

dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Altre attività simili sono state programmate, in collaborazione con l'ANMCO, per la valutazione degli esiti relativi al trattamento delle sindromi coronariche acute (Progetto IN-ACS Outcome), con il GISE per le procedure di angioplastica (Progetto OSCAR) e con l'Università di Milano Bicocca per lo studio comparativo degli esiti di *stenting* carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale (Progetto RISC).

### **Resoconto attività 2006**

Il "Progetto BPAC" dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel programma "Mattoni dell'SSN", voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto "Mattoni-Outcome", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti assume caratteristiche sistematiche e si basa principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, sarà la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome.

L'attività relativa a questo studio è iniziata nel corso del 2005 con la definizione e approvazione del protocollo di ricerca, in collaborazione con la Società Italiana di Chirurgia Cardiaca. È stato inoltre pubblicato un nuovo sito dedicato al progetto e alla raccolta dati all'indirizzo: <http://www.iss.it/site/outcome/>.

### **Attività programmata 2007**

La raccolta dati è iniziata ufficialmente il primo gennaio 2007 e proseguirà fino al 31 dicembre 2008.

Tra le attività programmate rientra il coinvolgimento delle Regioni, allo scopo di ottenere le SDO relative agli interventi in studio, che verranno estratte secondo un protocollo già predisposto. Questa procedura permetterà di linkare dati provenienti da sistemi informativi correnti a dati clinici, raccolti attraverso sistemi costruiti *ad hoc*, e quindi di definire la validità dei due sistemi e la necessità di prevedere la raccolta di nuove variabili nelle schede SDO.

È stata inoltre programmata un'attività formativa, concordata con la SICCH, il cui obiettivo è illustrare lo scopo del registro e le tecniche di analisi dei dati, in particolare quelle di *risk-adjustment*. Il corso, che si svolgerà in aprile, si struttura in una parte generale costituita da lezioni frontali, nella quale verranno descritte le origini e le finalità dell'*Outcome Research*, i suoi metodi e applicazioni; è prevista, inoltre, una sezione costituita da esercitazioni pratiche di gestione dati su database BPAC2.

## **Valutazione degli esiti in relazione a trapianti**

Il tema della "valutazione di qualità" dell'offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della Sanità Pubblica. Il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 prospetta come obiettivo strategico "Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria". In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico "promuovere la valutazione di qualità dell'attività". È importante inoltre sottolineare

come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una "valutazione di qualità" di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato.

- *Report card*: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l'attività.
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria a una certificazione ufficiale.
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest'ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l'implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza "scientifica" fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto *Center effect*, termine impiegato in ambito di "Meta-analysis". In questo caso anche le istituzioni possono monitorare, anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.
- Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l'importanza di un "ritorno" agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un "Portale web" dedicato all'analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- La definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore.
- L'implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee.
- Lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti.
- Lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi.
- L'implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

### **Resoconto attività 2006**

Sono stati pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianto:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-04
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-04
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-04
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-2004
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-06
- Pazienti adulti trapianto Allogeneico 2000-03
- Pazienti adulti trapianto Allogeneico 2000-04

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato sono stati presentati anche i dati dei Programmi da donatore vivente. In ogni documento sono presenti le seguenti informazioni:

- Confronto dei risultati nazionali a un anno dal trapianto con casistiche internazionali.
- Descrizione attività nazionale (CASE-MIX).
- Valutazione dei risultati a livello nazionale.

- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti.
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati.
- Descrizione, attraverso il numero di schede e follow up attesi e ricevuti, del grado di aggiornamento dei dati (valori in percentuale).
- Presentazione dei risultati dell'attività in termini di sopravvivenza (estimatore di Kaplan-Meier) degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti.
- Analisi di sopravvivenza a un anno relativa alla casistica media nazionale (questa consente di effettuare un confronto tra i centri, i cui risultati vengono valutati in rapporto a un identico *case-mix*).
- Indice di rischio medio e indice di rischio cumulato per ciascun centro trapianti.

Per il Programma Intestino non sono presenti dati disaggregati per Centro in quanto in Italia vi è un unico Centro con un'attività negli anni di riferimento.

È stata inoltre avviata l'attività di invio di tutti i dati nazionali al Registro Mondiale del CTS - *Collaborative Transplant Study* e sono state infine aggiunte al sistema di raccolta dei dati (SIT) le seguenti funzionalità:

- Gestione del follow up dei pazienti in età pediatrica.
- Gestione dei donatori a rischio virale, batterico e neoplastico.

### **Attività programmata 2007**

Nel corso dell'anno 2007 continueranno ad essere pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianto:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-05
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-05
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-05
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-2005
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-07
- Pazienti adulti trapianto Allogeneico 2000-04
- Pazienti adulti trapianto Allogeneico 2000-05

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali a un anno dal trapianto con le casistiche internazionali.
- Descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (*CASE-MIX*).
- Valutazione dei risultati a livello nazionale.
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti.
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati.
- Grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow up attesi e ricevuti).
- Risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier).
- Sopravvivenza a un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del CTS - *Collaborative Transplant Study* ed è prevista l'implementazione della seguente funzione:

- Gestione del follow up dei trapianti da donatore a rischio virale, batterico e neoplastico.

