

di tutti gli emoderivati immessi in commercio, secondo la procedura di "batch release" europeo. Al 31 dicembre 1997 sono stati controllati n. 136 lotti di albumina, n. 88 lotti di fattore VIII, n. 2 lotti di colla di fibrina, n. 14 lotti di fattore IX.

*Programma di valutazione esterna di qualità.* - Per quanto riguarda i servizi trasfusionali è proseguito il programma nazionale di valutazione esterna di qualità dei saggi di screening per anticorpi anti-HIV e i per marcatori epatitici (anticorpi anti-HCV e HBsAg). Al programma, la cui adesione è volontaria e gratuita, partecipano attualmente 340 strutture trasfusionali (ST) distribuite su tutto il territorio nazionale, pari

alla quasi totalità delle strutture operanti in Italia. In mancanza di possibilità di eseguire ispezioni presso le ST, non previste dall'attuale normativa, il programma ha rappresentato l'unico mezzo a disposizione dell'Autorità nazionale per conoscere e mantenere sotto controllo la qualità dei servizi prestati dalle singole ST e in particolare le qualità del sangue/plasma trasfusi. Inoltre, il programma ha consentito di dare valutazioni sulla "performance" sul campo dei kit diagnostici utilizzati; in particolare, per alcuni kit è stata messa in evidenza la possibilità di una variabilità tra lotti tale da incidere sulle loro caratteristiche di sensibilità e specificità e da giustificare l'introduzione del controllo lotto per lotto.

### 2.2.2 Recepimento delle direttive UE per i farmaci

Esperti dell'Istituto hanno partecipato a numerose riunioni presso vari organismi europei, come viene di seguito riassunto:

- Gruppo esperti biotecnologie (CPMP/BWP). EMEA, Londra;
- Gruppo esperti sangue ed emoderivati. EMEA, Londra;
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). EMEA, Londra;
- OMCL Network - *Batch release*. EDQM, Strasburgo;
- Gruppo esperti metodiche di amplificazione genica. Farmacopea europea, Strasburgo;
- Gruppo esperti allergeni. Farmacopea europea, Strasburgo;
- Gruppo di lavoro sulla standardizzazione di metodiche di amplificazione genica (SOGAT). NIBSC, Londra;
- Gruppo esperti diagnostici *in vitro*. UE, Bruxelles.

In relazione alle attività del Gruppo biotecnologie, esperti dell'Istituto hanno partecipato alla stesura e/o alla revisione delle linee guida europee relative alla validazione delle procedure di rimozione/inattivazione virale, alla terapia genica, alla qualità dei substrati cellulari da utilizzare nella produzione di farmaci biologici, alla qualità degli emoderivati e alla qualità degli estratti allergenici per diagnosi e terapia. Hanno inoltre contribuito fattivamente alla stesura di documenti del CPMP/BWP sulla sicurezza degli emoderivati, in particolare quelli relativi all'introduzione della ricerca di HCV RNA nei "pool" di plasma destinati al frazionamento.

Infine, esperti dell'Istituto hanno partecipato alla preparazione della monografia di Farmacopea europea relativa alle metodiche di amplificazione genica.

Per quanto riguarda il controllo degli emoderivati, occorre sottolineare che, fino ad agosto 1996, solo le immunoglobuline antitetaniche venivano sottoposte a controllo di Stato in quanto assimilate ai sieri animali antitetanici e pertanto soggette alla normativa per essi vigente.

L'entrata in vigore dei DM del 22 aprile 1996, pubblicati sulla *Gazzetta ufficiale* del 26 agosto 1997, ha modificato questa situazione rendendo obbligatorio il controllo lotto per lotto (*batch release*) per tutti gli emoderivati, ai sensi della direttiva 89/381/EC. Tale controllo viene eseguito in accordo con le linee guida europee III/3008/93, III/3009/93 e III/3010/93 relative ad albumina, fattori della coagulazione e immunoglobuline.

La procedura di *batch release* prevede anche l'esame dei "pool" di plasma per i marcatori virologici (HBsAg, anticorpi anti-HIV 1/2 e anti-HCV). Tale compito è stato assegnato al Laboratorio di Immunologia dell'Istituto anche per i plasma "pool" utilizzati nella produzione degli altri emoderivati (albumine e fattori della coagulazione).

L'attività svolta si può quindi suddividere in due periodi:

- Gennaio 1995 - agosto 1996: sono stati controllati 80 lotti di immunoglobuline antitetaniche.

- Settembre 1996 - novembre 1997: sono stati sottoposti a *batch release* 113 lotti di immunoglobuline di varia specificità. Sono, inoltre, stati controllati per i marcatori virologici 1040 "pool" di plasma. Di questi, oltre un centinaio, utilizzati per la produzione di immunoglobuline intramuscolari non sottoposte a specifiche fasi di inattivazione virale, sono stati sottoposti a ricerca di HCV RNA mediante PCR.

L'attività di controllo è stata indirizzata soprattutto verso la sicurezza degli emoderivati, affrontandola con approcci innovativi, anche alla luce delle decisioni del CPMP. Esempio pratico è l'applicazione della PCR alla ricerca di acidi nucleici virali nei "pool" di plasma. Tale applicazione ha richiesto una fase di standardizzazione che si è sviluppata anche mediante la partecipazione a studi collaborativi internazionali coordinati, sotto l'egida dell'OMS, da istituti scientifici quali il National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) di Londra.

