

La Medicina del Lavoro

RIVISTA BIMESTRALE DI MEDICINA DEL LAVORO E IGIENE INDUSTRIALE
ITALIAN JOURNAL OF OCCUPATIONAL HEALTH AND INDUSTRIAL HYGIENE

Già diretta da **Luigi Devoto** (1901-1935)
Luigi Preti (1936-1941)
Enrico C. Vigliani (1942-1991)

DIRETTORE Vito Foà

REDATTORI Lorenzo Alessio, Pier Alberto Bertazzi,
Antonio Colombi, Alessandra Forni, Italo Ghezzi,
Carlo Zocchetti

CONSIGLIO DI REDAZIONE Pietro Apostoli, Massimo Bovenzi, Pierluigi Cocco,
Giovanni Costa, Cristina E. Mapp, Antonio Mutti,
Pietro Sartorelli, Leonardo Soleo, Francesco S. Violante

IMPAGINAZIONE Paolo Benvenuti

REVISIONE LINGUISTICA Kathleen White

SEGRETERIA Lilly Visintin

INTERNET <http://www.lamedicinadellavoro.it>

E-MAIL redazione@lamedicinadellavoro.it

REDAZIONE La Medicina del Lavoro
Clinica del Lavoro «L. Devoto»
Via San Barnaba, 8 - 20122 Milano (Italy)
Tel. 02/50320125 - Fax 02/50320126

CASA EDITRICE Mattioli 1885 spa - Casa Editrice
Via Coduro, 1/b - 43036 Fidenza (PR)
Tel. 0524/84547 - Fax 0524/84751
e-mail: edit@mattioli1885.com
www.mattioli1885.com (CCP N. II.286.432)

Pubblicazione bimestrale
Direttore Responsabile Prof. Vito Foà
Autorizzazione del Presidente
del Tribunale di Milano 10/5/1948 - Reg. al N. 47

ABBONAMENTI 2004

Abbonamenti e ordini

on line  www.mattioli1885.com
via fax  0524/84751 - Ufficio abbonamenti
cedola  compilate ed inviate all'Editore la
cedola allegata

Prezzi Abbonamenti / Subscription rates

	Privati/Individual			Istituzioni/Institution	
	Italy	Europe	Out of Europe Air Mail	Italy and Europe	Out of Europe Air Mail
Abbonamento annuo/Annual subscription	59,00 €	71,00 €	83,00 €	86,00 €	97,00 €
Arretrati/Back Numbers:					
Numero singolo/Single Issue	14,00 €	17,00 €	20,00 €	21,00 €	23,00 €
Annata completa/Complete Year	68,00 €	86,00 €	100,00 €	103,00 €	116,00 €
Numeri speciali/Special Issues	26,00 €	33,00 €	38,00 €	39,00 €	44,00 €

I nuovi abbonamenti, anche se contratti durante l'anno, decorrono sempre dal 1° gennaio al 31 dicembre, con diritto per il nuovo abbonato di ricevere i fascicoli arretrati. I fascicoli non pervenuti debbono essere richiesti entro un mese dal ricevimento del fascicolo immediatamente successivo.

DESIDERO SOTTOSCRIVERE L'ABBONAMENTO ALLA RIVISTA LA MEDICINA DEL LAVORO PER L'ANNO 2004

INVIATE LE COPIE AL SEGUENTE NOMINATIVO:

COGNOME

NOME

VIA N

CITTÀ

CAP PROVINCIA

E-MAIL

TEL.

DESIDERO RICEVERE FATTURA:

P. IVA

HO PAGATO L'IMPORTO DI EURO
TRAMITE:

CCP N. 11286432
intestato a: Mattioli 1885 S.p.A. - Via Coduro, 1/b
43036 Fidenza (PR)

BONIFICO BANCARIO (allego fotocopia) intestato a:
Mattioli 1885 spa Via Coduro 1/B, 43036 Fidenza (PR),
presso Cassa di Risparmio di Parma e Piacenza, Ag. 3 di Fidenza;
cod. IBAN IT39S0623065732000094186751
cod. BIC CRPPIT2P487

VISA **MASTERCARD**

N° CARTA

SCADENZA

FIRMA

Mattioli 1885 CASA EDITRICE
VIA CODURO 1/B
43036 FIDENZA (PR)

Mattioli 1885 CASA EDITRICE - SPA - VIA CODURO 1/B 43036 FIDENZA (PR) TEL +39 0524/84547 FAX + 39 0524/84751

E-MAIL subscribe@mattioli1885.com

www.mattioli1885.com

Politica sanitaria e salute occupazionale: strumenti e metodi per l'assicurazione della qualità e dell'appropriatezza degli interventi

G. FRANCO

Cattedra di Medicina del lavoro dell'Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

KEY WORDS

Guidelines; evidence based medicine; quality assurance; health policy

SUMMARY

«Health policy and occupational health: tools and methods to assure quality and appropriateness of interventions». **Background:** *Although all health care organizations and professionals are encouraged to follow the explicit aim of reducing the burden of illness, accidents and disability, there is increasing pressure on health professionals to ensure that the practice be based on a quality standard and on evidence of appropriateness.* **Objectives and Methods:** *The paper aims to focus on both the concept and dimensions of appropriateness (a complex issue with various dimensions and definitions) and on the different research and practice models aimed at search, analysis and synthesis of the best available evidence to be applied in the decision process of health and medical practice. Literature analysis has been carried out to find available tools and methods to identify, implement and monitor the evidence of efficacy in health care systems and services.* **Results:** *Most definitions of appropriateness address a number of requirements. An appropriate practice should be effective (based on sound evidence); efficient (providing that cost is considered) and consistent with the ethical principles and preferences of the relevant individual, community or society. Appropriateness is considered as the next frontier in the development of health care research: there is still limited knowledge, awareness, or research on this aspect. Health Technology Assessment consists of a multidisciplinary activity based on the systematic examination of technical performance, safety, clinical effectiveness and efficiency, including socio-economic, legal and ethical aspects. Evidence Based Medicine originates from an individual perspective and aims at using rigorous criteria to obtain the best available evidence in order to provide efficient interventions. The Clinical Practice Guidelines, based on both evidence and opinions of experts, are intended to assist clinical decisions for health professional and providers for the improvement of professional practices and system efficiency, taking into account local customers, health needs and preferences.* **Conclusions:** *Several models exist for measuring and evaluating the efficacy of health systems and health services. They can be adapted for evaluating and measuring public and occupational health practices. These tools support good practice through quality-standardized interventions aiming at the health protection of communities and individuals. These models, which are presented in a specific framework in which their outcomes and critical factors are evaluated, should be adapted to public and occupational health interventions to satisfy implicit and explicit needs of individuals and populations at risk thus assuring their quality and appropriateness.*

RIASSUNTO

Pervenuto il 24.6.2003 - Accettato il 23.7.2003

Corrispondenza: G. Franco, Cattedra di Medicina del lavoro dell'Università di Modena e Reggio Emilia, Largo del Pozzo 71, 41100 Modena - Tel. 059 42 22 766 - Fax 059 27 08 66 - E-mail: franco@unimo.it

Il miglioramento della qualità della pratica e la necessità di contenere i costi concorrono a condizionare gli orientamenti attuali e le tendenze future della sanità. Questo contributo ha lo scopo di fornire un quadro di riferimento relativo agli strumenti disponibili per assicurare l'appropriatezza dell'intervento (ossia un intervento basato su prove di efficacia, erogato in modo efficiente, aderente ai principi etici e alle aspettative di individuo, comunità e società) e, più in generale, il miglioramento della pratica professionale. L'obiettivo di miglioramento della pratica professionale è comune a 3 modelli di intervento conosciuti con i termini di Health Technology Assessment (HTA), Evidence Based Medicine (EBM) e Clinical Practice Guidelines (CPG), modelli che possono essere adattati agli interventi in sanità pubblica e occupazionale e la cui pratica applicazione è basata sulla necessità di soddisfare esigenze implicite e esplicite di individui e popolazioni. L'HTA consiste in una complessa attività di analisi di ricerche controllate, ricerche condotte mediante l'utilizzo di tecnologie specifiche, rassegne sistematiche, valutazioni economiche e analisi decisionali. L'EBM, che trae origine da una prospettiva individuale che considera i problemi di salute e i problemi dei sistemi sanitari, costituisce un modello di pratica sanitaria consistente nella ricerca e nell'utilizzo delle migliori prove disponibili nel prendere decisioni mediche e individua la soluzione del problema nel miglioramento alla pratica medica individuale. Le CPG hanno lo scopo di sostenere le decisioni della pratica medica e, più in generale, sanitaria scoraggiando interventi inappropriati e contribuendo a migliorare l'efficacia delle prestazioni e l'efficienza del sistema prescindendo da valutazioni economiche. L'adozione di linee guida può essere raccomandata all'interno di politiche sanitarie che tengano conto di circostanze locali, bisogni di salute e preferenze della popolazione. Tali strumenti possono essere adattati agli interventi in sanità pubblica e occupazionale e la loro applicazione basata sulla necessità di soddisfare esigenze implicite e esplicite di individui e popolazioni a rischio consente di assicurare la qualità e l'appropriatezza dell'intervento.

IL FUTURO DELLA SANITÀ PUBBLICA E DELLA SALUTE OCCUPAZIONALE

Salute pubblica e salute occupazionale sono considerate espressione dell'impegno che la società collettivamente assume per garantire la salute dell'individuo e della popolazione (15). Partendo dalla notazione che le spese per la diagnosi, la cura e la ricerca biomedica assorbono negli Stati Uniti il 95% delle risorse a fronte dell'osservazione che oltre il 70% delle morti evitabili riconoscono la responsabilità di determinanti, quali comportamenti inadeguati e esposizioni a rischi ambientali, non si può fare a meno di rilevare le contraddizioni della politica sanitaria di tutela della salute collettiva. Oggi tuttavia tale impegno è rinnovato ed è presentato in modo più articolato come frutto di azioni e aree di intervento e di cambiamento da parte dei numerosi attori, pubblici e privati, che sono essere coinvolti per raggiungere l'obiettivo prefissato. Gli attori in causa sono il sistema pubblico di prevenzione, la comunità, il sistema sanitario ospedaliero, le aziende pubbliche e private, il sistema di informazione, gli istituti di ricerca. Le

aree nelle quali sono richiesti gli interventi includono:

- indagini conoscitive sullo stato di salute della popolazione generale che comprendano i determinanti di salute;
- l'adeguamento delle strutture per la prevenzione;
- la realizzazione di *partnership*;
- lo sviluppo di sistemi di controllo;
- l'adozione di interventi basati su prove di efficacia (17).

Quest'ultimo punto assume una particolare rilevanza in quanto se da un lato esiste la consapevolezza che alcune comuni pratiche a tutela della salute pubblica siano scarsamente efficaci, dall'altro è stato osservato che gli interventi preventivi e di promozione della salute potranno disporre di adeguate risorse qualora ne sia dimostrata l'efficacia (1). In questo senso è compito delle agenzie nazionali e internazionali e degli istituti di ricerca indirizzare le proprie attività finalizzandole alla valutazione dei risultati ottenuti da interventi preventivi, anche in termini di costo-benefici, allo studio di sistemi innovativi in grado di aumentare efficacia ed

efficienza delle misure di prevenzione, alla costruzione di basi di prove di efficacia che costituiscano la guida per chi dovrà prendere decisioni in ordine alle pratiche operative.

Scopo del contributo è introdurre il concetto e definire le dimensioni di appropriatezza dell'intervento e analizzare 3 modelli attualmente indirizzati verso il comune obiettivo di assicurare qualità e appropriatezza dell'intervento, attraverso la descrizione e il confronto degli elementi che possono essere utilizzati nel processo decisionale in sanità pubblica e, in particolare, nella salute occupazionale.

L'analisi è effettuata integrando le attività specifiche dei modelli in un quadro di riferimento caratterizzato dagli aspetti specifici di ogni modello (tabella 1).

APPROPRIATEZZA: DEFINIZIONE E DIMENSIONE

Il tema dell'appropriatezza è stato definito come la nuova frontiera dello sviluppo degli interventi sanitari (2). I crescenti costi delle prestazioni a fronte di risorse via via decrescenti stanno infatti imponendo una riflessione su alcune criticità (quali il migliore utilizzo delle risorse a fronte della loro progressiva riduzione e la necessità di migliorare le prestazioni) che attualmente stanno assumendo una rilevanza prioritaria (21). Solo saltuariamente il tema dell'appropriatezza è stato oggetto di ricerche poiché si ritiene comunemente che le prestazioni erogate siano appropriate a meno che non sia possibile dimostrare il contrario.

La tradizionale definizione di appropriatezza consiste nel considerare appropriato un intervento

Tabella 1 - *Strumenti e metodi per la valutazione dell'appropriatezza: HTA (Health Technology Assessment, Valutazione della tecnologia per la salute), EBM (Evidence Based Medicine, Medicina basata sulle prove di efficacia), CPG (Clinical Practices Guidelines, Linee guida per la pratica clinica)*

	HTA	CPG	EBM
Utenti	– decisori	– sanitari, clinici e decisori	– clinici e sanitari
Popolazione	– salute della popolazione	– salute dell'individuo e della popolazione	– salute dell'individuo
Scopo	– autorizzativo – copertura assicurativa – investimento – approvvigionamento	– decisione clinica – gestione della malattia	– decisione clinica
Metodo	– revisione sistematica della letteratura – meta-analisi – analisi dei costi e del costo/efficacia – considerazioni etiche, sociali, giuridiche	– revisione sistematica della letteratura – metodi di consenso	– revisione sistematica della letteratura – meta-analisi – studi primari – opinione di esperti – preferenze del paziente e circostanze cliniche
Criticità	– valutazione limitata degli aspetti etici e sociali delle tecnologie – variabilità degli standard tra le diverse agenzie di valutazione	– frequentemente basate su prove deboli – talora scarsa relazione tra prove e raccomandazioni – limitate competenze multidisciplinari – scarsa qualità del prodotto	– mancanza esperienza e abilità nella ricerca delle prove da parte del sanitario

sanitario eseguito da un sanitario medio su un gruppo medio di individui che presenti benefici superiori alle possibili conseguenze negative escludendo in ogni caso considerazioni di ordine economico (3).

L'appropriatezza è tuttavia un tema complesso, caratterizzato da diverse dimensioni e definizioni che possono differire nei diversi paesi. La maggior parte delle definizioni tiene conto di una serie di aspetti che assumono le caratteristiche dei requisiti: la pratica sanitaria deve essere efficace, efficiente e avere rispetto dei principi etici e delle preferenze del singolo individuo, della comunità e della società. Tali aspetti tuttavia possono essere diversamente considerati e interpretati dalle diverse parti in causa nel processo decisionale che definisce l'appropriatezza di ogni intervento (26). La valutazione dell'intervento comprende una serie di tappe che si articolano:

- nell'identificare l'*outcome* (relativamente ai rischi e ai benefici) e la sua misura in modo obiettivo;
- nel confrontare l'intervento con interventi di altro tipo ovvero con l'assenza di intervento;
- nel definire i singoli individui e gruppi omogenei di individui dai quali sono derivati gli studi e ai quali si applicano le pratiche.

Esiste tuttavia un'ancora limitata conoscenza, accompagnata da una insufficiente consapevolezza della necessità di produrre ricerca nel campo della valutazione. E' quindi necessario investire risorse in questo campo al fine di studiare l'efficacia e il rapporto costo-efficacia degli interventi, supportare la disseminazione dei risultati di queste ricerche anche attraverso il confronto con le parti interessate in modo da condividere le scelte e le priorità.

VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE PER LA SALUTE (HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, HTA)

La valutazione delle tecnologie per la salute consiste in un'attività multidisciplinare che esamina in modo sistematico e indipendente la prestazione tecnica, la sicurezza, l'efficacia e l'efficienza clinica, il costo e il rapporto costo-efficacia, l'impatto organizzativo, le conseguenze sociali, nonché gli

aspetti etici e legali dell'applicazione di una tecnologia (6). Da diversi decenni l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è attiva in questo specifico settore allo scopo di migliorare la qualità e la sicurezza di farmaci e tecniche di intervento e indagine, assicurando altresì il proprio supporto per l'emanazione di norme di legge. Più recentemente l'approccio globale dell'OMS è stato orientato alla macrovalutazione della prestazione dei sistemi e dei servizi sanitari e alla microvalutazione della qualità di specifiche procedure di intervento e tecnologie (27).

Per il vasto ambito di competenza, l'azione dell'HTA non è definita da regole predefinite ma è orientata a fornire informazioni e prove che assicurino l'efficacia della procedura, della tecnica, dell'organizzazione.

Allo scopo di fornire indicazioni per favorire decisioni politiche combinando elementi e punti di vista diversi, l'HTA svolge una complessa attività di analisi strutturata sulla base di studi primari, quali ricerche randomizzate controllate e ricerche condotte mediante l'utilizzo di tecnologie specifiche (ad esempio sull'efficacia dell'utilizzo della risonanza magnetica nucleare), su rassegne sistematiche (ad esempio per la valutazione di procedure diagnostiche per lo *screening* di neoplasie), valutazioni economiche e analisi decisionali (orientate ad esempio alla pianificazione di interventi) (18). Le fasi attraverso le quali si svolge l'attività di HTA consistono in:

- identificazione della tecnologia o del problema di salute e della valutazione preliminare per affrontare il tema;
- definizione della priorità della valutazione;
- valutazione;
- disseminazione dei risultati e delle conclusioni della valutazione;
- implementazione dei risultati e delle conclusioni nella pratica;
- valutazione dell'impatto del cambiamento. Lo scopo finale dell'attività è quello di assistere la decisione di politica sanitaria attraverso la formulazione di valutazioni basate su prospettive differenti e includano gli aspetti clinici, gli aspetti economico-sociali inclusi i benefici ottenibili a fronte dei costi sostenuti (22).

MEDICINA BASATA SULLE PROVE DI EFFICACIA (EVIDENCE BASED MEDICINE, EBM)

La medicina basata sulle prove di efficacia trae origine da una prospettiva individuale che considera i problemi di salute (ad esempio i cambiamenti della pratica clinica) e i problemi dei sistemi sanitari (ad esempio l'aumento dei costi ovvero la diminuzione delle risorse disponibili) e che individua la soluzione del problema nel miglioramento della pratica medica individuale piuttosto che nel miglioramento dell'organizzazione del sistema sanitario. Essa costituisce un modello di pratica sanitaria consistente nell'utilizzo coscienzioso (applicare le prove a tutte le situazioni che lo richiedano), giudizioso (utilizzare le raccomandazioni generali adattandole al singolo) ed esplicito (dimostrare con trasparenza la fondatezza delle decisioni) delle migliori prove scientifiche disponibili nel prendere decisioni mediche nell'assistenza individuale del paziente (20). Questo approccio consiste nell'integrazione dell'esperienza clinica individuale con la migliore prova di efficacia derivante dalla ricerca sistematica. In questo senso la medicina basata sulle prove di efficacia è considerata un approccio alla soluzione di problemi clinici attraverso l'applicazione delle migliori prove di efficacia per rispondere ai quesiti offerti dalla pratica clinica. La medicina basata sulle prove di efficacia costituisce inoltre un movimento che promuove l'adozione di pratiche innovatrici, purché efficaci, ostacolando la diffusione di pratiche la cui efficacia non sia dimostrata e prevenendo altresì l'uso di procedure e interventi, anche tecnici, inefficaci.

Il percorso formale attraverso cui ogni professionista è chiamato a operare consiste schematicamente nelle seguenti fasi:

- formulazione del quesito clinico riguardante problemi diagnostici-prognostici-terapeutici;
- ricerca di prove scientifiche;
- valutazione critica delle prove;
- applicazione della prova nelle circostanze che lo richiedono.

L'applicazione del modello fornito dalla medicina basata sulle prove di efficacia è stata proposta nell'ambito della salute occupazionale (5, 8, 9), inquadrandone caratteristiche e differenze in un qua-

dro che tenesse conto delle specificità delle situazioni di in relazione al problema individuale o di popolazione (10, 11). Il modello ha trovato applicazione nella pratica operativa (12, 24), che ha utilizzato il paradigma derivato dalla medicina basata sulle prove valorizzando appunto le prove disponibili. Sulla base delle ancora limitate osservazioni e proposte, si può ritenere che la pratica nella salute occupazionale possa fare riferimento ai criteri della medicina delle prove in quanto in grado usare appropriate tecniche finalizzate alla ricerca e all'analisi della letteratura sulla valutazione di causa-effetto e sull'efficacia di strumenti e interventi.

LINEE GUIDA PER LA PRATICA CLINICA (CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, CPG)

Le linee guida per la pratica clinica sono state definite come indicazioni, sviluppate sistematicamente, per assistere professionisti e pazienti nelle decisioni da assumere per fornire prestazioni appropriate in determinate circostanze. Ogni linea guida deve aderire a una serie di requisiti:

- lo sviluppo della linea guida deve essere basato sulla raccolta e l'analisi sistematica delle informazioni;
- l'utilizzo e utilità della linea guida deve essere comune al sanitario e all'individuo;
- la prestazione a cui la linea guida fa riferimento deve essere appropriata;
- la circostanza che ha richiesto la consultazione della linea guida deve essere specifica (18).

Le linee guida rappresentano la base per migliorare la conoscenza in quanto rendono consapevole il sanitario dell'esistenza di raccomandazioni, che hanno lo scopo di modificare lo standard degli interventi contribuendo al miglioramento dell'*outcome* in termini di salute. Esse costituiscono quindi uno strumento per l'aggiornamento dei sanitari poiché sono costruite in base alle informazioni più recenti e sono continuamente e regolarmente aggiornate. D'altra parte, le linee guida hanno oggi un impatto relativamente scarso in assenza di sforzi concreti di renderle applicabili nella pratica quotidiana e miranti a un reale cambiamento di comportamenti nei processi decisionali.

Le linee guida hanno quindi lo scopo di sostenere le decisioni della pratica medica e, più in generale, sanitaria scoraggiando interventi inappropriati e contribuendo a migliorare l'efficacia delle prestazioni e l'efficienza del sistema. Esse sono basate sia su prove scientifiche che sul consenso degli esperti e consistono in enunciazioni sviluppate in modo sistematico per assistere il sanitario nell'assumere decisioni appropriate in circostanza specifiche (7).

Le linee guida, che possono presentare elevata variabilità a seconda delle professionalità coinvolte e dei metodi utilizzati per la loro elaborazione (18), sono utilizzate come strumento per migliorare l'efficacia nella clinica e come strumento per assicurare la qualità degli interventi essendo prioritariamente formulate per migliorare il processo e l'*outcome* dell'intervento stesso, piuttosto che orientate a fornire valutazioni economiche.

L'adozione di linee guida, anche sotto forma di documenti di lavoro elaborati da professionisti e come base per la formazione continua e l'aggiornamento professionale, può essere raccomandata all'interno di politiche sanitarie che tengano conto di circostanze locali, bisogni di salute e preferenze della popolazione nella quale le raccomandazioni devono essere applicate. Il tentativo di standardizzare le raccomandazioni deve tenere conto infatti delle situazioni, individuali e di popolazione, che devono essere affrontate adottando decisioni che considerino la complessità dell'intervento (4).

Considerando che le linee guida possono inoltre portare a decisioni inappropriate (25) o essere causa diretta di un aumento dei costi (14) è necessario che la loro adozione preveda adeguate strategie che valutino gli ostacoli (culturali, finanziari, organizzativi) in modo da garantire il reale utilizzo degli strumenti, attraverso il coinvolgimento delle parti che hanno un interesse nella loro applicazione (nel caso della salute occupazionale: le organizzazioni dei lavoratori e delle aziende, la comunità locale, gli organi di vigilanza, i professionisti e gli esperti) (23).

Le raccomandazioni dovrebbero quindi essere usate soprattutto come base per venire incontro a esigenze di singoli sanitari, comunità lavorative e organizzazioni.

PROSPETTIVE FUTURE

Per il miglioramento dello stato di salute della popolazione generale le organizzazioni sanitarie, coerentemente con la loro ragione d'essere, devono focalizzare le proprie azioni alla riduzione del numero di infortuni, malattie e disabilità attraverso interventi di diagnosi, cura, riabilitazione. Questa missione può essere tradotta in una esplicita serie di punti che possono essere considerati un elenco di caratteristiche che devono assumere le azioni per un migliore raggiungimento dello scopo. L'intervento deve essere:

- sicuro;
- efficace;
- orientato ai bisogni del paziente;
- tempestivo;
- efficiente;
- equo (16).

Queste caratteristiche possono essere adattate agli interventi di prevenzione in salute pubblica e occupazionale che dovranno quindi basarsi sul bisogno dell'individuo e della comunità, essere sicuro, equo, efficace ed erogato con modalità che ne assicurino la tempestività in modo efficiente.

Il miglioramento della qualità della pratica e la necessità di contenere i costi concorrono a condizionare gli orientamenti attuali e le tendenze future della sanità. Partendo dall'osservazione che a fronte di cospicui investimenti sul fronte tecnologico e farmaceutico i risultati nella cura ordinaria delle malattie e di altri interventi sono insoddisfacenti, è enfatizzata la necessità di analizzare e sintetizzare sistematicamente le prove di efficacia di trattamenti, test diagnostici e prognostici (13). Questo obiettivo di miglioramento della pratica è comune a 3 modelli di intervento conosciuti con i termini di *Health Technology Assessment* (HTA), *Evidence Based Medicine* (EBM) e *Clinical Practice Guidelines* (CPG).