## **Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita**

L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (RC) rappresenta attualmente in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L'eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni OMS hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la regione europea dell'OMS prevede di certificare l'eliminazione di entrambe le malattie entro l'anno 2010.

Il 13 novembre 2003, la Conferenza Stato-Regioni ha approvato il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, che, in accordo con gli obiettivi europei, prevede di interrompere la trasmissione indigena del morbillo entro il 2007, e di raggiungere entro la stessa scadenza un'incidenza di rosolia congenita <1 caso per 100.000 nati vivi per anno.

A questo scopo, il Piano Nazionale si prefigge di condurre azioni coordinate su tutto il territorio nazionale, mirate a ridurre l'elevato numero di suscettibili ancora presenti in Italia. Infatti, il morbillo è caratterizzato da un'elevata contagiosità, e nei Paesi industrializzati si stima che abbia un tasso netto di riproduzione ( $R_0$ ) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato  $R_0$  dell'infezione, la sua eliminazione può essere raggiunta solo se la copertura vaccinale è elevata, e la proporzione di suscettibili nella popolazione è molto bassa. In particolare, a livello europeo, è stato stimato che per eliminare il morbillo la proporzione di suscettibili non debba superare il 15% nei bambini di età inferiore ai cinque anni, il 10% nei bambini tra cinque e nove anni di età, e il 5% nelle fasce di età successive. Per quanto riguarda la prevenzione della rosolia congenita, si stima invece che il livello di suscettibilità tra le donne in età fertile debba essere < 5%.

Il Piano Nazionale prevede pertanto che entro il 2006 venga raggiunta e mantenuta in ogni regione italiana una copertura vaccinale media del 95% per una dose di MPR entro i due anni di vita, con coperture medie non inferiori al 90% in ogni distretto. Per quanto riguarda le fasce di età successive, l'obiettivo è raggiungere una copertura vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini fra tre e 15 anni di età in ogni regione italiana, e un livello di immunità del 95% delle donne in età fertile.

Le azioni previste in tal senso sono pertanto: i) raggiungere e mantenere nel tempo elevate coperture vaccinali per una dose nei bambini nel secondo anno di vita; ii) vaccinare sia i bambini oltre i due anni di età che gli adolescenti ancora suscettibili, sia attraverso le occasioni opportune offerta dagli altri accessi routinari ai servizi vaccinali, sia attraverso una campagna straordinaria rivolta ai bambini delle scuole elementari e medie, da svolgere negli anni 2004-2005. Tale campagna straordinaria si basa sull'offerta attiva di una dose di vaccino MPR a tutti i bambini che frequentano la scuola elementare e media che non siano stati precedentemente vaccinati o che abbiano eseguito una sola dose; iii) introdurre l'offerta routinaria della seconda dose; iv) vaccinare le donne suscettibili, utilizzando tutte le occasioni opportune. In particolare, viene sottolineata la necessità di identificare le donne suscettibili alla rosolia in gravidanza e vaccinarle nel post-partum (o post interruzione di gravidanza).

È inoltre previsto un miglioramento della sorveglianza delle malattie prevenibili, sia attraverso sistemi di sorveglianza speciali (quali le reti sentinella), che introducendo il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi. Visto che in Italia non erano disponibili dati sulla frequenza di rosolia congenita, il Piano ha previsto anche l'introduzione a livello nazionale della notifica della rosolia nelle donne gravide e della rosolia congenita.

Per valutare le azioni intraprese è pertanto indispensabile attuare un programma di monitoraggio *ad hoc*, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione che per quanto riguarda la frequenza delle malattie prevenibili.

Attualmente, la copertura vaccinale dei bambini nel secondo anno di vita viene monitorata annualmente dalle Autorità Sanitarie regionali e delle Province Autonome, che trasmettono dati aggregati al Ministero della Salute. Non sono invece disponibili dati sulla copertura vaccinale né su azioni di recupero rivolte ai bambini >2 anni e agli adolescenti, né per le donne in età fertile.

Per quanto riguarda la sorveglianza di morbillo e rosolia, invece, sono disponibili sia i dati del sistema di notifica obbligatorio, che pervengono al RMI/CNESPS attraverso il sistema informatizzato SIMI, sia i dati della rete sentinella nazionale SPES, basata su pediatri di libera scelta, che segnalano mensilmente i casi di morbillo, rosolia, parotite, pertosse e varicella tra i propri assistiti. I pediatri sentinella sono connessi in rete con il RMI/CNESPS che elabora mensilmente i risultati e li pubblica sul web. Dal gennaio 2005 sono inoltre disponibili le notifiche di rosolia in gravidanza e rosolia congenita, che vengono trasmesse routinariamente al RMI/CNESPS.

Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del PNEM sarà quindi basato: i) sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per regione, attraverso l'integrazione dei dati routinari con quelli raccolti da sistemi e indagini *ad hoc*; ii) sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti.

Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perchè consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.

### **Resoconto attività 2006**

Durante il 2006 sono stati raccolti gli indicatori relativi alle coperture vaccinali e all'andamento delle malattie prevenibili, come riportato di seguito:

#### **– Coperture vaccinali nei nuovi nati**

Gli obiettivi intermedi del Piano prevedevano di raggiungere, sia a livello nazionale che in ogni regione, una copertura dell'85% entro il 2004, e del 90% entro il 2005.

Per l'anno 2004, i dati routinari mostrano una media nazionale pesata dell'85% (range per regione: 60-93%). Il target dell'85% è stato raggiunto in 15 regioni, sei delle quali con coperture >90%.

Per il 2005, la media nazionale pesata è dell'89% (range per regione: 56-93%). Le regioni che hanno raggiunto il target del 90% sono state sei.

#### **– Campagna straordinaria rivolta ai bambini in età scolare**

La campagna straordinaria prevedeva nel 2004 la vaccinazione delle coorti di nascita 1993-1997, e nel 2005 delle coorti 1991-1992.

Le attività straordinarie di vaccinazione sono state condotte in 19 regioni. I bambini target della vaccinazione, nelle coorti di nascita 1991-97, erano 2.544.386, ed è stato valutato il loro stato vaccinale prima e dopo le attività di recupero. In media, la copertura vaccinale per la prima dose è aumentata dal 71% all'81%, mentre quella per la seconda dose è passata dal 15% al 39%.

#### **– Sorveglianza del morbillo**

Dall'analisi delle notifiche obbligatorie emerge che i casi di morbillo segnalati sono stati 686 nel 2004, e 215 nel 2005 (dati provvisori). Il numero di casi notificati è quindi in

netta diminuzione, e ha toccato nel 2005 il minimo storico, con un'incidenza di 0,4/100.000 abitanti.

I risultati della rete sentinella SPES confermano la diminuzione di incidenza, che nei bambini fino a 14 anni è stata di 61/100.000 nel 2004, 4/100.000 nel 2005 e cinque per 100.000 nel 2006. Va tuttavia notato che nel 2005 e 2006 sono stati segnalati rispettivamente solo nove e dieci casi, su una popolazione di circa 205.000 bambini in sorveglianza.

La stima di incidenza è quindi basata su un numero di osservazioni molto modesto, e va interpretata con cautela.

Nel 2006, i dati provvisori del SIMI, riferiti a 15 regioni, mostrano 254 casi. Il numero di casi SIMI relativi al primo semestre del 2006 è maggiore rispetto al numero di casi notificati al MS nel primo semestre del 2005 (183 rispetto a 170 casi). Questo aumento è attribuibile alla presenza di focolai epidemici in diverse regioni italiane (Toscana, Provincia Autonoma di Bolzano, Lazio, Sardegna), che hanno interessato soprattutto comunità di nomadi. In tutti questi episodi sono state effettuate le indagini di laboratorio, con isolamento e tipizzazione del virus del morbillo.

— *Sorveglianza della rosolia e della rosolia congenita*

Anche i casi di rosolia sono in diminuzione, con 461 notifiche nel 2004 e 139 nel 2005. Oltre il 70% di questi casi si è verificata nei bambini tra 0 e 14 anni (rispettivamente, 325 e 107 casi, pari ad incidenze di 4 e 1/100.000). I dati SPES mostrano incidenze di 29 e 10 casi per 100.000 bambini in sorveglianza. Nei primi dieci mesi del 2006 sono stati segnalati 19 casi (incidenza mensile: 1-3/100.000).

Va inoltre segnalato che una indagine sieroepidemiologica condotta a livello nazionale nel 2004, ha mostrato come la proporzione di individui immuni alla rosolia sia significativamente diminuita rispetto al 1996 nella fascia di età 0-14 anni (82%). Al contrario, però, la proporzione di donne in età fertile suscettibili alla rosolia è rimasta stabile, intorno al 10%.

Dal primo gennaio 2005 è stata introdotta la notifica obbligatoria della sindrome/infezione da rosolia congenita e della rosolia in gravidanza. Una circolare esplicativa è stata pubblicata nell'agosto 2005.

Al 30 settembre 2006, i risultati preliminari mostravano 34 segnalazioni di sospetta rosolia in gravidanza da tre regioni. Solo tre delle gestanti era stata precedentemente vaccinata e solo otto avevano eseguito lo screening preconcezionale; 22 delle gestanti avevano avuto precedenti gravidanze. Questi dati mostrano che lo screening e vaccinazione delle donne in età fertile non è eseguito in modo adeguato.