L'esame della documentazione relativa alle specialità medicinali di alta tecnologia o biotecnologia, di fatto iniziato nel 1987, ha costituito un impegno notevole che ha valutato, in parte autonomamente e in parte a livello di coordinamento, nell'ambito della procedura europea centralizzata istituita dal Consiglio europeo con il regolamento 2309/93 del 22 luglio 1993, 151 specialità medicinali, di cui alcune ad attività immunologica, quali anticorpi monoclonali e citochine e altre che, pur non avendo una specifica attività immunologica, presentavano problemi legati all'eventuale immunogenicità nell'uomo.

### **2.2.3 Certificazione UE per i dispositivi medici**

Il mercato dei dispositivi medici rappresenta un settore molto importante, basti pensare che il consumo di questi prodotti è stato nel 1990 di 46,5 miliardi di ECU, di cui 20,7 miliardi per gli USA e 13,5 miliardi per l'UE (fonte: Health Industry Manufacturers Association, HIMA; 1 ECU = 1,2 USD) con un tasso di crescita stimato intorno al 9,5% annuo. Questi dispositivi (già regolamentati in Italia come presidi medico-chirurgici) fanno parte di prodotti per i quali l'Unione europea ha contemplato il mercato unico al fine di assicurarne la libera circolazione all'interno degli stati membri. Trattandosi, tuttavia, di prodotti che riguardano strettamente la salute del cittadino, si è resa necessaria l'emissione di direttive specifiche. Tali direttive prevedono che per tutti i dispositivi medici vengano seguite procedure di certificazione per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Le certificazioni devono essere rilasciate da organismi notificati, dai singoli stati membri, alla Commissione della UE. Tali organismi devono avere particolari competenze nei settori specifici e strutture adeguate al compito da svolgere.

Entro il giugno 1998 dovranno essere sottoposti alla procedura di certificazione tutti i dispositivi medici, cioè sia quelli già in commercio e che pertanto hanno già avuto l'autorizzazione a livello nazionale come presidi medico-chirurgici, sia quelli che fino ad ora non erano stati assimilati alle categorie previste dal DPR n. 128 del 13 marzo 1986, sia naturalmente quelli che vengono proposti come nuovi sul mercato. Si prevede che il numero di tali articoli si aggiri su centinaia di migliaia di prodotti.

L'Istituto Superiore di Sanità si è dimostrato interessato alla certificazione di quei

dispositivi critici, cioè dal cui buon funzionamento dipende la vita del paziente, per i quali non esistono standard di riferimento né specifiche competenze in Italia. Pertanto l'Istituto è già stato designato con DM 8 luglio 1993 quale "organismo certificatore" dei dispositivi medici impiantabili attivi che rientrano nel campo di applicazione della direttiva CEE 90/385 e successivamente per tutti gli altri dispositivi medici regolamentati dalla direttiva CEE 93/42. L'Istituto dovrà continuare a svolgere nell'ambito di tale direttiva attività di certificazione di rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali, attività che ha implicato sia una valutazione effettuata sui prodotti mediante prove e analisi della documentazione tecnica associata, sia una valutazione dei sistemi di assicurazione della qualità del produttore mediante ispezioni e controlli periodici tendenti ad assicurare il mantenimento del sistema di qualità nel tempo. Sempre in questo ambito l'Istituto ha partecipato all'attività dei gruppi di lavoro istituiti dalla Commissione della UE per omogeneizzare l'interpretazione e l'applicazione della direttiva, dei gruppi di lavoro degli organismi notificati al fine di omogeneizzare le procedure di certificazione dei prodotti e dei gruppi di lavoro per la stesura di norme armonizzate.

In sintesi l'attività di certificazione UE ha condotto nel triennio alle certificazioni riportate in Tabella 10.

E' importante sottolineare che tutta l'attività di certificazione svolta dall'Istituto si riferisce essenzialmente ai dispositivi ad alto rischio per i quali non ci sono standard armonizzati e in alcuni casi neppure standard di riferimento. Questo ha comportato lo sviluppo di linee di ricerca nei settori specifici per la comprensione dei livelli di rischio associati con i dispositivi

**Tabella 10.** - Attività di certificazione UE nel triennio 1995-1997

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Certificati del tipo</b>                                       | <b>N.</b> |
| Direttiva 90/385                                                  | 77        |
| Direttiva 93/42                                                   | 12        |
| <b>Verifica</b>                                                   |           |
| Direttiva 90/385                                                  | 2         |
| <b>Certificati Sistema di qualità</b>                             |           |
| Direttiva 90/385                                                  | 123       |
| Direttiva 93/42                                                   | 75        |
| <b>Accreditamenti altri organismi notificati</b>                  | 7         |
| <b>Partecipazione riunioni<br/>organismi notificati presso UE</b> | 8         |

stessi, e ha formato specifiche competenze ai fini di una corretta certificazione e quindi alla rispondenza dei singoli prodotti ai requisiti essenziali.

Un altro aspetto, sempre di carattere generale legato alla certificazione, è la messa a punto di strutture adeguate a tale attività, che richiede laboratori rispondenti alle norme EN 45000, apparecchiature dedicate e personale addestrato. L'Istituto si è attivato in tal senso realizzando un laboratorio di prove presso il Laboratorio di Ingegneria biomedica, ma molto deve ancora essere fatto per l'applicazione completa della EN 45000.

Un altro compito affidato all'Istituto con DM 15 marzo 1994 è stato quello di svolgere attività di accreditamento, nell'ambito dell'apposita commissione istituita presso l'ISS, degli organismi di certificazione da designare ai fini dell'applicazione delle direttive menzionate. In tale settore sono stati accreditati 7 enti.