Questi modelli partono dal presupposto che ogni obiettivo di miglioramento deve essere preliminarmente basato sulla valutazione dell'intervento. Le difficoltà esistenti nell'attuare programmi di valutazione della qualità dei programmi di intervento non devono costituire un ostacolo alla loro valutazione. Esistono infatti alcuni disegni speri-

mentali che si prestano in modo soddisfacente e scientificamente accettabile per la valutazione dei programmi:

- l'analisi descrittiva;
- la verifica della pratica operativa;
- le indagini prima-dopo;
- le indagini retrospettive.

La semplice analisi descrittiva, che non ha lo scopo di raccogliere osservazioni sull'esito, consente di disporre di informazioni sulle attese e sulla percezione che le diverse parti in causa hanno sul programma. Il controllo e la verifica delle azioni e dei protocolli del professionista è una pratica rapida e a basso costo che può essere utilizzata qualora esista la prova che all'azione o al protocollo faccia seguito un preciso esito. Le indagini che prendono in considerazione l'esito di un intervento sono prospettive e possono considerare individuo o gruppo di soggetti, attraverso il confronto di dati raccolti prima dell'intervento stesso, durante e al termine di esso. L'esito costituisce la differenza tra il dato osservato prima dell'inizio e quello osservato al termine dell'intervento. Da questo tipo di studio si può ottenere la prova che ogni cambiamento è dovuto al programma e non al caso. Negli studi retrospettivi, che fanno riferimento a un disegno di tipo quasi-sperimentale, è infine possibile osservare le differenze di esito nel gruppo di intervento rispetto al gruppo ove non viene praticato il programma. Esistono molteplici elementi che devono essere tenuti presenti qualora si programmi uno studio nel campo della valutazione della qualità di un programma:

- lo studio deve essere in grado di definire l'estensione, in termini di durata e di numerosità della popolazione dell'applicazione del programma;
- lo studio deve considerare programmi che abbiano un solido fondamento teorico e deve essere iniziato sulla base della revisione della letteratura già esistente;
- lo studio deve prendere in considerazione tutti gli esiti attesi o comunque un elevato numero di esiti, osservando le risposte da parte dell'individuo ma non escludendo quelle di tipo organizzativo;
- lo studio deve stabilire in modo non ambiguo che l'esito osservato è attribuibile all'applicazione del programma (19).

CONCLUSIONE

In conclusione, esistono diversi strumenti per misurare l'efficacia dei sistemi e dei servizi nella pratica sanitaria che possono essere adattati agli interventi in sanità pubblica e occupazionale. Tali strumenti devono essere di supporto alla cosiddetta "buona pratica" il cui obiettivo, consistente nella protezione della salute di comunità di lavoratori e di singoli individui, si raggiunge attraverso interventi caratterizzati da uno standard definito che ne garantisca la qualità.

L'applicazione degli strumenti proposti per assicurare la qualità della pratica professionale, se da un lato è basata sulla necessità di soddisfare esigenze implicite e esplicite di individui e popolazioni a rischio, dall'altro costituisce uno dei campi di ricerca più attuali e più promettenti. La ricerca in questo particolare campo si propone infatti di studiare, con il consenso delle parti coinvolte e interessate, l'appropriatezza degli interventi in modo da assicurare la qualità degli interventi stessi che dovranno essere conformi alle aspettative.

Se da un lato i professionisti sono chiamati a superare la soggettività dei propri giudizi affrontando questi temi in modo sistematico, rigoroso e basato su criteri espliciti, i ricercatori, d'altra parte, sono chiamati a intraprendere studi indirizzati alla valutazione dell'efficacia degli interventi attraverso ricerche che prendano in considerazione l'applicazione di programmi fondati su solide basi teoriche, osservino tutti gli esiti attesi inclusi quelli di tipo organizzativo, stabilendo in modo non ambiguo che l'esito osservato è attribuibile all'applicazione del programma.

BIBLIOGRAFIA

1. BERWICK DM, BISOGNANO M: Health care services. In Juran JJ, Blanton Godfrey A (eds): *Jurans's quality handbook*. New York: MacGraw-Hill, 1999: 32.1-32.20
2. BROOK RH: Appropriateness: the next frontier. *BMJ* 1994; *308*: 218-219
3. BROOK RH, CHASSIN MR, FINK A, et al: A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986; *2*: 53-63

4. CAMPBELL M, FITZPATRICK R, HAINES A, et al: Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 2000; *321*: 694-696
5. CARTER T: The application of the methods of evidence-based practice to occupational health. *Occup Med* 2000; *50*: 231-236
6. EUR-ASSESS: Report from the EUR-ASSESS Project. *Int Technol Assess Health Care* 1997; *13*: 133-143
7. FIELD MJ, LOHR KN: Guidelines for clinical practice. *Int J Qual Health Care* 1994; *6*: 17-25
8. FRANCO G: The future of occupational health practice: reconciling customer expectation and evidence-based practice. Editorial. *Occupational Medicine* 2001; *51*: 482-484
9. FRANCO G: Dall'evidenza scientifica alla pratica operativa: verso un modello di Medicina del lavoro basata su prove di efficacia. *Med Lav* 2001; *92*: 159-165
10. FRANCO G: Evidence-based medicine and evidence-based occupational health. *Scand J Work Environ Health* 2003; *29*: 78-79
11. FRANCO G: Consensus on evidence or evidence of consensus? The evolving role and the new expertise of the occupational physician. Editorial. *Occupational Medicine* 2003; *53*: 79-81
12. FRANCO G, CELLA MT, TUCCILLO E, et al: From risk-based health surveillance to health promotion: an evidence-based experience in a health care setting. *Int J Occup Med Environ Health* 2002; *15*: 117-120
13. GROL R: Between evidence-based practice and total quality management: the implementation of ocst-effective care. *Int J Qual Health Care* 2000; *12*: 297-304
14. HAM C, HUNTER JD, ROBINSON R: Evidence-based policymaking. *BMJ* 1995; *10*: 71-72
15. INSTITUTE OF MEDICINE: *The future of public health*. Washington: National Academy Press, 1988
16. INSTITUTE OF MEDICINE: *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington: National Academy Press, 2000
17. INSTITUTE OF MEDICINE: *The future of public health in the 21st century*. Washington: National Academy Press, 2003
18. LOHR KN, ELEAZER K, MAUSKOPF J: Health policy issues and applications for evidence-based medicine and clinical practice guidelines. *Health Policy* 1998; *46*: 1-19
19. OVRETVEIT J, GUSTAFSON D: Using research to inform quality programmes. *BMJ* 2003; *326*: 759-761
20. SACKETT DL, ROSEMBERG WMC, GRAY JAM, et al: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; *312*: 71-72
21. SARASIN FP: Decision analysis and the implementation of evidence-based medicine. *QJ Med* 1999; *92*: 669-671
22. SCHATTER A, FLETCHER RH: Research evidence and the individual patient. *QJ Med* 2003; *96*: 1-5
23. SOLBERG LL, BREKKE ML, FAZIO CH: Lessons from experienced guideline implementers. *Joint Commission Journal on Quality Improvement* 2000; *26*: 171-188
24. VERBEEK JH, VAN DIJK FJ, MALMIVAARA A, et al: Evidence-based medicine for occupational health. *Scand J Work Environ Health* 2002; *28*: 197-204
25. WOOLF SH: Do clinical practice guidelines define good medical care? *Chest* 1998; *113*: 66-71
26. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Appropriateness in health care services. Report EUR/00/5022388*. Copenhagen: WHO, 2000
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *The World Health Report 2000. Health Systems: Improving Performance*. Geneva: WHO, 2000

Broncopneumopatia cronica ostruttiva professionale nel DPR 336/1994 e nell'evidenza epidemiologica

G. MASTRANGELO, U. FEDELI, EMANUELA FADDA, G. MILAN, B. SAIA

Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Sede di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Padova

KEY WORDS

COPD; occupational diseases; epidemiology; case-control studies

SUMMARY

«Occupational chronic obstructive pulmonary disease: Italian law (decree no. 336/1994) and epidemiological evidence». **Background:** *In Italy, occupational diseases are required by law to be listed (however, any occupational diseases not included in the list may be compensated if workers demonstrate causation in court). The list is periodically updated in order to incorporate new findings from medical research. Decree no. 336/94 uses a less inclusive term (chronic obstructive bronchitis) than that used in the earlier decree, no. 482/75 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD). Moreover, it includes fewer occupations that involve a risk of developing COPD.* **Objectives:** *In order to find an epidemiological basis that might justify the above changes to Italian law, risk of COPD was investigated in relation to occupation and time, using a case-referent design.* **Methods:** *The same definition for COPD (clinical history of >2 years with shortness of breath and/or winter phlegm and an FEV₁ less than 80% of the predicted value, only minimally reversible with bronchodilators and without marked change during the hospital observation period) was used in two case-referent studies. The first study was carried out from 1972 to 1980 (202 cases of COPD and 202 referents matched for age and sex) and the second from 1990 to 1997 (131 cases of COPD and 298 referents, every fourth eligible patient in each calendar year of observation). In both studies cases and referents were classified into 16 occupational categories, and office workers were the reference. All subjects were selected from male patients admitted to the Occupational Health Clinic in Padua. Smoking-adjusted (Mantel-Haenszel analysis, first study), or age-smoking-adjusted (logistic regression analysis, second study) Odds Ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for COPD were estimated in each occupational category and in two main groups: workers employed in occupations at either high or low risk for COPD. The latter OR and the fraction of exposed cases (p.) were used to estimate the population attributable risk (PAR) through: $p \cdot (OR - 1) / OR$.* **Results:** *Significantly high risks for COPD in miners and chemical workers were observed in the first period, but not in the second time window. On the other hand, an increased time trend for OR estimates was found in welders, wood carpenters, construction and foundry workers. Among farmers, painters, cotton textile and refractory brick workers, the OR for COPD was significantly above unity in both time periods. PAR was 37% in the first and 52% in the second study.* **Conclusions:** *The restrictive definition of occupational COPD, which was introduced by Decree no. 336/94, contrasts with the epidemiological evidence showing that the risk of occupational COPD has increased over time: up to 50% of COPD cases referred to an occupational medicine physician might have an occupational origin.*

Pervenuto il 5.5.2003 - Accettato il 22.9.2003

Corrispondenza: G. Mastrangelo, Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Sede di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova

Tel. 049-821.25.43 - Fax 049-821.25.42 - E-mail: giuseppe.mastrangelo@unipd.it

RIASSUNTO

Il DPR n. 336/94, che aggiorna le tabelle delle malattie professionali, usa un termine più restrittivo (bronchite cronica ostruttiva) di quello (broncopneumopatia) della legge precedente e include un minore numero di professioni a rischio. Per trovare una base epidemiologica che giustificasse queste modifiche legislative, il rischio di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stato indagato in relazione alla professione e al tempo, usando un disegno di studio caso-controllo. La stessa definizione di BPCO (sintomi respiratori e VEMS inferiore all'80% rispetto al valore teorico, scarsamente reversibile con broncodilatatore) è stata usata in due studi caso-controllo, il primo condotto dal 1972 al 1980 (202 casi di BPCO e altrettanti controlli appaiati per età e sesso) e il secondo dal 1990 al 1997 (131 casi di BPCO e 298 controlli). In ambedue gli studi, casi e controlli sono stati classificati in 16 categorie professionali, e gli impiegati sono il gruppo di riferimento. Tutti i soggetti sono stati selezionati tra i pazienti di sesso maschile ricoverati nel nostro Istituto di Medicina del Lavoro. Il rischio di BPCO è stato stimato in ogni professione da Odds Ratio (OR) con Intervallo di Confidenza al 95% (CI), corretto per il fumo mediante l'analisi stratificata secondo Mantel-Haenszel (primo studio), o corretto per il fumo e l'età con l'analisi della regressione logistica (secondo studio). A seconda che OR fosse (oppure no) significativamente superiore a 1,0, le categorie professionali sono confluite nel gruppo degli esposti (oppure dei non esposti); l'OR di BPCO negli esposti e la frazione di casi esposti (p) sono stati usati per calcolare la population attributable risk (PAR). Nei minatori e nei lavoratori chimici, gli OR per BPCO erano significativamente elevati nel primo ma non nel secondo studio. Al contrario, nei saldatori, nei falegnami, negli edili, e nei fonditori l'eccesso di rischio per BPCO diventa significativo nel secondo periodo. Infine, negli agricoltori, verniciatori, operai dell'industria tessile e di mattoni refrattari, gli OR per BPCO sono significativamente maggiori di 1,0 in entrambi gli studi. PAR era 37% nel primo studio ed è 52% nel secondo. La definizione più restrittiva di BPCO professionale introdotta dal DPR n. 336/94 contrasta con le recenti evidenze epidemiologiche nazionali ed internazionali. Il rischio di BPCO professionale è aumentato nel tempo: fino al 50% dei casi di BPCO valutati in una struttura di Medicina del Lavoro può avere un'origine occupazionale.

INTRODUZIONE

In Italia, le malattie professionali sono definite in tabelle allegate ad una legge (tuttavia, malattie non incluse nella lista possono essere riconosciute ed indennizzate se il lavoratore dimostra il nesso di causalità in un procedimento giudiziario). Le tabelle sono periodicamente aggiornate per tener conto dei nuovi risultati della ricerca medica. La legge più recente, il DPR n. 336/94, usa un termine più restrittivo (bronchite cronica ostruttiva) di quello (broncopneumopatie) della legge precedente, DPR n. 482/75. La legge più recente include, inoltre, un minore numero di professioni che sono considerate a rischio.

Nel programma di *Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Disease* (SWORD) è stato stimato che in tutto il Regno Unito nel 1992 si erano verificati 133 nuovi casi di bronchite cronica dovuta a fattori occupazionali contro 1.047 casi di asma occupazionale (7). A nostra conoscenza,

non vi sono altri sistemi di sorveglianza per malattie respiratorie di origine occupazionale che hanno considerato malattie respiratorie croniche ostruttive diverse dall'asma. Infine, nell'ultima edizione dell'*Encyclopaedia of Occupational Health and Safety* (5), l'esposizione professionale è considerata *putative risk factor*, mentre l'abitudine al fumo e il deficit di alfa-1-antitripsina sono *established risk factors*, assieme all'età e al sesso.

I pochi casi di bronchite cronica occupazionale secondo il programma SWORD, e le recenti modifiche introdotte nella legislazione italiana possono essere la conseguenza di un aumentato controllo dell'esposizione professionale a irritanti respiratori, oppure riflettere il fatto che una diagnosi di bronchite cronica occupazionale è estremamente difficile da fare, e che una causa "occupazionale" per la BPCO è spesso contestata perché la bronchite cronica è frequente nei fumatori.

Nell'Istituto di Medicina del Lavoro di Padova (che ha un bacino di utenza di circa 1 milione di

residenti in un'area a forte presenza di industrializzazione) sono frequentemente osservati lavoratori manuali, solitamente di sesso maschile e di età maggiore di 50 anni, con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di possibile origine occupazionale. Pertanto, il rischio di BPCO in relazione alla professione è stato indagato nei pazienti ricoverati presso il nostro Istituto dal 1990 al 1997 usando un disegno di studio caso-controllo (6).

Poiché metodi simili furono usati dal nostro gruppo di lavoro per condurre uno studio caso-controllo dal 1972 al 1980 (10), nel presente lavoro i risultati dei due studi sono rielaborati e confrontati per accertare variazioni del rischio di BPCO in relazione alla professione e al tempo, allo scopo di trovare una base epidemiologica che giustificasse le modifiche legislative.

METODI

La storia clinica ed occupazionale è sistematicamente raccolta per tutti i pazienti ricoverati nel nostro Istituto di Medicina del Lavoro. L'approccio caso-controllo, basato sul confronto di dati dell'ospite e fattori di rischio occupazionale tra casi di BPCO e soggetti di controllo, è molto efficiente: tutte le informazioni sono disponibili senza costi aggiuntivi, poiché le cartelle cliniche possono essere usate come sorgente dei dati.

La stessa definizione di BPCO (storia clinica di dispnea e/o tosse con escreato nel periodo invernale da ≥ 2 anni, e riduzione del VEMS inferiore all'80% rispetto al valore teorico scarsamente o non reversibile con broncodilatatore e senza sostanziali variazioni durante il ricovero) è stata usata in due studi caso-controllo, il primo condotto dal 1972 al 1980 (202 casi di BPCO e altrettanti controlli appaiati per età e sesso) e il secondo dal 1990 al 1997 (131 casi di BPCO e 298 controlli, uno ogni quarto paziente eligibile in ciascun anno del periodo di osservazione). Tutti i soggetti sono stati selezionati tra i pazienti ricoverati nel nostro Istituto di Medicina del Lavoro e tutte le informazioni sono state ricavate dalle cartelle cliniche. Le donne non sono state incluse in nessuno dei due studi per il loro scarso numero.

In entrambi gli studi, casi e controlli sono stati classificati per l'esposizione in una delle 16 categorie lavorative mostrate in tabella 1, e gli impiegati sono il gruppo di riferimento (a rischio convenzionale di BPCO pari a 1,0) dato che, per definizione, non ci sono casi di BPCO di origine occupazionale tra questi lavoratori.

In ogni categoria professionale, il rischio di BPCO è stimato da Odds Ratio (OR) con Intervallo di Confidenza al 95% (IC), corretti per fumo mediante l'analisi stratificata secondo Mantel-Haenszel nel primo studio, e corretti per fumo, età ed anno di calendario della prima esposizione mediante l'analisi della regressione logistica nel secondo studio.

Le categorie professionali sono state in seguito riunite nel gruppo degli esposti e dei non esposti, a seconda che il corrispondente OR fosse maggiore di 1,0 o non significativamente diverso dall'unità. È stata quindi ottenuta la stima di OR e IC (secondo Mantel-Haenszel nel primo studio, e secondo la regressione logistica nel secondo studio), e la frazione di esposti tra i casi (p_c), in base a cui è stato calcolato il *population attributable risk* (PAR), o rischio attribuibile nella popolazione, usando la formula ($p_c(OR-1)/OR$) (1).

L'analisi statistica è stata condotta con il *package* statistico BMDP (3).

RISULTATI

La tabella 1 mostra la distribuzione dei casi di BPCO e le stime di OR e IC nelle diverse categorie occupazionali nel periodo 1972-1980 e nel periodo 1990-1997. Il numero medio di casi per anno è 22,4 nel primo e 15,8 nel secondo periodo di osservazione. Nei minatori e nei lavoratori dell'industria chimica, i rischi di BPCO significativamente elevati nel primo periodo si riducono nel secondo periodo di osservazione.

Al contrario, nei saldatori, nei falegnami, negli edili, e nei fonditori l'eccesso di rischio per BPCO diventa significativo nel secondo periodo. Infine, nei verniciatori, negli agricoltori, negli operai dell'industria tessile, e negli addetti all'industria di materiale refrattario, i rischi sono significativamen-

te aumentati in entrambi i periodi, anche se nelle ultime tre categorie i casi nel periodo 1990-1997 erano marcatamente inferiori a quelli nel periodo 1972-1980.

La tabella 2 mostra negli esposti e nei non esposti la distribuzione dei casi, l'OR e IC, e il valore di PAR. Il carico di malattia attribuibile all'esposizione (PAR) indica che la potenza e la prevalenza dell'esposizione è maggiore nel secondo rispetto al primo periodo.

DISCUSSIONE

Le cartelle cliniche di tutti i casi furono controllate accuratamente per escludere i soggetti con asma bronchiale (per es., ostruzione bronchiale reversibile o crisi di broncospasmo) o pneumoconiosi (per es., alterazioni radiologiche con esposizione lavorativa a polveri). I nostri casi, perciò, avevano un'ostruzione cronica irreversibile probabilmente dovuta ad una malattia infiammatoria delle vie re-

Tabella 1 - Confronto tra il primo e il secondo studio caso-controllo: distribuzione dei casi e Odds Ratio (OR) di broncopneumopatia cronica ostruttiva nelle professioni con intervallo di confidenza al 95% (IC)

Professioni	1972-1980			1990-1997		
	Casi	OR	IC	Casi	OR	IC
Impiegati	15	1,00		12	1,00	
Agricoltori	48	3,76 *	1,74-8,14	13	15,10 *	3,18-71,6
Saldatori	3	5,84	0,68-50,5	9	6,38 *	1,59-25,5
Falegnami, carpentieri	6	1,30	0,44-3,80	9	4,44 *	1,11-17,7
Edili	23	2,13	0,94-4,87	21	3,13 *	1,04-9,45
Verniciatori	11	6,29 *	1,74-22,7	16	4,69 *	1,34-16,4
Tessili	11	4,51 *	1,20-17,0	6	7,18 *	1,25-41,1
Addetti ind. mat. refrattario	17	3,17 *	1,16-8,64	8	6,50 *	1,14-37,0
Panettieri	5	4,26	0,84-21,7	1	9,03	0,20-416
Fonditori	15	1,67	0,67-4,15	7	12,00 *	1,32-108
Addetti ind. calzature				1	1,04	0,07-14,9
Metalmeccanici	11	0,89	0,35-2,29	12	1,42	0,44-4,56
Fisiochinesiterapisti				1	1,08	0,03-40,9
Addetti ind. chimica	24	2,87 *	1,20-6,88	8	0,95	0,25-3,56
Camionisti				2	0,76	0,11-5,39
Minatori	13	4,18 *	1,46-12,0	5	5,53	0,42-72,1
Totale	202			131		

* p<0,05

Tabella 2 - Casi di broncopneumopatia cronica ostruttiva non esposti (impiegati e categorie con rischio non significativamente diverso da 1,0 secondo la tabella 1) ed esposti (categorie con rischio maggiore di 1,0 secondo la tabella 1), Odds Ratio (OR), intervallo di confidenza al 95% (IC), e population attributable risk (PAR)

	Primo studio 1972-1980			Secondo studio 1990-1997		
	Casi	OR	IC	Casi	OR	IC
Non esposti	78	1,00		42	1,00	
Esposti	124	2,54*	1,70-3,80	89	4,25*	2,35-7,69
		PAR=37%			PAR=52%	

* p<0,05

spiratorie (bronchite cronica) e/o una malattia distruttiva del parenchima polmonare e dell'interstizio (enfisema).

Lo scopo principale dell'indagine era quello di rilevare cambiamenti del quadro epidemiologico della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) professionale. Avevamo fatto uno studio nel 1983 in cui la BPCO era definita con un criterio funzionale (VEMS inferiore del 20% rispetto al teorico). Ripetendo lo studio in anni più recenti, per rendere confrontabili le due serie di dati, abbiamo adottato la stessa definizione anche se diversa da quella suggerita dal *National Heart, Lung and Blood Institute* e dalla *World Health Organization* nelle recenti linee guida GOLD (8), che definiscono la BPCO in base al rapporto VEMC/CVF inferiore al 70%, mentre il VEMS è utilizzato solo per classificare la gravità della malattia.

L'influenza dell'età è stata controllata per appaiamento di casi e controlli nel primo studio, e con l'analisi della regressione logistica nel secondo studio. Nel primo studio non è stata condotta un'analisi statistica per dati appaiati; questo fatto, secondo Breslow e Day (2) e Rothman (9), può aver sottostimato OR e PAR nel primo studio. Anche l'influenza del fumo è stata controllata in maniera diversa: con l'analisi di Mantel-Haenszel e con la regressione logistica nel primo e nel secondo studio, rispettivamente. Malgrado ciò, le differenze tra i due studi sono troppo grandi perché siano spiegate solo dalla diversa modalità di calcolo di OR.

Nel secondo studio il rischio di BPCO nelle diverse categorie è stato analizzato in relazione agli anni di impiego in quella categoria, dopo aver controllato l'influenza dell'abitudine al fumo e dell'età per mezzo della regressione logistica. La relazione esposizione-risposta con gli anni di lavoro era significativa per agricoltori, saldatori, verniciatori e operai dell'industria tessile; la significatività era *borderline* per gli operai edili, gli operai di fonderia, e gli addetti all'industria di materiale refrattario (6). Nessuno di questi casi di BPCO può essere riconosciuto come malattia professionale secondo le tabelle allegate al DPR 336/1994.

Usando una definizione simile di BPCO (VEMS <80% del teorico e rapporto VEMS/CVF <70%), e gli impiegati come categoria di riferimen-

to, la terza *National Health and Nutrition Examination Survey*, condotta tra il 1988 e il 1994 in un campione della popolazione degli Stati Uniti, ha mostrato che il rischio di BPCO (aggiustato per sesso, età, razza, fumo, pacchetti-anno, *body mass index*, scolarità, stato socio-economico) era significativamente aumentato nei seguenti settori produttivi: manifattura di plastica, gomma, e pelle; industria tessile; forze armate; industria alimentare. La frazione attribuibile all'esposizione, stimata per i settori produttivi con *prevalence Odds Ratio* superiore a 1,0 (anche non significativo), era 19,2% (4).

Inoltre, un recente documento dell'*American Thoracic Society* ha valutato il contributo occupazionale al carico di malattie respiratorie (asma e bronchite cronica); usando come indicatore di BPCO il danno della funzione respiratoria, il PAR andava da 9 a 56%, con mediana pari a 19%, nei cinque studi in cui il calcolo era possibile (1). Questi dati confermano le nostre stime di PAR, 37% nella prima e 52% nella seconda indagine, che sono più elevate della mediana per il fatto che in entrambe la popolazione base dello studio era una popolazione ospedaliera e non la popolazione generale.

