

sommario

• I SEZIONE:

MALATTIE INFETTIVE E VACCINAZIONI

- 7 Bollettino delle malattie infettive e delle vaccinazioni
37 Federalismo vaccinale tra autonomia ed equità di accesso: un audit tra gli operatori sanitari in Puglia
41 Epatite A in Puglia: primi bilanci e prospettive del programma vaccinale nella provincia di Taranto
47 L'opinione degli operatori dei servizi vaccinali pugliesi sull'obbligo vaccinale

• II SEZIONE:

MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE

- 53 La BPCO nell'anziano: analisi esplorativa delle SDO 2007
59 Malattie del Motoneurone e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Sviluppo di un progetto regionale integrato di ricerca e cura per il miglioramento della assistenza alle persone affette da SLA in Puglia

• III SEZIONE:

AMBIENTE E SALUTE

- 69 Qualità delle acque destinate al consumo umano: aspetti generali ed analisi della realtà locale
75 Il rischio alimentare tra percezione e realtà

• IV SEZIONE:

SALUTE MATERNO-INFANTILE

- 77 Le primipare attempate in Puglia

MEDICINA DOMESTICA,

O SIA

TRATTATO COMPLETO

De' mezzi da conservarsi in salute, da guarire e da prevenire le malattie, con la regola di vita e co'rimedj più semplici,

OPERA utile alle persone di qualunque stato ed alla portata di ciascuno;

DI GUGLIELMO BUCHAN, Medico del regal Collegio di Edimburgo;

Tradotta dall' Inglese, sopra la settima edizione di Londra del 1781, ed accresciuta delle osservazioni di M. DUPLA-NIL, e delle cose relative all'Italia.

TOMO TERZO.

N A P O L I

Nella Stamperia della SOCIETÀ LETTERARIA
E TIPOGRAFICA.

M. DCC. LXXXI.

Con licenza de' Superiori e privilegio del Re.



GARDASIL®

Vaccino del Papillomavirus Umano

Tipi 6, 11, 16, 18

Ricombinante, adsorbito

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



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

Gardasil® previene

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

Per un'ampia prevenzione e benefici precoci

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

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

Il rimborso SSN riguarda esclusivamente la coorte delle ragazze nel corso del dodicesimo anno di vita

(dal compimento degli 11 anni fino al compimento dei 12 anni)

RR: vaccino disponibile al pubblico con ricetta medica ripetibile

Prezzo al pubblico: € 171,64



sanofi pasteur MSD
i vaccini per la vita

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene circa:

Proteina ²³ L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi
Proteina ²³ L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ²³ L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ²³ L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi

¹Papillomavirus Umano = HPV.

²proteina L1 sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia da DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Episodi di sincope (svenimento) possono avvenire a seguito di qualsiasi vaccinazione, specialmente negli adolescenti e nei giovani adulti. Episodi di sincope, talvolta associati a cadute, sono stati osservati dopo la vaccinazione con Gardasil (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i soggetti vaccinati devono essere mantenuti per circa 15 minuti sotto attenta osservazione a seguito della somministrazione di Gardasil.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Uso con altri vaccini

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

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

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

Uso con i contraccettivi ormonali

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

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

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

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

Pertanto Gardasil può essere somministrato a donne in allattamento.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di 5 studi clinici (di cui 4 controllati con placebo), i soggetti arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi soggetti (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La

sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (4 studi) che per un sottogruppo predefinito della popolazione in studio (1 studio), sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione (VRC - vaccination report card), nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil o di placebo. I soggetti che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 6.160 soggetti che avevano ricevuto Gardasil (di cui 5.088 donne di età compresa tra 9 e 26 anni e 1.072 maschi di età compresa tra 9 e 15 anni, al momento dell'arruolamento) e 4.064 soggetti che avevano ricevuto placebo.

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

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: piressia.

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

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

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: broncospasmo.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: orticaria.

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

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

Esperienza post-marketing

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico: linfadenopatia

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

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

Patologie gastrointestinali: nausea, vomito.

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

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BM01

Meccanismo di azione

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

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

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

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

Studi clinici

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

Gli endpoints di efficacia primaria includevano le lesioni della vulva e della vagina (condilomi

genitali, VIN, ValN) correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 e 18 e il CIN di qualunque grado (Protocollo 013, FUTURE I), il CIN 2/3 e l'adenocarcinoma in situ (AIS) correlati all'HPV 16 o 18 (Protocollo 015, FUTURE II), l'infezione persistente correlata all'HPV di tipo 6, 11, 16 e 18 (Protocollo 007) e l'infezione persistente correlata all'HPV 16 (Protocollo 005).

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

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

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

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

Efficacia nei soggetti naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

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

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

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

	Gardasil	Placebo	% di efficacia a 2 anni (95% IC)	Gardasil	Placebo	% di efficacia*** al termine dello studio (95% IC)
	Numero di casi Numero di soggetti*	Numero di casi Numero di soggetti*		Numero di casi Numero di soggetti*	Numero di casi Numero di soggetti*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9 - 100,0)	2** 8493	112 8464	88,2 (93,5 - 99,8)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5 - 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4 - 99,6)
AIS correlati ad HPV 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8 - 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6 - 100,0)

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

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

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

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

Al termine dello studio e nei protocolli combinati,

L'efficacia di Gardasil verso CIN 1 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 95,9% (95% IC: 91,4 - 98,4).

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

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

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

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

Efficacia nei soggetti con evidenza di infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18, al giorno 1
Non vi è stata evidenza di protezione dalla patologia causata dai tipi di HPV contenuti nel vaccino per i quali i soggetti erano positivi alla PCR al giorno 1. Gli individui che erano stati già infettati con uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino prima della vaccinazione sono risultati protetti dalla patologia clinica causata dagli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

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

La popolazione *intention to treat* modificata (ITT) includeva donne che avevano ricevuto

almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1 e per le quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal 1° mese dopo la dose 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento. I risultati sono mostrati nella Tabella 2.

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

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

*Numero di soggetti con almeno una visita di follow-up dopo 30 giorni dal Giorno 1
 **La percentuale di efficacia è calcolata sulla base dei protocolli combinati. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoints correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. I pazienti sono stati seguiti per un periodo fino a 4 anni (mediana 3,6 anni).

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

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

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

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

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

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

Impatto sulle procedure terapeutiche cervicali conclusive

L'impatto di Gardasil sul tasso di impiego delle procedure terapeutiche cervicali conclusive, indipendentemente dai tipi di HPV che abbiano causato l'infezione, è stato valutato in 18.150 soggetti arruolati nei Protocolli 007, 013 e 015. Nella popolazione HPV-naïve (intesa come naïve ai 14 tipi di HPV più comuni e con Pap Test negativo al giorno 1), Gardasil ha ridotto la percentuale di donne che hanno sperimentato una procedura terapeutica cervicale conclusiva (Loop Electro-Excision Procedure o Conizzazione a lama fredda) del 41,9% (95% IC: 27,7 - 53,5) al termine dello studio. Nella popolazione ITT la corrispondente riduzione è stata del 23,9% (95% IC: 15,2 - 31,7).

Efficacia su cross-protezione

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

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

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

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

† Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia contro patologie causate da singoli tipi di HPV

‡ Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31

§ Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31, 33, 52 e 58

|| Include i tipi di HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 non contenuti nel vaccino, identificati con saggio

Immunogenicità

Test per misurare la risposta immunitaria

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

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

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

Risposte immunitarie a GARDASIL

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

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

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

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

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

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

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

GMT = titolo geometrico medio in mMU/ml (mMU= unità milli-Merck)

Le risposte anti-HPV al 7° mese nei ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV nelle giovani donne di età compresa tra 16 e 26 anni per le quali l'efficacia era stata definita negli studi di fase III. L'immunogenicità risultava relativa all'età, e al Mese 7 i livelli anti-HPV erano significativamente più alti negli individui più giovani di età inferiore a 12 anni rispetto a quelli di età superiore.

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

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

Persistenza

Nel Protocollo 007 sono stati osservati picchi GMTs anti-HPV 6, 11, 16, 18, al mese 7. Le GMTs sono diminuite fino al Mese 24 e quindi si sono stabilizzate almeno fino al Mese 60.

La durata esatta dell'immunità a seguito di una schedula a 3 dosi non è stata stabilita. Negli studi di fase III, al termine dello studio il 90%, 95%, 98% e 60% dei soggetti che avevano ricevuto Gardasil nella popolazione per-protocollo valutata per l'immunogenicità erano rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti HPV 18 sieropositivi. I soggetti che erano sieronegativi per anti-HPV 6, 11, 16, 18 misurati con il test cLIA al termine dello studio erano ancora protetti contro le manifestazioni cliniche della malattia.

Evidenza di risposte anamnestiche (memoria immunitaria)

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare. Conservare la siringa preimpilata nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

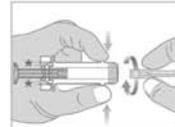
Uso della siringa preimpilata con dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago

Il dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago consiste in un cilindro di plastica (protezione

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

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

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



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



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



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



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



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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20/09/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2009

Il nuovo sito dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale

OER

Da maggio digitando l'indirizzo **www.oerpuglia.org** è in rete il nuovo sito dell'Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia.

Il radicale mutamento della società negli ultimi anni, in un contesto globalizzato, ha accentuato l'esigenza di uno scambio in tempo reale di notevoli quantità di informazioni. Mentre cresce il bisogno di salute, al crescere della consapevolezza delle proprie potenzialità, emerge pressante la necessità di individuare "luoghi" in cui questo bisogno diventi concreta espressione e trovi rapide ed adeguate risposte. Da una parte coloro che sul territorio, giornalmente, danno voce alla domanda di salute di tutti i cittadini: medici di medicina generale e ospedalieri, pediatri, responsabili di servizi, amministratori ma anche infermieri e assistenti sanitari. Dall'altra le Istituzioni, e tra le prime la Regione che, con le sue realtà operative quali l'Osservatorio Epidemiologico Regionale, dispone degli strumenti per trovare le soluzioni. Al centro, il bisogno di rapidità e di efficienza e la necessità di un "luogo di incontro" che consenta uno scambio tra chi cerca e chi può dare.

Ecco un sito web, dunque, come ponte tra questi due elementi per garantire un continuo scambio nella piena consapevolezza che solo la sistematica apertura del "centro" verso la periferia e il costante ritorno dal territorio alle Istituzioni può consentire risposte concrete a bisogni reali.

Il sito Web dell'OER Puglia si presenta rinnovato nella grafica, nella struttura, nei contenuti e nella navigazione ed è strutturato in sei grandi aree: *Malattie Infettive, Vaccinazioni, Ospedalizzazione, Mortalità, Progetti, Piani di Prevenzione*.

Ogni area è caratterizzata da un proprio colore che aiuta l'utente nella navigazione indicando costantemente la sezione in cui si trova. E' presente una mappa laterale sulla sinistra, riportata in ogni pagina del sito a partire dalla *homepage*, che permette un agevole passaggio da una sezione all'altra, ed una mappa laterale destra che riporta una sezione relativa ai *download* ed un'altra relativa alle pubblicazioni prodotte negli anni dall'OER Puglia. Nella *homepage* sono presenti le news aggiornate in tempo reale, sono stati attivati nuovi servizi a disposizione degli utenti, altri sono in cantiere.

Il sito è di recentissima costruzione, pertanto ci scusiamo fin d'ora per gli inconvenienti legati alla incompletezza delle sezioni. Invitiamo i lettori a segnalarci eventuali sviste, refusi o malfunzionamenti che cercheremo di correggere tempestivamente. Cliccando sul *link* "Contatti" è possibile comunicare con noi.

Buona navigazione!

Il Comitato di Redazione
OER Puglia



www.oerpuglia.org

**In copertina:**

Anno 1781. Medicina domestica. Tomo terzo. Collezione privata.

OER Puglia - Trimestrale dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale
Registrazione Tribunale di Bari n° 1386 del 13/05/2009
Anno XI Numero 2 - Giugno 2009

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 Palmarriggi
Giuseppe Pastore
Francesco Schittulli
Gabriella Serio

Comitato di Redazione

Cinzia Germinario
Rosa Prato
Giovanni Caputi
Paolo Trerotoli
Pier Luigi Lopalco

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

Progetto grafico: MoviMedia Srl

Impaginazione: Emanuele Mazzei

Editore: MoviMedia Srl

Tiratura: 5000 copie

Garanzia di riservatezza.

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

NORME PER GLI AUTORI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il Bollettino delle malattie infettive e delle vaccinazioni

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

a cura di R. Prato, G. Caputi, S. Tafuri, A. R. Fusco, V. Cozza, A. Sallustio, M. Chironna, C. Germinario

Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia

OER

IL BOLLETTINO DELLE MALATTIE INFETTIVE

Tabella 1 - Notifiche di malattie di classe II nel periodo 2006/2009: distribuzione per mese di notifica

2009	gen*	feb*	mar*	apr*	mag*								
Blenorragia	0	0	0	0	0								
Brucellosi	1	0	0	0	0								
Diarrea Infettiva	4	1	11	4	0								
Epatite A	2	5	2	3	2								
Epatite B	0	1	3	1	0								
Epatite C	0	4	1	0	0								
Epatite D	0	0	0	0	0								
Epatite Delta Acuta	0	0	0	0	0								
Epatite NANB	0	0	0	0	0								
Epatite Virale Non Specificata	0	0	0	0	0								
Febbre Tifoide	1	0	3	1	0								
Legionellosi	1	0	1	0	1								
Leishmaniosi Cutanea	0	0	0	0	0								
Leishmaniosi Viscerale	0	0	0	0	0								
Leptosirosi	0	0	0	0	0								
Meningite Meningococcica	3	1	0	0	0								
Meningo-Encefalite Virale	2	0	4	1	0								
Morbillo	4	0	0	1	0								
Parotite Epidemica	3	8	9	3	3								
Pertosse	0	0	1	0	0								
Rickettsiosi	0	0	0	0	0								
Rosolia	1	1	0	0	0								
Salmonellosi Non Tifoidea	4	7	10	14	3								
Scarlattina	19	21	46	36	20								
Sifilide	2	2	4	13	0								
Varicella	142	115	141	87	24								
Totale	189	166	236	164	53								

2008	gen	feb	marz	apr	mag	giu	lug	ago	set	ott	nov	dic*	tot. 08
Blenorragia	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3
Brucellosi	2	0	2	2	2	6	2	1	1	0	0	0	18
Diarrea Infettiva	10	17	11	24	28	21	19	5	7	2	3	7	154
Epatite A	5	11	4	12	1	2	0	3	3	1	3	1	46
Epatite B	1	0	1	4	1	4	7	1	2	4	2	5	32
Epatite C	1	2	2	0	0	1	0	0	3	1	1	1	12
Epatite D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epatite Delta Acuta	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Epatite NANB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epatite Virale Non Specificata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Febbre Tifoide	3	1	0	0	2	0	1	4	1	1	1	3	17
Legionellosi	0	0	1	2	2	1	7	0	1	1	1	3	19
Leishmaniosi Cutanea	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
Leishmaniosi Viscerale	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	2	0	6
Leptosirosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meningite Meningococcica	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	6
Meningo-Encefalite Virale	5	1	7	5	2	4	5	12	7	8	3	1	60
Morbillo	0	9	12	38	21	4	4	7	8	0	1	1	105
Parotite Epidemica	5	6	9	2	3	4	1	0	3	5	5	8	51
Pertosse	1	1	0	2	3	1	4	3	3	0	2	0	20
Rickettsiosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rosolia	23	41	26	31	21	15	6	4	2	0	1	3	173
Salmonellosi Non Tifoidea	12	7	6	14	11	17	12	25	16	15	17	7	159
Scarlattina	14	16	14	17	29	15	5	3	0	7	18	19	157
Sifilide	0	2	1	3	3	7	1	4	4	7	6	2	40
Varicella	375	301	529	303	278	302	191	71	14	59	153	168	2744
Totale	457	417	627	460	410	405	267	144	77	112	220	230	3826

* Dati Prowisori

Malattie infettive e vaccinazioni

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
Bruccellosi	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
Leptospirosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Listeriosi	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Meningite Meningococcica	0	4	3	2	1	0	1	0	0	0	0	2	13
Meningo-Encefalite Virale	1	5	3	3	0	3	1	4	1	0	3	4	28
Morbillo	0	1	0	5	15	11	9	0	0	0	0	0	41
Parotite Epidemica	1	8	9	7	3	4	3	3	1	1	4	6	50
Pertosse	1	0	1	4	3	4	6	2	6	6	3	1	37
Rosolia	0	2	2	1	23	9	5	0	1	2	5	17	67
Salmonellosi Non Tifoidea	16	2	11	18	7	8	20	18	24	13	9	13	159
Scarlattina	9	22	47	40	43	28	9	2	0	7	18	27	252
Sifilide	1	2	3	3	2	3	3	6	5	5	5	4	42
Varicella	368	280	404	344	509	311	199	87	32	124	287	286	3231
Totale	408	343	502	447	642	402	270	137	84	179	352	386	4152

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

Tabella 2. - Notifiche di tubercolosi e micobatteriosi: distribuzione per ex ASL di notifica e tassi di incidenza (x100.000) per provincia di segnalazione. Puglia, anni 2006-2009

ASL	2006	2007	2008	2009*
Ba/1	0	0	0	0
Ba/2	8	3	1	1
Ba/3	0	1	5	0
Ba/4	61	26	39	13
Ba/5	0	0	0	0
Br/1	16	6	9	4
Fg/1	4	9	15	0
Fg/2	0	0	0	0
Fg/3	40	37	23	20
Le/1	15	19	22	2
Le/2	2	9	11	3
Ta/1	32	10	11	6
Totale	178	120	136	49

PROVINCIA	2006	2007	2008	2009
Bari	4,33	1,88	2,81	
Brindisi	3,96	1,49	2,23	
Foggia	6,43	6,74	5,57	
Lecce	2,11	3,45	4,07	
Taranto	5,51	1,72	1,89	
Totale	4,37	2,94	3,34	

* Dati Provvisori

Tabella 3 - Notifiche di focolaio epidemico. Puglia, anni 2006-2009

Tipo di focolaio	2006	2007	2008	2009*
Inf. e tossinf. Alimen.	4	3	2	0
Pediculosi	13	13	17	13
Scabbia	58	44	39	9
Tigna	1	2	0	0
Altro	3	13	9	1
Totale	79	75	67	23

* Dati Prowvisori

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

ASL	2006	2007	2008	2009*	TOTALE
Ba/1	0	0	0	0	0
Ba/2	15	0	0	0	15
Ba/3	10	8	2	0	20
Ba/4	4	2	5	1	12
Ba/5	0	0	0	0	0
Br/1	32	30	35	19	116
Fg/1	6	1	2	0	9
Fg/2	0	0	0	0	0
Fg/3	3	2	1	0	6
Le/1	1	21	13	0	35
Le/2	8	11	9	3	31
Ta/1	0	0	0	0	0
Totale	79	75	67	23	244

Nuova Influenza A H1N1

Nel mese di aprile 2009 sono stati registrati in Messico casi di infezione umana da nuovo virus influenzale di tipo A(H1N1), precedentemente identificato come l'agente eziologico della influenza suina, mai rilevato prima nell'uomo. Il 24 aprile l'OMS ha allertato i governi sui possibili rischi connessi alla diffusione di questa nuova influenza nell'uomo e al suo potenziale pandemico, innalzando rapidamente il livello di attenzione per la preparazione e la risposta ad una eventuale pandemia influenzale. L'11 giugno, l'OMS ha dichiarato il periodo pandemico della nuova influenza (livello 6 di rischio pandemico), cioè l'aumentata e prolungata trasmissione del virus nella popolazione in numerosi Paesi del mondo. L'OMS ha sottolineato il carattere "moderato" di questa pandemia e che il massimo livello di allerta per la nuova influenza non è dovuto alla gravità clinica dei sintomi, ma alla grande diffusione geografica del virus (Figura 1).

Il Ministero della Salute ha istituito un'Unità di crisi, presieduta dal Vice Ministro Ferruccio Fazio, per la sorveglianza e la prevenzione dell'influenza da nuovo virus A (H1N1).

Anche in fase pandemica, non sono raccomandate dall'OMS restrizioni,

tuttavia, le persone affette da malattie sono invitate alla prudenza e a rinviare i viaggi internazionali. Inoltre, chi presenta sintomi influenzali collegabili a una infezione da virus A(H1N1), dopo viaggi internazionali, deve prontamente rivolgersi a un medico.

In Italia le principali informazioni per gli operatori sono

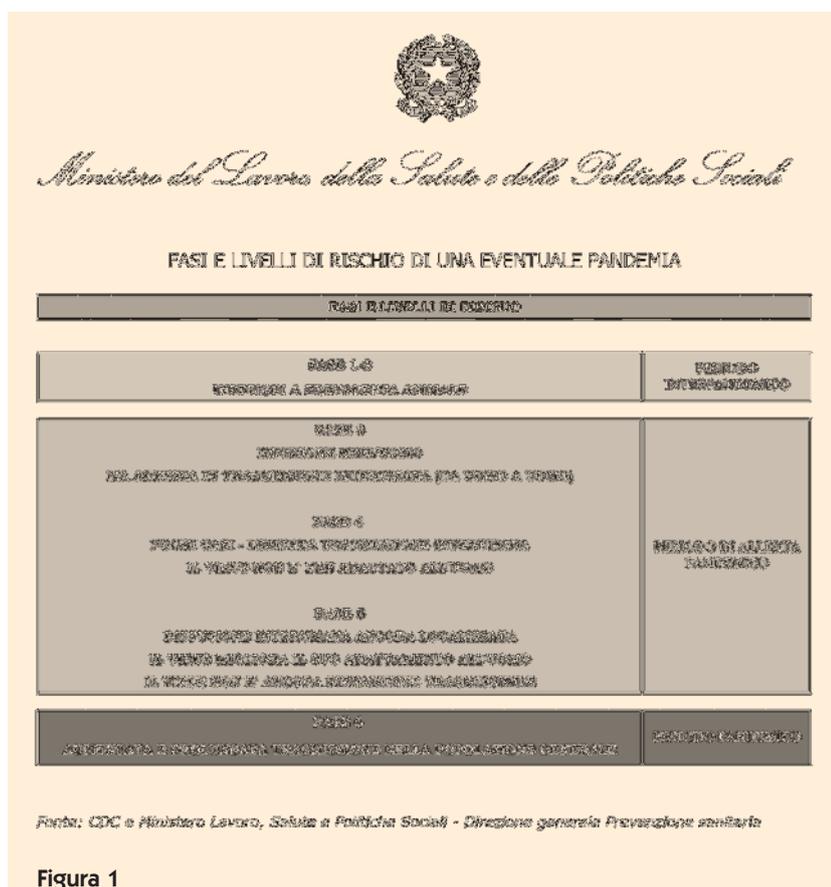


Figura 1

contenute nella circolare ministeriale del 20 maggio 2009 (Allegato 1), che aggiorna quelle precedenti del 28 aprile e del 2 maggio: su rintracciabilità dei passeggeri e degli equipaggi dei voli diretti provenienti da aree con

trasmissione sostenuta di infezione; gestione dei passeggeri con sintomi influenzali durante il volo e dei loro contatti stretti; definizione e gestione dei casi sospetti, probabili e confermati.

Allegato 1 - Pag.1



*Ministero del Lavoro, della Salute
e delle Politiche Sociali*

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
SETTORE SALUTE
UFFICIO V - MALATTIE INFETTIVE E PROFILASSI INTERNAZIONALE

Prot.

TELEFAX

A \
ASSESSORATI ALLA SANITA' REGIONI
STATUTO ORDINARIO E SPECIALE
LORO SEDI

ASSESSORATI ALLA SANITA' PROVINCE
AUTONOME TRENTO E BOLZANO
LORO SEDI

Roma,

e, per conoscenza

UFFICI DI SANITA' MARITTIMA, AEREA
E DI FRONTIERA
LORO SEDI

ALL' ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
ROMA

ALL' ENAC - DIREZIONE GENERALE
ROMA

**OGGETTO: SINDROME INFLUENZALE DA NUOVO VIRUS DEL TIPO A/H1N1.
AGGIORNAMENTO AL 20 MAGGIO 2009.**

Facendo seguito alle note del 28 aprile e del 2 maggio 2009, di pari oggetto, si comunica quanto segue.

VIAGGIATORI (COMPRESI EQUIPAGGI):

Alla luce della attuale situazione epidemiologica internazionale, l'Autorità sanitaria aeroportuale acquisirà per mezzo della scheda allegata, con la collaborazione dell'ENAC e delle Compagnie aeree interessate, elementi sulle condizioni di salute, e per la rintracciabilità nei 14 giorni successivi all'arrivo in Italia, dei viaggiatori e dei componenti dell'equipaggio provenienti con voli diretti dalle aree* in cui vi è una trasmissione sostenuta di infezione da nuovo virus dell'influenza A/H1N1.

Gli elementi in questione saranno valutati dall'Autorità sanitaria aeroportuale (secondo definizione di caso, contatti e relativi criteri). Rimane invariato l'obbligo della consegna della Parte Sanitaria di Dichiarazione Generale di Aeromobile, debitamente compilata sotto la responsabilità del Comandante, per l'immediata individuazione di passeggeri con sintomi sospetti. In tal caso saranno attuate le procedure previste per gli approfondimenti diagnostici, i trattamenti del caso e l'applicazione delle misure per le malattie infettive e diffusive, con immediata comunicazione alle Autorità sanitarie territoriali.

*Le aree sono indicate sul sito www.ministerosalute.it

Non sono raccomandate restrizioni ai viaggi da parte dell'OMS, che invita però le persone affette da malattie, per esempio croniche, alla prudenza e a rinviare i viaggi internazionali; inoltre, chi presenta sintomatologia collegabile ad una infezione da virus A H1N1, dopo viaggi internazionali, dovrebbe rivolgersi ad un medico.

Ai viaggiatori diretti in aree interessate da focolai da virus A/H1N1 sono raccomandate le seguenti misure igieniche:

- lavarsi spesso le mani con acqua e sapone o con detergenti a base di alcool;
- coprire bocca e naso quando si starnutisce preferibilmente con un fazzoletto;
- smaltire dopo il primo uso il fazzoletto nella spazzatura.

DEFINIZIONI DI CASO DI INFLUENZA DA NUOVO VIRUS A/H1N1

CRITERI CLINICI

Qualsiasi persona che presenti una delle seguenti manifestazioni:

- febbre superiore a 38 °C e segni e sintomi di infezione respiratoria acuta,
- polmonite (grave affezione respiratoria),
- decesso per affezione respiratoria acuta non altrimenti spiegabile.

CRITERI EPIDEMIOLOGICI

Almeno una delle tre circostanze seguenti nei sette giorni immediatamente precedenti l'insorgenza della malattia:

- la persona è venuta a stretto contatto con un caso confermato di infezione causata dal nuovo virus influenzale A(H1N1) con patologia in atto,
- la persona si è recata in viaggio in una zona per la quale è documentata la trasmissione sostenuta da uomo a uomo del nuovo virus influenzale A/H1N1,
- la persona lavora in un laboratorio in cui vengono esaminati campioni del nuovo virus influenzale A(H1N1).

CRITERI DI LABORATORIO

Almeno uno dei seguenti esami:

- RT-PCR specifica per nuovo virus A/H1N1,
- coltura virale (sono necessari laboratori con livello di biosicurezza 3),
- aumento di 4 volte degli anticorpi neutralizzanti specifici per il virus dell'influenza di tipo A/H1N1 (ciò implica la necessità di una coppia di campioni di siero, uno della fase acuta e successivamente uno della fase della convalescenza, almeno 10-14 giorni più tardi).

Per ogni caso sospetto, vengono prelevati campioni biologici (tampone naso-faringeo e sangue per sierologia) da testare presso un Laboratorio di Riferimento Regionale (LRR).

In caso il LRR riscontri positività per un'infezione da virus dell'influenza A (caso probabile) o di altro tipo non tipizzabile, quota di tali campioni biologici sarà inviata al Centro Nazionale Influenza, Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità (DMIPI-ISS) per la **conferma definitiva della positività per nuovo virus dell'influenza AH1N1, a carico, esclusivamente, del DMIPI-ISS**, che la comunicherà a questo Ministero.

Si ribadisce ai fini di sanità e di ordine pubblico, l'assoluta inopportunità di comunicazioni dirette dei risultati delle predette analisi agli organi di informazione.

Nelle comunicazioni al di fuori dei consueti canali tra autorità sanitarie/personale sanitario, si raccomandano, inoltre, la tutela ed il rispetto massimi della riservatezza dei dati riguardanti i casi, siano essi sospetti, probabili, confermati.

Si allega, ad ogni buon fine, la lista dei Laboratori di Riferimento Regionali, facenti parte della rete per la sorveglianza virologica, coordinata dal Centro Nazionale Influenza, DMIPI-ISS, con cui i Laboratori Regionali si devono confrontare relativamente alle metodiche diagnostiche e ai relativi risultati.

CLASSIFICAZIONE DEI CASI

A. Caso sospetto

Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici ed epidemiologici.

B. Caso probabile

Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici **ED** epidemiologici **E** presenti risultati delle prove di laboratorio che evidenzino un'infezione positiva per l'influenza A di cui non sia identificabile il sottotipo.

C. Caso confermato

Una persona che risponda ai criteri clinici ed epidemiologici e con conferma di laboratorio per infezione da nuovo virus dell'influenza A/H1N1.

GESTIONE DEI CASI SOSPETTI, PROBABILI E CONFERMATI

Tali indicazioni si applicano a soggetti con febbre e sintomi respiratori, provenienti da aree affette e che abbiano sviluppato i sintomi entro 7 giorni dal ritorno in Italia o che siano stati a stretto contatto con casi confermati di influenza umana da nuovo virus A/H1N1.

Notifica immediata (entro 12 ore) di caso sospetto, probabile e confermato con la scheda allegata.

NOTIFICA

I casi rispondenti alla definizione di caso "sospetto" sopra indicata, vanno immediatamente segnalati, possibilmente per telefono/mail, e notificati, seguendo le modalità previste per le malattie di classe I del D.M. 15 dicembre 1990:

- il medico che effettua la diagnosi segnala il caso sospetto all'Azienda sanitaria locale competente per territorio con mezzi rapidi (fax, posta elettronica) utilizzando la **scheda allegata al presente documento, compilata in tutte le sue parti**;
- l'Azienda sanitaria locale trasmette la segnalazione contestualmente all'Assessorato regionale alla sanità, al Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali ed all'Istituto superiore di sanità ed effettua l'indagine epidemiologica per individuare possibili contatti del caso.

MISURE PER LIMITARE LA DIFFUSIONE**A) Isolamento di caso sospetto, probabile e confermato:**

- isolamento domiciliare, se lo stato clinico lo consente, per almeno 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi con sorveglianza sanitaria attiva (che prevede misurazione della temperatura almeno due volte al giorno) effettuata dagli organi territoriali competenti;
- isolamento ospedaliero in caso di malattia grave.

B) Procedure durante il triage clinico:

- evitare la permanenza in sale d'attesa comuni;
- usare stanze dedicate per la valutazione clinica;
- per il trasporto dei casi sospetti, probabili e confermati anche dai punti di ingresso (es. dall'aeroporto, al centro di trattamento), utilizzare ambulanze dedicate.

C) Adozione delle principali norme igienico sanitarie e respiratorie da implementare anche al domicilio (frequente lavaggio delle mani, nell'assistenza dei casi uso delle maschere chirurgiche, come da indicazioni di seguito riportate).

MISURE DI IGIENE E PROTEZIONE INDIVIDUALE

In assenza di uno specifico vaccino, possono essere adottate una serie di misure personali, comportamentali, per ridurre il rischio di contrarre l'influenza in generale.

La trasmissione interumana del virus dell'influenza si può verificare per via aerea attraverso le gocce di saliva di chi tossisce o starnutisce, ma anche per via indiretta attraverso il contatto con mani contaminate dalle secrezioni respiratorie.

Per questo, una buona igiene delle mani e delle secrezioni respiratorie è essenziale nel limitare la diffusione dell'influenza.

Si riportano, di seguito, le evidenze sulle misure di protezione personali (non farmacologiche) utili per ridurre la trasmissione del virus dell'influenza, valutate e raccomandate dall'ECDC:

1. lavaggio delle mani (in assenza di acqua, uso di gel alcolici): fortemente raccomandato;
2. buona igiene respiratoria (coprire bocca e naso quando si starnutisce o tossisce, trattare i fazzoletti e lavarsi le mani): raccomandato;
3. isolamento volontario a casa delle persone con malattie respiratorie febbrili specie in fase iniziale: raccomandato;
4. uso di mascherine da parte delle persone con sintomatologie influenzali, quando si trovano in ambienti sanitari (ospedali): raccomandato.

Adottare misure quali l'igiene respiratoria (contenimento degli starnuti e dei colpi di tosse con la protezione della mano o di un fazzoletto, evitando contatti ravvicinati se ci si sente influenzati) ovvero compiere un gesto semplice ed economico, come il lavarsi spesso le mani, in particolare dopo essersi soffiati il naso o aver tossito o starnutito, costituisce un rimedio utile per ridurre la diffusione dei virus influenzali, così come di altri agenti infettivi.

Sebbene tale gesto sia sottovalutato, esso rappresenta sicuramente l'intervento preventivo di prima scelta ed è pratica riconosciuta, dall'Organizzazione mondiale della sanità, tra le più efficaci per il controllo della diffusione delle infezioni anche negli ospedali.

Non c'è evidenza che indossare mascherine facciali (del tipo chirurgico), al di fuori del contesto ospedaliero, sia una misura efficace di protezione per ridurre la trasmissione di influenza, sia stagionale che pandemica. Tuttavia, se si sceglie di utilizzarle, l'uso di tali mascherine non può causare problemi, né incrementare il rischio di infezione, a patto che siano utilizzate correttamente e che, una volta usate, siano riposte in una busta di plastica che deve essere ben chiusa e ci si lavi le mani, dopo tale operazione. La busta chiusa può essere gettata nei rifiuti normali.

MISURE PER GLI OPERATORI SANITARI

A) Gli operatori sanitari a stretto contatto con casi sospetti dovrebbero:

- indossare misure di protezione individuali (es. maschere chirurgiche, guanti, camici monouso) durante le procedure standard;
- in caso di procedure che possono generare aerosol indossare correttamente una maschera filtrante certificata come DPI di terza categoria, camice monouso, guanti e occhiali protettivi per la protezione da agenti biologici di gruppi 2 e 3;
- in caso di non osservanza delle precedenti indicazioni deve essere valutata l'indicazione all'utilizzo di profilassi antivirale per il personale esposto.

B) I dispositivi di protezione individuale (DPI) usati devono essere smaltiti come rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo.

MISURE NEI CONFRONTI DEI CONTATTI STRETTI DEI CASI PROBABILI

La sorveglianza sanitaria attiva (che prevede misurazione della temperatura almeno due volte al giorno per 7 giorni) è a carico degli organi territoriali competenti, per i contatti stretti del caso probabile.

I contatti stretti sono definiti quali:

- conviventi del caso, con particolare riguardo ai bambini/ragazzi che frequentano collettività scolastiche, che dovrebbero rimanere sotto sorveglianza a casa;
- compagni di banco e di classe del caso (con sintomi che causano emissione di goccioline di saliva come starnuti o tosse);
- degenti nella stessa stanza ospedaliera del caso o persone che condividono la camerata con il caso;

- persone che hanno contatti con veicoli contaminati da secrezioni respiratorie del caso;
- soggetti seduti nella stessa fila o entro le due file avanti o dietro su un volo di lunga percorrenza (almeno 4 ore) di un caso (con sintomi che causano emissione di goccioline di saliva come starnuti o tosse).

INDICAZIONI ALL'USO DEGLI ANTIVIRALI

Secondo quanto indicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, il nuovo virus A/H1N1 dell'influenza è sensibile agli inibitori delle neuroaminidasi, quali oseltamivir e zanamivir ed è resistente agli antivirali amantidina e ribavirina.

Ad oggi, la quasi totalità dei soggetti, che hanno contratto l'influenza da nuovo virus A/H1N1, ha manifestato sintomi come da una influenza stagionale e sono guariti anche senza nessun trattamento con antivirali.

Tali farmaci possono ridurre i sintomi e la durata della malattia influenzale, come avviene per l'influenza stagionale, ma possono anche contribuire a prevenire quadri clinici gravi e decessi. Ancora pochi soggetti affetti da influenza da nuovo virus A/H1N1 sono stati trattati con questi antivirali e l'OMS sta monitorando sia la loro efficacia che l'insorgenza di resistenza ad essi.

Ciò premesso, i medici devono dare indicazioni per il trattamento o la profilassi con antivirali in base alla valutazione delle condizioni cliniche del paziente o del rischio di infezione dei singoli soggetti, valutandone rischi e benefici caso per caso.

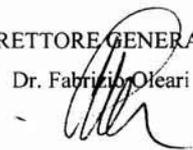
Si chiede infine, di limitare l'impiego di antivirali ai casi nei quali questi sono ritenuti necessari e di scoraggiare l'autoprescrizione, per evitare l'insorgenza di resistenze a tali farmaci, e l'acquisto di prodotti al di fuori delle farmacie, poiché potrebbero essere inefficaci o addirittura nocivi.

Ulteriori informazioni e aggiornamenti verranno fornite non appena disponibili.

Si raccomanda la massima divulgazione della presente ai servizi competenti, nonché di metter in atto, per quanto di competenza, adeguate misure di sorveglianza, nonché di notificare immediatamente eventuali casi sospetti rispondenti alle definizioni sopra riportate.