Riguardo ai dispositivi medici diversi dagli impiantabili attivi, già disciplinati dalla direttiva 90/385, l'Istituto Superiore di Sanità risulta ente notificato della direttiva 93/42/CEE, recepita nel diritto nazionale

con il DLvo n. 46 del 24 febbraio 1997, fin dal marzo 1995 e da quella data, prima ancora quindi dell'atto di recepimento della normativa, ha iniziato attività di certificazione.

L'attività relativa alla certificazione CE per i dispositivi medici non impiantabili riguarda in particolare i Laboratori di Ingegneria biomedica e di Tossicologia applicata, oltre ad altri settori dell'Istituto.

L'attività relativa alla marcatura CE è articolata nel modo seguente (gli allegati cui si fa riferimento sono quelli previsti dalla direttiva 93/42/CEE):

- Verifica dei sistemi completi di garanzia di qualità (Allegato II), dei sistemi di garanzia di qualità della produzione (Allegato V) e dei sistemi di garanzia di qualità del prodotto (Allegato VI): l'ente notificato esamina i "technical file" dei prodotti e la documentazione del sistema di qualità. Successivamente viene svolta una verifica ispettiva presso l'azienda che richiede l'approvazione del sistema di qualità. L'ente notificato comunica all'azienda, mediante l'invio di un verbale di ispezione, le risultanze della verifica ispettiva effettuata. Nel caso in cui l'ente notificato avesse rilevato, nel

corso della verifica, non conformità di prodotto, processo o sistema, l'azienda è tenuta a fornire adeguata documentazione comprovante sia l'attuazione delle azioni correttive intraprese che la verifica dell'efficacia di tali azioni. L'ente notificato procede, quindi, all'emissione della certificazione CE per la quale è stata effettuata la domanda, nel caso in cui la documentazione pervenuta soddisfi le richieste contenute nel verbale d'ispezione.

- Certificazione CE di tipo (Allegato III): l'ente notificato esamina i "technical file" di prodotto e, se del caso, si riserva di eseguire prove di laboratorio su esemplari rappresentativi del dispositivo per il quale si richiede la marcatura CE.

- Verifica CE (Allegato IV): l'ente notificato sottopone a prove di laboratorio una campionatura del dispositivo oggetto di richiesta di marcatura CE. L'ente notificato verifica inoltre, nell'ambito di questa procedura, che la campionatura appartenga allo stesso lotto di produzione per cui è stata richiesta la verifica CE, e che il campionamento sia stato effettuato, su base statistica, conformemente alle norme armonizzate relative ai piani di campionamento.

Nell'ultimo triennio sono state valutate ed espletate 84 richieste di certificazione, ma si prevede che, in vista della data di piena attuazione della direttiva 93/42/CEE (13 giugno 1998) il numero di articoli che devono essere sottoposti alla procedura di certificazione per l'immissione in commercio si aggiri su centinaia di migliaia di prodotti. La rilevanza di tale dato è dovuto al fatto che le procedure di certificazione riguarderanno sia alcuni prodotti che in Italia erano già soggetti a disciplina autoriz-

zativa, quali presidi medico-chirurgici, secondo il DPR n. 128 del 13 marzo 1986 (e che cesseranno di esistere come tali a partire dal luglio 1998), sia tutti quegli articoli che non sono stati regolamentati da specifici decreti, e per i quali non sono stati previsti specifici protocolli di prova, e che pertanto risultano di libera vendita fino al giugno 1998.

L'unità operativa del Laboratorio di Tossicologia applicata, nell'ambito dell'attività di marcatura CE dei dispositivi medici, si è anche impegnata nell'organizzazione di corsi di formazione/informazione e si prevede che, in tempi brevi, venga impegnata anche nell'attività di supporto al Ministero della Sanità, autorità competente ai sensi del DLvo n. 46/1997, per la vigilanza sul marchio.

Parallelamente all'attività relativa alla marcatura CE di dispositivi medici, lo stesso laboratorio, per la specifica competenza relativa alla disciplina autorizzativa dei presidi medico-chirurgici, ha continuato la sua attività di formulazione di pareri relativi a domande di registrazione e ad estensioni di registrazioni. Sono infatti pervenute al laboratorio ed è stato dato corso a 10 nuove registrazioni e a 55 estensioni o pareri relativi a registrazioni già ottenute.

Il Laboratorio di Tossicologia applicata è, inoltre, impegnato nella formulazione di pareri e nell'espletamento di controlli analitici relativi al prelevamento di campioni di dispositivi medici da parte del Comando Carabinieri Sanità, nell'ambito delle attività di sorveglianza dell'autorità sanitaria competente. Sono infatti pervenute al laboratorio ed è stato dato corso a 68 richieste di parere.

