribuibile all'aumento della copertura vaccinale verso l'*Haemophilus influenzae* type B (Hib). Sono stati identificati 37 casi, di cui 17 in bambini fino a cinque anni di età. La percentuale di casi con isolamento colturale è stata dell'82%; mentre il sierotipo è noto per l'80% dei pazienti. I casi confermati da Hib sono stati 19, con un'età mediana di 25 mesi e nessun decesso.

- **GIMEMA: registro nazionale delle emopatie maligne dell'adulto**

Responsabile scientifico

Maria Antonietta Stazi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

È proseguita nel 2000 l'attività di registrazione dei casi di emopatie maligne dell'adulto. Tale attività è stata condotta in collaborazione con la cattedra di Ematologia dell'Università degli studi "La Sapienza" di Roma.

Nell'ambito di questo progetto, è stato concluso l'arruolamento dei pazienti per lo studio sulla associazione tra HCV e malattie linfoproliferative.

Si tratta di uno studio caso controllo multicentrico su base ospedaliera e su casi incidenti. Lo studio è limitato a soggetti di età compresa tra 15 e 80 anni. Sono stati arruolati 430 soggetti con Linfoma di Hodgkin, 430 con Linfoma non Hodgkin, 335 soggetti con leucemie e 260 controlli.

- **Linee guida per una buona pratica epidemiologica**

Responsabili scientifici

Silvia Declich, Francesco Rosmini, Giuseppe Traversa (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso del 2000 è stata elaborata una prima bozza delle linee guida. Sulla base delle indicazioni e dei commenti acquisiti ne è stata completata una versione successiva. Quest'ultima è stata quindi presentata al seminario "Etica, confidenzialità e buona pratica epidemiologica" tenutosi a Roma il 18 ottobre 2000, organizzato dall'Istituto e dall'Associazione Italiana di Epidemiologia.

- **Modelli tridimensionali nello studio della biologia dei tumori**

Responsabile scientifico

Maria Teresa Santini (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta

È stata realizzata la crescita di sferoidi multicellulari tridimensionali a partire da linee tumorali umane stabilizzate *in vitro* di differente istotipo (HT29, adenocarcinoma del colon e MG-63, osteosarcoma). Gli sferoidi sono stati irradiati con radiazioni ionizzanti a varie dosi, sono stati raccolti a differenti giorni dall'irradiazione e ne sono state valutate la cinetica di crescita, la distribuzione delle varie fasi del ciclo cellulare (mediante analisi al citofluorimetro del DNA) e le caratteristiche morfologiche. È stata inoltre valutata l'espressione delle principali proteine apoptotiche ("bcl-2 family") mediante western blotting. I risultati ottenuti hanno dimostrato che sferoidi di differente istotipo presentano una differente cinetica di crescita dopo irradiazione e differenti caratteristiche ultrastrutturali. Sono inoltre continuate le misure di ¹H-NMR, su sferoidi irradiati e non, al fine di determinare il loro profilo energetico/strutturale. I risultati ottenuti suggeriscono che gli sferoidi possono rappresentare un modello sperimentale più valido per studiare la biologia dei tumori.

- **Modelli *in vitro* della malattia di Alzheimer: studio del ruolo della componente gliale nella tossicità della β -amiloide**

Responsabile scientifico

Fiorella Malchiodi Albedi (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta

È proseguito nel 2000 lo studio del ruolo degli elementi astrocitari nella neurodegenerazione in corso di malattia di Alzheimer, utilizzando modelli *in vitro*. I risultati ottenuti in precedenza mostravano un aumento di apoptosi con la tecnica TUNEL in neuroni condizionati da glia trattata con il peptide beta amiloide 25-35. Tali risultati sono stati confermati per il peptide 1-42; l'apoptosi è stata ulteriormente studiata evidenziando la condensazione della cromatina con lo ioduro di propidio. È stata inoltre studiata la produzione di PGE₂ e di nitrossido, che non hanno mostrato alterazioni rispetto ai controlli; la determinazione della lattato-deidrogenasi (LDH) nel sovrantante non ha mostrato citotossicità dei peptidi amiloidei verso gli astrociti; studi citofluorimetrici hanno confermato l'aumento di espressione della proteina S100beta negli astrociti trattati, avvalorando l'ipotesi che l'aumento di apoptosi sia imputabile a tale proteina. I risultati descritti suggeriscono un coinvolgimento astrocitario nella neurodegenerazione dell'Alzheimer.

