

sommario

• SPECIALE

- 4 Il 43° Congresso Nazionale S.It.I. a Bari

• I SEZIONE:

MALATTIE INFETTIVE E VACCINI

- 7 Bollettino delle malattie infettive e delle vaccinazioni
- 19 Attualità in tema di sorveglianza delle infezioni da HIV: analisi dei dati in Puglia e implementazione del sistema delle nuove diagnosi basato sulle segnalazioni di centri clinici
- 23 La legionellosi in Puglia: otto anni di sorveglianza
- 27 Le infezioni neonatali da Streptococco di gruppo B (GBS) in Puglia: risultati preliminari del Progetto CCM-ISS

• II SEZIONE:

MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE

- 30 Obesità infantile: epidemiologia e rischio trombotico

• III SEZIONE:

QUALITÀ ED ORGANIZZAZIONE SANITARIA

- 35 L'adesione alle vaccinazioni raccomandate per la prevenzione del rischio professionale in ambiente sanitario. Risultati di una indagine *ad hoc* tra gli operatori dei Servizi di Igiene e Sanità Pubblica della Regione Puglia
- 41 Indagine conoscitiva sulle attività di diagnostica dei Micobatteri nei laboratori pubblici e privati della regione Puglia (Progetto CCM "TB-Sorv")

• IV SEZIONE:

SALUTE MATERNO-INFANTILE

- 47 La sorveglianza per l'interruzione Volontaria di Gravidanza nella Regione Puglia: risultati del flusso informativo del modello ISTAT D12. Anno 2007
- 51 Natalità e fecondità in Puglia nel 2007 attraverso i CeDAP

LA DOMENICA DEL CORRIERE

Si pubblica a Milano ogni settimana

Ufficio del giornale:
Via Solferino, 28, Milano

Per tutti gli articoli e illustrazioni è riservata la proprietà letteraria e artistica, secondo la legge e i trattati internazionali.

Supplemento illustrato del "Corriere della Sera"

Anno XXVI - Num. 14 6 Aprile 1924. Centesimi 20 la copia



Il saluto di Foggia al primo getto dell'Acquedotto pugliese. Fra il giubilo del popolo, durante una grandiosa cerimonia, la fontana monumentale di piazza Cavour comincia a zampillare.
(Disegno di A. Beltrame).

Cervarix[®]

Dai il tuo contributo **X** sconfiggere
il carcinoma della cervice



Deposito presso l'Alfa in data 04/06/2008

**Cervarix[®] ha dimostrato un'efficacia del 100% nei confronti
delle lesioni precancerose causate da HPV 16/18 ad oggi
dimostrata fino a 6,4 anni^{1,2}**

1. Cervarix[®] - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. GlaxoSmithKline, 2008.
2. D. Harper, S. Gall, P. Naud *et al.* Sustained immunogenicity and efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: Long-term follow up through 6,4 years in women vaccinated with Cervarix[®] (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Gynecologic Oncology* 2008; 109: 158.



Cervarix[®] 
Vaccino contro il Papillomavirus umano, tipi 16 e 18
(Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

©2007 GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved.



In copertina:

Inaugurazione dell'Acquedotto Pugliese a Foggia
da "La Domenica del Corriere" del 6 aprile 1924

Direttore Scientifico

Salvatore Barbuti

Direttore Responsabile

Antonio Lo Izzo

Segretario Scientifico

Michele Quarto

Comitato Scientifico

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

Comitato di Redazione

Cinzia Germinario
Rosa Prato
Giovanni Caputi
Paolo Trerotoli
Pier Luigi Lopalco

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

Progetto grafico ed impaginazione: MoviMedia Srl

Editore: Conte Editore

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

Garanzia di riservatezza per gli abbonati

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

NORME PER GLI AUTORI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il 43° Congresso Nazionale SItI a Bari

Prof. Salvatore Barbuti

Presidente del Congresso

“Le spese per il mantenimento della Sanità pubblica non sono mai troppe, la vita umana è il capitale più prezioso, più fecondo, il creatore di tutti i capitali”

F. Crispi

Dal 1 al 4 ottobre si è svolto a Bari, presso la Fiera del Levante, il 43° Congresso Nazionale della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, sul tema *“La promozione della salute per lo sviluppo sociale ed economico dell'Italia: il contributo dell'Igiene e della Medicina preventiva”*.

L'evento ha visto la partecipazione di 1400 igienisti e operatori della prevenzione provenienti da tutte le regioni italiane.

L'inaugurazione del Congresso si è tenuta il giorno 1 ottobre, alle ore 17,30, presso la Pontificia Basilica di San Nicola di Bari. Sono intervenute le autorità civili, religiose e accademiche ed in rappresentanza del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali il Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria dr. Fabrizio Oleari.

Il tema della promozione della salute rappresenta in questi anni l'orizzonte e la sfida intorno alla quale si muove la Sanità Pubblica del nostro Paese. La storia dell'Igiene italiana, in passato, è stata segnata dalla prospettiva della tutela della salute, costituzionalmente sancita, che si declinava in compiti di vigilanza, polizia, denuncia, sanzioni. Le profonde mutazioni di tipo storico, culturale e sociale che sono intervenute nei primi sessant'anni della vita della Repubblica hanno imposto un radicale cambiamento della missione della Sanità Pubblica, oggi chiamata a svolgere un'azione non più di tutela ma di promozione, che è l'unico strumento che realmente può garantire il diritto alla salute.

La fruibilità del diritto alla salute diviene nel mondo globalizzato un elemento cruciale della giustizia sociale, a sua volta elemento necessario per lo sviluppo e la crescita del nostro Paese, nell'era della globalizzazione e dell'integrazione tra i popoli ed in un contesto di difficile congiuntura economica.

La tematica della promozione della salute e del futuro della Sanità Pubblica ha caratterizzato in particolar modo gli ultimi anni di attività della SItI, a partire dal documento di consenso approvato durante la Conferenza di Sanità Pubblica svoltasi a Pisa nell'autunno

scorso dal titolo *“Il futuro dell'Igiene, della Medicina Preventiva e della Sanità Pubblica”*; tale impegno si rinnova oggi nel contributo che la Società si appresta a fornire nel dibattito avviato dal governo sul *Libro Verde sul Futuro del Modello Sociale*. La proposta di Libro Verde sul *welfare* e le prospettive di sviluppo della sanità pubblica italiana sono state oggetto della Sessione Plenaria di apertura, dal titolo *“Lo stato della prevenzione e della Sanità Pubblica in Italia: dal documento Siti sul futuro dell'Igiene al Libro Verde del Ministero del Welfare”* che si è svolta il giorno 2 ottobre alle ore 9,00.

Nel corso della sessione plenaria di chiusura del congresso è stato inoltre approvato un documento di consenso di contributo alla redazione del Libro Verde sul nuovo modello di *welfare*, che si riporta di seguito.

Il Congresso si è sviluppato in 5 Sessioni plenarie, 7 Sessioni tematiche, 20 Sessioni di Comunicazione scientifica, Simposi e Sessioni di mezzogiorno, in cui sono stati affrontati i principali aspetti del tema congressuale dalla promozione dei determinanti di salute, con particolare riferimento alla prevenzione delle malattie cronico degenerative e alla ricerca di stili di vita salubri, all'igiene ambientale, alla lotta alle malattie infettive, all'igiene ospedaliera, alla problematica della sicurezza, affrontata in una triplice lettura: sicurezza dei pazienti, sicurezza sui luoghi di lavoro, sicurezza alimentare.

I lavori congressuali hanno visto la partecipazione di autorevoli espressioni del mondo accademico, delle istituzioni nazionali e internazionali e delle aziende sanitarie locali, il cui contributo ha consolidato la sperimentata convergenza di conoscenze e competenze funzionale alla crescita della disciplina, allo sviluppo di riflessioni e di dibattiti necessari allo sviluppo strategico della Sanità Pubblica in Italia.

L'evento ha richiamato fortemente l'interesse degli operatori dell'igiene, della medicina preventiva e della sanità pubblica italiana, che hanno voluto apportare il proprio apporto d'esperienza, descritto nei 750 contributi scientifici pervenuti, di rilevante portata scientifica.

IL CONTRIBUTO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI IGIENE MEDICINA PREVENTIVA E SANITÀ PUBBLICA ALLA CONSULTAZIONE PUBBLICA SUL LIBRO VERDE DEL MINISTERO DEL WELFARE “LA VITA BUONA NELLA SOCIETÀ ATTIVA”

PREMESSA

La valutazione sul metodo di consultazione e sull'approccio generale alla problematica da parte del Ministero è positivo.

Si ritiene di sottolineare però alcuni aspetti essenziali:

- il legame tra economia e salute non significa che sviluppo economico sia garanzia di salute, come dimostrano le nuove patologie proprie dei Paesi sviluppati che hanno sostituito quelle del sottosviluppo;
- “la prevenzione per la salute” sembra assumere nel Libro Verde un ruolo secondario rispetto alla strategia di “un radicale cambiamento dell’economia”;
- nessun accenno si riscontra nella “Prefazione” alla promozione della salute. Essa è lo strumento con cui gli organi di Governo mettono la comunità in grado di controllare i determinanti di salute per migliorarla e di partecipare alle relative politiche;
- non è previsto alcun coordinamento tra politiche sanitarie e politiche ambientali, pur prescritto dall’art.7- quiques del D.Lgs. n. 502/1992.
- l’elaborazione di un nuovo modello sociale per il nostro Paese non può prescindere dal lavoro svolto, anche dall’Italia, nell’ambito della Strategia dell’Unione Europea per la Salute 2008-2013 e, soprattutto, dalla Carta di Tallin: Sistemi Sanitari per la Salute e il Benessere Economico, sottoscritta dai Governi di tutti i Paesi della Regione Europea dell’Organizzazione Mondiale della Sanità il 27 giugno 2008
- manca nel libro verde la descrizione e l’articolazione di un pilastro ritenuto universalmente (anche e non solo dai predetti documenti) come imprescindibile per il successo di ogni modello sociale: la prevenzione, sia primaria che secondaria
- mancano riferimenti precisi agli aspetti delle risorse professionali e della loro formazione, senza la quale ogni proposizione di intenti è del tutto velleitaria - mancano i riferimenti alla ricerca, presupposto essenziale per ogni possibilità di competitività.

IL DOCUMENTO SITI

La Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica condivide la definizione di sistema sanitario della Carta di Tallin:

“Un sistema sanitario è l’insieme di tutte le organizzazioni, le istituzioni e le risorse pubbliche e private finalizzate a migliorare, mantenere e recuperare la salute. I sistemi sanitari comprendono sia servizi individuali che di popolazione, così come attività che influenzino le politiche e le azioni per affrontare i determinanti sociali, ambientali ed economici di salute”.

La Siti sostiene profondamente la posizione, condivisa da tutti i Governi Europei che:

- i sistemi sanitari sono ben più che i servizi di diagnosi e cura, ed includono la prevenzione delle malattie, la promozione della salute e gli sforzi per influenzare gli altri settori che affrontano determinanti di salute nelle loro politiche (educazione, trasporti, agricoltura, ambiente, industria, sport, cultura, turismo, etc)
- sistemi sanitari ben funzionanti sono essenziali per migliorare la salute.

La Siti ritiene che il nuovo modello di welfare del nostro Paese debba essere delineato in sintonia con la strategia per la salute elaborata dalla Commissione Europea per gli anni 2008-2013 in cui si punta molto sulla promozione della salute ed in cui si sottolinea che:

“La salute è importante per il benessere degli individui e della società, inoltre la salute della popolazione è anche un prerequisito per la produttività e la prosperità economica”.

La Siti, conformemente a quanto approvato dai Governi europei nel Trattato di Lisbona del 2005, che ha incluso gli anni di vita sana (HLY) negli indicatori strutturali finalizzati a valutare che l’economia dell’Unione Europea diventi la più avanzata del mondo entro il 2020 sottolinea che:

“Spendere per la salute, non è un costo, bensì un investimento”



e che perché i sistemi sanitari possano ben funzionare vi è la necessità di un approccio completo ed integrato ai servizi con il coordinamento di una grande varietà di istituzioni e di erogatori, indipendentemente dalla loro natura, pubblica o privata.

Non vi è però dubbio che il settore della prevenzione, caratterizzato da investimenti finalizzati ad evitare la malattia e con ritorni spesso a lungo termine, debba essere presidiato in maniera essenziale dal pubblico, senza escludere il contributo privato, e che le allocazione di risorse debba essere adeguatamente bilanciata tra:

- attività di promozione della salute
- attività di prevenzione (primaria e secondaria)
- attività di diagnosi e cura
- attività di riabilitazione.

In un mondo globalizzato è cruciale per l'Italia che la generazione di conoscenze, infrastrutture, tecnologie e, soprattutto risorse umane con competenze appropriate richieda una adeguata programmazione ed investimenti a lungo raggio per rispondere prontamente alle sfide demografiche, epidemiologiche, economiche ed organizzative sempre più difficili.

Non vi è dubbio, pertanto, che l'elaborazione di un nuovo modello sociale per un Paese avanzato come l'Italia che prescinda da un'adeguata programmazione delle attività di ricerca e formazione, sia dal punto di vista concettuale che delle risorse, sarebbe destinata ad un inesorabile fallimento.

Il Libro Verde ha il merito di aver affrontato i temi più importanti del welfare e di averli portati alla discussione pubblica. Si tenga conto però che nei 200 Diparti-

menti di Prevenzione delle Aziende Sanitarie Locali italiane operano, a tempo pieno, circa 30.000 laureati e tecnici della prevenzione negli ambienti di vita e di lavoro, per l'igiene degli alimenti e per la sicurezza alimentare e nutrizionale, per il benessere umano e anche animale. Va ricordato infatti che nel nostro Paese i Servizi Veterinari fanno parte del Servizio Sanitario Nazionale ed hanno concorso ad evitare eventi devastanti come la BSE, che ben altri danni ha provocato per esempio nel Regno Unito. Urge il rilancio della prevenzione e della sanità pubblica, intesa come un valido strumento tecnico ed organizzativo per sviluppare e tutelare la "salute collettiva", diversa per determinanti e rischi dalla "salute individuale".

C'è bisogno dunque di utilizzare finalmente da parte del Governo e delle Regioni l'apporto delle Società Scientifiche, come la Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica che si avvale sia della esperienza pratica di migliaia di operatori, ma anche di numerosissimi docenti universitari e ricercatori scientifici, specie nel campo della prevenzione e della sanità pubblica.

La Siti chiede infine al Governo di superare rapidamente l'attuale fase di incertezza e di approvare i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza, il nuovo Piano Nazionale Vaccini e di avviare una revisione e un rilancio di un più efficace ed incisivo Piano Nazionale della Prevenzione, in collaborazione con le Regioni, e di promuovere un ruolo ancora più incisivo per il Centro Nazionale per il Controllo delle Malattie (CCM).

Più prevenzione e promozione della salute, comportano inevitabilmente più sviluppo sociale e più benessere per i cittadini.

Il Bollettino delle malattie infettive e delle vaccinazioni

7

I SEZIONE

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

OER

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

Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia

IL BOLLETTINO DELLE MALATTIE INFETTIVE

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

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

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

Malattie infettive, ambiente e vaccini

2008	gen	feb	marz	apr	mag*	giu*	lug*	ago*	set*	ott*	tot '08
Blenorragia	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	3
Brucellosi	2	0	2	2	2	6	2	1	1	0	18
Diarrea Infettiva	10	17	11	24	28	20	19	5	4	0	138
Epatite A	5	11	4	12	1	2	0	2	1	0	38
Epatite B	1	0	1	4	1	4	7	0	2	1	21
Epatite C	1	2	2	0	0	1	0	0	3	0	9
Epatite Delta Acuta	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Epatite Nanb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epatite Virale non specificata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Febbre Tifoide	3	1	0	0	2	0	1	3	1	1	12
Legionellosi	0	0	1	2	2	1	7	0	0	0	13
Leishmaniosi Cutanea	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Leishmaniosi Viscerale	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	4
Leptospirosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Listeriosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meningite Meningococcica	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0	5
Meningo-Encefalite Virale	5	1	7	5	2	4	4	11	2	2	43
Morbillo	0	9	12	38	21	4	4	7	7	0	102
Parotite Epidemica	5	6	9	2	3	4	1	0	3	1	34
Pertosse	1	1	0	2	3	1	3	3	3	0	17
Rosolia	23	41	26	31	21	15	6	4	1	0	168
Salmonellosi Non Tifoidea	12	7	6	14	11	17	12	20	13	8	120
Scarlattina	14	16	14	17	29	14	5	3	0	1	113
Sifilide	0	2	1	3	3	7	1	4	2	4	27
Varicella	375	301	529	303	278	301	186	69	11	29	2382
Totale	457	417	627	460	410	402	260	133	56	47	3269

* dato provvisorio

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

ASL	2006	2007	2008*
Ba/1	0	0	0
Ba/2	8	3	0
Ba/3	0	1	5
Ba/4	61	26	37
Ba/5	0	0	0
Br/1	16	6	6
Fg/1	4	9	13
Fg/2	0	0	0
Fg/3	40	37	11
Le/1	15	19	19
Le/2	2	9	8
Ta/1	32	10	0
Totale	178	120	99
PROVINCIA	2006	2007	2008*
Bari	4,33	1,88	2,63
Brindisi	3,96	1,49	1,49
Foggia	6,43	6,74	3,52
Lecce	2,11	3,45	3,33
Taranto	5,51	1,72	0
Totale	4,37	2,94	2,43

* Dati Provisori

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

Tipo di focolaio	2006	2007	2008*
Inf. e tossinf. Alimen.	4	3	2
Pediculosi	13	13	9
Scabbia	58	44	27
Tigna	1	2	0
Altro	3	13	6
Totale	79	75	44

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

ASL	2006	2007	2008*	TOTALE
Ba/1	0	0	0	0
Ba/2	15	0	0	18
Ba/3	10	8	2	21
Ba/4	4	2	5	11
Ba/5	0	0	0	0
Br/1	32	30	22	81
Fg/1	6	1	2	7
Fg/2	0	0	0	0
Fg/3	3	2	1	12
Le/1	1	21	7	22
Le/2	8	11	5	16
Ta/1	0	0	0	0
Totale	79	75	44	188

Indicazioni per l'offerta della vaccinazione anti-HPV in Puglia

a cura della Commissione Regionale Vaccini

(Consultabile sul BURP n. 47 del 21/3/2008)

Introduzione

Il cervicocarcinoma è il primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad una infezione. È, infatti, causato dal virus del papilloma umano (HPV) di cui sono stati identificati oltre 120 genotipi che infettano l'uomo, un terzo circa dei quali è associato in entrambi i sessi a patologie del tratto anogenitale, sia benigne che maligne. In particolare, la maggior parte dei tumori della cervice uterina (circa il 70%) è causata da due tipi di HPV definiti "ad alto rischio": HPV 16 e 18. L'intervallo tra la comparsa di lesioni pre-cancerose diagnosticabili e la comparsa di un tumore invasivo è molto lungo, in media più di 10 anni, motivo per cui la prevenzione del carcinoma della cervice uterina è attualmente basata su programmi di *screening*, che consentono di identificare e trattare le lesioni precancerose prima che evolvano in carcinoma.

L'*Handbook* sullo *screening* cervicale, prodotto dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro nel 2005, stima che lo *screening* mediante Pap-test ogni 3-5 anni fornisca una protezione dell'80% rispetto all'insorgenza del tumore.

Nel corso del 2007 l'EMA ha autorizzato un vaccino quadrivalente (*Gardasil*, SanofiPasteur MSD) che previene le lesioni causate da HPV 16, 18, 6 e 11, questi ultimi due responsabili del 90% circa dei condilomi genitali, ed un vaccino bivalente (*Cervarix*, GSK) per la prevenzione delle lesioni causate da HPV 16 e 18.

La disponibilità di tali vaccini apre quindi la strada ad una possibile prevenzione primaria del carcinoma della cervice, da affiancare alle attuali politiche di *screening*.

Con determinazioni rispettivamente del 28 febbraio e del 29 ottobre 2007 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha deliberato il regime di rimborsabilità dei due nuovi vaccini anti-HPV, classificati in classe H-RR e pertanto

dispensabili gratuitamente attraverso il Servizio Sanitario Nazionale alle ragazze nel corso del **dodicesimo anno di vita (dal compimento degli 11 anni fino al compimento dei 12 anni)**.

In data 20 dicembre 2007, la Conferenza Stato-Regioni ha approvato il documento "*Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia*", predisposto dal Ministero della Salute in collaborazione con il Coordinamento Interregionale della Prevenzione, finalizzato a fornire indicazioni per l'offerta attiva e gratuita, su scala nazionale, della vaccinazione alle dodicenni, a partire da gennaio 2008.

In considerazione del fatto che la vaccinazione non previene le infezioni di tutti i tipi di HPV ad alto rischio oncogeno, appare evidente che i programmi di *screening* organizzato non potranno essere interrotti, ma che al contrario sarà importante continuare le azioni intraprese per aumentare la copertura e favorire l'adesione. Oltre ad offrire un'opportunità di prevenzione secondaria, lo *screening* rappresenta anche un punto cardine in quanto strumento di verifica dell'efficacia della strategia vaccinale oltre che di rilevazione dell'andamento epidemiologico delle lesioni precancerose e del carcinoma della cervice.

Epidemiologia dell'infezione da HPV e del cervicocarcinoma in Puglia

(studi condotti dall'Osservatorio Epidemiologico Regionale)

Indagine di prevalenza per infezione da HPV

Nel periodo 2005-2006 è stata condotta, presso il laboratorio di diagnostica molecolare virologica dell'U.O.C. Igiene dell'A.O.U. Policlinico di Bari, un'indagine di prevalenza per infezione da HPV su 1.082 campioni biologici di altrettante donne pugliesi.

si non HIV positive, con età media di 36 anni (range 16-60 anni). Il 33% dei campioni esaminati è risultato positivo per HPV-DNA. Nell'80% delle donne HPV positive è stato riscontrato almeno un genotipo ad alto rischio, da solo o in associazione con altri genotipi ad alto e basso rischio, mentre nel 20% delle donne esaminate sono stati riscontrati solo genotipi a basso rischio. Tra i genotipi di HPV ad alto rischio, il più frequentemente riscontrato è stato il tipo 16, identificato nel 26% di tutti i campioni HPV positivi, seguito dal tipo 18 (11%). Tra i genotipi di HPV a basso rischio, il tipo 6 è stato riscontrato nel 13% dei casi, mentre il tipo 11 nel 4%. La prevalenza dell'infezione varia tra le fasce di età: sono risultate positive per la ricerca del virus il 44% delle donne con età inferiore o uguale a 25 anni, mentre il valore si abbassa al 32% nelle donne di età superiore a 25 anni. Il genotipo 16 è risultato il più frequente tra quelli ad alto rischio sia nelle donne di età ≤ 25 anni che nelle donne di età > 25 anni, con una prevalenza rispettivamente del 28% e del 25%, seguito dal genotipo 18 rinvenuto rispettivamente nel 12% e nell'11% dei casi positivi, nelle due fasce d'età.

Analisi dell'ospedalizzazione e della mortalità per cervicocarcinoma

La morbosità generale per tumore cervicale in Puglia è stata stimata attraverso l'analisi dei ricoveri ospedalieri (intra-regionali e in mobilità passiva) occorsi negli anni 1998-2005, considerando tutti i primi ricoveri. Il dato di incidenza così calcolato può essere considerato un buon indicatore per le patologie valutate: per il loro trattamento, sia esso chirurgico o medico palliativo, infatti, è necessario il ricovero ospedaliero.

Il numero di casi di tumori maligni del collo dell'utero in Puglia, tra il 1998 e il 2005, è risultato di 1.849, con un trend in riduzione. Il tasso medio annuale di ospedalizzazione è risultato pari a $1,1 \times 10.000$ donne residenti. Le classi di età più interessate sono quelle comprese tra 50 e 79 anni. L'età media d'insorgenza è di 54 anni.

La mortalità per cervicocarcinoma è stata stimata analizzando l'archivio regionale del Registro Nominativo delle Cause di Morte relativamente al periodo 1998-2004. Il numero di donne decedute per carcinoma

del collo dell'utero in Puglia nel periodo 1998-2004 è stato pari a 219, con una media di 31,3 donne decedute/anno nel periodo in studio. Il tasso di mortalità medio nel periodo è risultato pari a $1,5 \times 100.000$: considerandolo per anno è stato di $1,6 \times 100.000$ nel 1998, ha presentato un aumento nel biennio 1999-2000, raggiungendo valori rispettivamente di 2,1 e $1,9 \times 100.000$, per poi gradualmente decrescere negli anni 2001-2003, fino a raggiungere il valore di $1,4 \times 100.000$ nel 2004. L'età media delle donne decedute per carcinoma del collo dell'utero è di 66,6 anni. Va sottolineato che la mortalità per cervicocarcinoma potrebbe essere sottostimata per errata compilazione delle schede di morte (esempio: "tumore dell'utero" invece che "tumore del collo dell'utero").

Studio PASSI

Nel 2005 è stato condotto in Italia lo studio PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), indagine campionaria volta a monitorare alcuni aspetti della salute della popolazione, in rapporto ad interventi di programmi specifici relativi ai principali fattori di rischio comportamentali e all'adozione di misure preventive, tra cui l'adesione a iniziative di screening per cervicocarcinoma.

