

sommario

• **I SEZIONE:
MALATTIE INFETTIVE E VACCINAZIONI**

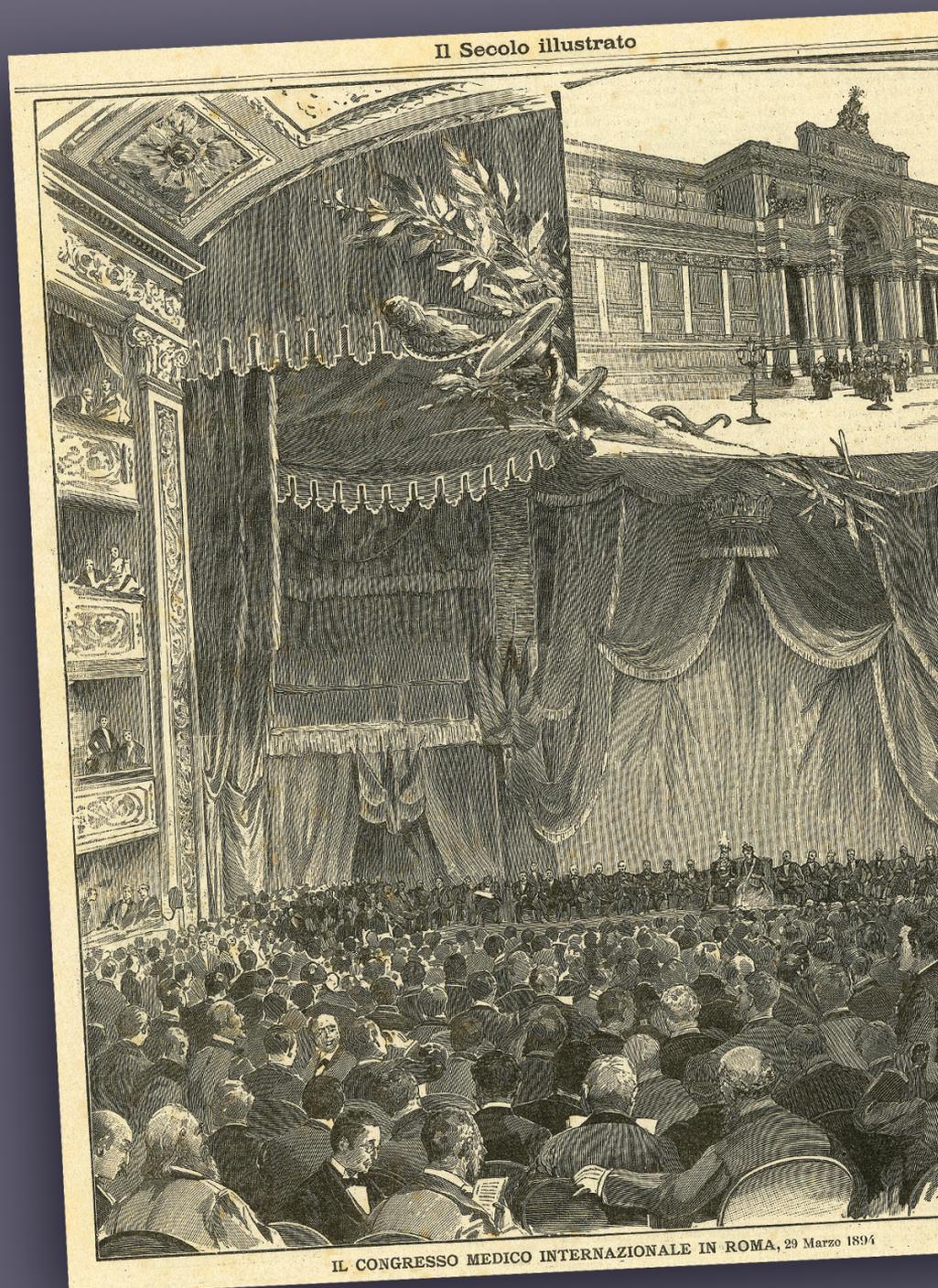
- 2 Bollettino delle malattie infettive e delle vaccinazioni
- 5 Approcci molecolari allo studio clinico e ambientale di *Legionella pneumophila* sg 1
- 8 La pediculosi del capo nelle scuole di Bari. Dalla medicina scolastica all'entomoscopia. Protocollo operativo tra il servizio di Igiene Pubblica e Profilassi (SISP) e l'Osservatorio delle Parassitosi Scolastiche (OPS) della ASL Bari
- 20 Emovigilanza in Puglia. Sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue e emocomponenti: dati 2008 - 2010
- 24 Offerta attiva della vaccinazione anti-HPV nella ASL TA. Impatto delle strategie di comunicazione sugli esiti della campagna vaccinale

• **II SEZIONE:
MALATTIE CRONICO DEGENERATIVE**

- 29 La percezione del problema "Epatopatia Cronica" nel setting della medicina generale: l'esempio della steatosi epatica
- 33 La promozione dell'attività fisica in Medicina Generale: indagine sui bisogni formativi

• **III SEZIONE:
QUALITÀ ED ORGANIZZAZIONE SANITARIA**

- 36 I farmaci generici: domande e risposte
- 45 Prima indagine di prevalenza delle Infezioni Correlate all'Assistenza presso la Casa di Cura "Santa Maria" di Bari. Maggio 2011
- 49 Comunicazione e risk management? Un binomio possibile
- 52 Utilizzo dei database amministrativi per il monitoraggio dei parti con taglio cesareo





In copertina: Il Secolo illustrato. Il congresso medico internazionale in Roma, 29 Marzo 1894.

OER Puglia - Trimestrale dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale
 Registrazione Tribunale di Bari Num. R.G. 529/2011 - Num. Reg. Stampa 6
 Anno XIII Numero 3-4 • Settembre-Dicembre 2011
 ISSN 2039-7135

Direttore Scientifico OER Puglia

Cinzia Germinario

Direttore Scientifico rivista OER Puglia

Salvatore Barbuti

Direttore Responsabile

Maria Nocera

Segretario Scientifico

Michele Quarto

Responsabile di Redazione

Rosa Prato

Comitato Scientifico

Nehludoff Albano
 Gaetano D'Ambrosio
 Domenico Lagravinese
 Fulvio Longo
 Sante Minerba
 Gabriella Serio

Comitato di Redazione

Maria Teresa Montagna
 Giovanni Caputi
 Pier Luigi Lopalco
 Paolo Trerotoli

Web:

<http://www.oerpuglia.org>
<http://www.clioedu.it/riviste/oer>

Editore: Clio Srl

Grafica e impaginazione: Emanuele Mazzei

Tiratura: 5000 copie

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 G. Caputi, M.G. Cappelli, A.R. Fusco, R. Prato

Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia

IL BOLLETTINO DELLE MALATTIE INFETTIVE

Tabella 1 - Notifiche di malattie di classe II nel periodo 2007/2011: distribuzione per mese di notifica

2011	gen	feb	mar	apr	mag	giu	lug*	ago*	set*	ott*	nov*	dic*	totale
Blenorragia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Bruccellosi	0	2	7	2	4	1	2	0	0	0	0	0	18
Diarrea Infettiva	12	5	11	5	11	6	6	1	0	4	6	3	70
Epatite A	0	3	8	6	10	2	3	0	2	1	0	0	35
Epatite B	2	3	3	2	1	1	5	0	1	2	0	1	21
Epatite C	1	2	1	1	0	3	3	0	0	0	0	1	12
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	1	0	0	0	1
Epatite Virale Non Specificata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Febbre Tifoide	2	2	2	0	3	0	4	1	2	3	0	0	19
Legionellosi	1	0	1	0	1	1	1	4	0	3	0	1	13
Leishmaniosi Cutanea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leishmaniosi Viscerale	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leptospirosi	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Listeriosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meningite Meningococcica	2	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	5
Meningo-Encefalite Virale	1	3	2	0	0	0	3	4	4	3	0	1	21
Morbillo	1	1	3	2	11	46	26	23	5	0	2	0	120
Parotite Epidemica	2	0	1	4	1	1	0	1	1	0	1	1	13
Pertosse	0	1	0	4	2	2	3	1	1	1	1	0	16
Rickettsiosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rosolia	1	0	0	0	5	0	0	0	1	0	1	0	8
Salmonellosi Non Tifoidea	5	2	4	5	3	1	11	8	12	11	5	4	71
Scarlattina	9	8	17	18	20	4	7	0	2	4	2	1	92
Sifilide	2	0	2	1	2	1	0	1	5	1	2	2	19
Varicella	43	31	37	49	41	40	12	7	6	11	16	0	293
Totale	84	63	100	99	115	109	87	52	45	44	36	15	849

2010	gen	feb	mar	apr	mag	giu	lug	ago	set	ott	nov	dic	totale
Blenorragia	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
Bruccellosi	0	1	1	0	1	2	2	0	0	0	0	0	7
Diarrea Infettiva	2	2	20	12	13	24	12	8	10	17	6	12	138
Epatite A	0	7	3	5	3	3	1	0	3	1	2	0	28
Epatite B	1	0	1	1	2	2	1	0	1	4	1	1	15
Epatite C	0	1	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	6
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	1	0	0	0	0	1
Epatite Virale Non Specificata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Febbre Tifoide	1	0	2	1	0	2	4	1	2	5	4	0	22
Legionellosi	0	2	0	2	0	3	1	2	5	2	0	1	18
Leishmaniosi Cutanea	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Leishmaniosi Viscerale	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3
Leptospirosi	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Listeriosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meningite Meningococcica	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	6
Meningo-Encefalite Virale	4	1	3	1	0	1	3	1	2	0	1	1	18
Morbillo	0	0	1	14	18	4	2	0	2	1	0	1	43
Parotite Epidemica	1	1	3	0	1	3	0	0	0	1	0	2	12
Pertosse	1	0	0	2	3	12	0	2	3	0	6	2	31
Rickettsiosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rosolia	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3
Salmonellosi Non Tifoidea	4	4	1	11	2	4	4	5	15	8	3	8	69
Scarlattina	12	13	5	24	21	11	1	0	0	4	2	10	103
Sifilide	3	8	3	1	4	7	2	2	2	8	5	2	47
Varicella	56	57	82	58	53	59	33	7	14	13	34	69	535
Totale	88	99	128	133	122	141	67	29	61	66	64	112	1110

* Dati Provvisori

2009	gen	feb	mar	apr	mag	giu	lug	ago	set	ott	nov	dic	totale
Blenorragia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bruccellosi	1	0	0	0	0	7	2	4	4	1	0	0	19
Diarrea Infettiva	4	1	18	11	6	10	13	4	6	6	0	0	79
Epatite A	2	6	5	6	11	3	1	1	2	3	1	1	42
Epatite B	0	2	3	1	0	2	2	0	3	4	3	1	21
Epatite C	0	5	1	3	1	0	1	1	1	0	1	3	17
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	1	0	0	0	0	1
Epatite Virale Non Specificata	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	3
Febbre Tifoide	1	0	3	1	2	2	1	1	3	1	0	2	17
Legionellosi	1	0	1	0	4	0	0	1	0	2	4	0	13
Leishmaniosi Cutanea	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Leishmaniosi Viscerale	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
Leptospirosi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Listeriosi	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Meningite Meningococcica	3	1	1	0	0	2	0	0	1	0	0	1	9
Meningo-Encefalite Virale	2	1	4	2	3	6	3	2	1	1	1	2	28
Morbillo	4	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	8
Parotite Epidemica	3	8	10	3	5	3	2	2	2	0	0	1	39
Pertosse	0	0	1	0	0	7	2	0	6	4	3	0	23
Rickettsiosi	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Rosolia	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4
Salmonellosi Non Tifoidea	4	8	10	14	8	9	7	8	9	16	9	9	111
Scarlattina	19	23	64	57	36	42	4	1	1	3	7	17	274
Sifilide	2	3	6	14	7	4	2	4	5	3	5	1	56
Varicella	142	117	217	147	103	114	38	5	13	47	22	50	1015
Totale	189	176	346	261	186	213	80	35	59	92	57	91	1785

2008	gen	feb	marz	apr	mag	giu	lug	ago	set	ott	nov	dic	totale
Blenorragia	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3
Bruccellosi	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
Leptospirosi	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

2007	gen	feb	marz	apr	mag	giu	lug	ago	set	ott	nov	dic	totale
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

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 2007-2011

ASL	2007	2008	2009	2010	2011*
Ba/1	0	0	0	0	0
Ba/2	3	1	2	2	3
Ba/3	1	5	2	1	1
Ba/4	26	39	40	27	38
Ba/5	0	0	0	0	0
Br/1	6	9	6	10	13
Fg/1	9	15	9	18	7
Fg/2	0	0	0	0	0
Fg/3	37	23	49	40	24
Le/1	19	22	23	23	13
Le/2	9	11	9	11	10
Ta/1	10	11	6	4	12
Totale	120	136	146	136	121

* Dati Provisori

PROVINCIA	2007	2008	2009	2010	2011
Bari	1,88	2,81	2,75	2,38	-
Brindisi	1,49	2,23	1,49	2,48	-
Foggia	6,74	5,57	8,50	9,05	-
Lecce	3,45	4,07	3,94	4,17	-
Taranto	1,72	1,89	1,03	0,69	-
Totale	2,94	3,34	3,58	3,68	-

La realizzazione del SIMI in Puglia

è resa 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.ssa S. Menolascina, 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. A. Ancona, Sig.ra A. Lippolis 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. V. Aprile, ex ASL LE/1;
 Dr.ssa G. Turco, ex ASL LE/2; Dr. M. Conversano, Dr. S. Minerba, Dr. A. Pesare, ASL TARANTO.

Tabella 3 - Notifiche di focolaio epidemico. Puglia, anni 2007-2011

Tipo di focolaio	2007	2008	2009	2010	2011*
Inf. e tossinf. Alimen.	3	2	2	2	4
Pediculosi	13	17	47	66	62
Scabbia	44	39	44	60	56
Tigna	2	0	1	0	3
Altro	13	9	173	53	23
Totale	75	67	267	181	148

* Dati Provisori

Tabella 4 - Notifiche di focolaio epidemico: distribuzione per ex ASL di segnalazione. Puglia, anni 2007-2011

ASL	2007	2008	2009	2010	2011*	Totale
Ba/1	0	0	0	0	0	0
Ba/2	0	0	0	0	1	1
Ba/3	8	2	4	0	0	14
Ba/4	2	5	1	3	4	15
Ba/5	0	0	0	0	0	0
Br/1	30	35	175	84	78	402
Fg/1	1	2	0	0	1	4
Fg/2	0	0	0	0	2	2
Fg/3	2	1	1	0	0	4
Le/1	21	13	79	88	54	255
Le/2	11	9	7	4	5	36
Ta/1	0	0	0	2	3	5
Totale	75	67	267	181	148	738

* Dati Provisori

Approcci molecolari allo studio clinico e ambientale di *Legionella pneumophila* sg 1.

Iatta Roberta¹, Cuna Teresa¹, Napoli Christian^{1*}, Montagna Maria Teresa^{1*}

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Igiene, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

* Osservatorio Epidemiologico Regionale, Puglia

Introduzione

In seguito alla prima epidemia di legionellosi avvenuta nel 1976 a Philadelphia, l'interesse per questa malattia è aumentato nel corso degli anni. Attualmente si conoscono 53 specie di *Legionella*, di cui 20 potenzialmente patogene (5); tra queste, la specie più virulenta è *L. pneumophila* sierogruppo 1 (*L. pn.* sg 1). Secondo le Linee Guida del 2000, i casi di legionellosi sono soggetti a notifica obbligatoria in classe II (D.M. 15/12/90): entro 48 ore dalla diagnosi, il medico deve compilare una scheda di sorveglianza ed inoltrarla al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica dell'Azienda USSL, che procede con l'invio del modello 15 alla Regione di riferimento (4).

Nel 1986, la sorveglianza della legionellosi a livello europeo fu affidata all'*European Working Group for Legionella Infection* (EWGLI), coordinato dalla *Health Protection Agency* di Londra. Dal 2010 fa parte delle attività svolte dall'ECDC di Stoccolma, dove lo EWGLI è stato rinominato *European Legionnaires' Disease Surveillance Network* (ELDSNet).

In Italia, il Ministero della Salute ha identificato l'Istituto Superiore di Sanità come centro di riferimento nazionale per le infezioni da *Legionella* spp. ed è stata costituita una rete di laboratori di riferimento regionali. Per la Puglia, la sorveglianza della legionellosi rientra tra i compiti dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale (OER) ed il laboratorio di riferimento è quello coordinato dalla prof.ssa Maria Teresa Montagna. In questo contesto, dal 2000 è stata intrapresa sia una sorveglianza clinica tra i pazienti affetti da polmonite, che una sorveglianza ambientale esaminando la rete idrica di strutture pubbliche e private. Nel 2008 sono stati avviati anche studi bio-

molecolari e filogenetici, basati su protocolli europei, quali l'*Amplified Fragment Length Polymorphism* (AFLP) e la *Sequence Based Typing* (SBT) (2, 3, 12). Queste tecniche permettono di individuare la sorgente d'infezione in caso di cluster epidemico e di fornire una mappa geografica dei diversi genotipi circolanti in Europa.

Scopo del presente studio è quello di verificare, tramite analisi molecolare, se in Puglia esiste un genotipo predominante di *L. pn.* sg 1 e se i ripetuti interventi di bonifica effettuati sulla rete idrica di un grande nosocomio della Regione hanno determinato la selezione naturale di genotipi più resistenti.

Materiali e Metodi

Complessivamente sono stati sottoposti ad indagine molecolare 31 ceppi di *L. pneumophila* sg 1, isolati in un grande nosocomio della Regione Puglia nel periodo gennaio 2008 – dicembre 2011. In particolare, 24 ceppi provenivano dalla rete idrica di uno stesso reparto risultato sempre contaminato nonostante i trattamenti di bonifica impiegati e 7 provenivano da materiale biologico di pazienti affetti da legionellosi e ricoverati presso lo stesso ospedale.

I ceppi di *L. pn.* sg 1 isolati da campioni ambientali sono stati studiati con tecnica AFLP, quelli clinici con tecniche AFLP e SBT.

L' AFLP è stata eseguita secondo il protocollo standard dello EWGLI versione 1.2 (<http://www.ewgli.org>).

I profili genetici ottenuti dall'AFLP dei singoli stiptipi sono stati sottoposti ad analisi filogenetica tramite il software GelCompar II (*Applied Maths, Belgium*) usan-

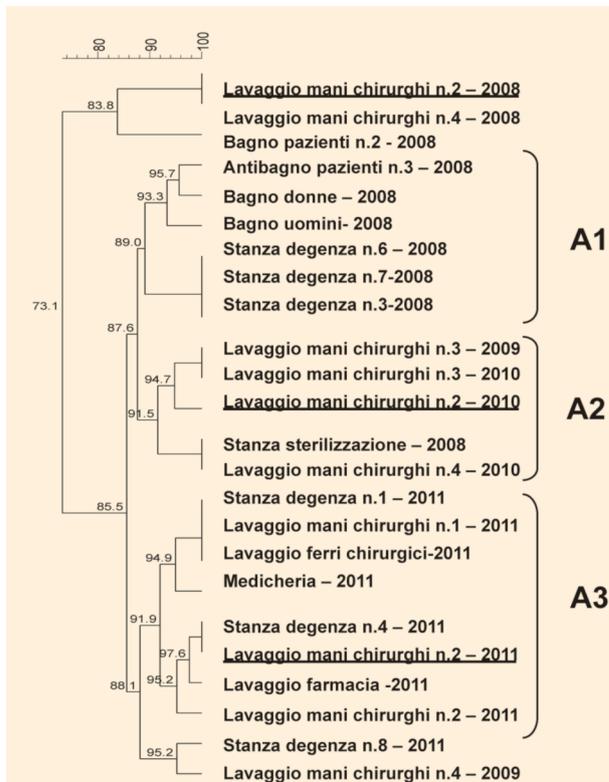


Figura 1.

Analisi filogenetica dei ceppi ambientali isolati nello stesso reparto indicati dal punto di erogazione dell'acqua e l'anno di isolamento. I ceppi sono divisi in sottogruppi (A1, A2 e A3) secondo un'omologia >90%

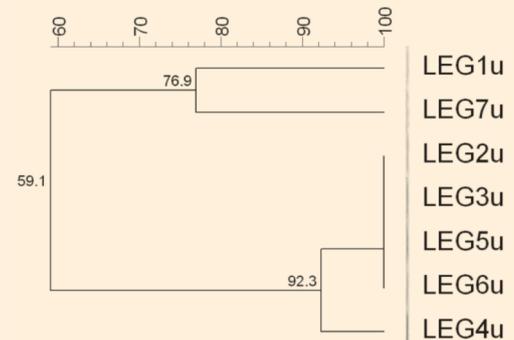


Figura 2.

Analisi filogenetica dei ceppi clinici isolati da pazienti ricoverati in un nosocomio della Puglia.

do come analisi di cluster il coefficiente di Dice e il metodo "unweighted pair group method with averages" (UPGMA). Per il dendrogramma è stata utilizzata la soglia di somiglianza del 90% per dividere i diversi profili di AFLP.

L'SBT è stata eseguita secondo il protocollo dello EWGLI versione 4.2 del 2008 (<http://www.ewgli.org>): sono stati sequenziati 7 differenti geni di *L. pn. sg 1* quali *flaA*, *pilE*, *asd*, *mip*, *mompS*, *proA* e *neuA*. Le sequenze ottenute sono state sottomesse *on line* nel database dello EWGLI, che assegna a ciascun allele un numero. La combinazione degli alleli definisce un profilo a 7 cifre (es. 1, 4, 3, 1, 1, 1, 1) da cui deriva un "sequence type" rappresentato da un numero (es. ST1).

Risultati

Negli ultimi 4 anni (gennaio 2008-dicembre 2011) un reparto di un grande nosocomio pugliese è risultato costantemente contaminato da *L. pn. sg 1*, anche dopo trattamento di bonifica con iperclorazione shock (50 mg/litro). Il grado di contaminazione è risultato <1000 ufc/L nel 75% dei campioni analizzati, compreso tra 1000 e 10.000 ufc/L nel 21% e >10.000 ufc/L nel 4% dei casi.

La **Figura 1** mette in evidenza i risultati delle indagini molecolari effettuate sui 24 ceppi ambientali provenienti da questo reparto. In accordo con Fry e coll. (1, 2), sono stati considerati ceppi omologhi quelli che presentavano una omologia > 90%. Il dendrogramma indica per ciascun ceppo il punto di erogazione dell'acqua e l'anno di campionamento. E' possibile distinguere 3 gruppi di patterns di AFLP arbitrariamente designati come A1, A2 e A3: nei gruppi A1 e A2 risultano ceppi per la maggior parte isolati negli anni 2008 e 2009, mentre nel gruppo A3 risultano omologhi 8 (33.3%) ceppi, tutti isolati nell'anno 2011.

La **Figura 2** mette in evidenza il dendrogramma riguardante i 7 ceppi clinici (indicati da LEG1u a LEG7u): 5 presentano un'omologia >90% e 2 (LEG1u e LEG7u) risultano diversi. Il sequenziamento di questi ha dato i seguenti risultati: per il ceppo LEG1u il profilo allelico è "2, 3, 9, 10, 2, 1, 6"; per i ceppi LEG2u, LEG3u, LEG4u, LEG5u e LEG6u il profilo allelico è "4, 7, 11, 3, 11, 12, 9", per il ceppo LEG7u il profilo allelico è "1, 4, 3, 1, 1, 1, 1", corrispondenti a ST42, ST23 e ST1 rispettivamente.

Considerazioni e Conclusioni

Il "fenomeno" *Legionella* è ormai da tempo molto discusso, soprattutto per quel che riguarda la sua fre-

quente colonizzazione nelle reti idriche. Un recente studio (9) ha dimostrato che la presenza di *Legionella* nella distribuzione idraulica non è costante nel tempo; inoltre, altri Autori hanno messo in evidenza che gli interventi di bonifica consigliati dalle Linee Guida sono trattamenti a breve termine e che gli ospedali ospitano pazienti più suscettibili all'infezione, pertanto la sorveglianza ambientale dovrebbe essere frequente e finalizzata all'abbattimento totale della carica microbica (6-10).

Il presente studio dimostra che la presenza di *L. pn. sg 1* nella rete idrica potrebbe essere influenzata da diversi fattori, tra cui il trattamento di bonifica. In particolare, le indagini molecolari effettuate sui ceppi di *L. pn. sg 1* isolati nella stessa struttura durante 4 anni di sorveglianza dimostrano che esiste una variabilità temporale di genotipi, documentata dal fatto che nella maggior parte dei casi i ceppi geneticamente omologhi (gruppi A1, A2 e A3) sono stati isolati nello stesso periodo. Se, invece, si prendono in esame i singoli ceppi – ciascuno indicato dal punto di erogazione e dall'anno di cam-

pionamento – risulta evidente la variabilità dei genotipi. Per esempio, il punto lavaggio mani chirurghi n.2 (sottolineati in Figura 1) è risultato contaminato negli anni 2008, 2009 e 2011 da 3 diversi genotipi, nonostante il trattamento di bonifica effettuato con iperclorazione. Questo ci permette di ipotizzare che nella medesima struttura possono circolare più cloni di *L. pn. sg 1* e che questi possono acquisire, nel corso dei continui trattamenti di bonifica, una certa suscettibilità.

Per quanto riguarda l'analisi dei ceppi clinici, possiamo affermare che i due metodi molecolari impiegati (AFLP e SBT) forniscono una buona concordanza di risultati, come dimostrato anche da altri Autori (11). Tale indagine ha messo in evidenza che, da un punto di vista epidemiologico, nella nostra realtà esiste un genotipo più frequente, ossia l'ST42.

Ulteriori studi e approfondimenti molecolari ci permetteranno di confrontare i nostri dati con quelli presenti nel database dello EWGLI e di verificare se i ceppi che circolano in Puglia sono presenti a livello europeo.

Bibliografia

- 1 Fry NK, Bangsberg JM, Bergmans A, et al. Designation of the European Working Group on Legionella Infection (EWGLI) amplified fragment length polymorphism types of *Legionella pneumophila* serogroup 1 and results of intercentre proficiency testing using a standard protocol. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(10): 722-8.
- 2 Fry NK, Bangsberg JM, Bernander S, et al. Assessment of intercentre reproducibility and epidemiological concordance of *Legionella pneumophila* serogroup 1 genotyping by amplified fragment length polymorphism analysis". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19(10): 773-80.
- 3 Gaia V, Fry NK, Harrison TG, Peduzzi R. Sequence-based typing of *Legionella pneumophila* serogroup 1 offers the potential for true portability in legionellosis outbreak investigation. *J Clin Microbiol* 2003; 41(7): 2932-9.
- 4 G.U. n.103 del 05-05-2000 "Linee guida italiane per la prevenzione e il controllo della legionellosi".
- 5 Luck PC, Jacobs E, Roske I, Schroter-Bobson U, Dumke R, Gronow S. *Legionella dresdenensis* sp., isolated from riverwater. *Int J Syst Evol Microbiol* 2010; 60: 2557-62.
- 6 Marchesi I, Cencetti S, Marchegiano P, Frezza G, Borella P, Bargellini A. Control of *Legionella* contamination in a hospital water distribution system by monochloramine. *Am J Infect Control* 2011.
- 7 Marchesi I, Marchegiano P, Bargellini A, et al. Effectiveness of different methods to control *Legionella* in the water supply: ten-year experience in an Italian university hospital. *Hosp Infect* 2011; 77(1): 47-51.
- 8 Napoli C, Fasano F, Iatta R, Barbuti G, Cuna T, Montagna MT. *Legionella* spp. and legionellosis in southeastern Italy: disease epidemiology and environmental surveillance in community and health care facilities. *BMC Public Health* 2010; 10: 660.
- 9 Napoli C, Iatta R, Fasano F, Marsico T, Montagna MT. Variable bacterial load of *Legionella* spp. in a hospital water system. *Sci Total Environ* 2009; 408(2): 242-4.
- 10 Saby S, Vidal A, Suty H. Resistance of *Legionella* to disinfection in hot water distribution systems. *Water Sci Technol* 2005; 52: 15-28.
- 11 Scaturro M, Losardo M, De Ponte G, Ricci ML. Comparison of three molecular methods used for subtyping of *Legionella pneumophila* strains isolated during an epidemic of legionellosis in Rome. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5348-50.
- 12 Valsangiacomo C, Baggi F, Gaia V, Balmelli T, Peduzzi R, Piffaretti J-C. Use of amplified fragment length polymorphism in molecular typing of *Legionella pneumophila* and application to epidemiological studies. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1716-19.