IL DIRETTORE GENERALE

Dr. Fabrizio Oleari



**Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
Direzione Generale della Prevenzione - Ufficio V Malattie Infettive**

Scheda per la raccolta di informazioni su casi di nuova influenza da virus A/H1N1- Nota Circolare del 20/5/ 2009 n. 23277

(da inviare, immediatamente, entro le 12 ore)

Regione: _____ **Provincia:** _____

Cognome: _____ **Nome:** _____ **Sesso (M/F):** _____

Data Nascita: ___/___/___ **Data Inizio Sintomi:** ___/___/___ **Data Prima Visita:** ___/___/___

Medico Segnalatore e Suo Recapito: _____

Contatti con casi di influenza: Sì (specificare Paese/i _____) / No / Non noto

Situazione in cui si è verificato il contatto: Abitazione / Struttura sanitaria / Viaggio /

Collettività (specificare tipo _____) / Non noto

Se viaggio, indicare paese/i provenienza e volo/coincidenze: _____

Sintomi all'inizio della malattia:

- | | | | |
|--|---|--|--|
| Febbre >= 38° <input type="checkbox"/> | Starnuti <input type="checkbox"/> | Congiuntivite <input type="checkbox"/> | Mal di testa <input type="checkbox"/> |
| Mal di gola <input type="checkbox"/> | Tosse secca <input type="checkbox"/> | Diarrea <input type="checkbox"/> | Astenia <input type="checkbox"/> |
| Raffreddore <input type="checkbox"/> | Tosse produttiva (con catarro) <input type="checkbox"/> | Nausea <input type="checkbox"/> | Dolori muscolari <input type="checkbox"/> |
| Rinorrea <input type="checkbox"/> | Difficoltà respiratoria <input type="checkbox"/> | Vomito <input type="checkbox"/> | Dolori articolari <input type="checkbox"/> |
- Altro (specificare.....)

Gestione Paziente; accettazione con percorso dedicato: Sì / No

Ricovero:
Sì **data:** ___/___/___ **Ospedale, Reparto, tel.:** _____ No

Isolamento: Sì / No

Campioni Clinici Prelevati per indagini di laboratorio:

Tamponi nasali e nasofaringei / Sangue per emocoltura e sierologia / Sputo-escreato
Lavaggio broncoalveolare

Indirizzo, Telefono e fax Laboratorio: _____

Diagnosi Laboratorio:

RT-PCR (pos neg) sieroconversione/aumento titolo anticorpale >= 4 volte

Isolamento virus in coltura

Profilassi con Antivirali: Oseltamivir Zanamivir Altro No Non noto

Tattamento con Antivirali: Oseltamivir Zanamivir **Data inizio:** ___/___/___ No

Complicanze: Nessuna / Polmonite / Encefalite / Otite / Altro / Non noto

Vaccino antinfluenzale stagione 2008-2009: Sì / No

Esito del Caso: Dimesso / Isolamento domiciliare / Trasferito /

Deceduto (data Decesso ___/___/___)

Classificazione alla presentazione: Sospetto / Probabile

Classificazione Finale: Confermato / Escluso

Inviare a: Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali - Settore Salute - DGPrev, Ufficio V Malattie Infettive;

fax 0659943096, email: malinf@sanita.it;

Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Epidemiologia, fax 0644232444

Istituto Superiore di Sanità, Laboratorio Nazionale di riferimento - Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed

Immunomediate, fax 0649387183

Allegato 1 - Pag.9



Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali

Ministry of Labour, Health and Social Policies

Ufficio di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera – USMAF / Airport Health Office _____

Influenza da nuovo virus A(H1N1)

RILEVAZIONE DATI PER SORVEGLIANZA SANITARIA/DATA RECORDING FOR HEALTH SURVEILLANCE
(SI PREGA DI COMPILARE IN STAMPATELLO/PLEASE FILL IN USING BLOCK LETTERS)

Cognome/ surname
 Nome/ name
 sesso/sex M F nato al/place of birth.....
 Stato/State..... il/date of birth / /

nazionalità/nationalitypassaporto/passport n.
 arrivato il/arrived on / / proveniente da/coming from
 con volo diretto/direct flight n. Compagnia/Airlinedel/date / / ;
 con volo indiretto/connecting flight n. Compagnia/Airlinedel/date / / ;
 posto occupato a bordo/seat on board n. diretto al/going to.....
prosegue il viaggio a mezzo/travel continued by plane/ train/ taxi/ bus/ etc.)
residenza abituale/ home address: Città/Town.....
 Prov./State.....CAP/Zip codeVia/Street.....
 domicilio (uno o più) nei successivi 14 giorni / address(one or more) in the next fourteen days:
 1- Città/Town Prov./State.....CAP/Zip code
 Via/Street
 2- Città/Town Prov./State.....CAP/Zip code.....
 Via/Street

Recapiti telefonici/telephone contacts:
 1-.....2-.....3-.....

Condizioni di salute all'arrivo /Health conditions on arrival: febbre/fever si/yes no/no
 tosse/cough si/yes no/no
 altro/other si/yes no/no □ specificare/specify

Data/date / / Firma/Signature

Ai sensi dell'articolo 10 della legge 31/12/96, n.675, si informa che il trattamento dei dati contenuti nel presente questionario è riservato a scopi di sanità pubblica; per le medesime finalità si dichiara che responsabile del procedimento è il titolare dell'Ufficio di sanità marittima e aerea dell'Aeroporto di sbarco. Personal data will be used only by health authorities for health purposes.

PARTE RISERVATA ALL'UFFICIO

ALL'ASSESSORATO ALLA SANITA' - REGIONE _____

Si prega di sottoporre la persona sopra generalizzata a sorveglianza sanitaria per giorni 7, riferendone l'esito a:

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali – Dir. Gen. Prevenzione Sanitaria Uff. III e Uff. V
 – Via Giorgio Ribotta, 5 00144 Fax +39065994 3478 e 39065994 3096 ; e-mail malinf@sanita.it

Il medico di aeroporto _____

LABORATORI DELLA RETE NAZIONALE INFLUNET

I laboratori sono stati selezionati sulla base di un controllo di Qualità (QCA) diagnostico e di Proficiency, sulla reperibilità del Responsabile in caso di emergenza, e sulla presenza di strutture di bio-contenimento.

PIEMONTE	TORINO	AO "Amedeo di Savoia"	Dr.ssa V. Ghisetti
	NOVARA	AO "Maggiore della Carità "	Dr. G. Fortina
LIGURIA	GENOVA	UNIVERSITA'	Prof. P. Crovari
LOMBARDIA	MILANO	AO "L. Sacco"	Prof.ssa M.R. Gismondo
	MILANO	UNIVERSITA'	Dr. F. Pregliasco
	PAVIA	IRCCS San Matteo	Dr. Fausto Baldanti
FRIULI VENEZIA GIULIA	TRIESTE	UNIVERSITA'	Prof. C. Campello
VENETO	PADOVA	UNIVERSITA'	Prof. G. Palù
EMILIA ROMAGNA	PARMA	UNIVERSITA'	Prof.ssa M.L. Tanzi
	BOLOGNA	AO "Sant'Orsola"	Prof. V. Sambri
TOSCANA	PISA	UNIVERSITA'	Prof. L. Ceccherini Nelli
	FIRENZE	UNIVERSITA'	Prof.ssa A. Azzi
	SIENA	UNIVERSITA'	Prof. E. Montomoli
MARCHE	ANCONA	AO "Ospedali Riuniti"	Prof.ssa P. Bagnarelli
UMBRIA	PERUGIA	UNIVERSITA' PERUGIA	Prof.ssa A. Iorio
LAZIO	ROMA	UNIVERSITA' CATTOLICA	Prof. G. Fadda
	ROMA	I.R.C.C.S. "Lazzaro Spallanzani"	Dott.ssa Maria Capobianchi
CAMPANIA	NAPOLI	AO "Cotugno"	Dr. C. Esposito
	NAPOLI	AO RN "V. Monaldi"	Dr. R. Smeraglia
ABRUZZO	TERAMO	Laboratorio Analsi di PO	Dr. G. Sciarra
	PESCARA	PO "Santo Spirito"	Dr. P. Fazii
MOLISE	LARINO	AO "G. VIETRI"	Dr.ssa M. Buccì
PUGLIA	BARI	UOC Policlinico	Prof.ssa M. Chironna
	LECCE	Laboratorio di igiene del Di.S.Te.B.A. Università del Salento	Dott.ssa Antonella Dedonno
CALABRIA	COSENZA	AO "Annunziata" COSENZA	Dr.ssa C. Giraldi
SARDEGNA	SASSARI	UNIVERSITA'	Prof.ssa A. Dolei
SICILIA	PALERMO	UNIVERSITA'	Dr. F. Vitale

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE,
PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE- MIPI**

PER LA DIAGNOSTICA VIROLOGICA

CENTRO NAZIONALE INFLUENZA

DR.SSA ISABELLA DONATELLI tel 06 4990 3257

DR.SSA SIMONA PUZELLI tel 06 4990 3243

REPARTO EPIDEMIOLOGIA

DR. GIOVANNI REZZA tel 06 4990 6125 06 4990 6124

SEGRETERIA - CONTACT POINTS PER SPEDIZIONI E INFORMAZIONI

SIG.RA ANGELA GUDERZO tel 06 4990 3219

SIG.RA TIZIANA CRISSETTI tel 06 4990 3243

La diagnostica dei casi sospetti viene svolta nell'ambito del sistema di sorveglianza Influnet, che riguarda sia i virus influenzali stagionali che quelle potenzialmente pandemici (passaggio all'uomo di virus animali). Questo sistema è coordinate dal Centro Nazionale di riferimento per l' OMS (NIC), presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell' Istituto Superiore di Sanità. Il NIC, insieme al Ministero della Salute, è la struttura istituzionale di riferimento per le Organizzazioni internazionali (OMS, ECDC e CDC) ed è coadiuvato a livello nazionale da una rete di 28 laboratori periferici. La diagnosi dei casi sospetti prevede una prima analisi del campione clinico da parte di laboratorio periferico e una successiva conferma diagnostica da parte dell' ISS.

Il 1 giugno è stata emanata una Circolare indirizzata agli operatori sanitari che aggiorna le precedenti del 28 aprile, 2 maggio e 20 maggio, sul rafforzamento delle attività di sorveglianza e raccolta dati sui casi confermati di influenza da nuovo virus A(H1N1). La Circolare contiene in allegato due schede per l'indagine epidemiologica dei casi

confermati di nuova influenza A(H1N1) utili a delineare il quadro epidemiologico e a definire i parametri di diffusione della malattia sia nella fase attuale che per il monitoraggio durante la prossima stagione influenzale. Tali schede non sostituiscono quella di segnalazione di caso contenuta nella Circolare del 20 maggio 2009 (Allegato 2).

Allegato 2 - Pag.1



*Ministero del Lavoro, della Salute
e delle Politiche Sociali*

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
SETTORE SALUTE
UFFICIO V - MALATTIE INFETTIVE E PROFILASSI INTERNAZIONALE

Prot.

TELEFAX

A \

ASSESSORATI ALLA SANITA' REGIONI
STATUTO ORDINARIO E SPECIALE
LORO SEDI

ASSESSORATI ALLA SANITA' PROVINCE
AUTONOME TRENTO E BOLZANO
LORO SEDI

E p.c.
UFFICI DI SANITA' MARITTIMA, AEREA E DI
FRONTIERA
LORO SEDI

ALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
ROMA

Roma,

Ministero della Salute

0025263-P-01/06/2009

DGPREV I.4.c.a.9/2009/14



OGGETTO: Rafforzamento delle attività di sorveglianza e raccolta dati su casi confermati da nuovo virus del tipo A/H1N1.

Facendo seguito alle note del 28 aprile, del 2 maggio e del 20 maggio 2009, di pari oggetto si comunica quanto segue.

Nell'attuale fase di diffusione dell'influenza da nuovo virus A/H1N1 è cruciale rafforzare e mantenere attivi i sistemi di sorveglianza dell'influenza, esistenti al livello nazionale ed internazionale, e provvedere ad individuare sistemi in grado di raccogliere informazioni utili per delineare il quadro epidemiologico e definire i parametri di diffusione della malattia sia nella fase attuale che per il monitoraggio durante la prossima stagione influenzale. Va sottolineato che quanto previsto in questa comunicazione si aggiunge al flusso previsto dalla Circolare del 20 maggio 2009 e non sostituisce la scheda di segnalazione di caso già prevista.

Allegato 2 - Pag.2

Indagine Epidemiologica dei casi confermati di influenza da nuovo virus A/H1N1

Al fine di acquisire informazioni essenziali alla comprensione dell'epidemiologia delle infezioni nel nostro Paese e disporre di dati per la stima di parametri epidemiologici dettagliati e biologici della diffusione del virus A/H1N1 si richiede, per i soli casi confermati di infezione, la raccolta di dati aggiuntivi.

Al riguardo, si sottolinea la necessità di disporre in tempi rapidi dei dati necessari.

I dati devono essere disponibili entro 12 ore dalla conferma e, quindi, è necessario avviare la raccolta egli stessi, mediante compilazione della scheda cartacea (vedi ALLEGATO 1) allegata fin dall'identificazione di soggetti rispondenti alla definizione di "caso probabile".

L'indagine epidemiologica sui casi confermati di influenza da nuovo virus A/H1N1 è a cura della ASL di competenza, e prevede la raccolta di specifiche informazioni (anche con successivi aggiornamenti almeno a distanza di 15 giorni fino al completamento delle indagini) sulle:

- caratteristiche cliniche della patologia ed esito della malattia,
- possibili esposizioni di contagio,
- occasioni di ulteriore trasmissione,
- dati dettagliati sui contatti.

A proposito dei dati anagrafici e dei recapiti di casi e contatti, si precisa che questi saranno raccolti e registrati come tali per la ASL competente, mentre Ministero ed ISS non avranno accesso né ai dati anagrafici dei casi e dei contatti né alle informazioni necessarie per contattarli (per esempio, numero di telefono), inseriti nel sistema.

I dati devono essere inviati all'Istituto Superiore di Sanità – Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, che effettua tale rilevazione su mandato del Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali, in accordo con quanto previsto a livello internazionale, per mezzo di scheda informatizzata (vedi ALLEGATO 1) **entro 12 ore dalla conferma del caso**. Il sito sul quale sarà possibile inserire ed aggiornare (per il follow-up del caso e per valutare l'insorgere di eventuali complicanze) i dati del singolo caso è <https://www.iss.it/site/fluffl00/login.aspx>. Nel caso in cui non sia fattibile l'inserimento dei dati via web le schede devono essere inviate via fax al Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive del CNESPS in ISS 06-44.23.24.44.

La richiesta dello username e password protetta per la compilazione della scheda via web saranno fornite alla prima richiesta collegandosi al sito <https://www.iss.it/site/fluffl00/login.aspx>.

Per quanto concerne la raccolta dei dati, nel profilo di accesso dei vari livelli ognuno potrà vedere solo i propri dati. Per i profili di accesso Ministero ed ISS, questi non avranno accesso ai né ai dati anagrafici dei casi e dei contatti né alle informazioni necessarie per contattarli (per esempio, numero di telefono), inseriti nel sistema.

Le informazioni saranno rese disponibili al Ministero del Lavoro, Salute e Politiche sociali anche per ottemperare alla tempestiva trasmissione dal Ministero all'OMS secondo le richieste delle Regolamento Sanitario Internazionale 2005.

Tale sistema rimarrà in vigore fino all'accumulo di dati sufficiente a descrivere le infezioni osservate. Al momento attuale c'è consenso internazionale per la raccolta di dati su un campione di almeno 200 casi confermati.

Sistemi informativi rapidi per il monitoraggio durante la prossima stagione influenzale

Per monitorare la situazione epidemiologica in Italia nella prossima stagione influenzale appare utile potenziare strumenti già esistenti che possano essere usati nell'immediato o durante la prossima stagione influenzale. Questo per garantire dati tempestivi e quanto più rappresentativi possibili del territorio nazionale, senza ulteriore aggravio di tempo e risorse. Per questo motivo appare utile valutare la disponibilità sul territorio di sistemi informativi rapidi per la rilevazione:

- degli accessi ai Pronto Soccorso (per settimana, cause e fasce di età),
- dei ricoveri ospedalieri (per settimana, cause e fasce di età),
- della mortalità (per settimana, polmonite ed influenza e/o tutte le cause e fasce di età).

Infatti, anche se questi dati non sono disponibili su tutto il territorio nazionale, alcune aree potrebbero fungere da sentinella e fornire indicazione a regioni che decidano di organizzare sistemi simili di monitoraggio per la prossima stagione influenzale.

La disponibilità di tali sistemi deve essere segnalata al CNESPS, dell'ISS all'indirizzo e-mail: outbreak@iss.it, per successiva valutazione della raccolta dei dati disponibili.

AC

Il Direttore dell'Ufficio V

Dr.ssa Maria Grazia Pompa



Allegato 2 - Pag.4



Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza
e Promozione della Salute



Ministero del Lavoro, della Salute
e delle Politiche Sociali

SCHEDA PER L'INDAGINE EPIDEMIOLOGICA DEI CASI CONFERMATI DI NUOVA INFLUENZA A/H1N1
[COMPILARE IN STAMPATELLO IN MODO LEGGIBILE]

Dettagli di chi compila la scheda

Data segnalazione |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
 Regione _____ N.ro Protocollo Regione/ASL _____

Servizio Servizi regionali (Agenzia Regionale/ Osservatorio Epidemiologico Regionale)
 ASL

Se ASL, specificare denominazione _____
 Se altro _____

Dati compilatore
 Nome _____ Cognome _____
 telefono fisso _____ telefono cellulare _____
 e-mail _____

Dettaglio anagrafica paziente

Le informazioni sul paziente vengono da: paziente stesso
 altro

se altro, specificare: _____
 telefono fisso _____ telefono cellulare _____

Iniziale NOME _____ Iniziale COGNOME _____
 Sesso M F Data di nascita |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
 se data nascita non disponibile, specificare età _____
 se disponibile, Codice Fiscale _____

Se femmina <50 aa di età, è in stato di gravidanza? sì no non noto
 se sì, mese di gestazione |_| se no, passare alla domanda successiva

Indirizzo attuale domicilio (ultimi 10 gg) _____
 CAP |_|_|_|_| Città _____ Paese _____

il paziente è un operatore sanitario? sì no non noto
 se sì, lavora a diretto contatto con i pazienti? sì no non noto
 (inclusi medici, infermieri, studenti di medicina, volontari, operatori tecnici ausiliari, addetti alle pulizie, altro)
 se no, specificare professione _____

1

Condizioni preesistenti del paziente

Ha fatto il vaccino antinfluenzale nel 2008? sì no non noto
 Ha fatto il vaccino antinfluenzale nel 2009? sì no non noto
 Ha fatto il vaccino anti-pneumococcico? sì no non noto
 se sì, specificare l'anno _____

Ha fatto profilassi con antivirali prima dell'insorgenza dei sintomi? sì no non noto
 se sì: Oseltamivir, specificare data inizio profilassi |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| durata in gg |_|
 Zanamivir, specificare data inizio profilassi |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| durata in gg |_|
 sono stati notati eventi avversi? sì no non noto

Ha fatto terapia antibiotica? sì no Non noto
 Se sì, specificare quale: amoxicillina amoxicillina+ac. clavulanico cefotaxime
 doxiciclina cefuroxima claritromicina
 levofloxacina moxifloxacina azitromicina

specificare data inizio terapia antibiotica |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| durata in gg |_|

Note [se assunto più di un antibiotico riportare in note il tipo, la data inizio della terapia e la durata in giorni]:

Ha patologie croniche?
 sesiquali? sì no non noto

Tumore	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> non noto
Diabete	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> non noto
Malattie cardiovascolari	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> non noto
Deficit immunitari	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> non noto
Malattie respiratorie	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> non noto
Malattie renali	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> non noto
Malattie metaboliche	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> non noto
altro	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> non noto

se altro, specificare: _____

Allegato 2 - Pag.6

Informazioni cliniche

Data insorgenza primi sintomi / / / / / Data primo contatto con SSN (medico, ospedale, PS) / / / / / Ricovero sì no se sì, dove _____
paziente in isolamento? sì no non notodata ricovero / / / / / il paziente è ancora ricoverato? sì no non noto
se no, data dimissione / / / / / paziente in isolamento domiciliare? sì no non noto
se sì, specificare se in isolamento stessa ASL di notifica
 ASL diversa da quella di notifica
 altra regione, specificare _____

Sintomi del caso	Sì	No	Non noto	Sintomi all'insorgenza*	Sintomi dopo insorgenza*	Se dopo, specificare data	Durata gg*
Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Febbre senza storia di misurazione	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Febbre $\leq 38^{\circ}\text{C}$	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Mal di gola	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Raffreddore (con starnuti)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Tosse (specificare se secca o produttiva)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Difficoltà respiratoria	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Congiuntivite	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Diarrea	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Nausea	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Vomito	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Mal di testa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Astenia	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Convulsioni	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Alterazioni della coscienza	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Dolori muscolari	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Dolori articolari	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Altro (specificare)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				
Note:	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	---				

*Specificare se ogni sintomo si è manifestato alla "data di insorgenza primi sintomi", riportata all'inizio della sezione "informazioni cliniche", o, se successivamente, specificare la data;

* da completare al follow-up a 15 gg, se necessario.

Note _____

Status del paziente al momento della rilevazione:

 guarito sì no se sì, specificare in che data / / / / / presenza di complicanze sì no se sì, eseguire follow up a 15 gg, sulle possibili complicanze insorte nel caso ancora sintomatico sì no se sì, specificare in che data / / / / / deceduto, sì no se sì, specificare in che data / / / / /

[follow up del paziente a 15 gg, sulle possibili complicanze insorte nel caso]:

Se presenza complicanze, specificare:

- Polmonite:
 - Polmonite influenzale primaria si no Non noto
 - Polmonite batterica secondaria si no Non noto
- Insufficienza respiratoria con ventilazione assistita
- Altro: _____

se Polmonite, Rx Torace con segni di polmonite positivo? si no Non noto
Se si, specificare data del primo Rx con segni di polmonite: |_|_|/|_|_|/|_|_|

Allegato 2 - Pag.8

Nome Laboratorio che ha effettuato la diagnosi _____

Esami di laboratorio	Data prelievo	Data 1* campionamento positivo	Laboratorio che ha effettuato analisi	Tipo di materiale
RT-PCR A	__/__/__	__/__/__	periferico regionale nazionale	Tampone nasale <input type="checkbox"/> Tampone faringeo <input type="checkbox"/> altro _____
RT-PCR spec. A/H1N1	__/__/__	__/__/__	periferico regionale nazionale	Tampone nasale <input type="checkbox"/> Tampone faringeo <input type="checkbox"/> altro _____
SIEROCONVERSIONE	__/__/__	__/__/__	periferico regionale nazionale	Siero/Sangue <input type="checkbox"/> altro _____
ISOLAMENTO VIRALE	__/__/__	__/__/__	periferico regionale nazionale	Tampone nasale <input type="checkbox"/> Tampone faringeo <input type="checkbox"/> Sangue <input type="checkbox"/> altro _____
NON NOTO	__/__/__	__/__/__	periferico regionale nazionale	Tampone nasale <input type="checkbox"/> Tampone faringeo <input type="checkbox"/> Sangue <input type="checkbox"/> altro _____

Note: _____

Esposizione del caso confermato nei 10 giorni prima dell'insorgenza sintomi:

Negli ultimi 10 giorni, prima dell'insorgenza dei sintomi, il caso si è recato in un'area dove siano stati confermati casi di influenza da nuovo virus A/H1N1 in Italia o all'estero? sì no non noto

Se sì, specificare dove _____

data del ritorno presso domicilio abituale |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

[se si è recato in più luoghi, specificare]

dove _____

data del ritorno presso domicilio abituale |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

dove _____

data del ritorno presso domicilio abituale |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

dove _____

data del ritorno presso domicilio abituale |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Negli ultimi 10 giorni, prima dell'insorgenza dei sintomi, il caso è stato esposto (contatto stretto / parlato a distanza ravvicinata) ad un caso probabile o confermato di nuova influenza da virus A/H1N1?

sì no non noto

Se sì, specificare dove: _____ data esposizione |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

[se esposto a caso probabile o confermato specificare in più luoghi, specificare]

dove _____

data esposizione |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

dove _____

data esposizione |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

dove _____

data esposizione |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Allegato 2 - Pag.10

Negli ultimi 10 giorni, prima dell'insorgenza di sintomi, ha utilizzato trasporti pubblici?

sì no non noto

Se sì, tipo di mezzo:

treno aereo nave/barca
 metro bus taxi altro

se altro, specificare: _____

data: |_|_|/|_|_|/|_|_| da _____ a _____

durata |_|_|gg

[se ha utilizzato più mezzi, ripetere per i mezzi usati]

Tipo di mezzo:

treno aereo nave/barca
 metro bus taxi

data: |_|_|/|_|_|/|_|_| da _____ a _____

durata |_|_|gg

Presenza sintomi al momento dell'utilizzo? sì no non noto

Tipo di mezzo:

treno aereo nave/barca
 metro bus taxi

data: |_|_|/|_|_|/|_|_| da _____ a _____

durata |_|_|gg

Presenza sintomi al momento dell'utilizzo? sì no non noto

Tipo di mezzo:

treno aereo nave/barca
 metro bus taxi

data: |_|_|/|_|_|/|_|_| da _____ a _____

durata |_|_|gg

Presenza sintomi al momento dell'utilizzo? sì no non noto

Negli ultimi 10 giorni, prima dell'insorgenza dei sintomi, ha frequentato luoghi pubblici affollati?

sì no

Se sì, dove:

cinema teatro stadio altro

data: |_|_|/|_|_|/|_|_| note _____

durata |_|_|gg

[se ha frequentato più luoghi pubblici affollati, ripetere per tutti i luoghi frequentati]

Dove:

cinema teatro stadio altro

data: |_|_|/|_|_|/|_|_| note _____

durata |_|_|gg

Dove:

cinema teatro stadio altro

data: |_|_|/|_|_|/|_|_| note _____

durata |_|_|gg

Dove:

cinema teatro stadio altro

data: |_|_|/|_|_|/|_|_| note _____

durata |_|_|gg

[compilare la parte sottostante per ognuno dei contatti stretti* indicati dal caso]
 * per definizione di contatto stretto vedi Circolare Ministeriale del 20 maggio 2009

Nome _____ Cognome _____
 Sesso M F Data di nascita |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| Et  |_|_|
 Indirizzo domicilio _____
 CAP |_|_|_|_|_| Citta' _____ Paese _____
 Recapito telefonico _____
 E' sottoposto a profilassi? s  no non noto
 Se s , con quali antivirali?
 Oseltamivir
 Zanamivir
 altro

se altro, specificare: _____

Il contatto   diventato un caso: Probabile s  no non noto
 Confermato s  no non noto

Se s , compilare la scheda di sorveglianza epidemiologica di caso

[specificare il/i giorno/i in cui  /sono avvenuto/i il/i contatto/i con il caso confermato nei 10 giorni precedenti e successivi all'insorgenza dei sintomi]

Data	Tipo di contatto*	Se altro [Specificare]	Ha condiviso la stanza con il caso? [S, no, non noto]	Se s�, per quanto tempo? [specificare numero ore, o minuti]	Il caso presentava sintomi? [s�, no]
-10					
-9					
-8					
-7					
-6					
-5					
-4					
-3					
-2					
-1					
0 [insorgenza sintomi]					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

* Domicilio/lavoro/scuola/luogo pubblico/mezzo di trasporto pubblico/operatore sanitario, altro

In data 20 luglio la situazione relativa alla nuova influenza umana A/H1N1 in Italia vede la conferma di 258 casi (tra cui i venti casi pugliesi).

A livello internazionale i casi confermati sono complessiva-

mente 122.597 e i decessi 748 (tra i Paesi più colpiti il Messico con 125 decessi, l'Argentina con 137 e gli Stati Uniti con 263). I venti casi pugliesi sono tutti soggetti rientrati da viaggi nel continente Americano e dall'Inghilterra.

Allegato 2 - Pag.12

[compilare la parte sottostante per ognuno dei contatti stretti* indicati dal caso]

* per definizione di contatto stretto vedi Circolare Ministeriale del 20 maggio 2009

Nome _____ Cognome _____
 Sesso M F Data di nascita |_|_|/|_|_|/|_|_| Età |_|_|
 Indirizzo domicilio _____
 CAP |_|_|_|_| Città _____ Paese _____
 telefono fisso _____ cellulare _____
 E' sottoposto a profilassi? sì no non r
 Se/ con quali antivirali? Oselt svir
 Zanamivir
 altro

se altro, specificare: _____

Il contatto è diventato un caso: Probabile sì no non noto
 Confermato sì no non noto

Se sì, compilare la scheda di sorveglianza epidemiologica di caso

[specificare il/i giorno/i in cui è/sono avvenuto/i il/i contatto/i con il caso confermato nei 10 giorni precedenti e successivi all'insorgenza dei sintomi]

Data	Tipo di contatto*	Se altro [Specificare]	Ha condiviso la stanza con il caso? [Sì, no, non noto]	Se sì, per quanto tempo? [specificare numero ore, o minuti]	Il caso presentava sintomi? [sì, no]
-10					
-9					
-8					
-7					
-6					
-5					
-4					
-3					
-2					
-1					
0 [insorgenza sintomi]					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

* Domicilio/lavoro/scuola/luogo pubblico/mezzo di trasporto pubblico/operatore sanitario, altro

La stagione influenzale 2008-2009 in Puglia

Anche per la stagione 2008-2009 la sorveglianza epidemiologica dell'influenza in Italia è stata attivata attraverso la rete dei medici sentinella "INFLUNET" attiva dal 1999/2000, coordinata dal Ministero della Salute e concordata con le Regioni. La raccolta e l'elaborazione delle segnalazioni di malattia è effettuata dai Centri di Riferimento Nazionali: Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI), che utilizzano lo stesso protocollo operativo. L'ISS provvede all'elaborazione dei dati a livello nazionale e produce rapporti settimanali.

La sorveglianza epidemiologica si basa sulle rilevazioni settimanali dei casi di Sindrome Simil Influenzale (ILI) da parte di Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta, a partire dall'inizio della 42ª settimana dell'anno in corso fino all'ultima settimana del mese di aprile dell'anno successivo (17ª settimana). Ai medici che partecipano alla sorveglianza è richiesto di identificare e annotare giornalmente su proprio registro cartaceo ogni nuovo caso di sindrome influenzale. Ogni settimana il numero aggregato dei casi osservati da ogni medico (divisi per gruppi di età) viene trasmesso al Centro di Riferimento regionale.

Nella nostra Regione la rete dei medici sentinella si è nel

ASL	N° Medici
Bari	48
BAT	12
Brindisi	14
Foggia	25
Lecce	33
Taranto	24
TOTALE	156

Tabella 1.

N° di medici Sentinella per ASL. Puglia, Stagione 2008/2009

tempo rafforzata passando da 32 medici del 1999/2000 agli attuali 156 distribuiti nelle sei ASL (Tabella 1). All'Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia (O.E.R.) è affidato il compito di coordinare le attività per la sorveglianza epidemiologica dell'influenza.

Sorveglianza epidemiologica

Nel Grafico 1 è riportata la morbosità incidente di ILI e di Malattie Respiratorie Acute febbrili, non influenzali (IRA

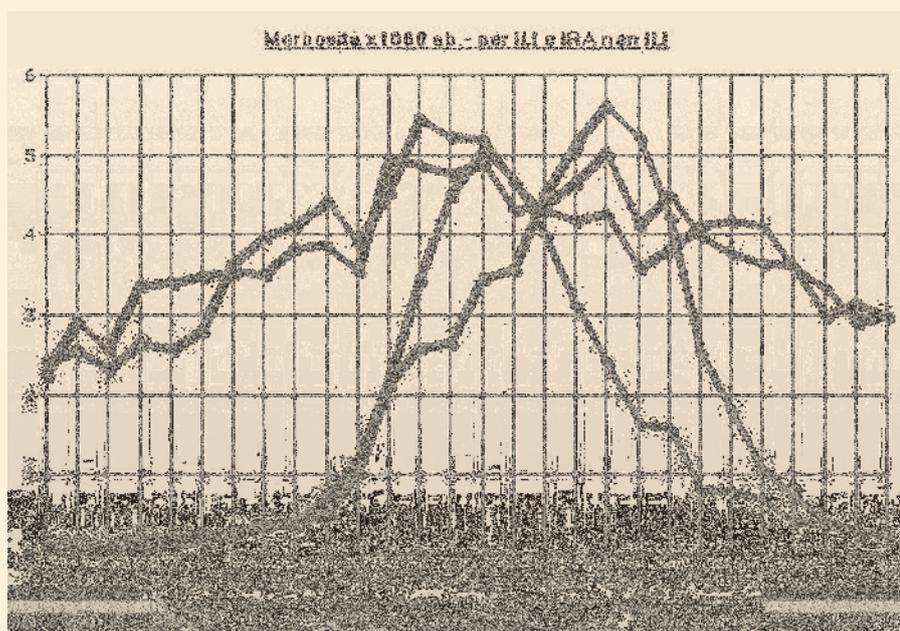


Grafico 1. Regione Puglia, Stagioni influenzali 2007/08 e 2008/09 (Fonte CIRI).

non ILL) nella stagione 2007/2008 e nella stagione 2008/2009, in Puglia. Nella precedente stagione l'epidemia aveva raggiunto il valore più elevato durante l'ottava settimana del 2008 (circa 6 casi per 1000 assistiti). In quest'ultima stagione, invece, l'acme si è registrato durante la quarta settimana del 2009 con un valore di incidenza di poco inferiore allo scorso anno, pari a circa 5 casi per 1000 assistiti.

Nella diciassettesima settimana del 2009 l'incidenza è ritornata al livello di base con un tasso pari a circa 0,30 casi per 1000 abitanti.

Nel Grafico 1 è inoltre riportata la morbosità per ARI per settimana relativa alle stagioni 2007/2008 e 2008/2009.

Nell'ultima stagione l'incidenza è stata leggermente inferiore, circa 12 casi per 1000 abitanti rispetto a quella dell'anno precedente (circa 13 casi per 1000 abitanti) ed ha colpito, soprattutto, la fascia d'età compresa tra 0-14 anni (Grafico 2).

Sorveglianza virologica

Alla sorveglianza epidemiologica si affianca la sorveglianza virologica mirata alla caratterizzazione qualitativa dei diversi ceppi di virus influenzali circolanti. Mediante

questa sorveglianza viene identificata la settimana di inizio della circolazione virale e i tipi di virus identificati. Quest'ultima serie di dati è essenziale per l'aggiornamento della composizione del vaccino annuale e per l'identificazione del virus.

L'attività di monitoraggio virologico viene coordinata dal Centro Nazionale Influenza (NIC) dell'ISS che si avvale della collaborazione di una rete di 15 laboratori regionali che provvedono alla raccolta dei campioni e alla identificazione dei virus.

In Puglia, il coordinamento della Sorveglianza virologica è affidata al Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali dell'Università di Lecce e al Laboratorio di biologia molecolare della U.O.C Igiene (Centro di riferimento regionale per la diagnostica dell'influenza) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Bari.

In quest'ultimo Centro, nel corso della stagione 2008/2009, nell'ambito dell'attività di sorveglianza virologica dell'influenza, sono stati raccolti e analizzati 95 campioni clinici, di cui il 50% è risultato positivo per influenza. La stagione è stata caratterizzata dalla prevalente circolazione di ceppi di tipo A (96%), rispetto ai

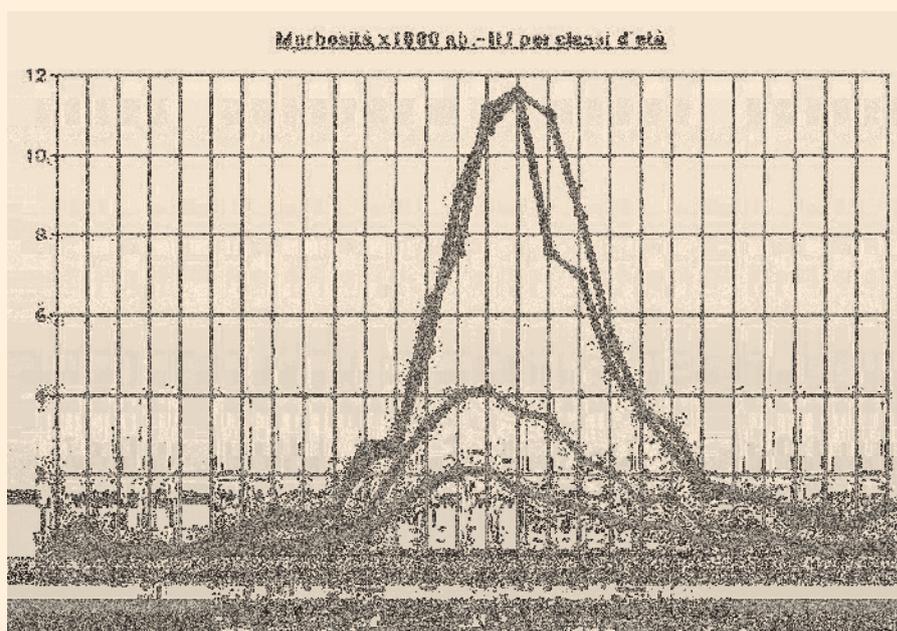


Grafico 2. Puglia, Stagioni influenzali 2007/08 e 2008/09 (Fonte CIRI).

virus di tipo B (4%). La variante circolante è rappresentata dal sottotipo A/H3N2. Le analisi di sequenza eseguite sui ceppi isolati hanno evidenziato una elevata omologia molecolare dei ceppi virali con il ceppo vaccinale A/Brisbane/59/2007.

Copertura vaccinale.

La strategia vaccinale antinfluenzale prevede l'immunizzazione prioritaria delle categorie ad elevato rischio di complicanze, primi fra tutti i soggetti ultrasessantacinquenni.

La rilevazione delle coperture vaccinali viene effettuata utilizzando un modello standard allegato alla circolare ministeriale annuale per il controllo dell'influenza compilato a cura dei SISP.

ASL	STAGIONE	
	2007/2008	2008/2009
FOGGIA	78,0%	84,7%
BAT	55,8%	88,7%
BARI	69,3%	71,8%
TARANTO	64,6%	65,5%
BRINDISI	69,5%	72,9%
LECCE	68,1%	68,9%
TOTALE PUGLIA	68,7%	73,8%

Tabella 2.

Copertura vaccinale antinfluenzale nei soggetti ultrasessantacinquenni. Puglia, stagioni 2007/2008 e 2008/2009

Fascia età	Bari	BAT	Brindisi	Foggia	Lecce	Taranto	Totale
0-4 anni	17,4	36,9	10,7	21,5	16,0	13,2	18,7
5-14 anni	12,9	26,7	9,0	16,1	12,6	7,5	13,8
15-24 anni	5,6	7,0	2,3	3,6	3,9	3,1	4,4
25-64 anni	13,2	14,6	8,6	15,8	10,6	8,9	12,1

Tabella 3.