È stato inoltre studiato il ruolo degli astrociti in altri fenomeni di danno neuronale, come l'eccitotossicità. È stata misurata la mortalità cellulare in seguito a trattamento con N-metil-D-aspartato (NMDA), confrontando colture neuronali pure e co-culture neuronali/astrocitarie. I risultati preliminari suggeriscono una maggiore suscettibilità delle co-culture, dato ulteriormente confortato dall'osservazione che i neuroni differenziati in presenza degli astrociti rispondono all'NMDA con un aumento del calcio intracellulare più marcato rispetto ai neuroni coltivati in assenza di astrociti.

- **Rostat morbidity data sources project: methodologies for producing EU-wide comparable disease-specific morbidity data: development of an electronic inventory of data sources**

Responsabile scientifico

Susanna Conti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Il Progetto consiste nell'elaborazione di metodologie per la messa a punto di un data base elettronico per un sistema di comparazione della morbidity a livello europeo.

I due principali filoni di attività sono stati:

- reperire e fornire al coordinatore del progetto europeo informazioni analitiche sulle fonti di dati esistenti in Italia su mortalità generale e per causa, tumori, malattie cardiovascolari, malattie infettive, aborti, registri di malattie, ammissioni/dimissioni ospedaliere.
- contribuire all'impostazione logica della base di dati sulle fonti di dati esistenti in Europa sui suddetti argomenti.

Registro nazionale dei casi di *Legionellosi*

Responsabile scientifico

Maria Cristina Rota (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

La legionellosi in Italia è una malattia soggetta a obbligo di notifica nella Classe II, ma viene anche sorvegliata da un sistema di segnalazione che raccoglie informazioni più dettagliate in un registro nazionale circa la possibile fonte di infezione, il quadro clinico e l'accertamento eziologico di ogni caso. Nel 2000 sono pervenute all'Istituto 173 schede di sorveglianza relative ad altrettanti casi di legionellosi, di cui 152 confermati e 21 presunti. La letalità è stata del 12%.

Le caratteristiche dei pazienti sono molto simili a quelle degli anni precedenti; l'analisi in base alla distribuzione per età dimostra che oltre il 60% dei casi ha superato i 50 anni e che l'età media dei pazienti è di 54 anni, con un range compreso tra 5 e 91 anni.

Il 71% dei casi di legionellosi è di sesso maschile e quindi il rapporto maschi/femmine è 2,4:1. Il 20% dei casi è di origine nosocomiale, il 13% è associato a viaggi e il rimanente 67% è di origine comunitaria. La diagnosi è stata effettuata nella maggior parte dei casi mediante rilevazione dell'antigene solubile urinario.

- **Sorveglianza delle infezioni da *Salmonella* e da *E. coli* produttori di verotossina**

Responsabile scientifico

Alberto Eugenio Tozzi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel 2000 il funzionamento e la struttura del sistema di sorveglianza Enter-Net Italia sono stati ulteriormente migliorati attraverso la standardizzazione dei metodi di sorveglianza intrapresa a vari livelli, sia per quanto riguarda gli aspetti microbiologici che epidemiologici. In particolare, sono state armonizzate le modalità di raccolta e di archiviazione dei dati, è stato verificato il flusso delle informazioni e degli stipiti batterici tra laboratori periferici e laboratori di riferimento, è stato perfezionato il software dedicato. Anche la qualità dei dati e la tempestività con cui vengono trasmessi all'Istituto risultano notevolmente migliorate, permettendo così di svolgere analisi più approfondite nei report periodici per il feed-back delle informazioni ai laboratori partecipanti.

Durante il 2000, la soluzione di uno dei maggiori punti deboli del sistema, ovvero l'utilizzo di un archivio in formato standard per la raccolta delle notifiche da parte di tutti i laboratori della rete, ha consentito il periodico invio dei dati relativi all'Italia al centro di coordinamento europeo di Londra. Di conseguenza, dopo molto tempo, il report del sistema di sorveglianza internazionale riporta regolarmente anche i dati relativi ai sierotipi di *Salmonella* circolanti nel nostro Paese, che in passato erano abitualmente assenti.