La pediculosi del capo nelle scuole di Bari. Dalla medicina scolastica all'entodermoscopia.

Protocollo operativo tra il Servizio di Igiene Pubblica e Profilassi (SISP) e l'Osservatorio delle Parassitosi Scolastiche (OPS) della Asl Bari.

Gaetano Scanni*, Domenico Lagravinese**

*Dermatologo, ex-medicina scolastica, Osservatorio Parassitosi Scolastiche (OPS), Asl Bari-Dss n°6

** Direttore Dipartimento di prevenzione, ASL BA.

Sommario

La scuola è la sede naturale dove la pediculosi del capo esprime la sua massima visibilità e importanza dal punto di vista epidemiologico. Ciononostante l'atteggiamento comune prevalente ha sempre considerato tale infestazione una patologia minore. La medicina scolastica in venti anni di attività sul territorio di Bari, si è organizzata in un osservatorio delle parassitosi scolastiche (OPS) che dal 2000 ha cercato di ottimizzare l'approccio con il pubblico ma anche di approfondire gli aspetti clinico-entomologici specifici della malattia. Recentemente un protocollo approvato nel 2010 per iniziativa del servizio di igiene pubblica e profilassi (SISP) della Asl di Bari ha posto le basi per un comportamento omogeneo su tutto il territorio.

Si descrivono dati epidemiologici, procedure e progressi nell'entodermoscopia, scienza che ha permesso di studiare in vivo il *Pediculus capitis*.

Parole chiavi: Osservatorio Parassitosi Scolastiche (OPS), Entodermoscopia, Dermatoscopia, *Pediculus capitis*, Combing (*pettinatura con pettine a denti stretti*), Pseudolendini, Lendini Abortive.

Note di entomologia e infettivologia

La pediculosi dell'uomo è causata da tre tipi di insetti specie-specifici: *Pediculus capitis*, *Pediculus corporis* e *Pediculus pubis*.

Il *P. capitis* ed il *P. corporis*, sebbene siano morfologica-

mente simili [1] e filogeneticamente imparentati [2-3], occupano differenti habitat. Il primo vive sul cuoio capelluto per tutto il suo ciclo, il secondo prevalentemente nelle cuciture dei vestiti e sulla pelle solo per le sue esigenze nutritive [4].

La differenza tra i due diventa più grande quando si considera la potenziale capacità di trasmettere malattie: nulla per il *P. capitis*, anche se ipotizzata in vitro, [5] sicura per il *P. corporis* (Tifo petecchiale, Febbre della trincea, Febbre ricorrente) [6].

Il *P. pubis* è invece un parassita abbastanza distante dai precedenti sia filogeneticamente (si ipotizza provenire dai gorilla) [7], sia morfologicamente che funzionalmente.

Infatti, mentre *P. capitis* e *P. corporis* hanno forma allungata e dimensioni di 3-4 mm (da adulti), il *P. pubis* ha un corpo triangolare e piatto che misurando circa 0,8-1,2 mm è più difficile da scorgere ad occhio nudo. L'insetto inoltre esibisce un comportamento diverso dagli altri pidocchi umani perché passa la maggior parte del suo tempo immobile agganciato ai peli a succhiare sangue [8-9], ricordando così le abitudini delle zecche. Le macchie cerulee che si associano a tale infestazione sono considerate conseguenza della alterazione dell'emoglobina a seguito dalle sostanze rilasciate in situ durante la suzione [10]. Rispetto alla possibile vettorialità, invece, non sembra coinvolto in trasmissioni di altre infezioni, ma piuttosto viene considerato un marker indiretto di altre possibili malattie sessualmente trasmesse (38% di comorbilità) [11].

Note di Epidemiologia

Sebbene nel mondo la pediculosi del capo sia oggetto di molte attenzioni e studi epidemiologici, la sua reale prevalenza nella popolazione non è ancora definibile con esattezza e ulteriori studi sono considerati ancora necessari [12]. Si stima che in USA la pediculosi del capo colpisca 6-12 milioni di persone ogni anno [13]. Concorrono a questa variabilità alcuni fattori tra cui uno dei più importanti è rappresentato dalla eterogeneità dei metodi di indagine, essendo alcuni basati solo su questionari per le famiglie, altri su visite ordinarie effettuate a scuola, altri su visite a scuola ma adiuuate da strumenti come il pettine stretto.

Ciascuna di queste soluzioni comporta vantaggi e svantaggi. Rispetto a questi ultimi i questionari si basano solo su quanto viene riferito e quindi non sono del tutto verificabili.

Le visite in classe sono molto più attendibili ma la tipo-

logia dell'esame obiettivo condiziona pesantemente l'output. Infatti ad occhio nudo e mani libere si riescono ad intercettare solo le pediculosi conclamate, molto meno le forme paucisintomatiche in fase iniziale. Le visite effettuate con ausili come il pettinino stretto sono le più precise perché l'esplorazione meccanica del capillizio garantisce la cattura di qualsiasi forma mobile, comprese quelle giovanili scarsamente pigmentate (ninfe) di dimensioni <3 mm, oltre a far emergere comunque tutti quei casi sotto la soglia diagnostica visiva. L'unico inconveniente è rappresentato dalle difficoltà pratiche della pettinatura che risulta abbastanza fastidiosa o anche dolorosa in chi ha capelli lunghi.

Altre variabili limitanti sono rappresentate dalla tipologia degli operatori impiegati nelle ricerche perché non sempre medici o dotati di un training preparatorio uniforme. Inoltre, la variabilità biologica *parassita-ospite* rende il tentativo di "scansionare" la pediculosi del capo un'o-

Tabella 1.

Ricerca di *P. Capitis* in scolari dei DSS 6, 7 e 8 della ASL BA, anni 2002-2008.

ANNO	SCOLARI						FONTE	
	VISITATI	POSITIVI						
		TOTALI	N	%	F/M			L/P
					N	R		
2002-03	990	37	3,7	33/4	08:01	34/3	Scanni	
2003-04	531	25	4,7	n.d.	n.d.	21/4	Scanni	
2004-05	549	44	8	29/15	02:01	34/10	Scanni	
2005-06	387	32	8,3	25/7	03:01	26/6	Scanni	
	1.638	83	5,1	73/10	07:01	74/9	Ciccarelli	
2006-07	359	21	5,8	19/2	10:01	15/6	Scanni	
	1.364	60	4,4	52/8	06:01	n.d.	Ciccarelli	
	1.617	124	7,7	n.d.	n.d.	119/5	Grumo	
	1.532	19	1,2	8/11	0,9:1	n.d.	Gattulli	
2007-08	519	22	4,2	12/10	01:01	18/4	Scanni	
	2.378	43	1,8	n.d.	n.d.	42/1	Grumo	
	974	43	4,4	28/15	1,8:1	n.d.	Ciccarelli	
	1885	37	2	18/19	0,9:1	n.d.	Gattulli	

n.d.: non disponibile; M: maschi; F: femmine; R: rapporto; L/P: Lendini/Pidocchi

perazione che può facilmente sconfinare sia nella sottovalutazione che nella sopravvalutazione.

Nessun disegno investigativo finora condotto ha potuto svincolarsi da limitazioni oggettive legate alla scelta dell'intervallo di osservazione, significando che ciò che si vede nella finestra temporale dell'indagine, non permette proiezioni su quanto può succedere anche pochi giorni dopo se infestazione e diffusione si concretizzano successivamente. La pediculosi infatti si esprime con una sua variabilità temporale che non permette di allargare i risultati raccolti nel corso di un'indagine a tutto l'anno scolastico. Si può quindi oscillare da prevalenze uguali a zero come in quella eseguita su 1399 scolari nel territorio di Andria (Dott.ssa M. Gramegna et Coll. 2005, non pubblicato) a quelle più alte dei periodi di massima espressione se l'indagine coincide con questi momenti. Un monitoraggio continuativo per tutti i mesi scolastici potrebbe risolvere la questione ma al momento tali studi non sono ancora disponibili anche per ragioni economiche.

Solo in Italia la medicina scolastica ha avuto l'occasione

di creare una rete osservazionale continua la cui potenzialità però non è stata mai incentivata dai responsabili del servizio.

Con la creazione dell'OPS si è cercato di proporre delle linee guida comuni attraverso una modulistica diffusa nei vari distretti della ASL di Bari. Ciononostante difficoltà oggettive sono emerse nella compilazione dei moduli causa la complessità di quantificare parametri come il numero di lendini o la presenza di insetti non potendo sottoporre a pettinatura un'intera classe. L'OPS ha comunque seguito per alcuni anni consecutivi popolazioni scolastiche allargate, limitandosi ad una valutazione qualitativa basata sulla distinzione di soggetti infestati da solo lendini e soggetti che presentavano anche pidocchi durante un semplice esame obiettivo condotto ad occhio nudo e a mano libera.

Un fattore limitante intrinseco delle indagini svolte dall'OPS è costituito dalla impossibilità di poter esprimere prevalenze sulla popolazione generale perché le visite sono state effettuate solo nelle classi che avevano dato origine ad una segnalazione di casi sospetti o accertati.

Il significato statistico ricavabile rimane perciò riferibile solo ad una popolazione fortemente selezionata.

Nella Tabella1. si riportano i risultati della ricerca di *P.capitis* in gruppi di scolari eseguita nel periodo 2002-2008 da alcuni medici della ex-medicina scolastica dei DSS 6,7 e 8 e basata su un identico pattern di parametri. Nonostante ostacoli ambientali riconducibili alla diffidenza delle famiglie non sempre disposte a visite troppo "approfondite", in letteratura non risultano esperienze come quella dell'OPS in cui si è potuto seguire coorti scolastiche per un intervallo così lungo.

Procedura diagnostica

La diagnostica della pediculosi del capo, pur non essendo particolarmente complessa, richiede un minimo di competenze dermatologiche e un certo tempo tecnico da dedicare all'esame obiettivo, specie nelle forme con un basso profilo infestante (colonie di pochi pidocchi e poche lendini in soggetti con una buona igiene personale) che sono la condizione più diffusa nelle nostre scuole. Solo eccezionalmente in casi provenienti da realtà socio-economiche svantaggiate si osservano parassiti adulti camminare sulla testa dei bambini senza bisogno



Figura 1.
Dermatoscopia di forme vitali adulte su carta.

La femmina del pidocchio (3 mm) è poco più lunga del maschio da cui si distingue anche per l'anatomia della parte caudale. Nella femmina ci sono due sporgenze coniche che formano una "V" rovesciata, nel maschio invece un'estremità arrotondata da cui fuoriesce un'asta peniena.



Figura 2.
Dermatoscopia di lentine distale vuota *in situ*.

Quando l'embrione maturo esce dalla lentine lascia un involucro vuoto e trasparente. Per l'aria all'interno, le lentine distali hanno un colore biancastro, quelle prossimali piene sono invece scure.



Figura 3.
Dermatoscopia di pidocchio adulto e lentine deopercolata *in situ*.

In dermoscopia è possibile riconoscere il sesso del pidocchio grazie alla particolare conformazione a "V" capovolta dell'estremità caudale della femmina. Accanto si vede chiaramente una lentine priva di opercolo (deopercolata) nel cui interno, si intravede materiale embrionario abortivo.

di alcuna ricerca approfondita tra i capelli. L'esame obiettivo necessita di un set ambientale costituito da luce diffusa, seggiolino rotante su cui far sedere il bimbo e presenza di un familiare che rassicuri il piccolo. L'ispezione viene fatta senza guanti (non vi è rischio di contagio al semplice contatto manuale) e senza oggetti per spostare i capelli allo scopo di rendere la visita meno "intrusiva e allusiva". Sebbene piccoli, i pazienti avvertono immediatamente

lo spirito potenzialmente discriminante di questa esperienza medica, quindi è bene fare di tutto per renderla più "naturale" possibile. Il medico di fronte al bimbo esplora il cuoio capelluto a 360° facendo ruotare il seggiolino mobile.

L'esame obiettivo standard si basa su un percorso affinato dopo molti anni di esperienza. Consiste nella ricerca delle uova solo in tre punti: le due zone retroauricolari e la regione fronto-parietale, aree che hanno più probabi-

lità di ospitare lendini prossimali o distali. La durata dell'ispezione può variare da pochi secondi a qualche minuto specie se c'è una bassa compliance.

Trovare un *pidocchio* vitale richiede quasi sempre una ricerca approfondita e sistematica, fatta eccezione quei casi iper-infestati che ospitano una colonia così numerosa e affollata da esibire insetti già al primo contatto visivo.

La diagnosi nelle collettività

Nella dinamica generale dell'infestazione esiste un nodo importantissimo che ha conseguenze significative non solo nella gestione del singolo caso ma specialmente in quella delle comunità. Il pidocchio del capo quando passa ad un ospite per dare inizio ad una nuova colonia (*homing*) non crea alcun sintomo fino a quando, dopo circa 4 settimane, non compare un prurito "aspecifico" che giorno dopo giorno diviene più insistente. Alla base di questo *tempo di latenza sintomatologica* c'è un fenomeno noto anche nella scabbia, collegato alla reazione immunitaria dell'ospite verso i prodotti del parassita. Nella pediculosi sono determinanti la saliva che l'insetto introduce a scopo anticoagulante durante la suzione e le feci che abbandona sulla cute.

Questa immunità nel caso di una reinfestazione scatta più velocemente con sintomi soggettivi più precoci.

Per questo motivo la pediculosi del capo nella scuola richiede un approccio diverso da quello che si può avere in un ambulatorio ordinario in cui il paziente arrivando già con un corredo di segni soggettivi ed obiettivi precisi circoscrive il campo investigativo dello specialista.

La visita in ambiente scolastico aggiunge delle variabili che rendono la diagnosi più complessa a seguito dell'incapacità di riconoscere i soggetti che trovandosi nella *finestra asintomatica* non hanno ancora maturato sintomi ed ospitano un numero troppo basso di pidocchi e lendini da poter essere identificati ad un esame obiettivo semplice.

Quindi visitare una classe pone il seguente problema: " quanti bambini asintomatici si trovano in fase di incubazione e potrebbero essere curati prima che la malattia diventi evidente? "

E, per quanto riguarda le famiglie, " si deve o no iniziare immediatamente una terapia specifica *preventiva* appe-

na notificata l'infestazione della classe? ". Comunemente tutti gli esperti sconsigliano di impiegare pediculocidi come preventivi se non c'è la certezza di un'infestazione che si ottiene solo sottoponendo i bambini *apparentemente sani* ad una pettinatura con pettine stretto (*combing diagnostico*).

Poiché pettinare un'intera classe pone difficoltà intuibili è logico richiedere che l'operazione sia eseguita dalla famiglia nel proprio ambiente domestico. Purtroppo la mancanza di sintomi, l'inesperienza e la presunzione che il problema non possa " mai " capitare ai propri figli, determina una bassa aderenza a tale procedura.

Uno degli obiettivi dell'OPS è quello di mettere a punto una procedura strumentale alternativa al pettinino, per migliorare la soglia di sensibilità dell'esame obiettivo ordinario. Una possibilità è rappresentata dall'uso sistematico del *dermatoscopio* durante le visite, nella speranza di individuare criteri morfologici normalmente presenti ma non visibili ad occhio nudo.

Note di Entodermoscopia

Generalmente l'esame obiettivo a mano libera e ad occhio nudo è già sufficiente per l'inquadramento diagnostico ma da qualche anno il *dermatoscopio* ha migliorato la sensibilità della diagnosi portando all'attenzione del medico segni precedentemente disponibili solo sotto microscopia ordinaria. L'*entodermoscopia* è la branca della dermatoscopia che prendendo in prestito competenze di entomologia studia le interazioni tra ospite e parassiti nelle ectoparassitosi più comuni. La creazione di questo neologismo accettato in letteratura è attribuibile allo scrivente che lo ha proposto per primo [14]. L'entodermoscopia (EDS) ha anche un sito di riferimento all'indirizzo www.entodermoscopy.net dove poter esaminare un'iconografia specifica di base.

Il *dermatoscopio* è uno strumento portatile utilizzato già dal 1951 [15] nello studio di lesioni melanocitarie per migliorare la diagnostica dei melanomi. Lo strumento è stato nel tempo perfezionato fino a diventare un ausilio indispensabile nella pratica quotidiana del dermatologo guadagnando credito non solo nelle lesioni melanocitarie ma anche in tutti gli altri settori della dermatologia. Il suo contributo prezioso è confermato dalla numerosissima letteratura sull'utilizzo di questo strumento. [PubMed. *Dermatoscopy*: 1583 titoli]

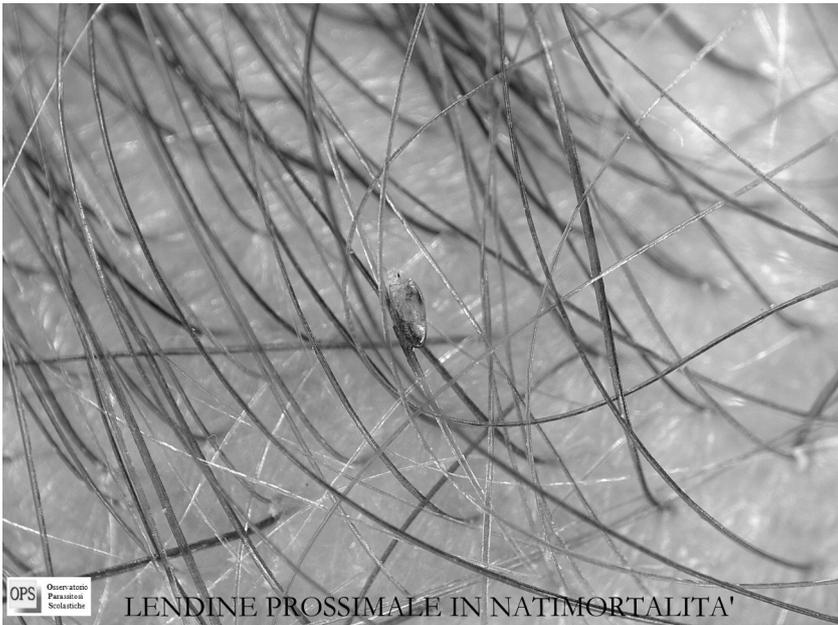


Figura 4.
Dermatoscopia di lendine in natimortalità *in situ*.

La fuoriuscita di un embrione maturo è processo che può interrompersi nelle ultime fasi per fattori terapeutici come in questo caso o extraterapeutici non ancora ben noti. Si vede chiaramente la testa e la macula oculare mentre non si apprezza l'opercolo che in questa fase si stacca per lasciare uscire l'embrione.

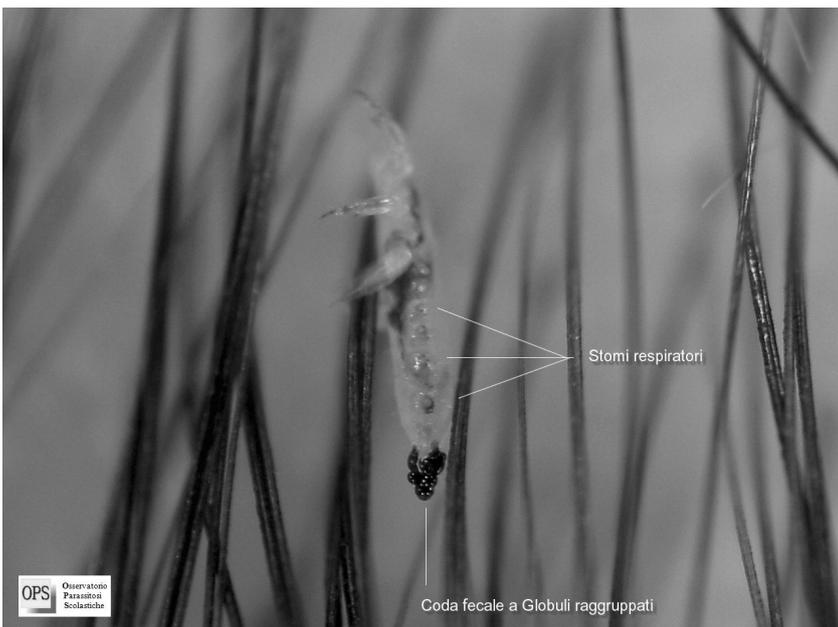


Figura 5.
Dermatoscopia di pidocchio adulto *in situ*.

Il pidocchio adulto mostra la serie addominale delle aperture respiratorie (spiracoli) e una coda fecale che riproduce la stessa morfologia dei granuli trovati singolarmente sulla cute.

L'osservazione con il *dermatoscopio* permette di apprezzare agevolmente fenomenologie a partire da 200 micrometri in su. Si tratta quindi di uno strumento potente e versatile che con un basso impatto psicologico e nessuna invasività permette di raccogliere informazioni entomologiche normalmente visibili solo *in vitro* con microscopi tradizionali.

Per esempio, la diagnosi differenziale tra uova, forfora e materiale esogeno accidentale sui capelli (*pseudolendi-*

ni) ora può avvenire in dermatoscopia direttamente sulla testa del paziente senza dover allungare i tempi della visita con un microscopio ottico. Ma i risultati più interessanti e innovativi sono derivati dallo studio delle lendini. La dermatoscopia ha aggiunto elementi semeiotici nuovi, specie per la valutazione della vitalità della lendine e per l'interpretazione dei segni indiretti come le feci del pidocchio.

Superato 1 cm di distanza dalla cute, ogni uovo ha avuto

Figura 6.
Dermatoscopia di granuli fecali *in situ*.

Ai limiti della visibilità ad occhio nudo, le feci del pidocchio sotto dermoscopia appaiono come granuli rosso-scuri raggruppati o isolati. Il loro ritrovamento conferma la presenza di forme mobili anche senza doverle necessariamente documentare (criterio diagnostico indiretto).



Figura 7.
Dermatoscopia di esuvia *in situ*.

La ninfa dopo essere uscita dalla lendine diventa un individuo adulto dopo tre trasformazioni durante le quali si accresce nelle dimensioni. Ad ogni passaggio perde la parte esterna dell'esoscheletro che prende il nome di esuvia. Il reperto mai documentato *in situ*, può confondersi con forfora o materiali esogeni ma grazie alla demoscopia viene riconosciuto con certezza perché ripete la forma del parassita.



abbastanza tempo per schiudersi considerato che il pidocchio femmina incolla la lendine al capello quasi a contatto della cute (*quota zero*) e che per maturare l'embrione richiede circa 7-10 giorni. In questo intervallo il capello, che si allunga di circa 1 mm ogni 48 ore, porta la lendine ad una quota di 5-6 mm dal piano cutaneo (*quota maturativa*), raggiunta la quale l'embrione pronto fuoriesce dall'uovo per diventare ninfa e poi adulto. Grazie alla dermoscopia si è potuto dimostrare che non

tutte le uova, dopo aver superato 1 cm di distanza dalla cute, sono sempre vuote; infatti alcune trattengono del materiale embrionario che non è riuscito a completare il processo maturativo o che pur differenziato è rimasto del tutto o in parte prigioniero dell'uovo non riuscendo ad abbandonarlo (*natimortalità*).

Di questo tipo di lendine definita *lendine abortiva*, non si sapeva abbastanza prima delle osservazioni con il *dermatoscopio* [15], specie in soggetti in corso di terapia



Figura 8.
Dermatoscopia di ninfa al 1° pasto *in situ*.
Appena uscita dall'uovo la ninfa deve approvvigionarsi di sangue altrimenti è destinata a morire rapidamente per disidratazione. Poiché il corpo del parassita in questa fase è ancora semitrasparente, il sangue appena ingerito diventa l'unico elemento che la rende visibile ma solo in dermoscopia.

ma anche in condizioni basali perché non tutte le uova sono fecondate o non tutte raggiungono lo stadio maturativo completo per fattori extraterapeutici non ancora conosciuti.

I markers dermatoscopici di un'infestazione da *Pediculus capitis* possono essere diretti o indiretti.

Diretti sono tutti quei segni dermatoscopici che sono riconducibili direttamente al parassita:

- individuazione dell'insetto sotto forma di adulto o ninfa nelle sue tre fasi evolutive,
- individuazione delle uova in sede prossimale (quota <1cm) con embriogenesi ancora in corso,
- uova in sede distale (quota >1cm) con embriogenesi terminata con successo e guscio vuoto,
- uova (qualsiasi quota) con embriogenesi interrotta e guscio pieno perché "lendine abortiva".

Indiretti sono tutti quei segni dermatoscopici riferibili inequivocabilmente al ciclo biologico dell'insetto e che perciò non richiedono la documentazione diretta della sua esistenza:

- feci (materiali che in dermoscopia appaiono come sferule scure riunite a grappolo sulla cute/capelli o in lamine sottili scure allungate o come semplici strutture puntiformi),
- esuvia (è il rivestimento tegumentario vuoto che la ninfa abbandona durante le 3 mute).

Protocollo SIS-OPS

Il protocollo nasce da alcune esigenze pratiche, la principale delle quali è stata quella di dare un riferimento operativo comune a tutti i medici che lavorando nel SIS territoriale venivano chiamati a valutare "focolai epidemici" all'interno delle scuole. La scomparsa della medicina scolastica, che in passato filtrava sul nascere questi fenomeni, li ha fatti inevitabilmente convergere sui SIS evidenziando una discrepanza tra domanda e offerta di servizi.

La valutazione e gestione di potenziali focolai di pediculosi comporta dispendio di tempo e risorse umane logicamente incompatibili con la situazione di sofferenza di organico diffusa in tutto il SSN.

Questa condizione, fatte le dovute eccezioni, ha dato inizio ad un ripensamento del rapporto tra *collettività* (scuola) e *territorio* (famiglie) con l'intento di potenziare le autonomie di ciascuno. Quando uno scolaro sviluppa un'infestazione, la famiglia diventa l'attore primario del SSN, essendo la risposta a questa malattia esclusivamente poggiata sulla attivazione di procedure sostenute dagli stessi genitori e/o dalla stessa scuola.

Applicazione di pediculocidi, pettinature di controllo bisettimanali, rispetto dell'igiene personale e ambientale, sono tutte parti della composita reazione che la pediculosi richiede per essere superata nell'individuo ma specialmente per essere arginata nella collettività.



Pseudolendine vera

OPS
Osservatorio
Parassitosi
Scolastiche

DERMATOSCOPIA 30X

Di conseguenza il protocollo SISP-OPS, prendendo spunto da procedure già sperimentate dall'OPS, ha voluto uniformare e codificare attraverso una modulistica *ad hoc* sia la risposta all'episodio acuto sia le competenze private genitoriali e scolastiche attraverso un intervento di educazione sanitaria specifica permanente.

La fase acuta viene gestita al momento del bisogno distinguendo due livelli di allarme: pediculosi *sospetta* o pediculosi *accertata*, ciascuna collegata ad uno specifico modello comportamentale inviato a casa dalla scuola.

L'educazione sanitaria invece rappresenta un segnale continuo che viene trasmesso al momento dell'iscrizione con una mini guida-flash di un solo foglio [http://www.asl.bari.it/Allegati/Guida_flash_inizio_anno.pdf] che rapidamente chiarisce i punti corretti da cui partire e con una guida completa per immagini consultabile in un secondo momento sul sito aziendale della ASL Bari [<http://www.asl.bari.it/Prevenzione3.aspx>].

A differenza del passato, nel settore comunicativo-divulgativo la guida raggiunge buoni risultati grazie ad un materiale didattico chiaro costituito da fotografie (di proprietà dell'OPS) raffiguranti insetti reali (quindi non schemi o disegni) oltre che dalla descrizione esatta di procedure da adottare sul paziente e nell'ambiente.

La modulistica destinata alla gestione delle criticità contiene anche un'autocertificazione di inizio terapia e decontaminazione con pettinino la cui validità è affidata al senso di responsabilità della famiglia.

Pur consapevoli che il protocollo non potrà mai replicare ciò che medici scolastici e assistenti sanitarie garantivano in passato, al momento esso rappresenta un punto di partenza che organizza una risposta di "sistema" commisurata alle esigenze concrete della scuola e delle famiglie altrimenti affidate all'improvvisazione di realtà sanitarie locali o alla buona volontà dei singoli.