In Puglia sono state intervistate telefonicamente 237 donne tra 25 e 64 anni. Il 62% delle donne ha eseguito almeno un *pap test* e il 54,7% l'ha eseguito almeno ogni tre anni; il 29,3% l'ha eseguito nel corso dell'ultimo anno mentre il 38% non ha mai eseguito un *pap test* a scopo preventivo. Questi dati si discostano dalle medie nazionali che indicano che il 70% delle donne italiane ha eseguito un *pap test* entro i tre anni precedenti e solo il 22% non l'ha mai eseguito. La percentuale più alta di adesione allo *screening* si registra nella fascia d'età 35-49 anni e nelle donne coniugate (67,4%). L'età media del primo *pap test* effettuato a scopo preventivo è di 34 anni.

Più della metà delle donne campionate ha riferito di aver effettuato un *pap test* a scopo preventivo nonostante l'assenza di un programma di *screening* consolidato a livello di tutte le Aziende Sanitarie regionali. La percentuale di donne che ha effettuato almeno un *pap test* nell'intervallo raccomandato (ultimi tre anni) risulta discreta ma non ancora in linea con le racco-

mandazioni internazionali che definiscono un obiettivo di adesione dell'85%.

Vaccini anti-HPV

Entrambi i nuovi vaccini anti-HPV sono costituiti da *virus-like particles* – VLPs L1 dei genotipi HPV-16 e HPV-18. In particolare, **Gardasil (SanofiPasteur MSD)** è quadrivalente e contiene anche VLPs dei genotipi HPV-6 e HPV-11 con adiuvante alluminio, mentre **Cervarix (GlaxoSmithKline)** è un vaccino bivalente e contiene un nuovo sistema adiuvante AS04.

Per entrambi i prodotti, il ciclo vaccinale consiste nella somministrazione per via intramuscolare di tre dosi, nell'arco di 6 mesi.

I vaccini non hanno effetto terapeutico.

L'indicazione d'uso è basata sulla dimostrazione di efficacia ed immunogenità in donne adulte sessualmente attive (tra 16 e 26 anni per il Gardasil, e tra 10 e 25 anni per il Cervarix) e sulla dimostrazione dell'immunogenicità in bambini ed adolescenti (maschi e femmine tra 9 e 15 anni per il Gardasil, solo femmine tra 10 e 16 anni per il Cervarix) in diversi studi clinici. I dati di immunogenicità mostrano che oltre il 98% delle donne tra 15 e 26 anni presentava anticorpi specifici per i tipi di HPV contenuti nei vaccini, un mese dopo la somministrazione della terza dose.

Valutazioni condotte in bambine e ragazze tra 9 e 15 anni hanno dimostrato che in questa fascia di età il vaccino induce una risposta immunitaria maggiore di quella osservata nelle donne tra 15 e 26 anni.

La vaccinazione prima dell'inizio dei rapporti sessuali è quindi particolarmente vantaggiosa perché induce un'efficace protezione prima di un eventuale contagio con HPV.

I *trial* clinici condotti prima dell'immissione in commercio dei due vaccini hanno mostrato che le reazioni più frequenti, associate significativamente alla vaccinazione, sono la febbre e le reazioni locali nella sede di iniezione (frequenza $\geq 10\%$). Come per tutti i farmaci, sono state raramente segnalate anche reazioni di possibile natura allergica (broncospasmo, orticaria).

La presenza di un'infezione da HPV al momento della vaccinazione non modifica il profilo di sicurezza.

I dati disponibili non sono sufficienti per raccomandare l'uso del vaccino in gravidanza.

La vaccinazione è controindicata in caso di allergia ad una dose precedente dello stesso vaccino o ad uno dei suoi componenti. Inoltre non deve essere eseguita se è in corso una malattia acuta con febbre.

Non vi sono dati circa l'uso di questo vaccino in soggetti con deficit della risposta immune, inclusa l'infezione da HIV.

Come tutte le vaccinazioni eseguite per via intramuscolare, anche questo vaccino va somministrato con cautela alle persone con deficit della coagulazione (per ulteriori dettagli si rimanda alle rispettive schede tecniche).

Programma di vaccinazione anti-HPV in Puglia

Target dell'intervento vaccinale

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, l'OMS raccomanda come target prioritario della vaccinazione anti-HPV le pre-adolescenti tra 9 e 13 anni di età.

In accordo con le raccomandazioni dell'OMS, l'Intesa Stato-Regioni del 20 dicembre 2007 individua le ragazze nel dodicesimo anno di vita come target prioritario dell'intervento vaccinale.

A partire da gennaio 2008 viene avviata in Puglia l'offerta attiva e gratuita del vaccino anti-HPV alle preadolescenti di sesso femminile appartenenti alla coorte di nascita 1997 (che compiranno 11 anni di età dal 1 gennaio al 31 dicembre 2008).

Si ribadisce che con Determinazione AIFA del 28 febbraio 2007 è prevista la rimborsabilità del vaccino anti-HPV da parte del SSN per le donne nel corso del dodicesimo anno di vita (dal compimento degli 11 anni fino al compimento dei 12 anni). Pertanto, il vaccino va offerto gratuitamente anche a coloro che hanno compiuto 11 anni nel corso del 2007 (coorte di nascita 1996), senza attività di chiamata attiva.

Avviata la campagna, sarà valutata la possibilità di estendere l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione ad un'altra coorte di nascita (tra i 13 e i 18 anni di età) tramite i servizi vaccinali.

Organizzazione della campagna

La vaccinazione anti-HPV in Puglia viene erogata dai

Servizi Vaccinali nell'ambito dei Dipartimenti di Prevenzione, che garantiscono l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione a tutte le ragazze nel 12° anno di vita.

I Servizi Vaccinali provvedono alla chiamata (e all'eventuale sollecito) delle pre-adolescenti presso i propri ambulatori a mezzo di lettera invito ovvero alla esecuzione della vaccinazione presso gli ambulatori scolastici, laddove esistenti.

Il Calendario Vaccinale della Regione Puglia prevede la somministrazione al 12° anno di vita delle vaccinazioni anti-HAV, MPR, VZV e MenC. Poiché sono ancora da indagare le possibilità di somministrazione contemporanea con altre vaccinazioni (ad oggi sono disponibili solo dati di co-somministrazione con il vaccino antiepatite B), è previsto un appuntamento specifico per la vaccinazione anti-HPV; pertanto il Calendario Vaccinale della Regione Puglia viene integrato secondo l'allegato A.

Oltre agli operatori dei Servizi Vaccinali, un ruolo importante nella promozione della vaccinazione è svolto dai pediatri di libera scelta e dai medici di medicina generale, tradizionali figure di riferimento per le famiglie, con un'importante responsabilità nella correttezza ed esaustività dell'informazione fornita agli assistiti.

Allo stesso tempo, è necessario il coinvolgimento di altre figure professionali, normalmente "estrane" al mondo delle vaccinazioni. Dal momento che l'obiettivo di questa nuova vaccinazione consiste nel ridurre la morbosità e la mortalità delle infezioni da HPV e del cervicocarcinoma, appare indispensabile l'integrazione tra il mondo delle vaccinazioni e quello dello *screening*. Inoltre, dato che il vaccino non previene tutti i tumori cervicali sarà necessario mantenere livelli elevati di compliance allo *screening*. L'integrazione della comunicazione alle donne tra i due ambiti risulta, quindi, essenziale.

I vaccini anti-HPV sono stati registrati come efficaci nelle donne almeno fino ai 26 anni di età e sono disponibili per l'acquisto in farmacia dietro presentazione di prescrizione medica.

Per le donne che non rientrano nel target della campagna di vaccinazione di massa, i vaccini anti-HPV sono disponibili presso i Servizi Vaccinali al prezzo

definito *ex factory*, cui va aggiunto il costo della prestazione (anamnesi vaccinale + somministrazione, secondo tariffario regionale). Per effettuare la vaccinazione anti-HPV presso i Servizi Vaccinali non è richiesta la presentazione di prescrizione medica.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione in Puglia

Raggiungimento di una copertura $\geq 95\%$, con tre dosi di vaccino, entro i cinque anni dall'inizio del programma di vaccinazione (nel 2012 per le ragazze nate nel 2001).

Valutazione del programma di vaccinazione

Come per tutte le attività di vaccinazione, è necessario che l'introduzione della vaccinazione anti-HPV sia affiancata da un adeguato programma di monitoraggio, che consenta di ottenere informazioni sui tre indicatori cardine dei programmi vaccinali, cioè:

- la percentuale di popolazione vaccinata (copertura vaccinale)
- la frequenza di eventi avversi
- l'andamento dell'esito prevenibile

Pertanto, l'avvio della vaccinazione dovrà essere accompagnata dalle seguenti azioni:

Registrazione delle vaccinazioni effettuate e valutazione delle coperture

Le vaccinazioni eseguite presso i Servizi Vaccinali vengono registrate attraverso il sistema informatizzato di anagrafe vaccinale GLAVA, sia per quanto riguarda la coorte target del programma sia per quanto riguarda tutte le altre donne che riceveranno la vaccinazione presso tali strutture.

Al fine della registrazione delle vaccinazioni acquistate privatamente nelle farmacie è dovuto:

- ai medici prescrittori del vaccino anti-HPV, di utilizzare esclusivamente l'apposito modello allegato al presente documento (allegato B), provvedendo alla compilazione in tutte le sue parti. Copia del modello sarà disponibile presso gli uffici dei Servizi di Igiene e Sanità Pubblica e dei Distretti Socio Sanitari e sui siti *web* della Regione Puglia, dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale e delle

Allegato A

Calendario Vaccinale 2008 Regione Puglia

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	12° mese	13° mese	15° mese	24° mese	5-6 anni	11-12 anni	13-14 anni
DTP		DTaP	DTaP	DTaP				DTaP/ Tdap ⁶		Tdap
IPV		IPV	IPV	IPV				IPV ²		
Epatite B	HB ¹	HB	HB	HB						
Hib		Hib	Hib	Hib						
MPR					MPR1			MPR2 ³	MPR2 ³	
Epatite A					HAV1		HAV2		HAV1	HAV2
PCV		PCV	PCV	PCV						
Men C						Men C			Men C ⁴	
Varicella						VZV ⁵			VZV ⁵	
HPV									HPV ⁷	

Note:

1. solo per i nati da madre HBsAg+
2. quarta dose IPV: a partire dal 1° gennaio 2006 per chi non abbia ancora ricevuto la quarta dose
3. seconda dose MPR per i bambini già vaccinati con una dose o prima dose di recupero per quelli mai vaccinati in precedenza
4. vaccinazione antimeningococcica in soggetti mai vaccinati in precedenza
5. dose di vaccino antivaria-zoster in adolescenti anamnesticamente negativi e, a partire dal 1° gennaio 2006, a tutti i bambini al 15° mese di vita
6. si sottolinea che nei bambini di 6 anni compiuti è indicato l'utilizzo dei prodotti Tdap formulazione adulti ed è controindicato l'uso di prodotti DTaP formulazione pediatrica
7. ciclo vaccinale anti-HPV in 3 dosi nell'arco di 6 mesi

Allegato B

Timbro del medico

PRESCRIZIONE DI VACCINAZIONE ANTI-HPV

Cognome _____ Nome _____
 nato a _____ il _____
 residente in _____ via _____
 Codice Fiscale _____

SI PRESCRIVE

Vaccino antipapilloma virus umano ☐ Gardasil (SPMSD) ☐ Cervarix (GSK)

☐ I dose ☐ II dose ☐ III dose

Luogo e data _____

In fede
 Il medico

 (firma)

Note:

- Il medico è tenuto a compilare il modello di prescrizione in tutte le sue parti a stampatello con grafia leggibile. L'eventuale omissione di una qualsiasi voce comporterà la non ammissibilità della prescrizione.
- Il farmacista è tenuto a trasmettere, entro il giorno 15 del mese successivo alla data riportata in calce, una copia del modulo al competente ufficio del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica dell'Azienda Sanitaria Locale.

Allegato C

Timbro del medico

COMUNICAZIONE DI ESECUZIONE DI VACCINAZIONE ANTI-HPV

Certifico di aver somministrato la

☐ I dose☐ II dose☐ III dose

Vaccino antipapilloma virus umano

☐ Gardasil (SPMSD)☐ Cervarix (GSK)

Lotto _____ Scadenza _____

a

Cognome _____ Nome _____

nato a _____ il _____

residente in _____ via _____

Codice Fiscale _____

Luogo e data _____

In fede

Il medico

(firma)

Nota:

Il medico è tenuto a compilare il modello in tutte le sue parti a stampatello con grafia leggibile e a trasmetterlo, entro il giorno 15 del mese successivo alla data riportata in calce, al competente ufficio del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica dell'Azienda Sanitaria Locale.

Allegato D



Regione Puglia
Assessorato alle Politiche
della Salute



MODELLO DI RILEVAZIONE DELLE COPERTURE VACCINALI PER VACCINAZIONE ANTI-HPV

Anno _____

ASL: _____

Coorte target dodicenni

(soggetti di sesso femminile nel dodicesimo anno di vita nell'anno precedente alla rilevazione)

Coperture vaccinali nella coorte dodicenni _____ Cervarix

_____ Gardasil

(indicare il numero di cicli di vaccinazione completati nell'anno, usando come riferimento la terza dose di vaccino)

Coorte tredicenni

(soggetti di sesso femminile nel dodicesimo anno di vita nell'anno 2007)

Coperture vaccinali nella coorte tredicenni _____ Cervarix

_____ Gardasil

(indicare il numero di cicli di vaccinazione completati nell'anno, usando come riferimento la terza dose di vaccino)

Vaccinazioni eseguite al di fuori della coorte target

Coorte	Cervarix	Gardasil
14 anni		
15 anni		
16 anni		
17 anni		
18 anni		
19-25 anni		
26-35 anni		
36-45 anni		
Altri		

(indicare il numero di cicli di vaccinazione completati nell'anno, usando come riferimento la terza dose di vaccino)

Addì, _____

Timbro e firma del medico compilatore

**Da inviare a cura del Dipartimento di Prevenzione entro il 30 aprile di ogni anno
all'Osservatorio Epidemiologico Regionale – n. fax 0805478472**

Aziende Sanitarie Locali;

- ai farmacisti, di vendere il vaccino solo a seguito di presentazione della prescrizione effettuata sul modello B che andrà trattenuto e trasmesso in copia al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica territorialmente competente entro il giorno 15 del mese successivo alla data di erogazione;
- ai medici che effettuano la vaccinazione, di comunicare al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica territorialmente competente l'avvenuta somministrazione del vaccino, entro il giorno 15 del mese successivo alla data di somministrazione, utilizzando unicamente il modello allegato al presente documento (allegato C).

A modelli ricevuti, i Servizi di Igiene e Sanità Pubblica provvedono a registrare le vaccinazioni effettuate con vaccino direttamente acquistato in farmacia attraverso l'utilizzo del software GIAVA.

La comunicazione delle coperture vaccinali raggiunte nella coorte target e del numero di cicli vaccinali somministrati a tutte le altre donne costituisce debito informativo delle Aziende Sanitarie Locali nei confronti dell'Assessorato alle Politiche della Salute e dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale, con obbligo di inviare i relativi dati entro il 30 aprile dell'anno successivo a quello di esecuzione della vaccinazione, utilizzando l'apposito modello (allegato D).

In dettaglio, per le ragazze di ogni coorte di nascita target sarà calcolata la copertura vaccinale per la terza dose al 31 dicembre di ogni anno. Ad esempio, le ragazze nate nel 1997 saranno chiamate attivamente per la vaccinazione nel 2008 e la copertura vaccinale per la terza dose sarà stimata in base alle vaccinazioni effettuate entro il 31 dicembre 2009.

Per le donne non ricomprese nella popolazione target devono essere indicati il numero di cicli somministrati al 31 dicembre di ogni anno, dettagliati per classe di età, come indicato nel modello di rilevazione D.

Monitoraggio degli eventi avversi

In Italia, la sorveglianza degli eventi avversi a vaccino fa capo alla rete di farmacovigilanza coordinata dall'AIFA. Oltre a sensibilizzare i medici alla segnalazione vengono individuate modalità per condurre

delle attività ulteriori di farmacovigilanza, basate su siti sentinella che conducano un monitoraggio attivo dei possibili eventi avversi. I dati di farmacovigilanza vengono analizzati e diffusi su base annuale.

Monitoraggio degli esiti prevenibili

Gli esiti prevenibili sono rappresentati dalle infezioni da HPV ad alto rischio, dalle lesioni precancerose e dal tumore della cervice. Si tratta quindi di indicatori diversi, ottenibili sia da *studi ad hoc*, quali gli studi di prevalenza ed incidenza delle infezioni da HPV, particolarmente rilevanti anche per valutare l'eventuale pressione selettiva del vaccino verso tipi di HPV ad alto rischio non prevenibili, che da dati routinari quali quelli desumibili dagli archivi dei ricoveri ospedalieri e delle cause di morte.

A tal fine è prevista nella Regione Puglia la realizzazione di alcuni studi a cura dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale, secondo le metodologie di seguito illustrate:

- *data linkage* tra l'anagrafe vaccinale e i dati desumibili dall'archivio regionale informatizzato dello *screening* del cervicocarcinoma, attualmente in corso di implementazione secondo il cronoprogramma delle attività del Piano Regionale della Prevenzione, per stimare l'incidenza di lesioni precancerose in soggetti vaccinati e non;
- *data linkage* tra l'anagrafe vaccinale e l'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera, per stimare l'incidenza di ricoveri per il trattamento di lesioni HPV-correlate in soggetti vaccinati e non;
- studi *ad hoc* per valutare a livello regionale la prevalenza dell'infezione da HPV, l'eventuale modificazione della distribuzione dei genotipi circolanti a seguito dell'introduzione della vaccinazione.

Ricerca post marketing

I dati che hanno portato all'autorizzazione dei vaccini dimostrano la loro efficacia e sicurezza nella popolazione che ha partecipato agli studi clinici. Una volta introdotti sul mercato, è comunque importante condurre ulteriori valutazioni mirate a migliorare le conoscenze su alcuni temi rilevanti (l'efficacia, l'immunogenicità e il profilo di sicurezza a lungo termine, l'impatto della vaccinazione sulle politiche di screening, la potenziale pressione selettiva della vaccinazione

sui tipi circolanti di HPV). A questi si affiancano altri punti importanti per l'attuazione di politiche vaccinali, quali le possibilità di somministrazione contemporanea con altre vaccinazioni ed informazioni sulla vaccinazione di persone con deficit della risposta immunitaria, inclusa l'infezione da HIV.

Risulta infine indispensabile valutare se la somministrazione del vaccino induca modificazioni nella compliance al pap-test, inducendo un atteggiamento di falsa sicurezza che può compromettere il perseguimento degli obiettivi di prevenzione. Tale aspetto sarà indagato attraverso studi qualitativi e quantitativi. L'Osservatorio Epidemiologico Regionale cura la realizzazione di questi studi e la divulgazione dei risultati.

Raccomandazioni per l'approvvigionamento dei vaccini anti-HPV

Considerato che l'obiettivo prioritario di Salute Pubblica della campagna di vaccinazione anti-HPV è rappresentato dalla prevenzione delle infezioni da HPV ad alto rischio, delle lesioni precancerose e del tumore della cervice uterina, i due vaccini disponibili sono da intendersi equivalenti per tale finalità, sulla base delle evidenze fornite dagli studi clinici che hanno portato alla loro registrazione.

Per ogni ulteriore approfondimento si rimanda al documento d'Intesa Stato-Regioni del 20 dicembre 2007 "Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia".

Campagna di vaccinazione anti-HPV

A partire da settembre 2008 è stata avviata in Puglia l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-HPV alle pre-adolescenti nel corso del dodicesimo anno di vita, secondo il piano operativo predisposto dalla Commissione Regionale Vaccini ed approvato con D.G.R. 245 del 26 febbraio 2008, riportata integralmente nelle pagine precedenti.

La campagna di vaccinazione prevede:

- la chiamata mediante lettera-invito per l'offerta gratuita del vaccino anti-HPV alle ragazze nate nel 1997 (dodicienni);
- l'offerta gratuita, ma su richiesta, del vaccino alle ragazze nate nel 1996;
- per le giovani donne fino a 26 anni di età, la possibilità di eseguire la vaccinazione presso i **Centri Vaccinali** della propria ASL, al prezzo di costo del vaccino per la ASL (circa 82 euro a dose) più le spese di somministrazione.

L'Osservatorio Epidemiologico Regionale ha predisposto la check list e il materiale informativo per l'implementazione della campagna vaccinale nelle ASL pugliesi composto da:

- documenti di indirizzo regionali e nazionali

- fac-simile lettera per acquisizione dalle scuole degli elenchi anagrafici delle alunne eleggibili
- fac-simile lettera su campagna vaccinale per Medici di famiglia, Pediatri, Direttori DSS, contenente informazioni su:
- obiettivi della campagna
- importanza dell'adesione all'invito
- possibilità di offerta gratuita della vaccinazione alle ragazze della coorte 1996
- possibilità per le donne che non rientrano nel target della campagna (fino a 26 anni) di acquistare il vaccino presso i Servizi Vaccinali al prezzo di costo per le ASL (+ costo della prestazione, secondo tariffario regionale)
- importanza della compilazione dei modelli di prescrizione e comunicazione di esecuzione della vaccinazione
- importanza del ruolo dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta nella promozione della vaccinazione.
- fac-simile lettera-invito per chiamata attiva delle ragazze della coorte 1997 contenente obiettivi della campagna, invito e consenso informato per genitori.

Attualità in tema di sorveglianza delle infezioni da HIV

Analisi dei dati in Puglia e implementazione del sistema delle nuove diagnosi basato sulle segnalazioni di centri clinici

M. Chironna, A. Falco*, M.S. Bianco*, M. Quarto

Osservatorio Epidemiologico - Regione Puglia

* Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva – Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Bari

Il Sistema di Sorveglianza dei casi di AIDS ha rappresentato e continua ancora a rappresentare uno strumento fondamentale per monitorare l'andamento dell'epidemia di AIDS/HIV e per attivare programmi di prevenzione e corretta gestione dei servizi socio-sanitari. Le esigenze di conoscenza epidemiologica sono state soddisfatte per anni da tale sorveglianza in quanto la diagnosi della malattia era ritenuta un *end-point* utile per lo studio della diffusione dell'infezione.

Oggi tale sistema di sorveglianza fornisce un quadro limitato e distorto a causa dell'aumentato periodo di incubazione della malattia, modificato radicalmente dall'introduzione di terapie antiretrovirali altamente efficaci, che ha portato ad una significativa riduzione dell'incidenza di AIDS.

L'evidente impatto della trasmissione dell'infezione da HIV attraverso la via sessuale, però, sottolinea l'urgenza di conoscere il ruolo dei fattori individuali, sociali e di accessibilità al test che determinano la suscettibilità dei soggetti a rischio di acquisire l'infezione. La possibilità che soggetti infetti, ma ancora asintomatici, possano giovare di terapie efficaci nel ritardare l'evoluzione in AIDS e nel migliorare la qualità della vita rende necessaria una maggiore attenzione sulle fasi iniziali dell'infezione. La maggiore sopravvivenza delle persone infette, inoltre, si traduce in un aumento del serbatoio di infezione che potrebbe preludere ad una riemergenza dell'epidemia. Pertanto, la sorveglianza delle infezioni da HIV costituisce uno strumento fondamentale per il monitoraggio dell'epidemia da HIV. I sistemi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, pur mantenendo il limite di non poter essere in grado di identificare tutte le nuove infezioni, possono fornire informazioni più aggiornate sull'andamento attuale dell'epidemia. Infatti, è ipotizzabile che la maggior parte delle persone ricor-

rono al test sierologico per l'accertamento dell'infezione in seguito alla esposizione ad un fattore di rischio, ben prima di sviluppare i sintomi gravi che caratterizzano l'AIDS.

Negli ultimi anni molte nazioni europee hanno attivato dei sistemi di sorveglianza dell'infezione da HIV ed attualmente tutti i paesi dell'Europa dell'Est possiedono un sistema nazionale di sorveglianza delle infezioni da HIV, mentre nell'Europa occidentale la copertura rimane incompleta a causa dell'Italia e della Spagna che non hanno ancora implementato tale sistema, nonostante rappresentino due dei paesi maggiormente colpiti dall'epidemia AIDS.

Nell'ambito del programma operativo dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale, seguendo le raccomandazioni sui sistemi di sorveglianza dell'Istituto Superiore di Sanità, in Puglia è stato attivato dal 2000 in Puglia il Registro delle infezioni da HIV basato sulle segnalazioni dei casi di sieropositività da parte di laboratori diagnostici regionali. I laboratori raccolgono i dati del soggetto nel pieno rispetto della normativa sulla privacy ed inviano trimestralmente una "scheda riepilogativa" indicante il numero totale di test di screening eseguiti e il numero di eventuali sieropositività riscontrate e confermate, inoltre, una "scheda di segnalazione di sieropositività", con codice criptato, dalla quale si evincono sia i dati essenziali per ridurre al minimo la possibilità di doppie segnalazioni sia i dati relativi al fattore di rischio. Tale flusso di segnalazione avviene tuttora su base volontaria. In realtà, dopo approfondita ricognizione e successiva adesione dei centri, solo poco più del 50% dei laboratori regionali censiti che effettuano i test per HIV invia regolarmente i dati richiesti. Le informazioni raccolte nel corso di questi anni hanno consentito di definire, pertanto, un quadro parziale dell'andamento delle nuove infezioni da

HIV nella regione Puglia e delle differenti categorie di esposizione. In questo studio sono riportati i dati di circa 8 anni di attività del sistema di Sorveglianza delle infezioni da HIV in Puglia. I dati per il 2008 sono incompleti, aggiornati al terzo trimestre.