#### 2.2.4 Controllo dei contaminanti chimici

*Laboratorio comunitario di riferimento per i residui nelle carni, nei mangimi e nell'ambiente.* - I compiti affidati all'Istituto a seguito della designazione quale laboratorio comunitario di riferimento (CRL) per alcune categorie di residui (elementi, composti organoclorurati, carbammati, piretroidi e organofosfati) hanno portato nel triennio in oggetto ad una intensificazione delle attività prescritte. La base normativa, alla quale vanno ricondotti tali compiti, consiste di alcuni provvedimenti principali, tra cui vanno menzionati le direttive 96/22/CEE e 96/23/CEE, la decisione della Commissione 96/518/CEE, le decisioni del Consiglio 93/256/CEE e 93/257/CEE. In coerenza con ciò, il CRL ha coordinato l'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio (BPL) e l'adozione di schemi di controllo di qualità (CQ) ed assicurazione di qualità (AQ) nell'ambito dei laboratori nazionali di riferimento (LNR), ha fornito agli LNR procedure analitiche convalidate e, in generale, un adeguato supporto tecnico, ha organizzato circuiti interlaboratoriali di valutazione delle prestazioni degli LNR, e ha collaborato strettamente con il programma comunitario "Standards, measurement and testing" (SMT) per aumentare, dovunque possibile, l'armonizzazione delle strategie sperimentali e la standardizzazione delle procedure per la quantificazione dei residui in piena conformità alle funzioni rispettive. In maggiore dettaglio, è stata condotta l'organizzazione di saggi collegiali per valutare le prestazioni degli LNR. Ad oggi, cinque esercizi sono già completati, il sesto è stato concluso, ma non ancora esaminato in una riunione *ad hoc*, come fatto per gli altri. Sia nel caso degli elementi in traccia che delle sostanze organiche lo sche-

ma adottato ha previsto l'aumento graduale delle difficoltà, passando dalla soluzione dei soli determinandi d'interesse a campioni che simulano la composizione della matrice dei materiali in esame dopo il consueto trattamento di mineralizzazione o di estrazione, per terminare con l'analisi di campioni reali. Attraverso questo processo si è resa possibile l'identificazione degli scostamenti più rilevanti da criteri di assicurazione di qualità e, in generale, dalla buona pratica di laboratorio e ciò, a sua volta, ha portato all'adozione di opportune misure correttive. Un aspetto non irrilevante in questo contesto è stato dato dalla conduzione di ispezioni presso gli LNR per accertare il grado di trasferimento dei criteri di CQ e AQ nelle attività quotidiane. Sono stati peraltro preparati e aggiornati i manuali contenenti i metodi analitici in uso presso ciascun LNR. Ulteriori manuali sono stati compilati per fornire agli LNR informazioni aggiornate e selezionate circa le metodiche più recenti in merito alla determinazione degli analiti summenzionati. A tale scopo, i dati d'interesse per gli LNR sono stati desunti dai servizi di documentazione disponibili, con particolare attenzione agli aspetti innovativi introdotti dalle procedure descritte, all'accuratezza e alla precisione raggiungibili e alle possibilità di standardizzazione. Infine, sono stati affrontati il miglioramento dei metodi esistenti e lo sviluppo di nuove procedure per il superamento delle attuali limitazioni nell'analisi dei residui, con particolare riguardo ai problemi di speciazione chimica e alla preparazione e certificazione di materiali di riferimento ideati per le specifiche necessità degli LNR.

*Contaminanti chimici in substrati diversi.* - Sono stati affrontati vari temi quali

quelli relativi, ad esempio, all'acquisizione di valori di riferimento per numerosi elementi in matrici biologiche di vario tipo, alla predisposizione di circuiti di controllo di qualità per la validazione dei dati analitici, alla certificazione di nuovi materiali di riferimento multielementari, alla speciazione di alcuni elementi per accertare quali forme chimiche presentino maggiore biodisponibilità ai fini di un'adeguata azione terapeutica, preventiva o diagnostica, e allo sviluppo di sistemi operativi atti a raggiungere tali obiettivi anche sotto il profilo analitico-strumentale. Sulla base di tali ricerche è stato quindi possibile individuare quali settori di indagine richiedessero ulteriori approfondimenti e quali nuovi temi dovessero invece essere avviati a seguito dell'evoluzione delle conoscenze nel campo delle interazioni tra elementi chimici, organismi viventi e ambiente. I nuovi obiettivi sono stati formulati in un progetto di recente approvazione, la cui realizzazione è stata peraltro già avviata nel triennio considerato.

Le maggiori problematiche affrontate sono riconducibili a:

a) riorientamento delle attività relative alla valutazione della farmacocinetica e dell'efficacia di farmaci antitumorali contenenti platino o altri principi attivi (melphalan, tamoxifen) in collaborazione con diversi istituti esterni; al momento è stato possibile formulare un modello di interazione del tamoxifen con il DNA e valutare la risposta chimica di pazienti sottoposti a terapia combinata di cisplatino e mitomicine;

b) accertamento dei livelli di platino, rodio e palladio in soggetti urbani a seguito del rilascio di tali metalli dalle marmitte catalitiche per autotrazione; a questo proposito sono stati raccolti oltre 350 campioni

di urine di giovani sotto i quattordici anni, in parte già analizzati;

c) impiego dei capelli quale indicatore biologico di stati patologici; sono state raggiunte conclusioni probanti circa l'utilizzazione di tale mezzo diagnostico per evidenziare l'accumulo di metalli potenzialmente tossici negli addetti al settore orafa e difficoltà di adattamento a situazioni lavorative estreme;

d) sviluppo di metodologie analitiche in spettroscopia di emissione atomica con sorgenti a bassa pressione per la quantizzazione di metalli preziosi in leghe orafe;

e) miglioramento dei sistemi combinati spettrometria-cromatografia per la speciazione di elementi chimici;

f) preparazione e certificazione di nuovi materiali di riferimento multielementari in matrici ambientali antartiche, di cui uno già completato (sedimenti marini) ed uno in corso (krill);

g) contributo continuativo a programmi di assicurazione di qualità e di certificazione di materiali di riferimento intrapresi dalla Commissione europea.