Il consolidamento della rete ha inoltre consentito la regolare circolazione di messaggi di allerta, provenienti dal coordinamento europeo, a tutti i laboratori della rete italiana allo scopo di identificare

rapidamente eventuali episodi di interesse internazionale. Nel 2000 è stato evidenziato un evento epidemico a livello internazionale che ha interessato l'Italia e che è risultato associato a un viaggio avvenuto in Tunisia da parte di studenti universitari pugliesi.

I risultati storici disponibili sulla sorveglianza delle infezioni da *Salmonella* e da *E. coli* produttori di verotossina (VTEC) sono disponibili sul web dell'Istituto all'indirizzo:

<http://www.iss.it/laboratori/leb/enternet/enternetalia.htm>.

Per l'attività relativa alle infezioni da VTEC durante il 2000 è stata pubblicata una newsletter inviata a circa 600 ricercatori in tutto il mondo e disponibili al sito:

<http://www.iss.it/laboratori/leb/vtec/vtec.htm>.

- **Sorveglianza delle meningiti batteriche**

Responsabile scientifico

Stefania Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

La sorveglianza sulle meningiti batteriche, grazie alla collaborazione degli assessorati alla sanità regionali, ha ottenuto un miglioramento della qualità e dell'accuratezza dei dati, permettendo di tracciare un profilo più preciso degli agenti patogeni responsabili. Il sistema di sorveglianza si è dunque rilevato un utile strumento per migliorare la conoscenza del fenomeno.

Obiettivi:

- quantificare il contributo relativo ai diversi agenti batterici (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, batteri del genere *Listeria*, *Streptococcus agalactiae* (GBS), *Mycobacterium tuberculosis* e *Streptococcus pneumoniae*) nell'eziologia delle meningiti batteriche;
- definire in modo più puntuale le caratteristiche epidemiologiche;
- raccogliere e tipizzare i ceppi di *Neisseria meningitidis* e di *Haemophilus influenzae*, analizzandone la suscettibilità agli antimicrobici;
- monitorare l'esecuzione della chemiopprofilassi nei soggetti che hanno avuto contatti con il caso di meningite e identificare eventuali casi secondari di infezione.

La scheda di sorveglianza per i casi confermati di meningite batterica, che non sostituisce la notifica di meningite effettuata tramite il Modello 15, viene inviata dalla Direzione generale dell'ospedale di ricovero, all'Assessorato alla Sanità, al Ministero della Sanità e all'Istituto.

- **Stima del rischio di trasmissione di infezioni attraverso il sangue in Italia**

Responsabile scientifico

Maria Elena Tosti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'incidenza dei maggiori agenti a trasmissione ematica (HIV, HBV, HCV e Sifilide) tra i donatori di sangue italiani e, sulla base di questi dati di incidenza, di calcolare il rischio di infezione tra i soggetti che ricevono il sangue attraverso trasfusioni.

È stato disegnato uno studio di coorte retrospettivo condotto tra i donatori periodici, in sei centri trasfusionali italiani nel periodo 1994-1999. Sono stati arruolati tutti quei donatori che sono risultati negativi a tutti i marker nel corso della prima donazione effettuata nel periodo suddetto; in questa popolazione è stata stimata l'incidenza di infezioni da HIV, HBV, HCV e Sifilide. Utilizzando poi un modello che si basa su questa incidenza stimata e sulla lunghezza dei periodi finestra specifici delle infezioni, è stato calcolato il rischio residuo di infezione tra i trasfusi (incidence/window period model). Questo studio ha evidenziato che in Italia il rischio di acquisire infezioni attraverso il sangue è basso ed è comparabile con quello stimato in altri Paesi occidentali attraverso lo stesso modello. Inoltre il rischio stimato attraverso lo studio dei donatori di sangue è più basso di quello ottenuto attraverso studi di follow-up condotti direttamente sui trasfusi in Italia, e questo è risultato evidente soprattutto per l'infezione da HCV; ciò suggerisce che la trasfusione di sangue può essere chiamata in causa solo per una frazione delle infezioni e che molti dei nuovi casi sono attribuibili ad altre fonti di infezioni, specialmente la trasmissione nosocomiale.