Il protocollo e la modulistica relativa è disponibile integralmente sottoforma di determina aziendale sul sito della ASL Bari al link:

[<http://www.asl.bari.it/Comunicazione.aspx?PK=678>].

Laboratorio di diagnostica dermatoscopica delle parassitosi cutanee

Le potenzialità dell'esame dermatoscopico nelle parassitosi cutanee è ancora in gran parte da esplorare.

I risultati finora pubblicati nella letteratura mondiale hanno riguardato prevalentemente gli elementi morfologici già conosciuti ma disponibili solo in vitro attraverso un microscopio ottico. La rivoluzione della metodica è stata quella di dimostrare questi stessi elementi in situ

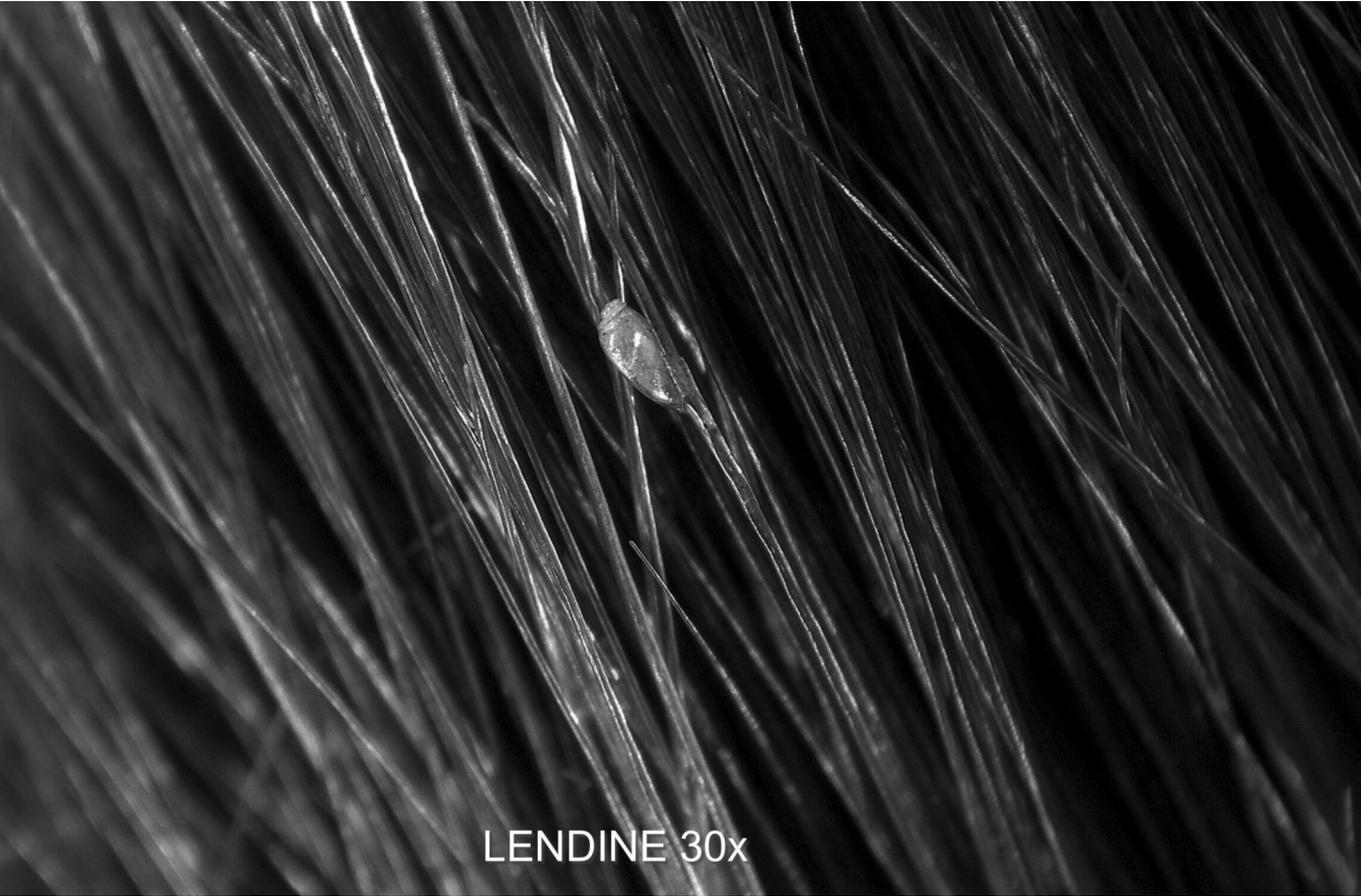


Figura 9.

Dermatoscopia di lendine e pseudo lendine *in situ*. Diagnosi differenziale.

Le formazioni cheratiniche endogene possono ingannare l'occhio nudo e apparire come delle lendini. Questa condizione diventa molto più impegnativa se al posto del cilindro corneo si trova una "pseudolendine vera" così definita per la sua forte assomiglianza anche in dermoscopia. La differenza è sempre da ricondurre alla mancanza di opercolo e di camera embrionaria essendo una formazione solida riconducibile a fenomeni di natura desquamativa.

(sull'ospite) nella loro veste naturale senza modificare in alcuna maniera il *micro-environment* che l'infestazione produce sulla cute. L'interpretazione di queste informazioni però richiede un ampliamento delle conoscenze entomologiche del dermatologo tutt'altro che facile per la complessità della materia.

Oltre a quelli morfologici, nuovi aspetti funzionali potrebbero venire alla luce specie se ricercati in quell'area "grigia" rappresentata dalla *finestra asintomatica* che in infestazioni come la pediculosi o la scabbia non ha mai ricevuto una codifica per l'impossibilità di reperire elementi soggettivi o oggettivi macroscopici.

Secondo l'OPS una ricerca sistematica in questa direzione dovrebbe portare ad individuare quella fenomenologia invisibile pre-clinica la cui comprensione aiuterebbe ad anticipare i tempi di intervento terapeutico in soggetti già contagiati aumentando la probabilità di inibire precocemente la diffusione collettiva del parassita. Si risparmierebbero anche terapie inutili a chi non ne ha realmente bisogno o in chi ha solo lesioni aspecifiche post-terapia (come

accade nella scabbia trattata con benzoato di benzile).

Da tutte queste considerazioni è maturata l'intenzione di aprire sul territorio un *laboratorio di studio e diagnosi dermoscopia delle ectoparassitosi* rivolto a scuole, ospedali, case di cura/riposo e altre collettività con lo scopo di cercare tutte quelle informazioni ancora sconosciute.

Conclusioni

La pediculosi del capo, con l'aumento della qualità della vita dal dopoguerra ad oggi, è stata considerata una patologia minore per l'innocuità e la relativa bassa prevalenza sulla popolazione generale.

A differenza dei macrosistemi però ogni singolo episodio rappresenta sempre un impegno intenso per medici scolastici, pediatri, dermatologi ed igienisti perché più di qualsiasi dermatosi questa è in grado di attivare profonde reazioni emotive in grado di disturbare la gestione globale del fenomeno.

Le conoscenze scientifiche sulla modalità di trasmissione del *Pediculus capitis* all'interno delle scuole e sull'attec-

SCHEMA GESTIONALE GLOBALE RIASSUNTIVO SECONDO L'OPS

Diagnosi di Pediculosi:

- *Criteri diretti* Lendini (a qualsiasi quota si trovino).
Pidocchi (forme mobili in qualsiasi stadio).
- *Criteri indiretti* Feci, Esuvie

Possono essere presenti singolarmente o associati.

Diagnosi di Pediculosi Attiva:

- Pidocchi adulti o Ninfe in qualsiasi stadio.
- Lendini prossimali (quota < 1 cm), testimonianza incontestabile di pidocchi adulti vitali in situ al momento della visita.

Possono essere presenti singolarmente o associati.

Questi ultimi due parametri permettono di esprimere un giudizio di infestazione in atto e di potenziale contagiosità. Il riscontro di sole lendini distali (quota > 1 cm) non permette di comprendere se la colonia è attiva (come nel caso di *lendini dimenticate* dopo terapia perché non rimosse meccanicamente).

Diagnosi precoce: *Combing* (pettinatura con pettinino metallico) in soggetti sani ogni 15 giorni durante la frequenza della scuola o di comunità equivalenti, da proseguire anche dopo la chiusura dell'anno didattico per almeno altre 2 volte consecutive (sempre ogni 15 gg).

Successo terapeutico: Durante tutto il periodo di cura, il *combing* effettuato a giorni alterni deve risultare sempre negativo per ninfe e adulti.

La persistenza o ricomparsa di quest'ultimi può significare terapia impropria, reinfestazione ex novo o farmacoresistenza.

La de-ovulazione con pettine stretto secondo l'OPS è corretta se il numero di uova si riduce fino a completa scomparsa entro 7-10 gg dall'inizio della terapia.

Schema terapeutico: La maggior parte dei prodotti è in grado di colpire efficacemente le forme mobili (azione pediculocida) ma meno le uova (azione ovocida) perché l'embrione in esse contenute diviene sensibile solo quando (dal 4° giorno) l'organogenesi differenzia il sistema nervoso su cui agiscono i pediculocidi classici ad azione neurotossica (piretrine/oidi e malathion).

Sulla base di queste considerazioni, l'OPS conferma il calendario più comune con una applicazione all'inizio ed una seconda dopo 8 giorni ma aggiunge una terza a metà strada (0-4-8) per bloccare lo sviluppo degli embrioni sensibili già all'interno della lendine. I nuovi pediculocidi ad azione "meccanica" pur efficaci necessitano di un monitoraggio a più lunga distanza per un giudizio definitivo. Terapie capaci di una vera prevenzione primaria non sono ancora disponibili, la prevenzione è *solo secondaria* e coincide con la diagnosi-terapia precoce.

chimento in un certo individuo risultano ancora incomplete essendo impossibile simulare la biologia del pidocchio in sistemi equivalenti in vivo o in vitro, causa la specificità obbligata con l'ospite umano e la scarsa resistenza al di fuori di esso (exitus entro 48 ore).

Ogni osservazione approfondita non può che derivare dallo studio del fenomeno in vivo con tutte le difficoltà pratiche ed etiche del caso. L'OPS nasce con questo intento e con quello di diffondere un'educazione sanitaria valida per aiutare la scuola e le famiglie prima e durante il problema. La disponibilità recente del *dermatoscopio*, capace di vedere in situ il comportamento del pidocchio, ha aperto nuove possibilità di studio e di interpretazioni prima non disponibili. Ci si aspetta che da queste nuove informazioni possano derivare miglioramenti per le terapie individuali e le strategie collettive. Un protocollo sviluppa-

to dall'interazione tra SISP e OPS della ASL Bari cerca di mettere le basi per una gestione uniformata sul territorio che, seppur con certi limiti, rappresenta una risposta concreta del SSN locale da cui partire.

La pediculosi del capo rimane ancora oggi una patologia complessa la cui soluzione può essere solo il risultato di una partecipazione coordinata e finalizzata su "obiettivi realistici" tra medici, scuola e famiglie.

Ringraziamenti

Si ringraziano i medici scolastici che hanno partecipato al progetto OPS: Antonella Grumo (DSS 8), Angela Ciccarelli (DSS 6), Giuseppe Gattulli (DSS 7). I dottori Annunziata Azzollini, Rossella Colamaria per la scrittura della parte SISP del protocollo. Le assistenti sanitarie dei tre distretti di Bari che hanno collaborato alle attività dell'OPS. (M.Pastore- A.Samarelli- I.Tene DSS 6. F.Lattarulo DSS 7. - R.Petrera DSS 8).

Bibliografia

- 1 PediatricDermatology 3°ed. L. Schachner& RC. Hansen p.1145**
- 2 What's in a name: the taxonomic status of human head and body lice.**
Light JE, Touns MA, Reed DL
MolPhylogenetEvol 2008, 47:1203-1216
- 3 Possible genetic difference between the head louse and body louse.**
Levene H, Dobzhansky T.
Am. Nat. 1959,873:347-353
- 4 Pediatric Dermatology 3°ed. L. Schachner& RC. Hansen p.1142**
- 5 Murray ES, Torrey SB. Virulence of Rickettsia prowazeki for head lice.**
Ann N Y Acad Sci. 1975; 225:25-34
- 6 Pan American Health Organization (PAHO). 1973. The control of lice and louse-borne diseases. Proc. International Symposium on the Control of Lice and Louse-borne Diseases, Washington, D.C., 4-6 December 1972.**
World Health Organization, Washington, D.C. Scientific Publ. 263. 311 p.
- 7 Pair of lice lost or parasites regained the evolutionary history of anthropoid primate lice**
David L Reed, Jessica E Light, Julie M Allen and Jeremy J Kirchman
BMC Biology 2007, 5:7doi:10.1186/1741-7007-5-7
- 8 Buxton, P.A 1947**
The louse. An account of the lice which infest man, their **medical importance and control.** 2ndEd. Edward Arnold & Co. London viii+164 p.
- 9 Crab louse, Pthirus Pubis (anoplura:Pediculidae), its detection and control.**
Howard V. Weems Jr.
Entomology Circular No.211 February 1980. Fla.Dep. and Consumer Services Division of Plant Industry.
- 10 Constitutional Reactions and Maculae Ceruleae Attending Phthiriasis Pubis**
Safdi, Stuart A. M.D.; Farrington, Joseph M.D
The American Journal of the Medical Sciences: September 1947 - Volume 214 - Issue 3 - ppg 308-311
- 11 Phthirius Pubis Infection.**
Fisher I, Morton RS
Br.JVener Dis 46:326-329,1970
- 12 Pediculosis: still an up-to-date clinical problem**
Szymanek M, Wojnowska D, Krasowska D
PrzegLek. 2009;66(4):206-8
- 13 Scabies and pediculosis**
Chosidow O.
Lancet 2000 Mar 4;355 (9206):819-26. Review
- 14 Viability of the head louse eggs in pediculosiscapitis. A dermoscopystudy**
Scanni G. , Bonifazi E.
European Journal of Pediatric Dermatology 16,201-4, 2006
- 15 Some investigative studies of pigmented nevi with cutaneousmicroscopy**
Goldman L.
J Invest Dermatol 1951; 16:407-410

Emovigilanza in Puglia

Sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue e emocomponenti: dati 2008-2010

OER

Michela Di Loreto, Michele Scelsi

Coordinamento Regionale delle Attività Trasfusionali - Regione Puglia

Introduzione.

Il Sistema Italiano di Emovigilanza

Il sistema italiano di emovigilanza, previsto dalla Legge 219 del 2005 e normato dal Decreto Legislativo 207/2007 (recepimento della direttiva europea 2005/61/CE), viene governato attraverso il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) istituito dal DM 21 Dicembre 2007 (2).

Attraverso SISTRA sono gestite quattro "macroaree" relative all'emovigilanza che includono la sorveglianza epidemiologica dei donatori, le reazioni indesiderate gravi dei donatori, gli effetti indesiderati gravi sui riceventi e gli errori trasfusionali, gli incidenti gravi.

Per quanto concerne la "sorveglianza epidemiologica dei donatori" il network è costituito dalle singole strutture trasfusionali, dai centri regionali sangue e dal centro nazionale sangue: un referente della struttura trasfusionale trasmette le notifiche relative alle donazioni risultate positive ai test di qualificazione biologica obbligatori per legge (1); il referente regionale controlla e valida le notifiche, effettua elaborazioni statistiche regionali e trasmette a sua volta i dati al referente nazionale per le elaborazioni nazionali.

I dati elaborati consentono di predisporre report epidemiologici finalizzati al miglioramento della qualità e della sicurezza dei prodotti e delle prestazioni del sistema trasfusionale.

Il Sistema Trasfusionale in Puglia

La legge Regionale n°24 del 3 agosto 2006 ha riorganizzato il sistema trasfusionale Pugliese individuando 24 strutture in altrettanti ospedali di Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie Locali ed Enti Ecclesiastici accreditati. I test di qualificazione biologica obbligatori per legge (1) volti alla ricerca degli anticorpi verso HIV1-2, HCV e *Treponema pallidum* (TP) e dell'antigene di superficie dell'HBV vengono effettuati in 20 di queste strutture, mentre i servizi attualmente autorizzati all'esecuzione della ricerca dell'acido nucleico di HIV1 (HIV1-RNA),

HCV (HCV-RNA) e HBV (HBV-DNA) (3) mediante tecnica NAT (Nucleic Acid Amplification Technology) sono 10.

Il test NAT, obbligatorio da giugno 2002 per HCV-RNA, viene esteso alla ricerca di HBV-DNA ed HIV1-RNA con Deliberazione della Giunta Regionale 13 giugno 2006 n°829 anticipando di fatto il DMS 27 marzo 2008.

Il Coordinamento Regionale per le Attività Trasfusionali della Regione Puglia (CRAT) raccoglie e valida (dal 2008) le notifiche relative alle malattie trasmissibili con la trasfusione riscontrate nei donatori (alla prima donazione e periodici) che afferiscono alle Strutture Trasfusionali della Regione.

Materiali e Metodi

Il Decreto 3 marzo 2005 (protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti) disciplina i criteri di selezione e di eventuale esclusione pre-donazione, definisce gli esami obbligatori ad ogni donazione ed i controlli periodici ed include l'algoritmo da applicare nei casi di riscontro di sieropositività alle indagini virologiche iniziali.

Le singole strutture trasfusionali segnalano al Coordinamento regionale le positività, confermate secondo l'algoritmo citato, per i virus HBV, HCV e HIV e per *Treponema pallidum* e le informazioni sui test impiegati; i dati epidemiologici raccolti consentono di monitorare la popolazione regionale dei donatori, suddividendoli per tipologia di accesso alla struttura trasfusionale, per fasce di età, sesso, nazionalità, livello di istruzione, eventuale vaccinazione per epatite B e nel caso di donatori periodici (che abbiano donato almeno una volta negli ultimi due anni) numero delle donazioni precedenti e data dell'ultimo test negativo.

Sono, inoltre, riportati i possibili fattori di rischio non dichiarati nella fase di raccolta delle informazioni anamnestiche pre-donazione.

In **Tabella 1** sono riportati i dati relativi al numero di donatori esaminati negli anni 2008-2010 suddivisi in donatori al primo screening (aspiranti donatori e dona-

Tabella 1.

	2008	2009	2010
Totale donatori testati per anno	105.161	108.556	118.408
Donatori al primo screening	30.075	29.977	33.986
Donatori ripetutamente testati	75.086	78.579	84.422
Totale donazioni	155.028	168.883	178.244
Donazioni da periodici	80,25%	81,96%	80,77%
Indice donazione da periodico	1,67	1,77	1,71

Tabella 2.

HBV - notifiche	2008 (n° = 113)	2009 (n° = 140)	2010 (n° = 105)
HBsAg	5	1	0
NAT + HBsAg	99	118	87 (1 periodico)
NAT (OBI)	9 (5 periodici)	20 (17 periodici)	18 (9 periodici)
NAT (WINDOW)	0	1 (1 periodico)	0

Tabella 3.

HCV - notifiche	2008 (n° = 54)	2009 (n° = 37)	2010 (n° = 50)
Anti- HCV (RIBA-HCV positivo)	22	20	16
NAT + anti - HCV	32 (8 periodici)	17 (2 periodici)	32 (2 periodici)
NAT (WINDOW)	0	0	2

tori alla prima donazione non differita) e donatori ripetutamente testati (periodici e donatori alla prima donazione differita).

Sono inoltre indicati i dati delle donazioni per anno e l'indice di donazione da donatore periodico.

Risultati

Lo screening per HBV (**Tabella 2**) ha evidenziato 358 positività nei tre anni, di cui 325 nella popolazione dei nuovi donatori.

Con la metodica NAT è stata rilevata un'infezione in fase acuta iniziale (periodo finestra) in un donatore periodico nel 2009.

Sono state inoltre evidenziate 47 infezioni occulte (OBI) nei tre anni di osservazione, di cui 39 (83%) apparten-

gono a donatori di età superiore ai 46 anni, 31 (66%) a donatori periodici.

Nel 100% dei casi di OBI il donatore presenta positività per anti-HBc, il 49% è positivo anche per anti-HBsAg (8,9).

Sono risultati positivi per HBV 19 donatori di età inferiore ai 30 anni; di questi 13 sono donatori stranieri (Albanesi e Rumeni) e 6 italiani.

141 donatori sono risultati positivi per HCV nei tre anni.

Con il test NAT sono state riscontrate nel 2010 due positività in periodo finestra per HCV (7,8) in donatori al primo screening (**Tabella 3**).

Circa il 50% delle notifiche di HIV sono nuove infezioni in donatori periodici; appartiene inoltre ad un donatore periodico la positività svelata in periodo "finestra" rilevata dal test NAT (7,8) (**Tabella 4**).

Tabella 4.

HIV - notifiche	2008 (n° = 6)	2009 (n° = 10)	2010 (n° = 7)
NAT + anti-HIV 1/2 gO	6 (3 periodici)	9 (5 periodici)	7 (3 periodici)
NAT (WINDOW)	0	1 (1 periodico)	0

Tabella 5.

Treponema pallidum	2008	2009	2010
TPHA	59 (11 periodici)	73 (21 periodici)	67 (18 periodici)

Positività per *Treponema pallidum* sono state riscontrate anche nei donatori periodici nei tre anni di osservazione (10,11) (Tabella 5).

Andamento dei tassi di prevalenza e di incidenza 2008-2010 e confronto con i dati nazionali

Nelle tabelle sono riportati i tassi di prevalenza e di incidenza per 100.000 donatori delle infezioni da HIV, HBV, HCV e *Treponema pallidum*.

Tasso di prevalenza

Complessivamente non appaiono differenze significative dal confronto tra i dati ottenuti in Puglia nei tre anni di osservazione (Tabella 6).

I tassi di prevalenza nei donatori al primo screening mostrano valori significativamente più alti per HBV ($p < 0,01$) ed HCV ($p = 0,03$) in Puglia rispetto ai dati medi nazionali per l'anno 2010.

Non significativa è risultata la differenza del dato per quanto riguarda l'HIV ed il *Treponema*.

Tasso d'incidenza

In Puglia si osserva un incremento significativo ($p < 0,01$) del tasso di incidenza per HBV nell'anno 2009 rispetto agli anni 2008 e 2010 dovuto ad un più elevato numero di infezioni occulte (OBI) riscontrate con il test NAT (Tabella 7).

Non significative le differenze nei dati di incidenza di nuove infezioni da HIV, HBV, HCV nella popolazione dei donatori ripetutamente testati in Puglia rispetto ai dati nazionali per il 2010. Significativamente più alto il tasso di incidenza per *Treponema* ($p = 0,029$).

Conclusioni

Il rischio teorico trasfusionale residuo si riferisce alla possibilità che una donazione positiva risulti negativa ai test di screening: si basa pertanto sulla lunghezza media del periodo finestra di sierconversione (assai ridotto dopo l'introduzione dei test NAT) e sull'incidenza di nuove infezioni nei donatori ripetutamente testati.

Possiamo, pertanto, concludere che anche in Puglia la sicurezza del processo trasfusionale (**blood safety**), riferita al potenziale rischio infettivo, è attualmente pervenuta a livelli vicini al 100% pur in presenza di dati di prevalenza per HBV ed HCV, calcolati nella popolazione dei "nuovi donatori", significativamente più alti rispetto ai dati medi nazionali.

Bibliografia

- 1 Decreto del ministero della Salute 3 marzo 2005. Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti. Gazzetta Ufficiale n. 85,13 aprile 2005.
- 2 Decreto del ministero della Salute 21 dicembre 2007. Istituzione del sistema informativo dei servizi trasfusionali. Gazzetta Ufficiale n. 13,16 gennaio 2008.
- 3 Decreto del Ministero della Salute 27 marzo 2008. Modificazioni all'allegato 7 del decreto 3 marzo 2005 in materia di esami obbligatori ad ogni donazione di sangue e controlli periodici. Gazzetta Ufficiale n. 117,2 maggio 2008.
- 4 Catalano L., Pupella S., Piccinini V., et al. Indagine cono-

Tabella 6.

		2008	2009	2010
Donatori primo screening in Puglia		30.075	29.977	33.986
Prevalenza x 100.000 donatori Puglia	HIV	9,9	13,3	11,8 (n.s.)
	HBV	359,1	407	279,5 (p<0,01)
	HCV	152,9	116,7	141,2 (p=0,03)
	TP	159,6	173,5	138,3 (n.s.)
Donatori primo screening in Italia			34.352	399.114
Prevalenza x 100.000 donatori Italia	HIV	18,5	15,5	12,3
	HBV	278,8	240,1	185,7
	HCV	133,5	111,5	104,5
	TP	73	104,2	114

Tabella 7.

		2008	2009	2010
Donatori ripetutamente testati in Puglia		75.086	78.579	84.422
Prevalenza x 100.000 donatori Puglia	HIV	4	7,6	1,2 (n.s.)
	HBV	6,7	22,9	11,8 (n.s.)
	HCV	10,6	2,5	2,4 (n.s.)
	TP	14,6	26,7	21,3 (p=0,029)
Donatori ripetutamente testati in Italia			1.424.869	1.441.350
Prevalenza x 100.000 donatori Italia	HIV	2,1	4	3,8
	HBV	4,4	9,3	9,2
	HCV	1,1	3,2	2,6
	TP	4,7	12,3	12,3

scitiva e analisi delle principali attività del sistema trasfusionale Italiano: anni 2007-2008. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010 (Rapporti ISTISAN 10/13).

- 5 Piccinini V., Pupella S., Catalano L., et al. Sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue e di emocomponenti, anno 2007. Not Ist Super Sanità 2009; 22(10):15-19.
- 6 Piccinini V., Pupella S., Catalano L e Grazzini G. Sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue e di emocomponenti, anno 2008. Not Ist Super Sanità 2011; 24(7-8):3-7.
- 7 Velati C., Romano L., Formatti L., et al. SIMTI Research Group. Impact of nucleic acid testing for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus on the safety of blood supply in Italy: a 6-year survey. Transfusion 2008; 48:2205-1.
- 8 Allain JP, Reesink HW, Lucey C.A. European perspective on the management of donors and units testing positive for hepatitis B virus DNA. Transfusion 2006; 46:1256-8.
- 9 Brojer E, Grabarczyk P, Liszewski G, et al. Characterization of HBV DNA+/HBsAg-blood donors in Poland identified by triplex NAT. Hepatology 2006; 44:1666-74.
- 10 CDC. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening. MMWR 2008; 57:872-5.
- 11 CDC. Discordant results from reverse sequence syphilis screening. MMWR 2011; 60:133-7.

Offerta attiva della vaccinazione anti-HPV nella ASL Ta

Impatto delle strategie di comunicazione sugli esiti della campagna vaccinale

Lattarulo R, Pesare A, Caputi G, Battista T, Cipriani R, Busatta M, Conversano M

Dipartimento di Prevenzione ASL Taranto

Introduzione.

La vaccinazione anti-Papillomavirus umano ha inaugurato la strategia di prevenzione primaria del carcinoma della cervice uterina, venendo a rappresentare un nuovo strumento per la salute delle donne ed un investimento per il loro futuro, accanto alla ormai consolidata prevenzione secondaria delle lesioni attraverso il Pap-test.

In Puglia l'offerta gratuita di tale vaccino ha riguardato in un primo momento le dodicenni e successivamente è stata estesa anche alle ragazze diciassetenni.

L'adesione alla campagna di vaccinazione ha tuttavia mostrato una inaspettata quanto rilevante diversificazione di risposta tra questi due gruppi target, condizionando marcatamente i rispettivi livelli di Copertura Vaccinale (CV) raggiunti.

Valutazione delle Coperture Vaccinali nelle dodicenni: dal contesto nazionale al contesto locale.

In Italia, nel corso del 2008 tutte le Regioni hanno avviato l'offerta del vaccino contro il Papillomavirus alle dodicenni quali destinatarie della gratuità ministeriale.

Come definito dall'Intesa tra Ministero della Salute e Regioni, l'obiettivo del programma di vaccinazione è quello di raggiungere con tre dosi di vaccino una copertura pari al 95% entro 5 anni dall'avvio del programma di immunizzazione, cioè per le ragazze nate nel 2001, che saranno invitate attivamente alla vaccinazione nel 2012, e la cui CV sarà valutata al 31 dicembre 2013.