Copertura vaccinale antinfluenzale per ASL e fascia d'età. Puglia, stagione 2008/2009

Nella stagione 2008/2009 è stato registrato nella nostra Regione un netto miglioramento dei valori di copertura nei soggetti ultrasessantacinquenni rispetto all'anno precedente. La copertura è risultata pari al 73,8%vs il 68,7%, con una variazione compresa tra il 65,5% nella ASL Taranto e l'88,7% nella ASL BAT (Tabella 2).

Le coperture nelle altre fasce di età sono migliorate rispetto alla stagione 2007/2008, ma nel loro complesso restano basse, passando dal 4,4% nella fascia di età 15-24 anni al 18,7 % in quella 0-4 anni. Nella ASL BAT si registrano le coperture maggiori: 7,0% nella fascia di età 15-24 e 36,9 % in quella 0-4 anni; nella ASL Brindisi le coperture più basse: 2,3% nella fascia 15-24 anni e 10,7% nella fascia di età 0-4 anni (Tabella 3).

Anche se a livello regionale non è stato raggiunto l'obiettivo di copertura vaccinale del 75% negli ultrasessantacinquenni previsto dal Piano Nazionale Vaccini, in alcune realtà come le ASL BAT e Foggia questa soglia è stata di gran lunga superata.

Il Piano Pandemico Regionale prevede tra le misure da realizzarsi, nelle more della disponibilità del vaccino pandemico, l'aumento delle coperture vaccinali anti-influenzali non solo nei soggetti ultrasessantacinquenni e nei soggetti affetti da patologie croniche ma anche nei soggetti addetti ai servizi essenziali (operatori sanitari, operatori di pubblica sicurezza, addetti ai servizi di trasporti e comunicazione, al rifornimento dell'acqua e dell'energia elettrica, ecc). Inoltre, è fondamentale la sensibilizzazione dei medici competenti aziendali, inseriti nell'albo regionale, sulla promozione della vaccinazione anti-influenzale nella prossima stagione, anche in ragione degli obblighi previsti dal d.lgs. 81/2008.

Un vivo ringraziamento va ai 156 medici sentinella dell'influenza:

Accarrino A., Accogli V., Alba M., Alvino S., Andrani A., Anelli F., Antonaci M., Antonino M., Aprile E., Balducci O., Balestrazzi M., Bellalbero M., Bianco G., Boffi M., Borsetti R., Bosco G., Brizzi A., Bruzzese R., Bufano G., Caliandro L., Capone R., Caputo S., Capuzzello F., Caracciolo G., Caradonio A., Caricato M., Carnimeo F., Casile C., Castriotta A., Cavone E., Chieppa R., Ciccarelli G., Cimino S., Colamonaco G., Colucci G., Conoscitore P., Cosi A., Costantino R., D'Ambrosio G., D'Angelo A.M., De Bari A., De Benedictis A., De Cristofaro A., De Felice C.D., De Francesco L., De Giorgi D., De Giovanni L., De Mola C., De Robertis Lombardi V., De Sabato N., De Tommasi F., Dell'Edera L., Dell'Orco M.D., Dell'Orco M.L.R., D'Errico G., Di Renzo T., Dibari G., Donvito V.L., D'Urso G.A., Fanelli P., Fanizza B., Fiume D., Frisenna D., Frisotti A., Gadaleta Caldarola G., Gargano M.A., Gerbino F., Germano F., Ghionda F., Gianfredi F., Giannuoli D., Giove F., Greco M., Gualtieri L., Guercia D., Iacovazzo P.M.F., Iannone F., Imbrici A., Infantino A., Inguscio C., Lampugnani F., Legrottaglie F., Leone E., Leone F., Lillo C., Lippolis O., Lisco M.G., Macchia C., Madami L., Malorgio E., Mancino A., Mangione P., Marcellino G., Mariano C., Martello G., Matera F., Mattei G., Mele E., Metrucci A., Migliore N., Minerva S., Mola E., Monopoli D., Mortato L., Natilla V., Natuzzi M., Nicoletti L., Ostilio G., Pavone F., Pazienza F., Pedale R., Piazzolla G., Piazzolla R., Piccininni C., Piva C., Poretti G., Presutto M.R., Puntonio V., Ragnatela G., Ramunni A., Rauzino G., Riso V., Rochira C., Salerno S., Sannella A., Santoro G., Santoro L., Saracino D., Scalera P., Scarano L., Scarlato A.M., Schena N., Schiavone C., Schiraldi G., Serio L., Silvestro M., Spani A., Tagliente M., Tocci L., Tota M.F., Tricarico G., Triggiani M., Trizza R., Trono F., Trotta F., Urago M., Valentino M.F., Valletta D., Vedrucci E., Vernaleone F., Vico A., Vinci P., Zaccaria A., Zamparella M., Zingaro A., Zizzari S.

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

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

Federalismo vaccinale tra autonomia ed equità di accesso: un audit tra gli operatori sanitari in Puglia

OER

Tafari S., Martinelli D., Caputi G., Fortunato F., Germinario C., Prato R.

Introduzione

La riforma del Titolo V della Costituzione nel 2001 ha individuato, tra gli ambiti di legislazione concorrente tra lo Stato e le Regioni, la tutela della salute [5]. La storia recente ha dimostrato come l'enunciato costituzionale si sia tradotto nella pratica in una completa devoluzione alle Regioni dei poteri legislativi e organizzativi in materia sanitaria, inaugurando una stagione di "federalismo sanitario".

Nell'ambito della pratica vaccinale il nuovo assetto istituzionale ha consentito ad ogni Regione di disegnare proprie strategie e propri calendari di immunizzazione, generando un quadro fortemente disomogeneo sul territorio nazionale. Lo stesso Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 non ha previsto né esplicitato i criteri per l'introduzione di nuove vaccinazioni, lasciando autonomia di scelta alle Regioni [1;12].

Tale opportunità ha determinato in Italia un quadro di autentico "federalismo vaccinale" che, se da un lato può trovare giustificazione nelle evidenze epidemiologiche di specifiche realtà regionali, quali gli elevati livelli di endemia dell'epatite A in Puglia registrati fino agli anni 90 [7, 10], dall'altro suscita dubbi sull'equità di godimento del diritto alla salute da parte dei cittadini.

L'attuale Calendario Vaccinale Nazionale prevede l'offerta attiva e gratuita per 9 vaccinazioni: difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, *Haemophilus influenzae b*, morbillo, parotite, rosolia. Per garantire l'aderenza delle 21 Regioni italiane al Calendario Nazionale, l'offerta universale di queste vaccinazioni è stata inserita nei Livelli Essenziali di Assistenza [4]. Altre vaccinazioni, che sono state autorizzate per l'immissione in commercio, sono in vendita in farmacia, ma le singole Regioni possono deciderne l'offerta gratuita o in regime di compartecipazione alla spesa attraverso le Aziende Sanitarie Locali.

Negli ultimi anni la disponibilità di nuovi vaccini o innovativi prodotti combinati ha spinto la sanità pubblica ad una profonda riflessione sugli obiettivi di salute perse-

guibili con la pratica vaccinale, sfociata nell'inserimento di nuove vaccinazioni nei calendari vaccinali regionali.

Da un'indagine sulle politiche regionali realizzata dall'Istituto Superiore di Sanità nel febbraio 2008 è emerso un quadro nazionale abbastanza disomogeneo, soprattutto in relazione a tre vaccinazioni con indicazione per i soggetti di età pediatrica: anti-pneumococco 7-valente, anti-meningococco C e anti-varicella [3].

Il Movimento Italiano Genitori (MOIGE), una Onlus riconosciuta dal governo italiano e presente in 35 province, con oltre 30.000 genitori, ha profondamente contestato l'attuale quadro di disomogeneità dell'offerta vaccinale sul territorio nazionale, considerandolo come violazione del diritto alla salute costituzionalmente garantito. Secondo il MOIGE la *devolution* delle pratiche vaccinali ha avuto in Italia un effetto negativo sui programmi di immunizzazione, diversamente da quanto accaduto in altri Paesi pur caratterizzati da una forte autonomia regionale, come Germania e Svizzera [13]. Anche la Federazione Italiana Medici Pediatri ha criticato fortemente il federalismo vaccinale, ritenendo che le diversità tra regione e regione riguardanti l'offerta, le metodologie di promozione adottate dai pediatri a livello locale e le strategie di informazione rischino di non garantire pari opportunità di accesso alle vaccinazioni ai bambini italiani [9].

L'autonomia regionale in campo sanitario ha tuttavia consentito la realizzazione di singole iniziative di sanità pubblica legate a peculiari quadri epidemiologici locali. In Puglia, per decenni, l'incidenza dell'epatite A si è mantenuta stabilmente su livelli di intermedia/elevata endemicità, a causa di particolari condizioni ambientali e abitudini alimentari della popolazione. L'ultima importante epidemia si è verificata nel biennio 1996/97 con oltre 11.000 casi notificati. Nel 1997 la Regione ha avviato una campagna di vaccinazione estensiva rivolta ai nuovi nati e ai soggetti nel dodicesimo anno di vita. A partire dal 1998 si è registrato un netto calo di incidenza [8].

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'opinione degli operatori dei servizi vaccinali pugliesi sul federalismo vaccinale e sul programma regionale di vaccinazione, che ha previsto, a partire dal 2006, l'offerta attiva e gratuita dei vaccini anti-pneumococco 7-valente, anti-meningococco C, anti-varicella per tutti i nuovi nati [16]. L'opportunità di valutare l'opinione degli operatori vaccinali in proposito è di importanza fondamentale in virtù del fatto che essi detengono il patrimonio culturale e l'esperienza della pratica e della promozione delle vaccinazioni e svolgono un ruolo inderogabile nella corretta, esaustiva e chiara informazione agli utenti sui benefici e rischi delle vaccinazioni, potendone condizionare le scelte [17].

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 in servizio presso l'ambulatorio vaccinale, l'opinione riguardo al federalismo vaccinale e il giudizio di importanza su alcune vaccinazioni per l'infanzia previste dal Piano Regionale Vaccini (anti-pneumococco 7-valente, anti-meningococco C, anti-varicella, anti-epatite A), espresso in una scala da 0 (scarsa importanza) a 7 (molto importante), quest'ultimo riportato come media delle valutazioni attribuite a ciascuna vaccinazione e alle quattro vaccinazioni complessivamente.

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.

Per il confronto tra proporzioni è stato utilizzato il test del chi-quadrato. Per valutare l'associazione tra il giudizio espresso sul federalismo vaccinale e la valutazione formulata sulle vaccinazioni indagate sono state impostate tabelle di contingenza a doppia entrata e sono stati calcolati il valore del Chi quadro, dell'Odds Ratio (OR) e i relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%. Per tutti i test utilizzati è stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$. I questionari sono stati immagazzinati in un archivio informatizzato e i dati analizzati con il *software* statistico Epi-Info 6.00.

Risultati

Hanno risposto al questionario 302 operatori dei servizi vaccinali, il 72,8% (n=220) di sesso femminile e il 27,2% (n=82) di sesso maschile, con età media di 48,9 anni (SD=6,7; range 25-60). Il tasso di risposta è stato del 100%.

Il 33,1% (n=100) degli intervistati ricopriva il ruolo di medico vaccinatore ed il restante 66,9% era rappresentato da personale sanitario non medico, suddiviso tra infermieri (58%; n=175) e assistenti sanitari (8,9%; n=27). La media degli anni in servizio presso gli ambulatori vaccinali è risultata di 13,4 anni (SD=9,0), con un *range* compreso tra 1 e 43 anni; in particolare, il 23,4% degli intervistati risultava in servizio da meno di 5 anni, il 19,4% da un periodo compreso tra 5 e 10 anni, il 39,9% da un periodo compreso tra 11 e 20 anni e il 17,3% da più di 20 anni.

Il 67,4% degli intervistati ritiene il federalismo vaccinale da mantenere, il 20,2% da superare e il 12,4% da superare gradualmente. In particolare, ritiene che il federalismo vada mantenuto il 65% degli operatori sanitari in servizio da meno di 5 anni, il 57,7% di quelli in servizio da 5-10 anni, il 65,1% dei sanitari in servizio da 11-20 anni e il 79,5% degli operatori con più di 20 anni di anzianità lavorativa.

La proporzione degli intervistati che ritiene il federalismo vaccinale da mantenere è più elevata tra gli infermieri e gli assistenti sanitari (74%) rispetto ai medici (54,2%; $p < 0,05$).

L'opinione degli operatori sanitari sulla presenza della vaccinazione anti-pneumococcica 7-valente nel programma regionale di immunizzazione ha ottenuto una valutazione media pari a 6,4, senza differenze tra medici, infermieri e assistenti sanitari. In particolare, il 3% degli operatori ha espresso una valutazione compresa tra 1-3, il 12,7% tra 4-5 e l'84,3% tra 6-7.

L'inserimento della vaccinazione anti-meningococco C è stato valutato mediamente pari a 6,1, anche in questo caso senza differenze significative tra medici e personale delle professioni sanitarie. In particolare, ha espresso un giudizio compreso tra 1-3 il 5,7% degli operatori, tra 4-5 il 21,9% degli operatori e tra 6-7 il 72,4% degli intervistati.

Il giudizio medio espresso dagli operatori sull'importanza della vaccinazione anti-varicella è risultato pari a 6,1.

Score di valutazione	1-3	4-5	6-7	Media
Anti-pneumococcica 7-valente	3,0%	12,7%	84,3%	6,4
Anti-meningococco C	5,7%	21,9%	72,4%	6,1
Anti-varicella	5,1%	18,3%	76,6%	6,1
Anti-epatite A	3,0%	10,4%	86,6%	6,5

Tabella 1.

Distribuzione degli operatori sanitari intervistati, per scala di giudizio espresso su alcune vaccinazioni.

Il 5,1% degli intervistati ha riportato in proposito un giudizio tra 1-3, il 18,3% tra 4-5 e il 76,6% tra 6-7.

La rilevanza della vaccinazione anti-epatite A è stata valutata dagli operatori mediamente pari a 6,5/7; in particolare, il giudizio è risultato compreso tra 1-3 per il 3% degli operatori, tra 4-5 per il 10,4% e tra 6-7 per il restante 86,6% degli intervistati (Tabella 1).

La valutazione media complessiva sulle vaccinazioni indagata è risultata pari a 6,1.

Un giudizio medio complessivo sulle 4 vaccinazioni considerate superiore a 6 è risultato significativamente associato ad un'opinione positiva sull'opportunità di mantenimento del federalismo vaccinale (OR=0,41; IC 95%=0,21-0,81; $\chi^2=7,81$; $p<0,05$).

Discussione e conclusioni

Il quadro che emerge dall'indagine svolta è caratterizzato da due elementi predominanti: la volontà di preservare l'autonomia regionale in materia di programmazione vaccinale e un atteggiamento di grande sostegno ai programmi regionali di immunizzazione. L'ampia condivisione delle strategie regionali da parte degli operatori ha consentito, peraltro, l'introduzione nel Calendario Vaccinale della Regione Puglia dell'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni anti-pneumococco 7-valente, anti-meningococco C e anti-varicella, a partire dal gennaio 2006. A distanza di circa due anni dall'implementazione del nuovo calendario, i dati di copertura vaccinale valutati sulle ultime due coorti di nascita (2004-2005) delineano un quadro incoraggiante, anche se non ancora ottimale. Infatti, sono state stimate coperture di circa il 74% per la vaccinazione anti-pneumococco 7-valente, di circa il 35% per l'anti-meningococco C e di circa il 30% per l'anti-varicella [15]. L'incompleto raggiungimento degli obiettivi fissati dal Piano Regionale Vaccini 2005/2007 è essenzialmente attribuibile alle problematiche organizzative inevitabilmente connesse alle fasi di introduzione di una nuova schedula, attualmente in fase di risoluzione.

Il giudizio decisamente positivo espresso dagli operatori

sanitari sull'attuale programma regionale di vaccinazione spiega, almeno in parte, l'atteggiamento conservativo sul federalismo vaccinale. Un'eventuale perdita dell'autonomia regionale potrebbe essere ritenuta dal personale dei servizi vaccinali responsabile dell'abbandono di pratiche vaccinali da tempo in uso nella Regione, per le quali esiste consolidata evidenza di efficacia, come la vaccinazione anti-epatite A, la cui offerta attiva ha determinato una sostanziale riduzione dei livelli di endemia della malattia in Puglia. Tali esperienze di buona pratica dovrebbero essere adeguatamente valorizzate in un eventuale percorso di superamento del federalismo vaccinale.

Per le malattie infettive in particolare, ancor di più che per altre patologie, è fondamentale mantenere un coordinamento degli interventi tra le singole Regioni, tra i cui obiettivi prioritari va annoverato il consolidamento ed il potenziamento delle attività dei servizi vaccinali, affinché le misure che si sono dimostrate efficaci nel raggiungimento di coperture vaccinali ottimali diventino attività quotidiana di tutti i servizi [2,14].

In questo contesto la regionalizzazione delle competenze in materia di tutela della salute potrebbe tradursi in effettivo vantaggio se la valorizzazione di esperienze di buona pratica e di eccellenza fungesse da supporto per quelle realtà che, per diverse ragioni storico culturali, incontrano maggiori difficoltà nella realizzazione delle strategie di promozione della salute.

E' inoltre essenziale che nelle Regioni in cui vengono implementati specifici programmi vaccinali, legati a peculiari evidenze epidemiologiche o sostenuti da valutazioni di costo-efficacia, vengano garantiti l'adeguato monitoraggio delle coperture vaccinali e una costante sorveglianza delle malattie prevenibili con immunizzazione e delle reazioni avverse a vaccino. I risultati di tali attività di sorveglianza devono essere disponibili per l'analisi e la valutazione da parte della comunità scientifica. Con queste finalità nel 2006 è stato istituito presso lo *European Center for Disease Control* il network *VENICE* (*Vaccine European New Integrated Collaboration Effort*) che cura l'analisi comparativa dei calendari vaccinali

nazionali allo scopo di valutare quale schedula possa essere considerata la migliore possibile per ogni specifico vaccino, l'efficacia degli schemi di co-somministrazione, la frequenza degli eventi avversi, nonché di identificare gli indicatori più appropriati per il monitoraggio dei programmi vaccinali e definire modelli decisionali per l'introduzione di nuove vaccinazioni [6].

Non va trascurato infine come la politica vaccinale comporti sempre implicazioni di carattere etico. Un intervento sanitario riconosciuto in maniera largamente condivisa come importante, dovrebbe essere prontamente disponibile in modo equo per tutti i cittadini, indipendentemente dalle condizioni socioeconomiche e dalle localizzazioni geografiche. Il totale carico della spesa o la compartecipazione alla spesa di alcune vaccinazioni, previsti in taluni piani regionali, può risultare discrimina-

toria per molte famiglie [18].

L'attuale quadro nazionale, caratterizzato da una forte disomogeneità geografica dell'offerta vaccinale, e dunque da differente disponibilità di misure preventive, può ingenerare dubbi sull'efficacia e sulla reale necessità dell'intervento vaccinale, tanto nel pubblico quanto negli operatori [3].

Un contributo importante in questo processo di armonizzazione dei programmi regionali di immunizzazione potrà essere offerto dal Piano Nazionale Vaccinazioni 2008-2010, attualmente in corso di approvazione, che pur ribadendo che la modalità di organizzazione e offerta dei programmi vaccinali sia definita dalle singole Regioni, raccomanda che sia tenuta fede all'omogeneo, equo ed uniforme diritto di ciascun cittadino ad accedere alla prevenzione vaccinale [11].

Bibliografia

1. Associazione Culturale Pediatri. 8 Passi di prevenzione a tutela della salute dei bambini. Roma, 16 settembre 2006. Quaderni acp 2004; 11(1): 2-4
2. Ciofi Degli Atti ML, Rota MC, Bella A, Salmaso S. Do changes in policy affect vaccine coverage levels? Results of a national study to evaluate childhood vaccination coverage and reasons for missed vaccination in Italy. *Vaccine* 2004; 22: 4351-7.
3. D'Ancona F, Alfonsi V, Caporali M, Ranghiasi A, Ciofi Degli Atti M. Pneumococcal conjugate, meningococcal C and varicella vaccination in Italy. *Euro Surveill* 2007 20; 12(2).
4. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001. Livelli Essenziali di Assistenza. GURI n. 33 dell' 8 febbraio 2002 (Suppl. Ord. n. 26).
5. Legge costituzionale n. 3 del 2001. Modifiche al titolo V parte seconda della Costituzione. GURI n. 248 del 24 ottobre 2001.
6. Lopalco PL, Lévy-Bruhl D, Salmaso S, et al. VENICE: Europe's new network for vaccination. *Euro Surveill* 2007; 12(3): pii=3116. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3116>
7. Lopalco PL, Malfait P, Salmaso S, Germinario C, Quarto M, Barbuti S, Cipriani R, Mundo A, Pesole G. A persisting outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy, 1996: epidemiological follow-up. *Euro Surveill*. 1997 Apr;2(4):31-32.
8. Lopalco PL, Prato R, Chironna M, Germinario C, Quarto M. Control of hepatitis A by universal vaccination of adolescents, Puglia, Italy. *Emerg Infect Dis* 2008;14: 526-8.
9. M.C. Il nuovo Calendario Vaccinale FIMP: nei Leal! FIMP Notizie, 2 Ottobre 2008 - Anno I n. 2
10. Malfait P, Lopalco PL, Salmaso S, Germinario C, Salamina G, Quarto M, Barbuti S, Cipriani R, Mundo A, Pesole G. An outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy, 1996. *Euro Surveill*. 1996 May;1(5):33-35.
11. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Proposta di Piano Nazionale Vaccinazioni 2008-2010.
12. Ministero della Salute. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. December 22, 2005. Available from: http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_526_ulteriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf
13. Movimento Italiano Genitori, Comunicato Stampa del 18 settembre 2006, disponibile on-line all'indirizzo <http://www.genitori.it/documento.asp?sotto=36&articolo=2476>.
14. No authors listed. Vaccine-preventable diseases: improving vaccination coverage in children, adolescents, and adults. A report on recommendations from the Task Force on Community Preventive Services. *MMWR Recomm Rep* 1999; 48 (RR-8): 1-15.
15. Prato R, Caputi G, Martinelli D, Fusco AR. Il Bollettino delle malattie infettive. Resoconto trimestrale di notifica delle malattie infettive e trasmissibili. OER Puglia Anno IX numero 2-3 marzo-dicembre 2007.
16. Regione Puglia. Deliberazione Giunta Regionale 30 dicembre 2005, n. 2037. Piano Regionale della Prevenzione 2005-2007. Approvazione del Piano regionale Vaccini triennio 2005-2007. BUR Puglia n. 12 del 24 gennaio 2006.
17. Salmon DA, Moulton LH, Omer SB, et al. Knowledge, attitudes and beliefs of school nurses and personnel and association with nonmedical immunization exemptions. *Pediatrics* 2004; 113: e552-9.
18. Signorelli C, Lagravinese D. Vaccinazioni consigliate e co-payment. Cosa ne pensano le mamme italiane. *Panorama della Sanità* 2007; 16: 26-27.

Epatite A in Puglia:

Primi bilanci e prospettive del programma vaccinale nella provincia di Taranto

Battista T., Pesare A., Cipriani R., Conversano M.

Dipartimento di Prevenzione - Taranto

OER

L'epatite A in Puglia

La Puglia da sempre è stata considerata la "tipica" regione endemica per l'epatite A, come è stato ampiamente documentato da studi di sieroprevalenza sulla popolazione e come si evince dall'andamento epidemiologico della malattia e dal susseguirsi delle ondate epidemiche. Infatti già la prima importante indagine di siero-epidemiologia (1995), condotta sugli adolescenti della città di Bari, evidenziava una prevalenza di infezione per gli anticorpi anti-HAV del 37% nella fascia d'età compresa tra 14 e 18 anni; questo dato è stato successivamente confermato da ulteriori lavori (1995 e 1997) che hanno permesso di rilevare una sieroprevalenza compresa tra l'80% e il 90% a 40 anni.

Negli ultimi 20 anni, da quando cioè è possibile ottenere informazioni epidemiologiche più puntuali sulle epatiti virali grazie all'introduzione (nel 1987) della notifica obbligatoria differenziata, la malattia si è manifestata con un tipico andamento di area a medio-alta endemia (25 casi su 100.000 abitanti dal 1989 al 1995) con picchi epidemici ogni due-quattro anni.

Sono ben noti quelli del 1992 e del 1994 (nel corso dei quali furono notificati rispettivamente circa 2.805 e 1.349 casi) e, soprattutto, del biennio 1996-1997 con oltre 5.000 casi notificati per anno, certamente non accettabili per i riflessi pesanti sotto l'aspetto economico e sociale, oltre che di sanità pubblica.

Durante quest'ultimo episodio sono stati eseguiti due studi caso-controllo: il primo all'inizio dell'epidemia ha dimostrato una associazione significativa con il consumo di frutti di mare, il secondo, realizzato a distanza di circa sei mesi ha invece dimostrato una maggiore importanza del contagio inter-umano.

Il meccanismo di "innesco" dell'epidemia attraverso il consumo di frutti di mare e la diffusione successiva con il contagio inter-umano è stato dimostrato dal fatto che l'epidemia è iniziata dalle città costiere (Bari, Taranto, Brindisi) dove è abituale il consumo di frutti di mare crudi e si è poi diffusa nelle città dell'interno.

Lo straordinario numero di casi ha, tra l'altro, indotto a svolgere uno specifico studio sui costi dell'epidemia in Puglia nel biennio 1996 e 1997 (Ludioni et al,

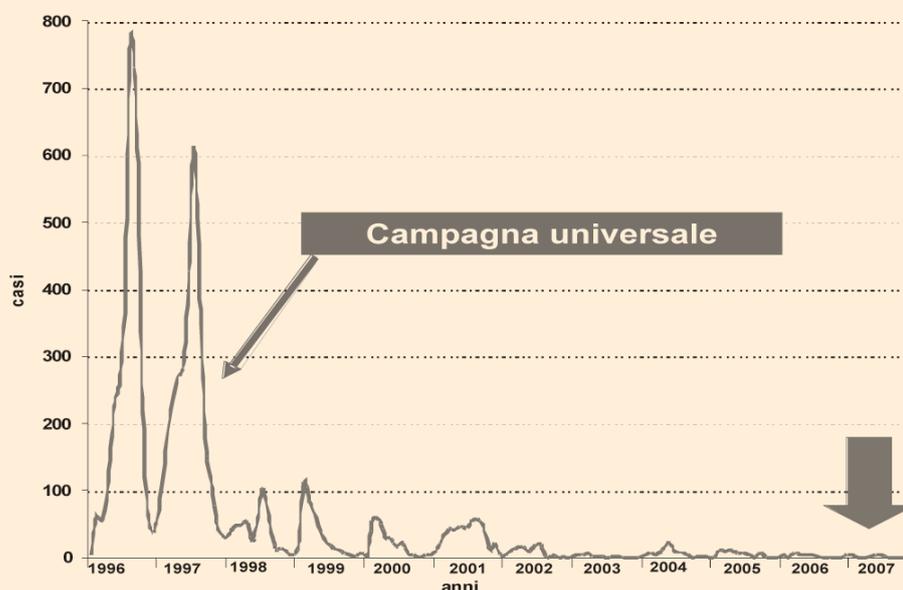


Figura 1.

Andamento dell'epatite A in Puglia dal 1996 al 2007.

PharmacoEconomics 1998) che sono risultati approssimativamente di circa 3500 USD per caso, con un costo totale di circa 40.000.000 USD. A questi costi diretti dovrebbero essere sommati i mancati guadagni che hanno penalizzato l'industria alimentare e quella turistica della regione Puglia, coinvolte negativamente dal grande clamore mediatico che ha avuto l'epidemia. L'epatite A ha rappresentato quindi un serio problema di salute pubblica in Puglia sino alla fine del secolo scorso.

Il programma di vaccinazione

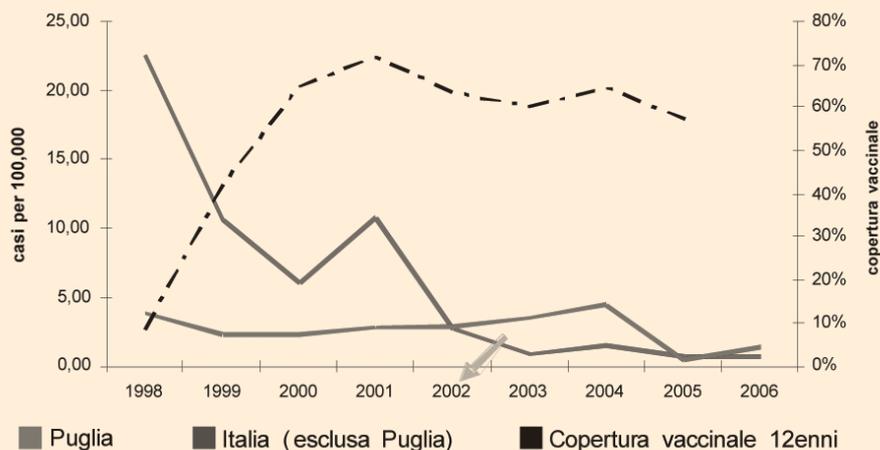
Sulla scorta delle analisi epidemiologiche e farmacoeconomiche e su indicazione della stessa OMS, nel 1997 è stato varato in Puglia un programma vaccinale a due coorti (nuovi nati e dodicenni).

Il programma di vaccinazione regionale si è posto due obiettivi: il primo, attraverso la vaccinazione dei nuovi nati (a 15-18 mesi di vita, in contemporanea con la vaccinazione MPR), è stato quello di bloccare la circolazione del virus fra i bambini che rappresentano il principale *reservoir* dell'infezione; il secondo, con la vaccinazione dei dodicenni (in combinazione, fino al 2004, con la vaccinazione anti-epatite B) quello di ridurre l'impatto della malattia a partire dall'adolescenza, ovvero dall'età in cui cominciano a manifestarsi i casi di maggiore significato clinico.

Finalità della strategia vaccinale vs HAV	
1a finalità:	Interrompere la trasmissione nelle aree con elevata endemia
2a finalità:	Evitare lo "shift" dell'infezione verso l'età più adulta

La campagna vaccinale così organizzata ha comportato, su scala regionale, una progressiva diminuzione dell'incidenza di epatite A (da 22,8 casi/100.000 nel 1998 a 0,7 casi /100.000 nel 2006) (figura 1), facendo registrare il minimo storico di 29 casi notificati nel 2006, che ha collocato la Puglia, in passato sempre prima in Italia per il rapporto casi/popolazione, addirittura al quinto posto, dopo ovviamente la Campania e altre regioni tradizionalmente a bassissima incidenza di epatite A.

Da una analisi condotta nel 2006, la copertura vaccinale regionale non aveva ancora raggiunto gli obiettivi di copertura previsti, risultando mediamente pari al 65% negli adolescenti ed a circa il 20% nei nuovi nati (figura 2). La spiegazione di questa differenza tra le due fasce d'età è sicuramente da riferire al fatto che negli adolescenti è stato possibile raggiungere rapidamente coper-



Lopalco PL et al. *Emerging Infectious Disease* 2008
Control of Hepatitis A by Universal Vaccination of Adolescents, Apulia, Italy

Figura 2.

Notifiche di Epatite A in Puglia dopo l'introduzione della vaccinazione.

ture elevate grazie all'effetto trainante del vaccino combinato A+B. Infatti, a seguito della sospensione della vaccinazione anti-epatite B (dovuta al ricongiungimento della coorte dei nati nel 1991) si è registrata una leggera deflessione della vaccinazione vs HAV.

Uno altro studio realizzato *ad hoc* del 2007, a cui hanno aderito 7 ex ASL pugliesi su 12, ha evidenziato una copertura media del 60,2% negli adolescenti (dato riferito alle sole coorti di nascita 1994-1995) e del 55,7% nei nuovi nati (coorti 2004-2005).

Questi studi hanno posto interessanti interrogativi su alcune questioni. Nonostante non siano state raggiunte coperture ottimali (sin dall'inizio della campagna vaccinale), si è registrato un decremento nell'incidenza dell'epatite A in tutte le fasce d'età, anche quelle non incluse nel programma vaccinale. Inoltre è risultato un aumento dell'età mediana di prima infezione che, rispetto a quanto registrato già prima dell'avvento della vaccinazione (1992), continua a crescere mostrando un trend lineare (figura 3).

Così come è stato osservato in altri Paesi, questo fenomeno può essere spiegato alla luce di una forte *herd immunity*, oltre ad una serie di altri fattori tra cui le azioni di risanamento ambientale e gli interventi di educazione sanitaria rivolti alla popolazione (figura 4).

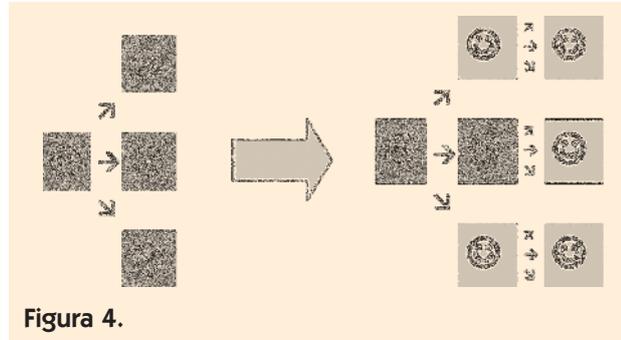


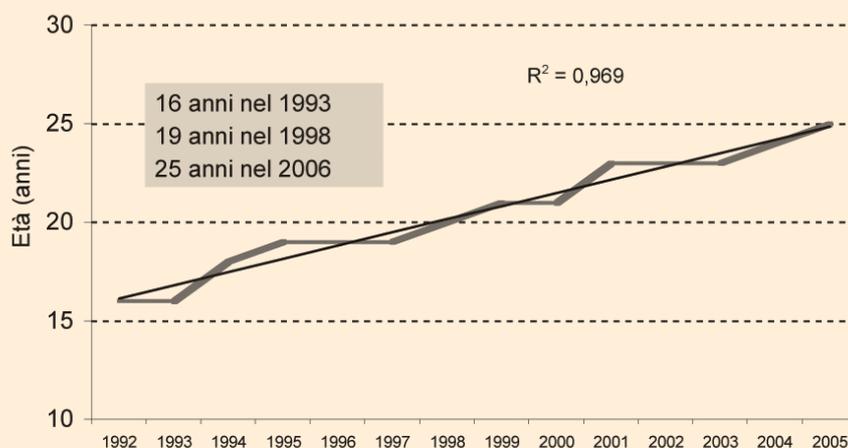
Figura 4.

L'effetto del risanamento ambientale è anche dimostrato dai risultati di due studi condotti in tempi successivi per la ricerca di HAV su campioni di mitili del commercio, depurati e non, di provenienza diversa.

Nel primo, svolto nel periodo 1999-2000, su 290 campioni (in parte di provenienza della città di Taranto) HAV è stato evidenziato, con tecniche molecolari, nel 18,3% dei campioni esaminati. Nel secondo studio dell'anno 2007, in nessuno di 109 campioni raccolti nei mercati della città di Taranto è stato ritrovato HAV.

Confronto tra la copertura vaccinale a Taranto e le notifiche di epatite A a Taranto.

Lo studio dell'andamento dell'epatite A nelle cinque province pugliesi tramite le notifiche (SIMI) dal 1998 al



Impact of hepatitis A vaccination programme in toddlers and adolescents on the incidence of the disease. 1998-2006, Apulia region, Italy. Pastore, 2007

Figura 3.

HAV in Puglia 1992-2005. Età media di infezione.

2006 ha fatto rilevare che nella provincia di Taranto si registrano il minor numero di casi della regione (figura 5). Per meglio comprendere questo risultato si è voluto effettuare una valutazione puntuale dei livelli di copertura vaccinale raggiunti per l'epatite A al fine di verificare l'omogeneità sul territorio delle coperture e dell'offerta vaccinale e di porre eventualmente in essere strategie mirate di recupero. Per rilevare le coperture vaccinali (coorti di nascita 1996-2006) è stato utilizzato il software GIAVA WEB; esse

sono state distinte per comune di residenza, e accorpate per Unità Operative territoriali.

La copertura vaccinale media della provincia di Taranto è risultata del 71% (circa 67% nei 12enni e 81% nei nuovi nati) (figura 6).

La disomogeneità, talora registrata tra le varie UU.OO., dipende in buona parte da situazioni logistico-organizzative di alcuni ambulatori vaccinali, prima tra tutte la difficoltà di operare un regolare *data-entry* per le carenze di hardware e/o connettività alla rete riferite agli anni considerati.

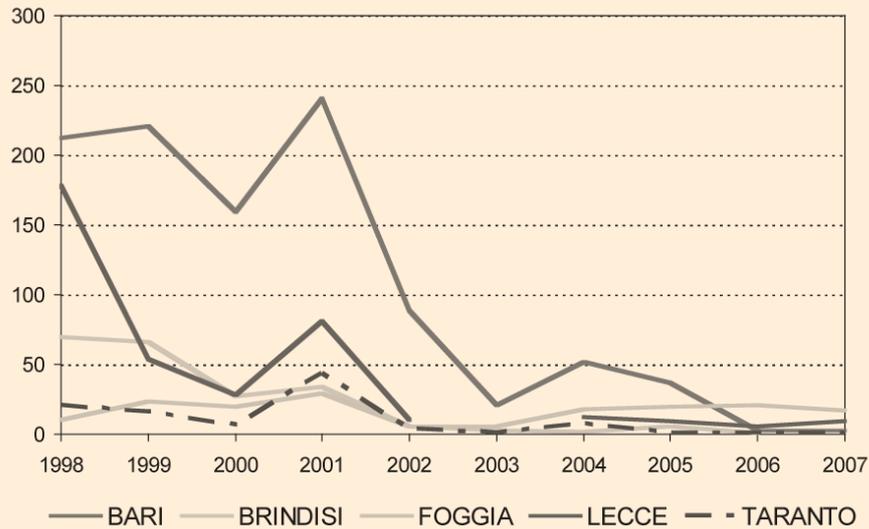


Figura 5.