Da questo studio è emerso anche che l'introduzione di nuovi test di screening (come il NAT) sui donatori di sangue può ridurre ulteriormente il rischio residuo di infezioni post-trasfusionali fino al 40-80%.

- **Studio sulle infezioni ospedaliere in terapia intensiva neonatale: utilità di punteggi di gravità clinica**

Responsabile scientifico

Maria Luisa Moro (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

È stata completata l'analisi dello studio su punteggi di gravità clinica (SNAP, Score for Neonatal Acute Physiology, e CRIB, Clinical Risk Index Babies) e infezioni ospedaliere. Sono stati inclusi nell'analisi 2110 neonati di 18 diversi centri di terapia intensiva neonatale per i quali sono state rilevate all'ingresso informazioni sulla gravità clinica e, durante la degenza, dati sulle procedure invasive effettuate sulla insorgenza di infezioni e sull'esito del ricovero. Lo SNAP e il CRIB sono risultati essere ambedue buoni predittori del rischio di morte, anche se il CRIB ha una migliore predittività (Area sotto la curva ROC (Receiver, Operating Characteristic curve) per il CRIB 0,866, per lo SNAP 0,769). Lo stesso risultato si è ottenuto quando il CRIB come predittore del rischio di morte è stato analizzato nei 17 centri che avevano un numero di casi sufficienti per l'analisi stratificata.

Il CRIB è stato quindi valutato come predittore del rischio di infezioni ospedaliere; l'analisi ha evidenziato che tale punteggio non era predittivo né delle infezioni globalmente considerate, né di specifici siti di infezione, né di infezioni insorte precocemente vs. infezioni tardive. L'analisi ha anche evidenziato che ciò dipendeva da una grande variabilità tra centri della capacità predittiva del CRIB.

- **Studio di sieroprevalenza europeo (ESEN)**

Responsabile scientifico

Stefania Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso del 2000 si è concluso il progetto ESEN (European Sero-Epidemiology Network) iniziato nel marzo 1996 nell'ambito del programma Biomed 2 della Comunità Europea, con l'obiettivo di coordinare e armonizzare la sorveglianza sierologica dell'immunità verso alcune malattie prevenibili da vaccino in sei Paesi europei (Italia, Francia, Germania, Inghilterra, Olanda e Danimarca).

Nella prima fase del progetto sono stati standardizzati i metodi di laboratorio utilizzati da ciascun paese per la diagnosi di morbillo, rosolia, parotite, difterite e pertosse; successivamente sono stati messi a confronto i risultati standardizzati di sieroprevalenza per le cinque malattie ottenuti dai vari centri partecipanti al progetto.

I risultati sono già stati pubblicati o sono in corso di pubblicazione su riviste internazionali.

È stata approvata una seconda fase del progetto (ESEN2) che prevede la partecipazione di un maggior numero di Paesi europei e l'ampliamento dello studio della sieroprevalenza alla varicella e all'epatite A e B.

- **Studi e sorveglianza della epidemia di febbre emorragica dovuta a Ebola nel Nord Uganda**

Responsabile scientifico

Silvia Declich (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

A seguito di un'epidemia di febbre emorragica da virus Ebola nel distretto di Gulu nel Nord Uganda, viene dichiarato lo stato epidemico e il Ministero della Sanità ugandese richiede alla WHO di coordinare un team internazionale.

L'Istituto, presente in Uganda dal 1993 con un Progetto di ricerca e cooperazione sulle infezioni da HIV, partecipa a questa operazione per quattro mesi (ottobre 2000 - gennaio 2001) con due biologi e cinque medici in Uganda e un team che collabora attivamente da Roma.

L'Istituto partecipa al sistema di sorveglianza organizzato allo scopo di determinare l'estensione dell'epidemia, rilevare i focolai e identificare precocemente i casi e collabora agli studi epidemiologici condotti per migliorare le scarse conoscenze sull'infezione da Ebola e quindi migliorare il controllo di potenziali nuove epidemie.