Dalle rilevazioni dei dati nazionali di CV al 30 giugno 2011, l'adesione alla vaccinazione - ovvero la proporzione di vaccinate con almeno una dose - della coorte di nascita 1997 è stata del 69.8%, la CV

con almeno 2 dosi pari al 66.8% e per 3 dosi pari al 64.7%. Per quanto riguarda la coorte 1998 la CV per 1 dose è stata pari al 66.6%, per 2 dosi pari al 64.2% e per 3 dosi del 58.7%. infine per la coorte 1999 si sono registrate CV pari al 56,5% per 1 dose, del 47,0% per 2 dosi e 25,7% per 3 dosi (**Figura 1**). Nel contesto locale della ASL di Taranto, la vaccinazione anti-HPV delle pre-adolescenti ha raggiunto livelli di CV subottimali. La coorte di nascita 1997 prima (al momento dell'avvio dell'offerta attiva) e le coorti 1998, 1999, 2000 a seguire, hanno registrato al 31 dicembre 2011 tassi di CV davvero rilevanti (**Figura 2**).

Promozione vaccinale e strategie di comunicazione intraprese a livello locale.

Con le pre-adolescenti i buoni livelli di CV sono stati raggiunti a seguito dell'avvio di una campagna di promozione della vaccinazione, coordinata dal Dipartimento di Prevenzione, che ha visto la sua realizzazione in stretta sinergia con i Pediatri di Libera Scelta (PLS) e il mondo della Scuola.

Si è operato dapprima con la chiamata attiva delle famiglie al fine di raggiungere la popolazione target d'intervento e con l'applicazione delle tecniche di counseling sia da parte del Pediatra di fiducia che degli Operatori sanitari dei Servizi vaccinali.

Infatti, come già sperimentato a partire dalle campagne vaccinali verso l'epatite B, il rapporto tra taluni Servizi Vaccinali territoriali e gli Istituti Scolastici ha permesso anche di svolgere sedute vaccinali a Scuola, al fine di favorire la migliore compliance possibile.

Successivamente i Referenti Locali delle vaccinazioni e i Medici del Nucleo di Coordinamento centrale in seno al Dipartimento di Prevenzione sono pas-

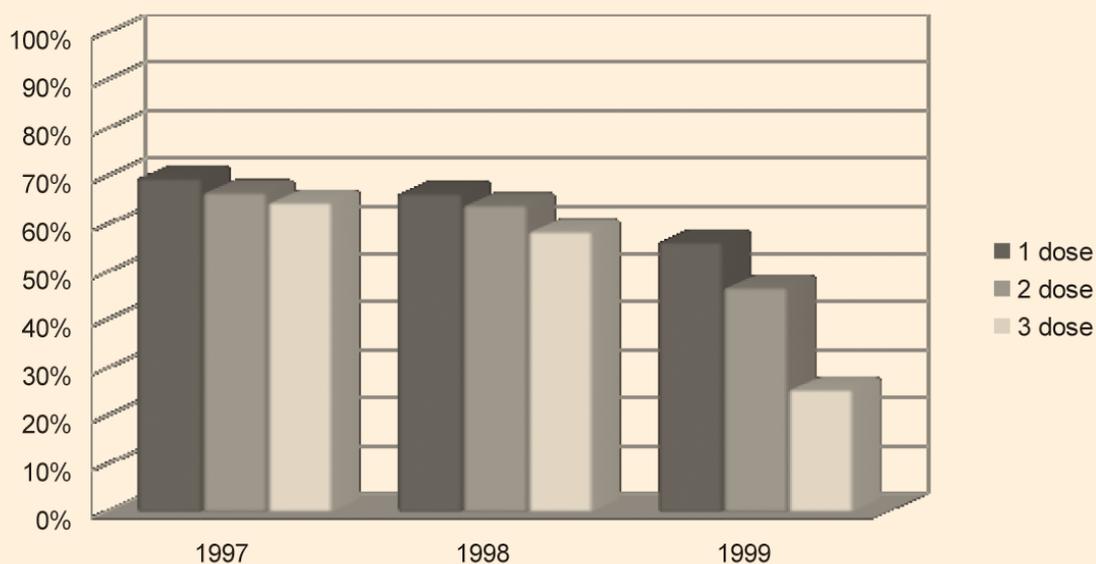


Figura 1. Coperture vaccinali vs HPV nazionali

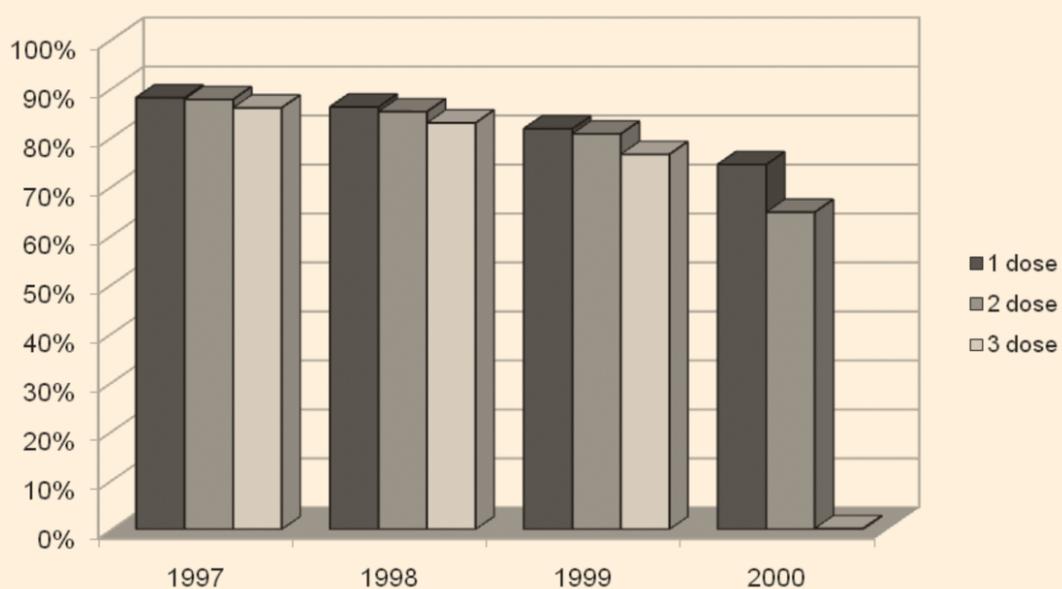


Figura 2. Coperture vaccinali vs HPV – ASL TA delle dodicenni

sati all'attivazione di canali comunicativi diretti con i singoli Pediatri, laddove questi ultimi non fossero particolarmente inclini alla vaccinazione, per poi continuare con l'attività di informazione e promozione della vaccinazione verso HPV rivolta a studentesse, docenti e famiglie attraverso incontri collegiali su richiesta degli Istituti Scolastici.

Molto si è fatto anche per le inadempienti, ovvero per coloro le quali continuavano a non presentarsi nonostante il sollecito, cercando di conoscerne il motivo e fornendo, ancora una volta in maniera mirata e puntuale, la più corretta informazione sui rischi e i benefici derivanti dalla pratica vaccinale.

I risultati a seguito della estensione dell'offerta attiva alle diciassettenni

Tuttavia, se la ASL TA vanta risultati molto soddisfacenti per le CV delle dodicenni, non si può affermare altrettanto quando si parla di adesione alla vaccinazione delle diciassettenni (**Figura 3**).

Infatti, a fronte dei risultati soddisfacenti ottenuti nelle dodicenni in termini di adesione alla vaccina-

zione e, quindi, di livelli di CV raggiunti, inferiore all'attesa è invece apparsa la prima risposta da parte delle ragazze di maggiore età. In realtà, nel corso del 2010, quando la Regione Puglia ha esteso l'offerta gratuita del vaccino alle diciassettenni, avviando un percorso di Promozione inizialmente analogo – ovvero offerta attiva tramite lettera d'invito alle famiglie – si è potuto sin da subito osservare la scarsa propensione da parte del target nei confronti della nuova iniziativa di prevenzione.

Tra i motivi di questa scarsa adesione alla vaccinazione da parte delle nuove coorti c'è sicuramente da annoverare l'aumento del grado di indipendenza e la diminuzione dell'influenza genitoriale sugli adolescenti a cui va associata la mancata o erronea percezione del rischio di sviluppare il tumore. Del resto dalla letteratura risulta chiaramente che i fattori influenti sulle attitudini delle adolescenti sono molteplici. Inoltre, "fisiologicamente" correlata all'età è la minore preoccupazione e la scarsa attenzione per i problemi di salute e l'aumento dei comportamenti a rischio che la caratterizzano.

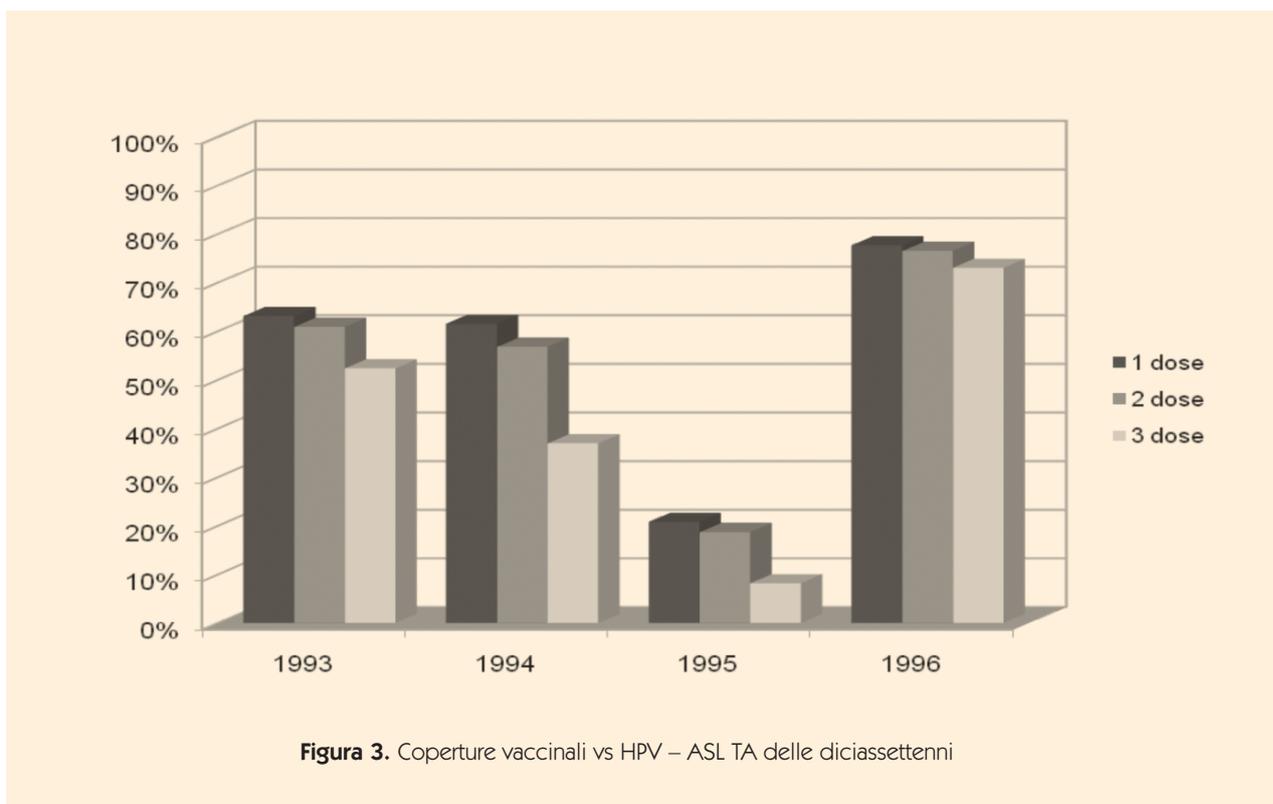


Figura 3. Coperture vaccinali vs HPV – ASL TA delle diciassettenni

Alla luce di ciò, il Dipartimento di Prevenzione ha rivisitato le strategie dell'intervento mirando, questa volta, ad una specifica campagna comunicativa nei contesti di cui gli adolescenti fanno parte (scuole e luoghi di svago) e programmando interventi di informazione e sensibilizzazione sul tema.

Sempre sulla base dei buoni rapporti istituzionali e informali instaurati con il mondo della Scuola nell'ambito dei Programmi di Educazione alla Salute, il Dipartimento di Prevenzione ha coinvolto i Dirigenti Scolastici degli Istituti Secondari di Secondo Grado, portando alla loro attenzione la questione relativa al livello di conoscenza e consapevolezza

delle adolescenti di questo delicato tema di salute. A tal proposito ogni Dirigente Scolastico è stato contattato e sensibilizzato e attraverso il Docente referente dell'Educazione alla Salute si è condivisa la strategia migliore per raggiungere tutte le ragazze: sono stati pianificati giorni ed orari lasciando sempre ampio spazio alla comunicazione collettiva e interpersonale, stimulate anche da un colloquio diretto con un Operatore Sanitario competente.

In alcuni Istituti e con notevole successo è stata proposta alle ragazze, all'inizio dell'incontro, la formulazione di una "domanda anonima" a cui il Personale Sanitario, al termine, ha fornito delle risposte per

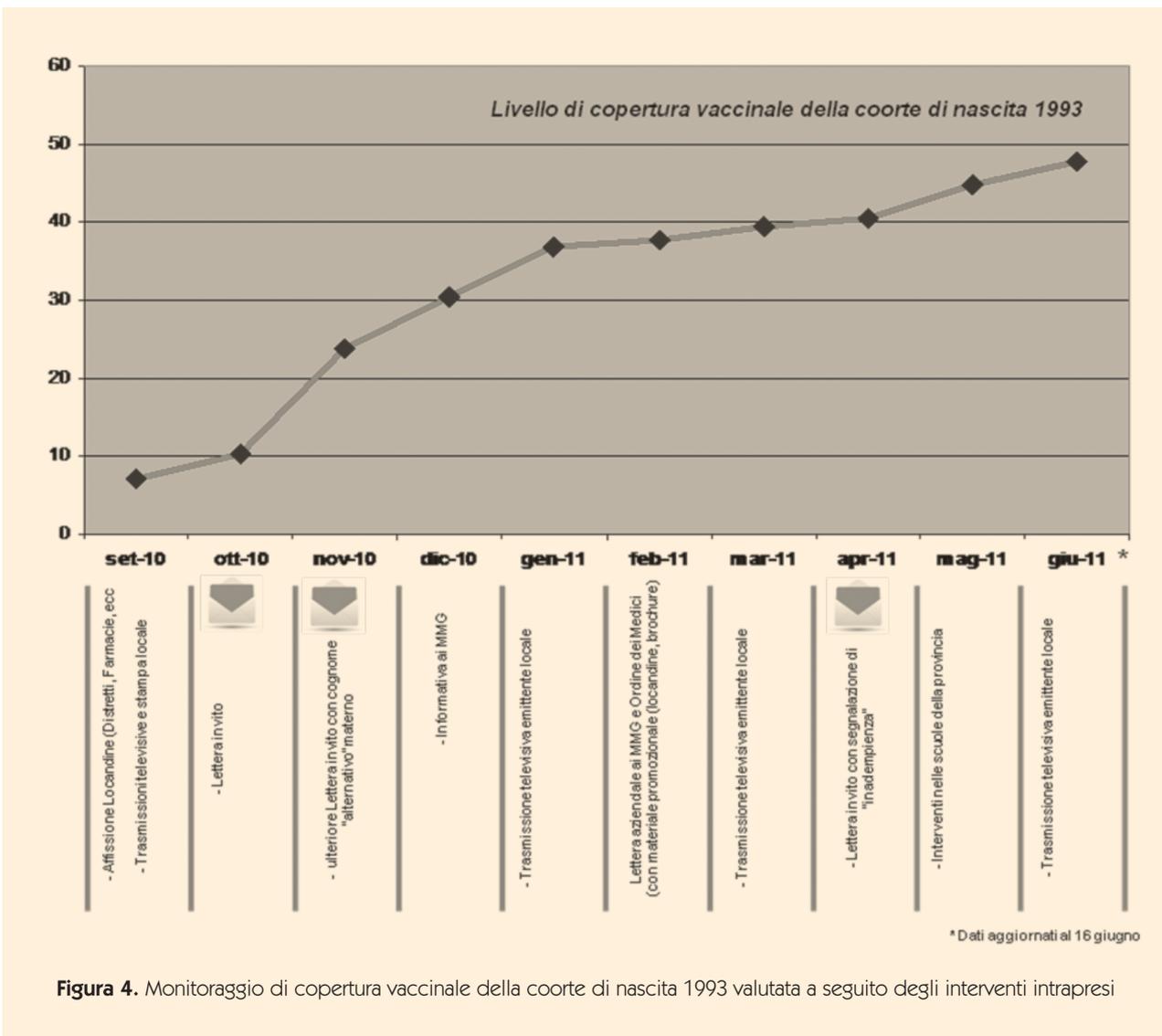


Figura 4. Monitoraggio di copertura vaccinale della coorte di nascita 1993 valutata a seguito degli interventi intrapresi

colmare dubbi e perplessità. È interessante annotare che le domande più frequentemente rilevate in tutti gli incontri sono state relative all'utilità del vaccino dopo il debutto sessuale e quindi il probabile avvenuto contagio; altre domande rilevate frequentemente sono state quelle relative alle controindicazioni ed alla insorgenza di una eventuale gravidanza dopo la somministrazione del vaccino.

In questa ampia attività divulgativa, particolare attenzione è stata posta alle modalità comunicative utilizzate, puntando alla trasmissione di informazioni adeguate (al target) attraverso un linguaggio che enfatizzasse il loro potere decisionale in merito alla questione oltre che il loro grado di responsabilità personale.

Tale campagna vaccinale è stata supportata da numerose trasmissioni televisive dedicate al tema con ospiti competenti in merito, al fine di continuare nell'arduo compito di facilitare un clima favorevole alla nuova strategia vaccinale.

Un'altra azione intrapresa, che tuttavia non ha pienamente sortito l'effetto atteso, è stato il coinvolgimento diretto dei Medici di Medicina Generale (MMG) nella gestione della campagna vaccinale, nell'ottica del raggiungimento di ambiziosi obiettivi attraverso la collaborazione degli stessi. Alla luce del tiepido sostegno dei Medici di Medicina Generale (MMG) in merito alla proposta da parte del Dipartimento di Prevenzione di svolgere un

ruolo di facilitatore e di moltiplicatore dell'azione preventiva, per indirizzare ai Servizi Vaccinali le famiglie che avevano già ricevuto la lettera d'invito, occorre trarre alcune considerazioni di ordine generale. Si deve infatti riconoscere che ad oggi non esiste una rete sufficientemente sviluppata e strutturata tra Servizi territoriali e Medicina di Famiglia e pertanto non sussistono sinergie consolidate tali da poter ambire al raggiungimento di CV ottimali tenendo conto, oltretutto, del background culturale in tema di vaccinazioni da parte dei medesimi.

Risultati di compliance vaccinale

La innovativa Campagna Vaccinale anti-HPV verso le diciassetenni è stata valutata passo per passo in relazione al tipo di azione o intervento intrapreso (**Figura 4**). Questo è stato possibile grazie alla possibilità di monitorare in tempo reale le CV tramite il sistema dell'anagrafe vaccinale informatizzata - GIAVA - implementato e prontamente aggiornato dagli Operatori vaccinali. Ciò ha consentito di definire in termini quantitativi la risposta della popolazione target ovvero l'efficacia degli interventi sperimentati. Come ulteriore proposta di sviluppo di nuovi canali comunicativi il Dipartimento di Prevenzione considera l'idea del *social network Facebook*, quale potente mezzo di comunicazione e contatto della generazione che si intende raggiungere.

Bibliografia

- 1 Bollettino Ufficiale della Regione Puglia, 21-03-2008; 47: 6769-6803.
- 2 Commissione Regionale Vaccini Verbale, 21-05-2010;
- 3 Amoruso D. Regione Puglia - ASL TA Dipartimento Prevenzione - Comunicato Stampa al via la campagna vaccinale anti-HPV della Regione Puglia il tumore del collo dell'utero sarà eradicato entro 15 anni parte da Taranto la vaccinazione, 20-09-2010.
- 4 Giambi C. ISS - Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 30/06/2011.

La percezione del problema “Epatopatia cronica” nel setting della Medicina Generale: l'esempio della steatosi epatica

Ignazio Grattagliano, Claudio Paci, Gaetano D'Ambrosio

SIMG Puglia

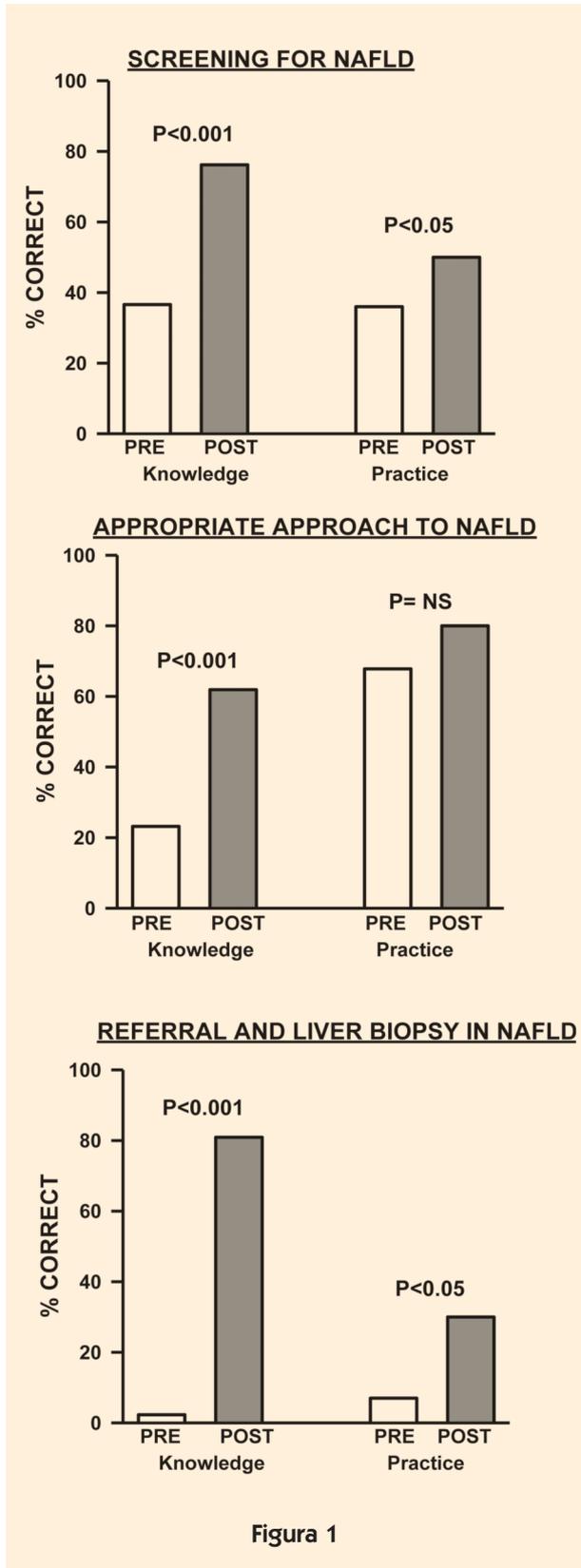
I disturbi della funzione epatica sono molteplici ed estremamente frequenti, tanto che in Italia si conterebbero oltre 10 milioni di malati. Di questi non più del 25% è a conoscenza del problema e molti, pur consapevoli della propria condizione, non si sottopongono a cure specifiche. Alcol, errori dietetici, sedentarietà e malattie correlate (sindrome metabolica, obesità, diabete mellito) sono la causa del fegato grasso (“*steatosi*” e “*steatoepatite*”) in oltre 8 milioni di italiani. A questi si aggiungono circa 1 milione di portatori di HBV e 1,5 milioni di HCV. Tutte queste condizioni possono evolvere in cirrosi, insufficienza epatica ed epatocarcinoma, responsabili nell'insieme di oltre 20-25mila decessi/anno in Italia e costi sanitari molto elevati legati ad indagini diagnostiche e ricoveri ospedalieri.

Se l'eccessiva introduzione di alcol è ben nota essere causa di epatopatie croniche, meno conosciuta ma di emergente importanza è la steatosi epatica non alcolica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), patologia legata molto spesso ad abitudini dietetiche errate e che è divenuta l'alterazione epatica più diffusa nei paesi occidentali (fino ad oltre il 30% della popolazione generale). In questi casi il danno epatico (accumulo di grassi nelle cellule del fegato) è legato al complesso innesco di fenomeni biologici ed ormonali in qualche modo sorretti dall'insulino-resistenza. Al di là del rischio intrinseco di evoluzione verso forme avanzate di epatopatia, la steatosi epatica spesso incide negativamente sulla storia naturale di altre malattie epatiche croniche, riducendo l'efficacia del trattamento e favorendone l'evoluzione. Se da un lato è importante individuarla precocemente, allo stesso tempo distinguere la forma non progressiva da quella progressiva richiede il ricorso a tecniche invasive (biopsia ed istologia).

In aggiunta a questo, esistono numerosi indizi relativi ad una correlazione clinica ma anche patogenetica tra NAFLD e aterosclerosi anche se manca la dimostrazione, basata su studi prospettici condotti sulla popolazione generale, che la presenza di steatosi epatica predica lo sviluppo di malattia aterosclerotica e la comparsa di eventi cardiovascolari. In realtà, diverse ricerche hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra NAFLD ed alterazioni vascolari, quali la disfunzione endoteliale, l'aumento dello spessore intima-media o la presenza di placche, indipendentemente dalla esistenza dei classici fattori di rischio cardiovascolare. In ogni caso, i documentati rapporti tra epatosteatosi e aterosclerosi impongono una sempre maggiore attenzione a questi pazienti che vanno considerati come potenziali candidati allo sviluppo di una epatopatia evolutiva ma anche come soggetti presentanti un rischio cardiovascolare aumentato.

L'impegno della Medicina Generale

È indubbio che la Medicina Generale occupi un posto di primo piano nella gestione delle patologie di largo impatto sociale e ad elevata prevalenza nella popolazione generale. E' altrettanto vero che, nei suddetti casi, le conoscenze di base e le continue innovazioni diagnostico-terapeutiche devono necessariamente essere condivise tra chi opera tutti i giorni in ambulatorio, chi esercita da specialista, e chi svolge attività formativa e di ricerca. In particolare, le epatopatie croniche non cirrotiche e la steatosi epatica in special modo, descritte sommariamente in poche righe nei classici testi di studio fino a pochi anni fa, trovano a volte impreparati alle recenti acquisizioni i medici più anziani. In tutto questo complesso di novità clinico-patogene-



Cambiamenti nella conoscenza scientifica e nello screening di pazienti a rischio di NAFLD, nell'approccio clinico ai pazienti affetti, e nella richiesta di consulenza specialistica e biopsia epatica in pazienti con sospetta steatoepatite (NASH). I dati rappresentano la percentuale di MMG che hanno risposto correttamente al questionario online. Le colonne vuote e quelle grigie esprimono i dati del pre- e del post-training, rispettivamente. (da Grattagliano I et al. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17:389).

tiche, la Medicina Generale si assume l'impegno di aggiornare continuamente la propria già vasta gamma di conoscenze e di gestire il paziente con le sue patologie sempre più interconnesse con un inquadramento di complessità crescente attraverso progetti formativi e di ricerca specifici.

Il "Progetto Steatostop"

Il progetto Steatostop nasce con l'intento di portare a larga diffusione le conoscenze recenti in tema di NAFLD a livello di Medicina Generale e di cercare una possibile integrazione con la Medicina Specialistica. Il progetto, partito con una verifica dei fabbisogni dei MMG valutati attraverso la somministrazione di un questionario distribuito *online* e con ritorno anonimo, ha lo scopo di implementare, attraverso *workshops* tenuti da esperti ed incontri di studio, le conoscenze di base di questa patologia cronica ad elevato impatto sociale e le sue strette connessioni con altri aspetti clinici di un'unica condizione generale rappresentata dalla sindrome metabolica.