Puglia. Notifiche di Epatite A per provincia. Periodo 1996-2007.

Fonte: SIMI

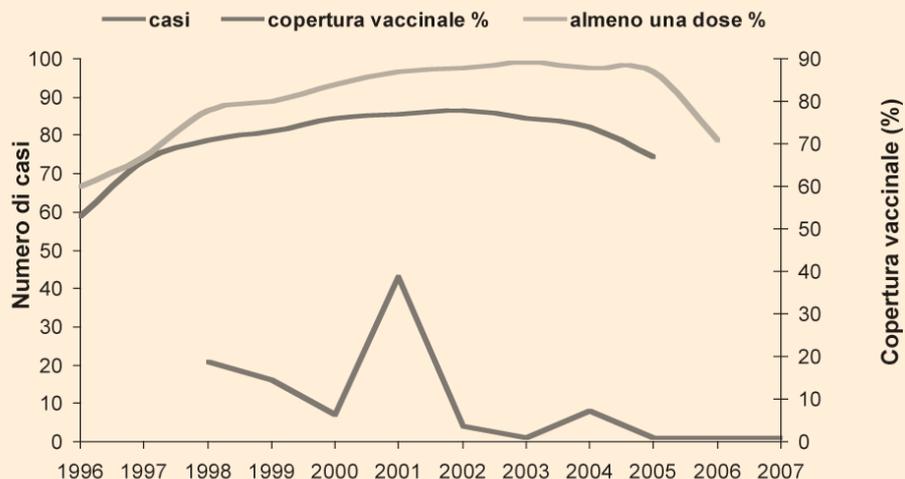


Figura 6.

Puglia. Notifiche di Epatite A per provincia. Periodo 1996-2007.

Fonte: Giava Web Puglia

Applicazione di un modello matematico all'epidemiologia dell'epatite A in Puglia

Per molte malattie prevenibili con i vaccini, i modelli matematici sono strumenti utili alla Sanità Pubblica per la valutazione d'impatto delle differenti strategie vaccinali sull'incidenza della malattia.

Ad esempio, negli Stati Uniti le raccomandazioni per la vaccinazione anti-HAV erano differenti nei diversi Stati. I modelli matematici hanno mostrato che la copertura minima nella vaccinazione di routine a 1 anno per eliminare l'epatite A dagli Stati Uniti è del 44%. Il dato del modello è identico al risultato che si è avuto negli Stati dove si è vaccinato (dal 1995 al 2005). Negli Stati dove non si è vaccinato, il modello prevedeva un incremento fino al 2000/01, invece l'incidenza continua a scendere o per l'*herd immunity* dei paesi dove si è vaccinato o per via della naturale riduzione dell'epatite A oppure solo perché questo fenomeno avverrà in ritardo rispetto a quanto previsto.

In proposito è interessante segnalare un recente studio di Ajelli et al, (Vaccine 2008), i quali hanno applicato all'epidemiologia dell'epatite A in Puglia un complesso modello matematico dinamico, in cui il livello di copertura vaccinale (alla nascita) è funzione del periodo interepidemico (figura 7).

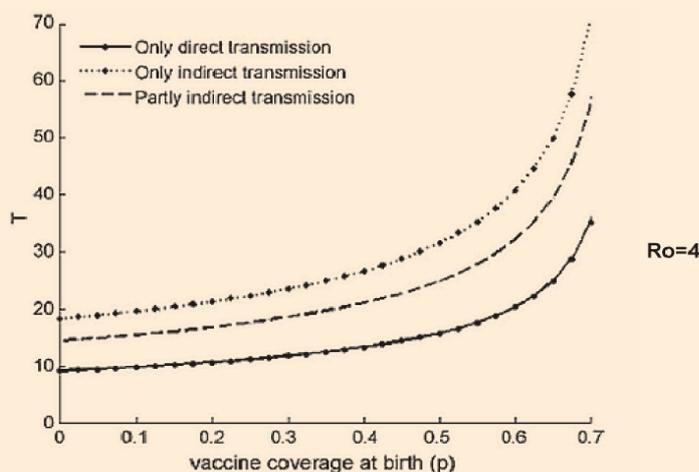
Un altro problema riguarda l'impatto della trasmissione indiretta sul periodo di oscillazione naturale dell'epatite A. Supponendo un $R_0 = 4$ (numero di riproduzione di base) tipico dei Paesi a media endemia per l'epatite A,

con la durata media d'infezione di un mese e la persistenza media del virus nell'ambiente di 3 mesi, il periodo di oscillazione naturale dell'epatite A è di circa 9 anni quando la maggior parte delle infezioni avviene per trasmissione diretta; invece, quando la trasmissione è per metà diretta e per metà indiretta, la Forza d'infezione (FOI) è di circa 13 anni.

In altri termini si può affermare che il tempo che intercorre per l'accumulo dei suscettibili in una popolazione dopo un evento epidemico può essere ritardato in funzione della trasmissione indiretta.

Sulla scorta dei dati ottenuti dalla rilevazione delle coperture vaccinali nella provincia di Taranto si è provveduto a fare una proiezione utilizzando tale modello. È stata considerata sia la trasmissione indiretta dell'infezione (soprattutto attraverso il consumo di frutti di mare contaminati) sia la trasmissione diretta inter-umana e si è dimostrato, grazie al modello matematico applicato, che raggiungendo coperture vaccinali superiori al 60-70% si potrebbero avere periodi inter-epidemici anche superiori ai 50-60 anni (figura 8).

Questo modello suggerisce la possibilità che l'insorgenza di ondate epidemiche inaspettate potrebbe essere la conseguenza di coperture vaccinali nei nuovi nati lontane dagli obiettivi prefissati. Ne consegue che, in presenza di un modello di trasmissione indiretto che porterebbe il valore di $R_0 = 2,5$, sarebbe possibile allungare di molto il periodo inter-epidemico della malattia.



Ajelli et al. Vaccine 2008

Basic mathematical models for the temporal dynamics of HAV in medium-endemicity Italian areas.

Figura 7.

Periodo interepidemico e copertura vaccinale.

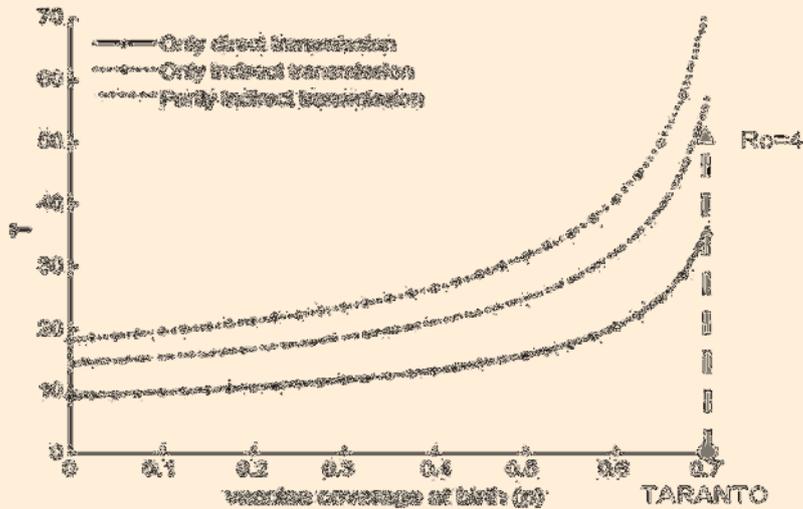


Figura 8.

Periodo interepidemico e copertura vaccinale nella provincia di Taranto.

Conclusioni

Si può concludere che per finalizzare adeguatamente tutti gli sforzi finora sostenuti dalla Regione Puglia occorre “non abbassare la guardia” nei confronti dell’epatite A, anzi vi è la necessità di aumentare il livello di sorveglianza epidemiologica dell’infezione e, soprattutto, di incrementare i livelli di copertura vaccinale, anche magari prevedendo un catch-up fino a 15 anni nelle aree geografiche a copertura più bassa.

Sulla base dei livelli di copertura ottenuti nella provincia di Taranto - pur senza sottovalutare talune realtà in cui sacche di popolazione risultano suscettibili ma considerando anche la probabile sottostima del dato - il Dipartimento di Prevenzione ha previsto oltre al recupero vaccinale (soprattutto nelle UU.OO. a copertura più bassa), un’implementazione dell’anagrafe vaccinale informatizzata e un parallelo incremento del livello di sorveglianza epidemiologica della malattia.

Bibliografia essenziale

1. Germinario C et al. “Prevalenza dell’infezione da HAV in adolescenti della città di Bari” *L’igiene Moderna* (1995);
2. Lopalco P.L., Germinario C., Chironna M., Cipriani R., De Mattia D., Quarto M., Schettini F., Barbuti S. *Epatite A in Puglia: risultato di uno studio di sieroprevalenza* *L’igiene Moderna* (1997): 108, 457-464;
3. Conversano M., Cofano R., Mntemurro M., Pricolo G., *Studio siero-epidemiologico sulla prevalenza di anti-HAV in una popolazione di alimentaristi della provincia di Taranto* *Vaccinazione 2000* (1996): 40, 8-9;
4. Lopalco P.L., Malfait P., Germinario C., Cipriani R., Mundo A., Pesole G., Salmaso S., Quarto M., Barbuti S., *Epatite A in Puglia: descrizione di una epidemia* 37° Congresso Nazionale Siti; Napoli 25-28 Settembre 1996;
5. Malfait P., Lopalco P.L., Salmaso S., Germinario C., Salamina G., Quarto M. *An outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy, 1996* *Euro Surveillance* 1996 1:33-35;
6. Lopalco P.L., Malfait P., Salmaso S., Germinario C., Quarto M., Barbuti S. *A persisting outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy, 1996: epidemiological follow up.* *Euro Surveillance* 1997; 2:31-32;
7. *Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP).* *MMWR Recomm Rep* 1999; 48 (RR-12): 1-37;
8. Chironna M., Germinario C, De Medici D, Fiore A., Di Pasquale S., Quarto M., Barbuti S.; *Detection of hepatitis A virus in mussels from different sources marketed in Puglia region (South Italy)* *International Journal of Food Microbiology* 75 (2002) 11 –18;
9. Lopalco P.L., Malfait P., Menniti-Ippolito F., Prato R., Germinario C., Chironna M. et al. *Determinants of acquiring hepatitis A visus disease in a large italian region in endemic and epidemic periods.* *J Viral Hepatology* 2005; 12:315-321;
10. Wasley A., Samandari T., Bell BP, *Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination.* *JAMA* 2005; 294: 194-201;
11. Dagan R., Leventhal A., Anis E., Slater P., Ashur Y., Shouval D. *Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization in toddlers.* *JAMA* 2005; 294: 202-210;
12. Barbuti S., Lopalco P.L. *L’epatite A in epoca prevaccinale.* *Il giornale della vaccinazione* 2006; 6: 9-11;
13. Pastore R. *Impact of hepatitis a vaccination programme in toddlers and adolescents on the incidence of the disease, 1998-2006, Puglia region, Italy* Abstract book: Has the time come to control hepatitis A globally? Miami 30 nov- 1 dic 2007; p.85;
14. Conversano M., Resultados 10 años después de la introducción de la vacuna en el calendario de Puglia (Italia); Simposio Scientifico aprile 2008,
15. Lopalco P.L., Prato R., Chironna M., Germinario C., Quarto M. *Control of Hepatitis A by Universal Vaccination of Adolescents, Puglia, Italy;* *Emerging Infectious Disease* 2008; vol 14; 3: 526-528;
16. Ajelli M., Iannelli M, Manfredi P, Ciofi degli Atti M. *Basic mathematical models for the temporal dynamics of HAV in medium-endemicity Italian areas;* *Vaccine* 2008; 26: 1697-1707;
17. Barbuti S. *La situazione igienica dei mitili in Puglia, 1987-2007;* *OER Puglia* 2009; 1:9-12.

L'opinione degli operatori dei servizi vaccinali pugliesi sull'obbligo vaccinale

47

I SEZIONE

OER

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

Introduzione

L'obbligo vaccinale fu introdotto per la prima volta all'inizio del 19° secolo in alcuni Stati europei a seguito delle grandi epidemie di vaiolo. Risultò infatti evidente che proteggendo i singoli individui dalla malattia attraverso la somministrazione del vaccino anti-vaioloso era possibile evitare la diffusione delle epidemie ad intere comunità e che per ottenere questo risultato era necessario raggiungere nella popolazione un'adesione massiva alla pratica vaccinale [1].

La prima Nazione a introdurre la gratuità, l'universalità dell'offerta e l'obbligo della vaccinazione anti-vaiolosa fu l'Inghilterra con i *Vaccination Acts* del 1840, 1841 e 1853. La norma sull'obbligo della vaccinazione anti-vaiolosa scatenò una violenta opposizione con la nascita del Movimento Anti-vaccinista Vittoriano, la cui azione riuscì a cambiare profondamente le politiche interventiste di sanità pubblica adottate dall'Inghilterra. Queste correnti di pensiero sostenevano che l'obbligo vaccinale rappresentava un esempio estremo di norma classista e per questo l'antivaccinismo divenne una delle componenti della lotta di classe in Inghilterra [2]. A seguito delle azioni condotte dai movimenti anti-vaccinisti, nel 1898 l'obbligo di vaccinazione anti-vaiolosa fu abolito in Inghilterra.

L'obbligo di sottoporsi ad alcune vaccinazioni sussiste in alcuni Stati, come Francia, Grecia, Portogallo e Belgio; in altre Nazioni, come Regno Unito e Finlandia, le vaccinazioni sono volontarie ma lo Stato garantisce l'adeguata offerta attiva e gratuita, la promozione ed efficaci attività di comunicazione alla popolazione sulle strategie vaccinali. Negli Stati Uniti, in Canada e in Germania le vaccinazioni non sono obbligatorie ma è necessario effettuare alcune per essere ammessi alla frequenza della scuola [3]. In Italia la vaccinazione anti-vaiolosa jenneriana fu resa

obbligatoria, nel primo semestre di vita, dalla legge sanitaria del 22 dicembre 1888, con l'obbligo di ripetere la vaccinazione nel semestre successivo in caso di esito negativo e nell'ottavo anno di vita in occasione dell'ammissione alla scuola [4]. Successivamente, il Testo Unico delle Leggi Sanitarie del 1934 prevede l'obbligo di rivaccinazione disposta dall'autorità sanitaria in caso di pericolo di diffusione del vaiolo [5]. A seguito dell'eradicazione della malattia l'obbligo vaccinale fu sospeso nel 1977 e abolito nel 1981[6].

La legislazione in materia di profilassi vaccinale attualmente vigente in Italia sancisce l'obbligo della somministrazione a tutti i nuovi nati delle vaccinazioni anti-difterite, anti-tetano, anti-poliomielite e anti-epatite virale B [7-10].

Attualmente è in corso un vivace dibattito nella comunità scientifica sia a livello nazionale che internazionale in ordine al superamento dell'obbligo vaccinale, che ha avuto un ruolo determinante nel successo dei programmi vaccinali, i benefici anche se non sono stati universalmente compresi e condivisi[11]. Rossi L et al sostengono che l'obbligatorietà dell'intervento di immunizzazione impedirebbe la creazione di una "coscienza vaccinale" nella popolazione e la piena comprensione dell'importanza di questo strumento nella prevenzione delle malattie infettive [12].

Anche l'*American Academy of Pediatrics* ha recentemente dichiarato che "il rifiuto informato delle vaccinazioni va rispettato in tutti i casi a meno che non ponga il bambino in una situazione di elevato rischio, legato, per esempio, all'occorrenza di epidemie. Solo in quei casi le agenzie internazionali possono intervenire prescindendo dal giudizio e dall'autorizzazione dei genitori" [13].

Nel 2007 la Regione Veneto, con legge regionale 7/2007,

Malattie infettive e vaccinazioni

ha avviato una sperimentazione volta a valutare la possibilità di abolire l'obbligo vaccinale. Tale scelta ha trovato fondamento nelle particolari condizioni del sistema sanitario di questa Regione: coperture per le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate stabilmente superiori al 90% negli ultimi 10 anni; presenza capillare sul territorio regionale di un'anagrafe vaccinale informatizzata; omogenea distribuzione sul territorio di ambulatori vaccinali e loro facile accessibilità. La realizzazione di questa fase sperimentale di sospensione dell'obbligo vaccinale è monitorata da un board di esperti del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità [14].

Il modello in sperimentazione nella Regione Veneto è considerato da molti operatori del settore della prevenzione non applicabile all'intera realtà italiana ed europea. Se, infatti, in alcune Regioni le coperture per le vaccinazioni previste dal ciclo primario di immunizzazione appaiono sufficientemente elevate da indicare una buona diffusione della cultura vaccinale nella popolazione, altrove l'abolizione dell'obbligo potrebbe comportare dei rischi. La non obbligatorietà infatti potrebbe essere erroneamente interpretata come una scarsa utilità delle vaccinazioni [15], non solo da parte della popolazione ma anche degli operatori dei servizi vaccinali, che svolgono un ruolo inderogabile nella corretta, esauriva e chiara informazione agli utenti sui benefici e rischi delle vaccinazioni. Infatti, l'arruolamento nei servizi vaccinali di personale che non ha seguito un training formativo specifico sui programmi vaccinali rappresenta uno dei principali determinanti di giudizi errati sulle vaccinazioni da parte dei genitori [16].

La recente esperienza condotta in Italia con il Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita dimostra come, attraverso l'azione combinata di tutti gli attori del sistema "vaccinazioni", sulla scorta di un programma condiviso e ben pianificato, possono essere raggiunte coperture ottimali anche in assenza di obbligo di legge. Il modello organizzativo del piano morbillo, pertanto, dovrebbe costituire un modello guida per ogni attività vaccinale di routine [17].

Allo stato attuale, nella regione Puglia non è ancora stato avviato un dibattito formale tra le istituzioni, la comunità scientifica e gli operatori dei Servizi Vaccinali che detengono il patrimonio culturale e l'esperienza della pratica e della promozione delle vaccinazioni.

Gli autori di questo lavoro hanno ritenuto pertanto fondamentale avviare un'indagine preliminare con l'obiettivo di valutare l'opinione e l'attitudine degli operatori dei Servizi Vaccinali della Regione in ordine all'obbligo vaccinale e ad un suo possibile superamento.

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 in servizio presso l'ambulatorio vaccinale, l'opinione riguardo all'obbligo vaccinale, l'attitudine alla chiamata attiva e al sollecito di chi non si presenta alla vaccinazione, la condotta dell'operatore di fronte al rifiuto della vaccinazione dei propri figli da parte dei genitori e l'opinione degli operatori sull'importanza dell'informatizzazione delle anagrafi vaccinali.

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 archivio informatizzato e analizzati con il software statistico Epi-Info 6.00.

Risultati

Hanno risposto al questionario 302 operatori dei servizi vaccinali, il 72,8% (n=220) di sesso femminile e il 27,2% (n=82) di sesso maschile, con età media di 48,9 anni (range 25-60).

Il 33,1% (n=100) degli intervistati ricopriva il ruolo di medico vaccinatore ed il restante 66,9% era rappresentato da personale sanitario non medico, suddiviso tra infermieri (58%; n=175) e assistenti sanitari (8,9%; n=27). La media degli anni in servizio presso gli ambulatori vaccinali è risultata di 13,4 anni, con un range compreso tra 1 e 43 anni; in particolare, il 23,4% degli intervistati risultava in servizio da meno di 5 anni, il 19,4% da un periodo compreso tra 5 e 10 anni, il 39,9% da un periodo compreso tra 11 e 20 anni e il 17,3% da più di 20 anni. Il 4,4% degli operatori intervistati riteneva l'obbligo vaccinale da superare, il 21,2% da superare gradualmente e il 74,4% da mantenere. In particolare, riteneva opportu-

no il superamento dell'obbligo vaccinale il 7,1% dei medici e il 3,1% degli operatori sanitari non medici, mentre ne auspicava un superamento graduale il 25,5% dei medici e il 18,4% degli operatori non medici. Il 67,4% dei medici vaccinatori e il 78,5% degli altri operatori giudica invece necessario il mantenimento delle leggi riguardanti l'obbligo di vaccinazione.

L'attività di chiamata attiva alla vaccinazione risulta svolta dal 66,6% degli operatori attraverso l'invio di cartoline che riportano unicamente la menzione dell'obbligo di sottoporre i bambini a vaccinazione, l'ubicazione e l'orario di apertura degli ambulatori vaccinali; il 26,8% degli operatori hanno invece riferito di predisporre delle lettere di invito in cui viene spiegata l'importanza della vaccinazione per il bambino e la comunità; il 4,3% degli operatori convoca i genitori attraverso i pediatri di libera scelta e il 2,3% non svolge attività di chiamata attiva. In particolare, la chiamata attiva viene svolta attraverso l'invio di cartoline dal 64,6% dei medici vaccinatori e dal 67,3% del personale sanitario non medico dei servizi vaccinali; curano l'invio di lettere d'invito motivate il 27,3% dei medici e il 26,5% dei non medici; svolgono la chiamata alla vaccinazione con il supporto del pediatra di libera scelta il 6,1% dei medici e il 3,6% degli operatori sanitari non medici; non effettuano chiamata attiva alla vaccinazione il 2% dei medici e il 2,6% degli operatori delle professioni sanitarie di assistenza.

Il 16,2% degli intervistati ha dichiarato di non effettuare correntemente il riscontro dei soggetti che non si presentano alla vaccinazione al fine di provvedere ai solleciti; tale percentuale risulta lievemente più elevata tra i medici (17,2%) rispetto ai non medici (15,6%).

A seguito della constatazione della mancata presentazione di un bambino alla chiamata per le vaccinazioni, il 16,6% degli intervistati ha dichiarato di procedere all'effettuazione di un unico sollecito e desistere in caso di mancata risposta ad esso e il 68,2% ha riferito di procedere a più solleciti consecutivi. In particolare, tra i medici vaccinatori, il 19,2% ha dichiarato di procedere, in caso di mancata risposta all'invito alla vaccinazione, ad un unico sollecito e il 66,7% a più solleciti; tra gli operatori sanitari non medici invece il 14,6% provvede ad un unico sollecito e il 74,9% a più solleciti.

Il 38,7% degli intervistati, in caso di mancata risposta all'invito alla vaccinazione, provvede a contattare il

pediatra di libera scelta del bambino; tale proporzione è lievemente più elevata tra i medici (42,4%) rispetto ai non medici (37,7%).

In caso di inadempienza all'invito e ai solleciti all'effettuazione delle vaccinazioni obbligatorie, il 19,2% degli operatori intervistati invia segnalazione al sindaco del Comune di residenza del bambino; la proporzione di coloro che provvedono a tale adempimento, previsto dalla legge, è maggiore tra i medici (25,2%) rispetto ai non medici (15,6%).

Ritiene che il rifiuto della vaccinazione rappresenti un diritto del genitore, rispetto al quale non proporre alcuna iniziativa cogente, il 2,3% degli intervistati e in particolare il 2% dei medici e il 2,5% degli operatori non medici.

Il 69,8% degli operatori ritiene necessario completare nel più breve tempo possibile il processo di informatizzazione capillare delle anagrafi vaccinali, il 27,8% ritiene che l'informatizzazione debba essere completata gradualmente, mentre il 2,4% esprime perplessità sull'opportunità di informatizzare le anagrafi vaccinali. In dettaglio, tra i medici il 66,7% giudica opportuno un completamento rapido dell'informatizzazione delle anagrafi vaccinali, il 32,3% un completamento graduale e l'1% invece esprime perplessità sull'opportunità dell'introduzione delle anagrafi vaccinali. Tra gli operatori non medici, invece, il 71,4% indica come necessario l'immediato completamento dell'informatizzazione delle anagrafi, il 25,5% auspica un completamento graduale e il 3,1% riporta dubbi sulla opportunità di tale processo.

Discussione e conclusioni

Dall'indagine condotta emerge un quadro di sostanziale insicurezza degli operatori vaccinali pugliesi riguardo alla opportunità di superamento dell'obbligo vaccinale. Oltre il 70% degli operatori, infatti, ritiene l'obbligo vaccinale necessario e pertanto da mantenere; tale proporzione è lievemente più elevata negli operatori non medici rispetto ai medici ma rivela comunque un'opinione preponderante e diffusa in tutte le categorie di operatori sanitari operanti nei servizi vaccinali.

La necessità di mantenere l'obbligo è coerente con le attitudini e le performances attinenti alle proprie funzioni riferite dai professionisti dei servizi: la maggior parte di essi, infatti, utilizza per la chiamata attiva alla vaccina-

zione delle cartoline-invito che riportano espressioni sintetiche quali *“in base alle norme vigenti la S.V. è invitata a presentarsi presso il Servizio Vaccinale di questo Comune per l'esecuzione delle vaccinazioni obbligatorie”* insieme alle indicazioni degli orari di apertura dell'ambulatorio e spesso chiosate da espressioni come *“ogni inadempienza sarà segnalata all'autorità competente”*. È ancora relativamente esiguo il numero di operatori che utilizza lettere d'invito motivate, che descrivano, seppur sinteticamente, i vantaggi delle vaccinazioni in termini di guadagno di salute per il singolo e per la comunità e che pertanto rappresenterebbero uno strumento più idoneo al fine di favorire l'adesione consapevole, così come è relativamente bassa la percentuale di operatori che svolgono la chiamata attiva attraverso i pediatri di libera scelta, modalità utilizzata unicamente in alcuni piccoli centri abitati. Piuttosto preoccupante risulta l'esistenza di una proporzione, pur contenuta, di operatori che dichiarano di non effettuare chiamata attiva alla vaccinazione.

Un proporzione importante di operatori (più del 30%) non svolge attività di sollecito o si limita all'invio di un'unica cartolina di richiamo, mentre quasi il 70% degli operatori ha dichiarato di inviare diversi solleciti a seguito del riscontro della mancata presentazione di un bambino alla vaccinazione. Il 38,7% degli operatori ha dichiarato di contattare, in caso di mancata risposta all'invito, il pediatra di libera scelta, che svolge un ruolo insostituibile nell'orientare le corrette scelte di salute dei genitori; tale proporzione è da giudicarsi tuttavia ancora insufficiente, in quanto il contatto del pediatra di libera scelta dovrebbe rappresentare l'ipotesi di lavoro *gold standard* in caso di mancata presentazione alla vaccinazione o di rifiuto della vaccinazione stessa e la sinergia tra la sanità pubblica e gli operatori dell'assistenza sanitaria di base in tema di vaccinazioni dovrebbe rappresentare la strategia fondamentale dell'attività delle strutture vaccinali [18].

Risulta ancora presente in una percentuale significativa di operatori (quasi il 20%) la pratica dell'invio della segnalazione di inadempienza all'obbligo vaccinale al Sindaco del Comune di residenza che in qualità di autorità sanitaria locale dovrebbe applicare le sanzioni amministrative previste dalla legge, consistenti in una piccola ammenda pecuniaria e nell'invio di una comu-

nicazione al Tribunale dei minori competente.

Pochissimi operatori hanno riferito di ritenere il rifiuto della vaccinazione un diritto del genitore.

La lettura globale delle performances e delle attitudini degli operatori denuncia una visione molto “burocratica” delle attività della sanità pubblica, tra le quali si inseriscono le vaccinazioni: questa visione si riflette nelle modalità di invito, nell'insufficiente sinergia con i pediatri e nell'attitudine ancora in uso dell'applicazione di sanzioni amministrative da ritenersi ormai inefficaci e obsolete. Infatti, nella legislazione italiana in materia di sanità pubblica si sono stratificate nel tempo norme che impongono l'adozione di misure rivolte alla prevenzione di malattie o alla tutela della salute, basate su idee dominanti nella comunità scientifica di epoche antecedenti, per lo più del dopoguerra, ma attualmente non più ritenute valide dall'*Evidence Based Prevention*, oppure basate sulla necessità di difesa da pericoli per la salute non più attuali. Nella pratica queste norme generano attività rituali percepite dai cittadini come un inutile aggravio burocratico. D'altra parte queste attività costituiscono uno spreco di risorse per la comunità e per il servizio sanitario, generando una perdita di credibilità per le strutture di Sanità Pubblica.

La sanità pubblica si trova pertanto ad affrontare due tipologie di problemi nella prospettiva dell'abolizione dell'obbligo vaccinale: da un lato smentire l'anomalo sillogismo per cui l'imposizione coatta di alcune procedure, come le vaccinazioni, coincide con la loro maggiore importanza, dall'altro non consentire che le vaccinazioni vengano assimilate, nella percezione dei propri operatori prima che dell'utenza, al corpus di procedure di tutela e difesa della salute, come le certificazioni di idoneità o di esenzione di malattie infettive per l'ammissione a scuola, prive di efficacia e ormai in corso di dismissione.

La proposta delle vaccinazioni deve rappresentare un punto qualificante dell'opera di promozione della salute in età infantile, superando la dimensione burocratica e tutelare. In quest'ottica sarebbe fondamentale, ad esempio, eliminare, da parte degli operatori prima che nella popolazione generale, ogni categorizzazione, anche solo lessicale, delle vaccinazioni in “obbligatorie” e “facoltative”, che crea delle anomalie graduatorie di priorità non funzionali al raggiungimento

degli obiettivi di salute pubblica.

Un elemento positivo in questo percorso è segnalato dai dati di percezione dell'importanza dell'informatizzazione delle anagrafi vaccinali, che rappresenta un processo da completare in tempi rapidi per più del 95% degli operatori sanitari. Le anagrafi vaccinali informatizzate costituiscono infatti uno strumento importante per condurre i programmi di vaccinazione e il loro monitoraggio. Il loro uso, infatti, facilita lo svolgimento di numerose attività dei Centri vaccinali, tra cui la registrazione dei dati anagrafici e vaccinali, la creazione di inviti, l'identificazione dei casi di mancata vaccinazione e la generazione dei solleciti, la gestione delle scorte di vaccini e semplifica la valutazione delle coperture vaccinali, che insieme all'andamento delle malattie prevenibili e alla frequenza di reazioni avverse, rappresentano l'indicatore cardine per valutare l'impatto dei programmi di vaccinazione.

Una indagine svolta nel 2007 a cura dell'Istituto Superiore di Sanità in Italia ha stimato che il 70% delle ASL italiane ed il 66,7% delle ASL pugliesi posseggono un'anagrafe vaccinale informatizzata [19].

La diffusione delle anagrafi vaccinali informatizzate e un'adeguata *compliance* degli operatori a questo strumento rappresentano elementi fondamentali per l'abolizione dell'obbligo vaccinale e la promozione dell'adesione consapevole alla vaccinazione e per supportare l'opera di monitoraggio che deve accompagnare questo processo.

Dallo studio condotto emerge un quadro di sostanziale chiusura degli operatori sanitari rispetto all'ipotesi di abolizione dell'obbligo, vissuta probabilmente come sottovalutazione del proprio operato e rischio di vanificazione dell'attività di promozione della salute tradizionalmente portata innanzi attraverso le vaccinazioni. Tale fenomeno può essere giustificato, solo in parte, da una certa "anzianità" degli operatori dei servizi vaccinali pugliesi, che sono risultati in servizio in media da 13,9 anni e che hanno un'età media prossima ai 50 anni.

Il superamento dell'obbligo vaccinale richiede senza dubbio una serie di prerequisiti culturali e organizzativi da garantire su tutto il territorio nazionale, per evitare un collasso delle coperture vaccinali nelle aree più fragili o la perdita del "governo" di un'attività tanto complessa e delicata.

In questa prospettiva, un aspetto al quale porre particolare attenzione è l'informazione dei genitori. Se è diritto delle persone essere adeguatamente informate, è dovere dei medici informare in modo corretto e completo. Perciò è necessario che essi dispongano di tutte le conoscenze necessarie per mettere in grado i genitori di valutare e scegliere.

A scopo esemplificativo, se i genitori hanno compreso che la vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia è importante per i propri figli, anche se non "obbligatoria", è perché è aumentata la conoscenza sulle malattie e sul vaccino da parte dei pediatri e delle altre figure professionali mediche coinvolte nelle vaccinazioni.

Appare inoltre necessario garantire la correttezza delle informazioni rivolte ai cittadini. Troppo spesso in Italia sono state diffuse notizie in palese contrasto con ciò che indicavano le agenzie nazionali e le Regioni, determinando uno stato di pericolosa incertezza e confusione sulle conoscenze sia dei pediatri che dei genitori.

Oltre alla informazione, è necessario curare la tecnica della comunicazione che è centrale per il raggiungimento degli obiettivi e che pertanto dovrebbe entrare nella formazione di base delle professioni sanitarie. Una comunicazione efficace è parte delle strategie di applicazione dei principi della prevenzione basata sulle evidenze. La comunicazione efficace presuppone la capacità di ascoltare il pubblico, di offrire informazioni sulla frequenza e la gravità delle malattie prevenibili con le vaccinazioni, sull'efficacia e la tollerabilità dei vaccini e sui dati epidemiologici e di copertura vaccinale sul territorio. Il risultato non potrà che essere un aumento del rapporto di empatia tra i cittadini ed il Servizio sanitario che favorisce il processo di adesione consapevole e motivata agli strumenti di prevenzione.

In conclusione, risultano sicuramente necessarie idonee strategie formative e comunicative che rendano chiaro agli operatori del settore il valore intrinseco del passaggio dall'obbligo all'adesione consapevole: la maggiore assunzione di responsabilità del Servizio sanitario verso i cittadini, da condividere con i genitori, nei quali va costruita una cultura vaccinale che li renda partecipi nell'esigere il diritto del proprio figlio a non ammalarsi di malattie prevenibili col vaccino e che non sono più, quindi, passivi esecutori di un obbligo imposto.

Bibliografia

1. Ferro A, Valsecchi M. Sospensione dell'obbligo vaccinale: un po' di storia, il contesto e i provvedimenti in atto. www.epicentro.iss.it visited on 8 June 2008 at 9.30
2. Durbach N. They might as well brand us: working class resistance to compulsory vaccination in Victorian England. *Soc Hist Med* 2000 Apr;13(1):45-62
3. World Health Organization. International digest of health legislation. www.who.int, visited on 8 June 2008 at 10.09
4. Puntoni V. Trattato Italiano d'Igiene. Volume Secondo Epidemiologia e Profilassi. Pag 61. Tumminelli Editore, Roma 1956
5. T.U. delle leggi Sanitarie, articolo 266, R.D. 1269/1934
6. Decreto-Legge 334/81. Abolizione dell'obbligo di vaccinazione anti-vaiolosa. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* 30 giugno 1981 n.177
7. Legge 6/6/39 n. 891. Obbligatorietà della vaccinazione antidifterica. *Gazzetta Ufficiale del Regno d'Italia* 1 luglio 1939, n. 152
8. L. 5/3/63 n. 292. Vaccinazione antitetanica obbligatoria. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* 27 marzo 1963, n. 83
9. L. 4/2/66 n. 51. Obbligatorietà della vaccinazione anti-poliomielite. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* 19 febbraio 1966 n. 44
10. L. 27/5/91 n. 165. Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite B. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* 1 giugno 1991, n. 127
11. Salmon DA, Teret SP, MacIntyre CR, Salisbury D, Burgess MA, Halsey NA. Compulsory vaccination and conscientious or philosophical exemptions: past, present, and future. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):436-42.
12. Rossi L, Comodo N. From the introduction to the possibility of moving beyond immunization obligation: considerations on the need for a guided procedure. *Ann Ig.* 2003 Sep-Oct;15(5):551-7
13. Salmon DA, Omer SB. Individual freedoms versus collective responsibility: immunization decision-making in the face of occasionally competing values. *Emerg Themes Epidemiol.* 2006 Sep 27;3:13
14. Veneto, L.R. n. 7/2007. Sospensione dell'obbligo vaccinale per l'età evolutiva. *Bollettino Ufficiale Regione Veneto* n. 30 del 27/03/2007
15. Pizzuti R. Giusta la decisione del Veneto, ma ogni Regione ha i suoi tempi. www.epicentro.iss.it/discussioni/vaccinazioni/pizzuti.asp visited on 7 June 2008 at 16,03
16. Salmon DA, Moulton LH, Omer SB, Chace LM, Kassen A, Talebian P, Halsey NA. Knowledge, attitudes and beliefs of school nurses and personnel and association with nonmedical immunization exemptions. *Pediatrics* vol 113 n.6 June 2004
17. Bonanni P, Bechini A, Boccalini S, Peruzzi M, Tiscione E, Boncompagni G, Mannelli F, Salmaso S, Filia A, Ciofi degli Atti M. Progress in Italy in control and elimination of measles and congenital rubella. *Vaccine*. 2007 Apr 20;25(16):3105-10. Epub 2007 Jan 22
18. Benin AL, Wisler-Scher DJ, Colson E, Shapiro ED, Holmboe ES. Qualitative analysis of mothers' decision-making about vaccines for infants: the importance of trust. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):1532-41.
19. Alfonsi V, D'Ancona F, Ciofi Degli Atti M e Gruppo inter-regionale malattie infettive. Indagine sulle anagrafi vaccinali informatizzate. *Ben Notiziario ISS* Volume 21 numero 1

La BPCO nell'anziano: analisi esplorativa delle SDO 2007

53

Trerotoli P., Bartolomeo N., Serio G.

Osservatorio Epidemiologico Regionale

OER

II SEZIONE

La BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) è una patologia con un'alta prevalenza, ma probabilmente sottostimata, data la mancanza di fonti informative complete ed affidabili, come un registro di patologia. La fascia di età più colpita è quella al di sopra dei 60 anni, per tali soggetti la BPCO rappresenta sia la causa principale di perdita di salute, che una patologia concomitante ad altre condizioni croniche (cardiopatie, diabete, etc...).

Una delle fonti disponibili, per valutare la diffusione della BPCO ed il corrispondente carico assistenziale per il SSN, è rappresentato dalle SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera) in cui la patologia può essere indicata sia come diagnosi principale del ricovero che come copatologia o complicanza. L'obiettivo di questo studio è quello di descrivere l'impatto della BPCO come causa principale di ricovero nell'anziano, valutare la tipologia e la quantità di copatologie nei soggetti che ne sono affetti, nonché verificare se vengano segnalate le procedure diagnostiche utili per effettuare correttamente diagnosi e stadiazione del paziente.