In conclusione, la definizione più restrittiva di BPCO professionale introdotta dal DPR n. 336/94 contrasta con le recenti evidenze epidemiologiche nazionali ed internazionali. Il rischio di BPCO professionale non è diminuito nel tempo: fino al 50% dei casi di BPCO valutati in una struttura di Medicina del Lavoro può avere un'origine occupazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 787-797
2. BRESLOW NE, DAY NE: *Statistical methods in cancer research. The analysis of case-control studies*. Lyon: IARC, 1980
3. DIXON WJ (ed): *BMDP Statistical Software Manual*. Los Angeles: BMDP Statistical Software Inc, 1992
4. HNIZDO E, SULLIVAN PA, BANG KM, WAGNER-G: Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: A study of data from the third national

- health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 2002; *156*: 738-746
5. MAREK K, ZEIODA JE: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In Stellman JM (ed): *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*. 4th ed. Geneva: International Labour Office, 1998: 10.69-10.75
 6. MASTRANGELO G, TARTARI M, FEDELI U, et al: Ascertaining the risk of chronic obstructive pulmonary disease in relation to occupation using a case-control design. *Occup Med* 2003; *53*: 165-172
 7. MEREDITH SK, McDONALD JC: Work-related respiratory disease in the United Kingdom, 1989-1992: Report on the SWORD project. *Occup Med* 1994; *44*: 183-189
 8. PAUWELS RA, BUIST S, CALVERLEY PMA, et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; *163*: 1256-1276
 9. ROTHMAN KJ, GREENLAND S: *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia (PA): Lippincot-Raven Publishers, 1998
 10. SAIA B, PIERINI M, MASTRANGELO G: Valutazione del rischio di bronchite cronica in varie professioni: un'indagine epidemiologica caso-controllo. *Folia Medica* 1983; *2*: 207-215

Stima dell'esposizione ad asbesto mediante analisi mineralogica del liquido di lavaggio broncoalveolare

R. ROMEO, G. SCANCARELLO*, P. CASSANO, F. CIONI, A. BACALONI**, P. SARTORELLI

Sezione di Medicina del Lavoro, Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Università degli Studi di Siena

* Laboratorio di Sanità Pubblica – U.F. Igiene e Tossicologia, AUSL n. 7 Siena

** Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

KEY WORDS

Asbestos; mineralogical analysis; bronchoalveolar lavage; transmission electron microscopy (TEM)

SUMMARY

«Assessment of asbestos exposure via mineralogical analysis of bronchoalveolar lavage fluid». Background: Mineralogical analysis of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) by electron microscopy could be the most suitable method for assessing asbestos exposure. However, it has been claimed that there is not a standardized or systematic approach to the subject of mineralogical analysis. Objectives: The aim of the study was to evaluate mineralogical analysis of BALF by transmission electron microscopy (TEM) as biomarker of asbestos fibre load. Methods: BALF was examined in 193 exposed workers (189 men and 4 women) and in 84 patients (65 men and 19 women) who underwent diagnostic fiberoptic bronchoscopy for various clinical purposes. Asbestos bodies (AB) in BALF were counted with a phase contrast microscope, while fibres were counted and analysed by TEM. Results: Fibre counting by TEM showed a significant difference in the two populations (two tailed Mann-Whitney U test, $p=0.0044$), since it was positive in all exposed subjects. Only 75.1% of the exposed population was positive for asbestos bodies (AB). Subjects who had been exposed over a long time period had higher concentrations of fibres than subjects who had been exposed more recently probably because of higher exposure in the past. Conclusions: The study confirms the results of a previous study on a limited number of subjects. Fibre concentrations in BALF can be considered as a reliable biomarker of past asbestos exposure even after many years after cessation of exposure.

RIASSUNTO

La stima dell'esposizione lavorativa ed extra-lavorativa a fibre di asbesto dovrebbe basarsi sulla loro concentrazione atmosferica analogamente a quanto avviene per gli altri inquinanti. Sfortunatamente i dati riguardanti numerose situazioni lavorative sono scarsi o addirittura del tutto mancanti. Per tali motivi risultano necessari indicatori biologici di esposizione pregressa. L'analisi mineralogica del liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) in microscopia elettronica può rappresentare la metodica più appropriata per la stima dell'esposizione ad asbesto. Tuttavia a tutt'oggi non esiste un approccio validato e standardizzato per quanto riguarda l'esame mineralogico del liquido di BAL (BALF). Il presente studio si propone di valutare la validità dell'esame mineralogico del BALF in microscopia elettronica quale indicatore biologico del burden polmonare di fibre d'asbesto. È stato esaminato il BALF di

Pervenuto il 29.11.2002 - Accettato il 4.9.2003

Corrispondenza: Prof. Pietro Sartorelli, Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Sezione di Medicina del Lavoro, Università di Siena, Via dei Tufi 1 - 53100 Siena - Tel. 0577/586755-50 - E-mail: sartorelli@unisi.it

193 soggetti (189 maschi e 4 femmine) professionalmente esposti ad asbesto ricoverati per sospetta patologia asbesto-correlata presso la Divisione di Medicina del Lavoro del Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche dell'Università degli Studi di Siena nel periodo compreso tra il 1992 e il 2001. Lo studio comprendeva inoltre una popolazione di controllo costituita da 84 pazienti (65 maschi e 19 femmine) per i quali non era stata riscontrata alcuna esposizione professionale o extra-professionale ad asbesto che avevano effettuato il BALF a scopo diagnostico per sospetta patologia polmonare di varia natura. L'analisi mineralogica del BALF comprendeva la determinazione della concentrazione dei corpuscoli dell'asbesto (CA) in microscopia ottica ed il conteggio e la caratterizzazione mineralogica delle fibre di asbesto mediante microscopia elettronica a trasmissione (TEM) con sonda per la microanalisi dei raggi X in dispersione di energia. Tutti i campioni di BALF di soggetti professionalmente esposti sono risultati positivi per le fibre di asbesto totali. Le concentrazioni di fibre di asbesto totali rilevate per i soggetti professionalmente esposti erano significativamente più elevate rispetto ai controlli (test U di Mann-Whitney, $p=0,0044$). La presenza di CA nel BALF è stata riscontrata solo nel 75,1% della popolazione esposta. I soggetti con un'esposizione più remota nel tempo avevano valori di concentrazione di fibre maggiori rispetto ai soggetti con un'esposizione più recente, probabilmente a causa dei livelli espositivi più elevati esistenti all'epoca. I risultati dello studio confermano che la concentrazione delle fibre nel BALF può essere considerata un indicatore attendibile della pregressa esposizione ad asbesto, anche a distanza di molti anni dalla fine dell'esposizione stessa.

INTRODUZIONE

La stima dell'esposizione lavorativa ed extra-lavorativa a fibre di asbesto dovrebbe basarsi sulla loro concentrazione atmosferica analogamente a quanto avviene per gli altri inquinanti. Sfortunatamente i dati riguardanti numerose situazioni lavorative sono scarsi o addirittura del tutto mancanti. Sono disponibili misure ambientali relativamente all'attività estrattiva ed alla produzione di manufatti in amianto quali cemento-amianto, vestiti, corde, freni e frizioni per autoveicoli (15, 25). Sono invece scarse le informazioni su altri settori come l'edilizia e la produzione/manutenzione delle carrozze ferroviarie. Inoltre l'esposizione ad amianto può essere considerata saltuaria o intermittente per varie categorie di lavoratori, in particolare per saldatori, elettricisti e manutentori in genere, nell'ambito del settore metalmeccanico, siderurgico e della cantieristica navale. D'altra parte l'esposizione della popolazione generale non è nota a causa della varietà dei fattori in gioco. Questionari specifici possono essere utilizzati per caratterizzare l'esposizione lavorativa ad asbesto. Tuttavia in tal modo non è possibile identificare i casi di esposizione professionale occulta o atipica tutt'altro che rari (5, 6).

Per tali motivi risultano necessari indicatori biologici di esposizione pregressa. Molti Autori hanno utilizzato la concentrazione dei corpuscoli dell'a-

sbesto (*asbestos bodies* - CA) nel liquido di lavaggio broncoalveolare (*bronchoalveolar lavage fluid* - BALF) come indicatore di esposizione a fibre di amianto. Tale metodo però non è adatto alla valutazione dell'esposizione a crisotilo. In vari gruppi con esposizioni sia professionali che ambientali (2) è stato infatti dimostrato che i CA non riflettono la concentrazione polmonare di fibre di crisotilo. Inoltre la *clearance* polmonare dei CA sembra differire da quella delle fibre, mostrando una riduzione nel tempo della loro concentrazione alveolare. Studi recenti hanno dimostrato una riduzione della concentrazione di CA nei campioni autoptici di tessuto polmonare nel corso di pochi mesi (17). Ciò potrebbe verificarsi anche *in vivo*.

La misura della concentrazione di fibre nel tessuto polmonare mediante microscopia elettronica rappresenterebbe il migliore indicatore di dose interna, ma può essere effettuata solo attraverso il reperimento di campioni autoptici o provenienti dalla chirurgia polmonare (resezioni polmonari per neoplasie o altro) e dalla biopsia polmonare a cielo aperto. La quantità di tessuto ottenibile con la biopsia non a cielo aperto è infatti di norma insufficiente a tale tipo di indagine.

L'esame mineralogico del BALF in microscopia elettronica può pertanto costituire il metodo di elezione per la stima della pregressa esposizione ad asbesto, data anche la relativa non invasività dell'e-

same stesso. D'altra parte le metodiche endoscopiche sono sempre più diffusamente utilizzate nel campo della prevenzione oncologica. In particolare il BAL, rispecchiando abbastanza fedelmente le condizioni del polmone profondo, costituisce un esame impiegato nella diagnosi di un numero sempre maggiore di patologie polmonari.

La concentrazione delle fibre nel BALF è stata utilizzata come indicatore di esposizione ad asbesto in un considerevole numero di studi negli ultimi 20 anni. Tuttavia a tutt'oggi non esiste un approccio validato e standardizzato per quanto riguarda l'esame mineralogico del BALF (12). Ciò rende difficile il confronto dei risultati ottenuti in differenti studi. La tabella 1 riassume i dati della letteratura: è evidente l'esistenza di un ampio range di concentrazioni riportate. In molti studi il numero di lavoratori esaminato è limitato. Per di più i lavoratori stessi sono raramente divisi in gruppi sulla base dell'anzianità lavorativa e del periodo di tempo trascorso dalla fine dell'esposizione. In un precedente studio (24) è stata dimostrata una differenza significativa tra concentrazione di fibre nel BALF nei lavoratori esposti e nei controlli con valori superiori nel caso di esposizioni di vecchia data rispetto a quelle più recenti.

Il presente studio, confrontando una popolazione professionalmente esposta con un gruppo di controllo, ha lo scopo di valutare se la validità dell'esame mineralogico del BALF in microscopia elettronica a trasmissione (TEM) quale indicatore della pregressa esposizione ad amianto venga confermata ampliando considerevolmente la casistica esaminata.

SOGGETTI E METODI

Soggetti

Sono stati studiati soggetti professionalmente esposti ad asbesto ricoverati per sospetta patologia asbesto-correlata presso la Divisione di Medicina del Lavoro del Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche dell'Università degli Studi di Siena nel periodo compreso tra il 1992 e il 2001. Lo studio comprendeva inoltre una popolazione di

controllo costituita da pazienti per i quali non era stata riscontrata alcuna esposizione professionale o extra-professionale ad asbesto che avevano effettuato il BAL a scopo diagnostico per sospetta patologia polmonare di varia natura. Sia i soggetti professionalmente esposti che i controlli provenivano per la maggior parte dalla Toscana e in un numero più limitato da altre Regioni d'Italia.

Il BAL era effettuato in corso di broncoscopia iniettando nel lobo medio o nella lingula 200 ml di soluzione fisiologica in 4 aliquote di 50 ml seguite da recupero immediato che tiene conto delle aliquote successive alla prima (1, 7, 10). La prima aliquota infatti non viene utilizzata per le indagini inerenti le patologie asbesto-correlate.

A tutti i soggetti sottoposti a BAL è stato richiesto il consenso informato all'effettuazione dell'esame ed è stato somministrato un questionario per la raccolta dell'anamnesi lavorativa. E' stata presa in considerazione anche l'eventuale esposizione a fonti ambientali.

La popolazione professionalmente esposta era costituita da 193 soggetti (189 maschi e 4 femmine) con età media di $56,5 \pm 10,7$ anni (mediana 57,0 e range 29-83), di cui il 21,2% erano fumatori, il 28,0% erano non fumatori e il restante 50,8% erano ex-fumatori.

In base all'attività lavorativa sono stati individuati 6 diversi settori: metalmeccanica (42,0%), produzione di cemento-amianto (3,6%), edilizia (6,7%), produzione di energia elettrica (14,5%), cantieristica navale (14,5%), fonderie e acciaierie (7,3%). I soggetti restanti (11,4%) avevano lavorato in settori diversi come cristallerie, industria tessile ed altro (tabella 7).

L'esposizione professionale è stata valutata in base alla durata, alla continuità (continua o intermittente) ed alla tipologia (certa o probabile). Erano considerate certe le esposizioni note e ben documentate, mentre quelle solamente riferite dal lavoratore erano classificate come probabili.

Considerando il tempo intercorso dalla prima esposizione i soggetti sono stati divisi in due gruppi (≤ 30 anni e > 30 anni), mentre prendendo in considerazione il tempo intercorso dalla fine dell'esposizione sono stati divisi in tre gruppi (≤ 10 anni, tra 11 e 20 anni e > 20 anni).

Tabella 1 - Concentrazione dei corpuscoli e delle fibre di asbesto nel BALF di soggetti professionalmente esposti e non esposti

Soggetti esposti					
N.	Livello di esposizione/settore lavorativo	CA/ml	% *	Diagnosi	Fibre/ml
17	Definito attuale	-	88,2%	-	31700**
18	Definito pregresso	-	94,4%	-	15583**
13	Definito pregresso metalmeccanici	0,15-9	53,8%	Ispessimenti pleurici	-
37	-	<1->5	81%	-	-
			59,5% >1 CA/ml		
			35% >5 CA/ml		
15	Materiale di rivestimento dei freni	0,1-1000	86,7%	-	-
			60% >10 CA/ml	-	-
44	Cemento-asbesto	0,1-1000	97,9%	-	-
			73,2% >10 CA/ml	-	-
15	-	0-333	-	-	133-3700
12	-	<1-484	83,3%	-	3000-136000
9	Definito	0-20	70% >1 CA/ml	-	-
8	Probabile	0-6,1	63% >1 CA/ml	-	-
17	Possibile	0-0,5	0% >1 CA/ml	-	-
12	Basso	0-43,9	-	-	-
10	Medio, alto, molto alto sporadico	0-11,5	-	-	-
35	Medio, alto, molto alto	0-1250	-	-	-
	Discontinuo o continuo;				
36	Improbabile o possibile	0-12	-	Mesotelioma	-
31	Basso	0-22	-	Mesotelioma	-
16	Sporadico	0-5,8	-	Mesotelioma	-
48	Continuo o discontinuo	0-5000	-	Mesotelioma	-
20	-	1300	-	-	2500
21	Spruzzatori	<1-3800	-	-	<25-37000
215	Definito	0->1000	96,8%	-	-
116	Probabile	0->100	84,5%	-	-
40	Intenso	<0,1-800	-	-	-
39	Basso	<0,1-40	-	-	-
47	Possibile	<0,1-1	-	-	-
19	-	2,5-42600	-	Asbestosi parenchimale	-
21	-	0,1-246	-	Asbestosi pleurica	-
9	-	0-30	-	Mesotelioma	-
5	-	0,4-588	-	Carcinoma bronchiale	-
2	-	5-41	-	Senza patologia	-
27	-	ND->50	-	Asbestosi	-
25	-	ND->50	-	Senza asbestosi	-
9	-	0-1500	-	Asbestosi	-
11	-	0-1,8	-	Senza asbestosi	-
9	-	3-100	-	Asbestosi	8-400
17	-	ND-50	-	Senza asbestosi	ND-200
64	Saldatori	0-2640	-	Fibrosi polmonare	-
6	Saldatori	0-6	-	interstiziale	-
35	Saldatori	0-200	-	Neoplasie polmonari	-
7	Saldatori	0-26	-	Fibrosi pleurica	-
35	Saldatori	0-101	-	Mesotelioma	-
				Altre	

* = percentuale dei soggetti con CA

**= media geometrica

(Continua tabella 1)

segue tabella 1

Soggetti non esposti				
N.	CA/ml	%*	Fibre/ml	Autori
10	-	Esposti a polveri industriali non contenenti asbesto: 40%	12898**	Chiappino et al, 1988 (3)
5	-	Nessuna esposizione industriale: 20%	4579**	
50	0-0,25	-	-	Rivolta et al, 2001 (21)
33	<1-5	Impiegati: 48,5% 12% >1 CA/ml	-	De Vuyst, 1988 (8)
30	<1->5	Operai: 73,3% 20% >1 CA/ml 3,3% >5 CA/ml		
-	-	-		Dumortier, 1990 (11)
-	-	-	-	
13	0	-	239	Gellert, 1986 (13)
11	<1	0%	<84-251	Dodson, 1991 (10)
17	0-3,6	18% >1 CA/ml	-	Vilkman, 1993 (29)
9	0-3	-	-	Orlowski, 1994 (18)
-	-	-	-	Pairon, 1994 (20)
-	-	-	-	Teschler, 1994 (26)
-	-	-	-	Tuomi, 1992 (28)
117	0-40	Operai: 52,2%	-	De Vuyst, 1987 (7)
115	0-5	Impiegati: 25,3%	-	
30	<0,1-1	-	-	Karjalainen, 1994 (16)
48	<0,1-24	20,8%	-	De Vuyst, 1982 (9)
15	0	-	-	Xaubet, 1986 (30)
31	0-0,6	-	-	Roggli, 1986 (23)
5	0-0,11	-	-	
9	ND-0,7	-	ND-150	Roggli, 1994 (22)
15	ND-70	-	ND-5000	
-	-	-	-	Pairon, 1994 (19)

* = percentuale dei soggetti con CA

** = media geometrica

Ai fini della valutazione clinica delle patologie asbesto-correlate, seguendo gli attuali criteri diagnostici, i pazienti sono stati sottoposti a radiografia del torace con proiezioni oblique, TAC ad alta risoluzione (HRCT) e, solo in casi selezionati, scintigrafia con Gallio⁶⁷.

Sulla base degli esami radiologici e delle evidenze cliniche sono stati individuati cinque gruppi di patologie: asbestosi (5,2%), placche pleuriche da asbesto (35,2%), asbestosi con placche pleuriche (14,0%), neoplasia polmonare (4,1%) e patologie non asbesto-correlate (41,5%). Di questo ultimo gruppo fanno parte soggetti affetti da bronchite cronica, sarcoidosi, fibrosi polmonare non asbesto-correlata ed altro (tabella 3).

Il gruppo di controllo era composto da 84 soggetti (65 maschi e 19 femmine) con un'età media di $51,6 \pm 16,2$ anni (range 23-83 anni).

I soggetti erano stati sottoposti a broncoscopia con BAL per accertamenti in merito a diverse patologie non professionali dell'apparato respiratorio quali sarcoidosi, neoplasia polmonare, fibrosi polmonare e bronchite. Attraverso un questionario sono state raccolte notizie non solo sull'attività lavorativa, ma anche sulle possibili esposizioni extra-professionali. Nessun paziente appartenente al gruppo di controllo riferiva alcuna esposizione ad asbesto sia diretta che indiretta. Le attività lavorative svolte erano le più varie: agricoltori (19,0%), casalinghe (7,9%), ex-minatori (11,1%), operai edili (9,5%), metalmeccanici (9,5%), infermieri (6,3%) ed altre tipologie lavorative (36,7%).

Determinazione delle fibre e dei corpuscoli dell'asbesto nel BALF

L'analisi mineralogica del BALF comprendeva la determinazione della concentrazione dei CA in microscopia ottica ed il conteggio e la caratterizzazione mineralogica delle fibre di asbesto mediante microscopia elettronica a trasmissione (TEM) con sonda per la microanalisi dei raggi X in dispersione di energia (16, 27).

La determinazione dei corpuscoli di asbesto è stata eseguita ad un ingrandimento di 250 X del liquido filtrato trattato con ipoclorito di sodio e su una membrana resa trasparente secondo la metodi-

ca proposta da De Vuyst (1987), mentre l'aliquota di BALF utilizzata per l'analisi mineralogica con TEM è stata trattata secondo la metodica proposta da Dodson (1991) con una lettura eseguita a 10.000 X identificando e quantizzando tutte le particelle che presentavano un rapporto lunghezza/diametro uguale o superiore a 3:1 senza limiti inferiori di lunghezza o di diametro.

In dettaglio per la determinazione dei CA 10 ml di BALF venivano pretrattati con uguale volume di ipoclorito di sodio (Aldrich) per 2 ore, quindi filtrati su membrana di acetato di cellulosa di 25 mm di diametro e 0,45 mm di porosità (Sartorius). Dopo l'asciugatura le membrane venivano poste su vetrini da microscopio, rese trasparenti con vapori di acetone e quindi lette in microscopia ottica a 250 ingrandimenti.

La metodica di trattamento ed analisi del BALF in microscopia elettronica prevedeva l'impiego di 10 ml di liquido posti in provettoni sterili ai quali vengono aggiunti 3 ml di ipoclorito di sodio ultrapuro (Aldrich) e alcune gocce di perossido di idrogeno (Fluka) al fine di distruggere la componente organica del liquido. Dopo 24 ore (tempo generalmente sufficiente per ottenere campioni perfettamente limpidi e quindi idonei per poter affrontare le fasi successive) i campioni venivano diluiti con acqua ultrapura e filtrati su membrane di acetato di cellulosa di 25 mm di diametro e 0,45 mm di porosità (Sartorius), utilizzando un sistema di filtrazione (Millipore) tale da produrre una deposizione su una superficie di 188,6 mm². Le membrane, perfettamente asciutte, venivano metallizzate con un film di grafite e successivamente ne veniva tagliata una porzione centrale e da questa ricavati 5 sottocampioni. Questi erano depositati su altrettanti retini da microscopia elettronica a trasmissione e resi leggibili mediante vapori di acetone. I retini utilizzati erano di rame da 200 mesh con un'apertura della maglia di 0,0074 mm² (Bio-Rad). Per ciascun campione venivano lette 25 maglie pari ad un'area di 0,185 mm².

Per l'analisi è stato impiegato un microscopio elettronico a trasmissione (Philips T400) a 10000 ingrandimenti, con una tensione di accelerazione di 120 KeV e sono state contate, misurate e analizzate mediante sonda per la microanalisi dei raggi X in

dispersione di energia (EDAX) tutte quelle particelle che morfologicamente, in base al rapporto dimensionale lunghezza/diametro ≥ 3 , erano considerate fibre.

Analisi statistica

Il test di Kolmogorov-Smirnov ha dimostrato una distribuzione log-normale per le concentrazioni delle fibre e dei CA nel BALF.

Per tale motivo sono stati utilizzati il test t di Student e l'analisi della varianza (ANOVA) per confrontare le diverse concentrazioni di fibre e CA nei vari gruppi.

Il test U di Mann-Whitney a due code è stato applicato su dati trasformati in logaritmi per verificare la differenza tra le concentrazioni di fibre e di CA rilevate nel BALF dei soggetti studiati e dei controlli.

Sono stati calcolati i limiti fiduciarci delle due popolazioni studiate per i dati trasformati in logaritmi per verificare le concentrazioni in base alle quali sicuramente si può parlare di soggetti professionalmente esposti e di soggetti appartenenti alla popolazione generale.

Infine è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Spearman per verificare l'eventuale esistenza di una correlazione tra le concentrazioni delle due variabili studiate (CA e fibre di asbesto) per i soggetti professionalmente esposti.

Per le osservazioni che presentavano concentrazioni inferiori al limite di rivelabilità nella trattazione statistica sono stati introdotti valori pari alla metà del limite di rivelabilità stesso (0,5 per i corpuscoli dell'asbesto e 51 per le fibre di asbesto).

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il programma SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA).

RISULTATI

Concentrazione delle fibre e dei corpuscoli dell'asbesto nel BALF dei soggetti esposti

I dati relativi al periodo di esposizione e la concentrazione di fibre e CA per ml di BALF sono riportati in tabella 2.

Per quanto riguarda le concentrazioni di CA 8 campioni sono risultati non idonei per l'analisi, 28 campioni non hanno rilevato la presenza di CA e 12 campioni hanno evidenziato concentrazioni inferiori a 0,5 CA/ml. La maggior parte dei soggetti professionalmente esposti ad asbesto presentavano concentrazioni superiori a 4 CA/ml (56,5%), mentre nel 18,7% dei casi era stata rilevata una concentrazione compresa tra 0,5 e 4 CA/ml.

Tutti i campioni sono risultati positivi per le fibre di asbesto totali. In 40 campioni è stata rilevata la presenza di soli anfiboli (20,7%) e in 17 campioni la presenza di solo crisotilo (8,8%).

Il test Spearman non ha dimostrato l'esistenza di una correlazione tra le concentrazioni di fibre totali e le relative concentrazioni di CA ($r^2=0,163$), né di una correlazione tra CA ed anfiboli ($r^2=0,216$).

Nella tabella 3 sono riportate le informazioni relative ai soggetti esposti raggruppati per diagnosi.

La tabella 4 riporta le concentrazioni di fibre e CA per ml di BALF riscontrata nei soggetti suddivisi per diagnosi.