Dei 34 casi sospetti, 22 sono rimasti tali, quattro sono stati confermati mentre in otto gestanti è stata esclusa l'infezione. L'infezione congenita è stata confermata in due neonati (entrambi nati da donne straniere con infezione confermata) mentre un terzo neonato presentava sintomi ma non è stato confermato in laboratorio. Inoltre, due donne, una con infezione non confermata e una con diagnosi sospetta hanno interrotto la gravidanza entro la 12<sup>a</sup> settimana.

### **Attività programmata 2007**

L'obiettivo generale del progetto è monitorare le attività del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. Nel 2007 verrà pertanto proseguita la raccolta e analisi dei dati relativi ai seguenti indicatori, a livello regionale e nazionale:

- *Coperture vaccinali*
  - Copertura vaccinale per MPR entro i due anni di età, per anno di calendario. Tale dato verrà stimato attraverso il sistema annuale di rilevazione delle coperture vaccinali, che fa capo al Dipartimento di Prevenzione del Ministero della Salute. I risultati verranno validati attraverso indagini campionarie *ad hoc*.
  - Copertura vaccinale per MPR nei bambini oltre i due anni di età e negli adolescenti, per coorte di nascita e anno di calendario. Tale dato verrà rilevato attraverso un sistema *ad hoc*, che prevede la trasmissione via web delle informazioni da parte dei distretti delle ASL. I dati verranno trasmessi e archiviati su un database su server SQL, il cui accesso è protetto da password. È prevista una modalità di visualizzazione dati specifica per ogni tipologia di utente, secondo un ordine gerarchico per cui i distretti visualizzano solo i propri dati, la ASL visualizza i dati di tutti i suoi distretti, la regione di tutte le sue ASL/distretti, il Ministero della Salute e l'ISS di tutte le Regioni/ASL/distretti. I dati inseriti a livello di distretto verranno automaticamente aggregati a livello di ASL e regione e a livello nazionale. Saranno inoltre disponibili delle interrogazioni standard online.
  - Copertura vaccinale per la seconda dose di MPR, se introdotta, per coorte di nascita e anno di calendario. Tale dato sarà ottenuto attraverso la messa a punto di un sistema di rilevazione *ad hoc*.
- *Frequenza delle malattie prevenibili*
  - Incidenza del morbillo e della rosolia per mese e fascia di età, valutata sia in base alle notifiche obbligatorie che in base al sistema sentinella SPES.
  - Incidenza della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita, in base alle notifiche obbligatorie.
  - Proporzioni di casi di rosolia in gravidanza con esito documentato, in base alle notifiche obbligatorie.
  - Proporzioni di casi di rosolia in gravidanza e RC con appropriate indagini di laboratorio, in base alle notifiche obbligatorie.

## Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

*Motivazione istituzionale.* Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri nel settembre 2005 è stato costituito il Gruppo di lavoro denominato “Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell’Esposizione a Interferenti Endocrini” presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie (CNBB). Il Gruppo di lavoro, che ha terminato i propri lavori nel settembre 2006, ha avuto un carattere interdisciplinare, con la partecipazione di ricercatori e funzionari di Università, INRAN, IZS, ENEA, ARPA Ministeri della Salute e Ambiente; la partecipazione dell’ISS ha visto un ricercatore del Dipartimento SAAN in qualità di coordinatore, un ricercatore del Dipartimento BCN in qualità di membro e alcuni ricercatori del Dipartimento SAAN come Segreteria Tecnica.

Le conclusioni del Gruppo di Lavoro rappresentano la base per ulteriori iniziative che rafforzino la interazione fra ricerca e intervento sanitario.

Gli interferenti endocrini (IE) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es. antiparassitari), tutte accomunate dalla capacità di interferire attraverso svariati meccanismi e bersagli con il sistema endocrino degli animali e,

almeno potenzialmente, dell'essere umano. Gli IE sono un argomento di interesse prioritario per le iniziative europee nel campo della prevenzione, in primo luogo nelle analisi del rischio effettuate dalla *European Food Safety Authority* (<http://www.efsa.eu.int/>); in particolare, data la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, la prevenzione della esposizione della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana.

Gli IE sono stati, inoltre, argomento prioritario nel progetto SCALE, promosso nel 2003-2004 dalla Commissione Europea come base scientifica per elaborare strategie per la prevenzione di possibili rischi per la salute (Calamandrei & Mantovani, Notiz ISS, Novembre 2004).

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ma è mancata sinora un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari e ambientali e iniziative legislative.

**Obiettivi.** Le indicazioni del documento elaborato dal Gruppo di Lavoro promosso dalla Presidenza del Consiglio indicano le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell'analisi del rischio basata su solide e aggiornate basi scientifiche e, quindi, di una "prevenzione basata sull'evidenza":

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità che tengano conto della complessità dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali;
- l'elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l'infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici; a tale proposito è fondamentale sviluppare le raccomandazioni dell'EFSA (*Scientific Colloquium Risk-to-Benefit Analysis* 2006) sulla necessità di una valutazione bilanciata, per le specifiche filiere alimentari, dei benefici nutrizionali a fronte dei potenziali rischi da bioaccumulo di contaminanti.