L'analisi è stata effettuata utilizzando le SDO relative ai ricoveri dell'anno 2007, selezionando le schede che presentavano nel campo diagnosi principale i codici 49120 "BPCO senza riacutizzazione" o 49121 "BPCO con riacutizzazione".

In Puglia nel 2007 sono stati effettuati 9490 ricoveri con diagnosi principale di BPCO senza o con riacutizzazione, di cui 9115 (7404 BPCO con riacutizzazione e 1711 senza riacutizzazione) in regime ordinario e 375 (16 BPCO con e 359 senza riacutizzazione) in regime di day hospital. Sono state consumate 88826 giornate di degenza in regime ordinario e 436 giornate in day-hospital.

I pazienti sono risultati 7979, di cui 6935 con un solo ricovero e 1044 con 2 o più ricoveri, con una media pari a 1,2 ricoveri per soggetto. La mediana dell'intervallo di tempo tra il primo ed il secondo ricovero in regime ordinario è risultata di 67 giorni, con un range interquartile di 14-158 giorni; il 25% dei pazienti con almeno due ricoveri effettua il secondo entro 14 giorni dal primo.

I ricoveri ordinari con diagnosi principale di BPCO con

riacutizzazione sono l'81,23% (7404/9115, tab.1), 4,3 volte più frequenti rispetto ai casi di BPCO senza riacutizzazione (7404/1711). Nella classe di età ≥ 70 anni il rapporto tra BPCO con riacutizzazione e BPCO senza riacutizzazione è risultato pari a 4,8 (5385/1127), mentre nelle altre classi di età tale rapporto ha valori inferiori (range 1,5-3,6).

I ricoveri in day-hospital presentano una tendenza inversa: solo il 4,3% (8/139) dei casi nella classe di età ≥ 70 viene dimesso con diagnosi di BPCO con riacutizzazione ed il rapporto tra i casi con riacutizzazione e quelli senza riacutizzazione è pari a 0,04 (8/131).

La tabella 1 mostra la frequenza dei ricoveri per classe di età, diagnosi principale e regime di ricovero. Si evidenzia che nelle classi di età 65-69 e ≥ 70 anni si ha l'84,05% (6223/7404) dei ricoveri con diagnosi principale di BPCO con riacutizzazione e l'80,19% (1372/1711) di quelli senza riacutizzazione.

La quota di ricoveri in DH, per pazienti con età superiore a 65 anni è risultata del 50% (8/16) e del 50,14% (180/359) rispettivamente per i casi di BPCO con riacutizzazione e BPCO senza riacutizzazione; inferiore rispetto a quelle dei ricoveri in regime ordinario. Il ricovero in DH è più tipico nel trattamento dei pazienti nelle fasce di età tra 45 e 64.

Le UUOO più impegnate nel fronteggiare la richiesta di ospedalizzazione per BPCO (tabella 2) sono quelle di Medicina Generale (3454 ricoveri e 29538 giornate di degenza per BPCO con riacutizzazione, e 436 ricoveri e 3656 giornate di degenza per BPCO senza riacutizzazione) seguite dalle UO di Pneumologia (2243 ricoveri per BPCO con riacutizzazione e 20028 giornate di degenza; 370 ricoveri, con 3079 giornate di degenza per BPCO senza riacutizzazione) e dalle UO di Riabilitazione (BPCO con riacutizzazione: 101 dimessi e 1860 giornate di degenza; BPCO senza riacutizzazione: 623 dimessi e 11475 giornate di degenza).

Il maggior numero di ricoveri avviene per pazienti con età ≥ 70 anni con conseguente alto consumo di giornate di degenza, in particolar modo nelle UO di Pneumologia. In queste ultime il 66% (1482/2243) dei

Malattie cronico-degenerative

BPCO con riacutizzazione						
Regime di ricovero						
Ordinario						
Day Hospital						
Classe di età	n	%	giornate di degenza	n	%	giornate di degenza
<25	17	0,22	73	0	0,00	0
25 - 34	20	0,28	137	1	6,25	1
35 - 44	86	1,16	615	1	6,25	1
45 - 54	242	3,26	1952	2	12,50	2
55 - 64	816	11,03	6863	4	25,00	5
65 - 69	838	11,31	7744	0	0,00	0
>=70	5385	72,74	50514	8	50,00	11
Totale	7404	100,00	67898	16	100,00	20
BPCO senza riacutizzazione						
Regime di ricovero						
Ordinario						
Day Hospital						
Classe di età	n	%	giornate di degenza	n	%	giornate di degenza
<25	5	0,29	22	26	7,24	28
25 - 34	13	0,76	89	8	2,23	11
35 - 44	18	1,05	98	15	4,18	17
45 - 54	75	4,38	617	39	10,87	44
55 - 64	228	13,33	2765	91	25,35	111
65 - 69	245	14,32	3157	49	13,64	56
>=70	1127	65,87	14180	131	36,49	149
Totale	1711	100,00	20928	359	100,00	416

Tabella 1.

Numero di ricoveri e giornate di degenza per diagnosi principale, regime di ricovero e classe di età. Regione Puglia, anno 2007.

ricoveri per BPCO con riacutizzazione e il 63,4% (253/399) di quelli per BPCO senza riacutizzazione sono risultati in pazienti con età ≥ 70 anni. Nelle UO di Medicina Generale le corrispondenti percentuali sono risultate rispettivamente del 72,5% (2516/3470) e del 39% (283/725).

I dimessi in regime di ricovero ordinario dai reparti di Lungodegenza rappresentano una piccola quota del totale (complessivamente per le due diagnosi: 2,4% dei ricoveri e 3201 giornate di degenza), ma la tipologia dei pazienti è simile a quella della Medicina Generale e della Pneumologia con circa l'86% dei casi con diagnosi principale di BPCO con riacutizzazione. Si deve anche evidenziare che l'82% (156/190) dei pazienti con BPCO con riacutizzazione e il 90% (26/29) dei pazienti con

BPCO senza riacutizzazione appartengono alla classe di età ≥ 70 anni.

La degenza media dei casi di BPCO con riacutizzazione non presenta differenze consistenti nelle diverse tipologie di UUOO: 8,6 ed 8,9 giorni nelle UUOO di Medicina Generale e Pneumologia; 14,5 e 18,4 nelle discipline Lungodegenza e Riabilitazione. La degenza media dei ricoveri ordinari con diagnosi principale di BPCO senza riacutizzazione è di 8,4 giorni nelle UUOO di Medicina Generale e di Pneumologia, mentre nelle UUOO di Lungodegenza e Riabilitazione è rispettivamente 15 giorni e 18,4 giorni.

Limitando l'attenzione al sottoinsieme dei pazienti con 70 anni o più, è stato rilevato che per quanto riguarda i dimessi con diagnosi di BPCO con riacutizzazione la

BPCO con riacutizzazione						
Disciplina	Regime di ricovero					
	Ordinario			Day Hospital		
	n	%	giornate di degenza	n	%	giornate di degenza
Medicina Generale	3454	46,65	29538	16	100,00	20
Pneumologia	2243	30,29	20028	0	0,00	0
Lungodegenza	190	2,57	2766	0	0,00	0
Riabilitazione e recupero funzionale	101	1,36	1860	0	0,00	0
Altre	1416	19,13	13706	0	0,00	0
Totale	7404	100,00	67898	16	100,00	20
BPCO senza riacutizzazione						
Disciplina	Regime di ricovero					
	Ordinario			Day Hospital		
	n	%	giornate di degenza	n	%	giornate di degenza
Medicina Generale	436	25,48	3656	289	80,50	310
Pneumologia	370	21,63	3079	29	8,08	58
Lungodegenza	29	1,69	435	0	0,00	0
Riabilitazione e recupero funzionale	623	36,41	11475	6	1,67	9
Altre	253	14,79	2283	35	9,75	39
Totale	1711	100,00	20928	359	100,00	416

Tabella 2.

Numero di ricoveri e giornate di degenza per diagnosi principale, regime di ricovero e disciplina dell'UO di ricovero. Regione Puglia, anno 2007.

degenza media non mostra differenze consistenti tra le classi di età rispetto ai valori precedentemente esposti. La degenza media per i casi di BPCO senza riacutizzazione trattati nelle UO di Medicina Generale è di 9,3 giorni (ds 5,6) mentre nelle altre classi di età è di 7 giorni. Nelle UO di Pneumologia non si rilevano differenze consistenti tra le classi di età, così come nei reparti di riabilitazione. Nelle UUOO di Lungodegenti invece i casi appartenenti alla classe di età ≥ 70 anni hanno una degenza media di 15,9 giorni, circa doppia rispetto alle altre classi di età in cui è minore di 8 giorni.

Il numero di diagnosi secondarie indicate sulla SDO può rappresentare un indice approssimativo del grado di complessità dei pazienti trattati. Tra i dimessi con diagnosi principale di BPCO con riacutizzazione il numero medio di diagnosi secondarie è risultato pari a 2,4 (ds 1,6), mentre nel caso dei dimessi con BPCO senza riacutizzazione si rileva un numero medio di diagnosi secondarie pari a 2,1 (ds 1,6). Analizzando nel dettaglio ciò che accade per disciplina e per fascia di età relativa-

mente ai casi di BPCO con riacutizzazione, invece, il numero medio di diagnosi secondarie per SDO è di 2 nelle discipline Lungodegenti, Medicina Generale e Pneumologia e 3 nei reparti di Riabilitazione, senza differenze consistenti tra le fasce di età.

Per i casi di BPCO senza riacutizzazione, si osserva che il numero medio di diagnosi secondarie nella fascia di età superiore a 70 anni sono 3 per i dimessi dalle UUOO di Medicina Generale e Lungodegenza, 2 per i dimessi dalle UO di Pneumologia e 1,6 per i dimessi dalle UO di Riabilitazione.

La tabella 3 mostra le diagnosi secondarie più frequentemente riscontrate tra i dimessi con BPCO con e senza riacutizzazione. Nel primo caso le più frequenti diagnosi secondarie sono state: Cardiopatia ipertensiva 26,81%, Diabete mellito 19,39%, Ipertensione 16,88%, Cardiopatia ischemica 13,49%, Aritmie cardiache 11,76%, Altri disturbi polmonari (in particolare insufficienza respiratoria) 10,37%. Nel caso dei ricoveri di BPCO senza riacutizzazione le diagnosi più frequenti

Diagnosi secondaria	BPCO con riacutizzazione							
	<=64		65 - 69		>=70		Totale	
	(N. SDO=1181)		(N. SDO=838)		(N. SDO=5385)		(N. SDO=7404)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
402 - Cardiopatia ipertensiva	174	14,73	180	21,48	1631	30,29	1985	26,81
250 - Diabete mellito	177	14,99	192	22,91	1067	19,81	1436	19,39
401 - Ipertensione	207	17,53	168	20,05	875	16,25	1250	16,88
414 - Altre forme di cardiopatia ischemica cronica	91	7,71	125	14,92	783	14,54	999	13,49
427 - Aritmie cardiache	37	3,13	70	8,35	764	14,19	871	11,76
518 - Altre malattie del polmone	83	7,03	94	11,22	591	10,97	768	10,37
571 - Malattia epatica cronica e cirrosi	144	12,19	60	7,16	306	5,68	510	6,89
585 - Insufficienza renale cronica	15	1,27	12	1,43	376	6,98	403	5,44
429 - Forme e complicazioni mal definite di cardiopatie	27	2,29	37	4,42	303	5,63	367	4,96
278 - Obesità	119	10,08	61	7,28	179	3,32	359	4,85
437 - Altre e mal definite vasculopatie cerebrali	6	0,51	13	1,55	276	5,13	295	3,98
600 - Iperplasia della prostata	20	1,69	40	4,77	208	3,86	268	3,62
300 - Disturbi nevrotici	47	3,98	33	3,94	165	3,06	245	3,31
416 - Malattia cardiopolmonare cronica	29	2,46	45	5,37	169	3,14	243	3,28
272 - Disordini del metabolismo dei lipidi	93	7,87	34	4,06	105	1,95	232	3,13
428 - Insufficienza cardiaca	21	1,78	14	1,67	186	3,45	221	2,98
574 - Colelitiasi	17	1,44	17	2,03	174	3,23	208	2,81
V45 - Altre condizioni successive a interventi chirurgici	20	1,69	17	2,03	158	2,93	195	2,63
494 - Bronchiectasie	32	2,71	18	2,15	87	1,62	137	1,85
780 - Sintomi generali	34	2,88	24	2,86	76	1,41	134	1,81
Diagnosi secondaria	BPCO senza riacutizzazione							
	<=64		65 - 69		>=70		Totale	
	(N. SDO=339)		(N. SDO=245)		(N. SDO=1127)		(N. SDO=1711)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
401 - Ipertensione	54	15,93	49	20,00	222	19,70	325	18,99
402 - Cardiopatia ipertensiva	26	7,67	41	16,73	244	21,65	311	18,18
250 - Diabete mellito	33	9,73	39	15,92	180	15,97	252	14,73
414 - Altre forme di cardiopatia ischemica cronica	12	3,54	23	9,39	122	10,83	157	9,18
518 - Altre malattie del polmone	23	6,78	28	11,43	104	9,23	155	9,06
427 - Aritmie cardiache	13	3,83	13	5,31	113	10,03	139	8,12
571 - Malattia epatica cronica e cirrosi	35	10,32	14	5,71	66	5,86	115	6,72
278 - Obesità	19	5,60	16	6,53	47	4,17	82	4,79
780 - Sintomi generali	27	7,96	10	4,08	42	3,73	79	4,62
272 - Disordini del metabolismo dei lipidi	27	7,96	11	4,49	34	3,02	72	4,21
600 - Iperplasia della prostata	9	2,65	11	4,49	44	3,90	64	3,74
494 - Bronchiectasie	18	5,31	11	4,49	31	2,75	60	3,51
429 - Forme e complicazioni mal definite di cardiopatie	4	1,18	8	3,27	46	4,08	58	3,39
300 - Disturbi nevrotici	4	1,18	3	1,22	37	3,28	44	2,57
416 - Malattia cardiopolmonare cronica	4	1,18	4	1,63	36	3,19	44	2,57
574 - Colelitiasi	6	1,77	2	0,82	29	2,57	37	2,16
585 - Insufficienza renale cronica	2	0,59	1	0,41	30	2,66	33	1,93
437 - Altre e mal definite vasculopatie cerebrali	0	0,00	3	1,22	30	2,66	33	1,93
V45 - Altre condizioni successive a interventi chirurgici	3	0,88	2	0,82	28	2,48	33	1,93
428 - Insufficienza cardiaca	2	0,59	1	0,41	25	2,22	28	1,64

Tabella 3.

Distribuzione delle diagnosi secondarie indicate sulle SDO relative a ricoveri ordinari, per diagnosi principale e classe di età. Regione Puglia, anno 2007.

Le percentuali si riferiscono al rapporto tra il numero di volte in cui una diagnosi è indicata e il totale delle schede di dimissione, es.: Cardiopatia ipertensiva 1985 volte su 7404 SDO (26,81% dei casi).

Puglia, anno 2007.

BPCO con riacutizzazione				
	EMOGAS			
	<=64	65 - 69	>=70	Totale
	(N. SDO=1181)	(N. SDO=838)	(N. SDO=5385)	(N. SDO=7404)
<i>Lungodegenti (n=190)</i>	5	8	27	40
<i>Medicina Generale (n=3454)</i>	140	114	772	1026
<i>Pneumologia (n=2243)</i>	298	238	1070	1606
<i>Recupero e Riabilitazione (n=101)</i>	11	10	34	55
<i>Altre Discipline (n=1416)</i>	26	31	339	396
BPCO senza riacutizzazione				
	EMOGAS			
	<=64	65 - 69	>=70	Totale
	(N. SDO=339)	(N. SDO=245)	(N. SDO=1127)	(N. SDO=1711)
<i>Lungodegenti (n=29)</i>	0	0	2	2
<i>Medicina Generale (n=436)</i>	7	11	34	52
<i>Pneumologia (n=370)</i>	52	40	183	275
<i>Recupero e Riabilitazione (n=623)</i>	42	35	158	235
<i>Altre Discipline (n=1458)</i>	0	5	27	32

Tabella 4.

Distribuzione delle procedure di emogasanalisi indicate sulle SDO relative a ricoveri ordinari, per UO di ricovero, diagnosi principale e classe di età. Regione Puglia, anno 2007.

sono state: Ipertensione con 18,9% dei pazienti, Cardiopatia ipertensiva 18,18%, Diabete 14,73%, Cardiopatia ischemica con 9,18%, e Altri disturbi polmonari (in particolare insufficienza respiratoria) 9,06%. Tali copatologie sono prevalentemente indicate nei pazienti con oltre 70 anni, con più del 75% dei casi, e solo nel 15% circa dei casi appartenenti alla classe 65-69. Nelle altre classi di età le diagnosi concomitanti riguardano percentuali notevolmente inferiori (<10%).

Le procedure di spirometria ed emogasanalisi indicate sulla SDO consentono di individuare quei casi per i quali, dalla completa compilazione della SDO, è possibile ipotizzare un corretto percorso assistenziale e una corretta formulazione della diagnosi.

Globalmente l'effettuazione dell'emogasanalisi (tabella 4) è indicata nel 42% (3123/7404) dei casi di BPCO con riacutizzazione e nel 35% (596/1711) di quelli senza riacutizzazione. Nei pazienti nelle classi di età 65-69 anni e ≥ 70 anni la procedura è indicata in percentuali sostanzialmente sovrapponibili. Le SDO dei pazienti con riacutizzazione compilate in Pneumologia e in Riabilitazione sono quelle più complete rispetto all'indicazione dell'emogasanalisi: rispettivamente il 71,6% (1606/2243) e il 54,4% (55/101). Nei reparti di Medicina Generale invece l'emogasanalisi è indicata solo nel 29,7% dei casi (1026/3454).

La percentuale di segnalazione della spirometria (tabella 5) scende ulteriormente: il 15,1% (1118/7404) dei dimessi con BPCO con riacutizzazione ed il 17,9% (307/1711) senza riacutizzazione. Sebbene la maggior parte delle SDO in cui è riportata la procedura appartenga a pazienti con età maggiore di 65 anni, la percentuale di segnalazione rispetto al totale dei dimessi nelle fasce di età 65-69 e ≥ 70 resta piuttosto bassa ed inferiore al 20%. Anche nei reparti di Pneumologia e Riabilitazione l'attenzione verso la segnalazione di questa procedura è piuttosto bassa. Si evidenzia comunque che le SDO dei reparti di Lungodegenza non riportano quasi mai l'effettuazione delle due procedure.

In conclusione, le dimissioni con diagnosi principale di BPCO interessano il 3,5% (6512/186246) delle ospedalizzazioni e 64694 giornate di degenza in regime di ricovero ordinario nell'anziano oltre i 70 anni. Il tipico paziente è un soggetto con 70 anni o più, che in media presenta un maggior numero di diagnosi concomitanti rispetto alla media di tutti i ricoveri per ogni causa nella medesima fascia di età (1,6 diagnosi). Le diagnosi più spesso riportate sono diabete e malattie del sistema cardiovascolare (aritmie, ipertensione, cardiopatia ischemica). Il numero di ricoveri ripetuti è lievemente minore rispetto alla media (2 ricoveri per paziente). L'impatto prevalente del carico assistenziale è sui reparti di

Medicina Generale, Pneumologia, Lungodegenza e Riabilitazione, con differenze tra le prime due discipline e le seconde, legate alla differente organizzazione: ricoveri per acuti le prime due, mentre ricoveri per assistenza e riabilitazione nelle seconde due. Inoltre, nel primo caso si hanno degenze brevi, più spesso legate a riacutizzazione della patologia sottostante, nel secondo caso degenze più lunghe prevalentemente per soggetti senza riacutizzazione.

L'analisi delle SDO comunque fornisce una visione parziale perché la sintesi imposta dai codici ICD9CM non consente di classificare i ricoveri rispetto allo stadio di

malattia in cui si trovano i pazienti con BPCO sia con che senza riacutizzazione. Ciò è dovuto al fatto che tali informazioni non sono riportate sulla SDO che ha, come è noto, una funzione prevalentemente amministrativa. Le procedure necessarie per l'inquadramento del paziente possono non essere indicate sulla SDO, in quanto la loro assenza non produce rilevanti modificazioni economiche per il caso (DRG con rimborso più remunerativo).

Tutto ciò non consente di poter valutare l'appropriatezza della diagnosi né di poter stimare in maniera precisa i reali bisogni di assistenza della popolazione.

BPCO con riacutizzazione				
	SPIROMETRIA			
	<=64	65 - 69	>=70	Totale
	(N SDO=1181)	(N. SDO=838)	(N. SDO=5385)	(N. SDO=7404)
Lungodegenti (n=190)	1	0	3	4
Medicina Generale (n=3454)	73	32	147	252
Pneumologia (n=2243)	199	110	429	738
Recupero e Riabilitazione (n=101)	14	10	17	41
Altre Discipline (n=1416)	12	4	67	83
BPCO senza riacutizzazione				
	SPIROMETRIA			
	<=64	65 - 69	>=70	Totale
	(N SDO=339)	(N. SDO=245)	(N. SDO=1127)	(N. SDO=1711)
Lungodegenti (n=29)	0	0	0	0
Medicina Generale (n=436)	11	11	21	43
Pneumologia (n=370)	30	14	49	93
Recupero e Riabilitazione (n=623)	38	23	86	147
Altre Discipline (n=1458)	5	1	18	24

Tabella 5.

Distribuzione delle procedure di spirometria indicate sulle SDO relative a ricoveri ordinari, per UO di ricovero, diagnosi principale e classe di età. Regione Puglia, anno 2007.

Malattie del Motoneurone e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)

Sviluppo di un progetto regionale integrato di ricerca e cura per il miglioramento della assistenza alle persone affette da SLA in Puglia

V. Lepore^{*°}, I.L. Simone^{*}, G. Logroscino^{*}, P. Livrea^{*}; V. Samarelli^{*°}, S. Zoccolella[^], R. Tortelli^{*}, A. Leo^{*}, R. Capozzo^{*}; D. Corrado[°], E. Pellicciotta[°], A. D'Etto[°]

^{*}Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche – Università di Bari;

[^]U.O. Neurologia, Ospedali Riuniti di Foggia;

[°]Laboratorio di Epidemiologia Assistenziale e Sistemi Informatici – Consorzio Mario Negri Sud – S. Maria I (CH)

Introduzione

J D Mitchell, G D Borasio **Amyotrophic lateral sclerosis** Lancet 2007; 369: 2031–41; *seminar*

Amyotrophic lateral sclerosis (known in the UK as motor neuron disease) is a devastating illness with uncertain pathogenesis. In this Seminar, we review its natural history, clinical features, diagnostic criteria, variant and mimic syndromes, genetic forms, and epidemiology. Several hypotheses about causes of the disorder are discussed, such as excitotoxicity and oxidant stress, and we review past and present putative disease-modifying treatments. Disease-management strategies, from telling the patient about their illness to end-of-life decisions and palliative care, are presented. We review options for control of the main symptoms of amyotrophic lateral sclerosis—including dysphagia, dysarthria, respiratory distress, pain, and psychological disorders—and care in the terminal phase. The need for good psychosocial and spiritual care of patients and families is emphasised. We conclude with an overview of some current major issues and future prospects, ranging from the search for disease markers to challenging developments such as stem-cell and gene therapy.

www.thelancet.com Vol 369 June 16, 2007

Aleksandar Radunovic, Hiroshi Mitsumoto, P Nigel Leigh **Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis**

Lancet Neurol 2007; 6: 913–925; *review*

Although amyotrophic lateral sclerosis and its variants are readily recognised by neurologists, about 10% of

patients are misdiagnosed, and delays in diagnosis are common. Prompt diagnosis, sensitive communication of the diagnosis, the involvement of the patient and their family, and a positive care plan are prerequisites for good clinical management. A multidisciplinary, palliative approach can prolong survival and maintain quality of life. Treatment with riluzole improves survival but has a marginal effect on the rate of functional deterioration, whereas non-invasive ventilation prolongs survival and improves or maintains quality of life. In this Review, we discuss the diagnosis, management, and how to cope with impaired function and end of life on the basis of our experience, the opinions of experts, existing guidelines, and clinical trials. We highlight the need for research on the effectiveness of gastrostomy, access to non-invasive ventilation and palliative care, communication between the care team, the patient and his or her family, and recognition of the clinical and social effects of cognitive impairment. We recommend that the plethora of evidence-based guidelines should be compiled into an internationally agreed guideline of best practice.

<http://neurology.thelancet.com> Vol 6 October 2007 913

Hiroshi Mitsumoto, Judith G. Rabkin **Palliative Care for Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis.**

“Prepare for the Worst and Hope for the Best” JAMA. 2007;298(2):207-216; *CLINICIAN'S CORNER, PERSPECTIVES ON CARE AT THE CLOSE OF LIFE*

Palliative

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a devastating ter-

Figura 1.

Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone IL, Lamberti P, Lepore V, Serlenga L; SLAP Registry.

Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study.

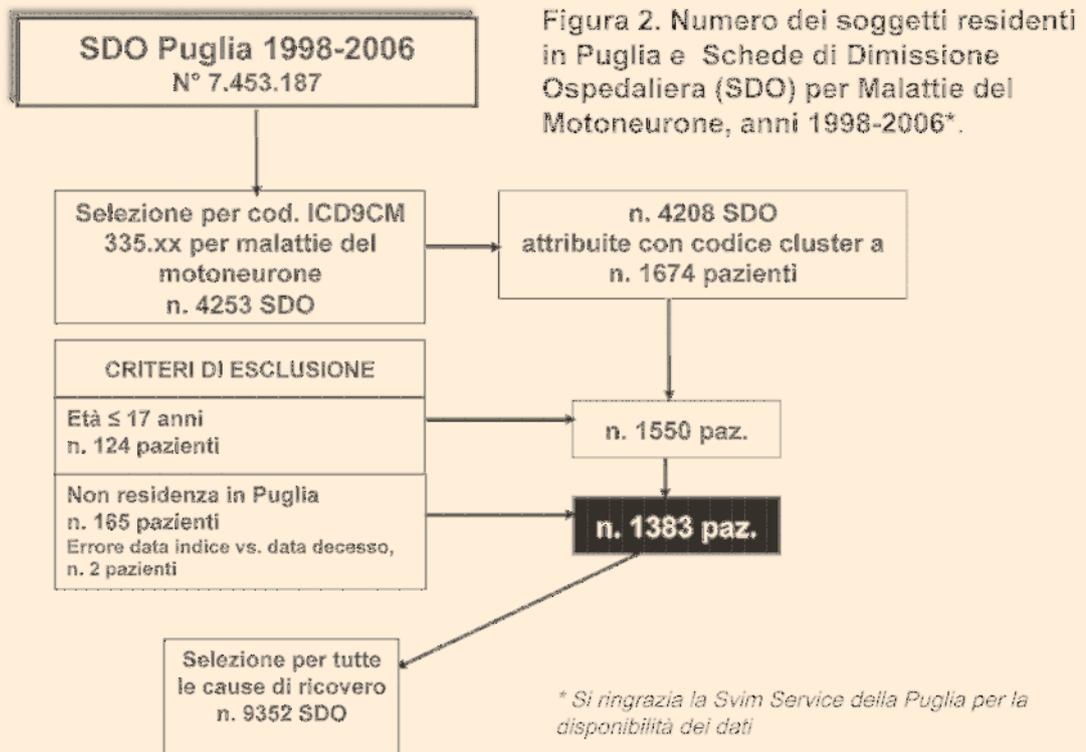
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Aug;76(8):1094-8.

Tabella 2. Selezione ed esclusione dei dati per la prevalenza di malattia

Area	Popolazione	Quota/1000	Casi/1000	Quota/1000	Quota/1000	Quota/1000
Bar	1.000.000	0,7	100	0,7	0,7	0,7
Bari	200.000	1,7	120	2,0	0,5	0,5
Basilicata	2.000.000	0,7	100	0,7	0,7	0,7
Basilicata	2.000.000	1,0	120	1,0	1,0	1,0
Basilicata	2.000.000	1,0	120	1,0	1,0	1,0
Totale	7.000.000	1,0	120	1,0	1,0	1,0

Fonte: Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone IL, Lamberti P, Lepore V, Serlenga L; SLAP Registry.

- L'incidenza annuale cruda nella Regione Puglia (periodo 1998-1999) è di 1.6/100 000 (1.3 - 1.9).
- Incidenza stimata in Puglia: 64 (52-76) nuovi casi per anno
- Prevalenza stimata in Puglia: 250 - 500 casi
- Incidenza più elevata per il sesso maschile: 2.1 (1.7 to 2.7) rispetto al sesso femminile 1.2 (0.9 - 1.5), con un rapporto M/F di 1.6
- L'incidenza aumenta all'aumentare dell'età (max intorno a 75 anni)



minal neurodegenerative disease with a highly predictable clinical course such that palliative care should begin at or soon after diagnosis. The outcome is certain in most cases. The only medication approved for treatment

in the United States, riluzole, extends life by about 2 months. Virtually all skeletal muscles eventually are affected. Multiple problems require a multidisciplinary approach including aggressive symptomatic management, rehabilitation to maintain motor function, nutritional and respiratory support, augmentative communication devices, and psychological support for both patients and families because family members so often play a central role in management and care. Social, bioethical, and financial issues as well as advance directives should be addressed long before enteral feeding or assistive ventilatory support might be considered. Goals of care should be assessed on an ongoing basis. Presenting the unusual case of a patient with ALS who is also a prominent neurologist specializing in ALS, we enumerate issues in management and palliative care applicable to ALS but also to other fatal, progressive neurologic diseases such as Huntington's chorea and late-stage Parkinson disease.

www.jama.com

La scelta di iniziare con tre note bibliografiche, selezionate per autorevolezza, aggiornamento e completezza, ci aiuta a sottolineare, laddove ce ne fosse bisogno, la rilevanza ed urgenza del tema proposto.

La malattia

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è parte di un gruppo più eterogeneo di "malattie del motoneurone" con cui condivide molti aspetti clinici e prognostici, le difficoltà diagnostiche, l'incertezza delle cause, l'assenza di terapie efficaci, la complessità assistenziale, il decorso progressivo e disabilitante, l'esito infausto, la rarità della condizione.

Sulle possibili cause della malattia¹ da tempo si avanzano le ipotesi più diverse: dall'eziologia genetica ai possibili effetti tossici dei metalli pesanti, alle esposizioni

ambientali e occupazionali (nota ad esempio la ricorrenza della malattia nei calciatori). A fronte di ricerche sempre più estese, appare poco probabile che la SLA possa essere riportata ad un'unica ipotesi causale; infatti al momento attuale sempre più si propende per una eziologia di tipo multifattoriale, secondo la quale la degenerazione e la morte neuronale sarebbero il risultato di meccanismi diversi, spesso variamente embricati ed intercorrelati, identificabili principalmente nell'eccitotossicità, nel danno ossidativo e nelle alterazioni mitocondriali e dei neurofilamenti. Pertanto, la malattia è sempre più considerata come la risultante di diverse cause. I lavori più diffusi negli ultimi anni vertono principalmente sull'aspetto della tossicità eccitatoria e sullo stress ossidativo. L'ipotesi virale, invece, per il momento non è molto suffragata considerate le difficoltà a dimostrare un possibile ruolo eziologico. La tossicità eccitatoria è il processo attraverso cui gli aminoacidi neuromodulatori, come il glutammato, diventano tossici se presenti in eccesso. Altre potenziali tossine eccitatorie sono l'AMPA e il kainato. Il loro ruolo, si ipotizza, è quello di facilitare la morte neuronale, lasciando entrare calcio in eccesso all'interno dei neuroni motori. Un fenomeno che induce un meccanismo a cascata intraneuronale che coinvolge i radicali liberi e ha come esito, appunto, la morte neuronale. E' attraverso questa ipotesi che si è arrivati all'identificazione del riluzolo, il primo farmaco brevettato per la SLA. Il riluzolo sembrerebbe, infatti, in grado di antagonizzare gli effetti del glutammato, inibendone la liberazione presinaptica o, meno probabilmente, bloccandone i recettori post-sinaptici. Una svolta alle diverse ipotesi campali è rappresentata dalla recente identificazione del gene Sod1. Nel 13% circa di casi familiari di SLA è stata evidenziata una mutazione del gene che codifica per la proteina enzimatica Cu-Zn superossidodismutasi (SOD1) sul Cromosoma 21; tale proteina, in grado di catalizzare la dismutazione dell'anione superossido in ossigeno e perossido di idrogeno, agisce pertanto come agente endogeno antiossidante. Di conseguenza, una sua mutazione lascia via libera all'accumulo di radicali tossici in grado di determinare la morte cellulare, con conseguente induzione e progres-

¹ Marco Malagutti, 22/06/07, http://www.dica33.it/argomenti/malattie_rare/sla/sla1.asp

sione della malattia. Grande interesse ha pertanto creato l'ipotesi dello stress ossidativo cellulare, tuttavia ad oggi le strategie terapeutiche antiossidanti non hanno prodotto risultati concreti.

E' stato dimostrato che, nei casi di familiarità, l'esordio della malattia è legato a un difetto nel gene Sod1, che codifica la superossido-dismutasi, un enzima che agisce contro gli agenti ossidanti, come i radicali liberi. La mutazione di Sod1 comporta un nuovo problema per il motoneurone: la proteina alterata fa diminuire la sua presenza nel nucleo della cellula nervosa. Il Dna è così più sensibile agli attacchi provocati da agenti ossidanti, e questo processo ulteriormente contribuisce all'esordio e alla progressione della malattia.

Quali prospettive per il futuro? Finora la diagnosi precoce non è stata un imperativo. Però, vista la disponibilità di trattamenti in grado di rallentare l'evolversi della malattia, una diagnosi corretta e precoce potrebbe diventare sempre più importante anche nell'ottica di trovare trattamenti più efficaci in grado di rallentare l'evolversi della malattia. E qualcosa si sta muovendo nell'identificazione di target proteomici e metabolici da utilizzare come *biomarker* specifici della malattia. Si tratta di indicatori che potrebbero fornire opportunità di diagnosi precoce e costituire i marker per monitorare la progressione della malattia. Così come si spera sull'identificazione di farmaci attraverso vettori virali o da somministrare per via intratecale. Ma, dal momento che la malattia è degenerativa e fatale e tale resterà per parecchi anni, fondamentale restano la ricerca delle cure palliative ed il controllo dei sintomi, aspetti di primaria importanza per la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie².

L'esperienza ed il contesto regionale

Nella realtà regionale pugliese, le numerose iniziative promosse e volute dalle istituzioni, dagli operatori (coinvolti a vario titolo) e dai pazienti e familiari stessi (singolarmente o come associazione/AISLA) riflettono la grande attenzione e sensibilità al gravoso carico assistenziale che tale patologia comporta.

Del problema assistenziale, a tutt'oggi, non disponiamo di informazioni sufficienti ed aggiornate. Eppure il con-

tributo informativo, di cui si avverte sempre più la necessità, è indispensabile per tracciare un primo quadro descrittivo sulle dimensioni del problema, dei bisogni e sulla variabilità delle risposte. Ma, nonostante i limiti appena enunciati, alcune importanti e significative esperienze sono state sviluppate nel corso degli ultimi anni e in particolare:

l'esperienza del Registro pugliese della SLA (SLAP Registry) anni 1998-99 (Figura 1, vedi anche bibliografia); l'istituzione ed attività del Day Hospital per la Diagnosi e la Cura delle Malattie del Motoneurone presso il Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche – Università di Bari – Policlinico.

Grazie al fondamentale contributo del Registro della Sclerosi Laterale Amiotrofica in Puglia disponiamo attualmente dei dati di incidenza della malattia (1.6 per 100.000 abitanti) sulla base dei quali è stato possibile stimare il numero di nuovi casi attesi per anno (Figura 1) e il numero di casi prevalenti nella nostra regione. Inoltre, i dati raccolti hanno consentito importanti approfondimenti su sopravvivenza, livelli e tempi di diagnosi, follow-up e risposta alle terapie utilizzate (1-7). Accanto a tale attività, è da rilevare il ruolo del Day Hospital (attivo sin dal 1997 al 2003 presso il Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell'Università di Bari) che attualmente accoglie oltre 190 pazienti, provenienti da ogni parte della regione. Come Centro multidisciplinare-polispecialistico di riferimento la struttura è potenzialmente in grado di fornire competenze e supporto nelle diverse fasi della malattia. Tuttavia, l'attività di tale DH rimane limitata dalle difficoltà di accesso per distanza territoriale, limitazione e/o confinamento in casa per i pazienti con maggiore disabilità e minore supporto della rete familiare e per la complessità assistenziale richiesta.

Per una stima, seppur preliminare ed indicativa, delle criticità appena enunciate è apparso utile fornire un quadro di riferimento regionale sulla base dei flussi informativi disponibili a livello sanitario, attraverso la mappa dei ricoveri. Come noto, le difficoltà diagnostiche, l'assenza di terapie efficaci, il decorso progressivo e disabilitante, l'esito infausto e la rarità della patologia condizionano il frequente incrocio e ricorso alle strutture ospedaliere di

² Idem

ricovero e cura. Questo inevitabile passaggio costituisce una importante fonte informativa utile a tracciare-descrivere un primo quadro di riferimento regionale proprio a partire dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) dove la malattia, al di là del dettaglio diagnostico specifico, è univocamente identificata dal codice ICD 9 CM 335 più quarta ed eventuale quinta cifra.