Tra gli obiettivi ultimi del progetto ci sono proprio quelli di formare i MMG a riconoscere precocemente i pazienti ad alto rischio evolutivo, a gestire con appropriatezza questi casi e ad interagire con lo specialista nella gestione di questo tipo di paziente, ma anche quello di saper addebitare alla NAFLD tutte le potenzialità aggravanti altre situazioni cliniche contingenti e

ad indirizzare i medici verso una diagnosi e gestione allargata delle problematiche sistemiche complesse ad essa connesse (obesità, dislipidemie, diabete mellito, malattie cardiovascolari, colelitiasi,...).

I risultati finora raggiunti dimostrano che le conoscenze dei MMG sulla NAFLD sono generalmente adeguate, tuttavia meriterebbero approfondimento, con corsi ed iniziative di audit, gli aspetti relativi a prevalenza, potenzialità evolutiva, indagini invasive (biopsia), relazione con altre epatopatie, follow-up, dieta e fattori aggiuntivi di danno. L'impatto dell'iniziativa di audit clinico, corso residenziale e verifica ha comportato una positiva rivalutazione generale del problema tra i MMG e dell'approccio ai pazienti con tale patologia (**Figura 1**).

Valutazione del rischio evolutivo nel paziente con NAFLD in Medicina Generale (Studio VARES)

Il principale quesito clinico che si pone al medico pratico di fronte ad un paziente con NAFLD è se la patologia può presentare un rischio evolutivo e se è già presente una fibrosi epatica di grado importante. Ad oggi la sola biopsia epatica ed il conseguente esame istologico sono le metodiche (invasive) in grado di dare queste risposte in maniera piuttosto attendibile. L'individuazione di marcatori non-invasivi predittivi di fibrosi epatica è pertanto molto attesa.

Di recente, nella pratica clinica sono stati introdotti alcuni biomarcatori che potrebbero aiutare a selezionare i pazienti con epatopatia cronica da sottoporre poi a biopsia per una migliore definizione dello stadio di compromissione architetturale del fegato. La loro validazione potrebbe rappresentare un mezzo non-invasivo per assicurare un follow-up agli stessi pazienti. Tra i test più recenti, il FibroMax fornisce informazioni sul grado di steatosi, flogosi e fibrosi.

Questo studio, condotto dall'Area Gastroenterologica della SIMG, ha avuto lo scopo di caratterizzare in modo non-invasivo aspetti sia dell'epatopatia attraverso l'uso del FibroMax (prevalenza del rischio di fibrosi) che dello stato metabolico di pazienti presentanti quadro ecografico e caratteristiche cliniche deponenti per NAFLD. Si tratta di uno studio multicentrico, ad arruolamento consecutivo di pazienti che giungevano presso l'ambulatorio del MMG con una diagnosi recente di steatosi epatica.

Risultati

Sono stati esaminati 259 pazienti, (51±10 aa, BMI 30±5 kg/m², maschi=165, donne=94): 42 (16,2%) avevano steatosi lieve, 181 (69,9%) moderata e 36 (13,9%) severa. La circonferenza vita 101±10 cm nelle donne e 105±12 nei maschi. Ipertransaminasemia era presente in 156 pazienti (60,2%), sindrome metabolica in 77 (29,7%), diabete in 63 (24,3%), ipertensione arteriosa in 106 (40,9%), ipercolesterolemia in 119 (45,9%), ipertrigliceridemia in 81 (31,3%) colelitiasi in 28 (10,8%), cardiopatia ischemica in 9 (3,5%) e insufficienza renale cronica in 3 (1,1%). Il 20,1% assumeva statine.

In base al BMI, 28 pazienti erano normopeso (10,8%), 109 sovrappeso (42,7%), 122 obesi (46,5%), di cui 111 obesi moderati (91%) e 11 obesi severi >35 kg/m², (9%). Tra i normopeso, 12 avevano steatosi lieve, 15 moderata e 1 severa, 15 transaminasi normali, 4 ipertensione e nessuno diabete; tutti erano ipercolesterolemici e 6 anche ipertrigliceridemici. Undici assumevano farmaci in cronico. I risultati sulle caratteristiche dell'epatopatia sono in corso di valutazione statistica.

Conclusioni

La NAFLD è da ricercare nei soggetti a rischio, poiché rappresenta un ulteriore tassello nella caratterizzazione dei pazienti dismetabolici ad alto rischio cardiovascolare. Questa è un'attività peculiare della Medicina Generale.

Discussione e conclusione

Il programma terapeutico della NAFLD per essere vincente deve fondamentalmente basarsi su un approccio integrato in cui svolgano un ruolo attivo tutte le figure coinvolte, dal paziente alla famiglia, dal MMG allo specialista. Infatti, come in tutte le altre malattie croniche, non solo il medico ma anche il malato deve essere responsabile e partecipe nella gestione della malattia e nella difesa della sua salute, soprattutto perché la terapia fortemente raccomandata è quella comportamentale (aumento graduale dell'attività fisica aerobica e modifica delle abitudini alimentari). L'intervento in questi casi prevede un momento educativo che miri a conoscere ed a far evitare compor-

tamenti a rischio attraverso l'*empowerment*, processo organizzato in fasi di complessità progressivamente crescente per mezzo del quale il paziente acquisisce la conoscenza del problema e l'abilità necessaria per l'autogestione della patologia, partecipando attivamente e consapevolmente alle scelte terapeutiche. Il MMG ha un ruolo essenziale nella gestione clinica delle malattie epatiche in quanto può meglio di ogni altro identificare tempestivamente i soggetti a rischio, i portatori di malattia cronica, nonché attuare le strategie diagnostico-terapeutiche più adeguate. Il MMG deve saper valutare il grado di conoscenza del paziente circa la relazione stile di vita - grado di salute, fornire un messaggio chiaro e diretto sulla impor-

tanza dei controlli e della terapia, aiutare il paziente ad identificare gli obiettivi da raggiungere a breve e lungo termine.

Questi sono aspetti fondamentali anche ai fini di una migliore prognosi, migliore qualità di vita del paziente e di contenimento della spesa sanitaria (ricoveri evitabili, monitoraggio appropriato).

La Medicina Generale è ormai matura per affrontare queste tematiche cliniche e sociali, impegnandosi sia nel campo dell'autovalutazione delle proprie performance (audit) che partecipando attivamente a progetti di ricerca in campo epidemiologico ed ora anche diagnostico, in attesa di poter intervenire a pieno titolo anche in quello terapeutico.

Bibliografia

- 1 Bellentani S, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994;20:1442-9.
- 2 Ratziu V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-93.
- 3 Ford ES, et al. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-2449.
- 4 Harrison SA, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042-7.
- 5 Grattagliano I, et al. Improving nonalcoholic fatty liver disease management by general practitioners: a critical evaluation and impact of an educational training program. *J Gastrointest Liver Dis* 2008 Dec;17(4):389-394.

La promozione dell'Attività Fisica in Medicina Generale: indagine sui bisogni formativi

33

OER

Mario Domenico Dell'Orco*, Maria Zenzola**, Mario Lucio Dell'Orco*, Gaetano D'Ambrosio*

* Medico di Medicina Generale - ASL BT

** Corso di formazione specifica in Medicina Generale - ASL BT

II SEZIONE

È ormai ben noto che l'attività fisica (AF) è uno degli strumenti più validi per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, metaboliche e di molte altre patologie croniche (1,2,3,4,5). Tuttavia, ancora oggi rimane alta la percentuale della popolazione pugliese, circa il 36%, che non svolge una attività lavorativa pesante o non pratica l'attività fisica raccomandata (150 minuti alla settimana di attività aerobica di intensità moderata o 75 minuti alla settimana di attività aerobica intensa). Ciò risulta in particolare vero nei soggetti di sesso femminile o di età avanzata (6).

Data la rilevanza del problema della sedentarietà, la promozione dell'attività fisica è divenuta uno dei cardini della prevenzione primaria e secondaria di molte malattie croniche. In questa ottica, non bisogna limitarsi a favorire l'attività sportiva in senso stretto ma è importante sollecitare qualsiasi forma di movimento. Creare le condizioni per la promozione della salute attraverso l'attività fisica, sia nella popolazione sana adolescenziale/adulta che in quella affetta da patologie croniche, deve essere quindi considerata una priorità sanitaria e un obiettivo professionale dei Medici di Medicina Generale (MMG).

Nella prospettiva di allestire un corso ECM aziendale che conferisse ai partecipanti le motivazioni, le conoscenze scientifiche e le competenze professionali necessarie per promuovere l'attività fisica nei propri assistiti, si è ritenuto prioritario effettuare una rilevazione dei bisogni formativi dei Medici di Medicina Generale. Inoltre, avendo constatato che l'argomento non viene trattato in modo sistematico durante gli studi universitari, si è ritenuto essenziale coinvolgere attivamente nel progetto i tirocinanti del corso di formazione specifica in Medicina Generale affidando

loro la ricerca delle fonti, la costruzione del questionario e l'analisi dei dati.

Materiali e metodi

La ricerca ha coinvolto in maniera volontaria 164 MMG dei 290 (56,6%) appartenenti ai cinque distretti della ASL BT, con età media $54,3 \pm 5$ anni ed un rapporto M/F di 3,8. Ad essi è stato distribuito un questionario strutturato in 21 domande finalizzate ad esplorare tre aspetti della problematica: autovalutazione delle proprie abitudini sportive, conoscenze sull'attività fisica come strumento preventivo e terapeutico, attitudine alla promozione dell'attività fisica nei propri assistiti.

Risultati

Sono riportate in formato tabellare alcune delle domande più significative del questionario e le relative risposte (**Tabella 1**).

Discussione

La ricerca, pur gravata da limiti metodologici (i MMG che hanno risposto al questionario sono solo una parte dei medici della ASL ed alcune delle domande sono state ritenute poco esplicite), ha fornito un quadro abbastanza dettagliato dell'orientamento dei MMG nei riguardi dell'attività fisica.

Considerando che negli interventi educativi la convinzione di chi trasmette i messaggi e l'esempio dato con i propri personali comportamenti sono ritenuti di fondamentale importanza, il fatto che quasi i due terzi dei MMG intervistati non praticano attività fisica regolare, rappresenta certamente una criticità. La principale barriera percepita dai MMG è rappresentata dalla mancanza di tempo: problema certo reale ma presu-

Malattie croniche degenerative

DOMANDA	RISPOSTA
Attività fisica del medico	
Fai attività fisica (AF)?	NO: 38,4%
Se No, per quale motivo?	Mancanza di tempo: 75%
Se Sì, come valuti l'attività fisica che svolgi:	<ul style="list-style-type: none"> - lieve: 46,2% - moderata: 47,1% - intensa: 6,7%
Per quanti giorni alla settimana? Per quanti minuti al giorno?	Dall'analisi delle risposte a queste due domande si desume che solo il 36,4% svolge una AF moderata/intensa secondo indicazioni dell'OMS
Conoscenze del medico sull'attività fisica (tra parentesi le risposte corrette)	
Una recente metanalisi, che ha incluso studi clinici randomizzati, ha dimostrato che l'esercizio fisico dinamico aerobico produce i seguenti effetti sui valori pressori sisto-diaistolici negli ipertesi:	Ha risposto correttamente (riduzione modesta dei valori pressori) il 40,6%
La metformina ha dimostrato di ridurre nei pazienti Impaired Fasting Glycaemia (IFG) il rischio di sviluppare il diabete del 30% di quanto si riduce lo stesso rischio adattando corretti stili di vita:	Ha risposto correttamente (58%) il 33%
Quale pensi sia all'incirca l'incidenza di Morte Improvvisa (MI) da attività fisica:	Ha risposto correttamente (1 caso per milione) il 26,1%
Come si calcola la frequenza cardiaca massima?	Ha risposto correttamente il (220 - età) 35,3%
Quale tra questi ipoglicemizzanti orali è il meno indicato in un diabetico che esegue un programma intenso di attività fisica?	Ha risposto correttamente il (Sulfaniluree) 49,6%
Attitudine alla promozione dell'attività fisica	
A quanti pazienti chiedi se fanno attività fisica:	A tutti: 66,3%
A quanti pazienti consigli l'attività fisica	A tutti: 75,9%
Quale ritieni che sia l'ostacolo maggiore nella promozione dell'attività fisica in MG?	<ul style="list-style-type: none"> - Mancanza di motivazione del paziente: 53,8% - Carenza di formazione del medico: 24,7% - Carenza del tempo del MMG: 19,6% - Pericolo per la salute del paziente: 1,9%
Quale pensi sia il mezzo più adatto per promuovere l'attività fisica nei nostri pazienti?	<ul style="list-style-type: none"> - Inserire domande/consigli sul livello di AF nell'anamnesi durante le visite di routine: 31,1% - Poster in sala d'attesa: 45,1% - Fare da esempio: 20,5% - Volantini: 3,3%

mibilmente accentuato dalla difficoltà ad identificare semplici strategie da mettere in atto durante la propria vita quotidiana (ad esempio utilizzare maggiormente il cammino e la bicicletta per gli spostamenti, sia durante il lavoro che nel tempo libero, salire le scale, ecc..).

L'analisi delle risposte riferite alle conoscenze del MMG mostra evidentemente la necessità di un corso di formazione specifico sull'argomento, sia per rafforzare la consapevolezza dell'efficacia dell'AF come strumento di prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari, metaboliche ed osteoarticolari, sia per fornire le competenze necessarie ad influenzare positivamente i comportamenti dei propri assistiti nel praticare qualsiasi attività motoria efficace così come indicato dall'OMS e dal CDC statunitense (4,7). L'analisi dei comportamenti dei MMG rivela la consapevolezza del proprio ruolo nel favorire la pratica dell'AF tra i propri assistiti. Infatti, più dei due terzi dei medici afferma di fare domande specifiche e dare consigli sull'argomento. Questo dato, però, è dissimile da quanto rilevato dallo Studio Passi 2008-2009 ove si evidenzia che solo il 20% circa degli intervistati

della ASL BAT riferisce di aver ricevuto domande e consigli sull'attività fisica da un medico o da altro operatore sanitario (6).

Inoltre, le risposte al questionario mostrano che i medici, ritenendo la mancanza di motivazione una delle barriere principali alla pratica dell'AF, considerano l'uso dei poster in sala d'attesa e il counselling strumenti di promozione fattibili ed efficaci nel setting della Medicina Generale.

Conclusioni

L'analisi delle risposte al questionario evidenzia le diverse criticità del Medico di Medicina Generale (MMG) nel promuovere l'AF ai propri assistiti. Esse dipendono probabilmente sia dalla formazione tradizionale dei medici, orientata alla patologia piuttosto che al mantenimento della salute, sia da fattori contingenti come le conoscenze, il tempo a disposizione e le modalità organizzative. Quindi interventi formativi e motivazionali adeguati ed una maggiore implementazione di quanto stabilito dal Piano Regionale di Prevenzione 2010-2012 (8) sono sicuramente utili e pienamente giustificati.

Bibliografia

- 1 Warburton DER et al. *CMAJ* 2006; 174: 801-9.
- 2 Della Valle E. *Ann Ig.* 2008 Sep-Oct;20(5):485-93
- 3 Knowler WC et al. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- 4 Physical activity. WHO. www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/pa/en
- 5 Third report of the National Cholesterol Education Program *JAMA*, vol.285, n.19, May 16, 2001
- 6 Sistema di Sorveglianza Passi 2008-2009 - Osservatorio Regionale Puglia
- 7 www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/pdf/PA_Fact_Sheet_Adults.pdf
- 8 Piano Regionale della Prevenzione 2010-2012 - Bollettino Ufficiale della Regione Puglia - n. 13 del 25-01-2011: pag 2211-2217

I farmaci generici: domande e risposte

OER

a cura di Luigi Santoiemma

MMG Bari - Area Nazionale del Farmaco SIMG. Commissione Appropriata Prescrittiva Regione Puglia

I farmaci generici/equivalenti sono in uso in Italia da circa 15 anni ma, ciò malgrado, persistono ancora idee molto confuse sulle loro caratteristiche e sui parametri farmacologici che ne stabiliscono la bioequivalenza con i rispettivi farmaci generatori.

Le Istituzioni Sanitarie nazionale e locali rimproverano frequentemente alla classe medica una certa "tiepidezza" nell'uso dell'equivalente ed è spesso percepita una sfiducia nella loro affidabilità.

Come mai?

Molte le probabili spiegazioni ma, fra tutte, forse un paio appaiono più sostenibili. Da un lato un atteggiamento, da parte istituzionale, un po' rigido, piuttosto perentorio che sostanzialmente significava "Fidatevi e basta. Fate come vi diciamo, prescrivete i generici perché non ci sono problemi di sorta", dall'altra una fin troppo sapiente contro-informazione da parte di alcuna parte del mondo farmaceutico, interessato a non far crescere la cultura del farmaco generico.

Come sarà chiaro dalla lettura delle pagine seguenti, qualche problema, in parte risolvibile, sussiste ancora e uno sforzo maggiore da parte istituzionale a rafforzare la fiducia in questa risorsa, forse avrebbe permesso alla classe medica italiana un rapporto più sereno e produttivo col farmaco generico.

Proviamo a contribuire in tal senso.

I farmaci generici possono contenere il 20% in più o in meno di principio attivo rispetto al farmaco generatore?

No.

Il farmaco generico (definito anche "equivalente" a partire dal 2005, legge 26 luglio n.149, con un intervento sostanzialmente di "correttezza politica", mirante ad eli-

minare la sensazione di scarsa qualità legata all'aggettivo "generico") **deve** contenere nella preparazione farmaceutica la **stessa quantità** del principio attivo presente nel farmaco generatore (il farmaco di cui è scaduta la copertura brevettuale e da cui "originano" le formulazioni generiche).

La definizione di farmaco generico è data dall'art. 1, comma 3, del decreto Legge n.323 del 20 giugno 1996, convertito in legge n.425/1996:

"il farmaco generico è un medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da Certificato Protettivo Complementare (CPC), identificato dalla **denominazione comune internazionale** del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, **seguita dal nome del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)**, che sia **bioequivalente** rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la **stessa composizione quali-quantitativa** in principi attivi, la **stessa forma farmaceutica** e le **stesse indicazioni terapeutiche**".

Quindi il farmaco generico deve contenere la stessa quantità di principio attivo, per unità posologica, contenuta nel farmaco a brevetto scaduto da cui prende origine, oltre ad avere la stessa forma farmaceutica (compresse, fiale, etc.) e le stesse indicazioni terapeutiche.

Esempi di denominazione comune internazionale sono lansoprazolo, captopril, ramipril, amoxicillina, etc, che, seguiti dal nome della azienda che produce e distribuisce il prodotto generico (ad es.: Ratiopharm, Teva, EG, Sandoz, Jet, etc.) ne formalizzano l'identificazione. Si considerano generici anche i "branded" (o genericabili), ovvero le copie di specialità medicinali dotate di un proprio marchio distintivo.

È facilmente comprensibile che, pur avendo la stessa composizione qualitativa e quantitativa, se il farmaco generatore e il suo generico vengono prodotti con tecniche produttive di diversa qualità, potrebbero riscontrarsi delle differenze in termini di solubilità e dispersione e quindi di assorbimento e biodisponibilità. Per ovviare a questo rischio il legislatore ha anche fissato per il farmaco generico un criterio di **bioequivalenza** con il farmaco generatore.

Discutiamo del significato di questo termine.

Cosa si intende per bioequivalenza tra farmaco generatore e farmaco generico?

Ricordiamo che il termine “bioequivalente” compare nella definizione del farmaco generico formulata nell’art.1, comma 3, del Decreto Legge n.323 del 20 giugno 1996, convertito in legge n.425/1996, ed è un requisito fondamentale che lega il farmaco generatore e il generico da esso originato.

Cosa definisce la “*bioequivalenza*” ?

Sostanzialmente la garanzia di un profilo di biodisponibilità simile tra farmaco generatore (a brevetto scaduto) e il suo generico. In questo caso dobbiamo intendere per *biodisponibilità* l’entità e l’andamento nel tempo del passaggio nel torrente ematico del principio attivo somministrato per via diversa che non sia l’endovenosa (orale, ad esempio).

In particolare, la bioequivalenza è sostenuta da un simile profilo tra generatore e generico per quel che attiene i seguenti parametri farmacocinetici:

- **AUC**, Area sotto la curva, ovvero un parametro integrato tra la concentrazione ematica del farmaco e il suo andamento nel tempo
- **Cmax**, concentrazione massima ottenibile nel sangue di quel farmaco
- **Tmax**, tempo necessario a raggiungere la concentrazione massima.

Perché questo? Non è sufficiente che generatore e generico siano caratterizzati dalla stessa composizione qualitativa (stesso principio attivo, stessa quantità per ogni unità posologica) e dalla stessa forma farmaceutica per garantire la stessa vita farmacocinetica e la stessa attività farmacodinamica?

In linea di principio, sì, potrebbe bastare, se fossimo sicuri che entrambi fossero prodotti secondo gli stessi

standard produttivi, purezza di materie prime, tecnologie farmaceutiche, etc. In sostanza se il produttore fosse fisicamente lo stesso per entrambi. Dato che così non è, la norma fissa questo concetto:

se generatore e generico, dopo la somministrazione, hanno una simile biodisponibilità, molto probabilmente produrranno gli stessi effetti terapeutici attesi.

Allora i due farmaci si riterranno *bioequivalenti* se “l’intervallo di confidenza al 90% per i rapporti delle medie dei valori di AUC e Cmax (in alcuni casi anche di Tmax) sarà compreso tra 0,80 e 1,25”.

Capiamo perché. Quando si fa uno studio di bioequivalenza si arruolano 15-20 volontari sani (non meno di 12, secondo la “*Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*” CPMP-EMEA, 26 Luglio 2001) che assumono in tempi diversi ben distanziati una dose di entrambi i farmaci (generatore e generico); in ogni soggetto si determinano i valori farmacocinetici richiesti (Cmax, AUC, Tmax, etc.); in ogni singolo soggetto avremo quindi un rapporto tra i valori ottenuti dopo somministrazione dei due farmaci; faremo una media dei rapporti singoli e otterremo un rapporto medio (es. il rapporto medio delle AUC sarà 0,99, ovvero dato per 1 il valore medio di AUC dopo somministrazione del generatore, sarà 0,99 il valore medio dopo somministrazione del generico, ovvero quasi la stessa cosa). Ma poichè il valore medio non dà un’idea di quanto siano diversi i valori dei singoli, sarà allora l’**intervallo di confidenza** (IC) al 90% a fornire, in sostanza, una indicazione dell’ intervallo in cui sarà probabilmente presente il 90% dei valori esaminati, quindi una idea della variabilità dei campioni.

In caso di bioequivalenza l’intervallo di confidenza al 90% delle medie dei parametri in esame (e per molti farmaci generici sono sufficienti, per la registrazione, AUC e Cmax) deve essere compreso tra 0,80 e 1,25; in conseguenza di ciò sarà ammesso che solo nel 10% dei valori riportati il rapporto tra quelli ottenuti dopo somministrazione del generico e quelli dopo generatore potrebbe essere inferiore a 0,8 o superiore a 1,25.

Perché è stato scelto questo intervallo?

Perché si assume che la variabilità intraindividuale (diversi campioni dello stesso soggetto dopo lo stesso farmaco) e interindividuale (differenze tra individui diversi

trattati con lo stesso farmaco) possa arrivare anche a un valore prossimo al 20%.

Infine va rimarcato che un IC90% compreso tra 0,80 e 1,25 potrebbe essere eccessivo per farmaci caratterizzati da una elevata variabilità farmacocinetica intrinseca e/o da un indice terapeutico ristretto (farmaci la cui concentrazione di efficacia è molto vicina a quella di tossicità) e da parte di molti si invoca una differenziazione di tale intervallo statistico a seconda del diverso profilo di sicurezza di farmaci diversi ma, al momento, questo è quanto fissato dalla norma.

Diversi eccipienti pongono dei problemi di bioequivalenza?

Sappiamo che un farmaco equivalente deve avere la stessa composizione quali-quantitativa del farmaco generatore, la stessa forma farmaceutica, le stesse indicazioni e un profilo simile di bioequivalenza (di questa definizione ci siamo occupati negli articoli 1 e 2 sui farmaci generici). Possono quindi avere diversi eccipienti. Ricordiamo che per eccipienti intendiamo quelle sostanze, prive di attività farmacodinamica, aggiunte al principio attivo per assicurarne compattezza, dissolubilità, stabilità.

Un timore circolante è che eccipienti diversi possano determinare diversi profili farmacocinetici, ad esempio con dissoluzione più lenta o incompleta o con formazione di aggregati micellari che interferiscano con un assorbimento corretto del principio attivo.

Lungi dall'essere un dubbio circolante solo tra persone poco informate, ritroviamo questa ipotesi anche su tribune autorevoli. Ad esempio, nel numero monografico sul farmaco generico del BIF (Bollettino di Informazione sui Farmaci), organo bimestrale dell'AIFA, n 3 del 2008, in un articolo sulla qualità delle materie prime e dei prodotti finiti (estensori M. Nicotra, Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio, AIFA e E. Cogliandro, Ufficio Procedure Comunitarie, AIFA), a pag. 103, compare la seguente affermazione: "...la differente composizione in eccipienti tra medicinale equivalente e di riferimento, pur essendo prevista dalla normativa, può implicare potenziali differenze in termini di efficacia e sicurezza... Ad esempio... gli eccipienti possono influenzare anche significativamente la dissoluzione e quindi la biodisponibilità del medicinale...".

Non è così.

Sulla sicurezza siamo d'accordo, e vedremo perché in seguito, ma non sulla efficacia.

Infatti il criterio di bioequivalenza tra generico e generatore salta a piè pari la fase della dissoluzione del preparato e dell'assorbimento. Se il dossier di registrazione documenta tra i due farmaci la bioequivalenza, come richiesto dalla normativa, vuol dire che **INDIPENDENTEMENTE DAGLI ECCICIENTI PRESENTI NEI DUE PREPARATI**, i profili di Area Sotto la Curva (AUC) e di Concentrazione di picco (Cmax) del generico e del generatore sono sufficientemente simili (più tecnicamente: l'Intervallo di confidenza tra le medie dei rapporti individuali di AUC e Cmax è compreso tra 0,80 e 1,25). Si va a misurare il profilo farmacocinetico direttamente a livello ematico, ovvero si misura il risultato finale.

I problemi di sicurezza legati agli eccipienti sono invece reali.

Nel farmaco generatore può essere presente zucchero, in alcuni generici amido, in altri aspartame o viceversa. La sostituzione, inconsapevole di questo aspetto, da parte del farmacista, può creare problemi in alcuni pazienti con particolari fragilità: il diabetico, il celiaco, il paziente con fenilchetonuria.

Ad esempio nei 7 preparati solubili effervescenti in commercio a base di acetilcisteina 600 mg, sono presenti, di volta in volta, zucchero, amido, aspartame.

La domanda inevitabile, a questo punto, è: ma il prescrittore conosce gli eccipienti dei farmaci a brevetto non scaduto che prescrive?

Probabilmente no.

Ma, altrettanto probabilmente, per pazienti con situazioni critiche rare, come la fenilchetonuria, il medico è portato ad innalzare il livello di attenzione anche a questi aspetti. Mentre, altrettanto probabilmente, il farmacista avrà difficoltà a sapere che il paziente al quale sta sostituendo un preparato generico, è affetto da fenilchetonuria e non deve assumere l'aspartame contenuto in QUEL preparato equivalente.

Il range di bio-equivalenza è adeguato per i farmaci anti-epilettici?

Il criterio di bio-equivalenza tra farmaco generico e farmaco generatore è fissato in quel range tra 0,80 e 1,25, valore dell'IC (intervallo di confidenza) 90% delle medie

dei rapporti individuali di C_{max} (concentrazione massima) e AUC (Area Sotto la Curva), di cui ci siamo occupati negli articoli precedenti.

È un intervallo che offre garanzie adeguate per qualsiasi farmaco di cui si voglia dimostrare equivalenza rispetto a formulazioni generiche?

La risposta potrebbe essere no, quando ci riferiamo a farmaci con intrinseche caratteristiche di variabilità nel profilo farmacinetico (la Farmacocinetica è descritta dall'insieme dei processi di Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo, Eliminazione, ovvero è quello che *IO faccio al farmaco* quando lo assumo) o a farmaci dotati di Indice Terapeutico basso, le cui concentrazioni ematiche devono oscillare poco per evitare pericolose perdite di efficacia o effetti indesiderati da sovradosaggio relativo. Questo è il caso dei farmaci anti-epilettici.