E' stata evidenziata una differenza statisticamente significativa ($p<0,05$) nel confronto tra le concentrazioni di fibre totali di asbesto dei soggetti con patologie asbesto-correlate rispetto a quelli appartenenti ai gruppi con patologie polmonari non riconducibili all'esposizione ad asbesto (ANOVA). Inoltre è presente una differenza statisticamente significativa per le fibre totali di asbesto tra i soggetti con le sole placche pleuriche e quelli con placche pleuriche associate ad asbestosi ($p=0,022$).

Se si considerano separatamente le varie qualità di asbesto, per il crisotilo sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i soggetti con placche pleuriche e quelli con patologie non asbesto-correlate, nonché tra i soggetti con asbestosi associata a placche pleuriche e quelli con patologie non asbesto-correlate, mentre per gli anfiboli è stata riscontrata una differenza anche tra il gruppo con neoplasie e quello con patologie non asbesto-correlate e tra neoplasie e placche pleuriche.

Per quanto riguarda le concentrazioni di CA si sono rilevate differenze statisticamente significative nel confronto tra i gruppi del tutto identiche a quelle riportate per le fibre di asbesto.

Tabella 2 - Concentrazioni di fibre e CA di 193 soggetti professionalmente esposti

	Durata esposizione (anni)	Tempo dalla prima esposizione (anni)	Tempo dalla fine della esposizione (anni)	Fibre totali di asbesto (fibre/ml)	Crisotilo (fibre/ml)	Anfiboli (fibre/ml)	Corpuscoli di asbesto (CA/ml)
Media±DS	19,3±10,4	31,5±11,1	12,0±8,9	2329±6721	1242±5825	1091±2481	64±527
GM	-	-	-	1077	310	482	6
Mediana	-	-	-	1019	382	510	7
Range	1-46	4-59	0-52	102-69776	NR-69625	NR-24571	NR-7170

Tabella 3 - Soggetti professionalmente esposti ad asbesto raggruppati per diagnosi

	Neoplasia polmonare (n.=8)	Asbestosi (n.=10)	Asbestosi con placche pleuriche (n.=27)	Placche pleuriche (n.=68)	Patologia non asbesto-correlata (n.=80)
<i>Età (anni)</i>					
Media±DS	61,1±11,7	60,7±8,4	63,0±8,2	53,0±11,3	53,0±11,4
Range	45-77	42-74	47-77	29-76	29-76
<i>Durata esposizione (anni)</i>					
Media±DS	21,7±14,1	19,7±10,8	26,0±9,6	16,4±9,5	16,4±9,5
Range	5-45	2-35	2-45	1-44	1-44
<i>Tempo dall'inizio dell'esposizione (anni)</i>					
Media±DS	40,6±12,4	33,6±9,2	38,0±11,7	27,6±11,0	27,6±11,0
Range	26-59	19-49	9-57	4-59	4-59
<i>Tempo dalla fine dell'esposizione (anni)</i>					
Media±DS	18,8±15,1	16,5±11,6	11,6±9,1	10,7±6,8	10,7±6,8
Range	4-52	3-36	0-38	0-29	0-29

Tabella 4 - Concentrazione di fibre e CA per ml di BALF in soggetti professionalmente esposti suddivisi in base alla diagnosi (media geometrica e range)

	Neoplasia polmonare (n.=8)	Asbestosi (n.=10)	Asbestosi con placche pleuriche (n.=27)	Placche pleuriche (n.=68)	Non patologia asbesto-correlata (n.=80)
Fibre totali	1991 (364-24571)	1772 (738-12275)	1831 (382-69776)	1111 (254-11477)	776 (102-13082)
Crisotilo	217 (NR-1359)	477 (NR-12106)	512 (NR-69625)	359 (NR-5101)	228 (NR-6626)
Anfiboli	1556 (364-24571)	618 (NR-1912)	695 (NR-14577)	528 (NR-10208)	341 (NR-12233)
CA	62 (3-7170)	18 (2-125)	15 (NR-146)	8 (NR-300)	3 (NR-270)

NR = inferiore al limite di rivelabilità

La tabella 5 mostra le concentrazioni di fibre e di CA riscontrate nei soggetti suddivisi in base al tempo intercorso dalla fine dell'esposizione e l'esecuzione del BAL.

La distribuzione delle concentrazioni di fibre di asbesto per ml di BALF è rappresentata graficamente nella figura 1, mentre nella figura 2 sono riportate le concentrazioni di CA riscontrate per i tre gruppi.

L'analisi statistica (ANOVA) non ha rilevato differenze significative tra i tre gruppi, sia per quanto riguarda le concentrazioni di fibre che di CA.

La tabella 6 riporta le informazioni e le concentrazioni di CA e fibre di asbesto relative ai soggetti professionalmente esposti suddivisi in base al tempo intercorso tra l'inizio dell'esposizione e l'esecuzione del BAL.

Tabella 5 - Dati descrittivi e concentrazioni di fibre e CA per ml di BALF in soggetti professionalmente esposti suddivisi in base al tempo intercorso dalla fine dell'esposizione e la broncoscopia (Gruppo 1=0-10 anni; Gruppo 2=11-20 anni; Gruppo 3=>20 anni)

	Età	Tempo dalla 1ª esposizione	Durata esposizione	Fibre totali	Crisotilo	Anfiboli	CA
<i>Gruppo 1 (n.=100)</i>							
Media±DS	52,4±9,2	26,8±10,0	20,7±10,4	1661±2408	699±1419	968±1859	23±44
GM	-	-	-	987	300	411	5
Mediana	-	-	-	1020	382	417	6
Range	29-72	4-52	1-46	102-13082	NR-12106	NR-12233	NR-270
<i>Gruppo 2 (n.=63)</i>							
Media±DS	60,0±10,3	34,6±10,0	20,0±9,7	2845±9212	1770±8826	1082±3102	151±931
GM	-	-	-	1155	324	523	9
Mediana	-	-	-	1019	373	510	12
Range	39-76	18-59	3-43	199-69776	NR-69625	NR-24571	NR-7170
<i>Gruppo 3 (n.=30)</i>							
Media±DS	63,2±10,4	40,8±8,8	13,2±10,3	3543±9852	2003±7190	1544±2909	28±59
GM	-	-	-	1269	324	663	6
Mediana	-	-	-	1232	319	510	8
Range	47-83	25-59	1-38	255-54258	NR-39681	63-14577	NR-295

NR = inferiore al limite di rivelabilità

Tabella 6 - Dati descrittivi e concentrazioni di fibre e CA per ml di BALF in soggetti professionalmente esposti suddivisi in base al tempo intercorso dall'inizio dell'esposizione ed il BAL (Gruppo 1=0-30 anni; Gruppo 2=>30 anni)

	Età (anni)	Tempo dalla fine esposizione (anni)	Durata esposizione (anni)	Fibre totali (fibre/ml)	Crisotilo (fibre/ml)	Anfiboli (fibre/ml)	CA (CA/ml)
<i>Gruppo 1 (n = 100)</i>							
Media±DS	50,7±9,3	28,9±11,5	17,5±10,0	2035±7039	1023±7051	616±848	19±39
GM	-	-	-	951	301	381	4
Mediana	-	-	-	892	382	417	3
Range	29-72	4-59	1-44	102-69776	NR-69625	NR-6120	NR-200
<i>Gruppo 2 (n = 93)</i>							
Media±DS	62,8±8,2	34,3±10,0	21,2±10,6	2645±6385	1049±4154	1603±3401	115±763
GM	-	-	-	1232	321	623	10
Mediana	-	-	-	1274	380	607	16
Range	40-83	10-59	31-46	254-54258	NR-39681	NR-24571	NR-7170

NR = inferiore al limite di rivelabilità

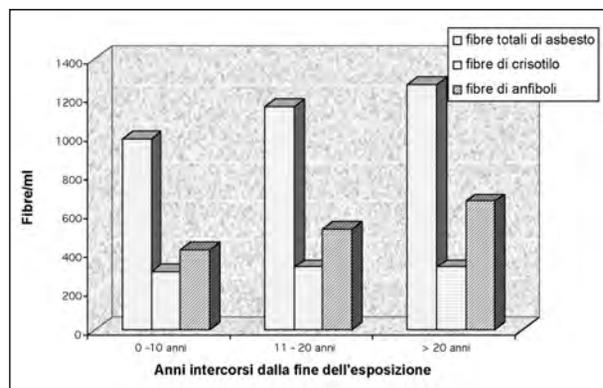


Figura 1 - Concentrazioni di fibre di asbesto per ml di BALF (media geometrica) in soggetti professionalmente esposti suddivisi in base al tempo intercorso dalla fine dell'esposizione

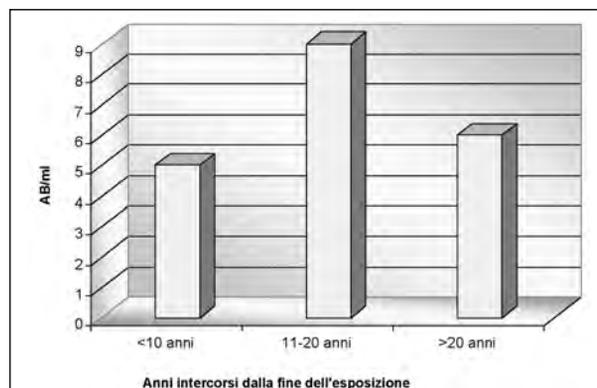


Figura 2 - Concentrazioni di CA per ml di BALF (media geometrica) in soggetti professionalmente esposti suddivisi in base al tempo intercorso dalla fine dell'esposizione

Dall'analisi statistica (ANOVA) sono state evidenziate differenze significative solo confrontando le concentrazioni di CA e di fibre anfiboli riscontrate nei due gruppi (rispettivamente $p=0,0004$ e $p=0,0042$).

Le tabelle 7 e 8 riassumono rispettivamente le

informazioni e le concentrazioni di fibre e CA nel BALF relative ai soggetti esposti raggruppati in base al settore lavorativo.

Le figure 3 e 4 mostrano graficamente rispettivamente le concentrazioni di fibre e di CA espresse come medie geometriche.

Tabella 7 - Dati descrittivi dei soggetti professionalmente esposti ad asbesto raggruppati per settore lavorativo

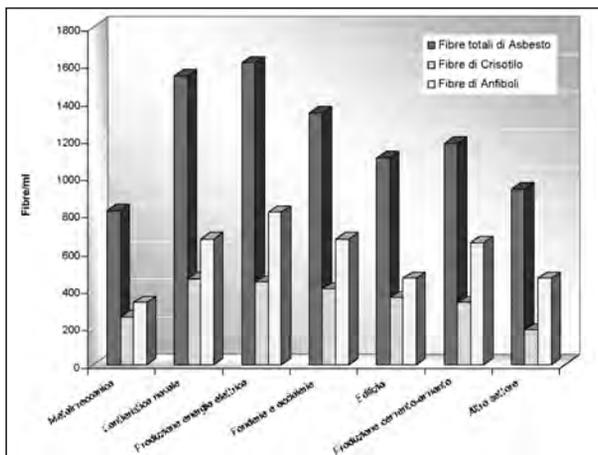
	Cantieristica navale (n.=28)	Metalmeccanica (n.=81)	Fonderie (n.=14)	Produzione energia elettrica (n.=28)	Edilizia (n.=13)	Produzione cemento-amianto (n.=7)	Altro (n.=22)
<i>Età (anni)</i>							
Media±DS	58,9±8,0	55,6±12,0	54,5±9,6	54,0±9,5	55,8±9,3	58,7±9,5	60,4±10,6
Range	43-72	32-83	29-68	39-76	32-68	40-66	39-77
<i>Durata della esposizione (anni)</i>							
Media±DS	23,2±12,2	18,9±10,2	19,3±10,8	20,5±9,0	16,6±11,0	15,3±7,8	17,0±10,2
Range	1-45	1-46	6-43	3-36	3-34	4-27	1-38
<i>Tempo dall'inizio dell'esposizione (anni)</i>							
Media±DS	35,4±10,8	30,7±11,8	29,0±10,2	29,4±11,1	31,3±8,9	27,3±5,3	34,6±11,0
Range	14-55	9-59	6-45	10-57	9-39	22-38	4-50
<i>Tempo dalla fine dell'esposizione (anni)</i>							
Media±DS	11,7±9,7	11,4±6,0	9,9±9,4	9,1±12,1	14,2±13,0	13,4±4,5	17,4±8,2
Range	0*-38	0*-31	0*-28	0*-52	0*-36	7-20	3-36

* 0=esposizione ancora in corso

Tabella 8 - Concentrazioni di fibre e CA per ml di BALF in soggetti professionalmente esposti suddivisi in base al settore lavorativo

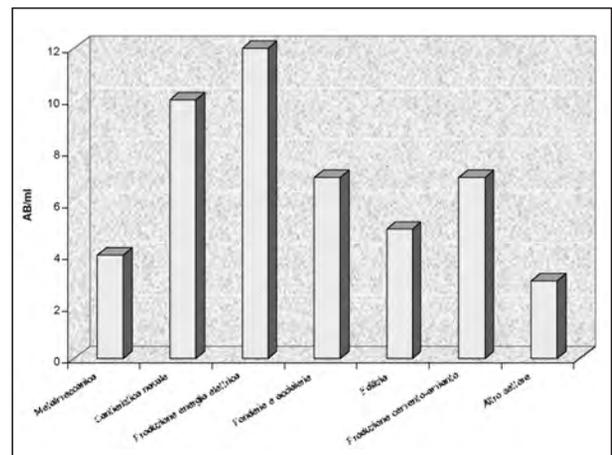
	Cantieristica navale (n.=28)	Metalmeccanica (n.=81)	Fonderie (n.=14)	Produzione energia elettrica (n.=28)	Edilizia (n.=13)	Produzione cemento-amianto (n.=7)	Altro (n.=22)
<i>Fibre totali di asbesto</i>							
GM	1541	819	1343	1610	1102	1179	934
Range	510-69776	102-13082	484-11477	351-11484	255-2581	348-3467	199-24571
<i>Fibre di crisotilo</i>							
GM	460	255	404	441	357	331	185
Range	NR-69625	NR-12106	NR-5101	NR-5735	NR-2549	NR-2651	NR-1185
<i>Fibre di anfiboli</i>							
GM	667	331	669	811	461	649	462
Range	NR-14577	NR-12233	102-6376	127-10208	NR-1699	232-1593	NR-24571
<i>Corpuscoli dell'asbesto</i>							
GM	10	4	7	12	5	7	3
Range	NR-300	NR-295	NR-196	NR-101	NR-146	NR-125	NR-7170

NR = inferiore al limite di rivelabilità

**Figura 3 - Concentrazioni di fibre di asbesto per ml di BALF (media geometrica) in soggetti professionalmente esposti suddivisi in base al settore lavorativo**

Applicando l'ANOVA ai soggetti raggruppati in base al settore lavorativo è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa nel confronto tra le concentrazioni di CA dei soggetti appartenenti al settore produzione energia elettrica sia rispetto a quelli del settore metalmeccanico che a quelli appartenenti ad altri settori lavorativi.

Per le concentrazioni di fibre di anfiboli e fibre totali di asbesto (crisotilo+anfiboli) sono state evi-

**Figura 4 - Concentrazioni di CA per ml di BALF (media geometrica) in soggetti professionalmente esposti suddivisi in base al settore lavorativo**

denziate differenze statisticamente significative tra i seguenti gruppi:

- produzione energia elettrica nei confronti di fonderie;
- metalmeccanica nei confronti di cantieristica navale.

Per il crisotilo sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra il gruppo degli appartenenti ad altri settori lavorativi da una parte e

la cantieristica navale e la produzione di energia elettrica dall'altra.

Soggetti non professionalmente esposti

Tra i campioni di BALF relativi ai soggetti della popolazione di controllo si sono registrati numerosi casi di liquido insufficiente per eseguire sia l'analisi mineralogica in TEM per la determinazione della concentrazione di fibre di asbesto che per la lettura in microscopia ottica dei CA. In particolare su 84 soggetti studiati, solo in 43 casi (51,2%) era disponibile liquido per entrambe le analisi.

In 27 dei 43 campioni analizzati non sono stati rilevati CA (62,8%), in 3 casi sono risultati rilevabili, ma con concentrazioni inferiori a 0,5 CA/ml (7,0%) ed in 13 sono risultati positivi con concentrazioni comprese tra 1 e 4 CA/ml (15,5%). La concentrazione di 4 CA/ml è stata riscontrata in un solo campione.

Su 84 campioni di BAL di soggetti non professionalmente esposti dove è stata determinata la concentrazione di fibre di asbesto, il 29,8% sono risultati inferiori al limite di rivelabilità, il 29,8% era positivo al solo crisotilo, il 20,2% ai soli anfiboli, il restante 20,2% positivo sia per le fibre di crisotilo che di anfiboli.

Quanto sopra riportato è riassunto nella tabella 9.

Le concentrazioni di fibre totali di asbesto rilevate per i soggetti professionalmente esposti erano significativamente più elevate rispetto ai controlli (test U di Mann-Whitney, $p=0,0044$). Per la concentrazione dei CA il confronto statistico non è stato possibile per la scarsità di dati.

Sono stati inoltre calcolati i limiti fiduciarici relativi alle concentrazioni di fibre totali di asbesto per ml di BALF nei soggetti professionalmente esposti e nei controlli.

Il limite fiduciario inferiore per gli esposti ($p<0,0001$) è risultato per il 99% dei casi pari a 925 fibre/ml, mentre il limite superiore per i non esposti è risultato di 182 fibre/ml.

In figura 5 è riportato il confronto tra la frequenza percentuale delle concentrazioni di fibre totali di asbesto misurate nel BAL di soggetti professionalmente esposti rispetto a quelle riscontrate nel BALF dei controlli, mentre nella figura 6 è riportata la frequenza percentuale delle concentrazioni di CA dei lavoratori esposti rispetto ai non professionalmente esposti.

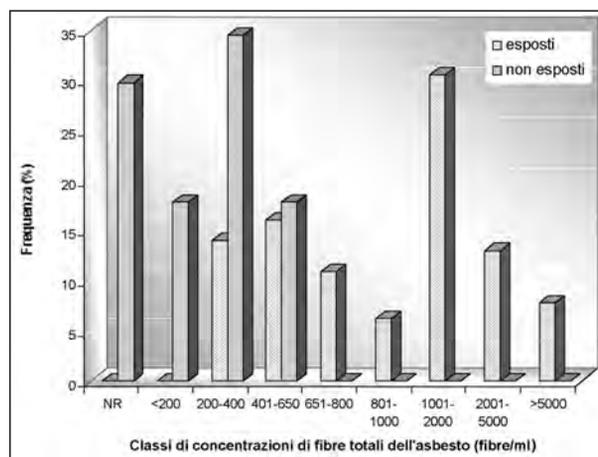


Figura 5 - Frequenza percentuale delle classi di concentrazione di fibre dell'asbesto nel BALF dei soggetti professionalmente esposti e dei controlli

Tabella 9 - Concentrazioni di CA e fibre di asbesto per ml di BALF in soggetti non professionalmente esposti

	Fibre totali di asbesto (fibre/ml)	Fibre di crisotilo (fibre/ml)	Fibre di anfiboli (fibre/ml)	Corpuscoli dell'asbesto (CA/ml)
Determinazioni maggiori del limite di rivelabilità (%)	70,2	29,8	20,2	15,5
Media ± DS	223,6±179,0	148,9±151,2	111,7±102,9	-
GM	146,1	95,1	79,4	-
Mediana	204,0	89	51	-
Range	NR-645	NR-645	NR-510	NR-4

NR=inferiore al limite di rivelabilità

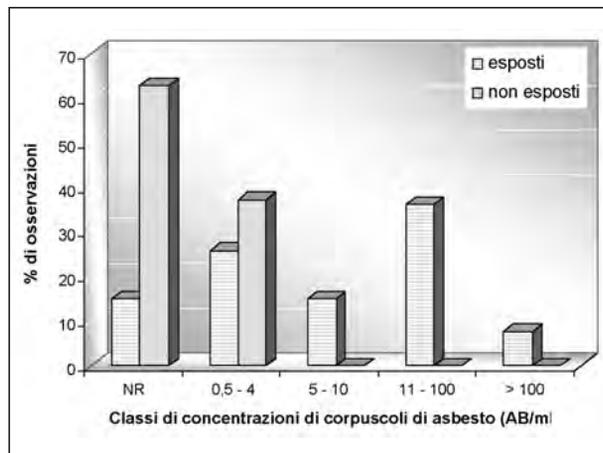


Figura 6 - Frequenza percentuale delle classi di concentrazione di CA dei soggetti professionalmente esposti e dei controlli

DISCUSSIONE

In vari studi l'analisi mineralogica del BALF mediante microscopia elettronica è stata utilizzata con successo come indicatore di esposizione pregressa. In generale è stata riscontrata una netta differenza di concentrazione di fibre nel BALF di soggetti con intensa esposizione e dei controlli (10, 13). Tuttavia, anche se alcuni laboratori impegnati in questi studi hanno prodotto dei valori di riferimento interni, risulta difficile confrontare i risultati ottenuti presso laboratori diversi (14) a causa delle differenze metodologiche esistenti. Sembra dunque auspicabile la standardizzazione dell'esame mineralogico (4, 12). Dato che frequentemente la concentrazione di fibre misurata è bassa, un fattore importante è costituito dalla contaminazione dei campioni con fibre di asbesto ambientali (2). Ciò può essere evitato mediante prefiltrazione dei reagenti (12).

L'esame mineralogico del BALF della popolazione studiata dimostra come in molti casi l'esposizione professionale non fosse particolarmente intensa. In tal senso i dati raccolti sono in accordo con la pressoché totale assenza di casi di fibrosi polmonare avanzata. Per quanto riguarda la determinazione dei CA nel BALF alcuni Autori (7, 10) hanno fatto riferimento a 1 CA/ml quale limite oltre il quale si può parlare di esposizione non trascu-

rabile ad asbesto. In tal modo non si tiene però conto del fatto che i CA non riflettono la presenza di fibre di crisotilo nel tessuto polmonare. Per di più l'assenza di CA non esclude necessariamente la presenza di un'esposizione. Perciò, pur costituendo i CA un indicatore altamente specifico, la determinazione delle fibre nude può effettivamente fornire un'informazione più precisa ed una maggiore sensibilità. Nello studio le fibre di asbesto erano sempre presenti nel BALF dei lavoratori esposti, mentre solo nel 75,1% dei casi i CA erano al di sopra del limite di rilevabilità. Inoltre non è facile interpretare la concentrazione dei CA in rapporto con il tempo trascorso dalla fine dell'esposizione, probabilmente a causa di una diversa *clearance* polmonare rispetto alle fibre. Ne consegue che per esposizioni meno recenti l'analisi mineralogica del BALF è in grado di fornire maggiori informazioni rispetto alla sola determinazione dei CA. La determinazione della concentrazione di fibre presenti nel BALF ha dimostrato una notevole differenza tra esposti e controlli. Il limite fiduciario inferiore per gli esposti è risultato pari a 925 fibre/ml, mentre il limite superiore per i non esposti è risultato di 182 fibre/ml. La concentrazione di 650 fibre/ml costituisce il massimo valore riscontrato nei controlli, mentre solo una percentuale minore degli esposti (31,1%) si pone al di sotto di tale limite, nessuno dei quali con concentrazioni inferiori a 200 fibre/ml. D'altra parte la concentrazione massima osservata di CA nel BALF dei controlli è di 4 CA/ml, mentre più della metà dei lavoratori esposti (56,5%) presenta una concentrazione superiore a tale valore. Una parte rilevante della popolazione esposta (24,9%) presenta poi una concentrazione di CA inferiore al limite di rilevabilità. Perciò per quanto riguarda i CA le differenze tra i due gruppi studiati risultano meno evidenti.

In definitiva i risultati dello studio ricalcano quelli ottenuti in precedenza su 108 soggetti esposti e 57 controlli (24) tanto da trarne le identiche conclusioni. Il fatto che quasi raddoppiando la casistica non si siano osservate variazioni di rilievo dei principali parametri consente un'ulteriore validazione della concentrazione di fibre nel BALF come indicatore di esposizione pregressa ad asbesto anche dopo molti anni dalla cessazione dell'esposi-

zione stessa. Nell'ambito dei dati ottenuti presso il nostro laboratorio ancora una volta esiste una differenza significativa nella concentrazione di fibre tra soggetti esposti e non esposti.

Dallo studio risulta come il conteggio dei CA nel BALF mantenga la sua validità. L'esame mineralogico in microscopia elettronica, quando disponibile, costituisce una metodica con maggiore sensibilità.

In ogni caso la determinazione dei corpuscoli e/o delle fibre di asbesto nel BALF consente una corretta caratterizzazione dell'esposizione nei casi di sospetta patologia asbesto-correlata. Tuttavia a tutt'oggi i confronti interlaboratoriali risultano molto difficili, per cui è essenziale che ogni laboratorio realizzi una banca dati interna esaminando il BALF di un sufficiente numero di soggetti esposti e non esposti ad asbesto.