Nel periodo che va dal 2000 al 2008 sono state registrate 590 segnalazioni di nuovi casi di infezione da HIV a fronte di un totale di 563493 test HIV eseguiti nel medesimo periodo (tasso di 1,0/1000). Si fa riferimento al numero di prestazioni eseguite su soggetti che si presume possano essersi esposti ad un fattore di rischio, escludendo i test eseguiti sui campioni dei donatori di sangue nei quali il test si esegue di routine secondo legge. I dati mostrano una progressiva diminuzione dei casi di sieropositività, risultati rispettivamente 141 nel 2000 (tasso 2,3 / 1000) e 12 nel 2007 (0,3 / 1000) (**Tabella 1**). Nel 2008, nonostante la parzialità del dato, è stato registrato, invece, un incremento del numero di casi segnalato (19).

Anno	Casi segnalati	Totale test eseguiti	Tasso x 1000
2000	141	61338	2,3
2001	115	64141	1,8
2002	79	69617	1,1
2003	80	74569	1,1
2004	65	77443	0,8
2005	46	73065	0,6
2006	33	65092	0,5
2007	12	40728	0,3
2008*	19*	37500*	0,5*
Totale	590	563493*	1,0*

Tabella 1

Nuove diagnosi di infezione da HIV (anni 2000-2008).

* dati parziali, aggiornati al terzo trimestre 2008

Il 64% dei casi erano soggetti di sesso maschile ed il 36% soggetti di sesso femminile (**Tabella 2**).

Nella **tabella 3** sono mostrate le nuove diagnosi di infe-

zione da HIV per ASL e anno di segnalazione. I dati mostrano come la ex ASL BA4, per la presenza di strutture altamente specialistiche, si pone, con 364 segnalazioni complessive, ben al di sopra della media regionale. A causa della mancanza di riferimenti nella scheda di segnalazione sul comune di residenza dei soggetti, per il rispetto dell'anonimato, non è possibile analizzare l'indice d'attrazione, ma è presumibile che abbia un ruolo non indifferente.

La distribuzione dei casi per fattore di rischio (**Tabella 4**) evidenzia come per il 49% dei casi non viene indicata la modalità di esposizione all'HIV (rischio non determinato). Questo dato riflette una scarsa attitudine da parte dei centri diagnostici ad eseguire il counselling per valutare la reale esposizione ad un fattore di rischio. Il maggior numero di casi (tra quelli con categoria di esposizione nota) viene segnalato per i soggetti con rapporti di tipo eterosessuale (29%). I contatti eterosessuali sono ormai da considerare, per la diffusione dell'infezione da HIV, la principale categoria di esposizione. Un consistente numero di casi di nuove diagnosi di infezione (59) riguarda soggetti con rischio legato a rapporti di tipo omo/bisessuale che rappresentano, quindi, la seconda categoria di rischio. L'esposizione per via sessuale (sia essa di tipo etero che omo/bisessuale) rimane, pertanto, il principale fattore di rischio per infezione da HIV. Si è osservata, invece, una costante e drastica diminuzione di casi di infezione associati ad uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa con assenza di segnalazioni nell'ultimo biennio.

Sono stati registrati, inoltre, nel corso della sorveglianza, 28 nuovi casi di sieropositività per HIV con rischio legato alla esposizione verticale. Si tratta di bambini nati da madre HIV positiva segnalati al sistema di sorveglianza in quanto positivi ai test sierologici (per passaggio transplacentare di anticorpi materni) e senza il dato riferito alla determinazione di HIV-RNA, test utilizzato, invece, per l'accertamento diagnostico di infezione neonatale. Probabilmente, si tratta di bambini che non hanno contratto l'infezione, per la diffusione sistematica della pro-

Sesso	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*	Tot.
Maschi	82	64	54	48	47	25	22	9	11	362
Femmine	51	42	22	30	17	21	11	2	3	199
Non determinato	8	9	3	2	1	0	0	1	5	29
TOTALE	141	115	79	80	65	46	33	12	19*	590*

Tabella 2

Distribuzione dei casi di sieropositività per HIV per sesso.

* dati parziali, aggiornati al terzo trimestre 2008

filassi con antiretrovirali, e sono stati segnalati al sistema di sorveglianza in quanto semplicemente sieropositivi. Va segnalato nel 2008, per la peculiarità, 1 caso di trasmissione verticale accertato mediante esecuzione di HIV-RNA. Si tratta di un neonato nato da madre HIV sieropositiva che è venuta a conoscenza delle sue sieropositività per HIV e della trasmissione dell'infezione al neonato solo dopo che la sintomatologia ha suggerito una possibile condizione di AIDS conclamato nel neonato. Dopo appropriato counselling è emerso che la madre aveva acquisito l'infezione dal partner (accertato anch'egli come sieropositivo dopo la nascita del figlio) che a sua volta non era a conoscenza del suo status per HIV e

non riferiva particolari fattori di rischio. È probabile, per questo soggetto, l'acquisizione dell'infezione attraverso rapporti sessuali di tipo promiscuo. La donna, inoltre, risultava non aver eseguito nessun controllo per HIV durante tutto il periodo della gravidanza. Questo cluster familiare di infezione da HIV suggerisce come lo screening per HIV su tutte le donne gravide sia fondamentale per individuare i soggetti sieropositivi su cui effettuare la profilassi con antiretrovirali al fine di salvaguardare la salute del nascituro.

Le informazioni raccolte nel corso di questi anni hanno consentito di definire solo un quadro parziale dell'andamento delle nuove infezioni nella regione Puglia e delle

Ex ASL	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*	Tot.
BA1	0	7	3	0	0	0	0	0	0	10
BA2	5	0	1	4	0	0	0	0	0	10
BA3	4	5	3	0	0	0	0	0	0	12
BA4	80	67	46	46	47	35	19	10	14	364
BA5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BR1	19	9	8	11	8	0	0	0	0	55
FG1	12	15	7	12	8	7	6	1	0	68
FG2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FG3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LE1	18	9	9	4	2	4	7	1	0	54
LE2	2	2	0	2	0	0	1	0	5	12
TA1	1	1	2	1	0	0	0	0	0	5
Totale	141	115	79	80	65	46	33	12	19*	590*

Tabella 3

Nuove diagnosi di infezione da HIV in Puglia per ASL e anno di segnalazione.

* dati parziali, aggiornati al terzo trimestre 2008

Fattore di Rischio	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*	Tot.
Uso droghe endovena	19	18	13	8	7	2	4	0	0	71
Trasfusioni/uso emoderivati	3	1	0	0	4	0	0	0	0	5
Rapporti Omo-bisessuali	6	6	11	8	9	3	8	5	3	59
Rapporti Sessuali con HIV +	13	6	5	4	10	3	3	1	1	46
Contatti eterosessuali	12	12	3	14	17	17	6	1	5	87
Prostituzione	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3
Nato da madre HIV +	13	11	0	1	1	1	0	0	1	28
Non determinato	74	60	46	45	16	20	12	5	9	287
Altro (espos. accidentale)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
TOTALE	141	115	79	80	65	46	33	12	19*	590*

Tabella 4

Nuove diagnosi in Puglia per categoria di esposizione.

* dati parziali, aggiornati al terzo trimestre 2008

differenti categorie di esposizione. Rimane il limite di tutti i sistemi di sorveglianza basati sulla segnalazione volontaria e il problema di una copertura del territorio regionale non del tutto adeguata.

Di recente, il D.M. del 31-03-2008, pubblicato sulla gazzetta ufficiale del 28 luglio 2008 n. 175, ha definitivamente varato l'istituzionalizzazione del Sistema Nazionale di Sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, prevedendo l'inserimento dell'infezione da HIV tra le malattie di classe III notificabili (D.M. 15 dicembre 1990). Pertanto, da un punto di vista legislativo, la importante questione di adeguare l'Italia, in tema di Sorveglianza delle infezioni da HIV, al resto d'Europa è stata affrontata. Nel D.M. è prevista l'attivazione di un flusso informativo con la segnalazione di tutte le nuove diagnosi di infezione mediante apposita scheda di rilevamento di caso. Tale sistema di sorveglianza richiede necessariamente l'arruolamento a livello regionale dei centri clinici individuati nelle U.O. di Malattie Infettive. Il sistema di sorveglianza, quindi, si basa sulle segnalazioni dei nuovi casi di infezione da HIV da parte dei centri clinici e non dei laboratori diagnostici. Le U.O. di Malattie Infettive, pertanto, devono segnalare tutti i nuovi casi di infezione da HIV e fornire i dati richiesti dalla scheda di segnalazione. Tra i dati rilevanti vi sono la modalità di trasmissione, la prima conta dei linfociti CD4, la stadiazione clinica della malattia e la carica virale. Si definisce, ai fini della sorveglianza, nuovo caso di infezione da HIV un soggetto diagnosticato per la prima volta come HIV positivo (secondo i criteri riportati sulla

Circolare n. 14 del 13/2/88).

Con il D.M. succitato è stata affrontata anche la spinosa questione della segnalazione nominativa di caso di infezione. E' previsto, infatti, che i dati anagrafici del soggetto (nome e cognome, data di nascita e sesso) siano utilizzati per ottenere un codice criptato che impedisca la identificazione del soggetto sieropositivo, ne garantisca la privacy ed allo stesso tempo riduca al minimo il rischio di segnalazioni multiple. La regione Puglia ha tempestivamente recepito il D.M. e ha effettuato la ricognizione dei centri clinici in Puglia deputati alla diagnosi e cura dell'HIV/AIDS. I centri individuati su tutto il territorio regionale sono risultati 9 (U.O. e Ambulatori di Malattie infettive). Il flusso informativo in Puglia partirà ufficialmente a gennaio del 2009 e prevede l'invio, da parte dei centri clinici, di tutte le schede di caso di infezione da HIV ad un centro di coordinamento regionale individuato nell' Osservatorio Epidemiologico che provvederà all'invio delle schede di segnalazione all'Istituto Superiore di Sanità che coordina, a livello nazionale, il Sistema di Sorveglianza HIV (**Figura 1**) e che comunicherà i dati al Ministero della Salute.

Ci si attende una piena adesione al programma operativo della sorveglianza che consentirà di ottenere dati sempre più esaustivi sull'andamento dell'epidemia di AIDS/HIV nella regione Puglia così come su tutto il territorio nazionale. Il punto di arrivo di tale percorso sarà, in un prossimo futuro, l'unificazione del registro AIDS, ancora separato e pienamente operativo, con il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV.



Figura 1
Flusso informativo del Sistema di Sorveglianza HIV.

La legionellosi in Puglia

Otto anni di sorveglianza

23

I SEZIONE

Montagna M.T.^{°^}, Napoli C.^{°^}, Marsico T.[°], Fasano F.[°].

[°] Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Igiene - Università degli Studi di Bari

[^] Osservatorio Epidemiologico Regionale, Centro di Riferimento per la Legionellosi in Puglia

OER

Premessa.

L'Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia (OER), istituito nel 1998 con la finalità di "sorvegliare la distribuzione degli eventi sanitari", nel 2000 ha inserito nel proprio programma operativo la sorveglianza della legionellosi. Con circolare n. 24/8443/421/4 del 10 aprile 2001 e n. 24/14284/1 del 26 settembre 2006, l'OER è stato individuato come Laboratorio di Riferimento Regionale in ottemperanza a quanto previsto dalle "Linee Guida recanti indicazioni ai laboratori con attività di diagnosi microbiologica e controllo ambientale della legionellosi" (5).

Nell'ambito di queste attività, è stata promossa una sorveglianza clinica e ambientale sull'intero territorio regionale, anche in collaborazione con i Dipartimenti Provinciali dell'Agenzia Regionale per la Prevenzione e Protezione dell'Ambiente (ARPA) e dei Dipartimenti di Prevenzione delle AUSL. A tal fine, è stato allestito un database per l'inserimento e la valutazione dei dati raccolti nelle diverse indagini, che consente di ottenere in tempo reale tutte le indicazioni sulla distribuzione di *Legionella* spp nella rete idrica del territorio, di programmare controlli ed interventi di bonifica, oltre che uno studio più puntuale sugli interventi di prevenzione.

In parallelo, è stata allestita una ceppoteca degli stipiti di *Legionella* spp sia di provenienza ambientale che clinica, allo scopo di programmare studi bio-molecolari e filogenetici per la determinazione dei genotipi più frequenti nella nostra Regione.

Vengono di seguito riportati i risultati della sorveglianza condotta in Puglia in questi ultimi anni.

Protocollo operativo

Sorveglianza clinica.

Nel periodo gennaio 2001-novembre 2008 all'Osservatorio Epidemiologico Regionale sono stati notificati 82 casi di legionellosi, di cui 74 di origine comunitaria e 8 di origine nosocomiale. L'età media dei soggetti è risultata 59.4 anni (range 29-90); il 74.4% era di sesso maschile. Le categorie lavorative più rappresentate sono state: pensionati (35.4%), impiegati (14.6%),

operai (12.3%), professionisti (10.9%), commercianti (7.3%), artigiani (4.9%), altri (14.6%).

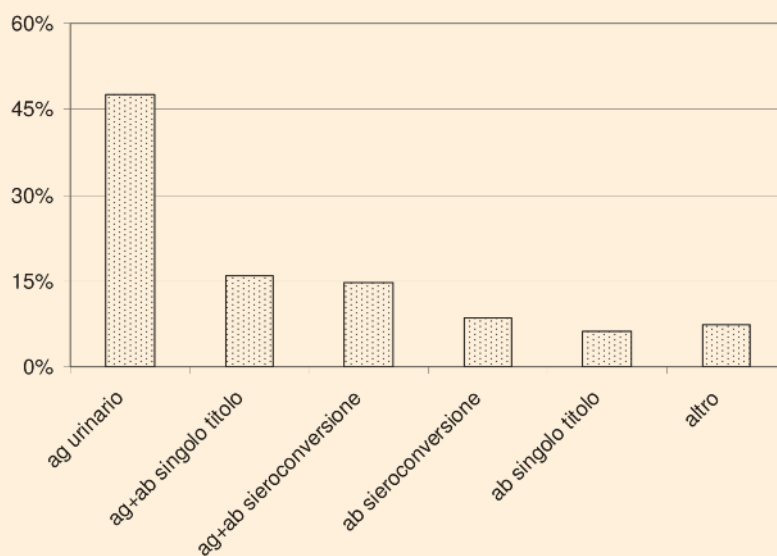
L'indagine di laboratorio più spesso impiegata per la diagnosi di malattia è stata la ricerca dell'Ag urinario (47.6%), seguono poi quella dell'antigenuria + titolo anticorpale (15.9%), dell'antigenuria associata a sieroconversione (14.6%), della sola sieroconversione (8.5%), del solo titolo anticorpale (6.1%). Nel 7.3% sono stati eseguiti più metodi diagnostici contemporaneamente (Fig 1). L'isolamento del microrganismo da secreti respiratori è stato possibile solo in 3 pazienti. Il basso numero di pazienti risultati positivi all'esame colturale è da addebitare ad una serie di fattori: in primo luogo la *malattia dei legionari* è di norma una polmonite non produttiva, pertanto è difficile avere a disposizione secrezioni respiratorie da sottoporre ad indagini colturali; in secondo luogo, capita spesso che – anche in presenza di secrezioni respiratorie – il paziente sia già sotto terapia antibiotica, ciò rende ancora più arduo questo tipo di diagnosi.

I pazienti presentavano una o più patologie di base: cardiovascolari (35.4%), respiratorie (22%), neoplasie (18.3%), diabete (12.2%), altre (12.2%).

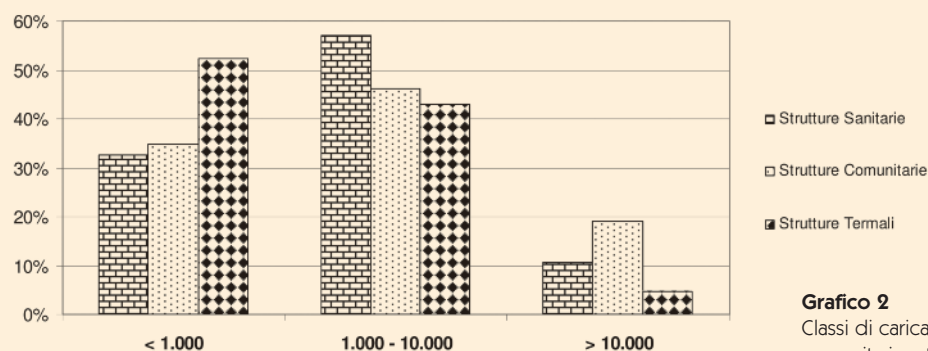
E' stato effettuato un confronto tra le principali caratteristiche dei casi di origine nosocomiale e comunitaria. L'analisi statistica è stata condotta con il programma Analyse-it vs 1.71 (free trial), utilizzando il test t di Student per dati appaiati (I.C. 95%) e considerando significativi valori di $p \leq 0.05$. Dallo studio è emerso che i pazienti affetti da legionellosi di origine nosocomiale e comunitaria non presentano differenze significative in termini di età media, di terapia (i fluorochinoloni sono gli antibiotici più utilizzati) e di metodi diagnostici (ricerca dell'Ag urinario e valutazione degli Ac specifici sono i più impiegati). Differenze statisticamente significative risultano, invece, per sesso (maschi nel 37,5% dei casi nosocomiali vs il 78.4% dei comunitari), durata media del ricovero (19 giorni nei casi nosocomiali vs 4.4 nei comunitari) e *outcome* del paziente (decesso nel 25% dei casi nosocomiali vs l'1,4% dei comunitari).

In un caso nosocomiale da *Legionella pneumophila* sg 5,

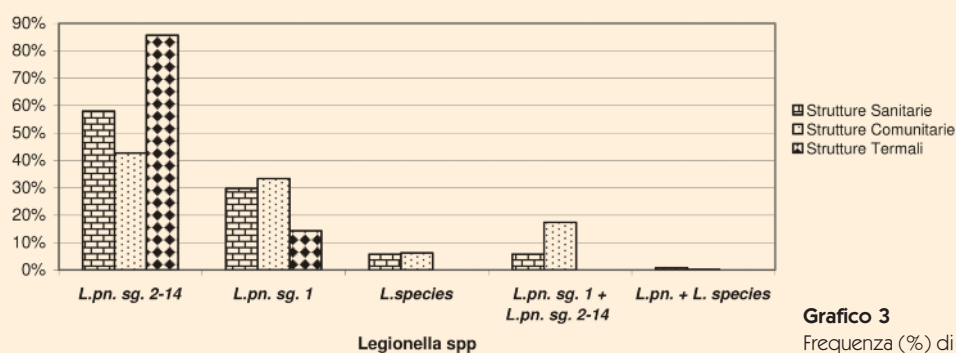
Malattie infettive, ambiente e vaccini

**Grafico 1**

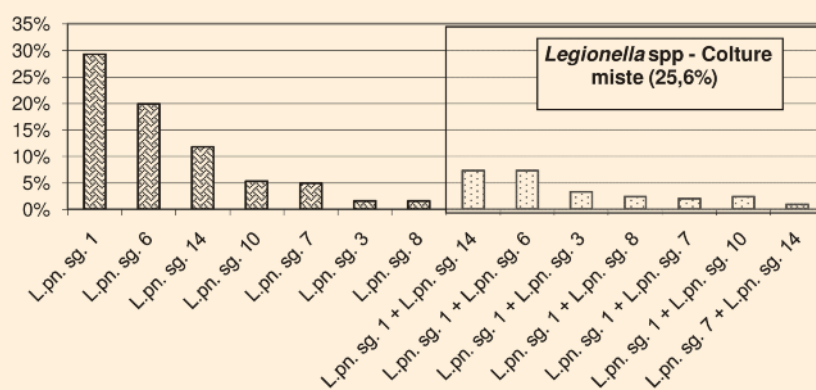
Indagini di laboratorio adottate in Puglia per la diagnosi di legionellosi (%).

**Grafico 2**

Classi di carica (ufc/L) in strutture sanitarie, comunitarie e termali della Puglia.

**Grafico 3**

Frequenza (%) di *Legionella* spp in strutture sanitarie, comunitarie e termali della Puglia.

**Grafico 4**

Sierogruppi di *Legionella pneumophila* (%) isolati in strutture sanitarie pugliesi (anni 2007 - 2008)

il confronto genotipico (con tecnica Pulsed Field Gel Elettroforesis) tra il ceppo isolato dalla paziente e quelli isolati dai due diversi reparti nei quali la paziente era stata ricoverata ha permesso di risalire alla sorgente di infezione ed intervenire sulla rete idrica con metodi di bonifica (8).

Sorveglianza ambientale.

Complessivamente da ottobre 2000 ad oggi sono stati esaminati 11.947 campioni di acqua, di cui 6.224 di provenienza nosocomiale, 5.562 comunitaria e 161 di origine termale. *Legionella* spp è stata riscontrata nel 32.5% dei campioni.

Le strutture sanitarie sono risultate positive nel 33,8% dei casi. Secondo le linee guida italiane per la prevenzione della legionellosi (3, 4), la tipologia d'intervento è in funzione della carica di *Legionella* isolata dalla rete idrica: <1000 ufc/L: non è necessario alcun intervento; compresa tra 1000 e 10.000 ufc/L: in assenza di casi è raccomandata una aumentata sorveglianza clinica, in presenza di un caso è raccomandata la bonifica ambientale; >10.000 ufc/L: bonifica immediata. In Puglia le strutture sanitarie hanno presentato livelli di contaminazione <1000 ufc/L nel 32.5%, compresi tra 1000 e 10.000 ufc/L nel 57% dei casi, >10.000 ufc/L nel 10,5% (Graf. 2). La specie più frequente è risultata *L.pn* sg 2-14 (58%), seguita da *L.pn* sg 1 (29.8%), *L.species*. (5.7%), *L.pn* sg 1 + *L.pn* sg 2-14 (5,7%), *L.pn* sg 1-14 associata a *L.species* (0.8%) (Graf. 3). Nella provincia di Foggia prevale *Legionella pneumophila* sg 1 (63.2% dei campioni positivi), in tutte le altre province pugliesi *L.pn* sg 2-14.

Per le **strutture comunitarie** l'indagine microbiologica ha evidenziato una positività pari al 31.5%, con livelli di contaminazione <1000 ufc/L nel 34.6% dei casi, compresi tra 1000 e 10.000 ufc/L nel 46,1%, >10.000 ufc/L nel 19,3% (Graf. 2). Anche in questo caso la specie più frequente è *L.pn* sg 2-14 (42.2%), seguita da *L.pn* sg 1 (33,6%), *L.species*. (6.4%), *L.pn* sg 1 + sg 2-14 (17.6%), *L.pn* sg 1-14 in coltura mista con *L.species* (0.2%) (Graf. 3).

Per quanto riguarda le **strutture termali** (in Puglia ne esistono quattro: Santa Cesarea Terme, Torre Canne, Margherita di Savoia e Castelnuovo della Daunia), complessivamente sono stati esaminati 161 campioni di acqua, di cui 49 da rubinetti, 45 da docce, 33 da condensa aerosol, 13 da boiler di accumulo, 15 da vasca idromassaggio, 4 da piscine, 2 da acqua per l'umidificazione dei fanghi. *Legionella* spp è stata isolata nel 13% dei casi con una carica <1000 ufc/L nel 52.3% dei campioni esaminati, compresa tra 1000 e 10.000 ufc/L nel 42.9%, >10.000 ufc/L nel 4.8%. La specie più frequente è stata *L.pn* sg 2-14 (85.7%), seguita da *L.pn* sg 1

(14.3%). Sono stati esaminati anche 10 tamponi di superfici umide e 5 campioni di fango, tutti risultati negativi.

Infine, nell'ultimo anno di sorveglianza abbiamo voluto tipizzare a livello di sierogruppo tutti gli stipiti di *Legionella pneumophila* sg 2-14 isolati dalla rete idrica di strutture nosocomiali, al fine di verificarne la reale prevalenza nei nostri ospedali. L'impiego di sieri monovalenti ci ha permesso di evidenziare che *L.pn* sg 6 risulta il sierogruppo più frequente (19.9%) dopo *L.pn* sg 1 (29.3%), seguita da *L.pn* sg 14 (11.8%), *L.pn* sg 10 (5.3%), *L.pn* sg 7 (4.9%), *L.pn* sg 3 (1.6%), *L.pn* sg 8 (1.6%). Inoltre, colture miste di *L.pn* sono state riscontrate nel 25.6% dei casi, mentre *L.species* non è stata mai isolata (Graf. 4).

Considerazioni e Conclusioni.