E' stata prestata consulenza a strutture dell'SSN relativamente ad aspetti analitici e tossicologici degli elementi in tracce, con particolare riferimento all'uomo e all'ambiente. In tale ambito è stato fornito un continuo supporto a strutture ospedaliere, effettuando anche determinazioni di elementi in matrici biologiche, particolarmente alluminio in 54 biopsie ossee e 211 sieri di pazienti dializzati.

Nell'ambito di un piano di monitoraggio sulla contaminazione da mercurio nei prodotti ittici (Ministero della Sanità, Direzione generale dei servizi veterinari), è stato organizzato ed espletato un programma di controllo di qualità al quale hanno aderito numerose strutture dell'SSN (n. 75) prepo-

ste al controllo degli alimenti. I risultati ottenuti sono stati presentati e discussi in occasione di un apposito convegno.

E' stata seguita la problematica relativa alla presenza di piombo in carte e cartoni destinati al contatto con alimenti, sia attraverso l'esecuzione di analisi di revisione (96 campioni indipendenti nel 1995, 48 nel 1996 e 4 nel 1997), sia attraverso la verifica e l'affinamento di metodiche strumentali, sia con la partecipazione alla Giornata di studio sugli "Aspetti analitici ed interpretativi della normativa" (dicembre 1995). In tale contesto è stato attivato un circuito nazionale di controllo di qualità sulla determinazione del piombo in carte e cartoni, al quale hanno partecipato 72 laboratori dell'SSN. I risultati dello studio sono stati presentati nel corso di un convegno *ad hoc* organizzato presso l'ISS nel novembre 1997.

Su richiesta dell'amministrazione sanitaria e/o della magistratura, sono stati esaminati vari prodotti riferibili alla medicina ayurvedica (medicina indiana) ed espressi pareri in relazione alle loro compatibilità nei confronti della salute pubblica. Su 12 campioni di tali preparati sono state effettuate verifiche analitiche relative al contenuto di elementi di interesse tossicologico ed espresso valutazioni concernenti le dosi assumibili, sulla base delle posologie consigliate e le dosi massime giornaliere ammissibili, qualora esistenti, indicate da organismi internazionali, primariamente l'OMS.

In relazione alla potenziale tossicità dell'alluminio al di fuori dell'ambito dialitico, è stata verificata la presenza dell'elemento in campioni di succhi di frutta, anche in funzione del tipo di contenitore utilizzato per la conservazione. E' anche stata valutata la cessione di alluminio da parte di caffettiere costruite con il metallo. E' in corso di valutazione la cessione da prodotti alimen-

tari conservati in film sottile di alluminio, quali cioccolatini e formaggini per l'infanzia.

Nell'ambito del "Progetto nazionale delle ricerche in Antartide", si è proceduto alla determinazione e alla valutazione tossicologica della presenza di metalli pesanti nei sedimenti antartici.

Sono stati espletati i compiti derivanti dal coinvolgimento del Laboratorio di Tossicologia applicata in diversi programmi nazionali e internazionali, il coordinamento delle iniziative di studio in Antartide, la partecipazione a commissioni per la buona pratica di laboratorio e il controllo e l'assicurazione di qualità, l'organizzazione di alcuni convegni scientifici, la conduzione di ispezioni relativamente all'adozione dei principi di buona pratica di laboratorio e la preparazione di materiali di riferimento.

C'è stato inoltre un contributo attivo al progetto nazionale "Valutazione del rischio associato alla contaminazione chimica di prodotti ittici commerciali in Adriatico" per la valutazione della presenza di cadmio, cromo, piombo e vanadio in 13 specie ittiche.

*Prevenzione da rischi da sostanze chimiche.* - In relazione alle attività concernenti le sostanze chimiche, si evidenzia quanto segue.

Per le sostanze chimiche nuove l'unità di notifica ha continuato a svolgere la propria attività di valutazione dei dati chimico-fisici, tossicologici ed ecotossicologici degli atti di notifica, in applicazione della direttiva 92/32/CEE, recentemente recepita con il DLvo n. 52 del 3 febbraio 1997. La normativa prevede una procedura armonizzata di scambio di informazioni sulle sostanze immesse per la prima volta sul mercato comunitario, nonché la necessità di effet-

tuare una valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente per quelle sostanze che si rivelino particolarmente pericolose in determinati scenari di esposizione. Il suddetto decreto prevede, inoltre, la formalizzazione dell'unità di notifica quale struttura operante presso l'Istituto, con il supporto di un Gruppo di esperti specializzati nelle varie discipline afferenti ai meccanismi di valutazione delle sostanze chimiche. Con decreto del Direttore dell'Istituto si provvederà quanto prima a tale riorganizzazione interna dell'attività.

Nel settore delle sostanze chimiche esistenti è proseguita l'attività dell'Inventario nazionale delle sostanze chimiche, in applicazione dell'art. 9 della Legge 833/1978 ed anche del DPR 754/1994 riguardante il regolamento dell'Istituto. E' in fase di attuazione un progetto per l'inserimento in Internet dei dati dell'Inventario nazionale, che resteranno comunque riservati agli utenti istituzionali del Servizio sanitario nazionale.

E' proseguita anche l'attività di gestione del regolamento 93/793/CEE, riguardante la valutazione e il controllo dei rischi per l'uomo e per l'ambiente presentati dalle sostanze chimiche esistenti.