La necessità di sostenere con solide competenze scientifiche l'intervento delle strutture dell'SSN è, anche recentemente, emersa in talune emergenze, quali la contaminazione dei pascoli e degli alimenti di origine animale da esaclorocicloesani nella Valle del Sacco (RM).

Pertanto, un ulteriore obiettivo del Progetto Speciale è quello di contribuire alla formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico.

### **Resoconto attività 2006**

Nel 2006 l'attività si è articolata come segue, anche in collaborazione con altre attività in ambito nazionale ed europeo:

- Documento "Sorveglianza della Esposizione a Interferenti Endocrini" sulle linee guida per la valutazione del rischio di IE negli alimenti, le popolazioni animali domestiche e selvatiche e la popolazione umana.
- Organizzazione, nell'ambito del sito ISS dedicato agli IE, di EDID (*Endocrine Disrupters Diet Interactions Database* <http://www.iss.it/inte/edid/cont.php?id=109&lang=>

- 1&tipo=18), la prima base di dati sui potenziali effetti modulatori dei componenti della dieta nei confronti degli effetti di contaminanti (Baldi e Mantovani, Notiziario ISS2006).
- Messa punto di strategie sperimentali *in vitro* e *in vivo* per la identificazione di marcatori precoci di effetto a IE con particolare riguardo le fasi dello sviluppo pre- e postnatale, anche in collaborazione con il progetto integrato ReProTect ([www.reprotect.eu](http://www.reprotect.eu)) e il Network di eccellenza CASCADE ([www.cascadenet.org](http://www.cascadenet.org)).
  - Contributo a studi pilota epidemiologici sull'associazione fra indicatori di esposizione a IE e malformazioni dell'apparato riproduttivo (ipospadia, criptorchidismo).
  - Contributo all'aggiornamento delle strategie per la valutazione del rischio applicate all'esposizione alimentare materno-infantile, sia attraverso l'organizzazione del corso ISS "Sicurezza Alimentare e Salute Materno-Infantile ISS, 22-23/6/06" sia attraverso la valutazione tossicologica della fortificazione degli alimenti con acido folico (Mantovani A, Baldi F, In Rapporti ISTISAN 06/34), quale presunta strategia di elezione per la prevenzione di taluni difetti congeniti.

### Attività programmata 2007

In linea con le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sulla sorveglianza dell'esposizione a IE, le attività previste in ISS, nell'anno 2007, possono riassumersi come segue:

- Studi sperimentali integrati *in vitro/in vivo* per valutare gli effetti di IE potenziali contaminanti delle catene alimentari sullo sviluppo pre- e postnatale nonché per caratterizzare potenziali biomarcatori con particolare riguardo alle alterazioni dei sistemi riproduttivo e nervoso. A tale proposito verrà proseguito lo sviluppo di una rete di collaborazione con i Dipartimenti di Biologia Cellulare e Neuroscienze e Ambiente e Prevenzione Primaria dell'ISS, le Università di Roma "Tor Vergata" e "La Sapienza" e ENEA-Casaccia.
- Nell'ambito dello sviluppo di approcci tecnologicamente avanzati per la valutazione del rischio, proseguiranno gli studi per l'applicazione e validazione delle tecnologia RNA-*microarray* per l'identificazione di agenti che interagiscono con il recettore androgeno e con altre *pathways* endocrine, in collaborazione con il Progetto Integrato ReProTect e il Network di eccellenza CASCADE.
- Contributo all'elaborazione di modelli per l'analisi dell'esposizione umana a IE attraverso gli alimenti di origine animale, attraverso lo sviluppo di: i) biomarcatori di esposizione totale (o "tossicità integrale") nelle matrici alimentari; ii) biomarcatori precoci di effetto attraverso l'uso degli approcci della postgenomica; iii) sistemi per la raccolta di dati anamnestici, sulla base della scheda elaborata dall'ISS e disponibile in rete (<http://www.iss.it/inte/prog/cont.php?id=45&lang=1&tipo=3>).
- Sviluppo di strategie per la valutazione rischio-beneficio, in particolare per: i) alimenti potenzialmente critici di origine animale (latte e latticini, prodotti ittici); ii) interventi di prevenzione, quali la fortificazione degli alimenti con acido folico, in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS. Nel giugno 2007 verrà inoltre attuato un corso ISS rivolto ad operatori dell'SSN ed enti di ricerca sulle strategie per la valutazione rischio-beneficio negli alimenti di origine animale.

Nel 2007 le attività del Progetto Speciale verranno attuate sviluppando la rete di collaborazione con l'Università di Roma "La Sapienza", l'Ospedale "S. Andrea", l'ISPEL, l'INRAN e l'IZS del Lazio e della Toscana nonché con il sostegno del Centro di Collaborazione OMS/FAO per la Sanità Pubblica Veterinaria e del Network di Eccellenza CASCADE.