Il programma di sorveglianza avviato in questi anni evidenzia che, da un punto di vista clinico, l'effettiva diffusione della malattia era ed è ancora oggi poco conosciuta e ampiamente sottostimata, soprattutto se i dati ottenuti (82 casi nel periodo 2001-2008) vengono messi a confronto con quelli forniti dal *Sistema Informativo delle Malattie Infettive* (SIMI): solo 9 casi in tutta la Puglia nel quinquennio 1996-2000 (7). Il motivo è legato soprattutto al fatto che nella maggior parte dei casi il paziente ricoverato per polmonite viene sottoposto a terapia senza verificare l'agente etiologico. In proposito, in uno studio precedente è stato evidenziato che le polmoniti sono corredate da una diagnosi etiologica solo nell'11,2% dei casi (12). Questo problema, comune anche ad altre malattie infettive, presenta risvolti di maggior rilievo per la legionellosi, in quanto malattia soggetta a notifica obbligatoria e a controllo ambientale per l'identificazione della sorgente di infezione ed eventuale obbligo di bonifica (3).

Per quanto la diagnosi di laboratorio sia soggetta ad alcune limitazioni (la ricerca di *Legionella* non rientra nella routine di laboratorio, il suo isolamento da materiale biologico è raro, l'emissione dell'antigene urinario non è costante, la risposta anticorpale è spesso tardiva, etc.), è necessario effettuare una continua sorveglianza sui possibili casi di malattia: non solo si dovrebbe sempre sospettare nei pazienti affetti da polmonite, ma è indispensabile supportare il sospetto clinico con indagini microbiologiche mirate e supportate da più test (7, 8). E' stato dimostrato, infatti, che non si può escludere una diagnosi di legionellosi basandosi sulla negatività dell'antigene urinario o di una singola indagine sierologica: nel nostro studio, alcuni pazienti sono risultati positivi solo ad uno dei tre test raccomandati dalle Linee Guida (3). Resta comunque indubbio il ruolo fondamentale dell'isolamento dell'agente etiologico per

risalire alla sorgente di infezione e programmare interventi di bonifica (8, 9, 10).

Per quanto riguarda la diffusione ambientale di *Legionella* spp, è stata rilevata un'ampia contaminazione degli impianti idrici sia sanitari che comunitari, con cariche >10.000 ufc/L nel 10.5% delle strutture nosocomiali e nel 19.3% di quelle comunitarie. Per le strutture termali un solo campione ha mostrato carica >10.000 UFC. In assenza di casi di malattia, le Linee Guida prevedono interventi di bonifica solo quando la densità microbica risulta >10.000 ufc/L, tuttavia è stato dimostrato che la semplice valutazione della carica/litro non risolve le difficoltà oggettive nella stima del reale rischio di infezione. Non a caso, infatti, altri Paesi europei considerano come valore soglia anche livelli > 1000 ufc/L (11).

La nostra esperienza ha dimostrato che negli ospedali la sorveglianza ambientale dovrebbe essere più frequente e finalizzata al totale abbattimento della carica microbica, poiché in ambito ospedaliero i pazienti ricoverati per gravi patologie sono più suscettibili all'infezione. Inoltre, se si considera che l'erogazione di *Legionella* dalla rete idrica non è costante nel tempo e che i metodi di bonifica indicati dalle Linee Guida non eliminano del tutto il microrganismo, si può comprendere perché questi aspetti del problema provochino ancora oggi lunghe e difficili controversie sulla validità dei sistemi di bonifica suggeriti (1, 2, 7). Per le strutture termali, si pone un problema aggiuntivo: considerando che tale ambiente impiega l'acqua come mezzo terapeutico, sorge il problema di dover selezionare interventi di bonifica che non ne compromettano l'efficacia terapeutica.

Per quanto riguarda le specie isolate, in Puglia quella più frequente è risultata *L.pn* sg 2-14 (59,8% delle strutture nosocomiali e 48% delle comunitarie). I dati della letteratura riportano che *L.pn* sg 1 è la più incriminata nei casi di malattia, anche se compaiono sempre più spesso altre specie e siero gruppi. Un grosso studio europeo condotto su 1.335 ceppi di *Legionella* isolati da altrettanti pazienti ha evidenziato che il 35.9% dei casi nosocomiali era provocato da *Legionella* non *pneumophila* 1 (6). In realtà, nella maggior parte dei casi, la tipizzazione dei sierogruppi di *Legionella pneumophila* si limita a distinguere il siero gruppo 1 dal siero gruppo 2-14, senza procedere con l'impiego dei sieri monovalenti. Ne consegue che, quando si parla di *L.pn* sg 2-14, si fa riferimento ad un gruppo troppo vasto di sierogruppi che non fornisce un dato epidemiologico puntuale. Nel nostro studio, la tipizzazione a livello di siero gruppo dei ceppi di *Legionella pneumophila* isolati dalla rete idrica delle strutture nosocomiali, ci ha permesso di stabilire che *L.pn* sg 1 (29.3%) rappresenta il sierogruppo

più frequente nella nostra Regione, seguita da *L.pn* sg 6 (19.9%), in accordo con i dati della letteratura (13). Appare, dunque, auspicabile la sierotipizzazione monovalente dei ceppi isolati per meglio correlare la loro distribuzione territoriale con i fattori favorevoli alla colonizzazione nella rete idrica.

In conclusione, dopo otto anni di sorveglianza sul fenomeno "legionellosi" risulta ancora evidente la necessità di affrontare il problema con un'ottica interdisciplinare, soprattutto al fine di migliorare le conoscenze sull'ecologia di questo microrganismo, singole specie e sierogruppi e sulla loro vasta capacità di adattamento in habitat diversi (pH, temperatura, presenza di amebe e biofilm, competizione microbica etc). Solo definendo bene questi parametri nelle diverse realtà territoriali anche attraverso corsi di alta formazione rivolti al personale sanitario, ingegneri, tecnici della manutenzione e a quanti operano nel settore del controllo ambientale, si potrà giungere alla programmazione di efficaci interventi di prevenzione e controllo (6).

Bibliografia

1. BORELLA P, MONTAGNA MT, ROMANO-SPICA V et al. *Diffusione ambientale di Legionella spp e frequenza di legionellosi in pazienti affetti da polmonite: primi risultati di uno studio multicentrico italiano*. Ann Ig 2003; 15: 493-503.
2. BORELLA P, MONTAGNA MT, STAMPI S et al. *Legionella contamination in hot water of Italian hotels*. Appl Environ Microbiol 2005; 71: 5805-13.
3. G.U. n.103 del 05-05-2000 "Linee guida per la prevenzione e il controllo della legionellosi".
4. G.U. n. 28 del 04-02-2005 "Linee Guida recanti indicazioni sulla legionellosi per i gestori di strutture turistico-recettive e termali".
5. G.U. n. 29 del 05-02-2005 "Linee Guida recanti indicazioni ai laboratori con attività di diagnosi microbiologica e controllo ambientale della legionellosi".
6. HELBIG JH, BERNANDER S, CASTELLANI PASTORIS M et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of Legionella pneumophila serogroups and monoclonal subgroups. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 710-6.
7. MONTAGNA MT, NAPOLI C, TATO' D et al. *Clinical-environmental surveillance of legionellosis: an experience in Southern Italy*. European Journal of Epidemiology 2006; 21: 325-31.
8. MONTAGNA MT, RICCI ML, NAPOLI C et al. *Legionella pneumophila serogroup 5 infection in the presence of multiple environmental contamination. The importance of a bacteriological diagnosis*. Ital J Public Health 2007; 4: 71-74.
9. MONTAGNA MT, TATO D, NAPOLI C et al. *Valutazione della contaminazione da Legionella spp nei riuniti odontoiatrici di 6 città italiane*. Ann Ig 2006; 18: 297-303.
10. NAPOLI C, TATÒ D, IATTA R, MONTAGNA MT. *Assessment of occupational risk of Legionella spp. infection among dental health-care personnel*. Ig Sanita Pubbl 2007; 63: 683-9.
11. SODANO L. Legionnaires' disease prevention: more doubts than certainties. Italian J Public Health 2004; 1: 3-4.
12. TREROTOLI P, MONTAGNA MT, BORELLA P et al. *La scheda di Dimissione Ospedaliera: vantaggi e limiti nell'individuazione dei casi di legionellosi*. Ann Ig 2003; 15: 817-824.
13. YU VL, PLOUFFE J, PASTORIS M et al. *Distribution of Legionella species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey*. J Infect Dis 2002; 186: 127-8.

Le infezioni neonatali da streptococco di gruppo B (GBS) in Puglia

Risultati preliminari del Progetto CCM-ISS

Montagna MT*, Rella A*, Cuna T*, Caggiano G*, Montagna O[^], Laneve A[^], Clericò L[#], Pascazio F[#], Romano F[#], Vimercati A[°], Loverro G[°], Sambati G[&].

* Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Igiene e ° Dip. di Ginecologia, Ostetricia e Neonatologia - Università degli Studi di Bari

[^]U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, [#]I Clinica Ostetrica e Ginecologica, [&]IV Clinica Ostetrica e Ginecologica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

Introduzione.

Streptococcus agalactiae, uno streptococco appartenente al gruppo B (GBS) nella classificazione di Lancefield, è un comune costituente della flora microbica vaginale in grado di colonizzare il 20-30% delle donne in gravidanza (fino al 40% negli Stati Uniti) e dei rispettivi bambini nati per via naturale (5). Grazie alla produzione di particolari adesine che si legano a specifici recettori dell'epitelio vaginale, può colonizzare anche i tessuti più profondi (1). La capsula polisaccaridica, che conferisce resistenza alla fagocitosi, ha permesso di identificare 9 sierotipi (Ia, Ib, II, III-VIII), di cui il sierotipo Ia risulta quello più frequente nella madre e nel neonato (34-37%), seguito dal sierotipo III (25-26%) e dal sierotipo V (14-23%) (6).

La colonizzazione dei nati da madre GBS positiva nella maggior parte dei casi non produce effetti patologici grazie agli anticorpi materni ricevuti durante la gestazione; tuttavia, quando questi sono a basso titolo o assenti, la trasmissione del microrganismo al neonato può essere causa di complicanze anche gravi quali sepsi, polmoniti e meningiti che si manifestano sia come malattia precoce (0-6gg dalla nascita) che tardiva (7-90gg). Per quanto sia stato possibile ridurre il numero delle infezioni precoci mediante profilassi con ampicillina *intrapartum*, per le infezioni tardive (rappresentate da meningite nel 30-50% dei casi) non vi sono a tutt'oggi misure efficaci di prevenzione (4).

Da un punto di vista epidemiologico, considerando solo i siti sterili (sangue, liquor, etc) l'incidenza della malattia è pari a 0.8 per mille nati vivi in Inghilterra (3), 0.47 in Germania (2), 0.6 negli Stati Uniti (6).

Poiché in Italia non esistono studi di prevalenza/incidenza della malattia, né una valutazione dei siero-

tipi circolanti responsabili di infezione, nell'ambito dei programmi sanitari sulla promozione della salute materno-infantile, l'Istituto Superiore di Sanità ha promosso a livello nazionale uno studio dal titolo "Progetto CCM-ISS: valutazione delle infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B (GBS) nel nostro Paese e dei sierotipi circolanti causa di malattia".

Le informazioni che questo progetto mira ad ottenere sono:

- prevalenza di portatrici di GBS nelle donne gravide;
- incidenza di infezione neonatale da GBS;
- sierotipi causa di infezione;
- incidenza per area, a secondo della modalità di screening e di profilassi;
- tipologia dei protocolli di screening e profilassi;
- differenze nelle misure di prevenzione adottate dai diversi ospedali arruolati;
- entità della sottonotifica, potenziale responsabile della mancata percezione del rischio di infezione da GBS nel nostro paese;
- possibilità di miglioramento della capacità diagnostica degli ospedali.

Protocollo di studio

Il progetto, avviato nel mese di giugno 2007, ha una durata triennale e coinvolge ginecologi, neonatologi, pediatri e microbiologi che operano in 9 ospedali selezionati nelle città di Bari, Bergamo, Brescia, Catania, Milano (con 2 centri), Napoli, Torino e Trieste.

Il protocollo di studio prevede per la donna in 35^a-37^a settimana di gravidanza un prelievo vaginale e/o vaginoretale per la ricerca di GBS e un prelievo di sangue per la ricerca di anticorpi specifici. Quando la madre risulta GBS positiva, si procede con un follow-up del neonato

che viene sottoposto a controlli microbiologici in sede auricolare, ombelicale, oro-faringea e, se necessario, a prelievi di sangue e di liquor. In caso di positività anche in una sola sede, il bambino viene controllato periodicamente nei 3 mesi successivi alla nascita.

Il siero e gli stipiti di GBS provenienti sia dalla madre che

dal bambino sono conservati a -80°C e successivamente inviati all'ISS per la valutazione del titolo anticorpale da parte di Novartis Vaccines and Diagnostics e la identificazione dei sierotipi presso l'ISS.

Tutti i dati microbiologici e clinici sono raccolti ed inseriti in un apposito data-base.

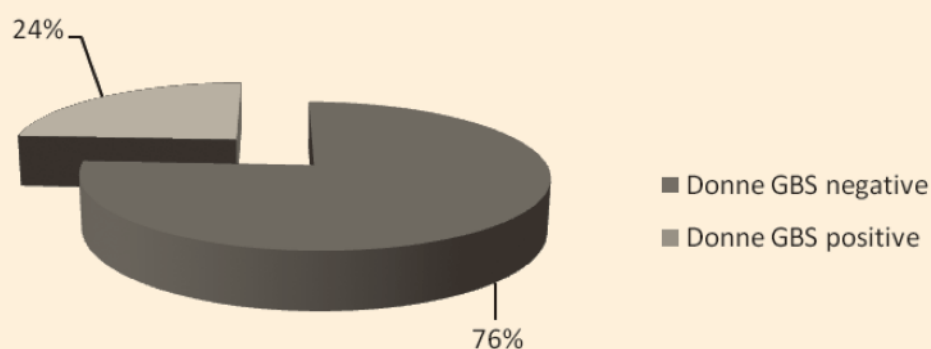


Figura 1

Colonizzazione (%) per streptococco di gruppo B (GBS) in 283 donne in gravidanza

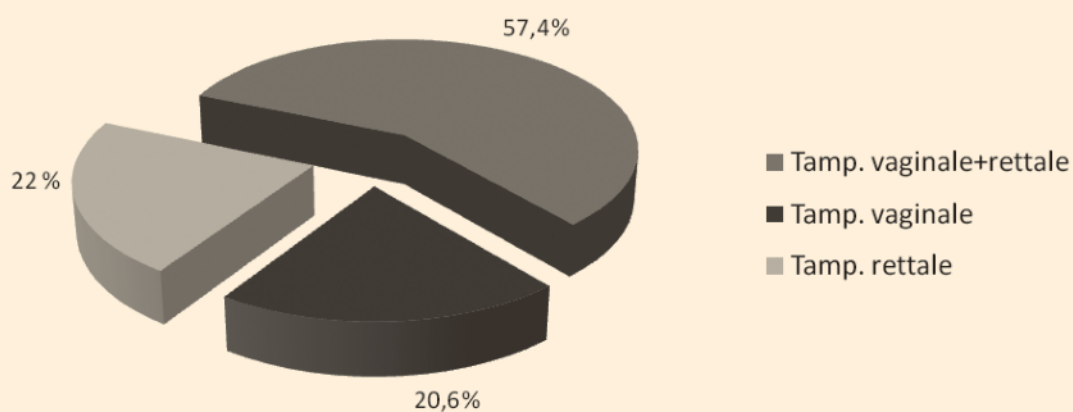


Figura 2

Distribuzione (%) delle sedi colonizzate nelle 68 gravide GBS positive

I dati della Puglia

Nel periodo giugno 2007-ottobre 2008 sono state sottoposte a screening microbiologico 283 donne in gravidanza, di cui 68 (24%) sono risultate portatrici di GBS a livello vagino-rettale. Di queste, 39 (57,4%) sono risultate colonizzate a livello vagino-rettale, 15 (22%) solo a livello rettale, 14 (20,6%) solo a livello vaginale (**Figg. 1-2**). Secondo le indicazioni fornite dal protocollo di studio, dei 68 bambini nati da altrettante madri GBS positive, 56 sono stati sottoposti ad indagini microbiologiche tramite emocoltura, tampone auricolare, faringeo ed ombelicale; non è stato possibile esaminare gli altri 12 neonati poiché nati presso altre strutture ospedaliere. Complessivamente, 8 bambini (14,3%) sono risultati positivi: 4 (50%) in sede auricolare, 1 (12,5%) a livello ombelicale, 3 (37,5%) in più sedi contemporaneamente (1 a livello ematico e auricolare, 1 in sede auricolare, ombelicale e faringeo, 1 in sede auricolare e ombelicale).

Considerazioni e Conclusioni

Negli anni '60 *Streptococcus agalactiae* fu riconosciuto responsabile di infezioni puerperali e neonatali e negli anni '70 l'infezione da GBS fu considerata la prima causa di morbidità e mortalità negli Stati Uniti. Trials clinici, nella metà degli anni '80, dimostrarono come la profilassi antibiotica durante il parto delle madri colonizzate riusciva a prevenire le malattie nei neonati, per cui fu introdotta nella pratica routinaria.

Nonostante la sorveglianza attiva sulle infezioni da GBS promossa dal Centers for Disease Control (CDC)¹, negli anni '90 veniva ancora documentata una letalità pari al 4-6% dei neonati e quelli che sopravvivevano sviluppavano seri danni come ritardo mentale, riduzione della vista e ipoacusia. Così nel 1996 furono redatte le prime Linee Guida sulla prevenzione dell'infezione da GBS, che nel 2002 furono aggiornate. Con queste, Il CDC raccomanda l'applicazione di una delle due strategie di prevenzione: la "screening strategy", basata su un test di screening colturale tra la 35-37^a settimana di gestazione associato alla valutazione dei fattori di rischio, e la "risk factor strategy" basata solo sui fattori di rischio quali: precedente neonato con infezione da GBS, parto pretermine < 37 settimane, rottura prolungata delle membrane (>18 ore), iperpiressia in travaglio (**4**). E' stato dimostrato che la combinazione dello screening nell'ultimo periodo di

gravidanza, la profilassi *intrapartum* delle portatrici o delle donne con parto prematuro sono in grado di prevenire circa l'87% delle infezioni (**1**).

Sulla base dei dati di letteratura, risulta importante conoscere la reale diffusione delle madri portatrici di GBS e dei sierotipi maggiormente responsabili di malattia al fine di prevenire le complicanze infettive nel neonato, Nel corso dei primi 16 mesi di studio, nella nostra area è stato rilevato un solo caso di setticemia (1,8%) nei bambini nati da madre GBS positiva, mentre il 12,5% è risultato colonizzato. Al momento, i dati preliminari e il numero esiguo dei casi esaminati non ci permettono di valutare l'incidenza della malattia. Certamente risultati e conclusioni più attendibili saranno possibili alla fine del triennio, grazie anche ai dati raccolti dagli altri 8 ospedali italiani arruolati nel progetto.

Bibliografia

1. Ferraguti P., Tiddia F. Strategie di prevenzione delle sepsi neonatali da GBS. Laboratorio Analisi Chimico-cliniche e Microbiologia P.O. San Giovanni di Dio-Cagliari. Pandora-Gennaio-Aprile 2004
2. Fluegge K., Siedler A., Heinrich B., Schulte-Moenting J., Moennig MJ., Bartels DB., Dammann O., von Kries R., Berner R., German Pediatric Surveillance Unit Study Group. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006 117: 1139-1145.
3. Heath PT., Balfour G., Weisner AM., Efstratiou A., Lamagni TL., Tighe H., O'Connell LA., Cafferkey M., Verlander NQ., Nicoll A., McCartney AC; PHLS Group B Streptococcus Working Group. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *The Lancet* 2004 363: 292-294.
4. Schrag S., Zywicki S., Farley MM., Reingold AL., Harrison LH., Lefkowitz LB., Hadler JL., Danila R., Cieslak PR., Schuchat A. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000. 342: 15-20
5. Trijbels-Smeulders MA, Kollée LA, Adriaanse AH, Kimpen JL, Gerards LJ. Neonatal group B streptococcal infection: incidence and strategies for prevention in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Feb; 23(2):172-3.
6. Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, Krohn MA, Platt R, Lee ML, Flores AE, Ferrieri P, Baker CJ. Invasive disease due to group B Streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis*. 2000 Feb; 30(2):276-81

Obesità infantile: epidemiologia e rischio trombotico

Giordano P., Cecinati V., Brescia L. P., Grassi M., Del Vecchio M., Faienza M. F., Cavallo L. e De Mattia D.

OER

II SEZIONE

Malattie cronico-degenerative

A livello mondiale il problema dell'obesità sta assumendo le caratteristiche di una vera e propria epidemia, che gli anglosassoni hanno efficacemente definito **"globesity"**, ed è uno dei maggiori problemi di salute non solo nei paesi industrializzati, ma anche in quelli in via di sviluppo. L'obesità rappresenta un fattore di rischio per numerose patologie croniche, quali malattie cardiovascolari, ictus, diabete tipo II, alcuni tipi di tumore (colon retto, endometriale, renale, della colecisti, della mammella). Il problema dell'obesità e del sovrappeso in età evolutiva ha acquisito un'importanza crescente sia per le implicazioni dirette sulla salute del bambino, sia perché l'obesità infantile rappresenta un fattore predittivo di obesità in età adulta, in quanto i principali determinanti dell'obesità dipendono da stili di vita e comportamenti che si instaurano nell'età evolutiva. Il termine **"adiposity rebound"** si riferisce al periodo dell'accrescimento staturponderale in cui l'indice di massa corporea (IMC) comincia ad aumentare dopo aver raggiunto il valore minimo intorno ai 6 anni. Un precoce **"adiposity rebound"**, prima dei sei anni di età, è associato ad elevato rischio di obesità nell'infanzia e probabilmente anche in età adulta. La gravità di tale emergenza è stata a lungo sottovalutata: solo negli ultimi anni comincia ad essere percepita come un problema di salute pubblica associato a notevoli implicazioni economiche. Nell'ultimo congresso dell'*American Academy of Pediatrics* è stato lanciato un allarme: per la prima volta, l'aspettativa di vita per bambini ed adolescenti è inferiore rispetto alle generazioni precedenti, e questo per via delle comorbidità dell'obesità.

CLASSIFICAZIONE - L'obesità può essere classificata in essenziale e secondaria, quest'ultima dovuta a disturbi endocrini e/o genetici. I fattori più frequentemente in causa nel determinismo dell'obesità essenziale sono:

- l'allattamento artificiale nei primi mesi di vita;
- l'elevato apporto proteico nel primo anno di vita
- le abitudini alimentari errate, ovvero un'alimentazione ricca in grassi e proteine, un elevato numero di fuori

pasto, una errata ripartizione degli apporti nutrizionali, l'utilizzo di bevande gassate e zuccherate;

- la sedentarietà, ovvero il numero di ore trascorso davanti alla TV, computer o giochi elettronici;
- le abitudini e il livello socioculturale del nucleo familiare;
- la etnia di appartenenza: risultano maggiormente a rischio gli adolescenti afro-americani e gli ispanici.

PATOLOGIE CORRELATE - È noto da tempo che gli adulti obesi presentano alterazioni del profilo lipidico (aumento di colesterolo e lipoproteine a bassa densità), ipertensione arteriosa, iperinsulinemia ed insulino-resistenza. Tale situazione metabolica predispone a complicanze cardiovascolari e a diabete tipo II. In età pediatrica l'obesità è stata sempre considerata come un problema che tende a risolversi spontaneamente con lo sviluppo puberale. In realtà è emerso che un bambino obeso ha più del 50% di probabilità di diventare un adulto obeso e che tale rischio aumenta con l'aumentare dell'età del bambino. Studi recenti hanno dimostrato che il danno metabolico e le alterazioni del sistema emostatico in senso aterotrombotico associati all'obesità possono essere presenti già nel corso dell'età evolutiva. Nei soggetti obesi sono stati infatti riscontrati elevati livelli di TAT (complesso trombina/antitrombina III), importante marcatore di attivazione della coagulazione in senso protrombotico. Inoltre nel bambino obeso si verifica un progressivo danno a carico dell'endotelio vascolare determinato da diversi meccanismi quali l'alterata regolazione delle molecole di adesione endoteliale, l'attivazione piastrinica (dimostrata da un aumento dei livelli di sP-selectina e di sCD40L), l'attivazione delle cellule endoteliali (dimostrata da un aumento dei livelli circolanti di sICAM-1 e S-E selectina) e l'accumulo di tessuto adiposo, che conducono alterazioni dell'emostasi e della fibrinolisi in senso protrombotico.