BIBLIOGRAFIA

- BEGIN R, CANTIN A, BERTHIAUME Y, et al: Clinical features to stage alveolitis in asbestos workers. *Am J Ind Med* 1985; 8: 521-536
- CASE BW: Biological indicators of chrysotile exposure. *Ann Occup Hyg* 1994; 38: 503-518
- CHIAPPINO G, FRIEDRICH KH, RIVOLTA G, FORNI A: Alveolar fiber load in asbestos workers and in subjects with no occupational asbestos exposure: an electron microscopy study. *Am J Ind Med* 1988; 14: 37-46
- CONSENSUS REPORT: Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 311-316
- CORHAY JL, DELAVIGNETTE JP, BURY T, et al: Occult exposure to asbestos in steel workers revealed by bronchoalveolar lavage. *Arch Environ Health* 1990; 45: 278-282
- DE VUYST P, DUMORTIER P, GEVENOIS PA: Analysis of asbestos bodies in BAL from subjects with particular exposures. *Am J Ind Med* 1997; 31: 699-704
- DE VUYST P, DUMORTIER P, MOULIN E, et al: Diagnostic value of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1219-1224
- DE VUYST P, DUMORTIER P, MOULIN E, et al: Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage reflect lung asbestos body concentration. *Eur Respir J* 1988; 1: 362-367
- DE VUYST P, JEDWAB J, DUMORTIER P, et al: Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 972-976
- DODSON R, GARCIA J, O'SULLIVAN M, et al: The usefulness of bronchoalveolar lavage in identifying past occupational exposure to asbestos: a light and electron microscopy study. *Am J Ind Med* 1991; 19: 619-628
- DUMORTIER P, DE VUYST P, STRAUSS P, YERNAULT JC: Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid of brake lining and asbestos cement workers. *Brit J Ind Med* 1990; 47: 91-98
- FRANK AL: Asbestos mineralogic analysis as indicator of carcinogenic risk. *Med Lav* 1995; 86: 490-495
- GELLERT AR, KITAJEWSKA JY, UTHAYAKUMAR S, et al: Asbestos fibres in bronchoalveolar lavage fluid from asbestos workers: examination by electron microscopy. *Brit J Ind Med* 1986; 43: 170-176
- GYLSETH B, CHURG A, DAVIS J, et al: Analysis of asbestos fibers and asbestos bodies in tissue samples from human lung. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11: 107-110
- HEALTH AND SAFETY COMMISSION: *Asbestos vol. 1: final report of the advisory committee*. London: Her Majesty's Stationary Office, 1979
- KARJALAINEN A, ANTTILA S, MANTYLA T, et al: Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid in relation to occupational history. *Am J Ind Med* 1994; 26: 645-654
- MOLLO F, CRAVELLO M, ANDREOZZI A, et al: Asbestos body burden in decomposed human lung. *Am J Forensic Med Path* 2000; 21: 148-150
- ORLOWSKI E, PAIRON JC, AMEILLE J, et al: Pleural plaques, asbestos exposure, and asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Ind Med* 1994; 26: 349-358
- PAIRON JC, MARTINON L, IWATSUBO Y, et al: Retention of asbestos bodies in the lungs of welders. *Am J Ind Med* 1994; 25: 793-804
- PAIRON JC, ORLOWSKI E, IWATSUBO Y, et al: Pleural mesothelioma and exposure to asbestos: evaluation from work histories and analysis of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid or lung tissue in 131 patients. *Occup Environ Med* 1994; 51: 244-249
- RIVOLTA G, PRANDI E, SOGLIANI M, PICCHI O: Importanza del lavaggio broncoalveolare nella dimostrazione di pregressa esposizione ad amianto. *Med Lav* 2001; 92: 166-172
- ROGGLI VL, COIN PG, MACINTYRE NR, BELL DY: Asbestos content of bronchoalveolar lavage fluid. A comparison of light and scanning electron microscopic analysis. *Acta Cytol* 1994; 38: 502-510
- ROGGLI VL, PIANTADOSI CA, BELL DY: Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. A study of 20 asbestos-exposed individuals and comparison to patients with other chronic interstitial lung diseases. *Acta Cytol* 1986; 30: 470-476

24. SARTORELLI P, SCANCARELLO G, ROMEO R, et al: Asbestos exposure assessment by mineralogical analysis of bronchoalveolar lavage fluid. *J Occup Environ Med* 2001; *43*: 872-881
25. SELLES DJA, ISSEROW LW, ROBOK K: Results of sampling in mining and non mining areas. In *Proceedings of the 6th International Conference on Air Pollution*. Pretoria, South Africa, 1984
26. TESCHLER H, FRIEDRICHS KH, HOHEISEL GB, et al: Asbestos fibers in bronchoalveolar lavage and lung tissue of former asbestos workers. *Am J Respir Crit Care* 1994; *149*: 641-645
27. TESCHLER H, KONIETZKO N, SCHOENFELD B, et al: Distribution of asbestos bodies in the human lung as determined by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1993; *147*: 1211-1215
28. TUOMI T, OKSA P, ANTTILA S, et al: Fibres and asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluids of asbestos sprayers. *Brit J Ind Med* 1992; *49*: 480-485
29. VILKMAN S, LAHDENSUO A, MATTILA J, et al: Asbestos exposure according to different exposure indices among Finnish lung cancer patients. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; *65*: 269-274
30. XAUBET A, RODRIGUEZ-ROISIN R, BOMBI JA, et al: Correlation of bronchoalveolar lavage and clinical and functional findings in asbestosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; *133*: 848-854

RINGRAZIAMENTI: *La ricerca è stata svolta in collaborazione con l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL). Si ringraziano inoltre per la collaborazione il Prof. Giulio Arcangeli (Istituto di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Firenze), la Prof.ssa Paola Rottoli (Divisione di Malattie Respiratorie, Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Università degli Studi di Siena) e il Dott. Giuseppe Marciànò (U.O. Pneumologia, Azienda Ospedaliera Senese)*

Reference values of urinary acetone in a Brazilian population and influence of gender, age, smoking and drinking

DANIELLE PALMA DE OLIVEIRA, MARIA ELISA PEREIRA BASTOS DE SIQUEIRA*

Department of Clinical and Toxicological Analysis, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, Brazil

* School of Pharmacy and Dentistry, Federal University of Alfenas, Brazil

KEY WORDS

Reference values; acetone; isopropanol; head space

SUMMARY

Background: Reference values for some xenobiotics naturally present in the body are important for biomonitoring, in order to compare the levels found in a population exposed to the xenobiotic with those of a reference population. Acetone in urine (UAc) is the most used bioindicator to evaluate worker exposure to acetone and isopropanol. **Objectives:** Since acetone is also found in individuals not occupationally exposed to these solvents, the purpose of the present study was to evaluate the basal levels of UAc and the possible influence of individual factors on such levels. **Methods:** The population consisted in 207 individuals, 91 men and 116 women, between 18 and 80 years old. UAc was determined by headspace/gas chromatography/FID. **Results:** For the total population, the reference values found were: mean (\pm SD), 1.12 (\pm 0.47) mg/l; median 1.04 mg/l; geometric mean 1.03 mg/l; 95% confidence interval 0.98-1.26 mg/l, 95th percentile 2.20 mg/l and upper reference level (mean+2 SD) 2.06 mg/l. As the values of UAc resulted in a non-Gaussian distribution, the option was to transform these values to log UAc, which drew the data closer to normal distribution ($W=0.98532$, $p<0.7000$). **Conclusions:** Reference values for acetone in urine determined in a population in south Minas Gerais, Brazil, are close to the background values reported elsewhere; gender and ingestion of alcohol seem to affect the basal levels of urinary acetone, while age or smoking showed no similar effect.

RIASSUNTO

«Valori di riferimento dell'acetone urinario in una popolazione brasiliana e l'influenza di sesso, età, fumo di tabacco e assunzione di bevande alcoliche». La disponibilità di valori di riferimento per alcuni xenobiotici presenti normalmente nell'organismo è importante per il monitoraggio biologico al fine di confrontare i livelli riscontrati in una popolazione esposta allo xenobiotico con quelli di una popolazione di controllo. L'acetone urinario (UAc) rappresenta l'indicatore biologico maggiormente utilizzato per valutare l'esposizione professionale ad acetone e ad isopropanolo. Poiché l'acetone viene riscontrato anche in individui non esposti professionalmente a questo solvente, lo scopo del presente studio è di misurare i livelli basali di UAc nonché la possibile influenza di fattori individuali su tali livelli. La popolazione è composta di 207 individui, 91 maschi e 116 femmine, di età compresa fra 18 e 80

Pervenuto il 4.2.2003 - Accettato il 2.10.2003

Corrispondenza: Danielle Palma de Oliveira, Department of Clinical and Toxicological Analysis, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, av. Lineu Prestes, 580, 05508-900, São Paulo, SP, Brazil

Tel. +55 11 3091 2197 - Fax +55 11 3815 6593 - E-mail:dpog@hotmail.com

anni. UAc è stata determinata mediante gas cromatografia/FID con spazio di testa. Per la popolazione totale i valori di riferimento riscontrati sono: media (\pm SD) 1,12 (\pm 0,47) mg/l; mediana 1,04 mg/l; media geometrica 1,03 mg/l; intervallo di confidenza al 95%: 0,98-1,26 mg/l; 95° percentile 2,20 mg/l, e limite di riferimento superiore (media+2SD) 2,06 mg/l. Poiché i valori di UAc sono risultati con una distribuzione non-gaussiana, è stata scelta l'opzione di trasformare questi valori in log UAc, ciò che permette di avvicinare i dati ad una distribuzione normale ($W=0,98532$, $p<0,7000$). I valori di riferimento per l'acetone urinario determinati in una popolazione del Minas Gerais meridionale (Brasile), sono vicini ai valori di base riportati in altri studi: sesso e consumo di bevande alcoliche sembrano influenzare i livelli basali dell'acetone urinario, mentre il fumo di tabacco non ha dimostrato un effetto analogo.

INTRODUCTION

Reference values (RV) for bioindicators are basal values of the xenobiotic, its metabolites, or any biochemical parameter related to exposure to a toxic detected in occupationally non-exposed individuals (2-4, 7).

Reference values are indispensable for biological monitoring of some xenobiotics. The level of a biological indicator in exposed individuals, which allows establishing strategies for control, must be compared with the level of this same indicator found in a population. The main characteristic of the reference population is non-exposure to the chemical under consideration for occupational reasons or in a particular environmental situation (10, 13, 24, 27).

Determining such values must be a procedure conducted at country and regional levels, owing to the great variety of occupational practices and environmental pollution. The use of the RV reported in the literature is not a suitable approach, since they may differ for different population groups (28).

The study of reference values is a complex operation, which demands a well-established experimental outline, from the phase of selecting the population, preparing a validated questionnaire, collecting biological samples according to ethical criteria, up to the phase of statistical analysis of the data. It involves problems of organization, requires an appropriate structure, a multi-professional team, and the cost is high (4, 26, 27).

Urinary acetone (UAc) is a bioindicator of exposure recommended for biomonitoring workers ex-

posed to acetone and isopropanol (1), due to its good correlation with air levels (5, 8, 11, 15, 20, 23, 30).

Acetone is a solvent widely used in several fields of industry, including manufacture of reinforced plastic fibers and shoes; manufacture of explosives, latex, and varnish; rubber and chemical industries (as solvent and as an intermediary); dyeing, leather, and the artificial silk industry; production of lubricant oils (20, 22). The sources of emission into the environment include lixiviation from industry, evaporation of the solvent from products such as paints, varnishes, and printer's ink, in addition to emission from cars and turbines (19, 25, 37).

Acetone is a normal component of blood, urine, and air exhaled by human beings. Endogenous formation of acetone is dependent on the utilization of stored fats as a source of energy; then, its levels may vary depending on health conditions, nutritional status, and level of individual activity (14, 17, 20, 22, 33, 34).

Isopropanol is a low cost solvent with several industrial applications, such as an extractor solvent (9, 32, 35); it is an alcohol metabolized in the human body into acetone via the action of the enzyme alcohol dehydrogenase (6, 29, 36).

The present study aimed at establishing the reference values for urinary acetone in the southern region of Minas Gerais State, Brazil, after optimization of a gas-chromatographic method. The possible influence of age, gender, smoking and drinking on these values was also an objective of the study.

METHODS

Population

The samples were obtained from healthy individuals not exposed occupationally to acetone and/or isopropanol, resident in the district of Alfenas (southern region of Minas Gerais State, Brazil). Agriculture is the main economic activity in this region.

Two hundred and twenty-six subjects were analyzed to establish the reference values; however, nineteen were excluded from the population, according to the following criteria: occupation involving acetone or isopropanol, a stringent diet to lose weight, diabetes, long fasting before urine collection (more than 12 hours), increased ketonic bodies in the urine, intense physical training. The results of 207 individuals were considered (91 men and 116 women), with age varying from 18 to 80 years. Each spot urine sample was collected directly in a disposable 50 ml polyethylene flask and 2 ml was transferred immediately to a headspace vial containing anhydrous sodium sulfate.

Each volunteer answered a questionnaire including questions about personal and dietary habits, place of residence, presence of diseases, consumption of drugs, body weight, and occupational activity. The volunteers also signed an agreement to par-

ticipate in the study. Health conditions were ascertained by biochemical tests (glucose, cholesterol, urine and plasma creatinine, alanine transaminase, aspartate transaminase, urea, triglycerides, total proteins, total bilirubin and fractions), and hematological tests (complete hemogram), as well by urinalysis. Such tests were carried out via the routine techniques used in clinical laboratories.

Volunteers who smoked five or more cigarettes a day were classified as smokers and only ingestion of alcoholic beverages above 20 g per week was taken into account.

The stratification of the samples for statistical analysis was performed according to age group, gender, and personal habits (smoking and drinking). To evaluate the influence of age, gender, smoking and consumption of alcoholic beverage on UAc results the parametric t-Student test was used. Statistical evaluation was performed in SAS®, Software, version 6.11, SAS Institute, Inc., Cary NC (1966).

Method

Identification and quantification of acetone in urine samples was carried out by headspace/gas chromatography/flame ionization detector and a Carbowax GC 745 (30 m x 0.53 mm) column. The optimized chromatographic conditions were:

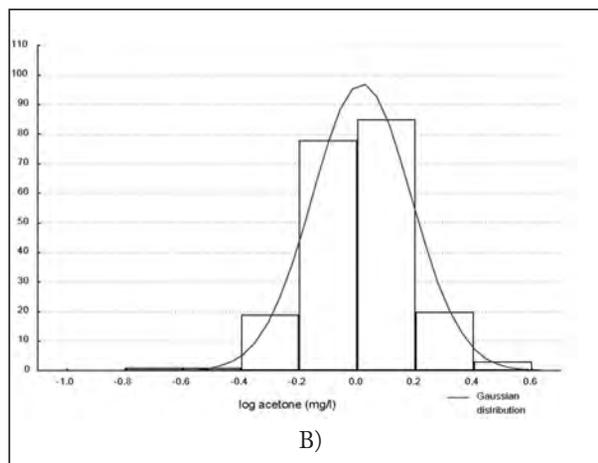
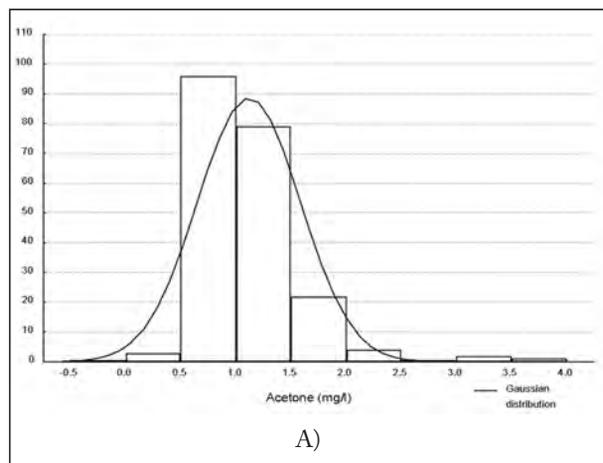


Figure 1 - (A) Urinary acetone (mg/l) in the reference population (Shapiro-Wilk $W=0.87942$, $p<0.0001$). (B) Distribution of transformed values (log acetone) in the reference population (Shapiro-Wilk $W=0.98532$, $p<0.7000$)

temperature of column, injector and detector 90°C, 150°C, and 180°C, respectively; splitless mode; nitrogen as carrier gas, in a flow rate of 8 ml/min; n-propanol as internal standard. In these conditions a chromatogram of good resolution and efficiency draw back was obtained (figure 1).

The best conditions established for headspace extraction were: in a headspace glass flask, add 2 ml of urine, 2 g of anhydrous sodium sulfate and 0.2 ml of *n*-propanol (internal standard). Close the flask with a rubber cap lined with aluminum foil and seal; put the flask in an oven at 90°C for 20 min and inject 0.5 ml of the gas phase into the GC.

The method proposed showed linearity in the range between 0.1 and 5.0 mg/l. The LOD, equal to the LOQ, was 0.1 mg/l. The precision (% CV) for the real samples and samples spiked with 1.0 and 3.0 mg/l of acetone were 5.0, 4.0 e 5.0%, respectively (intra-assay) and 6.0, 8.0 and 5.0% (day-by-day, inter-assay). Acetone was stable in urine for 10 days when stored at -20°C in sealed headspace flasks.

RESULTS

Reference values of acetone in urine are shown in table 1. Tables 2 and 3 show these values stratified according to gender/ age group and smoking/ drinking habits respectively.

Statistical distribution of the reference values (Shapiro-Wilk) revealed a non-normal distribution (figure 1A) and then the results were adjusted to Gaussian distribution using log UAc (figure 1B). No correlation was observed between the reference values and age ($p < 0.2319$).

The mean levels for log acetone (1.13 mg/l) were higher in the volunteers who consumed alcoholic beverages (Student t test, $p = 0.0234$) in comparison to those of non-drinkers (mean = 1.01 mg/l) (figure 2A). Men presented significantly higher UAc (mean = 1.10 mg/l) than women (1.04 mg/l) ($p = 0.0136$) (figure 2B). Smoking did not show any significant influence on basal acetone levels. All volunteers of the reference population showed biochemical and hematological parameters within the reference limits for the methods used.

Table 1 - Reference values of acetone in urine in the total population ($n = 207$)

	Urinary acetone mg/l
Mean ± standard deviation	1.12 ± 0.47
Median	1.04
Geometric mean	1.03
Confidence interval 95%	0.98-1.26
95 th percentile	2.20
Experimental range	0.20-1.95
Upper reference level*	2.06

* Mean + 2 SD

Table 2 - Reference values of urinary acetone (mg/l) in the population subdivided according to gender and age group

	Gender		Age (years)		
	female	male	≤25	26-45	≥46
N.	116	91	59	79	69
Mean ± SD	1.04 ± 0.35	1.10 ± 0.33	1.04 ± 0.36	1.06 ± 0.35	1.07 ± 0.32
Median	0.97	1.07	1.01	1.00	1.09
Geometric mean	0.98	1.05	0.97	1.01	1.02
Confidence interval 95%	0.87-1.21	0.77-0.94	0.77-1.31	0.83-1.29	0.83-1.31
95 th percentile	1.54	1.52	1.67	1.70	1.52
Experimental range	0.30-1.95	0.41-1.32	0.30-1.89	0.55-1.95	0.53-1.72
Upper reference level*	1.74	1.76	1.76	1.76	1.71

* Mean + 2 SD

Table 3 - Reference values of urinary acetone (mg/l) in the population subdivided according to individual habits

	Drinking habits		Smoking habits	
	yes*	no	yes**	no
N.	85	122	51	156
Mean±SD	1.13±0.32	1.01±0.35	1.07±0.31	1.06±0.35
Median	1.10	0.96	0.98	1.03
Geometric mean	1.08	0.96	1.02	1.00
Confidence interval 95%	0.91-1.34	0.83-1.34	0.75-0.99	0.90-1.22
95 th percentile	1.68	1.63	1.22	1.55
Experimental range	0.53-1.89	0.30-1.95	0.32-1.10	0.30-1.95
Upper reference level ^{1***}	1.77	1.71	1.69	1.76

* More than 20 g alcohol a week

** Smoking at least 5 cigarettes a day

*** Mean + 2 SD

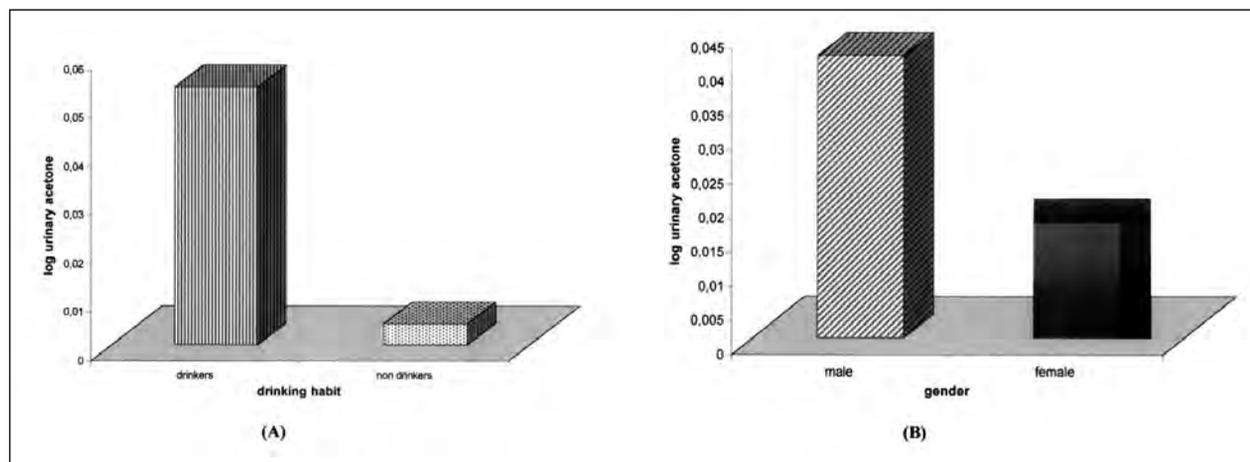


Figure 2 - A) Comparison between log urinary acetone values of drinkers and non drinkers. B) Comparison between log urinary acetone values of male and female

DISCUSSION

Acetone is a substance normally present in the body and excreted in urine. Therefore, reference values for UAc are required prior to the use of this indicator in biomonitoring of workers occupationally exposed to acetone or isopropanol and/or in the evaluation of other pathological conditions which cause its increase.

The mean concentration of urinary acetone (1.12 mg/l) found in the population studied was similar to the background values reported by some authors (8, 15, 16, 18, 20, 21, 30, 33). Nevertheless,

these authors did not aim at establishing reference values and did not plan the research focusing on this aspect. Probably, for a chemical like acetone, the best expression of reference values is the upper reference level (2.06 mg/l) or the 95th percentile (2.20 mg/l) to distinguish between occupationally exposed and non-exposed subjects, which is more easily understood by occupational health professionals. The result of UAc expressed in mg/l, without any correction, is recommended by the ACGIH for chemicals that are mainly excreted by tubular diffusion and the proposed BEI is 50 mg/l (1).

Duca (12) and Poulsen et al (31) reported that a statistical transformation of results from analytes showing a non-normal distribution should be made, aiming at a Gaussian distribution, before evaluation of differences between subgroups. In this research, the transformation of UAc in log UAc rendered these values closer to a Gaussian distribution (figure 1B). Consequently, the parametric t-Student test to compare the means could be applied.

No linear correlation between UAc and age could be established and no data in literature could be found related to this physiological factor.

The mean concentration of urinary acetone was significantly higher (t-Student, $p \leq 0.05$) in the volunteers who consumed alcoholic beverages as compared to the non-drinkers. Nevertheless, the answers from the questionnaire did not help in establishing accurately the time of consumption or the amount of alcohol ingested, since the information offered by several volunteers was not precise. These results are similar to those reported by Jones et al (18), who found no significant correlation between the consumption of alcoholic beverages and the levels of urinary acetone.

Male volunteers showed higher UAc levels in relation to the females. The possible influence of gender on UAc was never reported in the literature reviewed.

Smoking did not affect excretion of acetone, a result which is similar to that of Wang et al (33), who found non-significant differences in blood acetone between smokers and non-smokers.

Reference values for acetone in urine are quite low and, consequently, they are far from the BEI, making it possible to use UAc to differentiate occupational exposures of varying degrees to acetone or isopropanol from non-exposure.