Il diagramma di flusso della Figura 2 illustra l'algoritmo con il quale da circa 7 milioni e mezzo di dimissioni ospedaliere, intra ed extra regionali, relative agli anni 1998-2006, attraverso opportune procedure di clusterizzazione e di *linkage* con l'Anagrafe Assistiti, si è potuto risalire ad una popolazione di n° 1.383 soggetti con uno o più ricoveri con il codice della malattia. Allo scopo di valutare il carico ospedaliero complessivo sono state successivamente estratte tutte le SDO, presenti nel nostro archivio regionale dal 1998 al 2006, prodotte dai 1.383 soggetti, per complessivi 9.352 episodi di ricovero (ordinario e in *day hospital*, intra ed extra regionale, con e senza codice 335.xx). Infine, per ciascuno dei 1383 soggetti è stata definita quale "data indice" la data di dimissione del primo ricovero con codice di malattia 335.xx e, conseguentemente, il corrispondente anno come "anno di incidenza". Ciò consente al sistema ospedaliero regionale di "monitorare", in modo automatico e relativamente semplice, l'andamento o la comparsa di "nuovi casi" di malattie del motoneurone. Con tale semplice accorgimento è stato possibile identificare, a partire dal 1998 e fino al 2006, rispettivamente n° 199, 170, 148, 161, 123, 149, 142, 138 e 153 nuovi casi "regionali" di malattia del motoneurone con età (alla "data indice") maggiore o uguale a 18 anni confermando, da un lato, la rarità della condizione, dall'altro le stime "assistenziali" di prevalenza ed incidenza della malattia.

Il contenuto informativo dell'archivio SDO è stato così intensamente esplorato per valutare, insieme ai costi diretti, ospedali di riferimento, mobilità intra ed extra regionale, patologie concomitanti e concorrenti riportate sia prima che dopo la data indice, reparti e specialità ospedaliere di ammissione e dimissione, accuratezza diagnostica, procedure chirurgiche e non, sia diagnostiche che terapeutiche. Un ulteriore ed importante contributo è ricavato dal "*linkage*", per ciascuna delle 1.383 "unità di osservazione", con:

- mortalità (ricavato, in questo modello, dalla "cancellazione per decesso" nell'Anagrafe Assistiti);

- BdD delle prescrizioni farmaceutiche per tutte le terapie sintomatiche utilizzate;
- registri ed archivi clinici del Centro Regionale e/o dei maggiori Ospedali di riferimento;
- registri per la diretta dispensazione di riluozolo da parte delle farmacie ospedaliere e/o servizi farmaceutici.

A titolo esemplificativo ed a conferma della possibilità reale di ricavare ed utilizzare tali fonti informative riportiamo il risultato di alcune significative analisi sulla sopravvivenza e mortalità di questa coorte di pazienti la cui condizione di gravità è drammaticamente evidente dal riscontro (al 31.12.2007) del decesso di 592 dei 1383 soggetti (43%). L'occorrenza temporale dell'evento decesso (a partire dalla fatidica "data indice") ed il considerevole impatto del fattore età sono riportati nella Figura 3 che mostra come sia utile "osservare" e leggere anche e soltanto dati "amministrativi" (l'asse temporale della Figura 3 si estende per circa 10 anni). L'attenta osservazione della Figura 3 propone, però, una ulteriore problematica, propria della/e malattia/e esaminata/e, per la evidente presenza di due possibili evoluzioni o percorsi:

- il primo, caratterizzato da rapida evoluzione e precocità dell'exitus (il periodo di sopravvivenza medio, dalla data indice, per i 592 soggetti deceduti, era inferiore ai due anni pur con una ampia variabilità);
- il secondo, caratterizzato da una più lunga durata della malattia e un gravoso impegno assistenziale (il periodo di osservazione, dalla data indice, per i 791 sopravvissuti, era mediamente di 6 anni e, per un quarto di essi, da 8 a 10 anni).

Nella popolazione studiata la necessità di supporti vitali quali la Ventilazione meccanica Non Invasiva (NIV), la Tracheostomia e la Gastrostomia Percutanea Endoscopica (PEG) ha riguardato rispettivamente in 149 (10.8%), 166 (12.0%) e 182 (13.2%) soggetti. Circa il 12% dei pazienti ha avuto bisogno di ausili/procedure ad alto impegno assistenziale. In particolare, tra i pazienti con più lunga storia di malattia, 113 hanno richiesto la tracheostomia e 144 la PEG; tali soggetti, a conferma della gravità della condizione, sono deceduti per la maggior parte (rispettivamente 110/113 e 118/144). Il peso determinante di tali fattori congiuntamente a quello di altre importanti variabili quali età, sesso, patologia bronco polmonare, patologia cardio-vascolare, traumatismi e fratture, patologia musco-

Figura 3. Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier dei pazienti selezionati per codice di malattia motoneuronale. Censoring date 31/12/2007. Regione Puglia 1998-2006

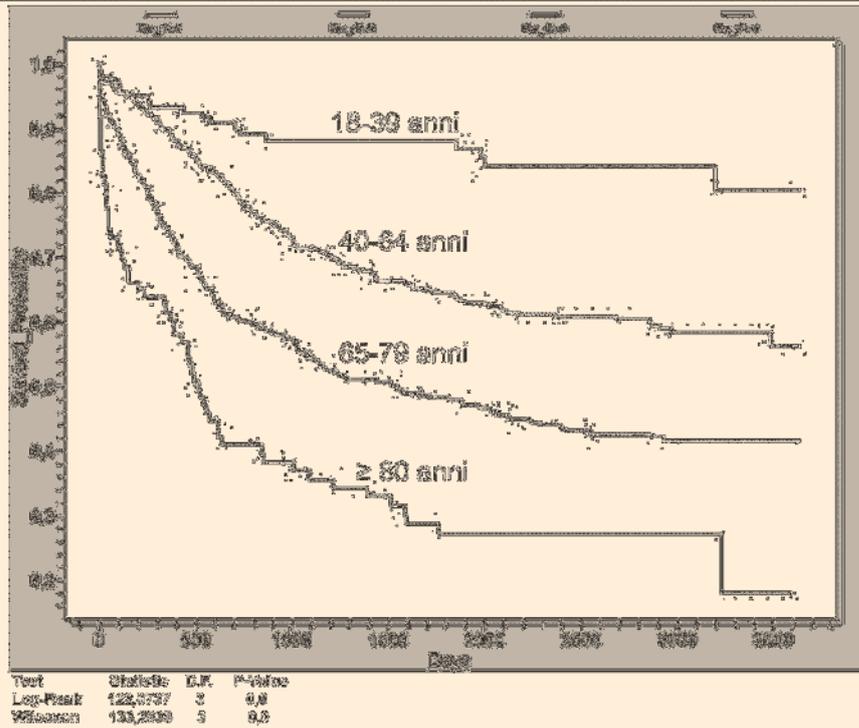


Tabella 1. Regressione di Cox nella popolazione di pazienti con ricoveri con codice di malattia per motoneurone Regione Puglia 1998-2006. Censorati al 31 dicembre 2007

Time	Covariato	B	se B	HR	95% HR CI	p	Significanco	
Survival	Età	0,03215	0,0095	1,03	1,02-1,04	<0,001	1	
	Sexo	0,10488	0,1125	1,11	0,89-1,38	0,3611	0	
	Supporto respiratorio	CLASS_RESP 2 (Solo NP)	0,46149	0,1941	1,58	1,23-2,01	0,0004	1
	Supporto respiratorio	CLASS_RESP 1 (NP + Tech)	0,08273	0,455	1,07	1,01-2,04	0,0332	1
	PSE	0,29019	0,2139	1,33	1,01-3,53	0,0163	1	
	Patologia bronco polmonare	0,23429	0,1339	1,26	1,05-1,50	0,0152	1	
	Patologia cardio vascolare	0,46795	0,1458	1,63	1,29-2,05	<0,001	1	
	Traumatismi e fratture	0,08477	0,1768	1,07	0,78-1,51	0,7171	0	
	Patologia muscoloscheletrica	0,0968	0,2002	1,1	0,74-1,63	0,6323	0	

loscheletrica sono stati esaminati in un modello di analisi multivariata di Cox sul rischio di decesso (Tabella 1). Tale modello consente di valutare, attraverso un indice di rischio (HZ, *hazard risk*), il "peso" di ciascuna delle variabili esaminate a parità e nonostante la contemporanea presenza delle altre condizioni. L'analisi è stata condotta su due gruppi di pazienti con relativamente più lunga durata di malattia (da 1 a 5 anni e oltre 5 anni) per le implicazioni di tipo assistenziale. L'analisi di regressione ha evidenziato (Tabella 1) come il rischio per l'evento morte sia correlato a:

- età, con un rischio del 3%/anno (HR di 1,03);
- presenza di NIV con rischio del 58% (HR di 1,58);
- presenza di tracheotomia con rischio del 79% (HR di 1,79),
- presenza di PEG con rischio del 66% (HR di 1,66);
- presenza concomitante di patologia cardiovascolare con rischio del 63% (HR di 1,63);
- presenza concomitante di patologia polmonare con rischio del 38% (HR di 1,38);

mentre il ruolo dei frequenti traumatismi/ fratture e delle patologie muscoloscheletriche non risultavano significa-

tivo sull'esito mortalità ma certamente rilevante su disabilità/autonomia ed assistenza.

Le potenzialità e i limiti più significativi del lavoro illustrato sono esemplificati nelle figure 4 e 5:

- nella prima (Figura 4) i 1.383 soggetti individuati sono distribuiti per Comune di residenza (nella mappa proposta sono indicati a titolo esemplificativo solo alcuni Comuni); poche unità o decine di persone, già ridotte dall'elevata letalità della malattia, lette nel loro contesto domiciliare e di famiglia;
- nella seconda (Figura 5) i 1383 soggetti, individuati attraverso la ricorrenza dei codici di malattia nelle Schede di Dimissione Ospedaliera, erano linkati ai dati coevi del Centro di Riferimento Regionale. All'epoca della analisi solo 96 dei 1383 pazienti erano riconosciuti e seguiti presso il Centro di Riferimento Regionale e corredati da complete informazioni cliniche su diagnosi, livelli di autonomia/disabilità ed eventuali terapie in atto. La maggioranza dei pazienti affetti o con sospetto di "malattia del motoneurone" rimane sostanzialmente fuori da formali e strutturati sistemi di sorveglianza e di monitoraggio "regionali" nonostante la gra-

Figura 4. SDO 1998-2006 – Regione Puglia - Distribuzione per comune di residenza di N° 1.383 soggetti con Malattia del Motoneurone, età ≥ 18 aa

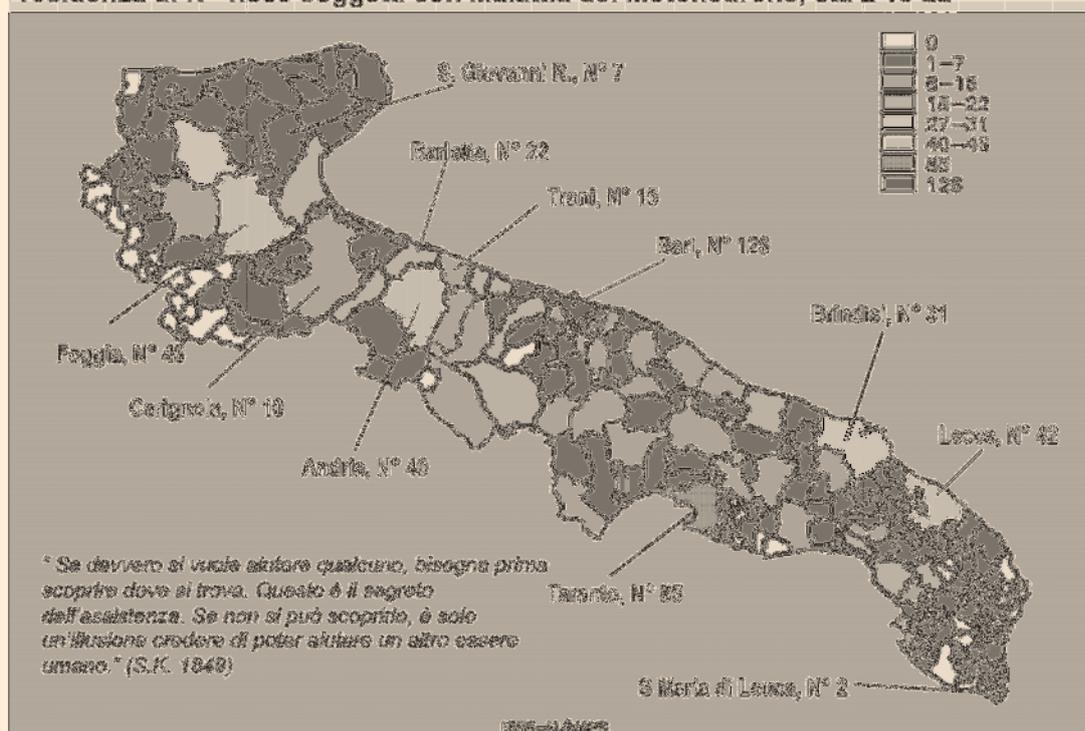


Figura 5. Numero dei soggetti residenti in Puglia e Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) per Malattie del Motoneurone, anni 1998-2006. Confronto con archivio (SLA Bari DB) del Centro di Rif. Regionale.

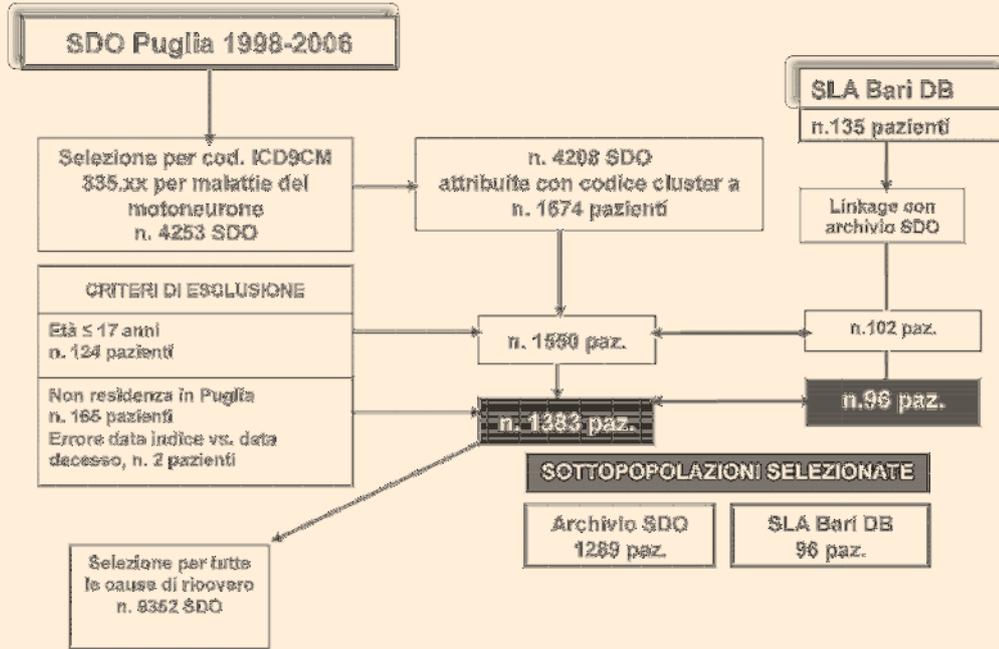
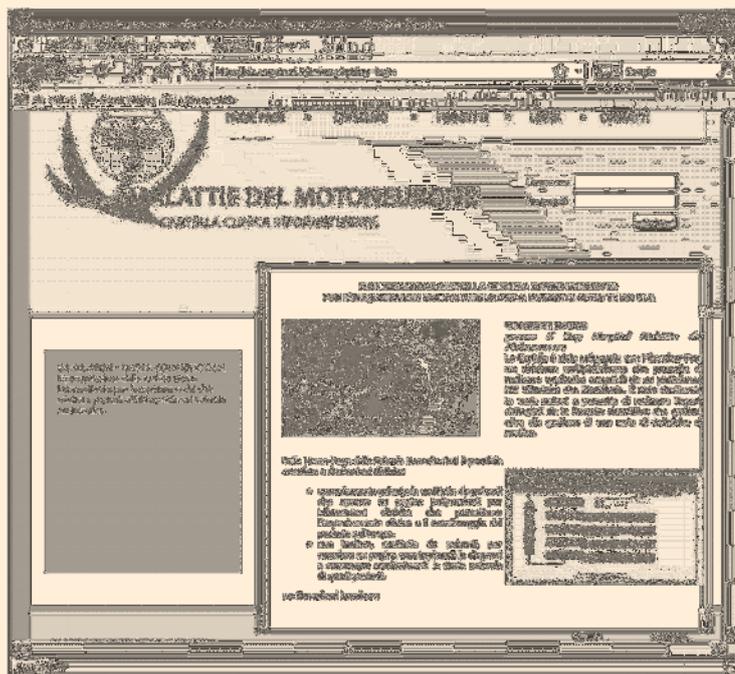


Figura 6. Cartella clinica Informatizzata *on line*, home page



<http://sie.negrisud.it/public/index.php>

vità clinica, la rarità della condizione e il grave impegno assistenziale. Per ciascuno di questi soggetti sono ragionevolmente ipotizzabili (e talvolta rintracciabili) percorsi assistenziali fortemente diversificati con un ruolo preponderante dei servizi territoriali e domiciliari, delle reti di supporto familiare e di prossimità, delle condizioni culturali e sociali.

L'impegno e le prospettive

Certamente l'erogazione di benefici economici aggiuntivi, quali il recente "assegno di cura" concesso ai pazienti affetti da SLA, come pure il maggior coinvolgimento dei medici di famiglia nella assistenza domiciliare (previsto nell'ultimo accordo regionale con la Medicina Generale) rappresentano concrete ed immediate risposte, seppur parziali e limitate. L'istituzione di una Rete Regionale per le Malattie Neurodegenerative è un qualificante impegno assunto dal governo regionale come formalmente enunciato nel vigente Piano Regionale della Salute (2008-2010).

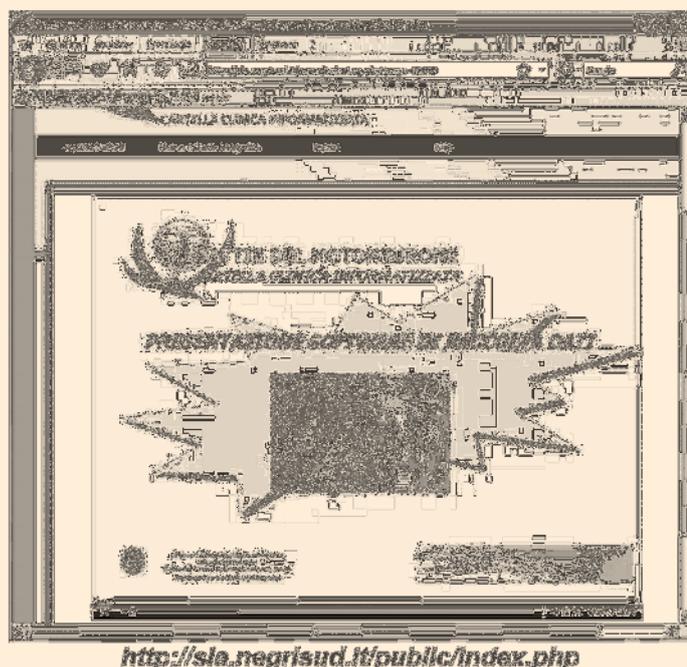
Su questa stessa linea si inserisce anche il recente avvio, nella nostra regione, del Progetto di ricerca finalizzato

"Clinical care of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis according to evidence based and patient-centred guidelines in Apulia region. Epidemiological surveillance and monitoring of quality of care, clinical management and geographic extension of Multidisciplinary Apulia Network." con finanziamento del Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica (RF-PUG-2007-652596).

Il suddetto progetto, che ha iniziato la propria attività nel dicembre del 2008 per la durata di 24 mesi, si propone di sviluppare, gradualmente e progressivamente, un network regionale in grado di raccogliere tutte le informazioni utili ad una efficace sorveglianza epidemiologica per un monitoraggio su qualità della diagnosi, cura ed assistenza alle persone affette da SLA nella regione Puglia. Tre Unità Operative cliniche, collocate presso altrettante divisioni di Neurologia del nord, centro e sud della regione, potranno sviluppare e verificare il livello e le maggiori criticità nell'applicabilità dei profili di diagnosi e cura previsti dalle più recenti ed autorevoli linee-guida internazionali. Attraverso il coinvolgimento dei MMG, capillarmente distribuiti sull'intero territorio regio-

Figura 7. Cartella clinica informatizzata *on line*, scheda riepilogativa

<http://sla.negrisud.it/public/index.php>

Figura 8. Cartella clinica informatizzata *on line*, help in linea

nale, il progetto si propone, inoltre, di valutarne il ruolo ed il possibile contributo sia sul piano assistenziale che su quello della raccolta dati e di monitoraggio clinico funzionale della malattia. Una U.O. di statistica ed epidemiologia, in collaborazione con l'Osservatorio Epidemiologico Regionale, è direttamente coinvolta in tutte le fasi del progetto al fine di assicurare: a) qualità e completezza dei dati raccolti, b) realizzazione ed implementazione degli strumenti e supporti clinico-informatici, c) assistenza tecnica alle U.O. cliniche coinvolte. Sono attualmente disponibili all'indirizzo web <http://sla.negrisud.it> le prime Schede di Raccolta Dati, compilabili direttamente *on line*, per la registrazione, in

modalità protetta e quindi con totale garanzia di anonimizzazione, dei pazienti affetti da SLA in carico presso le U.O. cliniche autorizzate all'accesso (Figure 6,7 e 8). In **conclusione**, questo primo contributo mira a fornire alcuni elementi utili allo sviluppo, necessariamente graduale e progressivo, di un progetto regionale integrato di ricerca e cura per il miglioramento della assistenza alle persone affetta da SLA. Richiede, necessariamente, un impegno (serio, urgente e costante), delle risposte e ulteriori contributi (che saremmo ben felici di ospitare su queste stesse pagine) da parte di tutti coloro quotidianamente coinvolti nel contrastare o almeno alleviare le drammatiche conseguenze di questa gravissima malattia.

Bibliografia: l'esperienza del Registro Pugliese della SLA (SLAP Registry)

1. Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone IL, Lamberti P, Lepore V, Serlenga L; SLAP Registry. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Aug;76(8):1094-8.
2. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Samarelli V, Lamberti P, Lepore V, Serlenga L, Logroscino G; SLAP registry. Signs and symptoms at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol*. 2006 Jul;13(7):789-92.
3. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Samarelli V, Lamberti P, Lepore V, Serlenga L, Logroscino G; the SLAP registry. Predictors of delay in the diagnosis and clinical trial entry of amyotrophic lateral sclerosis patients: a population-based study. *J Neurol Sci*. 2006 Dec 1;250(1-2):45-9
4. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, Lepore V, Simone IL, Lamberti P, Serlenga L, Logroscino G; SLAP registry. Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol*. 2007 Mar;14(3):262-8.
5. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Lepore V, Simone IL, Lamberti P, Serlenga L, Logroscino G. ALS multidisciplinary clinic and survival: Results from a population-based study in Southern Italy. *J Neurol*. 2007 Aug;254(8):1107-12.
6. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, Lepore V, Simone IL, Lamberti P, Serlenga L, Logroscino G; SLAP Registry. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jan;79(1):33-7.
7. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, Lepore V, Simone IL, Lamberti P, Serlenga L, Logroscino G. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Sci*. 2008 May 15;268(1-2):28-32.

Qualità delle acque destinate al consumo umano: aspetti generali e analisi della realtà locale

69

OER

Napoli C, Marcotrigiano V^o, Fasano F, Signorile G, Montagna MT

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

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

La *Dichiarazione Universale dei Diritti Umani* stabilisce che sia garantito uno *standard* di vita adeguato alla salute e al benessere sociale. Tutti gli Stati devono intraprendere misure adeguate a combattere le malattie e la malnutrizione, includendo gli interventi di prevenzione primaria e la garanzia di un legittimo approvvigionamento idrico (18), in considerazione del fatto che l'acqua gioca un ruolo essenziale nella vita di ogni individuo. Purtroppo, le più recenti informazioni testimoniano che almeno un quinto della popolazione mondiale non è in grado di utilizzare acqua potabile, con la prospettiva che questo problema aumenti nel prossimo futuro (17). Basti pensare che i microrganismi veicolati dall'acqua (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, virus dell'epatite A, etc.) sono causa di circa un miliardo di casi all'anno di diarrea, specialmente in Africa, Asia ed America Latina (12). Alla luce di tali stime, l'Organizzazione Mondiale della Sanità evidenzia la necessità di valutare e gestire correttamente il rischio correlato all'utilizzo delle risorse idriche (5), essendo l'acqua una potenziale sorgente di infezioni anche gravi (15).

Con il termine "acque destinate al consumo umano" si intendono le acque trattate o non trattate, destinate ad uso potabile, alla preparazione di cibi e bevande o per altri usi domestici, siano esse fornite tramite una rete di distribuzione o mediante cisterne, bottiglie o contenitori. Sono comprese anche le acque utilizzate nelle imprese alimentari per la fabbricazione, il trattamento, la conservazione o l'immissione sul mercato di prodotti o di sostanze destinati al consumo umano.

La Direttiva 98/83/CE del Consiglio dell'Unione Europea del 3 novembre 1998 si pone l'obiettivo di proteggere

l'uomo dagli effetti nocivi legati al consumo di acque contaminate. E' stata recepita in Italia con il Decreto Legislativo 2 febbraio 2001, n.31 che ha modificato ed integrato il precedente Decreto del Presidente della Repubblica 24 maggio 1988, n. 236 (7). Questa Direttiva, con le successive modifiche riportate nel Decreto Legislativo 2 febbraio 2002 n.27, definisce le misure da adottare per il controllo dei parametri microbiologici e chimici e assicura il rispetto dei requisiti dell'acqua fino al punto di consegna. Da questo momento in poi, l'acqua utilizzata da un'industria alimentare, nei casi in cui possa rivestire significato sanitario sul prodotto finito e, in particolar modo, laddove entri in intimo contatto con l'alimento fino a diventarne un ingrediente, è soggetta alle procedure che regolano tutte le fasi della produzione, trasformazione e distribuzione degli alimenti, prima tra tutte l'applicazione del sistema HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) (9, 16). In altri termini, la Direttiva 98/83/CE disciplina la qualità di tutte le acque destinate al consumo umano, sia quelle ad uso potabile che quelle impiegate nella produzione alimentare, regolamentando tutti gli aspetti critici dal punto di vista sanitario (ad es. parametri organolettici, microbiologici e chimici, competenze, controlli, deroghe). Inoltre l'acqua, rientrando nella definizione di alimento¹, deve sottostare al controllo da parte dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare istituita con il Regolamento (CE) 28 gennaio 2002, n. 178 del Parlamento Europeo e del Consiglio che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare.

Vengono di seguito riportati i criteri generali relativi alla potabilità delle acque destinate al consumo umano ai sensi del Decreto Legislativo 2 febbraio 2001, n. 31.

III SEZIONE

Qualità ed organizzazione sanitaria

¹ Per alimento si intende "qualsiasi sostanza o prodotto trasformato, parzialmente trasformato o non trasformato, destinato ad essere ingerito o di cui si prevede ragionevolmente possa essere ingerito, da esseri umani"

Aspetti fisici e caratteri organolettici

L'acqua destinata al consumo umano deve risultare limpida, incolore e priva di sapori e odori sgradevoli.

Il colore dell'acqua è in genere correlato alla presenza di materiale organico colorato (principalmente acidi umici e fulvici), associato a residui di terra provenienti dal suolo. La colorazione può anche essere causata dalla presenza di ferro e di altri metalli, che derivano sia da impurità naturali, sia da prodotti della corrosione; inoltre, essa può essere il risultato della contaminazione delle fonti di acqua con reflui industriali, in particolare di provenienza da industrie di cellulosa, carta, coloranti e tessuti. Inoltre, le acque naturali possono presentarsi torbide e attraverso processi di filtrazione, sedimentazione e coagulazione, la torbidità può essere ridotta fino a valori di una Unità Nefelometrica di Torbidità (NTU). Il valore di parametro prevede che colore e torbidità siano *accettabili per i consumatori e senza variazioni anomale*; tuttavia, in caso di trattamento delle acque superficiali la torbidità deve essere ≤ 1 NTU nelle acque provenienti da impianti di trattamento.

Odore e sapore nell'acqua possono essere generati da sostanze quali costituenti biologici, chimici, inquinanti di origine umana, sostanze prodotte a seguito di processi di trattamento e rilasciate dai sistemi di distribuzione. La presenza di odori e sapori rappresenta un parametro importante poiché è indice di un probabile inquinamento, un malfunzionamento nell'impianto di trattamento o nel sistema di distribuzione, soprattutto se compaiono variazioni improvvise. Sia per l'odore che per il sapore, il valore di parametro prevede che l'acqua sia *accettabile per i consumatori e senza variazioni anomale*.

Importanti parametri fisici risultano: pH, temperatura e conducibilità.

Per quanto riguarda il pH, che è una misura dell'equilibrio acido-base (l'aumento della concentrazione di CO_2 abbassa il pH e viceversa), il valore di parametro è compreso tra 6,5 e 9,5. In relazione alla temperatura, il valore riscontrato nelle acque di falda profonda si mantiene costante al di sotto di 10°C a differenza delle acque superficiali la cui temperatura è condizionata dalla temperatura esterna. Altro importante parametro è la conducibilità elettrica che è in rapporto al contenuto salino delle acque e che presenta comportamento analogo alla temperatura in relazione alla tipologia di acqua (profonda o superficiale), il valore di parametro è $2500 \mu\text{Scm}^{-1}$ a 20°C .

Temperatura e conducibilità vengono monitorate di continuo presso le grandi stazioni di trattamento delle acque: eventuali variazioni di questi parametri fisici sono indicativi di avvenuta contaminazione a seguito di immissione di acque di diversa natura.

Temperatura e conducibilità vengono monitorate di continuo presso le grandi stazioni di trattamento delle acque: eventuali variazioni di questi parametri fisici sono indicativi di avvenuta contaminazione a seguito di immissione di acque di diversa natura.

Aspetti microbiologici

I requisiti minimi con i relativi valori di parametro sono i seguenti (Allegato 1, Parte A del D.L. 31/2001):

- *Escherichia coli* (la loro presenza indica un recente inquinamento fecale; devono essere assenti/100 ml);
- enterococchi (la loro presenza è indice di una recente contaminazione fecale; devono essere assenti/100 ml).

Nel caso di acque messe in vendita in bottiglie o contenitori:

- *Escherichia coli*: assenti/250 ml;
- Enterococchi: assenti/250 ml;
- *Pseudomonas aeruginosa*: assenti/250 ml
- Conta microbica totale (CMT) a 22°C ed a 37°C (indica rispettivamente microrganismi ambientali e di origine umana/animale). La valutazione dei batteri che si sviluppano a 22°C ha uno scarso significato sanitario anche se serve a valutare il "grado di protezione di un corpo idrico": una elevata carica batterica ambientale può essere legata ad una forte esposizione del corpo idrico all'ambiente e, pertanto, la rende suscettibile di contaminazione da scarichi inquinanti di diversa origine. Viene, inoltre, effettuata per valutare la pulizia e l'integrità del sistema di distribuzione e l'adeguatezza dell'acqua per il suo uso nella produzione di alimenti e bevande. Un aumento della CMT a 37°C può rappresentare un segnale precoce di inquinamento. È importante sottolineare che per le acque prelevate direttamente in rete, la normativa vigente non prevede limiti per le colonie totali formatesi sia a 22°C che a 37°C , al contrario, per le acque vendute in bottiglie o contenitori i valori sono rispettivamente: 100 ufc/ml e 20 ufc/ml. Si fa presente che nell'ultimo decennio il consumo di acqua imbottigliata è aumentato anche nei Paesi dove la qualità delle acque fornite dagli acquedotti pubblici è eccellente; a tal proposito, alcuni studi hanno evidenziato che i consumatori optano per l'acqua imbottigliata perché insoddisfatti delle caratteristiche organolettiche del-

l'acqua erogata in rete o perchè preoccupati per i rischi correlati al suo consumo (8).

Clostridium perfringens è un parametro da ricercare solo se le acque provengono o sono influenzate da acque superficiali.

Inoltre, a giudizio dell'autorità sanitaria competente, potrà essere effettuata la ricerca dei seguenti parametri accessori: alghe, batteriofagi anti *E.coli*, elminti, enterobatteri patogeni, enterovirus, funghi, protozoi, *Pseudomonas aeruginosa*, Stafilococchi patogeni.

Parametri chimici

Sono numerose le sostanze chimiche che possono essere veicolate dall'acqua. Tuttavia, a seconda del tipo di analisi o monitoraggio richiesto, i requisiti minimi con i relativi valori di parametro sono i seguenti (Allegato 1, Parte B del D.L. 31/2001):

- acrilammide (è contenuta nelle sostanze flocculanti impiegate per la chiarificazione dell'acqua potabile ed il trattamento dei reflui civili ed industriali – valore di parametro: 0,1 µg/l);
- antimonio (i composti di questo elemento possono essere usati per il trattamento di malattie parassitarie e pesticidi - valore di parametro: 5 µg/l);
- antiparassitari (sono classificati in organoclorurati, carbamati, organofosforici e composti clorofenossilici - valore di parametro per ogni singolo antiparassitario: 0,1 µg/l – valore di parametro inteso come somma di antiparassitari totali: 0,5 µg/l);
- arsenico (prodotti arsenicali sono usati nell'industria e nel commercio, principalmente per la produzione di leghe - valore di parametro: 10 µg/l);
- benzene (usato nell'industria chimica per la produzione di stirene/etilbenzene, cumene, cicloesano e come solvente ed additivo della benzina per aumentare il numero di ottani - valore di parametro: 1 µg/l);
- benzo(a)pirene ed idrocarburi policiclici aromatici IPA (gli IPA si producono a seguito di processi di combustione incompleta di materiale organico; le fonti antropiche sono rappresentate dalla combustione incompleta di combustibili fossili, dall'emissione di forni di coke, da fonderie d'alluminio e da gas di scarico di veicoli – valore di parametro per IPA: 0,1 µg/l – valore di parametro per il benzo(a)pirene: 0,01 µg/l);
- boro (impiegato nella produzione di cosmetici, saponi,

ni, detersivi, antisettici, catalizzatori, conservanti del legno e del cuoio, fertilizzanti per uso agricolo, algicidi, erbicidi, insetticidi – valore di parametro: 1 µg/l);

- bromato (usato nelle soluzioni neutralizzanti per permanenti e nella tinteggiatura dei tessuti – valore di parametro: 10 µg/l);
- cadmio (i suoi composti sono utilizzati nella produzione di batterie, componenti elettronici e reattori nucleari – valore di parametro 5 µg/l);
- cianuro (in genere è conseguenza di una contaminazione industriale – valore di parametro: 50 µg/l);
- clorito (valore di parametro: 200 µg/l);
- cloruro di vinile (usato per la produzione di polivinilcloruro, PVC – valore di parametro: 0,5 µg/l);
- cromo (utilizzato nell'industria della concia della pelle, pigmenti, ceramiche, vetro, cromatura e controllo della corrosione – valore di parametro: 50 µg/l);
- epicloridrina (utilizzata nella produzione di resine per il trattamento dell'acqua, materie plastiche, prodotti farmaceutici, oli emulsionanti, lubrificanti ed adesivi – valore di parametro: 0,1 µg/l);
- fluoruro (i suoi composti sono utilizzati nella produzione di alluminio, nell'industria dell'acciaio e delle fibre di vetro, nella produzione di fertilizzanti, mattoni, tegole e ceramiche – valore di parametro: 1,5 mg/l);
- mercurio (usato nella produzione di cloro e soda caustica, dispositivi elettrici, amalgame per i denti ed altri composti – valore di parametro: 1 µg/l);
- nichel (impiegato nella produzione di acciaio inossidabile, leghe, batterie, rivestimenti di strutture – valore di parametro: 20 µg/l);
- nitrato e nitrito (il primo è impiegato soprattutto nei fertilizzanti inorganici, come agente ossidante, nella produzione di esplosivi e di vetro; il secondo come conservante. La tossicità del nitrato per l'uomo deriva dalla sua riduzione a nitrito in quanto implicato nell'ossidazione dell'emoglobina a metaemoglobina, incapace di trasportare ossigeno ai tessuti – valore di parametro per il nitrato: 50 mg/l; valore di parametro per il nitrito: 0,5 mg/l);
- piombo (impiegato nella produzione di batterie, rivestimenti, munizioni, vetri per la ceramica e sostanze plastiche – valore di parametro: 10 µg/l);
- rame (impiegato per la produzione di tubature, valvole ed impianti – valore di parametro: 1 mg/l);

- selenio (è presente nella crosta terrestre, spesso con minerali contenenti zolfo – valore di parametro: 10 µg/l);
- tetracloroetilene e tricloroetilene (vengono utilizzati come solventi nell'industria di pulizia a secco – valore di parametro: 10 µg/l);
- trialometani (bromoformio, usato come sedativo della tosse – bromodichlorometano e dibromoclorometano, usati come agenti di laboratorio e nella sintesi di composti organici – cloroformio, impiegato nella produzione di refrigeranti e come solvente – valore di parametro inteso come somma di trialometani totali: 30 µg/l);
- vanadio (usato principalmente nell'industria metallurgica per la produzione di vari tipi di acciai – valore di parametro: 50 µg/l) (3, 7).

Inoltre, la normativa riporta nei controlli di routine anche la ricerca di:

- alluminio (per il quale il valore di parametro indicato nell'Allegato 1, Parte C del D.L. 31/2001 è 200 µg/l),
- ammonio (per il quale il valore di parametro indicato nell'Allegato 1, Parte C del D.L. 31/2001 è 0.50 mg/l),
- conducibilità,
- concentrazione di ioni idrogeno,
- ferro (per il quale il valore di parametro indicato nell'Allegato 1, Parte C è 200 g/l),
- sapore,
- disinfettante residuo (per il quale il valore minimo consigliato nell'Allegato 1, Parte C è 0.2 mg/l).

Infine, l'Allegato 1, Parte C del D.L. 31/2001 riporta alcuni Parametri indicatori; sono di seguito elencati valori di parametro di alcuni di questi indici:

- cloruro (per il quale il valore di parametro è 250 mg/l),
- manganese (per il quale il valore di parametro è 50 µg/l),
- ossidabilità (per il quale il valore di parametro è 5 mg/l O₂), se si analizza il parametro TOC non è necessario misurare questo valore,
- solfato (per il quale il valore di parametro è 250 mg/l),
- sodio (per il quale il valore di parametro è 200 mg/l),
- carbonio organico totale (TOC) (per il quale il valore non deve avere variazioni anomale); non è necessario misurare questo parametro per approvvigionamenti d'acqua inferiori a 10.000 m³ al giorno,
- durezza, valore consigliato 15-50°F, il limite inferiore vale per le acque sottoposte a trattamento di addolcimento o di dissalazione,

- residuo secco a 180°C, valore massimo consigliato 1500 mg/l.