- **Valutazione della sicurezza d'uso di alimenti transgenici di origine vegetale a confronto con la controparte tradizionale**

Responsabile scientifico

Marina Miraglia (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto ha riguardato lo sviluppo della diagnostica per la individuazione della presenza e per la quantificazione di organismi geneticamente modificati (OGM) e loro derivati in alimenti e mangimi. Sulla base della normativa vigente a livello comunitario e nazionale, infatti, è previsto il controllo degli OGM in alimenti e mangimi. In particolare, per quanto riguarda gli alimenti il controllo dovrà interessare sia il rispetto degli obblighi di etichettatura sul prodotto finito relativamente agli OGM autorizzati sul territorio nazionale, sia l'assenza degli OGM non autorizzati nella materia prima e nel prodotto finito. Sono state pertanto individuate le metodiche sia qualitative che quantitative per le più comuni tipologie di prodotti finiti contenenti i derivati degli OGM attualmente autorizzati sul territorio nazionale. Inoltre sono state individuate le idonee metodiche per alcuni OGM non autorizzati, potenzialmente presenti sul territorio, laddove è stato possibile acquisire le necessarie informazioni circa la modificazione genetica effettuata.

PAGINA BIANCA

**Attività di prevenzione, controllo,
sorveglianza e consulenza**

PAGINA BIANCA

INTRODUZIONE

Le attività di prevenzione, controllo, sorveglianza e consulenza dell'Istituto sono da sempre complementari a quelle della ricerca e riguardano una estesa varietà di settori. Oltre al dato quantitativo che registra la diversa tipologia degli interventi effettuati (controlli, pareri, certificazioni e ispezioni), si è ritenuto utile riportare una selezione di contributi su alcuni degli ambiti di intervento dell'Istituto per la tutela e la promozione della salute pubblica. In particolare, sono state messe in rilievo le attività di accertamento curate dall'Istituto sui farmaci di nuova istituzione, quelle esercitate dal Centro Nazionale Trapianti, gli studi per lo sviluppo di nuove strategie vaccinali antitumorali, le attività di sorveglianza delle malattie infettive, la distribuzione dei casi di AIDS e l'attività di counselling del telefono verde AIDS.

Si è voluto dare conto anche degli interventi effettuati dall'Istituto sul fronte delle malattie parassitarie, descrivendo le strategie di controllo e sorveglianza intraprese in vari contesti epidemiologici nazionali e internazionali. Infine, è stato considerato l'obiettivo sanitario della radioprotezione sul quale hanno puntato le attività istituzionali di consulenza sulle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

È ormai consuetudine introdurre le attività di prevenzione, controllo, sorveglianza e consulenza dell'Istituto con una rassegna della normativa più recente in materia. Si segnalano qui di seguito i provvedimenti emanati nel 2000 che hanno ampliato le competenze dell'Istituto, con l'indicazione del tipo di attività dell'Istituto che essi regolano:

- DM Sanità 7 gennaio 2000 (*GU* n. 59 dell'11 marzo 2000, *SO*).
Sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica della encefalopatia spongiforme bovina (BSE).
Art. 1: l'ISS fa parte del sistema; art. 17: l'ISS organizza prove interlaboratorio per la verifica e messa a punto di tecniche diagnostiche.
- DL.vo 23 febbraio 2000, n. 38 (*GU* n. 50 del 1° marzo 2000).
Disposizioni in materia di assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali, a norma dell'articolo 55, comma 1, della Legge 17 maggio 1999, n. 144.
Art. 10: l'ISS fa parte della Commissione Scientifica.
- OM Sanità 24 febbraio 2000 (*GU* n. 51 del 2 marzo 2000).
Modificazione all'OM 20 novembre 1998, concernente il proseguimento del "Multitrattamento Di Bella".
Premessa: l'ISS collabora.
- DM Sanità 6 marzo 2000 (*GU* n. 70 del 24 marzo 2000).
Modifiche e integrazioni alle tariffe dei servizi resi a pagamento dall'Istituto Superiore di Sanità.
- DPR 8 marzo 2000 (*GU* n. 248 del 23 ottobre 2000, *SO* n. 174).
Progetto obiettivo "AIDS 1998-2000".
Punto 6: ricerca ISS.
- DM Ambiente 18 aprile 2000, n. 309 (*GU* n. 254 del 30 ottobre 2000).
Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Osservatorio Nazionale sui Rifiuti, di cui all'art. 26, comma 4, del DL.vo 5 febbraio 1997.
Art. 6: supporto tecnico-scientifico dell'ISS.
- DL.vo 26 maggio 2000, n. 241 (*GU* n. 203 del 31 agosto 2000, *SO*).
Attuazione della direttiva 96/29/EURATOM in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti.
Art. 10 c.3: due esperti designati dall'ISS per la Commissione Tecnica; Art. 26: sentito l'ISS.
- DM Sanità 20 luglio 2000 (*GU* n. 240 del 1° settembre 2000, *SO* n. 141).
Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer.
Preambolo: collaborazione ISS.