Nel corso degli ultimi anni il dibattito nella comunità scientifica internazionale sulla opportunità di accettare per questi farmaci il range di bioequivalenza fissato dalle norme regolatorie e sui criteri di sostituibilità è stato molto serrato, con posizioni non sempre unanimi ma più spesso critiche sullo stato attuale della normativa (Lancet Neurol 2007;6/ Epilepsia 2007; 48 / CNS Drugs 2004;18 / Seizures 2006;15:165-76).

Al momento attuale, in attesa di un eventuale riesame della normativa sui criteri di bio-equivalenza per i farmaci anti-epilettici, ci sembra molto corretta equilibrata e condivisibile la posizione della Lega Italiana Contro l'Epilessia, LICE (Epilepsia 2006;47):

- 1) non c'è motivo per non avviare una terapia anticongiuntivale in un paziente "naïf" con farmaci generici;
- 2) se il paziente non è ben controllato ed è necessario riconsiderare dosaggi e farmaci possono essere presi in considerazione farmaci generici;
- 3) se il paziente è ben controllato con il farmaco generico non deve ricevere in farmacia, in sostituzione, un altro farmaco equivalente (no *shift* generico vs generico);
- 4) non dovrebbero essere sostituiti farmaci a diversa modalità di rilascio (*slow release* vs *release immediata*, etc).

Quando i conti della bioequivalenza tornano...

A proposito di farmaci equivalenti, una domanda che ci poniamo spesso è "Va bene, gli studi di bioequivalenza (C_{max} , AUC, intervallo di confidenza al 90%, etc, etc.)

hanno confermato la sussistenza della stessa e permesso l'immissione in commercio del farmaco X equivalente al farmaco Y ma, nella vita reale, le promesse-premesse degli studi di registrazione saranno mantenute? Il comportamento del farmaco X nel mio paziente sarà realmente equivalente a quello determinato dal farmaco Y, suo originatore?

Esaminando la letteratura, tanto i sostenitori che i detrattori del farmaco equivalente troveranno ampio sostegno alle loro tesi.

Esempi di letteratura pro-equivalente:

- 1) studio di bioequivalenza di quattro differenti preparati a base di enalapril maleato in ratti spontaneamente ipertesi.

50 ratti ipertesi sono stati trattati con formulazioni brand ed equivalenti di enalapril maleato mostrando analoghe riduzioni di pressioni arteriose tra i due gruppi. Baracho NC, Acta Cir Bras 2008 Mar-Apr;23(2):173-8;

- 2) studio di farmacocinetica e bioequivalenza di due formulazioni di lavastatina in volontari sani.

Sono state valutate farmacocinetica e bioequivalenza di due formulazioni di lovastatina in singola dose di 40 mg, in 36 volontari sani (ricordiamo che le raccomandazioni CHMP per gli studi di bioequivalenza indicano un numero di soggetti non inferiore a 12 e che gli studi di registrazione raramente superano i 18-20. NDR).

Sono stati presi in considerazione AUC, C_{max} , T_{max} , emivita.

Vengono evidenziate solo minime differenze non significative nella farmacocinetica delle due formulazioni e l'intervallo di confidenza al 90% conferma una sostanziale bioequivalenza.

Gli Autori sottolineano però l'esistenza di una alta variabilità inter-individuale dei parametri esaminati e che il numero dei soggetti in esame è molto più alto di quelli abitualmente impiegati in questo tipo di studi e raccomandano quindi negli studi di bioequivalenza un numero di soggetti adeguato al farmaco da indagare.

Mignini F, Clin Exp Hypertens. 2008 Feb;30(2):95-108

Commento.

Gli studi di bioequivalenza vengono condotti su volontari sani, di solito in numero non superiore a 15-20. Per molti farmaci questo campione è sufficiente per eviden-

ziare delle differenze nei profili farmacocinetici di originatore ed equivalente, tenendo anche conto del fatto che, per somministrazioni ripetute, spesso piccole differenze tendono ad essere livellate.

Rimane il problema di farmaci caratterizzati da elevata variabilità farmacocinetica (cfr. Davit BM, AAPS J.2008;10(1):148-56), per i quali le Autorità regolatorie dovrebbero prevedere studi su campioni più ampi.

...e quando non tornano...

Esempi di letteratura contro-equivalente:

- 1) Transito esofageo e disintegrazione in vivo di compresse di risedronato sodico branded e due formulazioni equivalenti in soggetti volontari di sesso femminile.

Un ritardato transito esofageo o la disintegrazione di compresse di bisfosfonati orali prima che essi raggiungano lo stomaco può essere un fattore significativo di complicanze iatrogene. In questo caso, anche in presenza di parametri farmacocinetici in linea con le definizioni di bioequivalenza delle autorità regolatorie, delle differenze nella qualità farmaceutica di diversi preparati possono determinare sostanziali conseguenze.

È stata dimostrata una differenza statisticamente significativa nel tempo di transito esofageo delle compresse esaminate, più lungo in entrambe le formulazioni equivalenti rispetto all'originatore (HR: 0,59 per l'equivalente A; 0,71 per l'equivalente B).

Perkins AC, Clin Ther. 2008 May;30(5):834-44;

- 2) Mancanza di bioequivalenza tra soluzione orale di risperidone equivalente e compresse di risperidone originatore.

In 32 volontari sani è stata studiata la farmacocinetica di risperidone e del suo metabolita 9-idrossirisperidone, confrontando le compresse di r. originatore e la soluzione di r. equivalente.

Il profilo farmacocinetico di risperidone non rientra nell'intervallo di bioequivalenza ammesso mentre rispetta questo intervallo il profilo del metabolita 9-idrossirisperidone.

Synton BV, Int Clin Pharmacol Ther. 2007 May; 45(5):293-9

Commento.

Osserviamo spesso argomentazioni critiche nei confron-

ti del farmaco equivalente che sostengono l'importanza di diversa equivalenza farmaceutica (dissoluzione delle compresse, diversi eccipienti, etc.). Argomentazioni pretestuose, o per lo meno disinformate, perché i criteri di bioequivalenza saltano la variabilità in termini farmaceutici, puntando direttamente al confronto dei profili di concentrazione-tempo dei due farmaci nel sangue. In realtà ci sono casi, pochi ma non trascurabili, di farmaci come i bisfosfonati, caratterizzati da una bassissima biodisponibilità orale e la cui safety si gioca proprio nella dissoluzione e nel tempo di transito esofageo.

Per farmaci di questo tipo gli studi di bioequivalenza dovrebbero prevedere anche parametri come quelli discussi nell'articolo di Perkins e coll.

I farmaci equivalenti sono sicuri in ambito cardiovascolare?

I farmaci cardiovascolari rappresentano la voce più pesante della spesa farmaceutica (il 30% circa: nel 2009 ogni 1000 italiani si è registrata una spesa farmaceutica cardiovascolare di 68.000 € su circa 185.000 € totali). Molti farmaci cardiovascolari sono disponibili come equivalenti, rappresentando una fonte importante di liberazione di risorse economiche.

Cosa dice la letteratura sulla equivalenza clinica in termini di efficacia e della sicurezza degli equivalenti in questo ambito terapeutico?

Come sono percepiti questi farmaci dalla classe medica? Kesselheim, della Harvard Medical School di Boston pubblica nel 2008, su Jama, i risultati di una metanalisi basata su una poderosa revisione sistematica di letteratura (*Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis*. JAMA. 2008 Dec 3;300(21): 2514-26).

Vengono esaminati studi di efficacia clinica e safety e, separatamente, editoriali sulla sostituibilità dei branded con equivalenti.

47 studi clinici, di cui 38 RCT's, studiano 9 classi di farmaci cardiovascolari. Tra questi:

- beta bloccanti, 7 studi. Tutti confermano equivalenza;
- diuretici, 11 studi. 10 confermano equivalenza, 1 no;
- calcio antagonisti, 7 studi. 5 confermano equivalenza, 2 no;
- antiaggreganti, 3 studi. Tutti confermano equivalenza;

- statine, 2 studi. Tutti confermano equivalenza;
- ACE inibitori, 1 studio. Conferma equivalenza;
- Alfa bloccanti, 1 studio. Conferma equivalenza;
- Anti aritmici, 1 studio. Conferma equivalenza;
- Warfarin, 1 studio. Conferma equivalenza.

I dati aggregati non mostrano superiorità del branded verso il generico.

Al contrario, la lettura degli editoriali riporta nel 53,5 % dei casi una sfiducia nei confronti del generico (23 su 43).

Conclusione degli Autori:

malgrado l'evidenza non supporti il dato della superiorità del farmaco branded rispetto al generico in ambito cardiovascolare, un sostanzioso numero di editoriali si esprime contro il passaggio branded-generico.

Commenti.

1) I medici italiani sono stati di frequente accusati di una certa "tiepidezza" nei confronti del generico accompagnata da comportamenti prescrittivi non razionali. Conforta sapere di non essere delle eccezioni ma, a parte queste piccole soddisfazioni di campanile, è molto più interessante cercare di capire le ragioni di tali irrazionali comportamenti.

Lo stile della campagna di informazione a sostegno dell'uso del generico, in Italia, è stato sostanzialmente questo: "Noi, Autorità regolatorie, vi diciamo (a voi medici) state tranquilli, i generici sono uguali ai branded originatori, usateli e poche storie".

Di fronte alla confusione generata da informazioni frammentarie, a volte incomplete o, addirittura errate (vedi: articolo 3 "Diversi eccipienti pongono dei problemi di bioequivalenza?"), invece di intervenire con elementi di chiarezza (anche, ad esempio, serrando la rete dei controlli sui generici, offrendo così maggior sicurezza agli utilizzatori) sono arrivate le solite "bachchettate" ai medici, disinformati e magari troppo sensibili alle sirene delle *majors* farmaceutiche.

Il farmaco generico spinge al ribasso il costo di terapie con farmaci a brevetto scaduto: se le istituzioni non vogliono perdere questa importante occasione di liberazione di risorse, devono investire in informazione, puntuale, semplice, capillare; non cercare di glissare sui problemi ancora aperti del generico (cam-

pioni troppo esigui negli studi di bioequivalenza, sostituibilità in farmacia, farmaci con indice terapeutico ristretto) ma lavorare alla soluzione degli stessi, permettendo un uso consapevole e sicuro del farmaco generico.

2) Solo 3 studi su 33 mostrano inferiorità del generico; 23 editoriali su 43 esprimono dubbi sulla pari efficacia.

Un elemento di dubbio è forse rappresentato dallo stesso costo esiguo dei farmaci generici: "Con margini di utili così risicati, quale qualità viene garantita?".

La domanda da fare, però, è un'altra e dovrebbe essere rivolta a Big Pharma: "Quali mostruosi utili garantisce il farmaco se anche a costi così ridotti, purtuttavia rimangono degli utili?".

E perché mai nessuna istituzione sanitaria, sovranazionale o nazionale, ha agganciato l'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco alla ridiscussione del suo prezzo dopo i primi 10-12 anni di vendite, ovvero alla scadenza brevettuale?

Mah.

Il concetto di bioequivalenza è adattabile alle Eparine a Basso Peso Molecolare?

Le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) sono costituite da miscele di frammenti di eparina non frazionata (a sua volta costituita da circa 40 unità di acido uronico e glucosamina in sequenza, con un peso molecolare > 12.000 Dalton) con peso molecolare variabile da 3000 a 5000 Dalton circa. I frammenti sono ottenuti con diverse procedure, meccaniche, chimiche, enzimatiche, a seconda delle procedure scelte dai produttori. Quindi non si tratta di piccole molecole, ben definite chimicamente, come la quasi totalità dei farmaci in commercio e che hanno dato origine a prodotti generici/equivalenti. È lecito, per le EBPM, supporre delle variabili in fase produttiva, che avvicina lo scenario di una possibile replicabilità a brevetto scaduto piuttosto a quello dei biosimilari (di cui ci occuperemo in seguito) che a quello dei generici tout court.

Sono state studiate le caratteristiche di biosimilarità di una enoxaparina generica rispetto all'originatore.

Kuczka e coll. hanno somministrato in 20 volontari sani una enoxaparina generica e l'originatore, in singola dose, 4000 UI, valutando l'attività anti fattore Xa e anti fattore II

a, il tempo di tromboplastina attivata parziale (aPTT), il tempo di coagulazione protrombinasi dipendente (PiCT) e l'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI). L'intervallo di confidenza di AUC (Area sotto la curva) e Amax (picco di attività) della attività anti - Xa e anti-IIa rientrava nei limiti previsti, soddisfacendo i requisiti di bioequivalenza tra enoxaparina generica e originatore.

Conclusioni degli Autori.

Test in vivo e in vitro soddisfano i criteri di bioequivalenza ma deve essere dimostrato che tali test siano adeguati a provare la biosimilarità della enoxaparina generica.

Commento.

Le EBPM rappresentano un esercizio stimolante di discussione a proposito di quali parametri debbano essere presi in esame per affermare la sostanziale equivalenza terapeutica, sia in termini di efficacia che di sicurezza, quando non ci si occupi di farmaci con strutture chimiche elementari e ben riproducibili. Fatte le debite proporzioni, è lo stesso dibattito aperto a proposito di farmaci biologici e biosimilari.

Considerato che tutte le EBPM sono caratterizzate da una attività anti-Xa e anti-IIa, sia pure con diverso rapporto tra le due, la domanda a cui rispondere è: "È possibile prevedere per una EBPM generica, dotata della stessa attività anti-Xa e anti-IIa e di uguali risposte ai test in vitro, la stessa attività clinica della EBPM originatrice?".

Possiamo ipotizzare un sì, se ci riferiamo solo alla attività di profilassi e terapia del TEV nei termini di eventi evitati e forse anche di eventi emorragici attesi.

Rimangono aperte due questioni:

- 1) Le diverse EBPM hanno indicazioni e limitazioni d'uso diverse a seconda degli studi presentati in sede di registrazione e/o modifica delle indicazioni, pur con un set di attività anti-Xa e anti-IIa molto simile. L'uso di una EBPM in un ambito in cui non ha indicazione (mentre altre lo hanno) o in situazioni particolari (gravidanza, ad esempio, con una diversa situazione di utilizzo tra le diverse EBPM) non è appropriato. Sarà corretto ammettere a tutte le indicazioni (e limitazioni) dell'originatore l'EBPM generica?
- 2) Sicurezza. La difficoltà di ripetere, step to step, l'identico processo produttivo potrebbe generare minime differenze nel prodotto finale, tali da non determinare

differenze significative in termini di efficacia clinica ma possibili in termini di sicurezza. Potrebbe essere sostenibile, sempre mutuando dalle raccomandazioni a proposito di biosimilari, un programma di farmacovigilanza post-marketing adeguato.

Bioequivalenza: presupposti teorici e verifiche pratiche.

Nel secondo di questi articoli ci siamo occupati di bioequivalenza e come venga definita secondo le Autorità Regolatorie Internazionali (tanto EMA che FDA): "...allora i due farmaci si riterranno bioequivalenti se "l'intervallo di confidenza al 90% per i rapporti delle medie dei valori di AUC e Cmax (in alcuni casi anche di Tmax) sarà compreso tra 0,80 e 1,25".

Perché scegliere questi due parametri? Perché accettare una variabilità in questo intervallo? E, soprattutto, siamo sicuri che queste regole assicurino realmente un minimo scostamento dei profili farmacocinetici tra farmaco originatore e generico?

A queste (e a molte altre domande) risponde un articolo di Barbara Davit, Janet Woodcock e altri ricercatori dell'FDA statunitense (Ann Pharmacother 2009; 43:1583-97).

La tesi è semplice: per 12 anni abbiamo accettato l'idea che queste regole garantiscano una reale sovrapponibilità del comportamento farmacocinetico tra originale e generico: adesso lo verifichiamo in pratica.

Sono stati presi in esame 2070 studi di bioequivalenza presentati e approvati dalla Food and Drug Administration per la registrazione di generici somministrati per via orale nell'arco di 12 anni. Dai dati di misurazione di ogni studio (AUC e Cmax - vedi ancora articolo 2) sono stati ricavate le medie geometriche dei rapporti tra originatore e generico ed è stata stimata la variabilità tra gli stessi.

Risultati:

- 1) Il valore medio dei rapporti tra le AUC e le Cmax di originatore e generico è stato pari a 1, ovvero, in media non c'è alcuna differenza nei comportamenti farmacocinetici tra i due farmaci.
- 2) Le differenze percentuali medie tra i due farmaci sono state di 4,57 +/- 3,59 per la Cmax e 3,23 +/- 2,74 per la AUC ovvero, in pratica, lo scostamento massimo che si poteva verificare tra generico e originatore si

- attestava in media intorno al 8% per il valore AUC e al 6% per il valore Cmax. Naturalmente si parla di valori medi; l'intervallo dei rapporti delle misure era compreso tra 0,83 e 1,18 per Cmax e 0,86 e 1,16 per AUC.
- 3) Solo in 49 studi su 2070 la AUC del generico differisce da quella dell'originatore per più del 10%. Da notare che nessuno di questi 39 farmaci ha indice terapeutico ristretto (non antiaritmici o antiepilettici, p.e.) mentre molti sono considerati ad alta variabilità interindividuale. Si ritiene, cioè, che da un soggetto all'altro possano avere differenze farmacocinetiche superiori al 30%. In genere si tratta di farmaci con bassa biodisponibilità orale, poco idrofili e soggetti ad elevato primo passaggio epatico.

Conclusioni degli Autori:

- 1) Le regole adottate per riconoscere la bioequivalenza di un generico rispetto ad un originatore sono corrette e permettono di contenere la variabilità in limiti stretti;
- 2) la sostituzione di un originatore con il corrispondente generico è sicura ed efficace anche in farmaci problematici come gli antiepilettici;
- 3) i generici rappresentano uno strumento importante di contenimento della spesa pubblica.

Commento.

Si tratta di un lavoro poderoso per mole di dati e dettaglio metodologico. Viene spiegato, punto per punto, perché si sono scelti determinati parametri farmacologici per dimostrare la bioequivalenza, perché determinate elaborazioni statistiche e quali sono i criteri che FDA adotta prima di riconoscere la bioequivalenza di un farmaco generico.

La conclusione è che i dati della gran parte degli studi esaminati che, ricordiamo, hanno portato al riconoscimento di bioequivalenza tra generico ed originatore, in realtà mostrano una variabilità ridotta tra i due farmaci, ben dentro i limiti massimi consentiti.

Questa conclusione, molto netta, in realtà porta dentro di sé i propri limiti metodologici. Infatti questi studi sono serviti alla registrazione dei generici in esame e tutti hanno dato esito positivo, quindi i limiti fissati per la bioequivalenza non potevano essere superati in alcun

modo, pena il non riconoscimento della stessa. Pertanto non era possibile che si verificasse che l'elaborazione statistica di tutti gli studi insieme portasse a conclusioni diverse. Se l'intervallo di confidenza ammesso non può superare i limiti di 0,80 e 1,25, in ogni singolo studio, la variabilità delle medie globali di tutti i lavori non potrà collocarsi al di fuori di essi, altrimenti inevitabilmente almeno alcuni lavori non avrebbero portato alla autorizzazione alla registrazione.

Gli stessi Autori si rendono conto di questo bias e, partendo dai casi di alcune revoche alla commercializzazione di generici (nella specifico l-tiroxina e ciclosporina), ricordano che dal 2009 i richiedenti una autorizzazione al commercio di un generico devono presentare al FDA tutti i lavori di bioequivalenza condotti, anche quelli che non riescono a documentare la bioequivalenza e non solo quelli con esito positivo (come era consentito fino al 2009) per fornire all'Ente regolatorio tutti gli elementi necessari alla valutazione.

Rimane la conclusione forte che, in quasi tutti gli studi, lo scostamento tra i dati di AUC e Cmax tra generico e generatore è veramente ridotto.

Nel prossimo articolo entreremo nel dettaglio della scelta dei parametri cinetici richiesti.

Bioequivalenza: tutti i perché, parte 1.

- 1) PERCHÈ GLI STUDI DI BIOEQUIVALENZA SI BASANO SU UN CAMPIONE DI SOLITO POCO NUMEROSO?

FDA ha fissato in 12 soggetti il numero minimo di soggetti che deve essere studiato in uno studio di bioequivalenza- di fatto la gran parte degli studi presentati oscilla tra 20 e 30 partecipanti- in quanto è il numero minimo necessario per evidenziare una differenza del 20% nelle misure dei parametri studiati con una sicurezza di almeno l'80%.

- 2) PERCHÈ SI ESEGUONO STUDI DI BIOEQUIVALENZA SU DOSE SINGOLA E NON IN TRATTAMENTO CRONICO?

Gli studi su dose singola sono più idonei a svelare differenze nella performance farmacocinetica delle formulazioni rispetto agli studi su dosi multiple.

- 3) QUAL'È IL PARAMETRO FARMACOCINETICO PIÙ APPROPRIATO CLINICAMENTE PER VALUTARE L'ENTITÀ DELL'ASSORBIMENTO?

La concentrazione di picco (Cmax), anche se può presentare una variabilità maggiore rispetto all'Area

Sotto la Curva (AUC) e può dipendere dallo schema di campionatura dei prelievi e dalla estensione dell'assorbimento. La Cmax correla con l'efficacia e la tossicità di un farmaco.

4) PERCHÈ NEGLI STUDI VENGONO DI SOLITO IMPIEGATE LE DOSI PIÙ ALTE?

Perché sono le più adatte a svelare situazioni di non bioequivalenza per farmaci con cinetica non lineare (ovvero le cui concentrazioni non aumentano in maniera proporzionale alle dosi), in particolare quelli in cui le concentrazioni ottenibili aumentano in misura maggiore rispetto all'incremento delle dosi. Al contrario, vengono usate le dosi più basse per i farmaci i cui incrementi di assorbimento aumentano in proporzione minore rispetto all'incremento delle dosi.

Bioequivalenza: tutti i perché. Parte 2.

1) PERCHÈ I DATI OTTENUTI DI CMAX E AUC VENGONO TRASFORMATI SU SCALA LOGARITMICA PER L'ANALISI DELLA VARIANZA?

Due farmaci sono ritenuti bioequivalenti se l'intervallo di confidenza al 90% dei rapporti tra media geometrica di Cmax e AUC di generico/originatore è compreso tra 80 e 125%. I dati di AUC e Cmax vengono convertiti su scala logaritmica perché l'analisi della varianza (ANOVA) è basata su un modello statistico lineare e i risultati di queste misure lo diventano riportati su scala logaritmica. Inoltre la distribuzione di campioni biologici è più simile a un modello logaritmico che ad uno normale.

2) SE L'INTERVALLO DI CONFIDENZA AL 90% DEVE RICADERE TRA 80 E 125% PERCHÈ LA DIFFERENZA TOLLERATA È +/- 20 % E NON -20 E +25%?

I dati di bioequivalenza vengono analizzati secondo

una duplice procedura "one sided", ovvero il primo test serve a verificare che la biodisponibilità del generico non sia inferiore al 20% rispetto all'originatore (quindi AUC e Cmax uguale o superiore a 80% nel rapporto generico/originatore). Il secondo test verifica che la biodisponibilità dell'originatore non sia inferiore al 20% rispetto al generico (quindi AUC e Cmax uguale o superiore a 80% nel rapporto originatore/generico). Dato che, convenzionalmente, sia per AUC che Cmax ci riferiamo sempre al rapporto generico/originatore, il limite espresso nel secondo test sarà il reciproco di 80% ovvero 125%. Infatti il valore limite nel primo test sarà 80% che vuol dire un rapporto generico/originatore pari a 80/100. Nel secondo test (originatore inferiore al generico) il limite sarà 80% che vuol dire rapporto originatore/generico pari a 80/100 e il suo reciproco (per poter presentare il dato come generico/originatore) sarà 100/80, uguale a 125/100.

3) PERCHÈ IL RAPPORTO DI BIODISPONIBILITÀ DEVE PREVEDERE UN INTERVALLO MASSIMO DEL +/- 20%? Perché si accetta che, per gran parte dei farmaci, questa variabilità di biodisponibilità, espressa sia come AUC che Cmax, sia sostanzialmente priva di conseguenze clinicamente rilevanti.

4) PERCHÈ L'INTERVALLO DI CONFIDENZA ENTRO CUI DEVONO CADERE I LIMITI DI VARIABILITÀ DI BIOEQUIVALENZA NON È ESTESO OLTRE IL 90% ?

Perché ognuno dei due studi "one sided" viene condotto al livello di significatività 0,05. Dato che l'errore statistico al 5% è collocato sia all'estremo più basso che a quello più alto dei limiti di bioequivalenza, l'errore combinato totale è del 10%, determinando l'intervallo di confidenza 90% di 80-125%.

Prima indagine di prevalenza delle Infezioni Correlate all'Assistenza presso la Casa di Cura "Santa Maria" di Bari.

Maggio 2011

Maria Teresa Balducci*, **Maria Serena Gallone[^]**, **Loredana Cappelli^o**, **Maria Filomena Gallone[^]**, **Savio Villani^o**, **Michele Quarto^{oo}**, **Cinzia Germinario^{oo}**

*Osservatorio Epidemiologico Regionale

^o Casa di Cura "Santa Maria" – Bari

[^] Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

^{oo} Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Le infezioni correlate all'assistenza sanitaria (ICA) costituiscono una grande sfida ai sistemi di salute sotto il profilo clinico, microbiologico ed epidemiologico, hanno un elevato impatto sui costi sanitari e sono indicatori della qualità del servizio offerto ai pazienti ricoverati.

Il primo intervento per attuare strategie di controllo delle ICA è quello di stimare il fenomeno all'interno dei singoli nosocomi, attraverso studi di prevalenza che consentano di rilevare dati sulle infezioni attive in un dato momento del ricovero ospedaliero, sulla base di fattori sia intrinseci, quali età, sesso e patologie di base, sia estrinseci, quali procedure invasive e presenza di cateteri.

In particolare lo studio di prevalenza delle ICA riguarda alcuni parametri essenziali per il riscontro epidemiologico, quali: reparto interessato, sito dell'infezione, microrganismo responsabile, procedure invasive, uso di antibiotici e profili di antibiotico-resistenza.

Nella regione Puglia sin dal 2004 è stata creata una rete di referenti dei Presidi Ospedalieri allo scopo di sorvegliare le infezioni ospedaliere e uniformare ed armonizzare le misure di controllo. L'AReS Puglia, inoltre, si è posta l'obiettivo di stilare Linee Guida sulle progettazioni delle strutture ospedaliere nell'ottica di migliorare la qualità dell'assistenza e la prevenzione delle ICA non solo attraverso corretti percorsi diagnostico-terapeutici ed appropriate pratiche assistenziali, ma anche attraverso l'attuazione dei requisiti strutturali ed impiantistici previsti dal

Regolamento sull'Accreditamento della Regione Puglia n°3 del 13/01/2005 in recepimento alla L.R. 8/2004, in accordo con la Circolare Ministero della Salute n° 52 del 1985 e successiva Circolare n°8 del 1988.

Nel mese di Aprile 2011 è stato sottoscritto un accordo di collaborazione tra l'Osservatorio Epidemiologico Regionale (OER) e la Direzione Sanitaria della Casa di Cura Santa Maria finalizzato alla prevenzione e al controllo delle Infezioni ospedaliere nella suddetta struttura sanitaria (protocollo n°37/OER/2011), che comprende le seguenti aree funzionali: area chirurgica (Ortopedia e Traumatologia, Ginecologia e Ostetricia con Nido, Chirurgia Generale, Cardiochirurgia), Rianimazione e Riabilitazione. Non sono presenti reparti di area medica.

Obiettivi dello studio sono stati:

1. stimare la prevalenza di infezioni correlate all'assistenza;
2. descrivere i principali agenti eziologici responsabili di infezione ed il loro profilo di antibiotico resistenza;
3. quantificare l'uso di antibiotici;
4. quantificare la prevalenza di pazienti esposti a procedure invasive a rischio di contrarre una infezione nelle diverse aree ospedaliere.

Materiali e metodi

La settimana individuata per eseguire lo studio di prevalenza è stata quella tra il 16 e il 21 Maggio 2011 utiliz-

zando la tecnica del *one-day study* per singolo reparto (*Center for Disease Control* di Atlanta, 1988).