REFERENCES

1. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS (ACGIH): *Threshold limit values for chemical substances and physical agents. Biological exposure indices*. Cincinnati (Ohio), 2001
2. AITIO A: Biological monitoring today and tomorrow. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 46-58
3. ALESSIO L: Reference values for the study of low doses of metals. *Int Arch Environ Health* 1993; 65: s23-s27
4. APOSTOLI P: Reference values for xenobiotics in biological matrixes: the state of the art. *G Ital Med Lavoro* 1994; 16: 19-24
5. BAGCHI D, BAGCHI M, HASSOUN E, et al: Endrin-induced urinary excretion of formaldehyde, acetaldehyde, malondialdehyde and acetone in rats. *Toxicology* 1992; 75: 81-89
6. BAILEY DN: Detection of isopropanol in acetonemic patients not exposed to isopropanol. *Clin Toxicol* 1990; 28: 459-466
7. BERLIN A: International seminar on the assessment of toxic agents at the workplace: roles of ambient and biological monitoring. *Int Arch Environ Health* 1982; 50: 197-207
8. BREGA A, VILLA P, QUADRINI, G, et al: High-performance liquid chromatographic determination of acetone in blood and urine in the clinical diagnostic laboratory. *J Chrom* 1991; 553: 249-254
9. BRUGNONE F, PERBELLINI L, APOSTOLI P, et al: Isopropanol exposure: environmental and biological monitoring in a printing works. *Br J Ind Med* 1983; 40: 160-168
10. DELLA ROSA HV, SIQUEIRA MEPB, COLACIOPPO S: Monitorização ambiental. In Oga S (ed): *Fundamentos de toxicologia*. São Paulo: Atheneu, 1996: 136-151
11. DIVINCENZO GD, YANNO FJ, ASTILL BD: Exposure of man and dog to low concentration of acetone vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 1973; 34: 329-336
12. DUCA P: Statistical aspects of the estimation of reference limits. *Sci Total Environ* 1992; 120: 155-171
13. DYBAER R: The theory of reference values, part 6. Presentation of observed values related to reference values. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 441F-448F
14. FUJINO A, SATOH T, TAKEBAYASHI T, et al: Biological monitoring of workers exposed to acetone in acetate fiber plants. *Br J Ind Med* 1992; 49: 654-657
15. GHITTORI S, IMBRIANI M, PEZZAGNO G, et al: The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987; 48: 786-790
16. GHITTORI S, MAESTRI L, MARACCINI P, et al: Acetone in urine as biological index of occupational exposure to isopropyl alcohol. *Ind Health* 1996; 34: 409-414
17. JONES AW: Elimination half-life of acetone in humans: Case reports and review of the literature. *J Anal Toxicol* 2000; 24: 8-10
18. JONES AW, SAGARDUY E, ARNQVIST HJ: Concentration of acetone in venous blood samples from drunk drivers, type-I diabetic outpatients, and healthy blood donors. *J Anal Toxicol* 1993; 17: 182-185

19. JONSSON A, PERSSON KA, GRIGORIADIS V: Measurements of some low molecular weight oxygenated, aromatic, and chlorinated hydrocarbons in ambient air and in vehicle emissions. *Environ International* 1985; *11*: 383-392
20. KAWAI T, YASUGI T, HORIGUCHI S, et al: Biological monitoring of occupational exposure to isopropyl alcohol vapor by urinalysis for acetone. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; *62*: 409-413
21. KAWAI T, YASUGI T, UCHIDA Y, et al: Urinary excretion of unmetabolized acetone as an indicator of occupational exposure to acetone. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; *62*: 165-169
22. KRASAVAGE WJ, O'DONOGHUE JL, DIVINCENZO GD: Ketones -acetone. In Clayton GD, Clayton FE (eds): *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. New York: Wiley-Interscience, 1982: 4721-4727
23. KUMAGAI S, MATSUNAGA I, TABUCHI T: Effects of variation in exposure to airborne acetone and difference in workload on acetone concentration in blood, urine, and exhaled air. *Am Ind Hyg Assoc J* 1998; *59*: 242-251
24. LAUWERYS RR: Occupational toxicology. In Klaasen CD, Amadur MO, Doull's J (eds): *Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons*. New York: Mc Millan Publish Company, 2002: 987-1007
25. LIPARI F, DASCH JM, SCRUGGS WF: Aldehyde emissions from wood-burning fireplaces. *Environ Sci Technol* 1984; *18*: 326-330
26. MINOIA C, SABBIONI E, APOSTOLI P, et al: Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community - I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Tot Environ* 1990; *93*: 89-103
27. ODONE P, ZOCCHETTI C, GALLUS G, e coll: Limiti di riferimento: presupposto indispensabile al monitoraggio biologico. In Bertazzi PA, Alessio L, Duca PG e coll (eds): *Monitoraggio biologico negli ambienti de lavoro*. Milano: Franco Angeli, 1988: 163-173
28. ONG CN: Reference values and action levels of biological monitoring in occupational exposure. *Toxicol Letters* 1999; *108*: 127-135
29. PAPPAS AA, ACKERMAN BH, OLSEN KM: Isopropanol ingestion: report of six episodes with isopropanol and acetone serum concentration time data. *Clin Toxicol* 1991; *29*: 11-21
30. PEZZAGNO G, IMBRIANI M, GHITTORI S, et al: Urinary concentration, environmental concentration, and respiratory uptake of some solvents: effect of workload. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988; *49*: 546-552
31. POULSEN OM, HOLST E, CHRISTENSEN JM: Calculation and application of confidence and tolerance intervals of biological reference values. *Clin Chim Acta* 1987; *170*: 1-42
32. TREON JF: Isopropyl alcohol, $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$ (propanol-2). In Patty FA (ed): *Industrial hygiene and toxicology*. New York: Wiley-Interscience, 1960: 4561-4571
33. WANG G, MARANELLI G, PERBELLINI L, et al: Blood acetone concentration in "normal people" and in exposed workers 16h after the end of the work shift. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; *65*: 285-289
34. WIGAEUS E, HOLM S, ASTRAND I: Exposure to acetone-uptake and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1981; *7*: 84-94
35. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Isopropanol (Environmental health criteria n. 103)*. Geneva: WHO, 1990.
36. ZAKHARI S, LEIBOWITZ M, LEVY P, et al: *Isopropanol and ketones in the environment*. Cleveland: CRC Press, 1982: 3-35
37. ZERVAS E, MONTAGNE X, LAHAYE J: Emissions of specific pollutants from a compression ignition engine. Influence of fuel hydrotreatment and fuel/air equivalence ratio. *Atmos Environ* 2001; *35*: 1301-1306

Fumo passivo in bar, ristoranti e discoteche della città di Firenze

G. GORINI, MARIA CRISTINA FONDELLI, MARIA JOSÈ LOPEZ**, JOAN SALLES*, EULÀLIA SERRAHIMA*, FRANCESC CENTRICH*, ADELE SENIORI COSTANTINI, MANEL NEBOT**

UO Epidemiologia Ambientale Occupazionale - Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (CSPO) - Istituto Scientifico della Regione Toscana - Firenze

* Laboratori Agència de Salut Pública de Barcelona, España

** Agència de Salut Pública de Barcelona, España

KEY WORDS

Environmental tobacco smoke; nicotine; public places

SUMMARY

«*Environmental tobacco smoke in hospitality industry in Florence, Italy*». **Background:** "Environmental Tobacco Smoke (ETS) exposure in a sample of European cities" is the first European multicentre project intended to measure ETS exposure in public places in a number of European cities. **Objectives:** To present results of measurements of nicotine concentration in a number of bars, restaurants and discotheques in Florence, Italy. **Methods:** The ETS marker was vapour-phase nicotine sampled by passive monitors. At least two monitors were placed in each of seven bars (five in hospitals; one at an airport; one at a railway station), and seven restaurants (three with smoking and non-smoking sections), and left in place for several days. In each of four discotheques two nicotine passive monitors were used as personal samplers. **Results:** The average nicotine concentration in discotheques, restaurants and bars was respectively $26.78 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $2.32 \mu\text{g}/\text{m}^3$ and $0.83 \mu\text{g}/\text{m}^3$. In the smoking section of restaurants with separated areas for smokers and non-smokers the average nicotine concentration was $2.54 \mu\text{g}/\text{m}^3$, which was similar to that measured in non-smoking sections ($2.14 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

RIASSUNTO

Nell'ambito del progetto multicentrico europeo Environmental Tobacco Smoke Exposure in a sample of European cities, sono state effettuate alcune misurazioni per quantificare l'esposizione a fumo passivo in alcuni bar, ristoranti e discoteche in Firenze, utilizzando come marcatore ambientale di fumo la nicotina aerodispersa in fase di vapore, raccolta tramite campionatori passivi. In sette bar, di cui cinque all'interno di ospedali, uno in un aeroporto e uno in una stazione ferroviaria, e in sette ristoranti, tre dei quali con aree separate per fumatori e non fumatori, sono stati posizionati per alcuni giorni almeno due campionatori. In quattro discoteche gli stessi campionatori sono stati utilizzati come campionatori personali, fissati per quattro ore all'altezza del torace di due volontari non fumatori. I livelli di concentrazione media di nicotina sono risultati più elevati nelle discoteche ($26,78 \mu\text{g}/\text{m}^3$) e nei ristoranti ($2,32 \mu\text{g}/\text{m}^3$), mentre nei bar sono risultati pari a $0,83 \mu\text{g}/\text{m}^3$. La concentrazione media di nicotina è risultata pressoché uguale nelle aree riservate ai fumatori ($2,54 \mu\text{g}/\text{m}^3$) e in quelle per non fumatori ($2,14 \mu\text{g}/\text{m}^3$) nei ristoranti campionati con aree separate.

Pervenuto il 5.5.2003 - Accettato il 13.6.2003

Corrispondenza: Giuseppe Gorini, UO Epidemiologia Ambientale e Occupazionale, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (CSPO), Via di S. Salvi 12, 50135 Firenze - Tel. 055.6263.707/706 - Fax 055.6263905/ 055.679954

E-mail: g.gorini@cspo.it

INTRODUZIONE

Il fumo passivo o ambientale (FP), recentemente classificato dalla IARC come cancerogeno certo per l'uomo (18), è causalmente associato nei non fumatori a tumore del polmone e a patologie cardiovascolari (7, 18). E' stato stimato che ogni anno in Italia sono attribuibili a esposizione a FP in ambienti di lavoro circa 300 decessi per tumore del polmone, e circa 200 per malattie ischemiche del cuore (11). Secondo lo studio *International Information System on Occupational Exposure to Carcinogens* (CAREX) (25), in Italia l'esposizione a fumo passivo è l'esposizione occupazionale più frequente: circa 770.000 lavoratori non-fumatori sono esposti a FP per almeno il 75% dell'orario di lavoro.

Negli Stati Uniti sono stati condotti sin dagli anni '80 grossi studi di misurazione dell'esposizione a FP in luoghi di lavoro, tra cui ristoranti, discoteche e bar (1, 3, 4, 15, 16, 22, 23). Solo recentemente sono stati condotti studi analoghi in Finlandia (17, 20); ci sono inoltre un gruppo di studi (28-33) finanziati dalle multinazionali del tabacco (26) che hanno quantificato l'esposizione di impiegati e casalinghe in alcune città europee (Torino, Barcellona, Parigi, alcune città inglesi, Stoccolma, Lisbona, Praga, Brema, Basilea).

Negli studi effettuati i marcatori utilizzati per quantificare l'esposizione a FP sono stati i più diversi, tra cui: biomarcatori, come la cotinina, e marcatori ambientali, quali polveri sospese respirabili e polveri fini (PM10, PM7, PM2,5 e PM1), 3-etilpiridina, solanesolo e nicotina. Quest'ultima è uno dei marcatori più utilizzati perché specifica del tabacco, perché la sua concentrazione correla con la concentrazione degli altri costituenti del FP e perché facilmente misurabile (7).

Lo studio, *Environmental Tobacco Smoke Exposure in a sample of European cities*, finanziato dalla Comunità Europea, e condotto in alcune città europee (Firenze, Barcellona, Parigi, Oporto, Atene, Vienna e Örebro) è il primo studio multicentrico europeo che ha l'obiettivo di quantificare l'esposizione a FP in alcuni luoghi pubblici tramite misurazione della concentrazione di nicotina aerodispersa in fase di vapore. In questo contributo si presentano i

risultati delle misurazioni effettuate in alcuni bar, ristoranti e discoteche a Firenze.

METODI

La nicotina è stata campionata tramite l'assorbimento su un filtro trattato con sodio bisolfato, posto all'interno del campionatore passivo, costituito da una cassetta di 37 mm di diametro con un lato costituito da una membrana porosa. Il campionatore ha una portata equivalente di 24 ml/min. La metodica di campionamento è stata sviluppata e validata negli Stati Uniti (14). L'analisi chimica dei filtri è stata effettuata nel laboratorio di Igiene di Barcellona utilizzando la gas-cromatografia con spettrometria di massa (GC/MS), il cui limite di rilevabilità (LOD) è 0,01 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. La concentrazione di nicotina viene calcolata dividendo la quantità di nicotina ottenuta dall'analisi chimica del filtro, per i metri cubi di aria diffusi attraverso la membrana porosa nel tempo di campionamento.

In sette bar (all'interno di cinque ospedali, un aeroporto e una stazione ferroviaria) e in sette ristoranti, tre dei quali con aree separate per fumatori e non-fumatori, sono stati posizionati per alcuni giorni almeno due campionatori. In quattro discoteche gli stessi campionatori sono stati utilizzati come monitor personali, fissandoli per quattro ore all'altezza del torace di due volontari non fumatori. I due tipi di campionamento danno risultati confrontabili (22).

Il numero di campionatori da posizionare e il tempo di posizionamento sono stati definiti da un protocollo concordato dai partecipanti europei, seguendo l'esperienza statunitense (15).

I luoghi dove sono state effettuate le misurazioni di nicotina sono stati selezionati secondo criteri di opportunità (facile raggiungibilità; disponibilità dei responsabili). I campionamenti sono stati effettuati tra marzo e giugno 2002.

RISULTATI

Sono stati effettuati 48 campionamenti, di cui 20 in bar, 8 in discoteche e 20 in ristoranti, di cui

12 in ristoranti con aree separate per fumatori (sette misurazioni) e non fumatori (5 misurazioni) (tabella 1). I livelli di concentrazione di nicotina sono più elevati nelle discoteche (media: 26,78 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; mediana: 19,35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) e nei ristoranti (media: 2,32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; mediana: 1,64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), mentre nei bar la concentrazione media e mediana di nicotina risultano inferiori a 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (tabella 1; figura 1).

Nei tre ristoranti campionati con aree separate per fumatori e non fumatori, i livelli di concentrazione di nicotina non risultano essere molto diversi nelle due aree: in aree riservate a fumatori la media e la mediana sono rispettivamente 2,54 e 0,97 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, mentre in aree per non-fumatori sono 2,14 e 2,18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (tabella 1; figura 2).

DISCUSSIONE

Le misurazioni di nicotina effettuate a Firenze, anche se non costituiscono un campione rappresentativo per la valutazione della esposizione a FP, sono uno dei primi tentativi effettuati in Italia per quantificare il fumo ambientale in ristoranti, bar e discoteche.

Gli occupati in alberghi e ristoranti in Italia sono circa 814.000 (434.000 maschi e 380.000 femmine) (21). Secondo CAREX (25), gli addetti al settore "commercio all'ingrosso e al dettaglio, ristoranti e alberghi" (1.921.000 lavoratori) esposti a FP in Italia nel 1990-93 erano all'incirca 190.000. Utilizzando la stessa proporzione di esposti (circa il

Tabella 1 - Concentrazione di nicotina ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) in bar, ristoranti e discoteche a Firenze

Sede (n. di luoghi campionati)	N. campioni	Media (DevStd)	Mediana	Min	Max
Bar (7)	20	0,83 (0,75)	0,46	0,06	2,46
Discoteche (4)	8	26,78 (21,62)	19,35	7,81	74,83
Ristoranti (7)	20	2,32 (2,14)	1,64	0,24	9,24
<i>Ristoranti con aree separate (3)</i>					
area non fumatori	5	2,14 (1,29)	2,18	0,39	3,58
area fumatori	7	2,54 (3,32)	0,97	0,24	9,24

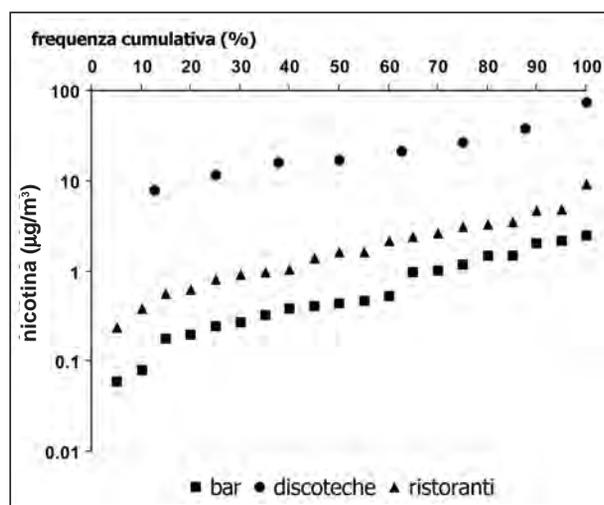


Figura 1 - Distribuzione di frequenza cumulativa della concentrazione di nicotina (in scala logaritmica, $\mu\text{g}/\text{m}^3$) per luogo di campionamento (bar, ristoranti, discoteche)

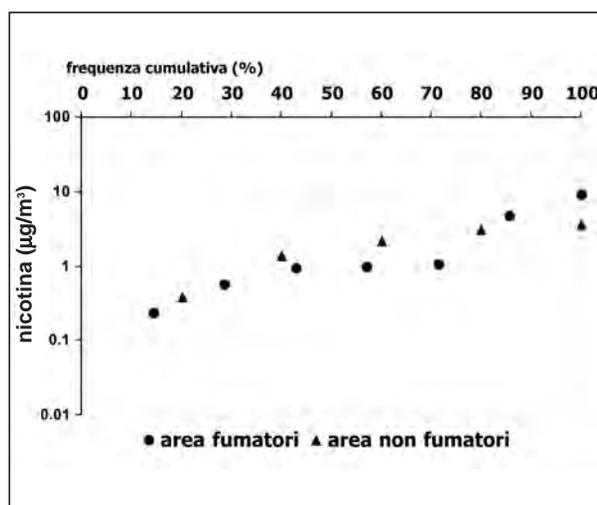


Figura 2 - Distribuzione di frequenza cumulativa della concentrazione di nicotina (in scala logaritmica, $\mu\text{g}/\text{m}^3$) per aree non fumatori e fumatori in ristoranti con aree separate

10%), si può stimare grossolanamente che nel settore alberghi e ristoranti siano esposti a fumo passivo per oltre il 75% dell'orario di lavoro, almeno 80.000 lavoratori.

Sono stati dati in ambito occupazionale diversi valori di riferimento per la concentrazione di nicotina (34-36). L'esposizione a FP in concentrazioni pari a $2,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per 8 ore al giorno per 40 anni di lavoro corrisponde a un rischio di sviluppare tumore del polmone di 3×10.000 esposti, rischio di *evident concern* (manifesta preoccupazione) per l'*Occupational Safety and Health Administration* statunitense (OSHA), tale per cui è necessario intervenire. L'esposizione a FP in concentrazioni pari rispettivamente a $6,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ o a $0,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per 8 ore al giorno per 45 anni di lavoro corrisponde a un rischio di sviluppare tumore del polmone o malattie ischemiche del cuore di 1×1.000 esposti, considerato *significant risk*, ovvero rischio inaccettabile dall'OSHA.

Considerando le misurazioni effettuate a Firenze, nelle discoteche tutte le misurazioni sono superiori ai tre valori di riferimento ($0,8$, $2,3$ e $6,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$), mentre il 75%, il 40% ed il 5% dei campionamenti effettuati nei ristoranti e rispettivamente il 40%, il 5% e nessuna delle misure fatte nei bar sono superiori a $0,8$, $2,3$ e $6,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

I valori misurati a Firenze sono in linea o in alcuni casi più bassi di quelli riportati in Letteratura: negli USA la concentrazione di marcatori di FP nei ristoranti (concentrazione media di nicotina: $6,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) e nei bar (concentrazione media di nicotina: $19,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) risulta rispettivamente intorno a 2 volte e a 4-6 volte a quelle che si registrano in uffici (15, 22, 39). Per musicisti che lavorano in locali notturni, la concentrazione media di nicotina è risultata molto più elevata ($37,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (4). In Finlandia la concentrazione media di nicotina nei ristoranti e nei bar è risultata pari a $8-9 \mu\text{g}/\text{m}^3$, nelle discoteche superiore a $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$, mentre negli uffici intorno a $0,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in ambienti di lavoro industriali e del terziario (17, 20). La concentrazione di nicotina nei bar campionati a Firenze è risultata notevolmente più bassa ($0,83 \mu\text{g}/\text{m}^3$), perché sono stati campionati bar situati all'interno di strutture dove non è possibile fumare (ospedali, aeroporto, stazione ferroviaria). Nello studio condot-

to a Torino appartenente al gruppo delle ricerche finanziate dalle multinazionali del tabacco, la concentrazione media di nicotina misurata tramite campionamento personale in soggetti che lavorano in uffici e vivono in ambienti domestici dove si può fumare è pari a $1,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$, mentre in soggetti che vivono in ambienti sia di lavoro che domestici dove non è possibile fumare è pari a $0,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (28).

Alcuni studi (6, 8, 27) hanno dimostrato che in soggetti sani non fumatori dopo una esposizione di 30 minuti a FP le piastrine vengono attivate e si sviluppa una alterazione dell'endotelio delle coronarie, tale da renderlo indistinguibile da quello di soggetti fumatori. Quindi anche solo brevi esposizioni inducono importanti modificazioni, responsabili dell'aterosclerosi e quindi delle conseguenze cardiovascolari dell'esposizione a FP (13).

Anche utilizzando biomarcatori di esposizione a FP, quali la cotinina sierica, in un campione rappresentativo di popolazione americana, i camerieri sono risultati la categoria di lavoratori con concentrazioni di cotinina più elevate (40). D'altronde l'aumento del 50%, risultato in alcuni studi (39), del rischio di sviluppare tumore del polmone tra i baristi ed i camerieri non fumatori, è in parte attribuibile a esposizione a FP (39). Anche nello studio longitudinale toscano riguardante la mortalità per le coorti del censimento ISTAT 1991 dei comuni di Firenze e Livorno, è stato messo in evidenza nei maschi un rischio doppio di mortalità per tumore del polmone tra i cuochi e i camerieri rispetto alla popolazione occupata (5).

La differenza non significativa nella concentrazione di nicotina tra le aree non-fumatori e fumatori nei tre ristoranti campionati a Firenze, risultato non conclusivo, data la esiguità del numero di ristoranti campionati con aree separate, è confermata comunque dalla Letteratura (1, 23). Sembra inoltre che i normali metodi di ventilazione utilizzati nei locali non garantiscano la riduzione della esposizione a FP a livelli inferiori a quelli di rischio occupazionale di sviluppare tumore del polmone o malattie ischemiche del cuore pari a $1 \times 1.000.000$ di esposti, definito *de minimis risk* dall'OSHA, ovvero rischio massimo accettabile (36, 37). La misura più efficace sembra essere estendere il divieto di fumo in tutto il locale, rendendo così bar, ristoranti e di-

scoteche *smoke-free* (liberi da fumo). E' stato infatti registrato un miglioramento nei baristi dei sintomi respiratori e di irritazione, nonché della funzionalità respiratoria al follow-up, dopo l'entrata in vigore del divieto di fumo nei bar in California (10). Inoltre la concentrazione di cotinina salivare di camerieri e baristi che lavorano in locali *smoke-free* è molto più bassa di quella di lavoratori in locali dove si può fumare; in quest'ultimi si assiste ad un significativo aumento della concentrazione di cotinina salivare durante il turno di lavoro (3).

Nonostante l'opposizione delle compagnie del tabacco (9, 24), in alcuni stati e città americane, come, California, Utah, Massachusetts, New York City, ed in alcune regioni dell'Australia e della Nuova Zelanda sono entrate in vigore leggi per bandire il fumo dai ristoranti e/o dai bar. Non si sono verificate perdite economiche per i locali negli anni successivi all'entrata in vigore del divieto assoluto di fumo (2, 12, 19, 38), come invece era stato suggerito dalle multinazionali del tabacco (9, 38).