È importante considerare che, a seconda del quantitativo di residuo fisso, le acque vengono distinte in (14):

- minimamente mineralizzate (contenuto totale di sali ≤ 50 mg/l);
- oligominerali (50 mg/l < contenuto di sali < 500 mg/l), che sono circa il 55% delle acque minerali in commercio;
- medio minerali (500 mg/l < contenuto di sali < 1500 mg/l), che sono circa il 25% delle acque minerali in commercio;
- ricche di sali minerali (contenuto di sali > 1500 mg/l), il cui consumo andrebbe subordinato al parere del medico.

Al fine di ottenere risultati attendibili ed uniformi circa la ricerca di questi parametri, l'Istituto Superiore della Sanità ha diffuso le Linee Guida sui requisiti gestionali e tecnici dei laboratori che eseguono controlli interni ed esterni per la determinazione dei parametri microbiologici e chimici, nonché per i metodi analitici di riferimento (10, 11).

Modalità di campionamento

Le operazioni di campionamento rivestono importanza non inferiore a quella dell'analisi vera e propria e possono talvolta condizionare il risultato. I campioni devono essere prelevati, conservati e trasportati in modo da evitare alterazioni che possano influenzare significativamente i risultati delle analisi.

I prelievi di aliquote per analisi chimiche devono essere effettuati in contenitori puliti e che non presentino alcun residuo di precedenti campionamenti, adottando la tecnica del riempimento lento.

I prelievi di aliquote per analisi batteriologiche devono essere effettuati in contenitori sterili di vetro, provvisti di tappi a vite smerigliata anch'essi sterili. Le bottiglie andranno aperte solo all'atto del prelievo, riempite velocemente senza toccare la parte interna del tappo o del collo, senza risciacquo e mai completamente, per consentire in seguito un'efficace omogeneizzazione del campione. Se si sospetta che l'acqua contenga tracce di cloro, occorre utilizzare bottiglie contenenti tiosolfato di sodio, aggiunto prima della sterilizzazione.

In linea generale, prima di effettuare il campionamento

provincia di Taranto e nel Salento, che concorrono ad integrare il sistema di approvvigionamento regionale.

Dal Piano di Tutela delle Acque della Regione sono stati individuati due tipi di sorgenti acquifere sotterranee in base al tipo di permeabilità:

- acquiferi permeabili per fessurazione e/o carsismo. Di questo gruppo fanno parte l'acquifero carsico del promontorio del Gargano, della Murgia Barese e tarantina e della Penisola Salentina. Nello stesso gruppo sono compresi anche il modesto acquifero presente nell'area garganica tra Vico ed Ischitella e gli acquiferi ospitati nelle formazioni mioceniche dell'area salentina, queste ultime prevalentemente permeabili per fessurazione;
- acquiferi permeabili per porosità. Di questi fanno parte l'acquifero della Piana del Tavoliere di Foggia, gli acquiferi alluvionali delle basse valli del Saccione, Fortore ed Ofanto, gli acquiferi superficiali dell'area brindisina, dell'arco jonico tarantino (occidentale ed orientale) e della penisola salentina.

La qualità dei corpi idrici sotterranei è, purtroppo, minacciata dal massiccio sfruttamento delle falde idriche avvenuto in passato (2). Un recente studio condotto sulle acque sotterranee del Salento ha evidenziato come alcune falde risultino compromesse a seguito dell'infiltrazione di acqua marina o dell'uso di fertilizzanti nel suolo sovrastante la falda: la concentrazione salina ed i nitrati, infatti, risultano elevati ed inoltre sono state

quantificate alte concentrazioni di ferro e manganese, dovute a fenomeni di corrosione di strutture metalliche artesiane (4).

L'acqua sorgentizia, di falda e superficiale viene raccolta in grossi invasi (Pertusillo, Fortore, Locone, Sinni, Occhito, Torrebiana, Monte Melillo), quindi viene trasportata ai centri di consumo, spesso molto distanti dai punti di captazione e di raccolta, attraverso condotte di dimensione variabile a seconda della funzione, diversificate in vettori primari (ribattezzati "autostrade dell'acqua" per le grandi quantità che riescono a veicolare), diramazioni (che trasferiscono l'acqua dai punti di captazione o dai vettori primari ai punti nei quali avviene l'immissione nelle reti di distribuzione), condotte suburbane (che trasportano l'acqua a ridosso dei centri abitati) e reti idriche urbane (che consentono l'erogazione alle singole utenze) (1).

In Puglia, inoltre, nel 2009 sono state censite 16 aree soggette ad autorizzazione per l'estrazione di acqua minerale (secondo quanto previsto dalla L.R. 44/75) per una superficie totale di oltre 1200 ettari (0,06% del territorio regionale). Di queste, 3 hanno presentato istanza di rinuncia all'autorizzazione, 6 non hanno impianti di imbottigliamento, 2 hanno un impianto di imbottigliamento ma non sono attive, le restanti 7 sono distribuite sul territorio regionale: 4 in provincia di Bari, 2 in provincia di Lecce, 1 in provincia di Taranto.

Bibliografia

1. Acquedotto Pugliese S.p.A. – informazioni on-line: www.aqp.it – area "il mondo dell'acqua – territorio";
2. ARPA Puglia. Relazione sullo stato dell'ambiente. 2004; 62-3;
3. Bonato A. Acqua e salute. Indicazioni tratte dalle Linee Guida dell'OMS sulla qualità dell'acqua destinata al consumo umano. Piano Triennale di Sicurezza Alimentare della Regione Veneto 2005-2007; 1-88;
4. Buccolieri A, Buccolieri G, Cardellicchio N, et al. Underground waters quality in the province of Lecce (Apulia, Southern Italy). *Ann Chim.* 2005;95(3-4):227-37;
5. Cinque K, Stevens MA, Haydon SR, et al. Investigating public health impacts of deer in a protected drinking water supply watershed. *Water Sci Technol* 2008;58(1):127-32;
6. Decreto Dirigente Giunta Regionale del Veneto 5 febbraio 2009, n. 15. Decreto Legislativo 2 febbraio 2001, n. 31, di attuazione alla Direttiva 98/83/CE relativa alla qualità delle acque destinate al consumo umano. Linee Guida Regionali per la sorveglianza ed il controllo della acque destinate al consumo umano nella Regione del Veneto. I aggiornamento alla DGRV n. 4080/2004;
7. Decreto Legislativo 2 febbraio 2001, n. 31. Attuazione della direttiva 98/83/CE relativa alla qualità delle acque destinate al consumo umano;
8. Doria F. Bottled water versus tap water: understanding consumers' preferences. *J Water Health* 1996;4(2):271-6;
9. Gerald BL, Perking JE, Position of the American Dietetic Association: food and water safety. *J Am Diet Assoc* 2003;103(9):1203-18;
10. Istituto Superiore di Sanità. Ottaviani M, Bonadonna L. Metodi analitici di riferimento per le acque destinate al consumo umano ai sensi del D. Lgs. 31/2001. Metodi chimici. Rapporti ISTISAN 07/31. 2007; 1-15;
11. Istituto Superiore di Sanità. Ottaviani M, Bonadonna L, Lucentini L, et al. Requisiti organizzativi e tecnici dei laboratori di verifica della conformità della qualità delle acque. Rapporti ISTISAN 08/19. 2008; 1-20;
12. Krym VF, MacDonald RD. Safe water for travellers. *CMAJ* 2003;164(4):317-8;
13. Linee guida per la prevenzione e il controllo della legionellosi. *Gazzetta Ufficiale* n. 103 del 05/05/2000;
14. Mosca M, Sanzini E, Aureli P. Le acque minerali naturali: come non perdersi in un bicchiere d'acqua. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2006; 19 (10): 11-14;
15. Regolamento (CE) n. 178/2002 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 28 gennaio 2002, che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare;
16. Regolamento (CE) n. 852/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004, sull'igiene dei prodotti alimentari;
17. Tibbetts J. *Water World* 2000. *Environ Health Perspect* 200;108(2):A69-73;
18. World Health Organization. *The right to water*. 2003; 6-10.

Il rischio alimentare tra percezione e realtà

75

Quaranta A., Caggiano G., Montagna M.T.

Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana - Sezione di Igiene, Università degli Studi di Bari

OER

Le malattie trasmesse dagli alimenti ancora oggi rappresentano un problema di non facile valutazione, con il quale la Sanità Pubblica deve confrontarsi costantemente: numerosi soggetti, infatti, ogni anno necessitano del ricovero ospedaliero con conseguenti oneri non trascurabili non solo per la salute umana ma anche per gli aspetti economici. Con il passare del tempo, lo scenario epidemiologico delle malattie trasmesse da alimenti è profondamente mutato per il cambiamento delle abitudini alimentari, la maggiore mobilità della popolazione con aumento dei pasti consumati fuori casa, l'incremento del consumo dei cibi a lunga conservazione e la globalizzazione dei mercati, con arrivo sulle nostre tavole di alimenti non sempre di origine e controllo certi. Inoltre, negli ultimi anni una serie di allarmi alimentari ha catalizzato l'attenzione dei mass media e dell'opinione pubblica mondiale, con complesse ripercussioni sulla percezione dei rischi associati agli alimenti. L'incertezza dei dati scientifici, la difficile comprensione dei rischi, ma in particolare il sensazionalismo con cui quotidianamente vengono presentate le notizie dai mass media, hanno contribuito fortemente ad influenzare una percezione del rischio che spesso non coincide con i reali pericoli alimentari. Infatti, i mass media mettono prevalentemente in evidenza alcuni rischi potenziali ma statisticamente non rappresentativi, mentre non seguono il reale trend delle malattie veicolate dagli alimenti e trascurano molto spesso gli episodi epidemici. Osservando l'attuale situazione epidemiologica, notiamo che nei Paesi industrializzati circa il 30% della popolazione soffre ogni anno di un episodio di tossinfezione alimentare ma, a dispetto di quanto paventato dai mass media, ad esempio nel nostro Paese nessuno di questi rientra tra le "tempeste comunicative" (per citarne alcune delle più recenti: "mucca pazza", "influenza aviaria", "mozzarella alla diossina", "influenza suina"), ma ha avuto origine per lo più nell'ambiente familiare a causa di errate abitudini comportamentali. Ne consegue che, proprio a causa di questa cattiva informazione, spesso superficiale e tesa più a scopi giornalistici o televisivi che all'attendibilità di fonti e notizie o alla qualità degli argo-

menti trattati, il pubblico risponde più alla preoccupazione che al rischio effettivo. Ma mentre il rischio è una forte probabilità che un fattore (attività, materiale, ambiente) provochi un danno, la preoccupazione è caratterizzata da timori e paure del pubblico su un pericolo, che non necessariamente derivano da evidenze scientifiche, né sono correlate al grado di rischio. Quel che è certo, però, è che la preoccupazione distrae dai veri pericoli alimentari con la conseguenza che, mentre attivisti e media traggono profitti dalle paure innescate nelle persone, la maggior parte della gente si lascia condizionare e agisce in base al rischio percepito, non a quello reale. Per tale motivo, lentamente, si è giunti alla situazione attuale, ovvero una situazione in cui vi è una netta discrepanza fra la reale situazione epidemiologica con le notifiche dei dati e le credenze e le convinzioni errate tradotte in termini di comportamenti della gente che, purtroppo, "nutrendosi" di tv, giornali, siti internet e massmedia in genere si lascia fortemente condizionare da tutto ciò che da essi viene "strillato" quotidianamente. Ne consegue che, ad esempio, mentre intere famiglie non comprano più carne di maiale per il timore di contrarre "febbre suina" o pollo per paura dell' "influenza aviaria", centinaia e centinaia di persone si infettano ogni anno perché ritengono che una goccia di limone sui frutti di mare crudi basti a proteggerli dal virus dell'Epatite A. Per avere un'idea concreta di quanto appena detto basti pensare che, ad esempio, proprio a Bari nel 1999, mentre i mass media catalizzavano l'attenzione sull' "allarme diossina", sono stati ben 270 i casi notificati di Epatite A. Per la stragrande maggioranza dei casi segnalati, l'acquisizione dell'infezione era correlata proprio con il consumo di frutti di mare. Se a ciò aggiungiamo il fenomeno della sottonotifica, che fa stimare in almeno 300000 all'anno i casi di tossinfezioni alimentari non denunciati alle Autorità Sanitarie, è facile comprendere quanto sia necessario che si agisca in maniera più efficace per far sì che la gente si renda consapevole dei reali pericoli alimentari.

In base ad un questionario elaborato lo scorso anno in collaborazione con il Dipartimento di Igiene

III SEZIONE

Qualità ed organizzazione sanitaria

dell'Università di Pisa, somministrato ad un campione di popolazione delle Regioni Puglia e Toscana, si è avuto modo di constatare che, ancora oggi, la maggior parte della gente non presta attenzione a norme igieniche fondamentali, come la separazione dei cibi cotti da quelli crudi; la idonea collocazione degli alimenti da conservare nel frigorifero; l'errato comportamento di fronte a barattoli di conserve o di verdure sott'olio coi coperchi rigonfi; l'uso dello stesso tagliere o coltello con cui ha di recente affettato la carne per sminuzzare subito dopo la verdura senza prima averli detersi adeguatamente. Ma non è tutto: molti ritengono che scaldare i cibi al microonde sia più efficace che nel forno tradizionale; che mangiare hamburger poco cotti non sia affatto pericoloso; che è normale scongelare i cibi per poi ricongelarli se non utilizzati in giornata.. oppure, una volta cotti, conservarli per giorni e giorni nel frigorifero¹; che sia più sicuro mangiare un vasetto di marmellata preparato in casa piuttosto che uno acquistato in un supermercato. Questo solo per citare alcuni dei dati interessanti che sono emersi da questa indagine che, anche se sono relativi ad una piccola parte di popolazione, risultano compatibili con quelli del rapporto Ce.R.R.T.A. (Centro di Riferimento Regionale sulle Tossinfezioni Alimentari) 2002-2007. Infatti, tali dati ci confermano che lo sviluppo dei focolai di infezione è: indeterminato nel 45,8%; causato da scorretto mantenimento della temperatura nel 24,9%; conseguente ad una cottura inadeguata dei cibi nel 19%; provocato da cibo ottenuto da fonti incerte nel 15%; determinato dalla contaminazione dell'attrezzatura nel 7,9%; oppure è favorito dal fatto che si tende a far passare più di un giorno tra la preparazione e il consumo del cibo (7,5%) o dalla contaminazione crudo-cotto (5,9%). Inoltre, relativamente alla possibile responsabilità dei cibi nelle malattie alimentari, un fattore da non sottovalutare è che l'ambiente esterno spesso è percepito più ostile dai consumatori rispetto a quello domestico. I dati, infatti, mostrano che relativamente al livello di igiene nelle proprie case solamente il 9% dei cittadini europei si dichiara "molto preoccupato" e il 18% "abbastanza preoccupato"; mentre questi valori sono rispettivamente del 25% e del 43% quando ci si riferisce all'ambiente extra-domestico. In particolare, tra i fattori esterni fortemente temuti dai consumatori europei spiccano i residui di pesticidi, nuovi virus come quello dell' "influenza suina", gli OGM, le condizioni di igiene ambientale, la contaminazione batterica del cibo. Invece, autorevoli fonti concordano nell'indicare che

nell'ambiente domestico si produce circa la metà (se non oltre) degli eventi epidemici di tossinfezioni alimentari; è necessario, quindi, che le Autorità Sanitarie intervengano a tal proposito promuovendo specifici e integrati programmi di sorveglianza.

Alla luce di quanto detto sinora, è chiaro che la strumentalizzazione della comunicazione ha un ruolo determinante nel modificare la percezione del rischio associato agli alimenti: se il rischio è basso, infatti, la comunicazione dovrebbe diminuire la preoccupazione dei cittadini e non accentuarne il potenziale catastrofico per aumentare le vendite o gli ascolti; se invece il pericolo esiste, essa dovrebbe stimolare un'adeguata percezione del rischio.

Invece, ciò che si constata è che la percezione del rischio evolve sempre più in maniera disomogenea perché i consumatori spesso non dispongono di informazioni complete e corrette e, di conseguenza, non sono nelle condizioni di mettere in pratica i comportamenti ottimali per il contenimento dei rischi reali. Sarebbe opportuno che si realizzasse un giornalismo scientifico, in maniera tale da poter colmare il gap tra i rischi percepiti dalla gente comune e quelli valutati scientificamente o dalle organizzazioni pubbliche, e sviluppare un più complesso sistema di relazioni (tra diverse istituzioni, tra diverse discipline e professioni, tra diversi soggetti sociali), in maniera tale da realizzare un processo interattivo di scambio che coinvolga realmente gli individui. Tale processo, attuabile tramite la comunicazione, permetterebbe di passare gradualmente da un sistema di informazione individuale ad uno sociale, anche perché la promozione della salute collettiva non può prescindere da una integrazione tra medicina e scienze sociali. Se utilizzata in maniera appropriata nell'ambito del settore sanitario, una buona comunicazione consentirebbe di diffondere una cultura condivisa ed omogenea, canalizzare le informazioni degli esperti in maniera efficace, ottimizzando così tempi, risorse e denaro.

Sitografia

<http://ec.europa.eu>
<http://www.fooddelicious.it>
<http://www.igiene.unipa.it/sezioneigiene/Campylobacter.ppt>
<http://www.iss.it/binary/cnra/cont/Alimentazione%20sicura%20in%20ambito%20domestico.1161789471.pdf>
<http://www.ministerosalute.it/malattieinfettive/datidefecons.jsp>
<http://www.usl3toscana.it/certa/index.htm>

¹ A tal proposito è utile ricordare che, sulla base dei dati Doxa, (fonte col diretti in <http://it.health.yahoo.net/>) in Italia solo il 13% della popolazione (un italiano su dieci) presta attenzione alla data di scadenza dei prodotti acquistati.

Le primipare attempate in Puglia

77

Bartolomeo N, Trerotoli P, Serio G

Osservatorio Epidemiologico Regionale

OER

Già nel 1950 Waters e Wagner coniarono il termine di “elderly primigravida” per specificare un indicatore di rischio ostetrico. Heffner et coll. definiscono “primipara attempata” una donna in attesa del primo figlio che abbia compiuto 35 anni prima di partorire.

L'età materna è stata ripetutamente esaminata come un possibile fattore di rischio per esiti negativi in gravidanza, anche se molti studi tendono ad indicare che l'età materna, avanzata (≥ 35 anni) e alta (≥ 40 anni), non comporta un aumento significativo del rischio di interventi e complicanze ostetriche. È stato anche dimostrato che le eventuali evidenze in merito all'associazione tra età materna e gli esiti perinatali restano in gran parte offuscate a causa di fattori di confondimento. Di qui l'importanza di studiare la relazione tra questa particolare categoria di partorienti e le altre informazioni: da quelle socio-demografiche a quelle relative alla gravidanza, al parto e al neonato (1, 5).

Il flusso informativo costituito dai Certificati di Assistenza al Parto (CeDAP) è quello che genera la banca dati maggiormente esaustiva circa la quantità di informazioni rilevabili sull'evento nascita e ne consente il monitoraggio. L'analisi dei dati è stata effettuata sui 222533 CeDAP rilevati nel periodo 2003-2008 suddividendo le partorienti in quattro categorie: primipare attempate (PA, età ≥ 35 anni), primipare non attempate (PnA), non primipare attempate (nPnA), non primipare non attempate (nPnA). Dalla nostra analisi sono stati eliminati 3723 CeDAP in cui era riportata un'età della madre inferiore a 13 anni o superiore a 49 anni, ritenendo tale dato poco attendibile.

Dal rapporto CeDAP sull'evento nascita, pubblicato dal Ministero della Salute (2), nel 2005 in Italia le gravide ultraquarantenni sono risultate pari al 5,72% del totale delle gravide italiane; in Puglia nello stesso anno e nella stessa classe d'età la percentuale è stata del 4,66%.

In Puglia, nel 2008, le primipare attempate hanno rappresentato il 7,92% del numero totale di partorienti. Tra il 2003 ed il 2008 si è verificato un aumento di nascite di “primi figli”, tale aumento è da attribuire alle primipare attempate, rimanendo costante la percentuale di donne che partoriscono il primo figlio prima dei 20 anni (Figura 1).

Nella Tabella 1 sono riportate le quattro categorie di par-

torienti in relazione al titolo di studio della madre. La percentuale di “laureate” tra le PA è molto più alta rispetto alle altre categorie, soprattutto rispetto alle nPnA. Per quanto riguarda la condizione professionale della madre (Tabella 2), la percentuale di “occupate” tra le PA è quasi il doppio rispetto alle nPnA; queste ultime sono soprattutto “disoccupate o in cerca di prima occupazione”. Tra le “occupate”, le PA sono prevalentemente “dipendenti non dirigenti” (66,83%) e “lavoratrici autonome” (20,82%).

Passando all'analisi delle informazioni riguardanti il decorso della gravidanza, non abbiamo rilevato differenze sostanziali tra le PA e le altre tre categorie di partorienti circa il numero di visite effettuate durante la gravidanza: in tutte le categorie, una percentuale di donne compresa tra l'87% e l'89% effettua 3 visite di controllo, e meno dell'1% effettua più di 3 visite (Tabella 3). Anche l'analisi degli anni precedenti non mostra evidenze particolari. È stata riscontrata, invece, una differenza per quanto riguarda la settimana in cui si effettua la prima visita. Nel 2008, tra le PA, il 32,59% effettua la prima visita antecedentemente alla 7^a settimana, mentre tra le nPnA tale percentuale è del 24,74% (Tabella 4). La quota di donne che effettua la prima visita antecedentemente alla 7^a settimana è, comunque, diminuita nel tempo, passando dal 38,28% nel 2004 al 32,59% nel 2008.

Nel 2008 il numero medio di ecografie durante la gravidanza è risultato pari a 5,62 nelle PA (range 0-9) e a 5,25 nelle nPnA (range 0-9). Nella Figura 2 è mostrato l'andamento della percentuale di donne che hanno effettuato più di tre ecografie. L'età della donna e la primiparità non influenzano il numero di ecografie effettuate durante la gravidanza. Tra il 2003 ed il 2006, la quota di coloro che hanno effettuato più di tre ecografie è salita di circa 30 punti percentuali passando dal 50% ad oltre l'80%. Molto alta è risultata, anche, la percentuale di donne che si sottopone ad una ecografia dopo la 22^a settimana: il 98% nel 2008, con un incremento maggiore registrato tra il 2003 (89%) e il 2005 (96%).

La percentuale di PA che sceglie di sottoporsi ad amniocentesi è scesa dal 35,52% del 2006 al 30,60% del 2008, al di sotto del 31,45% osservato nelle nPnA; molto più

Salute materno-infantile

IV SEZIONE

Titolo di Studio Madre	PA		PnA		nPA		nPnA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Laurea	718	29,57	1870	14,61	1034	19,54	825	7,72
Diploma universitario o laurea breve	79	3,25	315	2,46	133	2,51	211	1,98
Diploma scuola media superiore	987	40,65	5698	44,52	1952	36,88	4137	38,72
Diploma scuola media inferiore	584	24,06	4644	36,29	1866	35,26	5018	46,97
Licenza elementare o nessun titolo	60	2,47	271	2,12	307	5,81	492	4,61
Totale	2428	100	12798	100	5292	100	10683	100

Tabella 1.

Numero di eventi nascita nella Regione Puglia per titolo di studio della madre e categoria di partoriente. Anno 2008.

Condizione Professione della Madre	PA		PnA		nPA		nPnA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Occupata	1604	66,67	6012	47,48	2627	50,29	3654	34,77
Disoccupata o in cerca di 1ª occupazione	599	24,89	4658	36,79	2188	41,88	5716	54,39
Casalinga	11	0,46	392	3,09	12	0,23	68	0,65
Studentessa	189	7,86	1567	12,38	380	7,27	1042	9,91
Altra condizione	3	0,12	33	0,26	17	0,33	29	0,28
Totale	2406	100	12662	100	5224	100	10509	100

Tabella 2.

Numero di eventi nascita nella Regione Puglia per condizione professionale della madre e categoria di partoriente. Anno 2008.

Numero Visite	PA		PnA		nPA		nPnA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Meno di tre	295	11,21	1416	10,26	627	10,99	1290	11,39
Tre	2314	87,88	12316	89,21	5030	88,18	9938	87,75
Più di tre	24	0,91	74	0,53	47	0,83	97	0,86
Totale	2633	100	13806	100	5704	100	11325	100

Tabella 3.

Numero di eventi nascita nella Regione Puglia per numero di visite di controllo effettuate durante la gravidanza e categoria di partoriente. Anno 2008.

Prima visita	PA		PnA		nPA		nPnA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Prima della 7ª settimana	874	32,59	3968	28,32	1503	26,22	2823	24,74
Tra la 7ª e la 9ª settimana	1450	54,06	7853	56,04	3263	56,91	6480	56,79
Dopo la 9ª settimana	358	13,35	2192	15,64	967	16,87	2108	18,47
Totale	2682	100	14013	100	5733	100	11411	100

Tabella 4.

Numero di eventi nascita nella Regione Puglia per momento della prima visita e categoria di partoriente. Anno 2008.

Età Gestazionale	PA		PnA		nPA		nPnA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Meno di 29 settimane	23	0,9	62	0,47	31	0,57	41	0,38
Tra 29 e 32 settimane	34	1,34	119	0,9	40	0,74	87	0,81
Tra 32 e 37 settimane	435	17,11	1498	11,36	996	18,37	1661	15,47
Più di 37 settimane	2051	80,65	11510	87,27	4356	80,32	8946	83,34
Totale	2543	100	13189	100	5423	100	10735	100

Tabella 5.

Numero di eventi nascita nella Regione Puglia per età gestazionale e categoria di partoriente. Anno 2008.

Peso alla nascita	PA		PnA		nPA		nPnA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Meno di 1500 gr	52	1,91	159	1,12	62	1,08	81	0,71
Tra 1500 e 2500 gr	227	8,33	827	5,85	270	4,68	514	4,48
Tra 2500 e 4000 gr	2314	84,95	12420	87,87	5097	88,4	10245	89,3
Più di 4000 gr	131	4,81	729	5,16	337	5,84	632	5,51
Totale	2724	100	14135	100	5766	100	11472	100

Tabella 6.

Numero di neonati nella Regione Puglia per peso alla nascita e categoria di partoriente. Anno 2008.

Informazione rilevata attraverso i CeDAP9	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Numero di CeDAP	38820	38765	36752	36012	34618	33843
Titolo di Studio Madre	8,84%	8,81%	6,39%	7,56%	7,98%	7,81%
Condiz. Profess. Madre	7,60%	8,89%	7,95%	8,98%	9,39%	8,99%
Numero di visite	5,75%	7,09%	4,67%	0,80%	0,80%	1,11%
Prima Visita	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,01%
Numero di Ecografie	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Ecografia dopo 22a settim.	5,28%	4,48%	5,13%	4,55%	1,08%	1,09%
Amniocentesi	5,46%	4,61%	5,34%	5,11%	1,43%	1,61%
Fetoscopia	5,62%	4,65%	5,59%	5,34%	1,61%	1,87%
Decorso Gravidanza	2,11%	3,27%	2,54%	2,49%	2,19%	4,01%
Difetto di Accrescimento	2,09%	2,86%	1,22%	1,30%	1,38%	2,11%
Procreazione Assistita	2,86%	2,75%	1,69%	1,91%	2,16%	3,74%
Età Gestazionale	2,41%	2,74%	4,69%	4,38%	4,47%	5,77%
Modalità Travaglio	18,92%	21,63%	24,13%	29,07%	29,05%	28,59%
Presentazione Neonato	1,89%	1,32%	2,52%	2,88%	2,94%	2,38%
Modalità Parto	1,18%	0,64%	1,35%	1,69%	1,55%	1,12%
Peso alla Nascita	0,16%	0,23%	0,23%	0,33%	0,31%	0,39%
Presenza Malformazioni	0,03%	0,00%	0,05%	1,36%	0,52%	1,48%

Tabella 7.

Numero totale di Certificati di Assistenza al Parto e percentuale di schede eliminate per campo non compilato o incompatibile. Regione Puglia. Anni 2003-2008.

bassi, invece, i valori riscontrati nelle donne non attempate (3,76% per le primipare e 5,17% per le non primipare). Nel 2008, il 98,80% delle madri ha avuto un decorso della gravidanza "fisiologico", con differenze minime dovute alla primiparità o all'età. Inoltre, è stato rilevato un difetto di accrescimento del feto durante la gravidanza nel 2,36% delle PA e nel 2,20% delle PnA, entrambe in diminuzione rispetto al 2003 (5,72% nelle PA e 4,09% nelle PnA), mentre per le non primipare (attempate e non) tale percentuale, che nel 2003 era vicina al 3,5%, è scesa all'1,5% nel 2008.

Nelle PA è risultata maggiore la quota di donne che nel 2008 è ricorsa alla procreazione assistita (3,31%) rispetto alle nPnA (0,31%).

Sempre nel 2008, l'età gestazionale media riscontrata nelle PA è stata di 38,50 settimane (dev. St.= 2,18), di poco inferiore alla media di tutte le altre partorienti (38,70 settimane, dev.st.=1,83). Dalla Tabella 5 si evince come l'età gestazionale possa essere influenzata dall'età della madre, piuttosto che dalla primiparità; infatti, nelle attempate, la percentuale di donne che supera la 37^a settimana di gestazione (80% circa sia per le primipare che per le non primipare) è inferiore alle non attempate (87,27% nelle primipare e 83,33% nelle non primipare). Per quanto riguarda la modalità di travaglio, nel 90% dei casi il parto avviene con travaglio "spontaneo", con piccole differenze tra le 4 categorie di partorienti e variazioni poco significative nel tempo.

Il ricorso al "Taglio Cesareo", nel 2008, è avvenuto nel 60,45% delle PA e nel 52,99% delle nPA, mentre tra le non attempate sono prevalsi i parti "Vaginali" (53,96% nelle primipare e 52,51% nelle non primipare). La percentuale di "Tagli Cesarei" tra le PA, dopo il picco del 2005 (66,28%), è comunque in diminuzione.

Abbiamo, infine, analizzato due informazioni relative al neonato: peso alla nascita ed eventuale presenza di malformazioni. La Tabella 6 mette in evidenza come, nelle PA, sia leggermente più alta la percentuale di neonati con peso compreso tra 1500gr e 2500gr (8,33%), senza variazioni nel quinquennio 2003-2008. La presenza di malformazioni è stata rilevata solo nello 0,21% dei neonati nel 2008 contro lo 0,46% del 2003. Probabilmente, nel caso di malformazioni, la diagnosi precoce induce i genitori a decidere di non portare a termine la gravidanza, inoltre la diagnosi neonatologica

viene effettuata con ritardo rispetto al momento in cui viene chiuso il flusso informativo CeDAP, ciò non consente di rilevare con completezza eventuali problemi del neonato.

Note conclusive

L'analisi effettuata ha mostrato il forte legame tra il fenomeno della primiparità attempata e il titolo di studio e la condizione occupazionale della madre. Più articolato è risultato il legame con le variabili indicative del decorso della gravidanza. Tra le PA è molto più frequente il ricorso al Taglio Cesareo, così come è emersa la propensione a sottoporsi con leggero anticipo alla prima visita ostetrica, anche se i fenomeni sono andati attenuandosi nel tempo, avvicinandosi ai valori medi calcolati indipendentemente dall'età e dalla primiparità. Per alcune variabili, come l'età gestazionale e il ricorso all'amniocentesi, è l'età della madre più che la primiparità a rendere evidente la differenza tra le PA e le altre partorienti; in altre, come il difetto di accrescimento e il ricorso alla procreazione assistita, è soprattutto la primiparità a determinarne una frequenza maggiore tra le PA.

Il possibile ricorso all'interruzione di gravidanza e la mancata segnalazione del caso sul CEDAP, qualora il feto presenti problemi di salute, rende meno accurata l'analisi delle informazioni cliniche riguardanti il neonato. Dalle informazioni analizzate non è possibile, quindi, stabilire se la primiparità attempata costituisca un fattore di rischio clinico per il nascituro. Comunque, è evidente la maggiore attenzione prestata al percorso gravidanza-parto nelle primipare con età superiore a 35 anni, alla quale si associa un eccesso di medicalizzazione durante la gravidanza ed un eccessivo ricorso al taglio cesareo nel parto.

Infine, è necessario porre l'attenzione sulla qualità dei dati CeDAP utilizzati, che potrebbero indurre a conclusioni imprecise, nonostante il potenziale informativo. Infatti, oltre alle 3723 schede eliminate preliminarmente a causa dell'età della madre ritenuta inattendibile, nel corso dell'analisi di ogni singola sono state, di volta in volta, eliminate le schede nelle quali il campo corrispondente non era valorizzato o presentava un valore inaffidabile. Inoltre in 12 schede non c'era corrispondenza tra la scheda della madre e quella dei neonati. Tale problema rappresenta una grave perdita di qualità, anche se

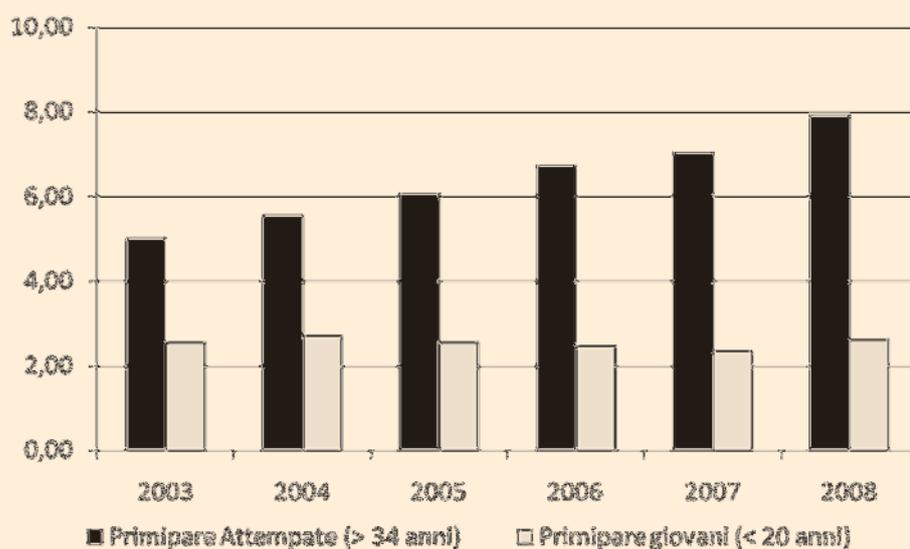


Figura 1. Percentuale di eventi nascita nella Regione Puglia per primiparità ed età della madre. Anni 2003-2008.

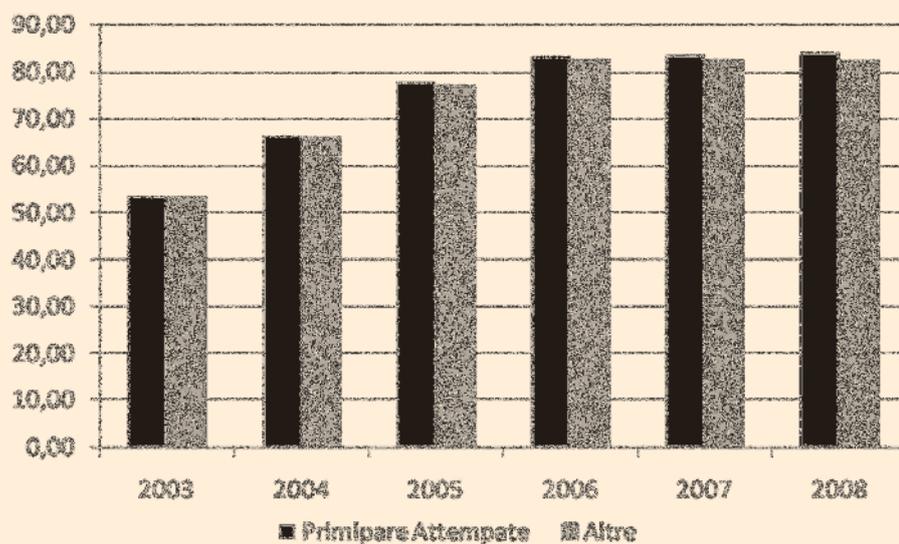


Figura 2. Percentuale di donne gravide che hanno effettuato più di tre ecografie nel corso della gravidanza per primiparità ed età. Regione Puglia. Anni 2003-2008.

riguarda una quota esigua di casi.

Nella Tabella 7 sono state riportate le percentuali di schede eliminate relativamente a ciascuna informazione scelta per l'analisi. È evidente sia l'altissima percentuale di campi non compilati per quanto riguarda la Modalità

del travaglio (peraltro in aumento nel tempo), sia la scarsa attenzione nella compilazione dei campi riguardanti le informazioni socio-demografiche. Solo per poche variabili è apprezzabile una diminuzione nel tempo di schede errate.

Bibliografia

1. Ales KL, Druzin ML, Santini DL. Impact of advanced maternal age on the outcome of pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1990, 171:209-16.
2. Certificato di Assistenza al Parto. Analisi dell'evento nascita - Anno 2005. Ministero della Salute 2007.
3. Delbaere I, Verstraelen H, Goetzeluk S, Martens G, De Backer G, Temmerman M. Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007, 135: 41-46.
4. Suzuki S, Miyake H. Obstetric outcomes of elderly primiparous singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization compared with those conceived spontaneously. *Reproductive Medicine and Biology* 2007, 6:219-222.
5. Van Katwijk C, Peeters LLH. Clinical aspects of pregnancy after the age of 35 years: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 1998, 4(2):185-94.