Le rilevazioni in ciascuna U.O. sono state effettuate da un gruppo di lavoro dell'OER e dalla dott.ssa Loredana Cappelli della Direzione Sanitaria addetta al controllo delle ICA.

Sono stati considerati eligibili i pazienti ricoverati in regime ordinario ad eccezione dei ricoverati in giornata e di quelli in dimissione. Per la diagnosi di ICA si è fatto riferimento ai criteri riportati dai CDC secondo cui "infezioni acquisite in ospedale" sono quelle che "insorgono durante il ricovero in ospedale o, in alcuni casi, dopo che il paziente è stato dimesso e che non erano manifeste clinicamente né in incubazione al momento dell'ammissione. Si considerano ICA le infezioni che si sviluppano dopo 48 ore dal ricovero e fino a 3 giorni dalla dimissione o fino a 30 giorni da un intervento chirurgico o fino ad un anno per gli interventi chirurgici protesici". I dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche di 78 pazienti, archiviati su PC utilizzando un database Filemaker Pro e successivamente analizzati utilizzando il software statistico Epi Info 03.

Risultati

Sono stati arruolati 78 pazienti, 38 (48,7%) di sesso maschile e 40 (51,3%) di sesso femminile, di età media pari a 64,4 anni (*range* 1giorno - 88 anni) ed una età mediana di 70,5 anni. Di questi, 30 pazienti (38,5%) avevano meno di 65 anni e 48 (61,5%) avevano un'età superiore ai 65 anni.

Quarantasei pazienti (59%) erano ricoverati nell'area chirurgica, 10 (12,8%) in Rianimazione, 18 (23,1%) in Riabilitazione e 4 (5,1%) nel Nido.

Al momento dell'indagine 11 pazienti (14,1%) avevano sia un catetere urinario sia un catetere intravascolare periferico, 12 (15,4%) sia un catetere urinario sia un catetere vascolare centrale, 34 (43,6%) un catetere intravascolare periferico e 1 (1,3%) un catetere vascolare centrale. Gli altri 20 pazienti (25,6%) non avevano né accessi vascolari né catetere urinario.

Il 42,3% (33 pazienti) presentava almeno un fattore di rischio (Terapia immunosoppressiva in atto o nelle 24 ore precedenti, procedure invasive o lesione dei tegumenti) e il 7,7% (6 pazienti) una ferita da procedura invasiva endoscopica.

Area funzionale	Pazienti		Infezioni ospedaliere	
	N°	%	N°	Prevalenza (%)
Reparti chirurgici	46	59	2*	4,3
Rianimazione	10	12,8	1	10
Riabilitazione	18	23,1	1	5,5
Nido	4	5,1	0	0
Totale	78	100	4	5,1

Tabella 1.

Popolazione dello studio e distribuzione delle infezioni ospedaliere per area funzionale di ricovero.

* Le due ICA rilevate nei reparti chirurgici hanno riguardato pazienti delle UO di Ortopedia e di Cardiocirurgia.

Sede anatomica	N.	%
Batteriemia	2	50
Infezione ferita chirurgica	1	25
Infezione delle alte vie respiratorie	1	25
Totale	4	100

Tabella 2.

Distribuzione per sede delle infezioni ospedaliere.

La **Tabella 1** riporta la distribuzione dei pazienti arruolati per area funzionale di ricovero, il numero assoluto e la prevalenza di infezioni ospedaliere.

Appare da essa che, dei 78 pazienti esaminati, in 4 (5,1%) è stata accertata una infezione ospedaliera: 2 nei reparti chirurgici (1 nella UO di Ortopedia e 1 in quella di Cardiochirurgia) e 1 per ciascuno in Rianimazione e Riabilitazione. Circa la sede dell'infezione, 2 pazienti avevano emocoltura positiva, 1 aveva un'infezione della ferita chirurgica e l'ultimo una infezione delle alte vie respiratorie (**Tabella 2**).

Nella settimana della indagine, i pazienti con ferita chirurgica sono stati 47: di questi, solo 1 (2,1%) ha avuto un'infezione (**Tabella 3**).

Nella **Tabella 4** è riportata la tipologia delle ferite chirurgiche.

In 2 delle 4 infezioni ospedaliere rilevate (50%) è stato possibile effettuare un esame colturale. I microrganismi riscontrati sono stati rispettivamente *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus sensibile alla meticillina*.

Al momento dell'indagine, 47 dei 78 pazienti arruolati effettuavano terapia antibiotica (60,3%); più precisa-

mente 31 (66%) per profilassi, 15 (31,9%) per terapia e 1 (2,1%) per terapia dopo antibiogramma.

Gli antibiotici più frequentemente utilizzati sono risultati le cefalosporine (51,7%) seguiti da ampicillina + sulbactam (17,2%). A 11 pazienti venivano somministrate associazioni di antibiotici (23,4%).

La **Tabella 5** indica la distribuzione nei reparti di degenza degli antibiotici utilizzati.

Conclusioni

Il dato che emerge da questo primo studio di prevalenza delle ICA (5,1%) è in linea con la media regionale (6%). È importante sottolineare che la CDC Santa Maria ha U.O.C. chirurgiche, di terapia intensiva e riabilitazione e manca di degenze in area medica. Questa evidenza è importante perché le aree chirurgiche e di terapia intensiva sono quelle a prevalenza di ICA più elevata, infatti il dato regionale per l'anno 2009 indica una prevalenza per i soli reparti di Terapia Intensiva pari al 35%.

Un altro aspetto da evidenziare è che, al momento dell'indagine, risultavano effettuati 2 esami colturali a fronte di 4 casi di infezione nosocomiale presenti tra i 78

	Prevalenza
Pazienti con ferita chirurgica	47 (60,3%)
Infezioni della ferita	1 (2,1%)

Tabella 3.
Pazienti con ferita chirurgica e frequenza di infezioni della ferita.

	N.	%
Pulita (ferita non infetta da interventi chirurgici senza interessamento del tratto respiratorio, gastrointestinale, genitourinario.)	42	89,4
Pulito-contaminata (ferita da interventi chirurgici che interessano il tratto respiratorio, gastrointestinale o urinario inclusi interventi sul tratto biliare, appendice, vagina e orofaringe qualora non ci siano evidenze di infezione o interruzione dell'asepsi)	4	8,5
Contaminata (ferita da interventi conseguenti a trauma recente, aperta o con spandimento del contenuto gastrointestinale o che interessa un processo infiammatorio acuto)	1	2,1
Totale	47	100

Tabella 4.
Tipologia delle ferite chirurgiche.

pazienti arruolati. Pertanto l'effettuazione dell'esame colturale è risultata pari al 50,0%, valore praticamente sovrapponibile a quello regionale del 47% sempre in riferimento all'anno 2009.

Questo studio di prevalenza è il primo passo per cominciare a stimare il fenomeno ICA nella sanità privata accreditata. È auspicabile ripetere l'esperienza almeno annualmente al fine di costituire un solido flusso informativo che consenta di pianificare e valutare le attività di controllo delle ICA.

Questa esperienza assume ancor più rilevanza alla luce

del percorso di "accreditamento" nel quale sono impegnate tali strutture sanitarie.

Infatti, la progressiva affermazione dell'esigenza di migliorare il livello qualitativo dell'assistenza sanitaria ha ricevuto in questi ultimi anni una legittimazione normativa anche in Italia con il Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. La legge 19 giugno 1999, n.229 ha ribadito e rafforzato le normative in materia di autorizzazione e accreditamento ed è ad oggi la normativa di riferimento in Italia. In questo ambito la sorveglianza delle ICA diviene un requisito imprescindibile ai fini dell'accreditamento.

Antibiotici	Cardiochirurgia	Chirurgia Generale	Ginecologia e Ostetricia	Med.Fisica e Riab.	Ortopedia e Traum.	Terapia Intensiva	Tot.
Cefalosporine	-	5	4	11	10	-	30
Ampicillina	1	-	-	-	-	-	1
Ampicillina + Sulbactam	5	-	-	-	-	5	10
Piperacillina	1	-	-	1	-	3	5
Teicoplanina	1	-	-	-	-	1	2
Altre Penicilline	-	-	-	-	-	3	3
Altri Aminoglicosidici	-	-	-	1	-	-	1
Altri Macrolidi	1	-	-	-	-	-	1
Altro	-	-	-	-	1	-	1
Fluorochinolonic	1	-	-	-	-	-	1
Gentamicina	1	-	-	-	-	-	1
Metronidazolo	1	1	-	-	-	-	2
totale	12	6	4	13	11	12	58*

*In 11 pazienti sono stati somministrati due antibiotici

Tabella 5.
Utilizzo di antibiotici nei reparti di degenza.

Comunicazione e *risk management*? Un binomio possibile

Quaranta A, Caggiano G, Montagna MT

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana – Sezione di Igiene, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”.

L'interesse crescente, nel corso degli ultimi anni, da parte della popolazione sui rischi per la salute dell'uomo e la necessità di coinvolgere la comunità nella gestione del rischio hanno determinato lo sviluppo e l'evoluzione della cosiddetta “*risk communication*”. Con questo termine si intende un “processo interattivo di scambio di informazioni e opinioni tra individui, gruppi ed istituzioni [...] che spesso implica messaggi sulla natura del rischio o esprime preoccupazioni, opinioni o reazioni diverse verso i messaggi di rischio [...]” (1).

Laddove nel linguaggio comune il termine “rischio” si riferisce al potenziale verificarsi di eventi le cui conseguenze sono incerte ma possibilmente dannose, in epidemiologia il rischio è una vera e propria misura, interpretabile sia in senso collettivo che individuale.

I problemi comunicativi nelle situazioni di rischio sono legati spesso alla dicotomia in base alla quale un fenomeno può essere classificato come “rischio” o come “pericolo”. L'approccio dell'esperto (valutativo, analitico, scientifico, razionale e basato sull'evidenza) tiene conto della differenza concettuale esistente fra pericolo e rischio, secondo cui il pericolo è la proprietà intrinseca ad un fattore (attività, materiale, ambiente) di produrre un danno, mentre il rischio è la probabilità matematica che il fattore provochi il danno; quello del pubblico (basato sulla percezione, ipotetico, emotivo ed irrazionale) ignora tale differenza (2-4). Questa distinzione, che pone il rischio in termini di interpretazione oggettiva da parte degli esperti e soggettiva da parte della popolazione, è molto importante perché, per molto tempo, è stato privilegiato quasi esclusivamente l'approccio tecnico, centrato sulla *valutazione* del rischio in termini scientifici, mentre è stato poco considerato ciò che attiene alla dimensione sociale e alla *percezione* del rischio da parte della gente comune. L'approccio tecnico, per quanto importante, è promotore di un modello *informativo* del rischio (esperti-pubblico) ma, se si vuole realmente promuovere la Salute, è necessario implementare un modello *comunicativo* improntato alla considerazione dei diversi attori sociali coinvolti nella gestione del rischio

(2). Pur rimanendo chiara l'esigenza di trasmettere informazioni scientifiche, dunque, la comunicazione del rischio non può prescindere dai destinatari perché ha come obiettivo principale la ricerca di una condivisione di significati, di un comune approccio nell'interpretazione di fenomeni complessi, che diventano premesse indispensabili per una maggiore partecipazione dei cittadini ai processi decisionali (5).

Una buona comunicazione del rischio, quindi, deve facilitare lo scambio di informazioni tra queste due sfere, pubblico ed esperti, al fine di evitare una “deriva comunicativa”. Una delle più serie manifestazioni dello scarto tra la visione degli esperti e quella del pubblico, infatti, è “l'information vacuum”, traducibile con “vuoto informativo”: esso si genera quando si verifica un'interruzione o una perturbazione dei circuiti comunicativi tra le due sfere. Ad esempio, quando gli esperti non comunicano regolarmente i risultati delle loro ricerche al pubblico, le fughe di notizie possono mescolarsi con le paure della gente e creare disinformazione e vuoti, tali da provocare “percezione selettiva” (le persone tendono a recepire solo i messaggi che confermano convinzioni già preesistenti), panico e stati di entropia informativa (4).

Poiché spesso ci si dimentica che i cittadini non sono semplici destinatari passivi, al contrario essi sono parte attiva di quel gruppo di attori sociali che concorrono al processo di costruzione della Salute, alla base di una buona *risk communication* vi è l'analisi delle caratteristiche e dei bisogni del pubblico.

L'analisi del pubblico è generalmente suddivisa in tre livelli (6):

- 1) analisi di base: include la raccolta di informazioni correlate alle capacità del pubblico di comprendere la comunicazione (capacità di leggere, ad esempio);
- 2) analisi intermedia: include le informazioni sullo stato socio-economico, demografiche, culturali, ecc.;
- 3) analisi esaustiva: include informazioni raccolte nei livelli precedenti e informazioni sui fattori psicologici. Inoltre, è necessario considerare anche la “razionalità culturale” che tiene conto della saggezza popolare, che

personalizza i rischi, che valuta aspetti poco considerati come la preoccupazione (i timori e le paure del pubblico su un pericolo, non necessariamente derivanti da evidenze scientifiche né correlate al grado di rischio) (2). In genere, bisogna considerare che il pubblico è interessato ai seguenti tipi di informazioni:

- descrizione del rischio;
- conseguenze del rischio;
- livelli di controllo del rischio (cosa si può fare per arginarlo e quali sono gli organi e le istituzioni predisposte a farlo).

A tal proposito, è necessario tenere presente che alcuni studi (7) dimostrano che la percezione del rischio è tanto più elevata quanto più un pericolo è involontario e sconosciuto, presentato come catastrofico, comunicato con allarmismo dai mass media, soprattutto se le fonti non rispondono con efficacia e non godono della fiducia dei cittadini. Il *risk management*, dunque, implica la necessità di comunicare in maniera estremamente semplice ma efficace col pubblico, con un linguaggio che semplifichi senza però falsare il “sapere esperto”. A questo scopo devono essere pianificati sia i *contenuti* che la *forma del messaggio*, e le *strategie comunicative*, tenendo conto dei destinatari e del contesto (2).

Di seguito vengono presentati alcuni criteri qualitativi dei messaggi di *risk communication*:

- **correttezza-completezza:** le informazioni devono essere scelte e presentate sulla base dei più rigorosi criteri di evidenza scientifica. Inoltre, esse devono comprendere tutti gli elementi necessari per chiarire anche i margini di incertezza e le opinioni controverse;
- **utilità:** per evitare il sovraccarico informativo è opportuno selezionare le informazioni veramente utili ed importanti;
- **comprensibilità:** il linguaggio deve essere semplice e chiaro, tenendo conto della alfabetizzazione generale e sanitaria dei cittadini (termini che appaiono scontati ai tecnici non lo sono per i cittadini); a tal proposito sarebbe molto utile in ambito sanitario l'utilizzo di programmi di linguistica capaci di misurare la “leggibilità” in base alle competenze alfabetiche dei destinatari prima di divulgare messaggi importanti;
- **idoneità culturale e di genere:** i messaggi devono tenere conto delle diverse caratteristiche etniche e culturali di cui si compone la popolazione;
- **equilibrio:** modulare la preoccupazione, ossia, se il

rischio è alto è opportuno stimolare una adeguata percezione, se è basso è importante evitare il diffondersi di paure infondate.

L'ultimo criterio è proprio il più difficile da mettere in pratica perché il tono istituzionale è in contrasto con quello sensazionalistico dei media. Tuttavia, un'efficace collaborazione con i media è una componente fondamentale di qualsiasi strategia comunicativa, dato che, come emerge dal 44° rapporto CENSIS sulla situazione sociale del Paese/2010, è dai media che il pubblico ottiene la maggior parte delle informazioni (8). Le strategie istituzionali di comunicazione, di conseguenza, devono tener conto delle esigenze, delle tendenze, delle motivazioni, dei tempi dei mezzi di comunicazione di massa e nondimeno del fatto che l'attività dei media è a tutti gli effetti un *business* inserito in un mercato concorrenziale, dove i programmi d'informazione si trovano a competere con l'intero sistema dell'intrattenimento (4).

Si afferma così la logica dell'*infotainment* (*information + entertainment*): le notizie devono essere sempre più attraenti, sia in termini di forma, sia di contenuto. La spietata concorrenza fa sì che non sia l'importanza dell'evento o del pericolo a determinare la sua spendibilità giornalistica ma la sua spettacolarità, il suo impatto visivo, le potenzialità di coinvolgimento emozionale. Inoltre, giornalisti non adeguatamente preparati o motivati tendono a soffermarsi su aspetti poco rilevanti che non fanno altro che alimentare incertezze, qualunquismo e vuoto informativo.

Proprio queste condizioni compromettono la possibilità di creare quel clima di fiducia e di dialogo indispensabile in situazioni di rischio, mentre favoriscono la creazione di una dimensione alternativa, una “realtà mediatica” lontana da quella “empirica”. Alla luce di queste considerazioni, le *strategie* relative alla *risk communication*, sebbene creative, devono rispondere a requisiti fondamentali (2):

1) scelta delle fonti e dei canali: poiché le fonti da cui provengono le notizie condizionano l'effetto sui cittadini, esse devono essere sia affidabili scientificamente che indipendenti rispetto agli interessi economici o politici. È bene ricordare, inoltre, che l'azione coordinata di diverse fonti che diano messaggi univoci aumenta l'efficacia. Poiché le informazioni devono raggiungere tutti, è giusto che siano veicolate da mezzi di comunicazione accessibili a tutti, ma è

Bibliografia

- 1 European Commission-Directorate-General Information Society and Media: Safer internet for children. Qualitative study in 29 european countries - National analysis : Italy - April 2007.
- 2 Carducci A. Rischi occupazionali: dalla valutazione tecnica allo sviluppo della consapevolezza. Atti del 44° Congresso Nazionale SItI - Venezia, 3-6 ottobre 2010, pp. 301-307.
- 3 Rockelhoff-Dangel C, Petersen D. Risk communication in Action. The risk communication workbook. EPA/625/R – 05/003, 2007.
- 4 Sibilio R. Analisi sociologica e rischi ambientali. Giappichelli, Torino 2003.
- 5 Tarsitani G, Civitelli G. La comunicazione in Sanità come strumento di prevenzione ed educazione alla scelta consapevole. Atti del 44° Congresso Nazionale SItI - Venezia, 3-6 ottobre 2010, pp. 308-311.
- 6 Agodi A, Faggioli A. La comunicazione del rischio. In Salute e ambiente: dal documento programmatico alle linee guida. Edizioni Panorama della Sanità, Roma 2010, pp. 209-219.
- 7 Slovic P, Finucane M, Peters E et al. Risk as analysis and risk as feeling: some thoughts about affect, reason, risk and rationality. Risk analysis 2004; 24(2): 1-12.
- 8 "Comunicazione e media"- 44° Rapporto sulla situazione sociale del Paese; (<http://http://www.censis.it/>)
- 9 Adinolfi O. L'efficacia della comunicazione e le giuste premesse strategiche per un corretto approccio alla misurazione dei risultati. Corso di formazione sulla Comunicazione Sociale "come valutare l'efficacia di una campagna" - 2° giornata di formazione dedicata a chi opera nella comunicazione in Sanità"- Bologna 15/06/2009.
- 10 Palenchar MJ, Health RL, Dunn E. Terrorism and industrial chemical production: a new era of risk communication. Communication Research Reports. 2005; 22 (1): 59-67.
- 11 Kotler P, Lee N. Up and out of poverty. The Social Marketing Solution, Pearson Education 2009.
- 12 Kotler P, Roberto N, Lee N. Social Marketing. Improving the Quality of Life. Thousand Oaks (California), Sage Publication, 2008; (<http://www.cdc.gov/healthmarketing/>)
- 13 CDC (Centers for Disease Control) - Paho (Pan American Health Organization). Risk communication 2005; (<http://www.cepis.ops-oms/tutorial6/i/wellcome.html>)
- 14 Fitzpatrick-Lewis D, Yost J, Ciliska D et al. Communication about environmental health risks: a systematic review. Environ. Health. 2010; 9 (1): 67.

estremamente utile differenziarle. Come sottolinea Adinolfi (9), più che anelare al "bump factor" ("basta che se ne parli") sarebbe più giusto differenziare l'informazione su canali diversi a seconda del *target* che si desidera informare;

- 2) tempestività e continuità: le informazioni vanno date quando il cittadino è più ricettivo, tuttavia, senza un'azione continua di richiamo il livello di attenzione non viene mantenuto;
- 3) partecipazione: la comunicazione del rischio dovrebbe essere impostata come un processo continuo e costantemente interattivo. Palenchar (10) sostiene che "la comunicazione del rischio offre l'opportunità di [...] approntare azioni appropriate per ridurre la percezione del rischio e creare un clima di partecipazione [...]". Dunque, solo attraverso un attivo scambio di informazioni che tenga conto anche delle opinioni, delle preoccupazioni, delle percezioni dei cittadini sarà possibile costruire la fiducia e la consapevolezza necessarie alla creazione di una vera e propria cultura del rischio;
- 4) pianificazione e verifica: l'efficacia dei programmi informativi e comunicativi dipende molto anche dalla correttezza della loro pianificazione. Il *marketing sociale*, altra leva della comunicazione che Kotler (11) definisce come "l'utilizzo delle strategie e delle tecniche del marketing per influenzare un gruppo-target ad accettare, modificare o abbandonare un comportamento in modo volontario, al fine di ottenere un vantaggio per i singoli individui o la società nel suo

complesso", ci insegna che, tramite *segmentazione* del target di riferimento, *posizionamento*, *progettazione e valutazione* dei risultati, ad esempio, è possibile non solo informare, ma soprattutto modificare comportamenti del target di riferimento prescelto e ottenere, in tal senso, riscontri efficaci (12). Nessun programma, dunque, sarà indenne da errori senza una validazione e soprattutto senza un'azione continua di verifica ed aggiustamenti.

In conclusione, in ambito socio-sanitario la *risk communication* rappresenta uno strumento per modificare le conoscenze, gli atteggiamenti e i comportamenti correlati con un determinato fenomeno. Una corretta comunicazione del rischio presuppone la salvaguardia di un delicato equilibrio fra due elementi apparentemente contrapposti: aiutare la gente a sviluppare un giudizio critico rispetto a un determinato fenomeno e la tutela dei livelli di apprensione nei confronti del fenomeno medesimo. Lo scopo di tutto questo è di coinvolgere il cittadino nella gestione del rischio stesso, contrastare l'ignoranza con azioni informative che aumentino conoscenze e consapevolezza, diminuire il sospetto con strategie che creino fiducia, limitare il disaccordo, cercando punti di incontro fra gli esperti e fra gli esperti e gli *stakeholders* nelle questioni controverse, adottare comportamenti sicuri con strategie di motivazione all'azione (2). I messaggi, dunque, possono essere pieni di informazioni, ma solo quelli che comportano un *feedback* da parte del ricevente chiudono realmente il ciclo del processo di comunicazione (13, 14).

Utilizzo dei database amministrativi per il monitoraggio dei parti con taglio cesareo

OER

Trerotoli P., Bartolomeo N., Serio G.

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

Introduzione.

La percentuale di parti per taglio cesareo (TC) è progressivamente aumentata in Italia nell'ultimo ventennio, passando dall' 11% del 1980 al 38% del 2010 ("Epidemiologia del taglio cesareo", in "Taglio Cesareo una scelta consapevole", Linea Guida n.19, SNLG, 2010). La quota di TC in Italia è la più elevata rispetto agli altri paesi Europei, seguono il Portogallo con il 33% e altre nazioni che presentano quote di TC più vicine alla soglia del 15% indicata nel 1985 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

La distribuzione dei TC tra le diverse regioni italiane varia notevolmente: secondo i dati del 2008 (1-Schede di Dimissione Ospedaliera) la Campania e la Sicilia superano il 50% di TC, seguite dalla Puglia con una quota di poco inferiore al 50%, quindi più che doppia rispetto alla soglia indicata dall'OMS.

I flussi informativi correnti quali i Certificati di Assistenza al Parto (CEDAP) e le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) consentono il monitoraggio continuo e un'analisi di primo livello per ottenere informazioni utili alla individuazione di strategie per ridurre la percentuale di cesarei, facendo sì che la scelta di tale procedura sia legata a condizioni che ne possano giustificare il ricorso.

Al fine di individuare i possibili fattori di rischio associati ad un maggior numero di parti per TC è stata condotta una analisi retrospettiva degli eventi parto attraverso l'utilizzo dei CEDAP. Tale flusso informativo riporta dati relativi all'evento parto e all'andamento della gravidanza, oltre che alcune caratteristiche fondamentali dei genitori; consente, quindi, la valutazione dell'influenza di fattori sociali (età e scolarità dei genitori), di fattori organizzativi (tipo di struttura ospedaliera e orario in cui avviene l'evento) e di fattori legati all'andamento della gravi-

danza (epoca gestazionale, visite durante la gravidanza e così via). Le SDO, invece, forniscono informazioni sulla presenza di patologie della madre o di complicanze insorte durante il ricovero per il parto che possano aver indotto a scegliere la procedura per mezzo di TC.

Metodi.

Sono stati analizzati gli eventi nascita avvenuti in Puglia dal 2003 al 2010 registrati attraverso i CEDAP.

E' stato applicato un modello di regressione logistica la cui variabile dipendente è il tipo di parto (taglio cesareo, TC, vs Parto Vaginale, PV) e le variabili indipendenti sono: condizioni socio-demografiche dei genitori (età e scolarità della madre e del padre), età gestazionale dell'evento parto (indicata da "w" e classificata come <36w, 37-41w, >42w), fascia oraria in cui si è verificato l'evento nascita (8-14, 14-20; 20-8), classificazione del parto come urgente/non urgente, numero di visite effettuate durante la gravidanza (classificate come 'nessuna', 'tra 1 e 3', 'più di tre'), età gestazionale della prima visita ('mai', 'entro la prima settimana', 'oltre la prima settimana'), numero di ecografie, effettuazione di procedure diagnostiche durante la gravidanza (amniocentesi, prelievo villi coriali), tipologia della struttura di ricovero presso la quale si è verificato l'evento. Le variabili risultate come non significative nel modello completo sono state eliminate dal modello definitivo, utilizzato per la stima degli odds ratio e dei relativi intervalli di confidenza al 95%.

È stata anche verificata la congruenza del numero di eventi parto tra i CEDAP e le SDO degli anni dal 2003 al 2010, selezionando le schede di dimissione con DRG 370 (Taglio Cesareo con patologie complicanti), 371 (Taglio Cesareo senza complicanze), 372 (Parto vaginale

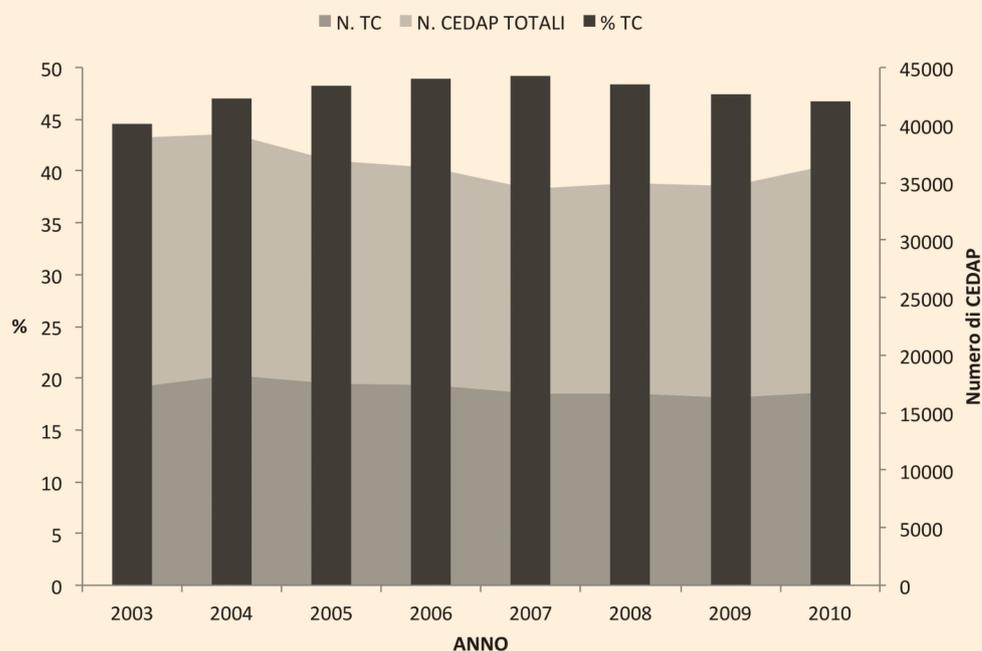


Figura 1.