BIBLIOGRAFIA

- AKBAR-KHANZADEH F, GRECO TM: Health and social concerns of restaurant/bar workers exposed to ETS. *Med Lav* 1996; 87: 122-132
- BARTOSCH WJ, POPE GC: Economic effect of restaurant smoking restrictions on restaurant business in Massachusetts, 1992 to 1998. *Tob Control* 2002; 11: s38-s42
- BATES MN, FAWCETT J, DICKSON S, et al: Exposure of hospitality workers to environmental tobacco smoke. *Tob Control* 2002; 11: 125-129
- BERGMAN TA, JOHNSON DL, BOATRIGHT DT, et al: Occupational exposure of non-smoking nightclub musicians to environmental tobacco smoke. *Am Ind Hyg Ass J* 1994; 57: 746-752
- BIGGERI A, BENVENUTI A, NARDULLI MC, MERLER E: *La mortalità per condizione socio-economica e professionale nello studio longitudinale toscano*. Comuni di Firenze e Livorno. Collana Informazioni Statistiche. Studi e Ricerche. Firenze: Regione Toscana, 1998
- BURGHUBER O, PUNZENGRUBER C, SINZINGER H, et al: Platelet sensitivity to prostacyclin in smokers and non-smokers. *Chest* 1986; 90: 34-38
- CALIFORNIA ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (CalEPA): *Health effects of exposure to environmental tobacco smoke*. Smoking and tobacco control monograph No. 10. National Institutes of Health, National Cancer Institute, USA 1999(http://www.rex.nci.nih.gov/NCI_MONOGRAPHS/LIST.HTM)
- DAVIS JW, SHELTON L, WATANABE IS, ARNOLD J: Passive smoking affects endothelium and platelets. *Arch Intern Med* 1989; 149: 386-389
- DEARLOVE JV, BIALOUS SA, GLANTZ SA: Tobacco industry manipulation of the hospitality industry to maintain smoking in public places. *Tob Control* 2002; 11: 94-104
- ESNER MD, SMITH AK, BLANC PD: Bartenders' respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns. *JAMA* 1998; 280: 1909-1914
- FORASTIERE F, LO PRESTI E, AGABITI N, e coll: Impatto sanitario dell'esposizione a fumo ambientale in Italia. *Epidemiol Prev* 2002; 26: 18-29
- GLANTZ SA, CHARLESWORTH A: Tourism and hotel revenues before and after passage of smoke-free restaurant ordinances. *JAMA* 1999; 281: 1911-1918
- GLANTZ SA, PARMLEY WW: Even a little secondhand smoke is dangerous. *JAMA* 2001; 286: 462-463
- HAMMOND SK, LEADERER BP, ROCHE AC, SCHENKER MB: Collection and analysis of nicotine as a marker for environmental tobacco smoke. *Atmospheric Environ* 1987; 21: 457-461
- HAMMOND SK, SORENSENS G, YOUNGSTROM R, OCKENE JK: Occupational exposure to environmental tobacco smoke. *JAMA* 1995; 274: 956-960
- HAMMOND SK: Exposure of US workers to environmental tobacco smoke. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 329-340
- HELOMA A, KÄHKÖNEN E, KALEVO S, REIJULA K: Smoking and exposure to tobacco smoke at medium-sized and large-scale workplaces. *Am J Ind Med* 2000; 37: 214-220
- <http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/vol83/02-involuntary.html>
- HYLAND A, CUMMINGS KM: Restaurateur reports of the economic impact of the New York City smoke-free air act. *J Public Health Manag Pract* 1999; 5: 37-42
- KAUPPINEN TP, VIRTANEN SV: Exposure to environmental tobacco smoke in Finland in 2000. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28: s7-s15
- ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA: *Forze lavoro. Media 2000. Informazioni*. Roma: ISTAT, 2001 (<http://www.istat.it>)
- JENKINS RA, COUNTS SW: Occupational exposure to environmental tobacco smoke: results of two personal exposure studies. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 341-348

23. LAMBERT WE, SAMET JM, SPENGLER JD: Environmental tobacco smoke concentrations in no-smoking and smoking sections of restaurants. *Am J Public Health* 1993; 83: 1339-1341
24. MAGZAMEN S, GLANTZ SA: The new battleground: California's experience with smoke-free bars. *Am J Public Health* 2001; 91: 245-252
25. MIRABELLI D: Stima del numero di lavoratori esposti a cancerogeni in Italia, nel contesto dello studio europeo Carex. *Epid Prev* 1999; 23: 346-359 (<http://www.occuphealth.fi/list/data/CAREX/>)
26. ONG EK, GLANTZ SA: Tobacco industry efforts subverting International Agency for Research on Cancer's second-hand smoke study. *Lancet* 2000; 355: 1253-1259
27. OTSUKA R, WATANABE H, HIRATA K, et al: Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 2001; 286: 436-441
28. PHILLIPS K, HOWARD D, BENTLEY M, ALVAN G: Assessment of air quality in Turin by personal monitoring of nonsmokers for respirable suspended particles and environmental tobacco smoke. *Environ Int* 1997; 23: 851-871
29. PHILLIPS K, HOWARD D, BROWNE D, LEWSLEY J: Assessment of personal exposure to environmental tobacco smoke in British nonsmokers. *Environ Int* 1994; 20: 693-712
30. PHILLIPS K, BENTLEY M, HOWARD D, ALVAN G: Assessment of air quality in Stockholm by personal monitoring of nonsmokers for respirable suspended particles and environmental tobacco smoke. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22: s1-s24
31. PHILLIPS K, BENTLEY M, HOWARD D, et al: Assessment of air quality in Barcelona by personal monitoring of nonsmokers for respirable suspended particles and environmental tobacco smoke. *Environ Int* 1997; 23: 173-196
32. PHILLIPS K, BENTLEY M, HOWARD D, ALVAN G: Assessment of air quality in Paris by personal monitoring of nonsmokers for respirable suspended particles and environmental tobacco smoke. *Environ Int* 1998; 24: 405-425
33. PHILLIPS K, HOWARD D, BENTLEY M, ALVAN G: Assessment of environmental tobacco smoke and respirable suspended particle exposures for nonsmokers in Lisbon by personal monitoring. *Environ Int* 1998; 24: 301-324
34. REPACE JL, LOWREY AH: An enforceable indoor air quality standard for environmental tobacco smoke in the workplace. *Risk Analysis* 1993; 13: 463-475
35. REPACE JL, JINOT J, BAYARD S, et al: Air nicotine and saliva cotinine as indicators of workplace passive smoking exposure and risk. *Risk Analysis* 1998; 18: 71-83
36. REPACE JL, KAWACHI I, GLANTZ SA: Fact sheet on secondhand smoke. 1999 (<http://www.repace.com/factsheet.html>)
37. REPACE JL: Can ventilation control secondhand smoke in the hospitality industry? 2000 (<http://www.dhs.ca.gov/tobacco/documents/FedOHSAAets.pdf>)
38. SCOLLO M, LAL A, HYLAND A, GLANTZ SA: Review of the quality of studies on the economic effects of smoke-free policies on the hospitality industry. *Tob Control* 2003; 12: 13-20
39. SIEGEL M: Involuntary smoking in the restaurant workplace. *JAMA* 1993; 270: 490-493
40. WORTLEY PM, CARABALLO RS, PEDERSON LL, PECHACEK TF: Exposure to secondhand smoke in the workplace: serum cotinine by occupation. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 503-509

Stime di incidenza del mesotelioma pleurico nel Lazio, 1997-2000

STEFANIA PALANGE, VALERIA ASCOLI*, CATERINA CARNOVALE-SCALZO*, F. FORASTIERE, DANIELA D'IPPOLITI, ELENA LO PRESTI**, R. DI DOMENICANTONIO **, R. PASETTO***, C.A. PERUCCI

Dipartimento di Epidemiologia, ASL RM E, Roma

* Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università La Sapienza, Roma

** Agenzia di Sanità Pubblica Regione Lazio, Roma

*** Laboratorio Igiene Ambientale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

KEY WORDS

Asbestos; cancer registry; mesothelioma

SUMMARY

«*Estimates of pleural mesothelioma incidence in the Lazio region (Italy), 1997-2000*». **Background:** Malignant mesothelioma is indicative of past exposure to asbestos. In recent years an increase of incidence and mortality from malignant mesothelioma has been observed. Recent legislation in Italy requires nation-wide registration of asbestos-related pathologies. We conducted a preparatory study for systematic recording of cases of malignant pleural mesothelioma in the Lazio region. **Objectives:** To register new diagnoses of malignant mesothelioma, to estimate the incidence in the Lazio region, and to evaluate possible survey instruments. **Methods:** We conducted a systematic study of hospital admissions in the region with diagnosis of cancer of the pleura (ICD-IX 163) in the period 1997-2000. Clinical information and results of diagnostic tests were requested for 530 patients from the hospitals involved. Using the capture-recapture method, it was possible to estimate the accuracy of the data we compiled using hospital admissions as the data source (76.8%, 95% C.I.=76.4-77.3). **Results:** After careful review of clinical documentation, the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura was confirmed in 31.6% of cases (156 cases diagnosed). The percentage of confirmed cases has risen over the years (from 21% in 1997 to 45.1% in 2000) and it was higher in large public hospitals than in other types of health care facilities. On the basis of 156 confirmed cases of mesothelioma (116 males and 40 females), we estimated the annual incidence of the disease in the Lazio region as 1.73 new cases per 100,000 inhabitants among men and 0.47 new cases per 100,000 inhabitants among women. **Conclusions:** The results show that the incidence of mesothelioma in the region is consistent with national data, falling in the middle of the range for all Italian regions. However, some areas emerge (for example, Colferro, Civitavecchia, Tarquinia, Ferentino, Gaeta, Aprilia, Pomezia) that have particularly high rates, probably in relation to past occupational asbestos exposure. The role of diffuse environmental exposure in Rome may warrant further investigation.

RIASSUNTO

Le recenti disposizioni legislative rendono obbligatoria la registrazione delle patologie correlate all'asbesto a livello nazionale. Per avviare la registrazione prospettica delle nuove diagnosi di mesotelioma maligno nel Lazio, e per

valutare i possibili strumenti di indagine, abbiamo condotto una rilevazione sistematica dei ricoveri ospedalieri nella regione con diagnosi di tumore della pleura (ICD-IX 163) nel periodo 1997-2000. Per 530 soggetti sono state richieste le informazioni cliniche ed i risultati degli esami diagnostici alle Direzioni Sanitarie degli ospedali di ricovero. Dopo accurata revisione della documentazione clinica, la diagnosi di mesotelioma maligno della pleura è stata confermata nel 31,6% dei casi (156 diagnosi). La percentuale di casi confermati è aumentata con gli anni (dal 21% nel 1997 al 45,1% nel 2000) ed è maggiore nelle aziende ospedaliere rispetto alle altre strutture di ricovero. Utilizzando il metodo cattura-ricattura, è stato possibile stimare la completezza della rilevazione basata sui ricoveri ospedalieri come unica fonte dei dati (76,8%, 95% C.I.= 76,4-77,3). Sulla base dei 156 casi di mesotelioma confermati (116 maschi e 40 femmine) e dei dati di completezza del sistema, abbiamo stimato l'incidenza annuale della malattia nel Lazio: 1,73 nuovi casi per 100.000 abitanti nel sesso maschile e 0,47 nuovi casi per 100.000 abitanti nel sesso femminile. I risultati indicano che l'incidenza di mesotelioma nel Lazio è in linea con i dati nazionali, con un valore medio rispetto ad altre regioni italiane. Emergono, tuttavia, diverse aree geografiche del territorio regionale (es. Colferro, Civitavecchia, Tarquinia, Ferentino, Gaeta, Aprilia, Pomezia) in cui il rischio di malattia è particolarmente elevato, presumibilmente in rapporto a pregresse esposizioni ad amianto in ambito lavorativo. Per quanto riguarda la città di Roma, si può ipotizzare il ruolo di un'esposizione ambientale diffusa che dovrà essere ulteriormente indagata.

INTRODUZIONE

Il mesotelioma maligno è considerato un indicatore di pregressa esposizione ad amianto. Colpisce in maniera diffusa le membrane seriose come la pleura (localizzazione più frequente), il peritoneo, il pericardio e la tunica vaginale del testicolo. Si è verificato negli ultimi anni un incremento dell'incidenza e della mortalità per mesotelioma maligno, ed è prevista un'inversione di tendenza del *trend* di crescita solo tra circa 20 anni (19). Numerosi studi hanno accertato che in generale l'esposizione ad amianto avviene in ambito lavorativo, ma sono stati rilevati anche casi con possibile esposizione non occupazionale (esposizione familiare, domestica, e ambientale) (14). Il mesotelioma maligno è considerata una neoplasia a prevalente origine professionale ed è, quindi, riconosciuta e indennizzata dall'INAIL se sono soddisfatti alcuni requisiti clinici ed eziologici (17).

A livello nazionale si è ritenuto opportuno realizzare una raccolta sistematica dei casi di mesotelioma. E' stato attivato presso l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) il Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) con l'obiettivo di stimare l'incidenza della malattia in

Italia, di raccogliere le informazioni sulla pregressa esposizione ad amianto e valutare gli effetti dell'uso dell'amianto nelle varie industrie. Lo scopo finale è analizzare l'impatto e la diffusione di questa patologia sulla popolazione, individuare le fonti di contaminazione e pianificare interventi di prevenzione. E' prevista l'attivazione dei Centri Operativi Regionali (COR) che hanno la funzione di attivare e mantenere il flusso informativo dei casi e garantire la qualità e la completezza delle stesse informazioni. I COR sono già presenti in dieci regioni italiane e sono in fase di progetto in altre tre (www.ispesl.it/ispesl/sitorenam). Il recente DPCM 308/2002 ha approvato il regolamento del Registro Nazionale dei casi di mesotelioma asbesto-correlati definendo i compiti dei COR e le modalità di rilevazione.

Nel Lazio è stato condotto un lavoro preparatorio per la raccolta sistematica dei casi a localizzazione pleurica con lo scopo specifico di valutare la qualità degli strumenti di rilevazione. L'obiettivo finale è la creazione di un registro specifico dei mesotelioma maligni a livello regionale. Il lavoro sperimentale di seguito descritto ha rilevato i casi verificatisi nella regione nel periodo 1997-2000, ha stimato l'incidenza della patologia e ha individuato la presenza di numerose aree a rischio.

METODI

Il Sistema Informativo Ospedaliero (SIO) della Regione Lazio è attivo dal 1995. Le prestazioni sanitarie erogate in regime ordinario o di ricovero diurno sono documentate dalla scheda di dimissione ospedaliera (SDO). Poiché il SIO fornisce dati di facile accesso e con un ritardo temporale esiguo, questa fonte di dati è stata la più idonea per l'avvio del sistema di sorveglianza specifico.

I casi di mesotelioma maligno sono stati limitati alla localizzazione pleurica. Dall'archivio SIO sono state estratte le informazioni anagrafiche e di ricovero dei soggetti residenti nella regione Lazio con diagnosi di dimissione principale o secondaria 163,0-163,9, corrispondente, secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD IX revisione), ai tumori maligni della pleura. La verifica dell'anno d'incidenza per ogni caso estratto è stata effettuata attraverso la ricerca dell'eventuale presenza di ricoveri per il medesimo individuo nell'anno precedente e per la stessa patologia (esclusione dei casi prevalenti). Per ogni probabile caso incidente si è ritenuta necessaria la conferma diagnostica. Per questo motivo è stata inviata una scheda di raccolta dati alle Direzioni Sanitarie degli Istituti di ricovero e cura pubblici, privati e accreditati. La scheda era relativa alla diagnosi clinica, radiologica ed anatomo-patologica (istologica, citologica ed immunohistochimica). Veniva richiesto di allegare copia dei referti diagnostici ove presenti. Nei casi dubbi è stato richiesto di visionare o di fornire copia delle cartelle cliniche.

La documentazione ricavata dalle schede informative è stata sottoposta ad analisi critica da parte di cinque operatori: un medico anatomopatologo (VA) e quattro biologi (CCS, ELP, RD e RP). Ogni potenziale caso è stato classificato in relazione al grado di certezza della diagnosi utilizzando le categorie indicate di seguito:

1. Mesotelioma certo: se il caso è avvalorato da esame istologico con o senza esami immunohistochimici, oppure da esame citologico con diagnosi espressa in termini di assoluta certezza e corroborata da esami immunohistochimici compatibili.
2. Mesotelioma probabile: se il caso è caratterizzato da esame istologico dubbio (nel referto però si

fa esplicito riferimento al mesotelioma) oppure da esame citologico con quadro tipico.

3. Mesotelioma sospetto: se l'esame istologico o citologico depongono per una neoplasia maligna della pleura (dati clinici, radiologici, e anatomopatologici non escludono esplicitamente un mesotelioma).

4. Non attribuibile o caso da definire: se il caso è caratterizzato (i) solo da codice SDO, in assenza di ulteriori esami diagnostici che possano confermare la diagnosi clinica e radiologica di mesotelioma oppure (ii) da esame anatomopatologico dubbio di neoplasia maligna pleurica non corroborato da ulteriori indagini.

5. Non mesotelioma/errore di codifica: se il soggetto è affetto da patologia non neoplastica o patologia neoplastica benigna o da altri tipi di neoplasie maligne della pleura primitive e metastatiche. In questa categoria sono stati inclusi anche casi di mesotelioma maligno con sede primitiva diversa dalla pleura.

I criteri adottati per la classificazione si basano sull'integrazione di dati clinici, indagini radiologiche, procedure endoscopico-chirurgiche ed esami anatomopatologici. Tali criteri si ispirano alle linee guida proposte dall'ISPESL nel 1996 (6), riviste ed aggiornate nel 2003 (www.ispesl.it/ispesl/sitorenam), ma ne differiscono in parte. I nostri criteri pongono prevalentemente l'accento sulla presenza o meno di esami diagnostici anatomopatologici; di conseguenza, casi caratterizzati solo da dati clinici/radiologici orientativi non riescono a raggiungere un livello sufficiente per essere posti nelle categorie di conferma, anche se di bassa probabilità.

A fini operativi la diagnosi di mesotelioma è stata confermata nel caso in cui il tumore fosse certo, probabile o sospetto. La percentuale di casi confermati (mesotelioma certo, probabile, sospetto) sul totale delle schede esaminate è stata esaminata per diverse variabili (sesso, diagnosi, anno di diagnosi, struttura di ricovero, province del Lazio).

Il SIO è l'unica fonte utilizzata per la stima dell'incidenza, ma vi sono diverse ragioni per ritenere che questa fonte possa essere incompleta (es. diagnosi in regime ambulatoriale). Si è stimata la completezza del sistema utilizzando il metodo "cattura-ricattura" (21), ampiamente usato per valutare

la completezza nella registrazione dei tumori. Le due fonti indipendenti erano rappresentate dal sistema descritto, fondato sulla verifica dei casi SDO, e da un archivio di Anatomia Patologica dell'Università "La Sapienza" di Roma. Tale struttura effettua una registrazione dei casi di mesotelioma maligno che giungono all'osservazione del maggiore ospedale universitario di Roma (Policlinico Umberto I), e di altre rilevanti strutture pubbliche e private, attive nella regione nel campo della diagnostica di questa neoplasia (1). La completezza del sistema fondato sulle SDO è stata stimata verificando la percentuale dei soggetti del registro di Anatomia Patologica "catturati" (21). Se la completezza del sistema SDO fosse esaustiva e se il sistema fosse in grado di riconoscere tutti i casi di mesotelioma maligno incidenti nel Lazio, tutti i soggetti indipendentemente osservati dall'Anatomia Patologica dovrebbero essere inclusi. La verifica con il registro dell'Anatomia Patologica è stata effettuata solo per i casi a localizzazione pleurica, incidenti nella finestra temporale dello studio e residenti nel Lazio per i quali è stata utilizzata la stessa definizione operativa di mesotelioma (certo, probabile e sospetto).

Sono stati calcolati i tassi standardizzati di incidenza tra i residenti nel Lazio per il periodo 1997-2000. I tassi sono stati standardizzati per classe d'età sulla popolazione italiana al censimento del 1991. Per tutti i casi incidenti è stata considerata l'età alla diagnosi. Per il calcolo del tasso d'incidenza di Roma sono stati considerati i casi incidenti sia di Roma, sia di Fiumicino, comune autonomo dal 1992.

RISULTATI

Nel periodo 1997-2000 sono stati registrati 530 soggetti residenti nella Regione Lazio con diagnosi di dimissione ICD IX=163,0-163,9, 400 in diagnosi principale e 130 in quella secondaria. Le schede pervenute dalle Direzioni Sanitarie sono state 510, delle quali 506 con informazioni sufficienti per il controllo della diagnosi. Per 12 soggetti la diagnosi di mesotelioma maligno della pleura è stata effettuata prima del 1997 e per una persona nel 2001. Quindi i soggetti con primo ricovero nell'intervallo di tempo considerato sono 493 (tabella 1).

La diagnosi di mesotelioma maligno della pleura è risultata certa nel 22,5% dei casi, probabile per il 3,0% e sospetta per il 6,0% (tabella 2). Al 16,8% dei casi non è stata possibile attribuire una conferma alla diagnosi di dimissione di mesotelioma maligno della pleura, anche ad un livello di bassa probabilità, perché le informazioni raccolte non erano sufficienti.

Per un numero rilevante di casi (oltre il 50%) è stato verificato che sono state attribuite codifiche SDO errate; questi soggetti non erano affetti da mesotelioma pleurico bensì da neoplasie maligne localizzate alla pleura di origine non mesoteliale (per lo più metastasi di carcinomi della mammella (donne) e del polmone (entrambi i sessi)) oppure, più raramente, da patologie non neoplastiche o da neoplasie benigne. Inoltre, due casi di mesotelioma maligno in altre sedi (peritoneo e tunica vaginale) erano stati erroneamente codificati come 163.

Tabella 1 - Raccolta delle informazioni delle schede di dimissione ospedaliera nel Lazio con primo ricovero ICD IX=163 in diagnosi principale o secondaria negli anni 1997-2000

	ICD IX=163 in diagnosi principale		ICD IX=163 in diagnosi secondaria		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Totale soggetti ricoverati	400	100	130	100	530	100
Schede ricevute dalle D.S.	387	96,8	123	94,6	510	96,2
Schede con qualità sufficiente	383	95,8	123	94,6	506	95,5
Primo ricovero 1997-2000	371	92,8	122	93,8	493	93,0

Tabella 2 - Risultati della verifica della documentazione sanitaria trasmessa dalle Direzioni Sanitarie ai fini della conferma della diagnosi di mesotelioma maligno della pleura

	ICD IX=163 in diagnosi principale			ICD IX=163 in diagnosi secondaria			Totale		
	N.	%	%	N.	%	%	N.	%	%
	Totale soggetti esaminati	371	100		122	100		493	100
1. Mesotelioma certo	101	27,2	100	10	8,2	100	111	22,5	100
Esame istologico con esame immunocitochimico	62		61,4	6		60,0	68		61,3
Esame istologico senza esame immunocitochimico	36		35,6	4		40,0	40		36,0
Esame citologico con esame immunocitochimico	3		3,0	0		0,0	3		2,7
2. Mesotelioma probabile	13	3,5	100	2	1,6	100	15	3,0	100
Esame istologico dubbio	4		30,8	0		0,0	4		26,7
Esame citologico senza esame immunocitochimico	9		69,2	2		100	11		73,3
3. Mesotelioma sospetto	28	7,5	100	2	1,6	100	30	6,0	100
Esame istologico	10		35,7	0		0,0	10		33,3
Esame citologico	18		64,3	2		100	20		66,7
Totale mesoteliomi della pleura	142	38,3		14	11,5		156	31,6	
4. Non attribuibile/da definire	69	18,6	100	14	11,5	100	83	16,8	100
Sospetto clinico e/o radiologico di mesotelioma	53		76,8	12		85,7	65		78,3
Esame istologico o citologico deponente per neoplasia maligna della cavità pleurica	16		23,2	2		14,3	18		21,7
5. Non mesotelioma/errori di codifica	160	43,1	100	94	77,0	100	254	51,5	100
Patologia neoplastica maligna non mesoteliale	145		90,6	92		97,9	237		93,3
Mesotelioma maligno non pleurico	2		1,3	0		0,0	2		0,8
Patologia non neoplastica/Neoplasie benigne	13		8,1	2		2,1	15		5,9

Complessivamente, su 493 soggetti rilevati, i casi incidenti di mesotelioma maligno della pleura sono 156 (31,6%). Per i mesoteliomi certi la verifica istologica è pari al 97,3% (istologia ed immunocitochimica in oltre il 60% dei casi). La percentuale dei casi confermati è maggiore (38,3%) tra i soggetti che avevano una codifica ICD IX=163 in diagnosi principale, mentre la percentuale di casi confermati era minore (11,5%) quando il codice 163 era riportato in diagnosi secondaria.

La tabella 3 presenta le percentuali di conferma di mesotelioma rispetto al sesso, all'anno di diagnosi, alla presenza o assenza del codice 162, al tipo di struttura ospedaliera ed alle province del Lazio. La percentuale di casi confermati è più elevata nei maschi (35,7%) rispetto alle femmine (23,8%), ed è aumentata nel tempo (dal 21,0% del 1997 al 45,1% del 2000). Per 155 su 156 casi confermati, il codice ICD IX=162, corrispondente al tumore del polmone, era assente nella diagnosi di ricovero; si è

rilevato solo un caso per il quale il codice ICD IX=162 era presente in diagnosi principale e il codice ICD IX=163 in quella secondaria. Tra le strutture ospedaliere coinvolte, quelle con un maggior numero di ricoveri per mesotelioma maligno della pleura sono risultate le Aziende Ospedaliere (43,7%), in particolare il maggior numero di casi si sono verificati all'Ospedale Forlanini (67). Quando si esaminano le aree del Lazio per residenza dei soggetti, si osserva una maggiore proporzione di casi confermati tra i residenti nella provincia di Viterbo e di Roma, con una percentuale rispettivamente del 46,7% e del 41,4%.

La tabella 4 presenta i risultati del confronto tra i 156 casi di mesotelioma maligno della pleura rilevati attraverso il SIO e gli 87 casi raccolti dall'Anatomia Patologica del Policlinico Umberto I. La stima di copertura del SIO è risultata del 76,8% (95% C.I.=76,4-77,3): nell'archivio regionale basato sulle SDO erano presenti 67 casi degli 87 presenti nell'Archivio di Anatomia Patologica. I casi assenti dall'Archivio SDO comprendono sia soggetti inclusi (n=6) tra i 493 rilevati dal SIO sia soggetti diversi (n=14). Per la prima categoria di casi, la documentazione sanitaria trasmessa dalle Direzioni Sanitarie non è risultata idonea per confermare la diagnosi di dimissione di mesotelioma; per il secondo gruppo non rilevato dal SIO si tratta di soggetti affetti da mesotelioma con ricoveri in strutture sanitarie non regionali, oppure di soggetti con diagnosi effettuate in regime non di ricovero. Il numero totale di casi incidenti nel Lazio durante il periodo di quattro anni in esame può essere stimato in 203 casi (95% C.I.=201,8-204,2).