XIV LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

- DM Sanità 4 agosto 2000 (GU n. 250 del 25 ottobre 2000).
Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione del controllo di Stato del vaccino antitifico orale, ceppo Ty21a.
Premessa, Art. 1, Art. 3: l'ISS effettua controlli.
- DM Sanità 4 agosto 2000 (GU n. 250 del 25 ottobre 2000).
Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione del controllo di Stato delle specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani contenenti C1 inattivatore umano (inibitore del C1 esterasi).
Premessa, Art. 1: l'ISS effettua controlli.
- DM Ambiente 25 agosto 2000 (GU n. 223 del 23 settembre 2000, SO n. 258).
Aggiornamento dei metodi di campionamento, analisi e valutazione degli inquinanti, ai sensi del DPR 24 maggio 1988, n. 203.
Premessa: proposta dell'ISS.

CONTROLLI, PARERI, CERTIFICAZIONI E ISPEZIONI

L'Istituto svolge dalla sua fondazione attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva (identificazione e tipizzazione di virus, sorveglianza delle malattie infettive, ecc.) ai settori dell'ambiente (controlli sul territorio e negli ambienti confinati), degli alimenti (conservazione o contaminazione di cibi, nuove tecnologie alimentari, valutazione della sicurezza d'uso e delle piante transgeniche, ecc.), dei farmaci (specialità medicinali, sieri e vaccini per uso umano e veterinario), delle tecnologie biomediche.

Nel 2000 i laboratori e alcuni servizi dell'Istituto hanno eseguito complessivamente 20.691 controlli (Tabella 8) per i diversi settori di competenza, con un incremento degli interventi molto consistente rispetto al 1999, anno nel quale il numero era stato pari a 14.226.

Tabella 8. Attività di controllo, consulenza e intervento effettuata dai laboratori dell'ISS nel 2000

Laboratorio	Controlli	Pareri	Certificazioni	Ispezioni
Alimenti	602	157		24
Batteriologia e micologia medica	2.432	159	51	
Biochimica clinica	342	27		1
Biologia cellulare	1	218		1
Chimica del farmaco	526	313		
Ematologia e oncologia	2	60		
Epidemiologia e biostatistica	15	49		2
Farmacologia	2	100		1
Fisica		31		
Fisiopatologia di organo e di sistema		35		
Igiene ambientale	4.484	88	6	214
Immunologia	786	94		10
Ingegneria biomedica	21	58	50	41
Medicina veterinaria	1632	120	5	
Metabolismo e biochimica patologica	80	6		
Parassitologia	2.113	160		
Tossicologia applicata	602	505	130	79
Tossicologia comparata ed ecotossicologia	6.620	148		5
Ultrastrutture	41	21		
Virologia	390	126	274	
Totale	20.691	2.475	516	378

I pareri espressi nel 2000 (2.475) sono invece risultati inferiori a quelli del 1999 (2.612); tuttavia, l'attività di consulenza è stata di per sé di notevole impegno, anche se in molti casi è risultata strettamente correlata a quella di revisione e controllo.

Le certificazioni esaminate nel 2000 sono state 516 e hanno impegnato principalmente i laboratori di Ingegneria Biomedica (50) e Tossicologia Applicata (130).

Sono state inoltre effettuate 378 ispezioni che hanno richiesto, in maggiore misura, l'intervento dei laboratori di Igiene Ambientale (214) e Tossicologia Applicata (79).

CONTROLLO E ATTIVITÀ DI CONSULENZA SUI FARMACI

L'attuale normativa attribuisce all'Istituto Superiore di Sanità competenze specifiche per la definizione di efficacia, qualità e sicurezza d'uso dei farmaci in Italia.