Percentuale e numero di parti con taglio cesareo e numero totale di CEDAP dal 2003 al 2010 nella Regione Puglia.

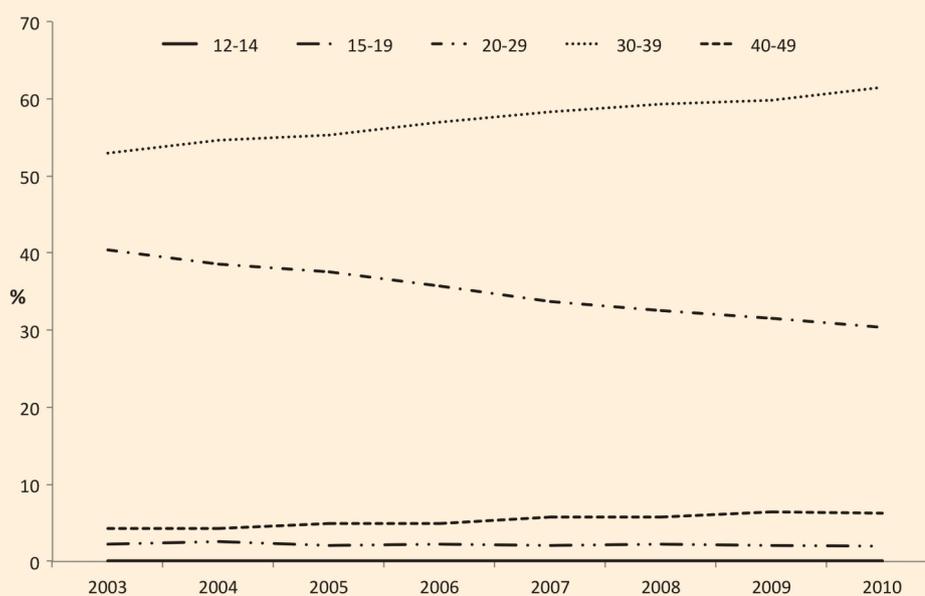


Figura 2.

Percentuale degli eventi parto per fascia di età della madre rilevati attraverso i CEDAP della Regione Puglia dal 2003 al 2010.

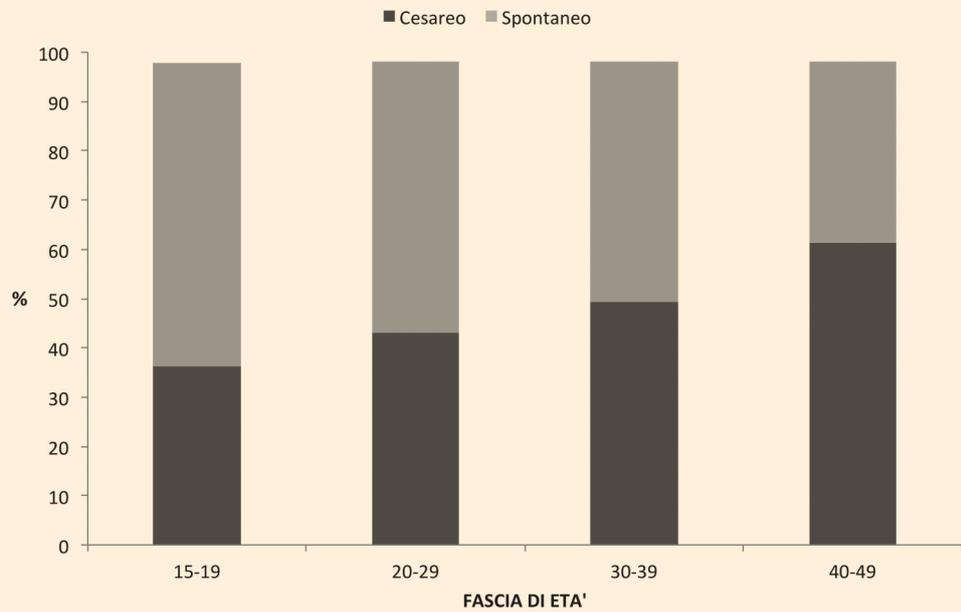


Figura 3.

Percentuale degli eventi parto in relazione alla fascia di età della madre e alla modalità del parto (spontaneo o per taglio cesareo).

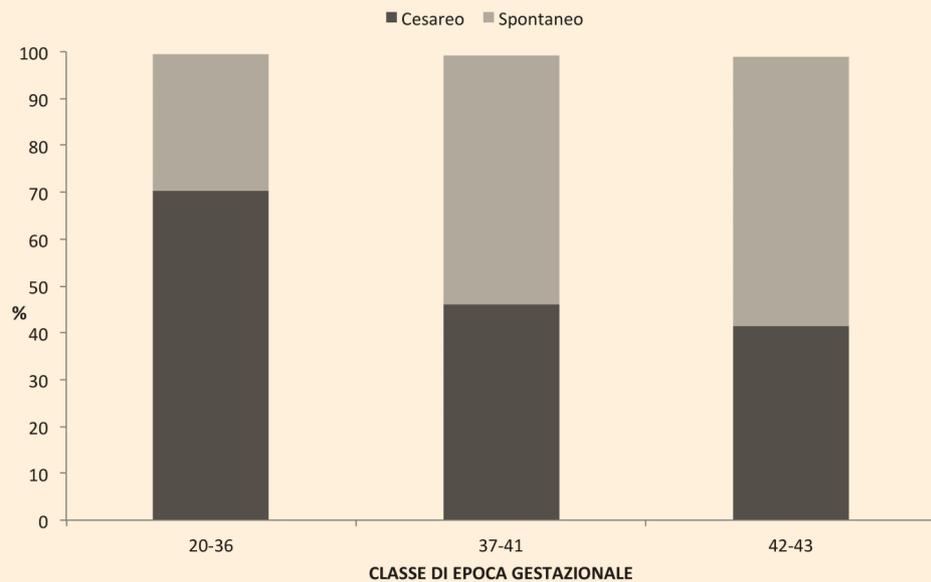


Figura 4.

Percentuale degli eventi parto in relazione alla classe di settimana di gestazione e alla modalità del parto (spontaneo o per taglio cesareo).

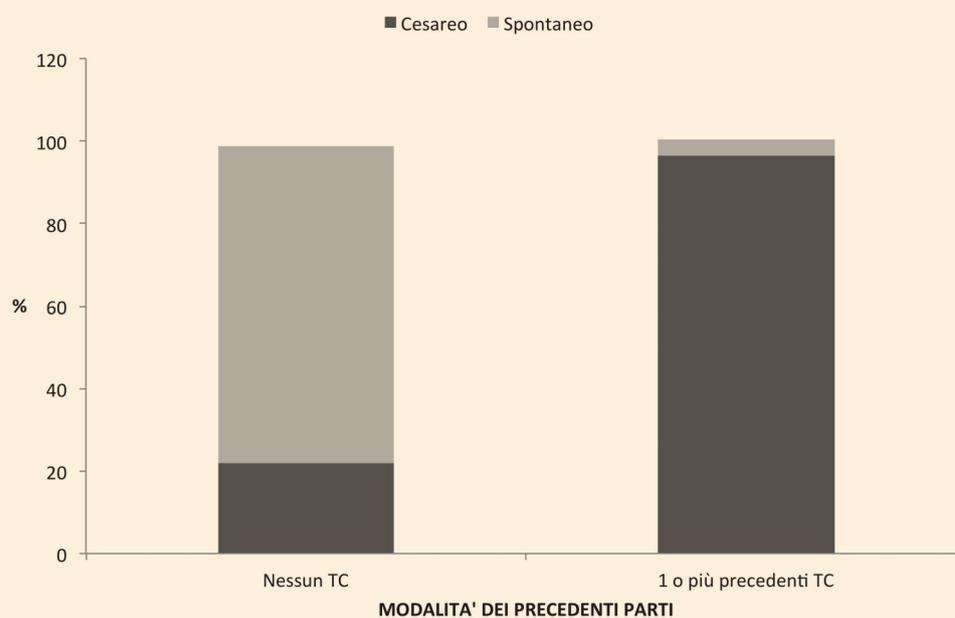


Figura 5.

Percentuale degli eventi parto in relazione ai precedenti parti con taglio cesareo e alla modalità del parto (spontaneo o per taglio cesareo).

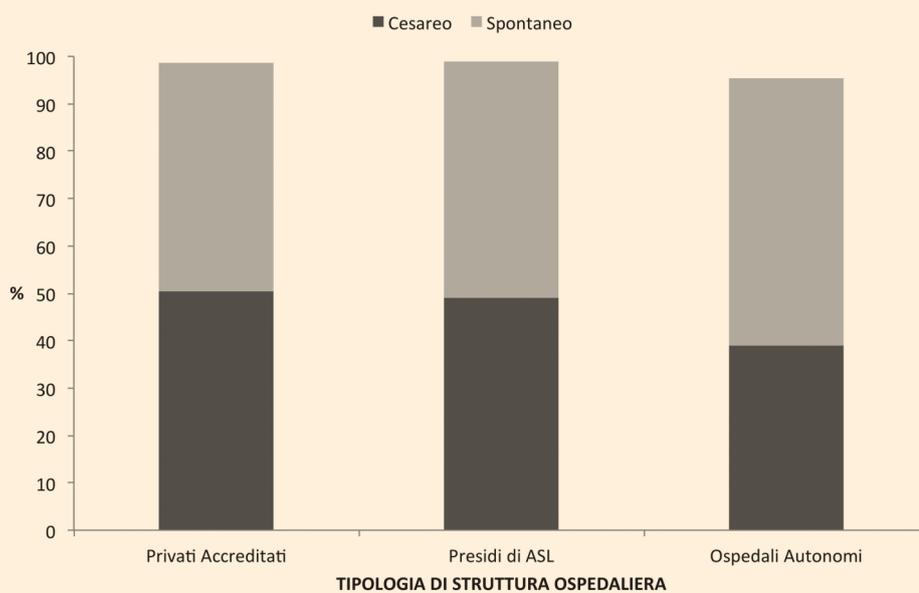


Figura 6.

Percentuale degli eventi parto in relazione alla tipologia della struttura di ricovero in cui è avvenuto l'evento e alla modalità del parto (spontaneo o per taglio cesareo).

con diagnosi complicanti), 373 (Parto Vaginale senza complicanze), 374 (Parto vaginale con sterilizzazione e/o dilatazione e raschiamento), 375 (Parto vaginale con altro intervento eccetto sterilizzazione e/o dilatazione e raschiamento).

Risultati. Globalmente dal 2003 al 2010 nella regione Puglia sono stati compilati 292.256 CEDAP di cui 137.060, pari al 46,9%, relativi a parto con TC e 149700, pari al 51,2% PV, i parti con altre procedure sono stati 1871 (0,6%), mentre per 3625 CEDAP la procedura era errata o non indicata.

Attraverso le SDO sono invece stati individuati 307.156 ricoveri con DRG da 370 a 375, di cui 144.316, pari al 46,9% con DRG 370-371 (relativi a Taglio Cesareo rispettivamente con e senza complicanze). La percentuale di corrispondenza tra SDO e CEDAP, dopo un evidente peggioramento nel 2007, in cui è risultata pari al 90,9%, è poi migliorata fin al 97,3% nel 2010. Gli obiettivi posti dal Ministero della Salute, però, prevedono che la corrispondenza tra le due fonti informative sia superiore al 98%.

L'andamento della percentuale e del numero di TC nel tempo è mostrato in **figura 1**. La percentuale di TC presenta una moderata crescita dal 2003, con un picco nel 2007 e una tendenza alla riduzione dal 2008 in poi. Il numero di TC, invece, sembra ridursi costantemente, parallelamente alla riduzione dei CEDAP trasmessi dalle strutture di ricovero.

La **figura 2** evidenzia come si sia modificata l'età della madre negli anni: nel 2003 la classe di età 20-29 anni rappresentava il 40,3% dei casi, mentre nel 2010 tale quota si è ridotta al 30,3%. Per le classi di età 30-39 e 40-49 anni è stato registrato un aumento dei casi.

La frequenza di ricorso al TC, inoltre, appare più elevata nelle fasce di età più alte: in **figura 3**, infatti, si può notare come tra le più giovani, classe di età 15-19, la quota di parti con TC è risultata del 36,4% e nella classe di 20-29 è stata del 43,1%, mentre nella classe di età 40-49 si supera il 60% dei casi con ricorso al TC.

Una gravidanza che esiti in un parto pretermine è associata ad una maggiore frequenza di TC, come si può osservare dalla **figura 4**: è visibile un trend in diminuzione del TC con l'avanzare delle settimane di gestazione. Aver effettuato precedentemente uno o più parti con TC è un altro fattore che si associa con una elevata frequen-

za di TC: la **figura 5** mostra una evidente disparità della quota di TC (il 96%) in chi ha precedenti TC.

Analizzando gli aspetti relativi all'organizzazione dell'assistenza si rileva come nelle strutture private accreditate la quota di TC (**figura 6**) sia superiore rispetto a quella realizzata negli ospedali autonomi (Aziende Ospedaliere, IRCCS, Enti Ecclesiastici). Il parto con TC è inoltre più frequente nelle ore del mattino, dalle 9 (70% degli eventi) alle 13 (57%), oscilla tra il 40% ed il 47% nelle ore pomeridiane per poi scendere progressivamente fino al 14% degli eventi nelle ore notturne (**figura 7**).

Le variabili che contribuiscono maggiormente a spiegare l'alta percentuale di TC sono la classe di età della madre (più giovani, minor rischio di TC: 20-29 vs 50-65 OR=0.31, CI95% 0.13-0.73; 30-39 vs 50-65 OR=0.31, CI95% 0.13-0.73), l'età gestazionale del parto (età gestazionale <36w vs >42w: OR=2.36, CI95% 2.13-2.63; <36w vs 37-41w: OR=3.26, CI95% 3.14-3.39), la tipologia di struttura in cui si verifica l'evento (privati vs ospedali autonomi: OR=1.19, CI95% 1.17-1.21; privati vs presidi di asl: OR=1.53, CI95% 1.49-1.56), la fascia oraria (mattino vs notte: 4.03, CI95% 3.9-4.2; pomeriggio vs notte: OR=2.3, CI95% 2.3-2.4), l'aver effettuato precedenti TC (più di uno vs nessuno: OR=37.2, CI95% 35.2-39.4).

Conclusioni.

Le variabili che sono emerse come fattori di rischio significativi che possono influenzare la decisione medica per il parto con TC potrebbero essere l'epoca gestazionale in cui avviene il parto, e gli episodi precedenti di parto con taglio cesareo. L'età della madre non è un fattore considerato utile per la decisione di effettuare un TC, salvo che non siano presenti altre condizioni sfavorevoli durante la procedura o al termine della gravidanza, ma dai nostri dati appare che le donne che partoriscono in età superiori ai 30 anni hanno un maggior rischio di effettuare un parto con TC. I dati contenuti nei CEDAP non sono sufficienti a valutare se ci siano patologie della gravidanza o problemi del parto che rappresentano una indicazione al TC per la tutela della salute della madre e del nascituro.

Le altre variabili significative sono invece fortemente legate all'organizzazione: maggiore prevalenza negli istituti privati, dove probabilmente si può effettuare una

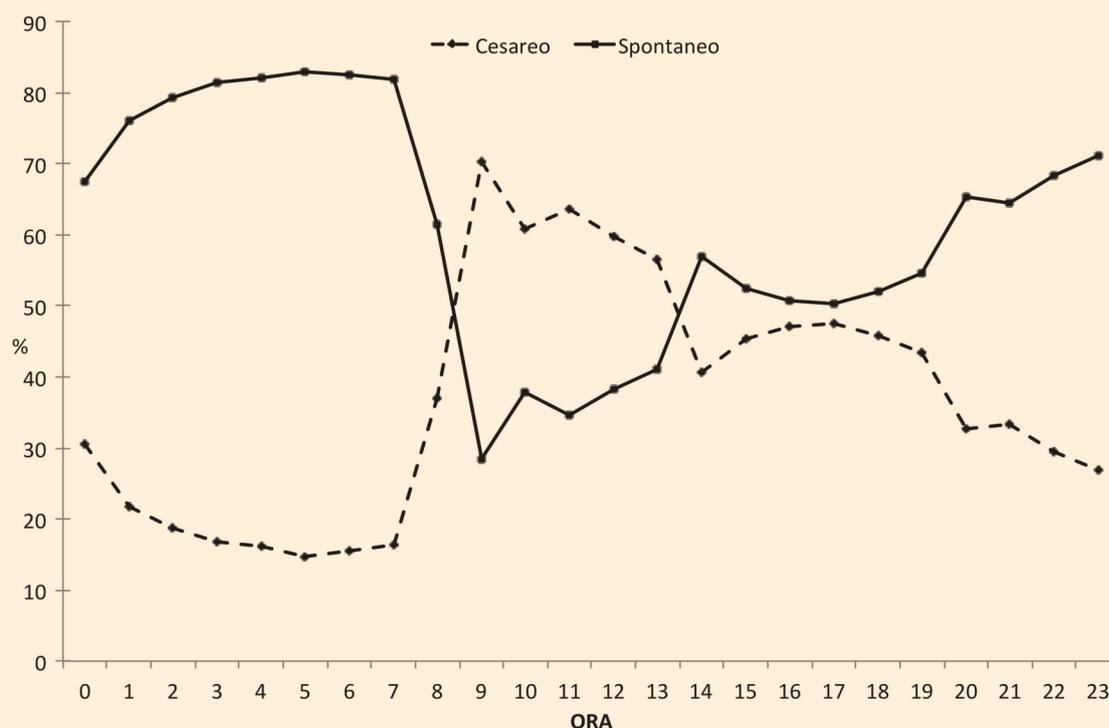


Figura 7.

Andamento temporale della percentuale degli eventi parto, distinti per modalità del parto (Cesareo o Spontaneo), per ogni ora del giorno.

selezione dei casi. L'orario prevalentemente mattutino (8-14) in cui avvengono gli eventi fa sospettare una programmazione di sala operatoria, piuttosto che l'attesa di un travaglio che esiti in un parto secondo tempi e modi non sempre prevedibili.

Le variabili non significative come titolo di studio del padre e della madre, procedure effettuate durante la gravidanza, inducono le seguenti considerazioni:

- 1) l'adattamento a partorire con TC è trasversale e accomuna le donne, indipendentemente dal titolo di studio o da altri fattori familiari;
- 2) la frequenza delle visite, delle ecografie, l'aver fatto amniocentesi o villocentesi, non modifica il rischio di partorire con TC, il che potrebbe significare che la medicalizzazione della gravidanza non è necessariamente associata alla medicalizzazione del parto, inoltre l'eccessiva assistenza medica dedicata al particolare periodo fisiologico della gravidanza non è necessariamente associata a condizioni di salute compromesse della mamma o del nascituro.

I protagonisti dell'evento parto sono sostanzialmente la donna e il ginecologo, questi rappresentano anche i due

principali elementi su cui effettuare interventi di tipo culturale:

- sulle mamme, con un maggior supporto al vissuto della propria gravidanza e del parto stesso, affinché possano superare dubbi e paure legate alle aspettative e alle incognite della propria condizione;
- sui medici, perché sappiano scegliere con metodi più obiettivi le procedure da seguire, evitando di cadere nella medicina difensiva, che porta alla scelta del metodo più conservativo piuttosto che quello più appropriato.

L'implementazione del parto indolore in diverse realtà ha consentito la riduzione del ricorso al parto per TC.

Il miglioramento dei contenuti informativi del CEDAP, inoltre, potrebbe aiutare a rilevare informazioni specifiche, seppure sintetiche, su come si è svolto l'evento parto. Questo obiettivo può essere raggiunto sia con la revisione del flusso informativo, progetto in corso presso il Ministero della Salute ma ancora non completato, sia con una attenta compilazione da parte dei soggetti deputati alla rilevazione dell'evento, medici e ostetrici/che.

Popolazione residente in Puglia al 1° gennaio 2011 per età, sesso e stato civile (dati ISTAT).

Fasce età	Maschi					Femmine					Totale
	Celibi	Coniugati	Divorziati	Vedovi	Totale	Nubili	Coniugate	Divorziate	Vedove	Totale	
1-4	96524	0	0	0	96524	91403	0	0	0	91403	187927
5-9	104026	0	0	0	104026	99170	0	0	0	99170	203196
10-14	109772	0	0	0	109772	103972	0	0	0	103972	213744
15-19	120397	33	0	0	120430	112176	387	1	0	112564	232994
20-24	124900	2229	4	0	127133	112614	8620	24	8	121266	248399
25-29	112023	17486	37	12	129558	87146	40699	184	88	128117	257675
30-34	81522	61153	244	48	142967	53068	89061	865	339	143333	286300
35-39	50618	101897	1001	148	153664	32720	120656	2229	939	156544	310208
40-44	30258	121648	2001	353	154260	22747	131775	3387	2015	159924	314184
45-49	18387	127349	2540	684	148960	18192	132025	3991	3526	157734	306694
50-54	11209	115401	2586	1085	130281	13877	117150	3752	5725	140504	270785
55-59	7564	107426	2144	1717	118851	11012	105028	3187	9041	128268	247119
60-64	5856	111763	1876	3020	122515	10767	102905	2719	15856	132247	254762
65-69	3985	84499	1159	3920	93563	8804	73004	1712	20174	103694	197257
70-74	3307	76343	832	6123	86605	8615	61795	1315	31654	103379	189984
75-79	2307	56388	475	8161	67331	8006	39890	903	40816	89615	156946
80-84	1692	34959	233	9502	46386	6968	20622	590	43910	72090	118476
85-89	798	14777	78	7793	23446	4684	6400	303	32081	43468	66914
90-94	243	3094	32	2816	6185	1644	1003	70	11741	14458	20643
95-99	68	559	6	1036	1669	539	172	14	3853	4578	6247
100 e più	8	47	0	129	184	84	14	1	522	621	805
Totale	885464	1037051	15248	46547	1984310	808208	1051206	25247	222288	2106949	4091259

Al via il Sistema di Sorveglianza PASSI d'Argento

Cari Colleghi,

desideriamo informarvi che il Ministero della Salute e le Regioni, per il tramite del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie e con il supporto tecnico-scientifico del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS, promuovono per il 2012 l'indagine **"PASSI d'Argento - La qualità della vita vista dalle persone con 65 e più anni"**, con la finalità di mettere a disposizione dei decisori informazioni utili per le scelte di politiche socio-sanitarie volte a migliorare la qualità di vita della popolazione ultra64enne.

La nostra Regione ha aderito sia nel 2002 che nel 2009 alla sperimentazione di un modello di indagine per mettere in pratica un sistema di sorveglianza sulla popolazione anziana, e oggi la realizzazione di **PASSI d'Argento** rappresenta uno dei Progetti del Piano Regionale della Prevenzione 2010-2012, approvato con DGR 2994 del 28 dicembre 2010 e affidato per il coordinamento e la realizzazione all'Osservatorio Epidemiologico Regionale.

Sulla scorta dei risultati del progetto pilota svolto nel 2009, il cui report è disponibile al link http://www.oerpuglia.org/RivisteOer_speciali.asp, e con l'avvio di questa seconda iniziativa, ci prefiggiamo lo scopo di descrivere e seguire dinamicamente nel tempo la popolazione di anziani-risorsa, anziani a rischio di fragilità, anziani fragili e anziani disabili e non autosufficienti.

I principali argomenti oggetto delle indagini sono: stili di vita e attività sociali, isolamento sociale, cadute, autonomia funzionale; saranno inoltre raccolte informazioni sulla percezione dello stato di salute e sulla conoscenza dell'offerta di servizi e programmi dedicati agli anziani. Il profilo della popolazione oggetto della sorveglianza è centrato sui tre pilastri per l'invecchiamento attivo, individuati dalla strategia "Active Ageing" dell'OMS: partecipazione, salute e sicurezza.

Attraverso **PASSI d'Argento** sarà possibile raccogliere nel nostro territorio importanti informazioni sullo stato di salute e sui bisogni di assistenza sanitaria e sociale della popolazione anziana.

Le tematiche indagate sono oggetto di interesse di diversi operatori e servizi che si occupano di assistenza socio-sanitaria agli anziani. Per questo motivo riteniamo che **PASSI d'Argento** rappresenti una risorsa comune per la programmazione e la messa in atto di interventi integrati miranti alla prevenzione di alcune patologie e al miglioramento dell'offerta di servizi socio-sanitari per le persone con 65 anni e più.



L'indagine utilizzerà un questionario standardizzato proposto ad un campione rappresentativo della popolazione regionale nella fascia d'età 65 anni e oltre, contattato mediante intervista telefonica o faccia a faccia. Le interviste saranno effettuate da personale delle ASL specificamente formato allo scopo, in modo continuativo e per 5 mesi a partire dal mese di marzo 2012.

Per ulteriori informazioni su **PASSI d'Argento** è possibile visitare il sito <http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/> o contattare i coordinatori dell'indagine a livello regionale:

Dott.ssa Maria Teresa Balducci mt.balducci@oerpuglia.org

Dott.ssa Marilena Monica Vece marilenamonicavece@gmail.com

Tel. 080/5478481 • Fax 080/5478472

I Referenti Regionali **PASSI d'Argento**

Dott. Fulvio Longo

Prof. Rosa Prato

Referenti dell'indagine a livello aziendale

ASL Bari: Dott.ssa Angela Di Tolve

ASL BT: Dott. Vincenzo Coviello

ASL Brindisi: Dott. Pasquale Pedote

ASL Foggia: Dott.ssa Giuseppina Moffa / Dott.ssa Maria Nesta

ASL Lecce: Dott.ssa Giuseppina Turco

ASL Taranto: Dott.ssa Grazia Maria Sponselli

CLIO[®]EDU è una piattaforma di e-Learning ottimizzata per la gestione di progetti ECM. Evoluzione di uno dei più collaudati sistemi per la formazione in ambito accademico, è stata sviluppata con l'obiettivo di combinare la massima semplicità di utilizzo alle migliori tecnologie disponibili, tenendo conto di tutte le direttive, decreti e linee guida emanate dal Ministero della Salute e dalla Commissione ECM.

CLIO[®]EDU è una piattaforma completamente modulare e scalabile che permette di ottenere crediti ECM collegandosi comodamente da casa o dal proprio studio medico.

CLIO[®]EDU sottoscrive convenzioni con enti, associazioni, e fornitori di prestazioni sanitarie (ASL, AO, aziende farmaceutiche, sindacati di categoria, ordini professionali) per consentire l'acquisto di utenze multiple dei propri corsi a condizioni economiche vantaggiose.

Corsi E.C.M. (Educazione Continua in Medicina)

ECDL HEALTH. CERTIFICAZIONE INFORMATICA EUROPEA PER TUTTI GLI OPERATORI SANITARI

Durata: 14 ore / 21 crediti. Modalità FAD
Responsabile scientifico: Ing. Gabriele Conte. Direzione scientifica CLIO S.p.A.
Autori: Dott. Francesco Coppola e Avv. Alessandro Rizzo



Associazione Italiana per l'Informatica
ed il Calcolo Automatico

Clio è Test Center ECDL Health accreditato AICA

DESTINATARI: I corsi sono rivolti a tutte le professioni sanitarie, ed in particolare a medici di base, farmacisti, tecnici sanitari e medici dirigenti sanitari.

RISK MANAGEMENT NELLA SANITÀ

Durata: 6 ore / 9 crediti. Modalità FAD
Docenti: Proff. Donato A. Limone, Giovanni Favero, Maurizio Sala, Giuseppe Saladini

COMUNICAZIONE EFFICACE IN AMBITO SANITARIO E PREVENZIONE

Durata: 12 ore / 18 crediti. Modalità FAD
Docente: Prof. Vincenzo Mastronardi

CLIO S.p.A.

Provider accreditato dalla Commissione Nazionale ECM/Agc.n.a.s. (cod. 975)
a fornire programmi di formazione continua per tutti i profili professionali.

Per informazioni:

✉ info@clio.it

☎ **0832.344041**

CLIO[®]EDU

www.clioedu.it