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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Priorix Tetra - polvere e solvente per soluzione iniettabile in una siringa preriempita. Vaccino (vivo) antimorbillo, antiparotite, antirosolia e antivaricella.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

virus del morbillo ¹ ceppo Schwarz (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
virus della parotite ¹ ceppo RIT 4385, derivato dal ceppo Jeryl Lynn (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{4,4} CCID ₅₀ ³
virus della rosolia ² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
virus della varicella ² ceppo OKA (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,3} PFU ⁴

¹ coltivato in colture di cellule embrionali di pollo

² coltivato in cellule diploidi umane (MRC-5)

³ dose infettante la coltura cellulare al 50% (Cell Culture Infective Dose 50%)

⁴ unità formanti placca (Plaque Forming Units)

Eccipienti:

Sorbitolo 14 milligrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in una siringa preriempita. Prima della ricostituzione, la polvere è una pastiglia di un colore che varia dal bianco al rosa chiaro e il solvente è un liquido chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Priorix Tetra è indicato per l'immunizzazione attiva contro morbillo, parotite, rosolia e varicella nei bambini a partire dagli 11 mesi fino ai 12 anni di età compresi. La somministrazione a bambini di 9 - 10 mesi può essere presa in considerazione in circostanze particolari. Vedere paragrafo 4.2. Nota: l'uso di Priorix Tetra deve avvenire secondo le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Neonati e bambini di età compresa tra gli 11 mesi e i 12 anni devono ricevere due dosi (ciascuna di 0,5 ml) di Priorix Tetra. L'età alla quale neonati e bambini possono ricevere Priorix Tetra deve essere basata sulle raccomandazioni ufficiali, che variano a seconda dell'epidemiologia di queste malattie. Tra le due dosi è preferibile rispettare un intervallo compreso tra le 6 settimane e i 3 mesi. Quando la prima dose è somministrata a 11 mesi di età, la seconda dose deve essere somministrata entro 3 mesi. In nessun caso l'intervallo deve essere inferiore alle 4 settimane. Vedere paragrafo 5.1. In alternativa, e in accordo con le raccomandazioni ufficiali*:

- Una dose singola di Priorix Tetra può essere somministrata in bambini che abbiano ricevuto l'immunizzazione con una dose singola di un altro vaccino contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MMR) e/o una dose singola di un altro vaccino contro la varicella.
- Una dose singola di Priorix Tetra può essere seguita da una dose singola di un altro vaccino contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MMR) e/o una dose singola di un altro vaccino contro la varicella.

*Le raccomandazioni ufficiali possono variare per ciò che riguarda l'intervallo tra le dosi e la necessità di somministrare una o due dosi di vaccino contenente morbillo, parotite, rosolia e di vaccino contenente varicella.

Qualora una situazione epidemiologica particolare richieda di vaccinare soggetti di età inferiore agli 11 mesi, la prima dose di Priorix Tetra può essere somministrata a partire da 9 mesi di età. Una seconda dose deve essere somministrata 3 mesi dopo la prima dose (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via sottocutanea, preferibilmente nella regione deltoidea del braccio o nella parte anterolaterale superiore della coscia.

4.3 Controindicazioni

Come per altri vaccini, la somministrazione di Priorix Tetra deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di un'infezione lieve, tuttavia, non costituisce controindicazione per la vaccinazione. Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla neomicina. Una storia di dermatite da contatto alla neomicina non costituisce una controindicazione. Per l'allergia alle uova, vedere paragrafo 4.4. Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e/o varicella. Gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Pazienti con immunodeficienze primarie o secondarie.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento appropriato e un controllo medico devono essere sempre immediatamente disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino. È opportuno lasciare evaporare alcool e altri agenti disinfettanti dalla pelle prima dell'iniezione del vaccino, poiché questi possono inattivare i virus attenuati presenti nel vaccino. Una storia di convulsioni febbrili o una storia familiare di convulsioni non costituiscono controindicazione all'uso di Priorix Tetra. I vaccinati con una storia di convulsioni febbrili devono essere tenuti sotto stretta osservazione, poiché durante un periodo che va dai 4 ai 12 giorni dopo la vaccinazione si può manifestare una febbre correlata al vaccino. I componenti del vaccino contro il morbillo e la parotite sono prodotti in colture di cellule embrionali di pollo e possono pertanto contenere tracce di proteine dell'uovo. Soggetti con una storia di reazioni anafilattiche, anafilattoidi, o altre reazioni immediate (ad es. orticaria generalizzata, gonfiore alla bocca e alla gola, difficoltà respiratorie, ipotensione o shock) successive all'ingestione di uova, possono trovarsi in una situazione di aumentato rischio di sviluppare reazioni di ipersensibilità immediata successive alla vaccinazione, sebbene questi tipi di reazioni si siano verificate molto raramente. Gli individui

che hanno sviluppato anafilassi dopo l'ingestione di uova devono essere vaccinati con estrema cautela, avendo cura di avere a disposizione un trattamento adeguato per l'anafilassi nel caso tale reazione si verifichi. Soggetti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono ricevere questo vaccino. I salicilati devono essere evitati per 6 settimane dopo ogni vaccinazione con Priorix Tetra, poiché sono stati riportati casi di sindrome di Reye dopo l'utilizzo di salicilati durante l'infezione naturale da varicella. Non è mai stata documentata la trasmissione del virus del morbillo, della parotite e della rosolia da vaccinati a persone suscettibili venute a contatto con essi, sebbene sia noto che l'escrezione faringea del virus della rosolia si manifesti dai 7 ai 28 giorni circa dalla vaccinazione, con un picco di escrezione attorno all'11° giorno. L'esperienza acquisita dopo la commercializzazione (post-marketing) indica che molto raramente si può verificare la trasmissione del virus vaccinale della varicella tra vaccinati sani che hanno sviluppato un rash varicella-simile e le persone suscettibili alla varicella. I vaccinati che hanno sviluppato un rash varicella-simile devono evitare il contatto con donne in gravidanza suscettibili alla varicella e con individui suscettibili con un alto rischio di contrarre la varicella in forma grave (quali pazienti con immunodeficienze primarie e acquisite) fino a quando il rash non sia scomparso completamente. Priorix Tetra non deve essere somministrato in nessun caso per via intravascolare o intradermica. Come per tutti i vaccini, non tutti i vaccinati possono ottenere una risposta immunitaria protettiva. Sono stati segnalati casi di peggioramento di trombocitopenia e casi di ricomparsa di trombocitopenia in soggetti che dopo la prima dose hanno sofferto di trombocitopenia, a seguito della vaccinazione con vaccini vivi antimorbillo, antiparotite e antirosolia. In questi casi, il rapporto rischio-beneficio dell'immunizzazione con Priorix Tetra deve essere valutato attentamente. Non è stato studiato l'utilizzo di Priorix Tetra in soggetti affetti da patologia HIV asintomatica. La somministrazione di Priorix Tetra può essere presa in considerazione con cautela in questa popolazione nel caso in cui, secondo l'opinione del medico, la mancata somministrazione del vaccino comporterebbe un rischio maggiore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Priorix Tetra può essere somministrato contemporaneamente (ma in siti di iniezione separati) con uno qualsiasi dei seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib): vaccino contro la difterite, tetano, pertosse acellulare (DTPa), vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib), vaccino contro la poliomielite inattivata (IPV), vaccino contro l'epatite B (HBV)]. Non ci sono dati che supportano l'uso di Priorix Tetra con un qualsiasi altro vaccino. Se deve essere effettuato il test della tubercolina, esso deve essere eseguito prima o contemporaneamente alla vaccinazione, poiché è stato riportato che i vaccini combinati contro morbillo, parotite e rosolia possono causare una temporanea riduzione della sensibilità cutanea alla tubercolina. Poiché questa anergia può durare fino ad un massimo di 6 settimane, il test della tubercolina non deve essere effettuato entro questo periodo dopo la vaccinazione per evitare falsi negativi. In soggetti che hanno ricevuto gammaglobuline umane o trasfusioni di sangue, la vaccinazione deve essere ritardata per almeno tre mesi a causa della probabilità di un fallimento della vaccinazione dovuto alla presenza di anticorpi acquisiti passivamente. I soggetti che ricevono il vaccino devono evitare l'uso di salicilati per 6 settimane dopo ciascuna vaccinazione con Priorix Tetra (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

È controindicato somministrare Priorix Tetra a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, la gravidanza deve essere evitata per tre mesi dopo la vaccinazione. Non sono disponibili dati adeguati sulla specie umana riguardo l'utilizzo di Priorix Tetra durante la gravidanza e non sono stati condotti studi animali sulla tossicità riproduttiva.

Non sono disponibili dati adeguati sulla specie umana in merito all'utilizzo di Priorix Tetra durante l'allattamento.

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

Priorix Tetra non è destinato a soggetti adulti.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati derivati da studi clinici nei quali oltre 6.700 dosi di Priorix Tetra sono state somministrate a più di 4.000 bambini con un'età compresa tra i 9 e i 27 mesi. Gli eventi sono stati registrati fino a 42 giorni dopo la vaccinazione.

Le frequenze sono state riportate come di seguito:

Molto comuni:	≥ 10%
Comuni:	≥ 1% e < 10%
Non comuni:	≥ 0,1% e < 1%
Rari:	≥ 0,01% e < 0,1%
Molto rari:	< 0,01%

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: linfadenopatia

Patologie del sistema nervoso

Rari: convulsioni febbrili

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: rinite

Rari: tosse, bronchite

Patologie gastrointestinali

Non comuni: diarrea, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash

Patologie endocrine

Non comuni: gonfiore alle parotidi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: anoressia

Infezioni ed infestazioni

Non comuni: infezioni del tratto respiratorio superiore

Rari: otite media

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: dolore e rossore al sito di iniezione, febbre (rettale da ≥ 38°C a ≤ 39,5°C; ascellare/orale da ≥ 37,5°C a ≤ 39°C)

Comuni: gonfiore al sito di iniezione, febbre (rettale > 39,5°C; ascellare/orale > 39°C)

Non comuni: letargia, malessere, affaticamento

Disturbi psichiatrici

Comuni: irritabilità

Non comuni: pianto, nervosismo, insonnia

Durante la sorveglianza post-marketing, sono state riportate le seguenti reazioni aggiuntive in associazione temporale con la vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia, porpora trombocitopenica

Patologie del sistema nervoso

Mielite trasversale, sindrome di Guillain Barré, neurite periferica, encefalite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Artralgia, artrite

Infezioni ed infestazioni

Meningite, herpes zoster*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Sindrome di Kawasaki

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi)

In casi rari non può essere esclusa una condizione simile alla parotite con un periodo abbreviato di incubazione. In casi isolati è stato riportato gonfiore transitorio e doloroso ai testicoli dopo vaccinazione combinata contro parotite, morbillo e rosolia.

*Questa reazione avversa al farmaco, riportata dopo la vaccinazione, è anche una conseguenza dell'infezione causata dal virus della varicella selvaggio. Non ci sono indicazioni di un aumento del rischio di contrarre l'herpes zoster a seguito della vaccinazione rispetto a quello di contrarre la malattia dal virus selvaggio.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmaco-terapeutica: vaccino virale, codice ATC J07BD54.

Risposta immunitaria

Diversi studi clinici hanno valutato la risposta immunitaria indotta da Priorix Tetra. La titolazione degli anticorpi contro morbillo, parotite e rosolia è stata determinata impiegando la metodica immunoenzimatica ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), disponibile in commercio. In aggiunta, gli anticorpi contro la parotite sono stati titolati usando il test di neutralizzazione della riduzione di placca. Questi parametri sierologici sono ampiamente accettati come indicatori (markers) surrogati della protezione immunitaria. Un test commerciale modificato, ad immunofluorescenza indiretta (IFA), è stato impiegato per confrontare la risposta immunitaria contro la varicella indotta da Priorix Tetra con la risposta immunitaria provocata dal vaccino antivaricella GlaxoSmithKline, per il quale è stata già dimostrata l'efficacia. In tre studi clinici condotti in Europa (Austria, Finlandia, Germania, Grecia, Polonia), circa 2.000 bambini tra gli 11 e i 23 mesi di età, non vaccinati precedentemente, hanno ricevuto due dosi di Priorix Tetra con un intervallo tra le due dosi di 6 settimane. I tassi di sierconversione (SC) e le medie geometriche dei titoli/concentrazioni anticorpali (GMC/GMT) sono riassunti nella tabella sottostante.

Test Anticorpale (cut-off)	Dopo la prima dose		Dopo la seconda dose	
	SC (95%CI)	GMC/GMT (95%CI)	SC (95%CI)	GMC/GMT (95%CI)
Morbillo ELISA (150 mIU/ml)	96,4% (CI: 95,5;97,2)	3184,5 (CI: 3046,5;3328,7)	99,1% (CI: 98,6;99,5)	4828,6 (CI: 4644,3;5020,1)
Parotite ELISA (231 UI/ml)	91,3% (CI: 90,0;92,5)	976,7 (CI: 934,8;1020,5)	98,8% (CI: 98,2;99,2)	1564,4 (CI: 1514,6;1615,8)
Neutralizzazione (1:28)	95,4% (CI: 94,3;96,3)	147,0 (CI: 138,6;155,8)	99,4% (CI: 98,9;99,7)	478,4 (CI: 455,1;503,0)
Rosolia ELISA (4 UI/ml)	99,7% (CI: 99,4;99,9)	62,2 (CI: 60,0;64,5)	99,9% (CI: 99,6;100)	119,7 (CI: 116,4;123,1)
Varicella IFA (1:4)	97,2% (CI: 96,3;97,9)	97,5 (CI: 92,2;103,1)	99,8% (CI: 99,5;100)	2587,8 (CI: 2454,0;2728,9)

I tassi di sierconversione e le medie geometriche dei titoli/concentrazioni anticorpali erano simili a quelli osservati dopo la vaccinazione separata con il vaccino vivo contro la varicella (OKA/RIT) e con vaccino contro morbillo-parotite-rosolia prodotti da GlaxoSmithKline. Nei neonati vaccinati a 11 mesi di età, la proporzione dei neonati con un titolo protettivo contro il morbillo (cioè > 150 mIU/mL) dopo la prima dose è pari al 91-92%, più bassa della proporzione osservata quando la prima dose viene somministrata a partire dai 12 mesi di età. La seconda dose di Priorix Tetra ha provocato un aumento dei tassi di sierconversione e/o dei livelli degli anticorpi per i componenti del vaccino contro morbillo, parotite e rosolia. Pertanto, per evitare infezioni durante l'intervallo tra le due dosi è preferibile somministrare la seconda dose entro tre mesi dalla prima. Negli studi clinici è stato dimostrato che la maggior parte dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino contro la varicella, e che sono stati esposti al virus selvaggio, o risultavano completamente protetti dalla varicella, oppure hanno sviluppato una forma blanda della patologia (ricomparsa della varicella). In uno studio con Varilrix, disegnato appositamente per valutare l'efficacia del vaccino, 493 bambini di età compresa tra i 10 e i 30 mesi sono stati seguiti per un periodo di 29,3 mesi. L'efficacia protettiva è stata del 100% (95% CI: 80;100) per i casi clinici di varicella ordinaria

(≥ 30 vescicole) e dell'88% (95% CI: 72;96) per ogni caso di varicella (almeno 1 vescicola o papula). I dati suggeriscono un'efficacia più elevata e una diminuzione della ricomparsa della varicella a seguito di due dosi di vaccino rispetto ad una sola dose. Ciò può essere dovuto ad un aumento significativo (26,3-volte) degli anticorpi contro la varicella indotti dalla seconda dose, il che suggerisce che la seconda dose di antigene della varicella agisce da richiamo.

Uno studio clinico condotto in Asia (Singapore) ha arruolato 300 bambini sani con un'età compresa tra i 9 e i 10 mesi al tempo della prima dose vaccinale. Di questi, 153 soggetti hanno ricevuto due dosi di Priorix Tetra con un intervallo tra le dosi di 3 mesi e 147 soggetti hanno ricevuto Priorix e Varilrix. I tassi di sierconversione e le medie geometriche dei titoli/concentrazioni anticorpali erano simili a quelli osservati dopo la vaccinazione separata con il vaccino contro la varicella e con il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia prodotti da GlaxoSmithKline. I tassi di sierconversione dopo una prima dose di Priorix Tetra erano confrontabili per tutti gli antigeni, esclusi quelli del morbillo, con quelli riscontrati in bambini di età compresa tra i 12 e i 24 mesi di altri studi clinici. Il tasso di sierconversione riportato per il morbillo in soggetti di età compresa tra i 9 e i 10 mesi a seguito della prima dose di Priorix Tetra è stato del 93,3% (95% CI: 87,6;96,9). I bambini nel loro primo anno di vita possono non rispondere in maniera adeguata ai componenti del vaccino a causa della possibile interferenza con gli anticorpi materni. Pertanto, una seconda dose di Priorix Tetra deve essere somministrata tre mesi dopo la prima dose.

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza di anticorpi è stata valutata in 250 soggetti che hanno ricevuto 2 dosi di Priorix Tetra. Dopo 2 anni dalla vaccinazione, i tassi di sieropositività sono stati del 100% contro il morbillo, del 94,6% contro la parotite, del 100% contro la rosolia e del 97,3% contro la varicella.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio di tossicità a dose ripetuta negli animali non ha rivelato nessuna tossicità locale o sistemica del vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Vaccino:

Amminoacidi

Lattosio anidro

Mannitolo

Sorbitolo

Medium 199

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questa specialità medicinale non deve essere miscelata con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere iniettato immediatamente o conservato in frigorifero (2°C - 8°C). Se non viene utilizzato entro 24 ore deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce. Per le condizioni di conservazione del vaccino ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica). 0,5 ml di solvente in una siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma clorobutilica) con o senza aghi separati nelle seguenti confezioni:

- con 2 aghi separati: confezioni da 1 o da 10.
- senza aghi: confezioni da 1, 10, 20 o 50.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente per verificare che non vi siano particelle estranee e/o variazioni nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi quanto sopra, il vaccino deve essere eliminato. Il vaccino deve essere ricostituito aggiungendo l'intero solvente al flaconcino che contiene la polvere. Dopo l'aggiunta del solvente alla polvere, la miscela deve essere ben agitata finché la polvere risulta completamente disciolta. Il colore del vaccino ricostituito può variare da pesca chiaro a rosa fucsia a causa di lievi variazioni del suo pH. Ciò è normale e non compromette l'efficacia del vaccino. In caso vengano osservate altre variazioni, eliminare il vaccino. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona (Italy).

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

Confezioni:

1 Flaconcino polvere + 1 Siringa preriempita di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200010/M;
10 Flaconcini polvere + 10 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200022/M;
20 Flaconcini polvere + 20 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200034/M;
50 Flaconcini polvere + 50 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200046/M;
1 Flaconcino polvere + 1 Siringa preriempita di solvente da 0,5 ml con 2 aghi separati A.I.C.: 038200059/M;
10 Flaconcini polvere + 10 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml con 2 aghi separati A.I.C.: 038200061/M.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 febbraio 2008.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2008.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Priorix Tetra - polvere e solvente per soluzione iniettabile in una siringa preimpilata. Vaccino (vivo) antimorbillo, antiparotite, antirosolia e antivaricella.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

virus del morbillo ¹ ceppo Schwarz (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
virus della parotite ¹ ceppo RIT 4385, derivato dal ceppo Jeryl Lynn (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{4,4} CCID ₅₀ ³
virus della rosolia ² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
virus della varicella ² ceppo OKA (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,3} PFU ⁴

¹ coltivato in colture di cellule embrionali di pollo

² coltivato in cellule diploidi umane (MRC-5)

³ dose infettante la coltura cellulare al 50% (Cell Culture Infective Dose 50%)

⁴ unità formanti placca (Plaque Forming Units)

Eccipienti:

Sorbitolo 14 milligrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in una siringa preimpilata. Prima della ricostituzione, la polvere è una pastiglia di un colore che varia dal bianco al rosa chiaro e il solvente è un liquido chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Priorix Tetra è indicato per l'immunizzazione attiva contro morbillo, parotite, rosolia e varicella nei bambini a partire dagli 11 mesi fino ai 12 anni di età compresi. La somministrazione a bambini di 9 - 10 mesi può essere presa in considerazione in circostanze particolari. Vedere paragrafo 4.2. Nota: l'uso di Priorix Tetra deve avvenire secondo le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Neonati e bambini di età compresa tra gli 11 mesi e i 12 anni devono ricevere due dosi (ciascuna di 0,5 ml) di Priorix Tetra. L'età alla quale neonati e bambini possono ricevere Priorix Tetra deve essere basata sulle raccomandazioni ufficiali, che variano a seconda dell'epidemiologia di queste malattie. Tra le due dosi è preferibile rispettare un intervallo compreso tra le 6 settimane e i 3 mesi. Quando la prima dose è somministrata a 11 mesi di età, la seconda dose deve essere somministrata entro 3 mesi. In nessun caso l'intervallo deve essere inferiore alle 4 settimane. Vedere paragrafo 5.1. In alternativa, e in accordo con le raccomandazioni ufficiali*:

- Una dose singola di Priorix Tetra può essere somministrata in bambini che abbiano ricevuto l'immunizzazione con una dose singola di un altro vaccino contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MMR) e/o una dose singola di un altro vaccino contro la varicella.
- Una dose singola di Priorix Tetra può essere seguita da una dose singola di un altro vaccino contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MMR) e/o una dose singola di un altro vaccino contro la varicella.

*Le raccomandazioni ufficiali possono variare per ciò che riguarda l'intervallo tra le dosi e la necessità di somministrare una o due dosi di vaccino contenente morbillo, parotite, rosolia e di vaccino contenente varicella.

Qualora una situazione epidemiologica particolare richieda di vaccinare soggetti di età inferiore agli 11 mesi, la prima dose di Priorix Tetra può essere somministrata a partire da 9 mesi di età. Una seconda dose deve essere somministrata 3 mesi dopo la prima dose (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via sottocutanea, preferibilmente nella regione deltoidea del braccio o nella parte anterolaterale superiore della coscia.

4.3 Controindicazioni

Come per altri vaccini, la somministrazione di Priorix Tetra deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di un'infezione lieve, tuttavia, non costituisce controindicazione per la vaccinazione. Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla neomicina. Una storia di dermatite da contatto alla neomicina non costituisce una controindicazione. Per l'allergia alle uova, vedere paragrafo 4.4. Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e/o varicella. Gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Pazienti con immunodeficienze primarie o secondarie.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento appropriato e un controllo medico devono essere sempre immediatamente disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino. È opportuno lasciare evaporare alcool e altri agenti disinfettanti dalla pelle prima dell'iniezione del vaccino, poiché questi possono inattivare i virus attenuati presenti nel vaccino. Una storia di convulsioni febbrili o una storia familiare di convulsioni non costituiscono controindicazione all'uso di Priorix Tetra. I vaccinati con una storia di convulsioni febbrili devono essere tenuti sotto stretta osservazione, poiché durante un periodo che va dai 4 ai 12 giorni dopo la vaccinazione si può manifestare una febbre correlata al vaccino. I componenti del vaccino contro il morbillo e la parotite sono prodotti in colture di cellule embrionali di pollo e possono pertanto contenere tracce di proteine dell'uovo. Soggetti con una storia di reazioni anafilattiche, anafilattoidi, o altre reazioni immediate (ad es. orticaria generalizzata, gonfiore alla bocca e alla gola, difficoltà respiratorie, ipotensione o shock) successive all'ingestione di uova, possono trovarsi in una situazione di aumentato rischio di sviluppare reazioni di ipersensibilità immediata successive alla vaccinazione, sebbene questi tipi di reazioni si siano verificate molto raramente. Gli individui

che hanno sviluppato anafilassi dopo l'ingestione di uova devono essere vaccinati con estrema cautela, avendo cura di avere a disposizione un trattamento adeguato per l'anafilassi nel caso tale reazione si verifichi. Soggetti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono ricevere questo vaccino. I salicilati devono essere evitati per 6 settimane dopo ogni vaccinazione con Priorix Tetra, poiché sono stati riportati casi di sindrome di Reye dopo l'utilizzo di salicilati durante l'infezione naturale da varicella. Non è mai stata documentata la trasmissione del virus del morbillo, della parotite e della rosolia da vaccinati a persone suscettibili venute a contatto con essi, sebbene sia noto che l'escrezione faringea del virus della rosolia si manifesti dai 7 ai 28 giorni circa dalla vaccinazione, con un picco di escrezione attorno all'11° giorno. L'esperienza acquisita dopo la commercializzazione (post-marketing) indica che molto raramente si può verificare la trasmissione del virus vaccinale della varicella tra vaccinati sani che hanno sviluppato un rash varicella-simile e le persone suscettibili alla varicella. I vaccinati che hanno sviluppato un rash varicella-simile devono evitare il contatto con donne in gravidanza suscettibili alla varicella e con individui suscettibili con un alto rischio di contrarre la varicella in forma grave (quali pazienti con immunodeficienze primarie e acquisite) fino a quando il rash non sia scomparso completamente. Priorix Tetra non deve essere somministrato in nessun caso per via intravascolare o intradermica. Come per tutti i vaccini, non tutti i vaccinati possono ottenere una risposta immunitaria protettiva. Sono stati segnalati casi di peggioramento di trombocitopenia e casi di ricomparsa di trombocitopenia in soggetti che dopo la prima dose hanno sofferto di trombocitopenia, a seguito della vaccinazione con vaccini vivi antimorbillo, antiparotite e antirosolia. In questi casi, il rapporto rischio-beneficio dell'immunizzazione con Priorix Tetra deve essere valutato attentamente. Non è stato studiato l'utilizzo di Priorix Tetra in soggetti affetti da patologia HIV asintomatica. La somministrazione di Priorix Tetra può essere presa in considerazione con cautela in questa popolazione nel caso in cui, secondo l'opinione del medico, la mancata somministrazione del vaccino comporterebbe un rischio maggiore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Priorix Tetra può essere somministrato contemporaneamente (ma in siti di iniezione separati) con uno qualsiasi dei seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib): vaccino contro la difterite, tetano, pertosse acellulare (DTPa), vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib), vaccino contro la poliomielite inattivata (IPV), vaccino contro l'epatite B (HBV)]. Non ci sono dati che supportano l'uso di Priorix Tetra con un qualsiasi altro vaccino. Se deve essere effettuato il test della tubercolina, esso deve essere eseguito prima o contemporaneamente alla vaccinazione, poiché è stato riportato che i vaccini combinati contro morbillo, parotite e rosolia possono causare una temporanea riduzione della sensibilità cutanea alla tubercolina. Poiché questa anergia può durare fino ad un massimo di 6 settimane, il test della tubercolina non deve essere effettuato entro questo periodo dopo la vaccinazione per evitare falsi negativi. In soggetti che hanno ricevuto gammaglobuline umane o trasfusioni di sangue, la vaccinazione deve essere ritardata per almeno tre mesi a causa della probabilità di un fallimento della vaccinazione dovuto alla presenza di anticorpi acquisiti passivamente. I soggetti che ricevono il vaccino devono evitare l'uso di salicilati per 6 settimane dopo ciascuna vaccinazione con Priorix Tetra (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

È controindicato somministrare Priorix Tetra a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, la gravidanza deve essere evitata per tre mesi dopo la vaccinazione. Non sono disponibili dati adeguati sulla specie umana riguardo l'utilizzo di Priorix Tetra durante la gravidanza e non sono stati condotti studi animali sulla tossicità riproduttiva.

Non sono disponibili dati adeguati sulla specie umana in merito all'utilizzo di Priorix Tetra durante l'allattamento.

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

Priorix Tetra non è destinato a soggetti adulti.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati derivati da studi clinici nei quali oltre 6.700 dosi di Priorix Tetra sono state somministrate a più di 4.000 bambini con un'età compresa tra i 9 e i 27 mesi. Gli eventi sono stati registrati fino a 42 giorni dopo la vaccinazione.

Le frequenze sono state riportate come di seguito:

Molto comuni:	≥ 10%
Comuni:	≥ 1% e < 10%
Non comuni:	≥ 0,1% e < 1%
Rari:	≥ 0,01% e < 0,1%
Molto rari:	< 0,01%

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: linfadenopatia

Patologie del sistema nervoso

Rari: convulsioni febbrili

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: rinite

Rari: tosse, bronchite

Patologie gastrointestinali

Non comuni: diarrea, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash

Patologie endocrine

Non comuni: gonfiore alle parotidi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: anoressia

Infezioni ed infestazioni

Non comuni: infezioni del tratto respiratorio superiore

Rari: otite media

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: dolore e rossore al sito di iniezione, febbre (rettale da ≥ 38°C a ≤ 39,5°C; ascellare/orale da ≥ 37,5°C a ≤ 39°C)

Comuni: gonfiore al sito di iniezione, febbre (rettale > 39,5°C; ascellare/orale > 39°C)

Non comuni: letargia, malessere, affaticamento

Disturbi psichiatrici

Comuni: irritabilità

Non comuni: pianto, nervosismo, insonnia

Durante la sorveglianza post-marketing, sono state riportate le seguenti reazioni aggiuntive in associazione temporale con la vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia, porpora trombocitopenica

Patologie del sistema nervoso

Mielite trasversa, sindrome di Guillain Barré, neurite periferica, encefalite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Artralgia, artrite

Infezioni ed infestazioni

Meningite, herpes zoster*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Sindrome di Kawasaki

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi)

In casi rari non può essere esclusa una condizione simile alla parotite con un periodo abbreviato di incubazione. In casi isolati è stato riportato gonfiore transitorio e doloroso ai testicoli dopo vaccinazione combinata contro parotite, morbillo e rosolia.

*Questa reazione avversa al farmaco, riportata dopo la vaccinazione, è anche una conseguenza dell'infezione causata dal virus della varicella selvaggio. Non ci sono indicazioni di un aumento del rischio di contrarre l'herpes zoster a seguito della vaccinazione rispetto a quello di contrarre la malattia dal virus selvaggio.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmaco-terapeutica: vaccino virale, codice ATC J07BD54.

Risposta immunitaria

Diversi studi clinici hanno valutato la risposta immunitaria indotta da Priorix Tetra. La titolazione degli anticorpi contro morbillo, parotite e rosolia è stata determinata impiegando la metodica immunoenzimatica ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), disponibile in commercio. In aggiunta, gli anticorpi contro la parotite sono stati titolati usando il test di neutralizzazione della riduzione di placca. Questi parametri sierologici sono ampiamente accettati come indicatori (markers) surrogate della protezione immunitaria. Un test commerciale modificato, ad immunofluorescenza indiretta (IFA), è stato impiegato per confrontare la risposta immunitaria contro la varicella indotta da Priorix Tetra con la risposta immunitaria provocata dal vaccino antivariella GlaxoSmithKline, per il quale è stata già dimostrata l'efficacia. In tre studi clinici condotti in Europa (Austria, Finlandia, Germania, Grecia, Polonia), circa 2.000 bambini tra gli 11 e i 23 mesi di età, non vaccinati precedentemente, hanno ricevuto due dosi di Priorix Tetra con un intervallo tra le due dosi di 6 settimane. I tassi di sieroconversione (SC) e le medie geometriche dei titoli/concentrazioni anticorpali (GMC/GMT) sono riassunti nella tabella sottostante.

Test Anticorpale (cut-off)	Dopo la prima dose		Dopo la seconda dose	
	SC (95%CI)	GMC/GMT (95%CI)	SC (95%CI)	GMC/GMT (95%CI)
Morbillo ELISA (150 mIU/ml)	96,4% (CI: 95,5;97,2)	3184,5 (CI: 3046,5;3328,7)	99,1% (CI: 98,6;99,5)	4828,6 (CI: 4644,3;5020,1)
Parotite ELISA (231 UI/ml)	91,3% (CI: 90,0;92,5)	976,7 (CI: 934,8;1020,5)	98,8% (CI: 98,2;99,2)	1564,4 (CI: 1514,6;1615,8)
Neutralizzazione (1:28)	95,4% (CI: 94,3;96,3)	147,0 (CI: 138,6;155,8)	99,4% (CI: 98,9;99,7)	478,4 (CI: 455,1;503,0)
Rosolia ELISA (4 UI/ml)	99,7% (CI: 99,4;99,9)	62,2 (CI: 60,0;64,5)	99,9% (CI: 99,6;100)	119,7 (CI: 116,4;123,1)
Varicella IFA (1:4)	97,2% (CI: 96,3;97,9)	97,5 (CI: 92,2;103,1)	99,8% (CI: 99,5;100)	2587,8 (CI: 2454,0;2728,9)

I tassi di sieroconversione e le medie geometriche dei titoli/concentrazioni anticorpali erano simili a quelli osservati dopo la vaccinazione separata con il vaccino vivo contro la varicella (OKA/RIT) e con vaccino contro morbillo-parotite-rosolia prodotti da GlaxoSmithKline. Nei neonati vaccinati a 11 mesi di età, la proporzione dei neonati con un titolo protettivo contro il morbillo (cioè > 150 mIU/mL) dopo la prima dose è pari al 91-92%, più bassa della proporzione osservata quando la prima dose viene somministrata a partire dai 12 mesi di età. La seconda dose di Priorix Tetra ha provocato un aumento dei tassi di sieroconversione e/o dei livelli degli anticorpi per i componenti del vaccino contro morbillo, parotite e rosolia. Pertanto, per evitare infezioni durante l'intervallo tra le due dosi è preferibile somministrare la seconda dose entro tre mesi dalla prima. Negli studi clinici è stato dimostrato che la maggior parte dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino contro la varicella, e che sono stati esposti al virus selvaggio, o risultavano completamente protetti dalla varicella, oppure hanno sviluppato una forma blanda della patologia (ricomparsa della varicella). In uno studio con Varilrix, disegnato appositamente per valutare l'efficacia del vaccino, 493 bambini di età compresa tra i 10 e i 30 mesi sono stati seguiti per un periodo di 29,3 mesi. L'efficacia protettiva è stata del 100% (95% CI: 80;100) per i casi clinici di varicella ordinaria

(≥ 30 vescicole) e dell'88% (95% CI: 72;96) per ogni caso di varicella (almeno 1 vescicola o papula). I dati suggeriscono un'efficacia più elevata e una diminuzione della ricomparsa della varicella a seguito di due dosi di vaccino rispetto ad una sola dose. Ciò può essere dovuto ad un aumento significativo (26,3-volte) degli anticorpi contro la varicella indotti dalla seconda dose, il che suggerisce che la seconda dose di antigene della varicella agisce da richiamo.

Uno studio clinico condotto in Asia (Singapore) ha arruolato 300 bambini sani con un'età compresa tra i 9 e i 10 mesi al tempo della prima dose vaccinale. Di questi, 153 soggetti hanno ricevuto due dosi di Priorix Tetra con un intervallo tra le dosi di 3 mesi e 147 soggetti hanno ricevuto Priorix e Varilrix. I tassi di sieroconversione e le medie geometriche dei titoli/concentrazioni anticorpali erano simili a quelli osservati dopo la vaccinazione separata con il vaccino contro la varicella e con il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia prodotti da GlaxoSmithKline. I tassi di sieroconversione dopo una prima dose di Priorix Tetra erano confrontabili per tutti gli antigeni, esclusi quelli del morbillo, con quelli riscontrati in bambini di età compresa tra i 12 e i 24 mesi di altri studi clinici. Il tasso di sieroconversione riportato per il morbillo in soggetti di età compresa tra i 9 e i 10 mesi a seguito della prima dose di Priorix Tetra è stato del 93,3% (95% CI: 87,6;96,9). I bambini nel loro primo anno di vita possono non rispondere in maniera adeguata ai componenti del vaccino a causa della possibile interferenza con gli anticorpi materni. Pertanto, una seconda dose di Priorix Tetra deve essere somministrata tre mesi dopo la prima dose.

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza di anticorpi è stata valutata in 250 soggetti che hanno ricevuto 2 dosi di Priorix Tetra. Dopo 2 anni dalla vaccinazione, i tassi di sieropositività sono stati del 100% contro il morbillo, del 94,6% contro la parotite, del 100% contro la rosolia e del 97,3% contro la varicella.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio di tossicità a dose ripetuta negli animali non ha rivelato nessuna tossicità locale o sistemica del vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Vaccino:

Amminoacidi

Lattosio anidro

Mannitolo

Sorbitolo

Medium 199

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questa specialità medicinale non deve essere miscelata con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere iniettato immediatamente o conservato in frigorifero (2°C - 8°C). Se non viene utilizzato entro 24 ore deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce. Per le condizioni di conservazione del vaccino ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica). 0,5 ml di solvente in una siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma clorobutilica) con o senza aghi separati nelle seguenti confezioni:

- con 2 aghi separati: confezioni da 1 o da 10.
- senza aghi: confezioni da 1, 10, 20 o 50.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente per verificare che non vi siano particelle estranee e/o variazioni nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi quanto sopra, il vaccino deve essere eliminato. Il vaccino deve essere ricostituito aggiungendo l'intero solvente al flaconcino che contiene la polvere. Dopo l'aggiunta del solvente alla polvere, la miscela deve essere ben agitata finché la polvere risulta completamente disciolta. Il colore del vaccino ricostituito può variare da pesca chiaro a rosa fucsia a causa di lievi variazioni del suo pH. Ciò è normale e non compromette l'efficacia del vaccino. In caso vengano osservate altre variazioni, eliminare il vaccino. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona (Italy).

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

Confezioni:

1 Flaconcino polvere + 1 Siringa preriempita di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200010/M; 10 Flaconcini polvere + 10 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200022/M; 20 Flaconcini polvere + 20 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200034/M; 50 Flaconcini polvere + 50 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200046/M; 1 Flaconcino polvere + 1 Siringa preriempita di solvente da 0,5 ml con 2 aghi separati A.I.C.: 038200059/M; 10 Flaconcini polvere + 10 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml con 2 aghi separati A.I.C.: 038200061/M.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 febbraio 2008.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2008.

da Priorix e Varilrix nasce:

Priorix Tetra™ 

Vaccino (vivo) antimorbillo, antiparotite, antirosolia e antivariella

Nuovo vaccino combinato GSK



Protegge da

morbillo rosolia parotite



varicella

Una soluzione unica per estendere
la protezione del bambino



LA MENINGITE

NON GUARDA IN FACCIA A NESSUNO

GUARDA IN FACCIA IL PROBLEMA

Proteggi te stesso e i tuoi cari
con la vaccinazione

 **NOVARTIS**
VACCINES