In tale ambito all'Italia sono state finora affidate tre sostanze prioritarie per le quali agire da "rapporteur" a livello comunitario: alchil (C10-13) benzene lineare; sodio ipoclorito; cloro. Per la prima delle suddette sostanze la valutazione del rischio è conclusa, mentre per le altre due si è ancora nella fase di elaborazione.

Parallelamente è stato anche seguito lo sviluppo del programma di attività OCSE sulle sostanze ad alto volume di produzione, nell'ambito del quale l'Italia agisce da "rapporteur" per 8 sostanze chimiche.

Molto attiva è stata anche la partecipazione ai Gruppi di lavoro per la classifica-

zione di pericolo delle sostanze chimiche nuove ed esistenti, in applicazione dei criteri di cui alla direttiva 93/21 della Commissione.

Per quanto riguarda i preparati pericolosi l'Istituto partecipa attivamente ai lavori comunitari per la revisione sostanziale della direttiva 88/379 (attualmente la discussione è a livello di Consiglio). Rilevante è stata anche l'attività sperimentale svolta soprattutto nel settore dei preparati, con particolare riferimento a quelli prelevati dal commercio.

E' stato impostato il sistema informatico per la messa in opera e per la gestione di un archivio nazionale sui preparati pericolosi in attuazione dell'art. 12 del DM 28 gennaio 1997.

In collegamento con i centri antiveleni si è provveduto ad elaborare rapporti annuali sulle attività dei centri antiveleni nazionali, in applicazione alla risoluzione n. 90/C3299/03.

*Presidi medico-chirurgici chimici.* - Il Ministero della Sanità, in base al DPR n. 128 del 13 marzo 1986 recante il regolamento di esecuzione delle norme tecniche in materia di produzione e commercio dei presidi medico-chirurgici, demanda all'ISS la valutazione di documentazioni tecnico-scientifiche relative a domande per la registrazione di presidi medico-chirurgici (PMC) antiparassitari per uso domestico, civile, veterinario e umano, e i controlli analitici per la verifica della corrispondenza di composizione di PMC a quanto dichiarato in etichetta.

Nel triennio 1995-1997 sono state esaminate e valutate 374 documentazioni e trasmessi al Ministero i pareri di merito.

Sono stati anche effettuati 4 controlli analitici, su richiesta del Ministero della Sanità, per la verifica della corrispondenza di composizione di PMC a quanto dichiarato in etichetta.

### 2.2.5 Preparati fitosanitari

Il DLvo n. 194 del 17 marzo 1995, di recepimento della direttiva CEE 91/414 e delle direttive connesse sulla omologazione europea delle sostanze e dei prodotti antiparassitari, prevede specifici compiti per l'Istituto, tra cui la partecipazione alle Commissioni di studio e di valutazione delle sostanze attive di nuova autorizzazione o alla revisione di quelle già autorizzate nei paesi UE, precedentemente all'entrata in vigore della direttiva comunitaria (regolamento CEE 3600/92).

Nell'ambito della Commissione consultiva per i prodotti fitosanitari (istituita con DM 16 ottobre 1995) sono stati valutati gli aspetti tossicologici e sanitari di sostanze antiparassitarie e loro prodotti commerciali. Hanno seguito i lavori della Commissione esperti per gli aspetti sanitari, tossicologici, analitici e di esposizione ed esperti per la classificazione ed etichettatura di prodotti compresi quelli a base di organismi biologici. In tale Commissione l'ISS è rappresentato da 3 membri effettivi, 3 membri supplenti e 14 esperti nelle diverse discipline.

Nell'ambito del Programma di revisione europea delle sostanze attive nei prodotti fitosanitari, hanno seguito i lavori esperti per le proprietà chimico-fisiche, metodi di analisi e comportamento residuale delle sostanze nelle matrici alimentari e nell'ambiente e per gli aspetti tossicologici e di valutazione del rischio.

Si è partecipato a 7 riunioni in ambito UE, con relative valutazioni per 15 principi attivi antiparassitari e relative formulazioni commerciali.

Sono state elaborate 4 monografie relativamente alle proprietà chimico-fisiche, metodi di analisi e comportamento residuale

delle sostanze Propineb, Maneb, Parathion etile e Parathion metile. Altre monografie sono in corso di completamento.

Inoltre, sono stati effettuati 3 controlli analitici, su richiesta del Ministero della Sanità (DPR n. 1255 del 3 agosto 1986, art. 16), per la verifica della corrispondenza di composizione di prodotti fitosanitari a quanto dichiarato in etichetta.

Sono state sviluppate attività di valutazione dei dossier per la registrazione di nuovi antiparassitari e ricerche sperimentali per lo sviluppo di metodologie analitiche multiresiduo necessarie alla realizzazione dei piani nazionali di monitoraggio per residui di antiparassitari negli alimenti, in ottemperanza a quanto previsto dal DM 23 dicembre 1992 (recepimento della direttiva 90/642/CEE). Queste ricerche hanno portato alla pubblicazione di 17 lavori, per la maggior parte su riviste internazionali.

E' stato fornito supporto alle strutture periferiche del Servizio sanitario nazionale per le problematiche relative all'applicazione delle normative vigenti al controllo dei residui di antiparassitari negli alimenti e nell'ambiente.