PAGINA BIANCA

**PARTE 4**  
**Elenco delle pubblicazioni**

PAGINA BIANCA

## ARTICOLI DI RIVISTA

BCL-2 phosphorylation by P38 MAPK: identification of target sites and biological consequences. *Journal of biological chemistry*. 2006;281(30):21353-21361.

Abanades S, Farré M, Segura M, Pichini S, Barral D, Pacifici R, Pellegrini M, Fonseca F, Langohr K, de La Torre R.  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB) in humans: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1074:559-576.

Abellan R, Ventura R, Pichini S, Di Giovannandrea R, Bellver M, Olive R, Pacifici R, Pascual JA, Zuccaro P, Segura J. Effect of physical fitness and endurance exercise on indirect biomarkers of recombinant growth hormone misuse: insulin-like growth factor I and procollagen type III peptide. *International journal of sports medicine*. 2006;27(12):976-983.

Adriani W, Laviola G. Delay aversion but preference for large and rare rewards in two choice tasks: implications for the measurement of self-control parameters. *BMC Neuroscience*. 2006;7:52.

Adriani W, Leo D, Guarino M, Natoli A, Di Consiglio E, De Angelis G, Traina ME, Testai E, Perrone-Capano C, Laviola G. Short term effects of adolescent methylphenidate exposure on brain striatal gene expression and sexual/endocrine parameters in male rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1074:52-73.

Adriani W, Ognibene E, Heuland E, Ghirardi O, Caprioli A, Laviola G. Motor impulsivity in the APP-SWE mice: a model of Alzheimer's disease. *Behavioural pharmacology*. 2006;17(5-6):525-533.

Aggazzotti G, Righi E, Patorno E, Fantuzzi G, Fabiani L, Giuliani AR, Grappasonni I, Petrelli F, Ricciardi W, La Torre G, Sclaccia S, Angelillo I, Bianco A, Nobile C, Gregorio P, Lupi S, Perlangeli V, Bonazzi C, Laviola F, Triassi M, Iorfida E, Montegrosso S, Rivosecchi P, Serra MC, Adorisio E, Gramiccia M, Mura I, Castiglia P, Romano G, Poli A, Tardivo S. Work-related injuries in young workers: an Italian multicentric epidemiological survey. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(01):69-75.

Agostinelli E, Belli F, Dalla Vedova L, Marra M, Crateri P, Arancia G. Hyperthermia enhances cytotoxicity of amine oxidase and spermine on drug-resistant LoVo colon adenocarcinoma cells. *International journal of oncology*. 2006;28(6):1543-1553.

Agostinelli E, Belli F, Molinari A, Condello M, Palmigiani P, Dalla Vedova L, Marra M, Seiler N, Arancia G. Toxicity of enzymatic oxidation products of spermine to human melanoma cells (M14): sensitization by heat and MDL 72527. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*. 2006;1763(10):1040-1050.

Agostinelli E, Dalla Vedova L, Belli F, Condello M, Arancia G, Seiler N. Sensitization of human colon adenocarcinoma cells (LoVo) to reactive oxygen species by a lysosomotropic compound. *International journal of oncology*. 2006;29(4):947-955.

Ajmone-Cat MA, Iosif R, Ekdahl CT, Kokaia Z, Minghetti L, Lindvall O. Prostaglandin E2 and BDNF levels in rat hippocampus are negatively correlated with status epilepticus severity: no impact on survival of seizure-generated neurons. *Neurobiology of disease*. 2006;23(1):23-35.

Alberti A, Corda U, Fuochi PG, Bortolin E, Calicchia A, Onori S. Studio degli effetti della luce sul segnale di fotoluminescenza stimolata (PSL) da spezie e erbe aromatiche irraggiate [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):8.

Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, EUROCARE Working Group. Hodkin disease survival in Europe and the U.S. Prognostic significance of morphologic groups. *Cancer*. 2006;107(2):352-360.

Alleva E, Branchi I. NGF: a social molecule. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(3):295-296.

Alleva E, Francia N, Pandolfi M, De Marinis AM, Chiarotti F, Santucci D. Organochlorine and heavy-metal contaminants in wild mammals and birds of the Urbino-Pesaro province, Italy: an analytic overview for potential bioindicators. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2006.

Aloisi F, Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nature reviews. Immunology*. 2006;6(3):205-217.

Aloisi F. Strategie neuroprotettive per la schlerosi multipla. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(01):3-8.

Aloisi F. Strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(1):3-8.

Aloisio F, Filippini G, Antenucci P, Lepri E, Pezzotti G, Cacciò SM, Pozio E. Severe weight loss in lambs infected with *Giardia duodenalis* assemblage B. *Veterinary parasitology*. 2006;142(1-2):154-158.