È stato inoltre dimostrato che alcuni fattori coinvolti nel processo fibrinolitico possono essere alterati a causa dell'obesità. Tra questi fattori rivestono particolare

importanza il TAFI, il PAI-1 e i D-Dimeri. Il TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) è stato recentemente descritto come un potente inibitore della fibrinolisi. Alterazioni dei livelli circolanti di TAFI sono stati correlati ad aumentato rischio di patologia coronarica. L'inibitore dell'attivazione del plasminogeno (PAI-1) ha il compito di limitare il processo fibrinolitico. I soggetti obesi presentano aumentati livelli di PAI-1 che sono stati associati ad un aumentato rischio di trombosi arteriosa. È stato dimostrato anche un effetto diretto del PAI-1 nel promuovere l'insulino-resistenza e il diabete tipo II. La concentrazione del D-dimero aumenta in tutte le circostanze, specifiche o aspecifiche, associate o caratterizzate da fibrino-formazione e fibrinolisi. Alcune complicanze metaboliche associate ad obesità sono strettamente correlate alla condizione di insulino-resistenza/ipersulinismo, l'alterazione metabolica più frequentemente associata all'obesità. Recentemente è stato riportato che il 25% dei bambini di età compresa tra i 4 e 10 anni e il 21% degli adolescenti presenta un'alterazione della tolleranza glucidica. Nei bambini obesi sono presenti livelli aumentati di insuline-like growth factor (IGF-1), un fattore di crescita insulino simile conosciuto anche come somatomedina C e che rappresenta il principale mediatore dell'azione dell'ormone della crescita (GH). Gli alti livelli di IGF-1 riscontrati in bambini e adolescenti obesi esercitano un feedback negativo sul GH. Il bambino obeso presenta una statura maggiore rispetto ai coetanei normopeso, favorito dall'ipernutrizione che determina elevati livelli di insulinemia ed IGF-1. Durante la pubertà il soggetto obeso presenta, però, un mancato spurt puberale dovuto per l'appunto ad un'alterazione dell'asse GH-IGF-1. Diversi studi hanno anche dimostrato che nell'obeso è presente uno stato infiammatorio cronico, caratterizzato da aumentati livelli di markers infiammatori come la proteina C reattiva (PCR) e bassi livelli di adiponectina. In condizioni normali il tessuto adiposo secreta l'adiponectina, la quale inibisce la proliferazione delle cellule endoteliali, riduce l'angiogenesi, aumenta la vasodilatazione, favorisce la tolleranza glucidica ed inibisce il processo flogistico. Studi in bambini obesi hanno dimostrato la presenza di ridotti livelli circolanti di adiponectina e una correlazione diretta tra livelli di adiponectina ed insorgenza di sindrome metabolica. Questo stato proinfiammatorio e protrombotico favorirebbe lo sviluppo di aterosclerosi nei soggetti

obesi, confermando un legame biochimico tra insulino-resistenza, attivazione della coagulazione e un aumentato rischio cardiovascolare.

EPIDEMIOLOGIA - Le stime dell'OMS relative all'anno 2005 indicano che più di un miliardo di persone nel mondo è in sovrappeso. Nella sola regione europea dell'OMS, il sovrappeso colpisce dal 30 all'80% degli adulti. In assenza di interventi efficaci, l'OMS prevede che in Europa, entro il 2010, l'obesità interesserà 150 milioni di adulti e 15 milioni di bambini. L'aumento dell'obesità infantile è un dato ancora più allarmante: i dati recenti dell'OMS sottolineano che la prevalenza di obesità giovanile in Europa è 10 volte maggiore rispetto agli anni settanta.

Anche per l'Italia la situazione è altrettanto grave. Gli unici dati disponibili derivano dall'indagine multiscopo sulle famiglie condotta dall'ISTAT nel 2005 e indicano un netto aumento della percentuale di obesità.

Le stime, che utilizzano la classificazione dell'OMS (1), indicano che:

- il 52,6% della popolazione di 18 anni e più è in condizione di normopeso
- il 34,2% è in sovrappeso
- il 9,8% è obeso
- il 3,4% è sottopeso

Complessivamente in Italia sono 4 milioni e 700 mila le persone adulte obese, con un incremento di circa il 9% rispetto ai 5 anni precedenti. La quota di soggetti con eccesso di peso, inoltre, aumenta con il crescere dell'età e la quota più elevata di individui in sovrappeso ed obesi si rileva nel Sud e nelle Isole (*Gradiente Nord Sud*).

Anche per l'infanzia e l'adolescenza le uniche fonti informative nazionali sono rappresentate dalle indagini multiscopo dell'ISTAT che evidenziano come il 24% dei ragazzi tra i 6 e i 17 anni presenti un eccesso ponderale (fenomeno che sembra interessare anche le fasce di età più basse). Si arriva a una stima di più di 1 milione di bambini in sovrappeso o obesi in Italia. Si evidenziano inoltre notevoli differenze tra le diverse Regioni:

- dal 49% di bambini sovrappeso o obesi in Campania
- al 23% nella stessa condizione in Valle D'Aosta.

Generalmente le Regioni del Sud hanno valori più elevati.

In uno studio pionieristico condotto a Verona negli anni '80 la prevalenza dell'obesità pediatrica era riportata fra il 10% e il 18% nei bambini di età compresa tra i 7 e i 18

¹ Tale classificazione è costruita sulla base dell'Indice di Massa Corporea (IMC o Body Mass Index BMI) proposto da Quetelet (1968), dato dal rapporto tra peso corporeo di un individuo, espresso in Kg, ed il quadrato della sua statura, espresso in metri. L'indice definisce come sottopeso i valori dell'IMC inferiori a 18,5, normopeso quelli compresi nell'intervallo tra 18,5 e 24,9, sovrappeso da 25 a 29,9 ed obeso quelli maggiori/uguale a 30.

anni, con valori inferiori al 5% tra i 2 e i 5 anni e tra 5 e 10% tra 5 e 10 anni.

I dati più recenti sul fenomeno "obesità" tra i bambini italiani derivano dal progetto nazionale denominato "Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni" che l'ex Ministero della Salute/Centro per la Prevenzione ed il Controllo della Malattie ha affidato all'ISS (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute - CNESPS). Obiettivo del progetto, partito nel maggio 2008, è quello di mettere a punto un sistema di sorveglianza a livello nazionale, che permetta la raccolta dei dati nelle scuole e sia efficace

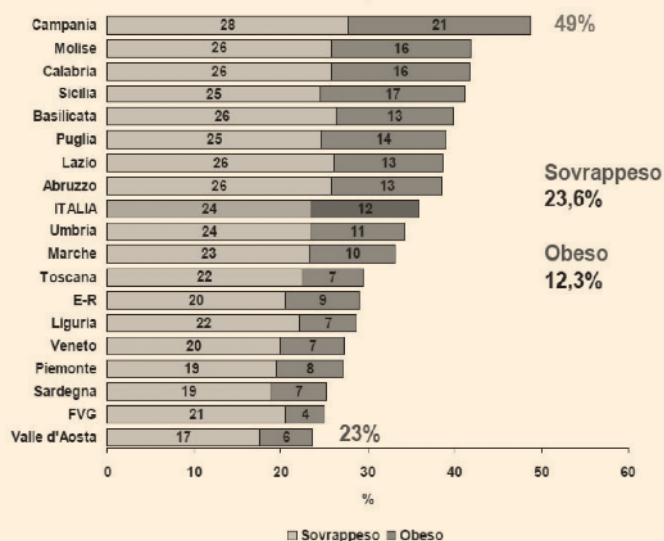
nel guidare gli interventi di sanità pubblica.

Lo sviluppo del progetto ha previsto una prima fase, denominata *Okkio alla SALUTE*, per l'avvio di indagini per la sorveglianza nutrizionale e sui fattori di rischio comportamentali degli alunni delle scuole primarie. La seconda fase riguarderà la sorveglianza dei comportamenti associati con lo stato di salute negli adolescenti e verrà avviata nel corso del 2009. L'importanza del progetto è rappresentata dal fatto che per la prima volta nel nostro paese un'indagine epidemiologica ha coinvolto contemporaneamente 18 Regioni e la raccolta dei dati e le misurazioni sono state effettuate sulla base di un pro-

Figura 1



Sovrappeso e obesità per regione, bambini di 8-9 anni della 3^a primaria, Italia, 2008



Sovrappeso e obesità per regione, bambini di 8-9 anni della 3^a primaria, Italia, 2008



* Dati stimati

toocollo condiviso da operatori appositamente formati del Servizio Sanitario Nazionale (1028 in tutta Italia); per le misurazioni antropometriche (peso e altezza) sono stati utilizzati strumenti uguali (balance e stadiometri) spediti a tutte le Regioni.

L'indagine, effettuata su un campione rappresentativo di bambini frequentanti la terza classe della Scuola primaria (8 anni), ha consentito la raccolta di dati riguardanti:

- peso e altezza, con calcolo dell'indice di massa corporea (IMC) e della prevalenza di sovrappeso e obesità, secondo standard internazionali;
- abitudini alimentari dei bambini;
- attività fisica svolta e comportamenti sedentari;
- percezione del problema da parte dei genitori
- caratteristiche dell'ambiente scolastico

Più di 1 bambino su 3 ha un peso superiore a quello che dovrebbe avere per la sua età e le prevalenze sono quelle riportate nella figura 1.

Per quanto riguarda la Puglia, la prevalenza di eccesso ponderale è leggermente superiore alla media nazionale con un trend positivo nel corso degli ultimi anni. Osservazioni longitudinali hanno infatti dimostrato che

nel 1996, la prevalenza dell'obesità in bambini di 6-7 anni (1089 soggetti) era del 23,8% nelle femmine e 26,6% nei maschi; nel 2000-2001, in 1513 soggetti di 8-10 anni, era salita al 26,7% nelle femmine e 34,8% nei maschi.

Ulteriori studi più recenti condotti nella varie province, hanno portato a conoscenza degli addetti ai lavori una situazione abbastanza allarmante. Riportiamo di seguito alcuni dati emersi da studi condotti a livello delle diverse province:

- Provincia di Lecce: nell'anno 2005 su un totale di 14.132 bambini (range di età di 2-14 aa (BMI Cole) la prevalenza dell'obesità oscillava tra il 20% e il 60% nelle diverse fasce d'età.
- Provincia di Brindisi: nel 2003 su 700 bambini (range di età: 8-9 aa) la prevalenza di obesità e sovrappeso era del 37.9% (fig.2);
- Provincia di Foggia: nel 2003 i dati relativi a 399 bambini della stessa fascia di età evidenziavano la seguente distribuzione (fig. 3);
- Città di Bari: su un campione di 308 bambini di età pre-scolare la situazione era la seguente (fig. 4).

Figura 2

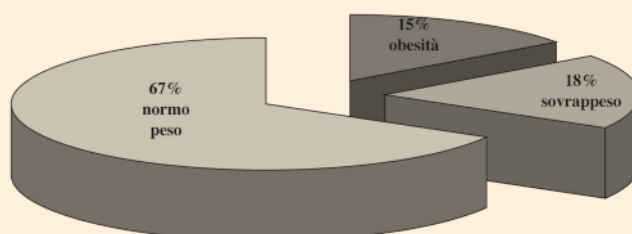


Figura 3

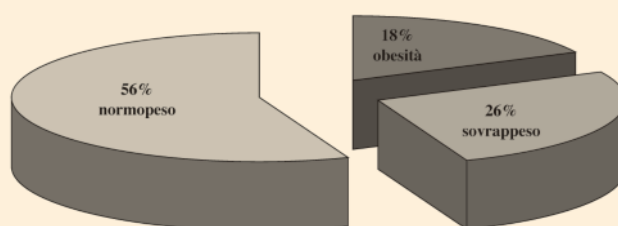
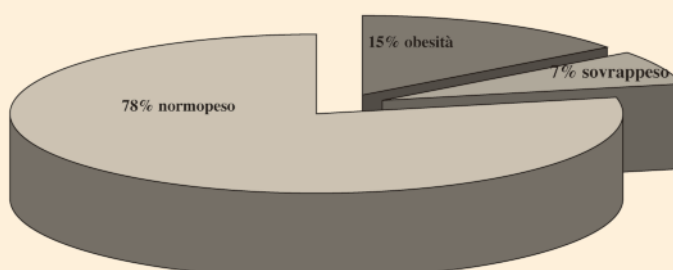


Figura 4



PROSPETTIVE - Alla luce di quanto finora descritto, presso il Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva del Policlinico di Bari è stato avviato uno studio diretto a confermare la presenza di uno stato proinfiammatorio e protrombotico in bambini e adolescenti obesi, tale da favorire l'instaurarsi di una predisposizione allo sviluppo di complicanze aterotrombotiche già nel corso dell'età evolutiva. A tal fine sono stati analizzati alcuni marcatori di attivazione trombinica di danno endoteliale e alcuni indici di flogosi e sono stati correlati tali marcatori con i parametri relativi al metabolismo glucidico e lipidico.

Sono stati arruolati due gruppi di pazienti: un *gruppo campione* composto da bambini di età compresa tra 6 e i 16 anni, senza malattie endocrine, metaboliche, renali, epatiche, cardiovascolari e allergiche, con anamnesi negativa per patologie infiammatorie e per uso di farmaci con effetti sul metabolismo glucidico e/o lipidico e sui parametri emostatici nei precedenti tre mesi. Il *gruppo controllo* era, invece, formato da soggetti di età compresa tra i 6 e i 16 anni, con IMC inferiore all'85° centile per età e sesso. All'arruolamento i pazienti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a visita endocrinologica, con particolare attenzione ad alcuni parametri: altezza, peso ed inquadramento nelle tabelle dei centili, IMC ed inquadramento nelle tabelle dei centili, entità del sovrappeso, circonferenza addominale, stadio puberale. Sia i pazienti del gruppo campione che i soggetti controllo sono stati sottoposti a prelievo periferico al fine di analizzare i seguenti fattori: indici infiammatori (PCR e TNF alfa), marcatori di danno endoteliale, fattore di von Willebrand (VWF:Ag), indici di attivazione trombinica (TAT e D-Dimeri), parametri metabolici (insulina, IGF-1, adiponectina, glucosio, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi).

I primi risultati di questo studio dimostrano che l'eccesso ponderale si associa ad alterazioni della bilancia emostatica, a danno endoteliale precoce e ad uno stato proinfiammatorio già nel corso dell'età evolutiva. Tutte queste alterazioni potrebbero predisporre ad un aumento della morbilità cardiovascolare in età adulta.

Nei bambini e adolescenti obesi, analogamente a quanto si riscontra negli adulti, è presente un precoce danno endoteliale dimostrato dall'aumentata concentrazione del fattore von Willebrand, su cui a sua volta si innescerebbe un'attivazione della cascata coagulativa in senso protrombotico dimostrata dagli elevati livelli di TAT e D-Dimeri ma, soprattutto, dalla correlazione positiva presente tra livelli di D-Dimeri e di fattore di von Willebrand. Inoltre, dal nostro studio è emerso che solo in una piccola percentuale di soggetti obesi di età pediatrica vi è uno stato infiammatorio cronico di lieve entità, che è comune-

mente considerato la base fisiopatologica dell'insulino-resistenza, della sindrome metabolica e dell'aterosclerosi. Questo stato infiammatorio cronico è stato dimostrato dai bassi livelli di adiponectina, ma non dall'aumento degli indici infiammatori come PCR e TNF alfa, che risultano essere nella norma nella maggior parte dei soggetti analizzati. Infine abbiamo dimostrato che nel 71% dei soggetti è presente una situazione di insulino resistenza, come già dimostrato in diversi studi presenti in letteratura, e che tale situazione metabolica è strettamente correlata con l'eccessivo accumulo di tessuto adiposo a livello viscerale. L'iperinsulinismo e l'insulino-resistenza rappresentano, infatti, l'alterazione metabolica più frequentemente associata all'obesità dell'età evolutiva. L'obesità viscerale è maggiormente associata con l'iperinsulinemia e con l'insulino-resistenza e quindi con il possibile sviluppo nel tempo di un diabete mellito tipo 2.

Solo ulteriori studi longitudinali condotti per decenni potranno però confermare la validità reale di questi indici prognostici, al fine di identificare non solo i soggetti a rischio di eventi cardiovascolari ma anche di indicare eventuali strategie terapeutiche e di prevenzione attuabili.

Bibliografia di riferimento

- ISTAT, Stili di vita e condizioni di salute – Indagine multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana", Anno 2005
- Monti G, Folesani L, Berton R et al. L'obesità nell'infanzia: risultati di un'indagine rivolta ai bambini della scuola dell'obbligo dell'USL 37-Faenza. *Ped Prev Soc* 1988;10:45-52
- N. Corciulo. Rilevazione epidemiologica dell'obesità infantile nel distretto di Gallipoli, 1996
- De Giovanni L., Casile C. Rilevazione epidemiologica ed incidenza dell'obesità infantile nel Salento, 2005
- Caroli M, et al. Childhood obesity prevalence in the Apulia Region *Int J Obesity* 2003, 27 S17
- Ciccarelli G, et al. Obesity and overweight in the paediatric population *Int J Obesity* 2003, 27 S17
- L. Cavallo. Prevalenza dell'obesità in scuole materne nella città di Bari, in press
- Progetto nazionale "Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni"
- Cacciari E, Milani S, Balsamo A et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest.* 2006; 29(7): 581-593.
- Csabi G, Torok K, Jeges S et al. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur Pediatr* 2000; 159: 91-95.
- Glowinska B, Urban M, Koput A et al. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis* 2003; 167: 275-286.
- Desideri G, De Simone M, Iughetti L et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3145-3152.
- Gruppo di studio sull'obesità della SIEDP. Aspetti endocrini dell'obesità in età evolutiva. *Medprint* 1997.
- Romano M, Guagnano MT, Pacini G et al. Association of inflammation markers with impaired insulin sensitivity and coagulative activation in obese healthy women. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2003; 88: 5321-5326.

L'adesione alle vaccinazioni raccomandate per la prevenzione del rischio professionale in ambiente sanitario

35

OER

Risultati di una indagine *ad hoc* tra gli operatori dei Servizi di Igiene e Sanità Pubblica della Regione Puglia

Tafari S., Martinelli D., Caputi G., Arbore A.M., Germinario C. e Prato R.

Introduzione

Il decreto legislativo 626/94 ha introdotto in Italia l'obbligo per i datori di lavoro di tutela degli operatori esposti a rischio biologico, individuando nella vaccinazione del lavoratore lo strumento cardine della prevenzione e conferendo al medico competente la responsabilità della proposta e della somministrazione dei vaccini [1]. Tali previsioni di legge si applicano a tutti gli operatori sanitari, categoria professionale continuamente esposta a rischio biologico di natura infettiva a causa del contatto con pazienti e liquidi organici potenzialmente contagiosi. Gli obiettivi del d.lgs. 626/94 rispondono a due fondamentali esigenze: la protezione del soggetto dagli agenti infettivi presenti nella propria pratica lavorativa e la tutela della collettività che fruisce di servizi o prodotti di tali attività professionali [2].

In adempimento a tali obiettivi, il Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 raccomanda l'offerta a tutti gli operatori sanitari delle vaccinazioni anti-epatite B e anti-influenzale e, agli operatori suscettibili, delle vaccinazioni anti-varicella e anti-morbillo-parotite-rosolia [3].

L'epatite B rappresenta l'infezione per la quale il rischio professionale per l'operatore sanitario è massimo, è quindi indispensabile che la vaccinazione venga effettuata all'intera categoria [4-5]. In Italia, a partire dal 1998, il Ministero della Sanità ha disposto l'offerta gratuita del vaccino anti-epatite B al personale sanitario di nuova assunzione nel Servizio Sanitario Nazionale e al persona-

le già in servizio impegnato in attività a maggior rischio di contagio (operatori delle Unità Operative di nefrologia e dialisi, rianimazione, oncologia, chirurgia generale e specialistica, ecc.) [6]. Nel 1991 la vaccinazione è stata resa obbligatoria per tutti i nuovi nati, i soggetti a rischio e i preadolescenti nel corso del dodicesimo anno di vita [7].

Gli operatori sanitari possono costituire un importante serbatoio per la trasmissione dell'influenza ai pazienti: i virus possono essere trasmessi già durante la fase di incubazione della malattia e questo può favorire il contagio, soprattutto in occasione di contatti stretti [8, 9, 10]. Diversi *trials* clinici randomizzati, effettuati in strutture di lungodegenza e per anziani, hanno dimostrato che elevate coperture vaccinali per influenza negli operatori sanitari risultano associate a diminuzione dei tassi di attacco e di mortalità per malattie respiratorie acute nei pazienti delle strutture durante la stagione invernale [11, 12, 13]. La vaccinazione degli operatori sanitari è inoltre fortemente raccomandata per evitare l'interruzione di servizi essenziali di assistenza in corso di epidemie o pandemia influenzali. Per queste motivazioni, il Ministero della Salute ritiene necessario che le strutture sanitarie promuovano attivamente tutte le iniziative ritenute idonee ad incrementare l'adesione alla vaccinazione dei propri operatori [14].

L'indicazione alla somministrazione del vaccino anti-varicella al personale sanitario suscettibile è sostenuta dalla

III SEZIONE

Qualità ed organizzazione sanitaria

opportunità di proteggere gli operatori da una malattia a rischio di complicanze e di prevenire la possibilità di contagio dei pazienti assistiti [15, 16, 17]. La varicella infatti è generalmente una malattia a decorso benigno quando colpisce bambini in buona salute, ma può essere frequentemente associata a decorso severo, complicanze e a volte mortalità in pazienti immunocompromessi, neonati e adulti [18].

Anche la necessità di immunizzare gli operatori sanitari suscettibili nei confronti di morbillo, parotite e rosolia utilizzando il vaccino trivalente MPR è legata alla protezione dell'operatore e alla prevenzione di infezioni correlate all'assistenza sanitaria negli assistiti [19, 20]. L'attuale quadro epidemiologico del morbillo e della rosolia in Italia evidenzia infatti un incremento dell'età media di infezione che aumenta il rischio di epidemie negli adulti e nelle comunità [21, 22]. Il vaccino MPR può essere utilizzato anche in caso di suscettibilità ad una sola delle tre malattie [23].

La prevenzione della tubercolosi (TBC) negli operatori sanitari ha rappresentato un impegno importante per il Servizio Sanitario Nazionale italiano molti anni prima dell'introduzione della normativa riguardante l'igiene e la sicurezza sui luoghi di lavoro. Dal 1970 risulta infatti vigente l'obbligo di sottoporre, prima dell'assunzione, gli operatori sanitari a *screening* mediante intradermoreazione secondo *Mantoux* e di vaccinare con il vaccino BCG i soggetti cutinegativi [24]. In considerazione delle nuove evidenze epidemiologiche e cliniche, con D.P.R. 7 novembre 2001, l'indicazione alla vaccinazione con BCG è stata limitata a coloro che, con test tubercolinico negativo, si trovino ad operare in ambienti ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti o che non possano, in caso di cuticonversione, essere sottoposti a terapia farmacologica preventiva per la presenza di controindicazioni cliniche all'uso dei farmaci specifici [25, 26]. L'entrata in vigore del decreto legislativo 626/94 ha attribuito al medico competente aziendale le responsabilità relative alla sorveglianza e alla prevenzione della tubercolosi negli operatori sanitari [1].

L'attuale quadro organizzativo inerente la profilassi immunitaria degli operatori sanitari risente fortemente della mancanza di flussi informativi correnti che consentano di valutare le attività vaccinali svolte dai medici competenti e la loro efficacia nella prevenzione di infezioni correlate all'assistenza sanitaria, protezione degli operatori e garanzia dei servizi essenziali.

Lo scopo del presente lavoro è valutare le coperture per le vaccinazioni raccomandate agli operatori sanitari, i livelli di suscettibilità/protezione per morbillo, parotite, rosolia e varicella e lo stato dell'arte delle attività di pre-

venzione della tubercolosi negli operatori dei Servizi Vaccinali delle Aziende Sanitarie Locali della Regione Puglia (Italia).

Materiali e metodi

L'indagine è stata condotta attraverso la somministrazione di un questionario standardizzato anonimo, attraverso il quale sono state indagate le variabili demografiche, la categoria professionale, il numero di anni di servizio presso l'ambulatorio vaccinale, i determinanti di vaccinazione anti-epatite B e anti-influenzale relativamente alla stagione 2007/08, lo *screening* per TBC con intradermoreazione secondo *Mantoux* e l'eventuale vaccinazione con BCG, lo stato di suscettibilità/protezione nei confronti di morbillo, parotite, rosolia e varicella e l'eventuale vaccinazione per queste malattie, considerando un valore predittivo positivo del ricordo anamnestico pari al 100% per la varicella e globalmente del 92% per morbillo, parotite e rosolia [27]. È stato inoltre indagato per ogni vaccinazione effettuata se la somministrazione fosse stata proposta e curata dal medico competente o dal Servizio di Medicina del Lavoro aziendale o se l'operatore avesse provveduto autonomamente.

Il questionario è stato somministrato a tutti gli operatori dei servizi vaccinali pugliesi in occasione delle giornate di formazione sul sistema di Gestione Informatizzata delle Anagrafi Vaccinali, svolte nei mesi di marzo-maggio 2008.

I questionari sono stati inseriti in un archivio informatizzato e analizzati con il software statistico Epi-Info 6.00. Le coperture vaccinali riferite sono state stimate per categoria professionale di appartenenza e classe di anni di servizio (< 5 anni, 5-10 anni, 11-20 anni, >20 anni).

Risultati

Hanno risposto al questionario 302 operatori sanitari dei Servizi Vaccinali, di questi il 72,8% (n=220) di sesso femminile e il 27,2% (n=82) di sesso maschile, con età media di 48,9 anni.

Il 58% (n=175) degli intervistati ricopriva il ruolo di infermiere, l'8,9% (n=27) di assistente sanitario e il 33,1% (n=100) di medico vaccinatore. La media degli anni di servizio presso gli ambulatori vaccinali è risultata di 13,4 anni, con un range compreso tra 1 e 43 anni; oltre il 50% degli intervistati è risultato in servizio da più di 10 anni (Tabella 1).