Sono stati coordinati gruppi *ad hoc* di esperti delle strutture periferiche del Servizio sanitario nazionale per lo studio di problemi relativi a residui di antiparassitari in relazione a: metodi multiresiduo, buone pratiche di laboratorio, armonizzazione e unificazione dei provvedimenti normativi sui residui di antiparassitari. E' in corso di emanazione il "Testo unico delle ordinanze ministeriali per i residui di antiparassitari".

Sono state effettuate 492 analisi di revisione (perizie giudiziarie) per i residui di antiparassitari sugli alimenti; si tratta di attività che discendono dalla Legge n. 283 del 30 aprile 1962 e dal DPR n. 327 del 26 maggio 1980.

Si è proceduto all'organizzazione, effettuazione e valutazione di tre "proficiency test" (studi interlaboratorio) dedicati alla determinazione di pesticidi organoclorurati in matrici grasse, con la partecipazione dei laboratori nazionali di riferimento dei paesi europei. I risultati sono stati discussi in due workshop tenutisi presso l'Istituto Superiore di Sanità; un terzo esercizio è stato organizzato ed effettuato; ma i risultati saranno discussi in un prossimo workshop nel corso del 1998.

Si tratta di attività svolte nell'ambito del laboratorio comunitario di riferimento per residui di taluni contaminanti in prodotti di

origine animale, secondo quanto previsto dalla direttiva 96/23/CEE.

E' stata organizzata presso l'ISS la 1ª Giornata di studio dedicata alla presentazione e discussione delle "Attività dell'Amministrazione pubblica in materia di controllo di residui antiparassitari negli alimenti". Nel corso del convegno sono stati presentati i risultati dei piani di monitoraggio, il volume che raccoglie i metodi multiresiduo e il volume che illustra le linee guida per le buone pratiche di laboratorio in materia di determinazione di residui di antiparassitari.

### 2.2.6 Trapianti

Il Laboratorio di Ingegneria biomedica dell'ISS esegue dal 1986 ispezioni presso centri ospedalieri per l'accertamento dei requisiti tecnico-scientifici che nel triennio 1995-1997 ha portato all'effettuazione di 99 visite ispettive; per lo svolgimento delle attività di trapianto, ha lavorato per rendere operativo il coordinamento nazionale e ha contribuito sostanzialmente ai lavori della Consulta tecnica permanente per i trapianti di organo.

Nel periodo di tempo 1995-1997 detta Consulta si è riunita circa 15 volte elaborando documenti e preparando proposte per migliorare l'organizzazione e la legislazione sui trapianti.

I risultati ottenuti sono rappresentati dai documenti relativi all'organizzazione dell'attività di coordinamento per i prelievi e l'istituzione della figura del coordinatore di trapianto regionale e locale, dal protocollo sullo scambio di organi per urgenze ed eccedenze, dal documento sull'organizzazione del controllo di qualità dei laboratori di tipizzazione tissutale, dalla proposta sul tariffario nazionale per l'attività di prelievo e trapianto di organi e, infine, dal programma nazionale sul trapianto pediatrico di organi che prevede una lista d'attesa nazionale.

In seno alla Consulta sono anche stati presentati e analizzati i dati relativi all'attività di prelievo e di trapianto effettuati nel corso degli anni (1992-1997). I documenti elaborati dalla Consulta sono stati pubblicati in un rapporto dell'Istituto.

Al fine di poter svolgere efficacemente il coordinamento nazionale dell'attività di trapianto e di costituire e gestire il registro nazionale dei trapianti è necessario realizzare una rete telematica nazionale che colleghi il Centro nazionale trapianti (CNT),

da attivare presso l'ISS, con i centri regionali (CR) e interregionali di riferimento (CIR).

La realizzazione di tale rete è iniziata nel 1996 attivando un'apposita linea di ricerca nell'ambito del progetto "Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo".

In una prima fase sono state individuate con la massima cura le esigenze fondamentali per la costituzione presso il CNT di quattro banche dati in grado di rispondere alle esigenze informative di: lista di attesa; lista delle urgenze; lista potenziali donatori; registro trapianti.

Per quanto riguarda la struttura del CNT sono stati individuati, configurati e acquistati due "server" nei quali verranno implementati il software di comunicazione con i centri regionali ed interregionali e gli archivi con i dati delle varie liste. Il server principale, destinato a funzionare 24 ore su 24 con continuità, è in grado di mantenere funzionalità e informazioni anche in caso si manifestino quei guasti che frequentemente si possono riscontrare in questi sistemi.

Un secondo server, molto meno potente del primo, sostituirà, in caso di emergenza, il server principale. Normalmente esso verrà utilizzato per simulare e testare le procedure di comunicazione tra un generico centro periferico e il CNT.

E' stato identificato un modello di server che verrà proposto ai centri interregionali.

La rete è stata progettata in modo tale da rispettare l'esistente a livello locale e separare le funzioni di coordinamento, controllo e gestione della rete stessa. Comunque vengano definite o modificate le modalità di coordinamento sia a livello nazionale che interregionale, la struttura fisica della rete rimarrà pressoché inalterata.

Un prototipo della base di dati del Registro trapianti è stato realizzato e utilizzato per raccogliere i dati nazionali sui trapianti eseguiti. Un'analogia base di dati è in via di completamento anche per il follow-up.

Una base di dati sperimentale per le liste di attesa pediatriche è stata messa a

punto e distribuita in fase sperimentale ai centri interregionali e viene aggiornata e ridistribuita settimanalmente dalla metà del 1997. In particolare, si sta sperimentando una procedura per l'allocazione ottimale e automatizzata del rene pediatrico.