Un ruolo rilevante deriva dalle attribuzioni della Legge n. 519/1973 (art.1, lettera c), riprese dal DPR 754/1994 (art.1, lettera c), che prevede l'acquisizione da parte del Ministero della Sanità di un parere dell'Istituto su qualità e sicurezza dei nuovi farmaci per autorizzarne l'avvio degli studi clinici di fase I in Italia. Attualmente, le procedure sono regolamentate da due decreti ministeriali del 1977, che tra l'altro prevedono una Commissione *ad hoc* che esamina le relazioni degli esperti dell'Istituto e definisce le condizioni per svolgere la sperimentazione e le misure da porre in atto a salvaguardia dei soggetti che saranno arruolati.

Gli studi clinici di fase I hanno una notevole rilevanza scientifica in quanto consentono la prima verifica sull'uomo delle ipotesi sulla tollerabilità di un nuovo farmaco, e in parte, sulla sua efficacia, formulate sulla base degli studi animali; e allo stesso tempo esse consentono una verifica dell'appropriatezza delle metodiche utilizzate negli studi di farmacologia e tossicologia preclinica. Inoltre, questi studi, per la loro finalità e modalità di esecuzione, contribuiscono notevolmente a migliorare la cultura del farmaco nella classe medica. È quindi importante incentivare questa attività di ricerca clinica in Italia, e l'Istituto si adopera al meglio per limitare i periodi di completamento dell'istruttoria. Oggi questi tempi sono contenuti entro 60 giorni. Negli ultimi anni, tuttavia, il numero di richieste si è notevolmente ridotto fino al numero di 4 nell'anno 2000 (contro le 20-40, fino al 1995). Tali richieste riguardano soprattutto prodotti per terapia genica e cellulare somatica. Nel periodo 1996-2000 sono arrivate 82 richieste, la cui istruttoria è stata completata in 50-60 giorni, cioè entro i tempi previsti dal DM 9 maggio 1995, n. 331. I risultati dell'attività della Commissione sono riportati in Tabella 9.

Tabella 9. Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione negli anni 1996-2000

Attività	1996	1997	1998	1999	2000
Pratiche pervenute nell'anno	25	32	14	6	4
Istruttoria completata nel corso dell'anno	9	13	7	1	2
- con parere favorevole	10	12	5	1	2
- con parere non favorevole	2	3	1	-	-
Istruttoria completata negli anni successivi	16	19	7	-	-
- con parere favorevole	6	11	4	-	-
- con parere non favorevole	3	1	-	-	-
Restituite al Ministero	3	1	2	1	1

Già nel 1996 per favorire la preparazione della documentazione per le richieste di questi prodotti, soprattutto in oncologia e nel campo delle malattie rare, l'Istituto ha pubblicato sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità linee guida specifiche per la preparazione della documentazione da presentare a corredo della domanda, disponibili anche sul sito Internet dell'Istituto, cui è stata data forza normativa con la Circolare n. 8 del 15 luglio 1997. Inoltre, al fine di facilitare la preparazione degli allegati da parte dei richiedenti, l'Istituto ha organizzato audizioni fra i propri esperti e quelli dei richiedenti prima della presentazione della domanda.

Gli esperti dell'Istituto hanno partecipato ai lavori di organismi nazionali (Commissione Unica del Farmaco e relative sottocommissioni, Consiglio Superiore di Sanità) e comunitari (Comitato per le

specialità medicinali dell'Agenzia europea del farmaco e relativi gruppi di lavoro), sia nella stesura dei rapporti di valutazione su efficacia, sicurezza e qualità dei farmaci sia contribuendo alla stesura delle linee guida sulle modalità di conduzione di questi studi.

L'esame dei dati dopo la commercializzazione rappresenta un momento di verifica dell'efficacia e della sicurezza d'impiego di un farmaco nelle reali condizioni di impiego e conseguentemente, per la stima definitiva del rapporto beneficio/rischio nonché per la inclusione nelle classi di rimborsabilità a carico dell'SSN. Gli esperti dell'Istituto sono stati spesso chiamati a fornire il proprio contributo a queste valutazioni in abito nazionale e comunitario e a proporre un programma di controllo sulla qualità dei medicinali in commercio.

ATTIVITÀ DI PRELIEVO E TRAPIANTO DI ORGANI

A norma della nuova legge sui trapianti (Legge 1° aprile 1999, n. 91), è stato istituito presso l'Istituto, con Decreto del Ministro della Sanità del 24 febbraio 2000, il Centro Nazionale Trapianti (CNT), l'organismo tecnico di riferimento per le attività di prelievo e trapianto in Italia.