Vaccinazione anti-epatite B

Dei 302 soggetti intervistati, 165 (54,5%) sono risultati vaccinati contro l'epatite B, senza differenze significative tra gli assistenti sanitari (57,7%;) e gli infermieri (56,1)

Classe di anni di servizio	N	%
<5	65	23,4
5-ott	54	19,4
nov-20	111	39,9
>20	48	17,3
Totale	278	---

Tabella 1

Distribuzione del campione di operatori sanitari intervistati per classe di anni in servizio presso gli ambulatori vaccinali.

rispetto ai medici (51%) e tra il sesso maschile (57,5%) rispetto a quello femminile (56,1%). La copertura è risultata del 58,5% tra coloro che hanno dichiarato di lavorare in un servizio vaccinale da meno di 10 anni, mentre è più bassa (50,8%) negli operatori in servizio da più di 10 anni; in particolare, il massimo valore di copertura registrata riguarda soggetti in servizio per un periodo di tempo compreso tra 5 e 10 anni (64,2%).

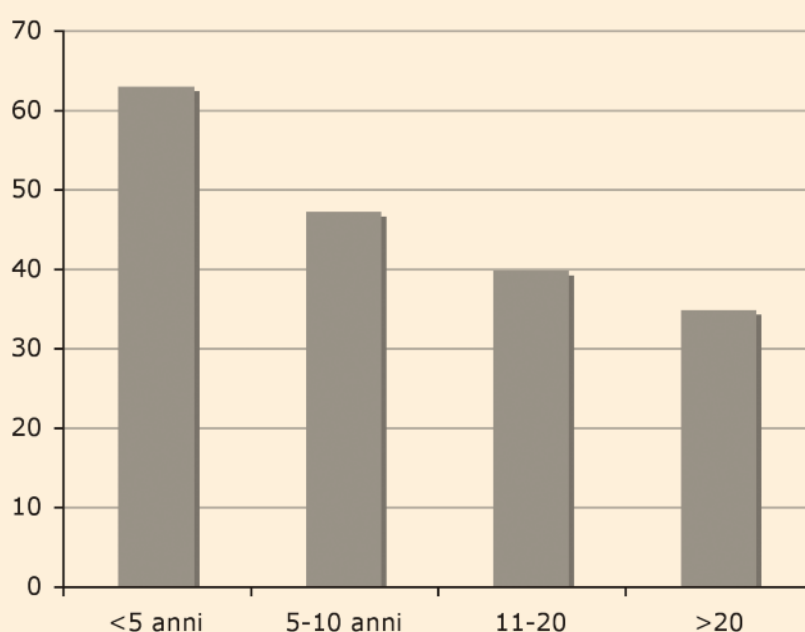
Settantacinque soggetti (45,7%) vaccinati per epatite B hanno dichiarato di aver ricevuto la proposta di effettuare la vaccinazione dal medico competente o dal Servizio di Medicina del Lavoro della ASL, mentre gli altri 90 (54,3%) hanno riferito di aver provveduto per proprio conto alla vaccinazione. La proporzione di coloro che hanno ricevuto l'indicazione alla vaccinazione da parte del medico competente o del Servizio di Medicina del Lavoro è più elevata tra gli operatori in servizio da meno di cinque anni e tende a ridursi progressivamente nei soggetti in servizio da un numero maggiore di anni (Grafico 1).

Vaccinazione anti-influenzale

Il 32,7% degli intervistati ha dichiarato di aver ricevuto almeno una dose di vaccino anti-influenzale nella stagione 2007/08, con lievi differenze tra gli assistenti sanitari (34,8%), gli infermieri (28,7%) e i medici (38,4%). Non si osserva una differenza statisticamente significativa tra l'età media di coloro che hanno ricevuto il vaccino rispetto a coloro che non l'hanno ricevuto, mentre esiste una differenza significativa tra i due sessi, con il 48,8% dei maschi che hanno dichiarato di aver ricevuto almeno una dose di vaccino anti-influenzale, rispetto al 26,5% delle femmine.

Le differenze osservate tra le coperture vaccinali degli operatori in servizio da meno di 10 anni (37%) rispetto a quelle degli operatori in servizio da più di 10 anni (29,7%) non sono risultate statisticamente significative.

Dei 99 vaccinati nella stagione 2007/08, 39 (39,8%) hanno dichiarato che la vaccinazione anti-influenzale è stata proposta dal medico competente o dal Servizio di Medicina del Lavoro aziendale, mentre il restante 60,2% ha riferito di aver provveduto autonomamente.

**Grafico 1.**

Proportione di operatori sanitari vaccinati per epatite B su consiglio del medico competente o del Servizio di Medicina del Lavoro aziendale, per classe di anni in servizio presso l'ambulatorio vaccinale.

Vaccinazione anti-varicella

Otto operatori (2,6%) hanno dichiarato di essere stati vaccinati contro la varicella; di questi, due hanno riferito di aver ricevuto la proposta di vaccinarsi da parte del medico competente o del Servizio di Medicina del Lavoro e sei di aver provveduto in proprio. In particolare, hanno ricevuto la vaccinazione sette soggetti di sesso femminile e un soggetto di sesso maschile, con età media di 43,7 anni. Altri quattordici operatori (4,6%), 11 di sesso femminile (età media 47,7 anni) e 3 di sesso maschile (di età di 38, 49 e 55 anni), hanno dichiarato di essere suscettibili alla varicella al momento dell'indagine. Di questi, 11 erano infermieri, 2 assistenti sanitari e 1 medico. Nessuno di essi ha riferito di aver ricevuto il consiglio di vaccinarsi da parte del medico competente o del Servizio di Medicina del Lavoro.

Vaccinazione anti-MPR

Diciotto soggetti, pari al 5,9% degli operatori, hanno dichiarato di aver ricevuto la vaccinazione MPR; di questi, 8 su proposta del medico competente o del Servizio di Medicina del Lavoro e 10 su iniziativa propria. Di questi, (13 di sesso femminile e 5 maschile, con età media di 43,7 anni) 12 erano infermieri, 1 assistente sanitario e 5 medici. In particolare, l'età media è risultata di 50,6 anni per i maschi e di 41,1 per le femmine.

Altri 28 (9,3%), 22 di sesso femminile e 6 di sesso maschile con età media di 49,1 anni, hanno dichiarato di essere suscettibili a morbillo o a parotite o a rosolia al momento dell'indagine. Di questi, 18 erano infermieri, 1 assistente sanitario e 9 medici; di questi, solo un infermiere ha dichiarato di aver ricevuto il consiglio di vaccinarsi da parte del medico competente.

Prevenzione della Tubercolosi

Duecentoquarantatre operatori (80,5% del totale degli intervistati), 175 di sesso femminile (79,5% del totale delle femmine) e 68 di sesso maschile (82,9% del totale dei maschi) hanno riferito di essere stati sottoposti al test di intradermoreazione secondo *Mantoux* all'atto dell'assunzione. In particolare, hanno riportato di aver effettuato il test il 77,8% degli assistenti sanitari, il 76% degli infermieri, e l'85,9% dei medici.

La proporzione degli operatori sottoposti ad intradermoreazione secondo *Mantoux* non varia significativamente tra coloro che sono in servizio da meno di 10 anni, tra i quali è risultata pari al 79,8% rispetto a quelli in servizio da più di 10 anni, tra i quali è stata del 80,5%. Il test è stato proposto dal Servizio di Medicina del Lavoro o dal medico competente nel 78,6% dei casi.

Quaranta operatori (17 infermieri, 4 assistenti sanitari e 19

medici), pari al 16,5% del totale, hanno dichiarato di essere risultati positivi al test; in particolare, 25 erano di sesso femminile e 15 di sesso maschile. L'età media dei soggetti *Mantoux* positivi è risultata di 50,6 anni.

Gli operatori che hanno ricevuto la vaccinazione con BCG sono 123 (40,7% del totale; 60,6% dei soggetti negativi all'intradermoreazione di *Mantoux*). La proporzione dei cutinegativi vaccinati è risultata pari al 61,8% tra gli operatori in servizio da meno di 5 anni, al 67,5% tra gli operatori in servizio da 5-10 anni, al 64,9% tra quelli in servizio da 11-20 anni e al 100% tra gli operatori in servizio da più di 20 anni. L'età media dei soggetti vaccinati è risultata di 48,2 anni. Il 78% degli operatori ha riferito di aver effettuato la vaccinazione su proposta del medico competente o del Servizio di Medicina del Lavoro aziendale.

Discussione e conclusioni

La prevenzione delle infezioni professionali negli operatori sanitari si fonda sull'integrazione di tre strategie strettamente correlate: adozione delle precauzioni standard, immunizzazione ed eventuale profilassi post-esposizione. In questo contesto le attività di prevenzione primaria (immunizzazione e precauzioni standard) dovrebbero svolgere un ruolo prioritario rispetto alle misure di prevenzione secondaria.

La prevenzione del rischio biologico occupazionale comporta impiego di risorse e costi economici a volte anche elevati che vanno dall'attuazione delle misure di sicurezza alla formazione degli operatori sanitari. Tuttavia la *non prevenzione* comporta costi molto più rilevanti in termini di salute del lavoratore (intesa come equilibrio di fattori fisici, psichici, ambientali e sociali), produttività, qualità del lavoro.

Il quadro che emerge dall'analisi dei dati dall'indagine condotta risulta piuttosto complesso ed in continua evoluzione.

Le coperture vaccinali per epatite B risultano elevate ma non ancora soddisfacenti; la proporzione di soggetti vaccinati è maggiore negli operatori in servizio da meno di 10 anni e oltre la metà degli operatori ha riferito di essersi vaccinata per propria iniziativa, risultando quindi una bassa *compliance* dei medici competenti nella proposta attiva di questa vaccinazione che deve essere considerata prioritaria per tutto il personale sanitario.

La proporzione di coloro che hanno ricevuto la vaccinazione anti-epatite B su proposta del medico competente risulta più elevata nei soggetti in servizio da meno di 5 anni (soggetti giovani o recentemente trasferiti da altra struttura sanitaria) e tende a decrescere con l'aumentare del numero degli anni di attività presso l'ambulatorio

vaccinale. Questo fenomeno potrebbe essere legato a due circostanze a valenza opposta: una, a carattere positivo, denoterebbe una maggiore attenzione alla vaccinazione prestata negli ultimi anni da parte dei medici deputati alla tutela della salute dei lavoratori; l'altra, a carattere negativo, indicherebbe una sottostima del rischio di trasmissione dell'epatite B nelle attività degli ambulatori vaccinali. Le basse coperture vaccinali nei soggetti in servizio presso gli ambulatori vaccinali da più di 20 anni evidenziano l'assenza di una idonea attività di catch-up rivolta agli operatori già in servizio al momento dell'entrata in vigore della legge sulla vaccinazione anti-epatite B negli operatori sanitari.

Assolutamente insufficienti sono le coperture registrate per l'influenza nella stagione 2007-2008, che rivelano un sostanziale inadempimento alle raccomandazioni del Ministero della Salute per gli operatori sanitari. I bassi livelli di immunizzazione sono verosimilmente da riferire alla scarsa attitudine dei medici competenti alla proposta della vaccinazione anti-influenzale, anche per la scarsa percezione dei benefici legati a tale pratica vaccinale da parte degli operatori sanitari stessi, che non tiene conto dei possibili rischi per i lavoratori e per l'utenza (bambini nei primi mesi di vita, bambini affetti da malattie congenite o croniche, ecc). [28]. In questo senso risultano necessarie la pianificazione di attività di formazione rivolte ai medici competenti, l'adozione di misure idonee a determinare una corretta percezione del rischio negli operatori sanitari e a garantire la proposta attiva della vaccinazione anti-influenzale da parte delle strutture dedicate alla tutela della salute dei lavoratori, spesso limitata dalla indisponibilità di sufficienti scorte di vaccino.

L'attitudine al *depistage* dei soggetti suscettibili per morbillo, parotite, rosolia e varicella da parte dei medici competenti risulta assolutamente episodica; infatti, hanno ricevuto la proposta di vaccinazione da parte del medico competente solo il 9% dei lavoratori suscettibili a varicella e il 17,4% dei lavoratori suscettibili a morbillo o a parotite o a rosolia.

La proporzione di soggetti che hanno riferito di essere suscettibili (9,3% per morbillo, parotite e rosolia, 4,6% per varicella) risulta piuttosto elevata e rappresenta un rischio sia per il contagio dell'operatore sanitario nelle ripetute occasioni di contatto con soggetti ammalati o portatori (sedute vaccinali, indagini epidemiologiche di campo, ecc) sia per gli utenti suscettibili (bambini nei primi mesi di vita) che entrano in contatto con l'operatore eventualmente già contagiato ed in fase di incubazione e che pertanto può trasmettere la malattia.

La possibilità di prevenire efficacemente varicella, morbillo,

parotite e rosolia è una acquisizione relativamente recente ed ancora più recente è l'evidenza del possibile ruolo giocato da queste malattie in infezioni correlate all'assistenza sanitaria [20, 22]; risulta pertanto necessario costruire nel personale medico deputato alla tutela dei lavoratori un *know-how* corretto e aggiornato su questi temi.

Le procedure di sorveglianza e prevenzione della tubercolosi rappresentano un patrimonio consolidato dei medici competenti e dei servizi aziendali di medicina preventiva dei lavoratori, in ragione della loro pratica in uso da quasi 40 anni nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale. Le differenze registrate nella distribuzione di soggetti sottoposti a test di intradermoreazione secondo *Mantoux*, con proporzioni più elevate nei medici rispetto agli infermieri e agli assistenti sanitari sono sicuramente in parte correlabili agli effetti della legge 1088/1970 che prevedeva l'obbligo per gli studenti del corso di Laurea in Medicina e Chirurgia di sottoporsi al test e all'eventuale vaccinazione in caso di cutinegatività [24]. Le coperture vaccinali nei soggetti cutinegativi sono piuttosto elevate, circostanza che descrive un buon livello di adempimento delle previsioni normative previste al D.P.R. 7.11.2001 n.465, che prevedevano la vaccinazione di tutti i soggetti cutinegativi; non risultano infatti vaccinati gli operatori di età inferiore 28 anni, in quanto a partire dal 2001 l'indicazione alla vaccinazione con BCG è stata limitata ai soggetti cutinegativi che operino in ambienti ad elevato rischio di contagio ovvero che non possano ricevere chemioprophilassi in caso di esposizione [25].

Il ruolo delle strutture aziendali deputate alla tutela della salute dei lavoratori in materia di sorveglianza e prevenzione della tubercolosi è indiscutibile; tra i fattori che potrebbero contribuire a tale primato rientra la difficoltà di reperire autonomamente il test di *screening* e il vaccino BCG.

I risultati dell'indagine indicano un evidente problema nell'equità della proposta e nell'accesso ai presidi preventivi: sembra emergere, infatti, un gap tra la scarsità di medici competenti attenti alla proposta attiva delle vaccinazioni e alle attività di *depistage* dei soggetti suscettibili per le malattie infettive e la maggioranza di essi che manifestano una minore attenzione a tali attività di prevenzione, a loro volta probabilmente limitate dalla scarsa disponibilità degli stessi presidi.

È necessario pertanto che, oltre al medico competente, anche gli altri profili professionali coinvolti nel processo di prevenzione, datore di lavoro *in primis*, responsabile e addetti ai servizi di prevenzione protezione, sindacati, possano acquisire le valenze preventive delle vaccinazioni negli ambienti di lavoro.

Bibliografia

- Decreto Legislativo 19 settembre 1994 n. 626 e smi, Attuazione delle direttive 89/391/CEE, 89/654/CEE, 89/655/CEE, 89/656/CEE, 90/269/CEE, 90/270/CEE, 90/394/CEE, 90/679/CEE, 93/88/CEE, 97/42/CE e 99/38/CE riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori sul luogo di lavoro, Supplemento ordinario n.141 alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 12 novembre n. 265
- Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Linee guida in materia di vaccinazioni negli ambienti di lavoro, Atti del 65° Congresso Nazionale SIMLII, Giardini Naxos 11-14 settembre 2002
- Conferenza Stato Regioni, Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Ministro della salute e i Presidenti delle regioni e delle province autonome, concernente il Nuovo Piano Nazionale Vaccini (PNV) 2005-2007, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 63 del 14/04/2005
- Norsayani MY and Noor-Hassim I. Study on incidente of needle stick injury and factors associated with this problem among medical students. *J Occup Health* 45, 172-178 (2003)
- Batoul Shariati, Ali Shahidzadeh-Mahani, Turadj Oveysi and Hengameh Akhlaghi: Accidental Exposure to Blood in Medical Interns of Tehran University of Medical Sciences. *J Occup Health Vol.* 49, 317-321 (2007)
- Decreto del Ministro della Salute 22 dicembre 1988, Offerta gratuita di vaccino anti epatite B alle categorie a rischio, Gazzetta Ufficiale della Repubblica n. 305 del 30 dicembre 1988
- Legge 27 maggio 1991 n. 165 Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite B, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 127 del 01-06-1991
- Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R, Influenza vaccination of healthcare workers: a literature review of attitudes and beliefs. *Infection* 2006;34(June (3)):142-7
- Burls A, Jordan R, Barton P, Olowokure B, Wake B, Albon E et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable- is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine* 2006;24(May 8(19)):4212-21
- Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall Cb, Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003;37(October 15(8)):1094-101
- Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walzer A, Murray GD et al Effects of influenza vaccination of healthcare workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355(January 8 (9198): 93-7
- Hayward AC, Harling R, Wetten S, Johnson AM, Munro S, Smedley J, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity and health service use among residents: cluster randomised control trial. *BMJ* 2006;333(December 16 (7581)):1241
- Potter J, Stott DJ, Roberts MA, Elder AG, O'Donnel B, Knight PV, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of the elderly patients. *J Infect Dis* 1997;175(January (1)):1-6
- Circolare Ministeriale n. 1, del 9 agosto 2007 "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2007-8". URL: http://www.iss.it/binary/ifu/cont/C_17_normativa_1244_allegato.1188806372.pdf, visited on 2 may 2008, at 10,32 am
- Saiman L, Control of varicella-zoster infections in hospitals. In: Abrutyn E, editor. *Infection control reference service*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 1997. p. 687-93
- Saiman L, LaRossa P, Steinberg SP, Zhou J, Baron K, Whittier S et al. Persistence of immunity to varicella-zoster virus after vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(5):279-83
- Venkitaraman AR, John TJ, Chicken pox outbreak in staff and students of a hospital in the tropics. *Lancet* 1982;2(8290):165
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995;95(5):791-6
- Krause PJ, Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Martone WJ, McGowan JE Jr, Sweet RL, Wenzel RP. Quality standard for assurance of measles immunity among health care workers. The Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994 Mar;15(3):193-9.
- Lewis RF, Braka F, Mbabazi W, Makumbi I, Kasasa S, Nanyunja M. Exposure of Ugandan health personnel to measles and rubella: evidence of the need for health worker vaccination. *Vaccine.* 2006 Nov 17;24(47-48):6924-9. Epub 2006 Jun 28
- Bégué P. Impact of vaccinations on the epidemiology of infective diseases. *Bull Acad Natl Med.* 2001;185(5):927-39; discussion 939-41
- Thierry S, Alsibai S, Parent du Châtelet I, on behalf of the investigation team. An outbreak of measles in Reims, eastern France, January-March 2008 - a preliminary report. *Euro Surveill.* 2008;13(13):pii=8078. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8078>
- Conferenza Stato Regioni, seduta 13 novembre 2003, Intesa tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano riguardante il Piano Nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, repertorio atti n.1857 del 13 novembre 2003
- Legge 14 dicembre 1970, n. 1088. pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 9 gennaio 1971, n. 6
- Decreto del Presidente della Repubblica 7 novembre 2001, n. 465. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 7 del 9 gennaio 2002
- Lévy-Bruhl D, BCG Today, *Presse Med.* 2006 Nov;35(11 Pt 2):1733-8
- Celikbas A, Ergonul O, Aksaray S, Tuygun N, Esener H, Tanir G, Eren S, Baykam N, Guvener E, Dokuzoguz B. Measles, rubella, mumps, and varicella seroprevalence among health care workers in Turkey: is prevaccination screening cost-effective?. *Am J Infect Control.* 2006 Nov;34(9):583-7
- Smedley J, Poole J, Wacławski E, Stevens A, Harrison J, Watson J, Hayward A, Coggon D. Influenza immunisation: attitudes and beliefs of UK healthcare workers. *Occup Environ Med.* 2007 Apr;64(4):223-7. Epub 2006 Dec 20.

Indagine conoscitiva sulle attività di diagnostica dei Micobatteri nei laboratori pubblici e privati della Regione Puglia

(Progetto CCM “TB-Sorv”)

41

OER

Fusco A.R., Fortunato F., Miragliotta G., Prato R., Barbuti S.

Introduzione

Le linee guida per il controllo della malattia tubercolare evidenziano che per la programmazione e valutazione degli interventi è essenziale disporre di un sistema di sorveglianza efficiente.

Le modalità operative per la sorveglianza epidemiologica delle tubercolosi (TB) devono prevedere:

- la notifica dei casi ed i conseguenti flussi informativi
 - l'inchiesta epidemiologica e la tempestiva identificazione dei contatti
 - la ricerca attiva dei casi di malattia in categorie e gruppi a rischio
 - la sorveglianza individuale del malato con riferimento a:
 - monitoraggio dell'efficacia della terapia
 - verifica dell'eventuale insorgenza di TB farmaco-resistente
 - la identificazione delle micobatteriosi non tubercolari
- Per tutto questo diventa essenziale, per il ruolo determinante che svolgono, la individuazione di una rete di laboratori diagnostici che assicurino:
- la conferma culturale e la identificazione di *M. tuberculosis complex* (o di altri Micobatteri)
 - la determinazione “in vitro” della sensibilità ai chemioantibiotici specifici
 - il monitoraggio della eventuale farmaco-resistenza degli stipiti isolati.

Lo studio della sensibilità ai farmaci antitubercolari è quanto mai utile al fine di verificare nel tempo l'efficacia o meno del trattamento terapeutico e rappresenta strumento di valutazione della valenza delle misure di cura e di controllo della malattia.

Di particolare interesse è la verifica della farmaco-resistenza dei ceppi isolati, segnalata nei diversi Paesi con

sempre maggiore frequenza negli ultimi anni, nei confronti dei due capisaldi della terapia antitubercolare, la rifampicina e l'isoniazide.

La causa più frequente del fenomeno è l'impiego non corretto e/o insufficiente della terapia specifica, favorito anche dalla lunga durata del trattamento; è pertanto fondamentale la piena adesione del paziente allo schema terapeutico combinato che minimizza l'insorgenza della resistenza.

Nel 1994 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) aveva proposto il progetto “Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance”, con l'obiettivo di determinare la prevalenza, il pattern e i trend della TB antibioticoresistente nel mondo. Il progetto misura la sensibilità in vitro dei micobatteri a 4 dei 5 farmaci di prima linea: isoniazide, rifampicina, streptomycin ed etambutolo.

In Italia dal 1995 è attivo a livello nazionale un sistema di sorveglianza della farmacoresistenza, organizzato secondo le linee guida del WHO (Progetto SMIRA - Studio Multicentrico Italiano Resistenze Antitubercolari) e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Tale sistema si basa su due laboratori di riferimento (WHO Supranational Reference Laboratory, SRL e National Reference Laboratory, NRL) e un Centro di coordinamento (WHO Collaborating Centre di Tradate, Varese) che collaborano per il controllo della tubercolosi farmacoresistente. E' stata così creata una rete di laboratori di micobatteriologia in 13 regioni (cinque nell'Italia del Nord, tre nel Centro e cinque nel Meridione/Isole), validati per la qualità dell'antimicobatterioграмма e operanti in collaborazione con centri clinici.

Nel 2005 l'OMS ha costituito una task force per potenziare la rete di laboratori in Europa (Laboratory

III SEZIONE

Qualità ed organizzazione sanitaria

Strengthening Task Force for Tuberculosis Control - LSTF) con l'obiettivo principale di fornire linee guida sugli aspetti strategici e tecnici dei laboratori di micobatteriologia. Il principio fondamentale, sottolineato dall'LSTF, è che ogni procedura di laboratorio relativa alla TB (microscopia, coltura batterica, identificazione, saggi di sensibilità ai farmaci, diagnosi molecolare) dovrebbe essere eseguita da personale adeguatamente e specificatamente formato, che opera secondo procedure standardizzate in un laboratorio appropriatamente attrezzato e sicuro con standard di competenza e qualità certificati a livello nazionale e internazionale.

Nel 2006 il Centro per la Prevenzione e Controllo delle Malattie – CCM del Ministero della Salute ha finanziato il progetto "Sorveglianza della tubercolosi e delle resistenze ai farmaci antitubercolari", articolato in due sottoprogetti "Sorveglianza della resistenza ai farmaci antitubercolari" coordinato dall'ISS e "Sorveglianza della tubercolosi – TB SORV" coordinato dalla regione Emilia Romagna. Con il Progetto TB-SORV, che vede la partecipazione di 15 Regioni e Province autonome (Calabria; Campania; Emilia-Romagna; Friuli-Venezia Giulia; Lazio; Lombardia; Marche; Molise; Piemonte; Puglia; Sardegna; Toscana; Valle D'Aosta; Veneto; Provincia Autonoma di Trento), è stato avviato un processo di coordinamento nazionale tra le regioni per le attività di sorveglianza e controllo della TB, attraverso una indagine nazionale sui laboratori pubblici e privati con l'obiettivo di descriverne le attività di diagnostica dei micobatteri.