### 2.2.7 Ambiente

L'attività svolta nel settore dell'ambiente include aspetti relativi alla salubrità di aria, acqua, suolo, ai rifiuti, alla microbiologia, all'epidemiologia, ad alcuni campi della tossicologia, alle tecnologie di prevenzione, alla valutazione di rischio e di impatto ambientale, all'elaborazione di dati e alla statistica, alla percezione e comunicazione del rischio, all'etica della scienza.

L'attività di ricerca del Laboratorio di Igiene ambientale dell'Istituto ha rappresentato un "ponte" tra il programma del progetto quinquennale "Ambiente" dell'ISS; conclusosi nel 1995, nel quale il laboratorio ha avuto un ruolo di rilievo e la definizione e organizzazione dei nuovi programmi di ricerca sulla base di nuove esigenze emergenti dal territorio e dalle indicazioni della comunità scientifica.

Considerando adeguatamente queste esigenze istituzionali, si è ritenuto opportuno riaggiornare i programmi di ricerca, rispetto a quelli realizzati nell'ambito del precedente progetto "Ambiente", che si sono concretizzati in progetti proposti nell'estate 1996, relativi a:

- criteri e metodi per la valutazione e gestione del rischio e la valutazione dell'esposizione a fattori di rischio ambientale di interesse prioritario;

- studio epidemiologico di popolazioni esposte ad agenti cancerogeni;

- studio di indicatori e metodi per la valutazione dei rischi igienico-sanitari in aree industrializzate;

- sviluppo di metodologie per la valutazione dell'esposizione della popolazione nelle aree urbane a inquinanti di elevata rilevanza tossicologica;

- metodologie per la valutazione della componente salute nell'analisi di rischio connessa alla gestione dei rifiuti;

- aspetti igienico-sanitari della disinfezione delle acque;

- le acque di falda: nuovi indicatori di qualità e rischio sanitario;

- valutazione e prevenzione del rischio sanitario associato alla qualità di acque marine, interne e sotterranee in relazione a processi prioritari di contaminazione;

- epidemiologia degli effetti sulla salute umana degli antiparassitari.

Come anche si può evincere facilmente dai titoli, questi progetti costituiscono una risposta a domande di intervento provenienti dal Servizio sanitario nazionale e dal Ministero della Sanità e da altri ministeri, nonché dalle regioni e dalle strutture locali di salute pubblica. Vari di questi progetti si inquadrano anche in attività in atto di supporto alla Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (CCTN), a compiti in ambito di commissioni e gruppi di studio dell'Unione europea e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

In particolare, ricercatori e tecnici del Laboratorio di Igiene ambientale hanno partecipato a gruppi di lavoro della CCTN sul rischio cancerogeno connesso a sottoprodotti della clorazione dell'acqua potabile, sulle miscele di idrocarburi policiclici aromatici, per la cui valutazione del rischio era anche necessario definire i presupposti metodologici, su fattori primari di rischio cancerogeno in ambiente urbano la cui identificazione è relativamente recente, e, in genere, sulla revisione dei criteri per la qualità dell'aria in ambito nazionale. Questi studi hanno portato alla proposta di normative e regolamentazioni relativamente a fattori prioritari di inquinamento dell'aria, in particolare cancerogeni, e ad una relativamente frequente interazione con la Commissione Parlamentare Ambiente, che ha più volte

richiesto la collaborazione di ricercatori del laboratorio.

Ancora, vi è stata una consistente mole di lavoro relativa alla revisione dei criteri per la qualità dell'acqua, in connessione con esigenze e richieste poste dall'Unione europea, alla definizione, sempre in ambito europeo, dei criteri per la valutazione del rischio delle sostanze chimiche "nuove ed esistenti" (risk assessment of new and existing chemicals), per alcuni aspetti della valutazione del rischio connesso a residui negli alimenti e, infine, per vari temi relativi alla qualità microbiologica.

E' stato dato costante supporto all'Organizzazione Mondiale della Sanità per la definizione delle nuove linee guida per la qualità dell'acqua potabile e per la definizione delle linee guida per la qualità delle acque di balneazione.

Su richiesta del Ministero della Sanità e di altri ministeri, nonché di varie regioni, e in collaborazione con il Laboratorio di Fisica dell'Istituto, è stato affrontato il complesso problema del rischio potenzialmente connesso con i campi magnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) e ad altre frequenze, con l'impe-

gno quasi a tempo pieno di molti ricercatori.

Su richiesta del Ministero della Sanità è stato effettuato il controllo di metalli tossici in vari campioni di sedimenti e di prodotti ittici della Laguna di Venezia.

In risposta ad un'ordinanza del Ministero dell'Ambiente è stato predisposto uno studio sugli obiettivi di qualità da adottare per la salvaguardia della Laguna di Venezia, che ha richiesto il lavoro a tempo pieno per circa un mese di una consistente parte del personale del laboratorio.

Questa attività, correlata con i progetti di ricerca, ha richiesto di fatto un profondo impegno di ricerca scientifica e di studio, spesso condotto a termine in tempi molto brevi data l'urgenza delle richieste, generalmente ben più oneroso e pregno di responsabilità di quello tipico di una usuale linea di ricerca, che può in genere usufruire di tempi maggiori e di una molto più ampia libertà organizzativa. Si ritiene necessario sottolineare quanto precede, in quanto costituisce una delle caratteristiche più importanti del Laboratorio di Igiene ambientale e del suo inserimento nella realtà nazionale ed internazionale.