Altavista P, Belli S, Binazzi A, Comba P, Mastrantonio M, Uccelli R, Vanacore N. Incremento della mortalità per malattia del motoneurone in Italia negli anni 1980-1999. *Epidemiologia e prevenzione*. 2006;30(2):108-113.

Altieri I, Censi F, Floridia G, Lorenzetti S, Maranghi F, Menditto A, Patriarca M, Tait S, Mantovani A. Strategies for in vitro test batteries in reproductive/developmental toxicity (Eu integrated project reprotect): a toxicogenomic approach involving expression/regulation of androgen receptor genes [abstract]. *Reproductive toxicology*. 2006;22:263-264.

Amrani S, Harnafi H, Bouanani NEH, Aziz M, Serghini CH, Manfredini S, Besco E, Napolitano M, Bravo E. Hypolipidaemic activity of aqueous *Ocimum basilicum* extract in acute hyperlipidaemia induced by triton WR-1339 in rats and its antioxidant property. *Phytotherapy research*. 2006;20(12):1040-1045.

Anastasi E, Santangelo C, Matarrese P, Di Carlo MC, Di Lillo A, Scazzocchio B, D'Archivio M, Vecci E, Malorni W, Masella R, Perfetti R. Hepatocyte growth factor protects (HGF) pancreatic beta cell from fatty acid-induced apoptosis [abstract]. *Diabetologia*. 2006;49(Suppl 1):260-261.

Angelici MC, Giuliani C. Toxoplasma infection is a reporter of people life-style [abstract]. *Journal of eukaryotic microbiology*. 2006;54(2):28S.

Aniol K, Armstrong D, Averett T, Benaoum H, Bertin P, Burtin E, et al., Cusanno F, Frullani S, Garibaldi F, Urciuoli GM. Parity-violating electron scattering from  $^4\text{He}$  and the strange electric form factor of the nucleon. *Physical review letters*. 2006;96(2):022003/1-022003/5.

Antoccia A, Baldazzi G, Bello M, Bernardini D, Boccaccio P, Bollini D, De Notaristefani F, Garibaldi F, Hull G, Mazzi U, Moschini G, Muciaccio A, Navarria F, Orsolini Cencelli V, Pancaldi G, Pani R, Perrotta A, Riondato M, Rosato A, Sgura A, Tanzarella C, Uzunov N, Zuffa M. Preliminary study of metabolic radiotherapy with  $^{188}\text{Re}$  via small animal imaging. *Nuclear physics B*. 2006;150(Proc Suppl):411-416.

Antonelli F, Belli M, Campa A, Cuttone G, Dini V, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Cell killing and DNA DSB induction and repair in human fibroblasts irradiated with carbon ions. *LNS Activity Report*. 2006;232-235.

Antonelli F, Belli M, Campa A, Dini V, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Fibroblasti umani normali irradiati con ioni ferro accelerati a differenti energie: correlazione delle doppie rotture del DNA [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):55.

Antonelli F, Belli M, Cuttone G, Di Rosa F, Esposito G, Furusawa Y, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Permanenza del danno indotto nel DNA umano da ioni carbonio di diverse energie [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):34.

Antonelli F, Carbone MC, Pinto M, Amicarelli F, Balata M, Belli M, Cimini AM, Conti Devirgilis L, Ioannucci L, Nisi S, Saporita O, Satta L, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Possibili effetti adattivi della radiazione di fondo ambientale: l'esperimento "Silenzio cosmico" sui linfoblasti umani TK6 [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):39.

Apolone G, Mangano S, Compagnoni A, Negri E, Mosconi P, Mannino S, Villa M, Zuccaro P, Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG). A multidisciplinary project to improve the quality of cancer pain management in Italy. Background, methods and preliminary results. *Journal of ambulatory care and management*. 2006;29(4):332-341.

Arcania S, Carattoli A, La Valle R, Cassone A, De Bernardis F. Use of 65 kDa mannoprotein gene primers in real time PCR identification of *Candida albicans* in biological samples. *Molecular and cellular probes*. 2006;20(5):263-268.

Arcieri R, Cioccia GP, Panei P, Quarto M, Di Nallo R, Marzi M, Piccioni M, Vella S. Stima della sopravvivenza in una popolazione italiana socialmente attiva colpita da infarto acuto del miocardio: periodo di osservazione 1994-2002 [abstract]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2006;7(5 Suppl 1):40S-41S.

Arciola CR, Campoccia D, An YH, Baldassarri L, Pirini V, Donati ME, Pegreff F, Montanaro L. Prevalence and antibiotic resistance of 15 minor staphylococcal species colonizing orthopedic implants. *International journal of artificial organs*. 2006;29(4):395-401.

Arciola CR, Campoccia D, Baldassarri L, Donati ME, Pirini V, Gamberini S, Montanaro L. Detection of biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis* from implant infections. Comparison of a PCR-method that recognizes the presence of *ica* genes with two classic phenotypic methods. *Journal of biomedical materials research. Part A*. 2006;76(2):425-430.