I risultati dell'indagine devono fornire informazioni utili per:

- conoscere le caratteristiche dei laboratori che sul territorio nazionale effettuano la diagnostica di TB;
- valutare la fattibilità di istituire un sistema nazionale di sorveglianza nella popolazione delle forme di tubercolosi con resistenze multiple ai farmaci antitubercolari;
- individuare una rete di laboratori di riferimento regionali o sovra-regionali per l'isolamento e la conservazione dei ceppi di micobatteri di particolare rilevanza per la loro resistenza ai farmaci, che potrebbero essere centralizzati in un laboratorio di riferimento nazionale.

Nel nostro studio, sono riportati i risultati di una indagine conoscitiva condotta in Puglia nell'anno 2007 sui laboratori che hanno dichiarato di svolgere attività di diagnostica micobatteriologica, al fine di verificarne le tipologie di esami e le caratteristiche strutturali e organizzative.

Materiali e metodi

In Puglia l'indagine è stata condotta, mediante l'invio di un questionario, su 47 laboratori pubblici e privati che effettuano prestazioni per il SSN, dei quali sono state

esaminate le attività svolte nel 2005 e le situazioni strutturali del 2006.

Il questionario era organizzato in tre sezioni: nella prima parte, destinata a tutti i laboratori, sono state richieste le caratteristiche generali del laboratorio: denominazione, ubicazione, persona responsabile del laboratorio, tipo di gestione (pubblica o privata), appartenenza ad Azienda Sanitaria Locale/Azienda Ospedaliera/struttura privata/IRCCS, presenza di un programma informatizzato per la gestione dei dati e possibilità di conservare i ceppi a -80°C. Inoltre, sono state indagate quali attività di diagnostica dei micobatteri vengono eseguite e se direttamente o tramite un servizio in service ad altro laboratorio (esame microscopico, ricerca colturale con identificazione, saggi di sensibilità ai chemioantibiotici anti-TBC, test di amplificazione).

Solo i laboratori che svolgono almeno un esame direttamente sono stati invitati a compilare anche le restanti sezioni del questionario nelle quali si specificavano le altre informazioni pertinenti la diagnostica dei micobatteri.

Le strategie di analisi adottate per individuare le caratteristiche dei laboratori in esame sono state due:

- a) una cluster analisi in cui sono state inserite le variabili più rilevanti e si è cercato di individuare "profili/gruppi" di laboratori omogenei tra loro a partire dai dati raccolti;
 - b) un sistema di classificazione dei laboratori elaborato dal gruppo di lavoro sulla tubercolosi istituito con apposito decreto del Ministero della Salute nel 2001.
- La cluster analisi non ha permesso di individuare dei profili omogenei nella popolazione di laboratori e si è pertanto scelto di presentare solo l'analisi basata sui livelli, secondo quanto riportato dalla Circolare Ministeriale n. 7 del 26/02/2004 "Manuale tecnico per la diagnostica microbiologica della tubercolosi", che classifica i laboratori in tre livelli:

livello 1: il laboratorio esegue soltanto l'esame microscopico diretto per la ricerca dei bacilli alcol-acido-resistenti, possiede una cappa biologica, esegue un controllo di qualità interno e rispetta le procedure standard;

livello 2: il laboratorio esegue l'esame microscopico, la ricerca colturale con volumi di attività ≥ 80 esami/mese, la identificazione dei MTC anche con le tecniche di diagnostica molecolare, i test di sensibilità ai farmaci di prima linea. Ha un programma di formazione e aggiornamento periodico del personale e partecipa a controlli di qualità esterna. Possiede una cappa biologica di sicurezza di classe II e una centrifuga con protezione anti-aerosol. La sezione di micobatteriologia è separata dal resto del laboratorio da una anticamera;

livello 3: il laboratorio esegue tutte le indagini precedenti, inoltre la identificazione di qualsiasi specie di micobatterio ed i test di sensibilità anche ai farmaci anti-tubercolari di seconda linea. E' Centro di tipizzazione di ceppi di altra provenienza, coordina e gestisce controlli di qualità a livello regionale o nazionale, programmi di formazione ed aggiornamento, partecipa a programmi di *proficiency* internazionali. Funziona da Centro di riferimento regionale/nazionale ed ha un bacino di utenza di 5-10 milioni di abitanti. Il laboratorio per la biosicurezza è di classe terza (P3) ed ha un responsabile con adeguato curriculum professionale nel settore della micobatteriologia. Le attività di questi laboratori sono particolarmente utili in caso di epidemie e per la conoscenza dei quadri epidemiologici della tubercolosi e di altre micobatteriosi sostenute da ceppi antibiotico-resistenti. Per ognuno degli esami di diagnostica micobatteriologica considerati sono stati esaminati gli aspetti relativi a: *metodica* utilizzata per la sua esecuzione, *tempestività* della risposta, *volumi* di attività e *qualità*, *biosicurezza*, con l'obiettivo di verificarne la corrispondenza allo standard teorico atteso.

a. Esame microscopico diretto

E' la prima tappa nella diagnosi di laboratorio della TB. Viene eseguito con tecniche tradizionali (colorazione di Ziehl Neelsen o Kinyoun) ovvero con la tecnica della fluorescenza. L'esito positivo indica la presenza di bacilli alcol-acido-resistenti, ma non consente alcuna identificazione.

Il risultato dell'esame microscopico dovrebbe essere disponibile entro qualche ora dal ricevimento del campione e, in caso di positività, comunicato immediatamente per telefono, fax o altri strumenti elettronici. Viene considerato standard minimo l'esecuzione di circa 40 esami/mese (10 esami a settimana).

Non sono necessari particolari strumenti diagnostici e di sicurezza nel laboratorio, è consigliata la presenza di una cappa a flusso laminare Biohazard classe I.

b. Ricerca colturale

Tutti i materiali clinici nei quali si sospetta la presenza di micobatteri devono essere sottoposti alla ricerca colturale. La coltura è più sensibile dell'esame microscopico (in grado di identificare 10-100 micobatteri/ml di materiale, mentre il limite di sensibilità dell'esame microscopico è di 5000 batteri/ml) ed ha una elevata specificità (97%); inoltre, l'isolamento del bacillo è necessario per l'identificazione e per eseguire l'antimicogramma. Può essere utile in alcune situazioni la genotipizzazione dello stipite isolato.

Tradizionalmente, i micobatteri si coltivano su terreni solidi contenenti uovo (terreni di Lowenstein-Jensen e Ogawa media) o agar (Middlebrook 7H9, 7H10 e 7H1177).

Su terreno solido i tempi di crescita possono essere anche lunghi; per ridurli si utilizzano colture in terreni liquidi (MB/BacT o sistema MycoBacT, BACTEC 9000MB, Bactec MGIT 960 e ESP Myco e Accumed/Difco ESPII).

Poiché alcune specie crescono solo in terreno solido, si raccomanda l'impiego di un terreno solido e di un terreno liquido.

I tempi di positivizzazione possono essere anche di 30/40 giorni su terreno solido; nei mezzi liquidi sono più rapidi (8-15 giorni).

I volumi minimi di attività dovrebbero essere di 80 esami/mese (20 esami/settimana). Sono inoltre richiesti controlli di qualità interni ed esterni al laboratorio.

Per quanto riguarda la biosicurezza, il *Mycobacterium tuberculosis* è un agente biologico che il DL 626/94 inserisce nel gruppo 3 "agente che può causare malattie gravi in soggetti umani esposti e costituisce un serio rischio per i lavoratori esposti [...]". L'elevata trasmissione è correlata alla bassa dose infettante nell'uomo. L'incidenza dell'infezione tubercolare, fra il personale di laboratorio, è stimata essere da 3 a 5 volte maggiore di quella di un individuo che svolge un altro lavoro. Pertanto, la sicurezza nel laboratorio di micobatteriologia che esegue altre indagini oltre al microscopico diretto è un requisito fondamentale per la protezione dei lavoratori. I requisiti di biosicurezza sono il possesso di una cappa biologica di sicurezza di classe II e di una centrifuga con protezione anti-aerosol.

c. Identificazione dei Micobatteri

L'identificazione viene eseguita mediante specifici test molecolari (sonde a DNA con o senza amplificazione) che però non identificano alcune specie di micobatteri; per queste si utilizza la genotipizzazione.

Il tempo medio per l'identificazione mediante le sonde a DNA è di 2-5 ore.

I requisiti di biosicurezza devono prevedere una zona di lavoro con livello di contenimento 3, all'interno della quale esista una pressione negativa rispetto all'ambiente esterno e in cui l'aria estratta attraversi filtri ad alta efficienza prima di essere immessa nell'ambiente.

d. Amplificazione

Negli ultimi anni sono stati introdotti test molecolari basati sull'amplificazione genica eseguiti direttamente sul campione clinico. Una recente revisione di queste nuove tecniche molecolari ha concluso che la specificità

dei test NAAT (*Nucleic Acid Amplification Tests*) è elevata quando utilizzati su liquidi biologici, ad esempio per diagnosticare precocemente una meningite tubercolare o una TB pleurica, ma la sensibilità è bassa, pertanto questi test non possono essere utilizzati per escludere la diagnosi di TB. Altri limiti della diagnostica molecolare sono rappresentati dal fatto che esso non discrimina tra bacilli vivi e bacilli morti, almeno nei test a DNA e non è utilizzabile nel monitoraggio del trattamento, in quanto la positività permane anche dopo lungo tempo (spesso per mesi) dall'inizio della terapia antimicotica, dal momento che possono residuare a livello dell'organo bersaglio frammenti del genoma micobatterico. Si raccomanda pertanto che l'uso dei test di amplificazione non prescindano dalla contemporanea esecuzione dei test tradizionali (esame microscopico e ricerca colturale) e che tali accertamenti diagnostici vengano eseguiti in laboratori che per volumi di attività ed esperienza possano garantire la maggiore competenza in materia.

e. Test di sensibilità ai farmaci antitubercolari

I saggi di sensibilità ai chemioantibiotici anti-TBC sono raccomandati per tutti i nuovi ceppi isolati di MTC, nei casi con storia di TB pregressa (un fattore di rischio maggiore per la farmaco resistenza) e per pazienti che continuano ad avere una coltura positiva dopo 2-3 mesi di trattamento farmacologico (ovvero sussista una evidenza clinica di mancata risposta alla chemioterapia antitubercolare). E' attualmente raccomandato che tutti i nuovi ceppi di *Mycobacterium tuberculosis complex* siano saggiati nei confronti dei farmaci antitubercolari di prima scelta quali rifampicina, isoniazide, pirazinamide, etambutolo e streptomina.

Le metodiche utilizzate per il saggio della sensibilità ai farmaci antitubercolari sono: il metodo delle concentrazioni assolute, il metodo del rapporto di resistenze, il metodo delle proporzioni (su agar o con metodo liquido radiometrico) che è quello di norma impiegato. I laboratori che eseguono saggi di sensibilità dovrebbero partecipare ai programmi nazionali di controllo di qualità.

I risultati dell'antibiogramma dovrebbero mediamente essere trasmessi al clinico entro 21-30 giorni dalla ricezione del campione.

Il documento dell'ISTF sottolinea che l'accuratezza del test è più importante della sua rapidità di esecuzione, pertanto suggerisce che ad eseguire i test di sensibilità siano laboratori ben attrezzati e con esperienza, che partecipano a programmi internazionali di controllo di qualità.

I questionari sono stati inviati dal Coordinamento regionale del Progetto TB-SORV (Sezione di Igiene –

Università degli Studi di Foggia e Osservatorio Epidemiologico Regionale) ai referenti di laboratorio nel gennaio 2007. La restituzione dei dati è avvenuta entro il mese di marzo 2007.

Risultati

L'analisi dei dati presentata è di tipo descrittivo. L'obiettivo principale è stato quello di descrivere le caratteristiche dei laboratori relative alla diagnostica ed alla strutturazione e di classificarli secondo i livelli organizzativi previsti dalla CM 7/2004. L'articolazione del questionario ha reso necessaria una valutazione di qualità delle risposte.

Sono stati esclusi i laboratori che, pur avendo risposto alla sezione iniziale del questionario e avendo dichiarato di svolgere direttamente una o più delle indagini di micobatteriologia, non hanno poi di fatto proseguito nella compilazione della sezione specifica corrispondente.

Hanno risposto al questionario tutti i 47 laboratori ai quali il questionario era stato inviato. Di questi, 2 hanno dichiarato di non eseguire indagini di micobatteriologia e 2 di eseguirle solo in service inviando i campioni ad altro laboratorio, pertanto non sono stati considerati nel nostro studio.

Gli altri 43 laboratori eseguono direttamente almeno un esame di diagnostica micobatteriológica.

Il 39,5% è localizzato nella provincia di Bari, il 27,9% in quella di Lecce, il 14,0% in quella di Foggia, il 9,3% rispettivamente in quelle di Brindisi e di Taranto (Tabella 2).

Il 74,4% dei laboratori appartiene a presidi ospedalieri di Aziende Sanitarie Locali, il 9,3% ad ospedali/case di cura private, il 9,3% alla Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, il 4,7% agli IRCCS e il 2,3% a gestione territoriale (Tabella 3).

Provincia	Totale	%
Bari	17	39,5
Brindisi	4	9,3
Foggia	6	14
Lecce	12	27,9
Taranto	4	9,3
Puglia	43	-

Tabella 2

Distribuzione dei laboratori che dichiarano di eseguire direttamente almeno una delle indagini di diagnostica micobatteriológica, per provincia.

Tipologia Laboratorio	Bari		Brindisi		Foggia		Lecce		Taranto		Puglia	
	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%	N°	%
IRCCS - Istituto di tumori	2	4,7									2	4,7
ospedali / case di cura private	1	2,3			1	2,3	2	4,7			4	9,3
P.O. pubblici a gestione diretta delle AUSL	11	25,6	4	9,3	4	9,3	9	20,9	4	9,3	32	74,4
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico	3	7			1	2,3					4	9,3
Territoriale							1	2,3			1	2,3
Puglia	17	39,5	4	9,3	6	14	12	27,9	4	9,3	43	-

Tabella 3

Distribuzione dei laboratori rispondenti per collocazione e per provincia.

Il 7,0% dichiara di essere laboratorio autonomo di microbiologia, l'86% invece ha un'attività mista e il 7,0% non si classifica. Il 58,1% dei laboratori possiede un programma informatizzato per la gestione dei dati. Solo 8 (18,6%) laboratori hanno la possibilità di conservare i ceppi isolati a <80°C.

Relativamente alle attività di diagnostica micobatteriológica:

- tutti i 43 laboratori eseguono *l'esame microscopico*: la tecnica impiegata più frequentemente (80%) è la *colorazione* di Ziehl Neelsen, la fluorescenza solo in due laboratori, associata con altre colorazioni. Il 70% dei laboratori fornisce i risultati entro 2 giorni. Il numero medio di esami/mese è di 42,5;
- 22 laboratori eseguono anche la *ricerca colturale*, per la maggior parte (70%) su più campioni. Il 50% utilizza terreni di coltura sia solidi che liquidi. Il tempo medio di risposta è di 16 giorni. I volumi di attività sono mediamente di 48 esami/mese;
- 12 laboratori dichiarano di eseguire la *identificazione* dei micobatteri tubercolari e non tubercolari. Il metodo più utilizzato è la biologia molecolare, con tempo di risposta di 2 giorni. La media dei volumi di attività è di 7 esami/mese;
- 10 laboratori dichiarano di eseguire *l'amplificazione*, per lo più su richiesta del medico, in alcuni casi in assenza di altri esami diagnostici. Il tempo medio di risposta è di 4 giorni. I volumi di attività si distribuiscono nei diversi laboratori in modo non uniforme, da un minimo di 4 ad un massimo di 110 esami/mese;

- 8 laboratori dichiarano di eseguire i test di sensibilità ai chemioantibiotici antimicobatteri nei confronti di 4 farmaci di prima linea (rifampicina, isoniazide, etambutolo e streptomycin). Di questi, 3 eseguono anche il test per pirazinamide. Il tempo medio di risposta è di 4 settimane, i volumi di attività sono mediamente di 2 test/mese. Nell'anno 2005 sono risultati resistenti 14 ceppi: 6 a isoniazide, 4 a etambutolo, 3 a rifampicina e 1 a isoniazide/rifampicina.

Per quanto riguarda le caratteristiche strutturali e organizzative:

- cappe* a flusso laminare Biohazard classe I o II sono presenti in 41 laboratori, in 5 di questi sono presenti entrambe; 11 laboratori possiedono anche cappe chimiche aspiranti per colorazione. Il numero complessivo di cappe per laboratorio varia da 1 a 5: i laboratori che ne dichiarano 5 sono 2, uno a Bari (con un volume di attività di 300 esami/mese), l'altro a Foggia (volumi di attività/mese non dichiarato);
- i criteri utilizzati *per valutare la quantità complessiva dei risultati* sono: la correlazione tra esame microscopico e ricerca colturale, la corrispondenza tra positività degli esami batteriologici e riscontro clinico, la frequenza di contaminazione dei terreni solidi e/o liquidi, la correlazione tra ricerca colturale e amplificazione. Almeno uno di questi criteri è utilizzato da 20 laboratori; 3 laboratori (2 a Bari e 1 a Lecce) dichiarano di utilizzare tutti i criteri per la valutazione della qualità;
- per quanto riguarda la *dotazione dell'organico di personale laureato e tecnico* che lavora a tempo pieno nel

laboratorio di micobatteriologia, complessivamente è compreso tra 1 e 3. Il personale di 12 laboratori ha partecipato a corsi di *aggiornamento specifici*;

- d) 7 laboratori possiedono una sezione di micobatteriologia con una anticamera dove non si processano campioni biologici. In 2 laboratori questa sezione è a pressione negativa. Diciassette laboratori dichiarano di possedere centrifughe per la diagnostica dei micobatteri, alcune refrigerate (7), altre con testata a tenuta (3) o con contenitori a tenuta (3);
- e) 6 laboratori dichiarano di eseguire i *controlli di qualità interni* e 3 partecipano ad un *controllo di qualità esterno*, 1 a Foggia (controlli di PROFICIENCY dell'United Kingdom National External Quality Assessment Service – NEQUAS), e 2 a Bari (controlli di qualità dell'Istituto Superiore di Sanità – SMIRA/ARIS).

Conclusioni

Per la sorveglianza ed il controllo della malattia tubercolare è fondamentale il ruolo dei laboratori diagnostici che eseguono la ricerca e la identificazione dei Micobatteri, tubercolari e non, e la determinazione *in vitro* della sensibilità ai chemioantibiotici specifici, con particolare riguardo al monitoraggio della farmaco-resistenza dei ceppi.

Nell'ambito del Progetto TB-Sorv (Sorveglianza della Tubercolosi), che vede la partecipazione di 15 Regioni e Province autonome, è stata condotta in Puglia una indagine conoscitiva sulle attività di diagnostica dei micobatteri e sulle caratteristiche strutturali e organizzative di

laboratori pubblici e privati che effettuano prestazioni per il SSN.

Un questionario è stato inviato a 47 laboratori, 43 dei quali hanno dichiarato di svolgere direttamente almeno un esame diagnostico specifico e, pertanto, sono stati considerati nel nostro studio. Tutti i laboratori eseguono l'esame batteriologico: di questi, 22 eseguono anche la ricerca colturale, 12 la identificazione per lo più con tecniche di biologia molecolare e 8 dichiarano di effettuare i test di sensibilità nei confronti di 4 farmaci di prima linea (rifampicina, isoniazide, etambutolo e streptomycina). Circa le caratteristiche strutturali, 41 laboratori possiedono 1 o più cappe a flusso laminare Biohazard, 7 una sezione distaccata di micobatteriologia, 6 dichiarano di eseguire i controlli di qualità interni e 3 partecipano ad un controllo di qualità esterno.

Considerando i requisiti minimi indicati dalla CM 7/2004 per la classificazione dei laboratori in 3 livelli organizzativi, soltanto 6 dei 43 laboratori esaminati rientrano in uno dei livelli e precisamente: 4 nel livello I e 2 nel livello II, nessuno nel livello III. Gli altri laboratori non soddisfano contemporaneamente tutti i requisiti diagnostici e strutturali indicati per i rispettivi livelli, anche se nella maggiore parte dei casi manca soltanto qualcuno dei parametri indicati.

Sarebbe opportuno, per questi laboratori, integrare le attività e/o gli aspetti strutturali e organizzativi mancanti, in modo da renderli qualitativamente completi ed efficienti e di migliorare la qualità di questo Servizio regionale, fondamentale per la sorveglianza ed il controllo della malattia.

L'indagine è stata effettuata grazie alla preziosa collaborazione dei Colleghi:

Dott. Raffaele Antonetti – Dott.ssa Anna Di Taranto, Dott.ssa Elisabetta Barberio, Dott.ssa Beatrice Ciannamea, Dott. Aniello Carbone – Dott.ssa Raheli, Dott. Luigi Ceci, Dott. Gennaro Cera, Dott. Mario Cialdella, Dott.ssa Maria Cicchelli – Dott. Del Gaudio, Dott. Rocco Conserva, Dott. Vito Cornacchiolo – Dott.ssa Anna Grimaldi, Dott. Mario Correale – Dott. Lippolis Antonio, Dott.ssa Danila Costa, Dott. Antonio De Santis, Dott. Vitonico Ditunno, Dott. Cosimo Di Punzio – Dott. Pietro Muscogiuri, Dott.ssa Anna Rosa Doronzo – Dott.ssa Consiglia Venitucci, Dott. Gaetano Favia, Dott. Raffaele Gigante – Dott. De Blasi, Dott.ssa Grazia Greco – Dott. Paolo Ciola, Dott.ssa Carla Lanzillotto, Dott. Enrico Lavelli, Dott. Michele Libergoli, Dott. Giambattista Lobreglio, Dott. Vito Lorusso, Dott.ssa Aurelia Matarrese, Dott. Geremia Saverio Mezzina, Dott. Antonio Misserini, Dott. Vito Paladini – Dott. Claudio Palumbo, Dott. F. Pignatelli – Dott.ssa Carla Colaci, Dott. Gennaro Pittini – Dott. Gagliardi, Dott.ssa Maria Pizzolante, Dott. Michele Quaranta, Prof. Giovanni Rizzo, Dott. Nicola Sacco, Dott. Lucio Salerno, Dott.ssa G. Saltarelli, Dott. Angelo Santoro, Dott. Antonio Scianaro, Dott. Mario Scoditti, Dott.ssa Laura Sperti, Dott. Gaetano Sportiello, Dott. Cristofaro Raimondo Tiani, Dott. Silvio Turano, Dott. Raffaele Valenza, Dott. Antonio Vaira, Dott.ssa Gabriella Verdastro, Dott. Domenico Viesti.

La sorveglianza per l'interruzione Volontaria di Gravidanza nella Regione Puglia

Risultati del flusso informativo del modello ISTAT D12. Anno 2007

Trerotoli P., Batolomeo N., Serio G.

La legge 194/78 regola l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) e stabilisce i principi sulle procedure di interruzione della stessa, indica la modalità di erogazione del servizio, focalizzando l'attenzione sulla prevenzione dell'evento abortivo, puntando al counselling e all'educazione, al fine di stimolare una maternità consapevole, vivendo pienamente la propria sessualità.

La stessa legge stabilisce che venga istituito un flusso informativo necessario a sorvegliare l'evento IVG; tale sorveglianza è un ulteriore strumento necessario alla prevenzione, in quanto consente di studiare diversi aspetti con l'obiettivo di migliorare le azioni finalizzate alla riduzione del fenomeno.

Il flusso informativo è gestito dall'ISTAT e dall'ISS tramite un modello di rilevazione, il modello D12, che raccoglie, in forma non nominativa, le seguenti informazioni:

- data e luogo di nascita
- luogo di residenza
- cittadinanza
- titolo di studio e occupazione
- numero di precedenti eventi abortivi, spontanei e volontari
- numero di precedenti gravidanze (sia nati vivi che morti)
- modalità della certificazione
- data della certificazione e dell'intervento
- assenso dei genitori (per le minorenni)
- tipo di intervento
- complicanze dell'intervento.

Dal 2007 la regione Puglia, al pari di altre realtà regionali (ad es.: Lazio), ha modificato la gestione del flusso informativo, passando da un flusso puramente cartaceo, con la trasmissione dei modelli D12 da parte degli istituti di ricovero alla regione, che a sua volta li inviava all'ISTAT e all'ISS, ad uno informatizzato, che consente tra

l'altro un'analisi epidemiologica locale più approfondita e tempestiva.

I futuri sviluppi del sistema informativo sanitario regionale, inoltre, potrebbero consentire di migliorare anche la completezza del flusso, intesa sia come numero di eventi rilevati, sia come completezza dei dati per ogni scheda, prevedendo di collegare i modelli D12 alla chiusura della relativa SDO e quindi al successivo rimborso della stessa.