Nel 2000 l'attività del Centro ha avuto come principale obiettivo l'applicazione della Legge n. 91 che prevede l'emanazione di ben 12 decreti attuativi. L'attuazione della legge ha portato all'istituzione, oltre al CNT, di un altro importante organismo di coordinamento quale la Consulta Nazionale e ha determinato l'avvio della rete informatica che collega in rete i Centri di riferimento per i trapianti, consentendo lo scambio di tutte le informazioni e la massima trasparenza del sistema, la costituzione della base di dati nazionale per la gestione delle liste d'attesa, l'avvio della raccolta e della registrazione della volontà dei cittadini presso le ASL, nonché l'assegnazione di borse di studio ad un nutrito gruppo di medici coordinatori delle donazioni. Tutti i dati ufficiali relativi alle attività di donazione e trapianto di organi in Italia sono reperibili nel sito www.sanita.it/trapianti.

Nel corso del 2000 il Centro ha elaborato alcune linee guida per la gestione delle liste di attesa e per il trapianto da donatore vivente; nel 2001 altre linee guida riguarderanno la valutazione della idoneità degli organi, l'accreditamento dei Centri di riferimento e la valutazione della qualità dei Centri trapianto.

Il numero delle donazioni e dei trapianti effettuati in Italia è raddoppiato negli ultimi cinque anni ed è aumentato del 4,3% nel 2000 rispetto al 1999, con un numero di 15,2 donatori per milione di abitanti. Dato, quest'ultimo, che ci vede in linea con la media europea (stimata tra i 15,5 e i 16 donatori per milione di abitanti). A questi risultati va aggiunto quello della qualità dei trapianti effettuati che, in termini di sopravvivenza, è tra le migliori d'Europa.

L'aumento delle donazioni non elimina, tuttavia, le differenze presenti tra il Nord (22,9 donatori per milione), il Centro (14,1 donatori per milione) e il Sud (6,0 donatori per milione) d'Italia. Rimane costante in queste aree la percentuale delle opposizioni alla donazione che riguardano circa il 30% dei soggetti nei quali sia stata accertata la morte encefalica (cioè dei potenziali donatori di organi). Dato questo accettabile seppure ancora lontano dal 23% proveniente dalla Spagna, il migliore a livello internazionale.

La Provincia Autonoma di Bolzano (34,6 donatori per milione) e l'Emilia Romagna (28,9 donatori per milione) occupano i primi due posti per numero di donatori, seguite dalla Liguria (24), dal Veneto (23,6), il Piemonte (22,8), la Toscana (21,8) e il Friuli-Venezia Giulia (21,1). Al di sotto dei 20 donatori per milione di abitanti la Lombardia (17,1), la Sardegna (13,3), la Basilicata (13,2), la Provincia Autonoma di Trento (12,7), l'Abruzzo e il Molise (12,4) e l'Umbria (10,8). Con meno di 10 donatori per milione di abitanti le Marche (8,2), la Puglia (8,1), il Lazio (6,8) e la Calabria (5,4). Chiudono la classifica la Campania (con 3,5 donatori per milione) e la Sicilia (2,7 donatori per milione).

In totale i trapianti nel 2000 sono stati 2.386, di cui 1.308 di rene (anche associato a fegato o cuore), 724 di fegato, 293 di cuore, 60 di polmone (anche associato a cuore) e 1 di pancreas.

I dati resi disponibili dai Centri interregionali per il trapianto indicano che la qualità dei trapianti è superiore a quella delle medie europee. Rilevante è stato il primo trapianto di mano e il primo trapianto di intestino tenue. Per quanto riguarda le liste di attesa (Tabella 10), i dati del 2000 sono: 6.858 pazienti aspettavano un rene, 986 il fegato, 706 il cuore e 176 un polmone. Le maggiori differenze tra trapianti effettuati e organi disponibili riguardano il rene (1.303 trapianti contro 6.858 pazienti in attesa) anche se il numero dei pazienti in lista è stabile da oltre 2 anni. Migliore è la situazione per quanto riguarda i trapianti di cuore (293 trapianti su 706 pazienti in attesa) e di fegato (724 trapianti su 986 pazienti in attesa).