Argentini C, Genovese D, Ferraro D, Giordano V, Giglio M, Craxi A, Stroffolini T, Di Stefano R, Rapicetta M. Bayesian coalescent inference of hepatitis C virus introduction from molecular sequences: the Camporeale model [abstract]. *Journal of clinical virology*. 2006;36(Suppl 2):S200.

Argentini C, Genovese D, Ferraro D, Giordano V, Giglio M, Taffon S, Craxi A, Stroffolini T, Di Stefano R, Rapicetta M. Bayesian coalescent inference of hepatitis C virus introduction from molecular sequences: the Camporeale model [abstract]. *Journal of hepatology*. 2006;44(2):S155.

Argentini C, Genovese D, Ferraro D, Giordano V, Giglio M, Taffon S, Dettori S, Di Stefano R, Rapicetta M. Studio della diffusione dell'epatite C attraverso la datazione filogenetica: il modello di Camporeale (città minore della Sicilia) [abstract]. 4. *Congresso nazionale della Società italiana di malattie infettive e tropicali (SIMIT). Abstracts*. 2006.

Arigliani R, Simeone C, D'Argenio P, Muraglia R, Ciofi Degli Atti ML. Sorveglianza della sindrome influenzale ed accettabilità della vaccinazione in pediatria di famiglia. *Medico e bambino*. 2006;8(5):329-331.

Ausiello CM, Cerquetti M, Fedele G, Spensieri F, Palazzo R, Nasso M, Frezza S, Mastrantonio P. Surface layer proteins from *Clostridium difficile* induce inflammatory and regulatory cytokines in human monocytes and dendritic cells. *Microbes and infection*. 2006;8:2640-2646.

Ausiello CM, Fedele G, Palazzo R, Spensieri F, Ciervo A, Cassone A. 60-kDa heat shock protein of *Chlamydia pneumoniae* promotes a T-helper1 immune response through IL-12/IL-23 production in monocyte-derived dendritic cells. *Microbes and infection*. 2006;8(3):714-720.

Ausiello CM, Palazzo R, Spensieri F, Fedele G, Lande R, Ciervo A, Fioroni G, Cassone A. 60-kDa heat shock protein of *Chlamydia pneumoniae* is a target of T-cell immune response. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2006;19(3-4):136-140.

Ausiello CM, Palazzo R, Spensieri F, Urbani F, Massari M, Triebel F, Benagiano M, D'Elia MM, Del Prete G, Cassone A. Soluble CD30 and lymphocyte activation gene-3 (CD223), as potential serological markers of T helper-type cytokine response induced by acellular pertussis vaccine. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2006;19(1):97-104.

Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E, Guaglianone E, Donelli G. *Campylobacter jejuni* loss of culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. *International journal of food microbiology*. 2006;107(1):83-91.

Baldassarri L, Creti R, Recchia S, Imperi M, Facinelli B, Giovanetti E, Pataracchia M, Alfarone G, Orefici G. Therapeutic failures of antibiotics used to treat macrolide-susceptible *Streptococcus pyogenes* infections may be due to biofilm formation. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(8):2721-2727.

Baldassarri L, Creti R, Recchia S, Pataracchia M, Alfarone G, Orefici G, Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. Virulence factors in enterococcal infections of orthopedic devices. *International journal of artificial organs*. 2006;29(4):402-406.

Baldassarri L, Recchia S, Imperi M, Creti R, Alfarone G, Pataracchia M, Orefici G. Fibronectin binding protein genes and cell invasion ability of *Streptococcus pyogenes* isolated from different sources. *International congress series*. 2006;1289:243-245.

Baldi F, Mantovani A. Un nuovo database per la sicurezza alimentare: EDID - Endocrine disrupting chemicals - Diet Interactions Database. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(12):11-17.

Ballard TJ, Romito P, Lauria L, Vigilano V, Caldora M, Mazzanti C, Verdecchia A. Self perceived health and mental health among women flight attendants. *Occupational and environmental medicine*. 2006;63(1):33-38.

Barile S, Medda E, Nisticò L, Bordinon V, Cordiali Fei P, Carducci M, Rainaldi A, Marinelli R, Bonifati C. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis. *Experimental dermatology*. 2006;15(5):368-376.

Bartalini O, Bellini V, Bocquet J, Capogni M, Casano M, Castoldi M, Calvat P, D'Angelo A, Didelez J, Di Salvo R, Fantini A, Gervino G, Ghio FMA, Girolami B, Guidal M, Giusa A, Hourany E, Kunne R, Kouznetsov V, Lapik A, Levi Sandri P, Lleres A, Moricciani D, Mushkarenkov A, Nedorezov V, Nicoletti L, Perrin C, Rebreyend D, Renard F, Rudnev N, Russew T, Russo G, Schaerf C, Sperduto M, Suter M, Turinge A. Neutron detection efficiency of BGO calorimeter at GRAAL. *Nuclear instruments*