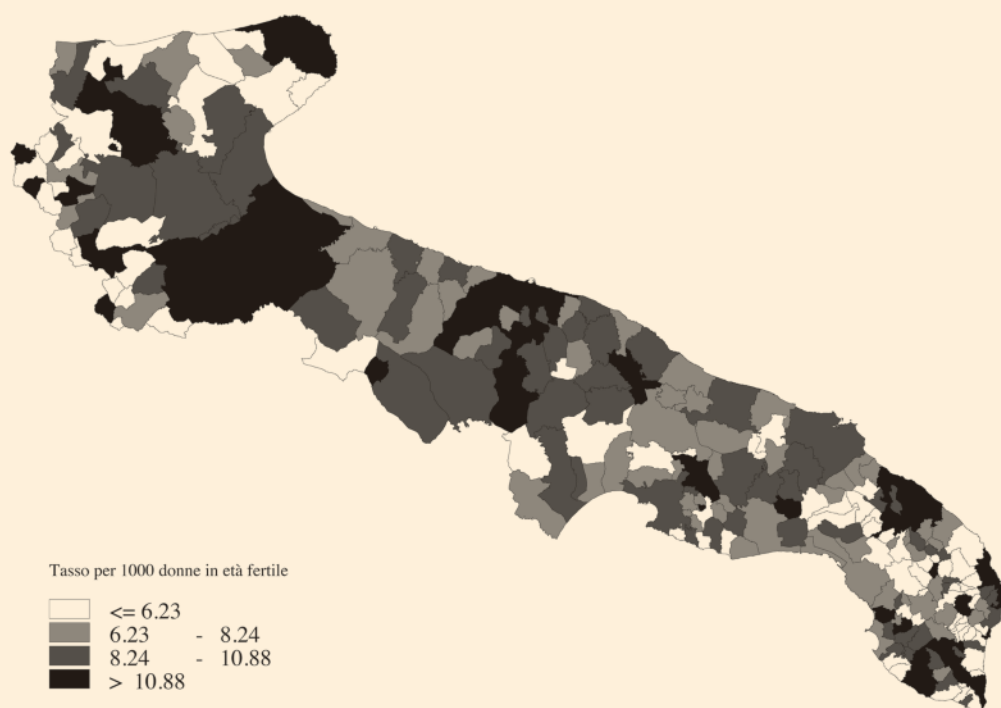
Nella Regione il flusso informativo dal 1 gennaio 2007 è così organizzato:

- le Aziende Sanitarie in cui insistono strutture autorizzate ad effettuare interventi di IVG provvedono ad inserire i dati in un software prodotto e fornito gratuitamente dall'ISS;
- il file di dati viene inviato trimestralmente all'OER che si occupa di creare il database regionale, da cui si genera trimestralmente il report che viene inviato all'ISS;
- alla fine dell'anno il file regionale viene inviato all'ISTAT, parallelamente si invia all'ISS il report dell'ultimo trimestre.

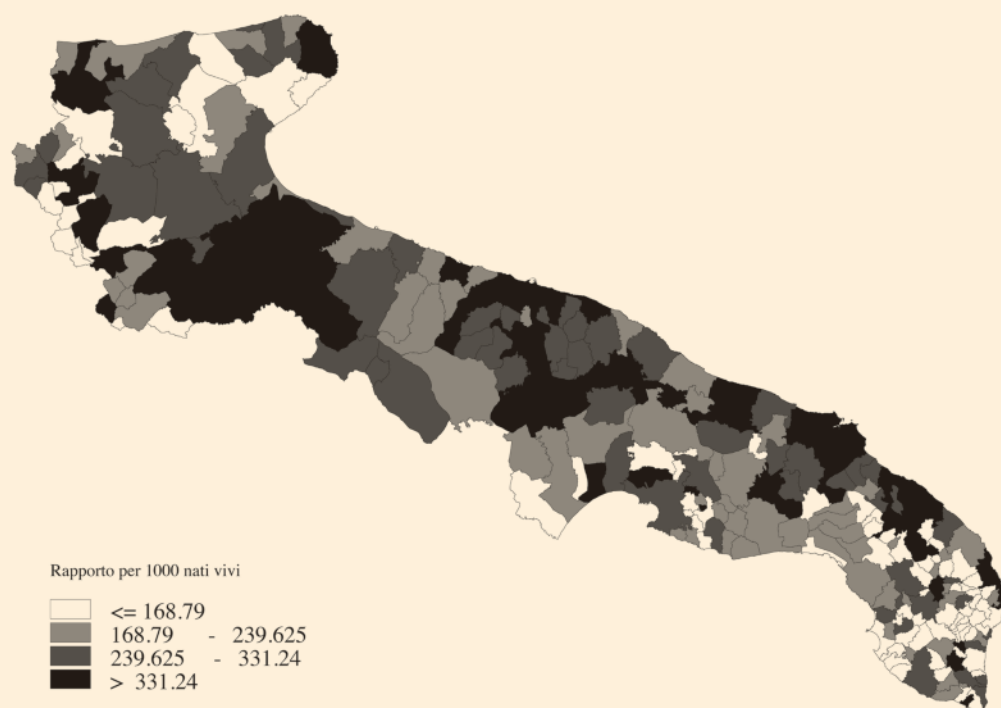
I dati di sorveglianza sull'IVG consentono di determinare il *tasso di abortività* (determinato come il rapporto tra il numero di IVG/Donne in età 15-49 anni) e il *rapporto di abortività* (determinato come il rapporto tra il numero di IVG/numero di nati vivi, così come rilevato dal flusso CeDAP dell'anno corrispondente).

Nel corso dell'anno 2007 nella regione Puglia sono stati effettuati 10453 interventi per IVG, in tabella 1 sono mostrati il numero di interventi per ASL di residenza e ASL in cui è stato effettuato l'intervento.

Si evidenzia che la mobilità intraregionale per interventi di IVG è piuttosto bassa, come anche relativamente bassa è l'attrazione di residenti in altre regioni. Questo consente di ipotizzare che le strutture disponibili nelle

**Figura 1**

Distribuzione geografica del tasso di abortività per 1000 donne residenti in età compresa tra 15-49 anni. Anno 2007

**Figura 2**

Distribuzione geografica del rapporto di abortività ogni mille nati vivi in Puglia. Anno 2007.

ASL DI RESIDENZA	ASL DI INTERVENTO					
	BARI	BAT	BRINDISI	FOGGIA	LECCE	TARANTO
BARI	3391	80	21	4	4	2
BAT	407	416	.	68	1	.
BRINDISI	73	1	825	.	35	3
FOGGIA	26	34	.	1641	1	1
LECCE	14	1	160	.	1437	2
TARANTO	213	.	397	1	15	670
ALTRA REGIONE	214	3	24	168	24	20
STATO ESTERO	3	11	8	13	7	.
NR	4	.	4	3	2	.

Tabella 1

Distribuzione delle IVG in relazione all'ASL di residenza e all'ASL in cui è stato effettuato l'intervento. Anno 2007.

ASL DI RESIDENZA	NUMERO DI IVG	TASSO GREZZO x 1000	TASSO STANDARDIZZATO x 1000
BARI	3502	10,93	10,92
BAT	892	8,86	8,76
BRINDISI	937	9,17	9,2
FOGGIA	1703	10,57	10,53
LECCE	1614	8,01	9,97
TARANTO	1296	8,78	8,78

Tabella 2

Numero di IVG, Tasso grezzo e Tasso standardizzato di abortività ogni mille donne residenti di età compresa tra 15-49 anni.

CLASSE DI ETÀ'	N	%	TASSO DI ABORTIVITA'	
			Puglia 2007	Italia 2006
Fino a 20	878	8,4	7,34	7,8
20-24	1778	17,01	11,54	15,9
25-29	2044	19,55	13,85	15,2
30-34	2395	22,91	15,27	13
35-39	2094	20,03	13,23	10,5
40-44	1102	10,54	7,02	4,7
>44	133	1,27	0,94	0,5
NR	29	0,28	-	-

Tabella 3

Distribuzione degli eventi e tasso di abortività per classe di età. Anno 2007

ASL DI RESIDENZA	TASSO GREZZO x 1000	TASSO STANDARDIZZATO x 1000
BARI	320,5	323,2
BAT	233,3	249,7
BRINDISI	319,1	312,3
FOGGIA	304,8	300,2
LECCE	186,5	192,5
TARANTO	243,9	242,1

Tabella 4

Rapporto di abortività grezzo per 1000 nati vivi e rapporto di abortività standardizzato (popolazione standard totale nati vivi per fascia di età della madre, fonte dati CeDAP Puglia 2007).

ASL sono in grado di rispondere adeguatamente alla richiesta di interventi proveniente dal proprio bacino di utenza.

Il **tasso di abortività** nella regione Puglia nell'anno 2007 è risultato pari a 9,62 per 1000 donne in età 15-49 anni (tabella 2), inferiore a quello dell'anno 2006, che è risultato essere 11,2 per 1000.

Il tasso di abortività in Italia nel 2006 è risultato di 9.4 per 1000, quello dell'Italia meridionale pari a 8.8. Se i dati 2007 dovessero confermare quelli dell'anno precedente si potrebbe ipotizzare un trend in discesa di IVG nella nostra regione, ed un avvicinamento al valore nazionale, ma comunque con un tasso più alto rispetto alla media dell'Italia meridionale.

La figura 1 mostra i tassi standardizzati di abortività per comune di residenza. Si può notare che il tasso è più elevato nelle aree delle grandi città e dei comuni limitrofi, con l'eccezione dell'area a sud della provincia di Foggia e per i comuni confinanti con la ASL BAT.

Si deve rilevare che nel tasso di abortività per residenza non sono comprese le donne straniere che non hanno residenza in Puglia, per tale motivo non è possibile spiegare la differente distribuzione geografica con l'eventuale maggior ricorso a tale procedura da parte delle immigrate.

La tabella 3 mostra la distribuzione per fascia di età delle IVG nella Regione nell'anno 2007. Si può notare come la maggior parte degli eventi venga effettuato per donne con età compresa tra 30-34 anni; questa tendenza è simile in tutte le ASL di residenza, ed anche per le donne provenienti da altre regioni o da stati esteri. I tassi di abortività per fascia di età sono crescenti con valori pari a 11,54 per 1000 donne in età fertile nella fascia 20-24 anni e 13,85 per 1000 donne in età fertile nella fascia 25-29 anni; il picco si osserva nella fascia tra i 30-34 anni con un valore di 15,27 per 1000. In Italia nel 2006 invece il picco più elevato si era osservato nelle fasce di età 20-24 e 25-30 con un tasso di abortività rispettivamente del 15,9 e 15,2 per mille donne, contro un tasso di abortività nella fascia di età 30-34 di 13 ogni 1000 donne.

Il **rapporto di abortività** regionale nell'anno 2007 è ri-

sultato di 267,04 per 1000 nati vivi (tabella 4). Tale dato è inferiore a quanto riportato nella relazione del Ministero della Salute relativamente all'anno 2006, in cui il rapporto di abortività della regione Puglia è risultato 304,6 per 1000 nati vivi. In Italia nello stesso anno è stato rilevato un rapporto pari a 235,5 per 1000 nati vivi, pertanto il risultato della regione Puglia è stato il più alto rispetto alle altre regioni.

In figura 2 è mostrata la distribuzione geografica del rapporto di abortività ogni 1000 nati vivi in Puglia. L'andamento ricalca quello già osservato per il tasso di abortività, con delle aree più dense nella provincia di Brindisi.

La sorveglianza sull'IVG è uno strumento fondamentale per conoscere l'evolvere dell'abortività volontaria. In questo report è stata analizzata solo la frequenza con cui si effettuano gli interventi, ma è già stato possibile rilevare alcune caratteristiche tipiche della nostra regione quali un tasso più elevato rispetto all'Italia Meridionale, che consente di ipotizzare un comportamento differente della nostra regione dal resto del SUD Italia, verso l'aborto legale. La distribuzione per età evidenzia come il fenomeno non coinvolge prevalentemente donne giovani, ma sia al contrario molto diffuso tra le giovani adulte.

I dati raccolti tramite il modello D12 potranno consentire lo sviluppo di analisi più precise ed approfondite sulla realtà regionale, ma è indispensabile che si mantenga costante l'impegno da parte di tutti gli operatori coinvolti a mantenere alta la qualità del flusso informativo: ridurre la sottonotifica e migliorare la completezza della compilazione sono obiettivi possibili e indispensabili da raggiungere.

Ringraziamenti.

Si ringraziano tutti gli operatori delle Unità di Statistica ed Epidemiologia delle ASL ed Aziende Ospedaliere della Regione Puglia, per essere riusciti a promuovere e istituire, con poche risorse, un ulteriore flusso informativo e a garantire in breve tempo continuità e qualità.

Natalità e fecondità in Puglia nel 2007 attraverso i CeDAP

51

Nicola Bartolomeo, Paolo Trerotoli, Gabriella Serio

OER

Attraverso il flusso informativo costituito dai Certificati Di Assistenza al Parto (CeDAP) è possibile monitorare costantemente alcuni indicatori legati all'evento nascita ed osservarne le differenze tra le aree geografiche in cui la Regione è suddivisa dal punto di vista amministrativo.

In Puglia, nel 2007, attraverso i CeDAP sono stati rilevati 38909 parti dei quali 37567 (96,6%) si riferiscono a donne residenti nella stessa Regione e 1342 (3,4%) a donne provenienti da altre regioni o immigrate non residenti.

La Tabella 1 mostra la distribuzione del numero di parti, del numero totale di nati, del numero di nati vivi e del numero di nati morti per ASL di residenza della madre. Dal 1 gennaio 2007, in Puglia, le ASL coincidono con i confini amministrativi delle sei provincie.

Dei 39184 nati vivi in Puglia nel 2007, 10979 (il 28,0%) sono nati da donne residenti nella provincia di Bari.

Nella Tabella 2 sono riportati, per ASL di residenza della madre, i principali indicatori demografici connessi all'evento nascita: Tasso di Natalità (numero di nati vivi ogni 1000 residenti), Tasso di Fecondità Standardizzato (media ponderata dei tassi di fecondità specifici per classe d'età¹) e Tasso di Natimortalità (rapporto tra i nati morti e il numero complessivo di nati -nati vivi + nati morti- per 1000).

Nel 2007, il Tasso di natalità pugliese, pari al 9,3 ‰, è inferiore al Tasso medio italiano stimato dall'ISTAT (9,5‰); dai dati ISTAT, la Puglia è la terza regione del Mezzogiorno con il Tasso di Natalità più elevato dopo la Campania (10,7 ‰) e la Sicilia (9,8 ‰).

Le provincie con una natalità più elevata sono state quelle di Lecce con 10,8 nati vivi ogni 1000 residenti e la BAT con 10,2 nati vivi ogni 1000 residenti. Le altre provincie presentano una natalità inferiore alla media regionale con Brindisi che risulta la provincia con la natalità più bassa (7,3 ‰).

Il tasso di fecondità varia tra il 15,0 ‰ della provincia di Brindisi e il 22,3 ‰ della provincia di Lecce. Il tasso di fecondità di Taranto è perfettamente in linea con il dato medio regionale (18,5 ‰).

Brindisi, nonostante sia risultata la provincia con i valori più bassi di natalità e fecondità, è la provincia che presenta il

valore più alto del tasso di natimortalità (4,1 nati morti ogni 1000 nati). Anche la provincia di Foggia presenta un valore del tasso di natimortalità più elevato rispetto alla media regionale (1,8 ‰) con 2,9 nati morti ogni 1000 nati; molto positivo, invece nel 2007, è il risultato ottenuto dalla provincia di Taranto (0,2 ‰).

Nella Figura 1 è riportata la mappa regionale dei tassi di natalità calcolati a livello comunale e suddivisi nelle quattro classi individuate attraverso gli intervalli interquartilici della distribuzione del tasso.

Risulta evidente il basso livello di natalità (Tasso inferiore o uguale a 7,41 nati vivi ogni 1000 residenti) presente nei piccoli comuni del Sub-Appennino Dauno, in alcuni comuni del Gargano e nella provincia di Brindisi. Abbastanza bassa è anche la natalità dei comuni appartenenti alla fascia costiera della provincia di Bari (Tasso compreso tra i 7,41 e gli 8,85 nati vivi ogni 1000 abitanti). Si distribuiscono a macchia di leopardo, invece, i comuni con tassi di natalità più elevati (superiori a 10,69 ‰) ad eccezione del basso Salento in cui piccoli comuni, vicini tra loro, presentano tutti tassi elevati.

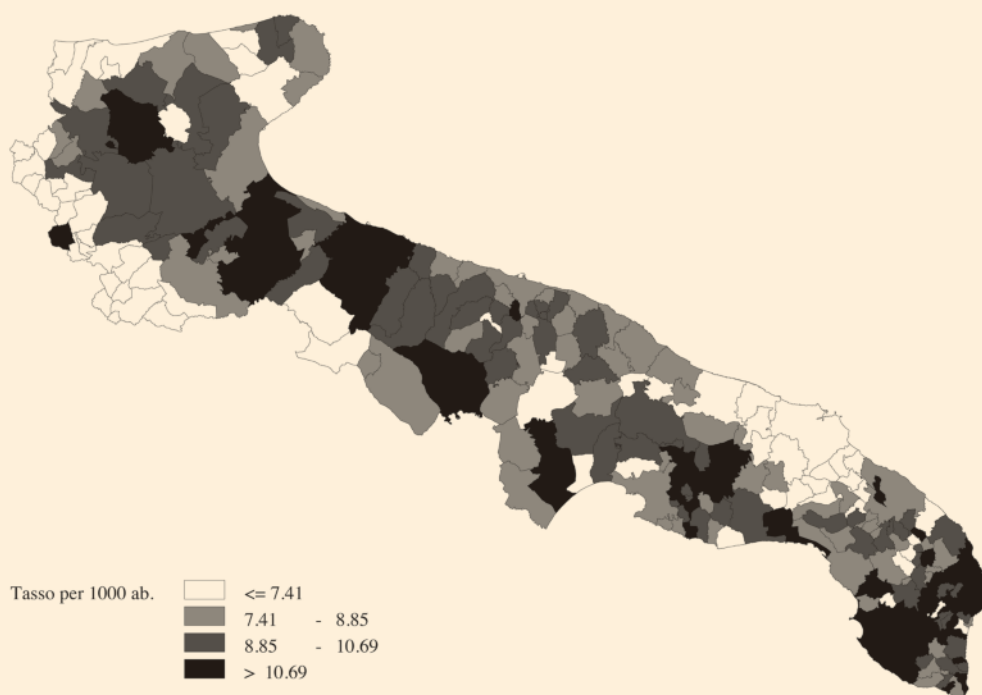
La distribuzione dei tassi comunali standardizzati di fecondità (Figura 2) evidenzia una sostanziale coincidenza delle aree a più bassa fecondità (Tasso standardizzato inferiore o uguale a 15,35 nati vivi ogni 1000 donne in età feconda) con quelle a bassa natalità. Mentre i comuni a più alto tasso di fecondità (maggiore di 21,21 ‰) si concentrano, in misura ancora più evidente rispetto al tasso di natalità, nella provincia di Lecce.

Tra le modalità di parto non spontanee quella maggiormente praticata è il taglio cesareo. Come riscontrato negli anni precedenti, anche nel 2007, in Puglia vi è stato un eccessivo ricorso all'espletamento del parto per via chirurgica se consideriamo che l'OMS raccomanda l'uso del taglio cesareo in misura inferiore al 15%. In particolare, nelle strutture ospedaliere presidi di Asl e negli ospedali privati accreditati, la percentuale di parti cesarei supera quella dei parti spontanei: 13157 rispetto a 12412 nei presidi di Asl, 2434 rispetto a 2196 nei privati accreditati (Tabella 3). L'utilizzo

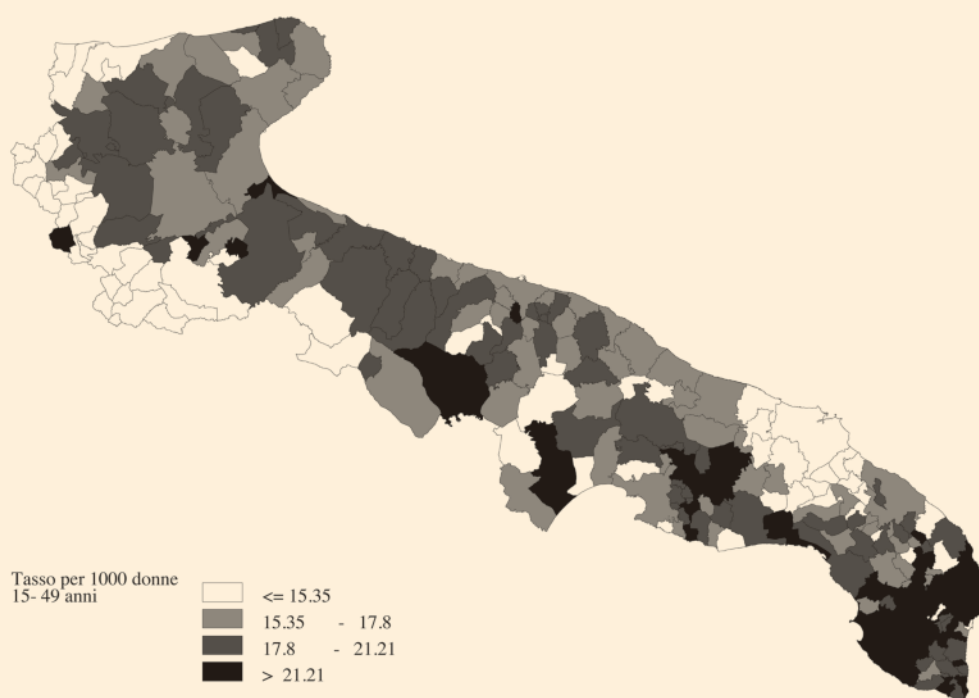
Salute materno-infantile

IV SEZIONE

¹ I pesi sono dati dal rapporto tra la popolazione residente femminile di una specifica classe d'età e la popolazione residente femminile in età feconda (15-49 anni) per 1000.

**Figura 1**

Mappa dei Tassi comunali di Natalità. Regione Puglia. Anno 2007.

**Figura 2**

Mappa dei Tassi comunali Standardizzati di Fecondità. Regione Puglia. Anno 2007.

del taglio cesareo, pur risultando un fenomeno generalmente radicato nella cultura medica pugliese, spesso effettuato nell'ottica di una medicina difensiva, è influenzato dalla struttura in cui si verifica l'evento presentando delle differenze sensibili tra le Aziende Ospedaliere e le strutture ospedaliere periferiche o private.

I dati CeDAP 2007 mostrano come la natalità in Puglia sia su livelli elevati rispetto alla media nazionale, accompagnata anche da una bassa natimortalità. Sono da approfondire i fenomeni di natalità connessi ai flussi migratori. Anche la medicalizzazione del percorso nasci-

ta dovrebbe essere approfondito per studiarne gli effetti sulla bassa natimortalità.

L'eccessivo ricorso ai parti cesarei non è un fenomeno solamente pugliese, ma andrebbero valutati alcuni aspetti legati alla diversità con cui viene vissuto attualmente l'evento nascita sia dalla madre che da parte del personale sanitario (disponibilità di servizi avanzati, precoce riconoscimento di fattori di rischio per il nascituro, età della madre) al fine di programmare interventi finalizzati alla riduzione delle percentuali di parto cesareo e riportarli nei limiti suggeriti dall'OMS.

ASL di Residenza	Numero di Parti	Numero di Nati	Nati Vivi	Nati Morti
Foggia	5883	5956	5929	17
BAT	3925	3976	3962	4
Bari	10876	11018	10979	20
Brindisi	2921	2955	2942	12
Taranto	5317	5342	5332	1
Lecce	8645	8731	8686	13
<i>Fuori Regione</i>	<i>1342</i>	<i>1364</i>	<i>1354</i>	<i>4</i>
Totale	38909	39342	39184	71

Tabella 1 - Numero di parti e numero di nati per ASL di residenza della madre.

ASL di Residenza	Tasso di Natalità	Tasso Standardizzato di Fecondità	Tasso di Natimortalità (*)
Foggia	9,2 ‰	17,8 ‰	2,9 ‰
BAT	10,2 ‰	19,1 ‰	1,0 ‰
Bari	8,8 ‰	17,4 ‰	1,8 ‰
Brindisi	7,3 ‰	15,0 ‰	4,1 ‰
Taranto	9,2 ‰	18,5 ‰	0,2 ‰
Lecce	10,8 ‰	22,3 ‰	1,5 ‰
Totale	9,3 ‰	18,5 ‰	1,8 ‰

(*) Nel Tasso di Natimortalità manca una quota di natimortalità non rilevabile attraverso i CeDAP.

Tabella 2 - Distribuzione del Tasso di Natalità, del Tasso Standardizzato di Fecondità e del Tasso di Natimortalità per ASL di residenza della madre.

Modalità del parto	Tipologia di Ospedale		
	Azienda Ospedaliera e Osp Autonomo	Presidio di ASL	Privato Accreditato
Spontaneo	4512 (56,39%)	12412 (48,32%)	2196 (47,19%)
Cesareo	3422 (42,77%)	13157 (51,22%)	2434 (52,30%)
Altro	67 (0,84%)	119 (0,46%)	24 (0,52%)
Totale	8001	25688	4654
<i>Valori mancanti 566</i>			

Tabella 3 - Distribuzione dei parti per modalità del parto e struttura di ricovero della partoriente.

La Puglia in cifre

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

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

[illegible]

Dukoral

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

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

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

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

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

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

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

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 08/2005

DUKORAL®

Sospensione e granulato effervescente per sospensione orale

VACCINO ORALE CONTRO IL COLERA