Tabella 3 - *Proporzione delle schede per le quali è stata confermata la diagnosi di mesotelioma maligno della pleura (certo, probabile, sospetto) per sesso, anno di diagnosi, per la presenza o assenza del codice 162, ospedale e province del Lazio*

	Schede	Mesotelioma	%
Sesso			
Maschi	325	116	35,7
Femmine	168	40	23,8
Anno diagnosi			
1997	143	30	21,0
1998	136	43	31,6
1999	132	46	34,8
2000	82	37	45,1
Diagnosi (ICD IX=163)			
Codice 162 assente	444	155	34,9
Codice 162 presente	49	1	2,0
Tipo di Ospedale			
Aziende ASL	174	38	21,8
Aziende Ospedaliere	199	87	43,7
Policlinici Universitari e Istituti di Ricerca	70	21	30,0
Cliniche Private e Convenzionate	50	10	20,0
Province del Lazio			
Viterbo	15	7	46,7
Rieti	9	1	11,1
Roma città*	285	82	28,8
Roma provincia	99	41	41,4
Latina	37	12	32,4
Frosinone	48	13	27,1
Totale	493	156	31,6

* Comprende anche Fiumicino, comune autonomo dal 1992

Tabella 4 - *Risultati del confronto tra l'Archivio dei mesotelioma basato sulle SDO e l'Archivio di Anatomia Patologica del Policlinico Umberto I*

	Presenti Archivio SDO	Assenti Archivio SDO	Totale
Presenti Archivio Anatomia Patologica	67	20*	87
Assenti Archivio Anatomia Patologica	89	27**	116**
Totale	156	47**	203**
			(95% C.I.=201,8-204,2)

* I 20 casi comprendono: 14 soggetti non rilevati dallo strumento SIO (vedi risultati) e 6 soggetti inclusi tra i 493 dello studio ma non inclusi nella categoria di mesotelioma pleurico (1 caso = localizzazione peritoneale; 4 casi = non attribuibili perché caratterizzati da solo codice SDO senza altre informazioni; 1 caso = non mesotelioma)

** Stima con il metodo di "Cattura e Ricattura" (Robles et al, 1988). Sulla base di tale stima la completezza della rilevazione tramite SDO è del 76,8% (95% C.I.= 76,4-77,3)

Il tasso d'incidenza regionale, tenendo conto del sotto accertamento (1/0,77=1,3), è pari a 1,73 per 100.000 anni persona per i maschi e a 0,47 per 100.000 anni persona per le femmine. Le aree con i tassi più elevati sono la provincia di Roma (2,64 per 100.000 anni persona) e di Latina (2,31 per 100.000 anni persona) per i maschi e la provincia di Roma (0,73 per 100.000 anni persona) e Viterbo (0,38 per 100.000 anni persona) per le femmine. A Roma comune il tasso di incidenza è 1,56 per 100.000 anni persona per i maschi e 0,53 per 100.000 anni persona per le femmine. Nella provincia di Rieti, invece, si è rilevato solo un caso di mesotelioma maligno della pleura (tabella 5).

Nella tabella 6 vengono presentati i dati per ASL di residenza di Roma città e relativa provincia. A Roma, i tassi più alti si sono registrati nell'ASL RMC (1,92 per 100.000 anni persona) e ASL RMB (1,65 per 100.000 anni persona) per i maschi. Per le femmine, i tassi sono risultati abbastanza omogenei e quello più elevato si è registrato nella ASL RMA (0,70 per 100.000 anni persona).

Tabella 5 - *Stima dell'incidenza per sesso e province del Lazio del mesotelioma maligno della pleura (certo, probabile e sospetto)*

	Osservati	Incidenza * (x 100.000/anno)
Maschi		
Viterbo	5	1,21
Rieti	1	0,39
Roma città **	56	1,56
Roma provincia	31	2,64
Latina	12	2,31
Frosinone	11	1,62
Totale	116	1,73
Femmine		
Viterbo	2	0,38
Rieti	0	0,00
Roma città	26	0,53
Roma provincia	10	0,73
Latina	0	0,00
Frosinone	2	0,25
Totale	40	0,47

* Tassi standardizzati d'incidenza (popolazione italiana al censimento 1991) dopo correzione per il sotto accertamento (fattore di correzione 1,30); ** Comprende anche Fiumicino, comune autonomo dal 1992

Tabella 6 - *Mesotelioma maligno della pleura: tassi di incidenza per sesso, ASL di residenza di Roma e della provincia di Roma*

	Maschi		Femmine	
	Osservati	Incidenza * (x100.000/anno)	Osservati	Incidenza * (x100.000/anno)
ASL RMA (Municipi I, II, III, IV)	9	1,14	7	0,70
ASL RMB (Municipi V, VII, VIII, X)	12	1,65	4	0,42
ASL RMC (Municipi VI, IX, XI, XII)	14	1,92	4	0,42
ASL RMD ** (Municipi XIII, XV, XVI)	12	1,49	4	0,42
ASL RME (Municipi XVII, XVIII, XIX, XX)	9	1,18	7	0,61
ASL RMF (Civitavecchia, Manziana, Morlupo, Rignano Flaminio, Tolfa, Trevignano Romano)	9	3,70	1	0,32
ASL RMG (Artena, Carpineto Romano, Colferro, Galliciano nel Lazio, Guidonia Montecelio, Mentana, Montelanico, Monterotondo, Segni, Tivoli, Vicovaro)	15	3,19	4	0,73
ASL RMH (Ariccia, Castel Gandolfo, Ciampino, Frascati, Genzano di Roma, Grottaferrata, Lariano, Marino, Pomezia, Velletri)	7	1,39	5	0,96

*Tassi standardizzati d'incidenza (popolazione italiana al censimento 1991) dopo correzione per il sotto accertamento (fattore di correzione 1,30); ** Comprende anche i territori del comune di Fiumicino

N.B. Per le ASL RMF, RMG e RMH sono stati indicati in parentesi solo i comuni nei quali sono stati accertati casi di mesotelioma maligno della pleura

Nella provincia di Roma, le ASL con maggiore tasso d'incidenza sono risultate la ASL RMF (3,70 per 100.000 anni persona) e la ASL RMG (3,19 per 100.000 anni persona) per i maschi e la ASL RMH (0,96 per 100.000 anni persona) e la ASL RMG (0,73 per 100.000 anni persona) per le femmine.

Sono stati calcolati, infine, i tassi d'incidenza per i singoli comuni del Lazio (maschi e femmine). Sono stati considerati solo quei comuni nei quali si sono verificati almeno due casi.

L'incidenza più alta si è registrata a Colferro, Pomezia e Civitavecchia per la provincia di Roma, a Tarquinia per la provincia di Viterbo, a Gaeta e Aprilia per la provincia di Latina, e a Ferentino e Ceccano per la provincia di Frosinone (tabella 7).

Tabella 7 - Incidenza dei casi di mesotelioma maligno della pleura per comune. Sono stati calcolati i tassi solo per comuni in cui si sono verificati almeno due casi

	Osservati	Incidenza * (x 100.000/anno)
Provincia di Viterbo		
Tarquinia	2	4,57
Provincia di Roma		
Roma **	82	0,96
Civitavecchia	5	3,54
Colferro	6	10,82
Pomezia	3	5,10
Guidonia Montecelio	3	2,06
Monterotondo	2	2,21
Provincia di Latina		
Gaeta	3	4,49
Latina	2	0,84
Aprilia	2	2,56
Provincia di Frosinone		
Ceccano	2	3,17
Ferentino	2	3,71

* Tassi standardizzati d'incidenza (popolazione italiana al censimento 1991) dopo correzione per il sotto accertamento (fattore di correzione 1,30)

** Comprende anche Fiumicino, comune autonomo nel 1992

DISCUSSIONE

E' stato possibile elaborare stime di incidenza di mesotelioma della pleura nel Lazio grazie alla integrazione delle informazioni del SIO con l'attiva consultazione della documentazione clinica per la conferma dei casi. La percentuale dei casi confermati è relativamente bassa (31,6%), ad indicare la complessità della rilevazione e la difficile definizione diagnostica di questa patologia. Si è riscontrato negli anni un incremento dei casi con diagnosi di mesotelioma accertata, principalmente sulla base di esami istologici e immunoistochimici. Tali esami forniscono una maggiore completezza e qualità nelle informazioni cliniche necessarie per poter diagnosticare questa patologia. Ciò si è realizzato soprattutto in alcune strutture ospedaliere che sono in possesso di migliori strumenti diagnostici: il maggior numero di schede con esami diagnostici allegati, infatti, sono quelle pervenute dalle Direzioni Sanitarie delle Aziende Ospedaliere e dei Policlinici Universitari. Lo strumento utilizzato nel presente studio ha il grande vantaggio di coprire l'intero territorio regionale e quindi è il più indicato e semplice per stimare l'incidenza della patologia. Lo strumento, tuttavia, non ha una copertura completa e nel tempo dovrà essere integrato dalla rilevazione attiva presso le strutture di diagnosi, come del resto avviene in altre regioni. Sarà necessario attivare una rete informativa con i Servizi di Anatomia Patologica e di Igiene e Sicurezza dei Luoghi di Lavoro delle aziende sanitarie in modo da poter avere una maggiore e più completa segnalazione dei casi. Il principale limite della fonte informativa del presente studio è l'assenza di informazioni sulla storia professionale e sulle esposizioni di interesse per i casi a cui è stato diagnosticato un mesotelioma maligno. Molte delle considerazioni successive sono dunque inferenze sulla base di dati epidemiologici già esistenti ovvero ipotesi che devono essere suffragate da dati osservazionali.

Le stime di incidenza per il Lazio (1,73 per 100.000 anni persona per i maschi e 0,47 per 100.000 anni persona per le femmine) possono essere confrontate con quanto stimato dai registri della regione Piemonte (12), della Liguria (9), dell'Emilia Romagna (15), della Toscana (10) e della

Puglia (18) che indicano una ampia variabilità nel nostro Paese. Le stime per il Lazio, tuttavia, sono molto vicine ai tassi d'incidenza nazionali: 1,54 per i maschi e 0,54 per le femmine (18).

La provincia di Roma ha il tasso di incidenza più elevato rispetto alle altre province del Lazio. Tale dato è probabilmente spiegabile con la presenza di insediamenti industriali nei quali si è fatto uso di amianto. Ciò risulta ancora più evidente se si analizzano i dati di incidenza per ASL di residenza, più elevati nella ASL RMF che ha nel suo territorio il comune di Civitavecchia, città portuale, e nella ASL RMG che comprende anche il comune di Colferro e la zona di Tivoli, Monterotondo e Guidonia Montecelio dove sono presenti complessi industriali. L'associazione tra esposizione ad amianto nei luoghi di lavoro e mesotelioma maligno della pleura in queste zone è confermata da studi epidemiologici. A Colferro è stata verificata l'esistenza del rischio di mesotelioma maligno della pleura tra gli addetti alla costruzione e riparazione di carrozze ferroviarie (4) e si sono evidenziati casi di mesotelioma maligno tra i lavoratori del comprensorio industriale comprendente diversi settori produttivi (chimica organica, miscele acide, insetticidi, esplosivi, e costruzione/manutenzione carrozze ferroviarie) (3). Uno studio di coorte dei lavoratori marittimi di Civitavecchia aveva registrato un aumento delle neoplasie polmonari e di mesotelioma attribuibile all'esposizione ad asbesto (20). Sempre a Civitavecchia, il rischio di mesotelioma da amianto è stato individuato tra i lavoratori delle centrali termoelettriche (7, 8). L'eccesso di rischio riscontrato a Tarquinia potrebbe trovare una spiegazione sulla base dell'esposizione lavorativa nel comprensorio di Civitavecchia, ma non si possono escludere esposizioni di natura locale.

Per quanto riguarda le altre province, non sono da trascurare i risultati relativi alla provincia di Latina, con un aumento del rischio ad Aprilia (area industriale in prossimità di Pomezia) e a Gaeta, e quelli relativi alla provincia di Frosinone. È da segnalare a questo proposito l'azienda del cemento-amianto di Ferentino (FR) dove sono già state notate alterazioni asbestosiche tra i lavoratori addetti e due casi di mesotelioma maligno della pleura (22).

La città di Roma ha un numero elevato di casi (56 maschi e 26 femmine) sebbene non siano presenti nella città grandi stabilimenti industriali. Esistono segnalazioni di un possibile rischio di neoplasie potenzialmente attribuibili all'amianto in alcuni comparti lavorativi della città. Uno studio sulla mortalità della coorte dei lavoratori della raffineria di petrolio nella periferia di Roma ha evidenziato un aumento di tumori polmonari soprattutto tra gli operai, ed è stato riscontrato un caso di mesotelioma maligno della pleura (13).

Un altro studio di coorte degli autisti di taxi di Roma, oltre ad evidenziare un aumento del cancro al polmone, ha registrato due decessi per tumore della pleura (5). E' da rilevare, inoltre, che la città è sede di numerosi uffici pubblici nei quali in passato si è fatto largo uso di amianto per la coibentazione termica o acustica. Non si può escludere quindi la possibilità di esposizioni di tipo ambientale diffuse, atipiche e/o poco caratterizzabili (1, 2).

La residenza in aree urbane potrebbe rappresentare un fattore di rischio per il mesotelioma (11). A supporto dell'ipotesi di un fattore "urbano" nella eziologia del mesotelioma nel Comune di Roma è l'osservazione sul rapporto tra i sessi nella frequenza del tumore. Nei nostri dati, il rapporto è di 2 a 1 nel Comune di Roma mentre è di circa 4 a 1 nel resto della regione. Di norma la maggiore frequenza del tumore tra i maschi è attribuibile alla maggiore esposizione ad amianto di tipo occupazionale nel sesso maschile; il rapporto tra i sessi nelle aree con esposizione lavorativa è dell'ordine di 3-5 a 1. Un rapporto basso o simile tra i sessi suggerisce invece esposizioni di tipo ambientale. Altri dati, sempre relativi al Lazio, sono in linea con queste osservazioni:

- elevata prevalenza di donne e basse proporzioni di esposizioni professionali tra i casi residenti a Roma rispetto ad altri comuni del Lazio considerando i casi incidenti nel periodo 1993-2001 raccolti dall'archivio di mesoteliomi su base anatomopatologica (1);

- rapporto tra i sessi più basso a Roma (1,4) rispetto agli altri comuni della regione (2,12) considerando i dati di mortalità per tumore maligno della pleura per il periodo 1988-1997 (16).

In conclusione, i dati dei ricoveri ospedalieri, opportunamente corredati da un'attenta verifica della documentazione clinica, hanno fornito le prime stime di incidenza del mesotelioma nel Lazio. La realtà epidemiologica già suggerita da studi analitici viene confermata mentre si delinea la realtà della città di Roma come nuova e particolarmente interessante. I prossimi passi sono l'implementazione di una rete regionale attiva, l'identificazione dell'esposizione mediante la raccolta di informazioni tramite un'intervista al paziente o ai suoi familiari e la stima di sopravvivenza dei casi incidenti.

BIBLIOGRAFIA

1. ASCOLI V, BELLI S, CARNOVALE-SCALZO C, et al: Malignant mesothelioma in Rome and Latium region, 1993-2001. *Tumori* 2003; 89: 377-381
2. ASCOLI V, CARNOVALE-SCALZO C, FACCIOLO F, et al: Malignant mesothelioma in Rome, Italy 1980-1995. A retrospective study of 79 patients. *Tumori* 1996; 82: 526-532
3. ASCOLI V, FANTINI F, CARNOVALE-SCALZO C, et al: Malignant mesothelioma in the industrial area of Colferro. *Med Lav* 2000; 91: 547-564
4. BLASETTI F, BRUNO C, COMBA P, et al: Mortality study of workers employed in the construction of railway cars in Colferro. *Med Lav* 1990; 81: 407-413
5. BORGIA P, FORASTIERE F, RAPITI E, et al: Mortality among taxi drivers in Roma: a cohort study. *Am J Ind Med* 1994; 25: 507-517
6. CHELLINI E, MERLER E, BRUNO C, e coll: Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione dell'informazione all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali. *Fogli di Informazione ISPESL* 1996; LX: 19-106
7. CROSIGNANI P, FORASTIERE F, PETRELLI G, et al: Malignant mesothelioma in thermoelectric power plant workers in Italy. *Am J Ind Med* 1995; 27: 573-576
8. FORASTIERE F, PUPP N, MAGLIOLA E, et al: Respiratory cancer mortality among workers employed in thermoelectric power plants. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 383-386
9. GENNARO V, MONTANARO F, LAZZAROTTO A, et al: Mesothelioma registry of the Liguria region. Incidence and occupational etiology in a high risk area. *Epidemiol Prev* 2000; 24: 213-218
10. GORINI G, MERLER E, SILVESTRI S, e coll: *Archivio regionale toscano dei mesoteliomi maligni. Rapporto sulla casistica 1988-2000*. Ti Con Erre 2002: 7
11. HEMMINKI K, LI X: Mesothelioma is a killer of urban men in Sweden. *Int J Cancer* 2003; 105: 144-146
12. IVALDI C, DALMASO P, NESTI M, MAGNANI C: Malignant Mesothelioma Registry from Piedmont. Incidence in 1990-1995. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 305-315
13. LO PRESTI E, SPERATI A, RAPITI E, et al: Cause of death among workers of a refinery in Rome. *Med Lav* 2001; 92: 327-337
14. MAGNANI C, TERRACINI B, IVALDI C, et al: Pleural malignant mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos in Casale Monferrato, Italy. *Occup Environ Med* 1995; 52: 362-367
15. MANGONE L, ROMANELLI A, CAMPARI C, CANDELA S: Malignant mesothelioma in Emilia-Romagna: incidence and asbestos exposure. *Epidemiol Prev* 2002; 26: 124-129
16. MASTRANTONIO M, BELLI S, BINAZZI A, e coll: *La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani, 1988-1997*. Rapporti ISTISAN 02/12, ISSN 1123-3117, Roma, 2002
17. MONTANARO F, VITTO V, LAGOTTELLA N, et al: Occupational exposure to asbestos and recognition of pleural mesothelioma as occupational disease in the province of Genova. *Epidemiol Prev* 2001; 25: 71-76
18. NESTI M, MARINACCIO A, SILVESTRI S: *Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi*. Primo Rapporto. Monografico di Fogli d'Informazione ISPESL 2001 (<http://www.ispesl.it/ispesl/sitorenam>)
19. PETO J, HODGSON JT, MATTHEWS FE, JONES JR: Continuing increase in mesothelioma mortality. *Lancet* 1995; 345: 535-539
20. RAPITI E, TURI E, FORASTIERE F, et al: A mortality cohort study of seaman in Italy. *Am J Ind Med* 1992; 21: 863-872
21. ROBLES SC, MARRETT LD, CLARKE EA, RISCH HA: An application of capture-recapture methods to the estimation of completeness of cancer registration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 495-501
22. ZONA A, BRUNO C, AGABITI N, et al: Pulmonary CO diffusion and radiological findings in subject formerly exposed to asbestos cement. *Med Lav* 1998; 89: 47-57

RINGRAZIAMENTI: Si ringrazia il Dr. Pietro Comba dell'Istituto Superiore di Sanità per la revisione critica del manoscritto

Health, environment and social management in enterprises programme in the Republic of Macedonia

JOVANKA KARADZINSKA-BISLIMOVSKA, BOGUSLAW BARANSKI*, SNEZANA RISTESKA-KUC

Institute of Occupational Health, Skopje, Republic of Macedonia

* WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

KEY WORDS

Environment; social management; occupational health services; health promotion; public health; Republic of Macedonia

SUMMARY

Background: Macedonia is the first country in the region to launch implementation of the WHO Health, Environment and Social Management in Enterprises (HESME) Programme, following the WHO Ministerial Conference on Environment and Health held in London in 1999. **Objectives and methods:** The aim of this paper is to describe the efforts made to implement this programme. Methods are based on integrated management with joint involvement of crucial partners at all levels of activities suggested by the WHO. **Results:** Commitment to inter-sectorial and interagency collaboration at national level, adoption of a final version of a National HESME Plan, with basic principles, criteria and concrete activities, establishment of a National coordination center for the HESME Project, development of training curricula and specific educational tools for occupational health personnel, preparation of questionnaires and procedures for a national survey to detect high occupational risks, specific occupational hazards and health promotion needs of the working population, and finally setting up quantitative and qualitative indicators for national or provincial workplace health profiles. **Conclusions:** Building up the concept of cooperation, partnership and common work in HESME activities is a challenge for the new public health view in Europe.

RIASSUNTO

«**Programma per la gestione sanitaria, ambientale e sociale nelle aziende nella Repubblica di Macedonia**». La Macedonia è il primo Paese nella regione ad intraprendere la realizzazione del programma dell'OMS di gestione sanitaria, ambientale e sociale nelle aziende (HESME) a seguito della conferenza ministeriale dell'OMS su ambiente e salute, Londra, 1999. Scopo del presente lavoro evidenziare gli sforzi fatti per la realizzazione del programma. I metodi sono basati sulla gestione integrata, consistente del coinvolgimento congiunto delle parti interessate a tutti i livelli di attività suggeriti dall'OMS. I risultati sono rappresentati dall'impegno per la collaborazione fra settori ed enti a livello nazionale, l'adozione di una versione definitiva di un Piano Nazionale di HESME, con principi e criteri di base e attività concrete, l'istituzione di un centro di coordinamento nazionale per il progetto HESME, sviluppo di programmi di formazione e materiale didattico specifico per il personale di medicina del lavoro, sviluppo di strumenti (questionari e procedure) per condurre un'indagine nazionale allo scopo di individuare rischi professionali elevati, rischi specifici, esigenze relative alla promozione della salute della popolazione al lavoro, e, infine, l'istituzione di indici quantitativi e qualitativi per profili nazionali o provinciali di salute nei luoghi di lavoro. Sviluppare il concetto di cooperazione partnership e lavoro comune nelle attività di HESME costituisce una sfida per la nuova visione della salute pubblica in Europa.

Pervenuto il 10.3.2003 - Accettato il 4.9.2003

Corrispondenza: Prof. Dr. Jovanka Karadzinska-Bislimovska, Institute of Occupational Health; Office address: II Makedonska brigada 43, 1000 Skopje, Republic of Macedonia; Contact address: Naroden front 27/50, 1000 Skopje, Republic of Macedonia
Tel/Fax ++ 389 2 621 428 - E-mail: bislimovska_j@hotmail.com

The World Health Organization Ministerial Conference on Environment and Health, held in London in 1999, recognized a need for involvement of public authorities in the promotion of a holistic concept for good practice in Health, Environment and Safety or Social Management in Enterprises (GP HESME). This requires a process of comprehensive multidisciplinary workplace health promotion covering four major areas: occupational health and safety, workplace health promotion, environmental management and social capital management (Declaration of the Third Ministerial Conference on Environment and Health, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1999). The main objectives under GP HESME include providing safe and healthy working environments, reducing workers' accidents, diseases and illnesses caused or influenced by occupation, maintaining work fitness, protection of the general environment, providing healthy and environmentally friendly products and services. The programme's concept is based on building on and strengthening existing national structures and practices for health promotion at the workplace, occupational health and safety, and environmental health (9, 11).

The Republic of Macedonia is the first country in the region that has undertaken the promotion of the WHO HESME Program and has played a pioneering role in its implementation.

SITUATIONAL ANALYSIS - BASIS FOR ACTION

The introduction of HESME ideas in the Republic of Macedonia is based on situational analysis in the field of occupational health and safety, which is the first step for action. The on-going social and economic changes, the process of system transition, introduction of a market economy, stagnation of many economic activities, have a great impact on working environment and conditions as well as on occupational safety. Political crises and war conflicts with direct and indirect impact are changing environmental conditions and disrupting normal life style, thus leading to greater exposure of the population to different environmental risk factors. Old technologies, old, worn out equipment

and machines as well as inappropriate enforcement of protection measures at workplaces are some of the main current problems in the field of health at the workplace. However, what is more threatening is the introduction of new technologies bearing unidentified, unknown hazards, especially in private, small and medium size enterprises.

The negative image is completed by the absence of a register of occupational hazards and workplaces at risk. Insufficiency of data on health indicators in this area (occupational diseases, accidents at work, absenteeism, etc.) is a result of an inefficient reporting system and improper status of occupational health services, despite already accepted recommendations by the WHO and the ILO. Nevertheless, since the 1990s, a continuous decrease in the total number of occupational accidents has been recorded. The ratio of accidents is about 12/1000 employees, over 80% of whom in men (4). In our assessment the industrial sectors at highest risk are construction, agriculture, metallurgy and the textile industry. The number of submitted applications for work fitness assessment has an increasing trend and reflects deep socioeconomic changes, uncertain life status, changed working conditions, and high unemployment.

Since the 1950s, occupational health services (OHS) have been an integral part of the health care system in the Republic of Macedonia. The network consists of 53 occupational health units, dispensaries, services at municipal level and industry with 200 professionals, 146 occupational health specialists as well as other physicians and experts. As a part of this, the Institute of Occupational Health plays an important role in educational, scientific and specific health care activities (6).

The whole system of health care is currently undergoing reforms that also include promotion and protection of health and safety at work. Efforts are now being made for improvement in organization and function of OHS and the inclusion of new public health strategy in workplace health policy (5). The main goals in workplace health policy concern adoption of a national strategy for development of occupational health, establishing a national information system for data registration, HESME activities at all levels.

HESME IN THE REPUBLIC OF MACEDONIA

Promotion of the HESME Programme in the Republic of Macedonia is a concrete and applicable activity for building and developing new views of workplace health policy and is shown on figure 1 (3).

At the First National HESME Meeting organized in April 2001 by the Institute of

Occupational Health, the basic principles of the HESME Programme were accepted by all stakeholders. The meeting was strongly supported by the Ministry of Health of the Republic of Macedonia and the WHO Regional Office for Europe. A multi-sectorial character as an important base for action was shown by the participation of Ministries and Governmental agencies, health and industry sectors, employer and employee representatives, the Macedonian Academy of Science and Art, University and relevant NGOs.

In the conclusions of the meeting, a concrete step-wise implementation was suggested that concerned the preparation of the National HESME plan and the organization of the National Work-

shop. The national HESME plan was prepared and widely discussed by all stakeholders and accepted at the national HESME workshop in December 2001.

The national HESME plan supporting a national framework, collaboration and coordination of different sectors in the country was adopted by the Health Council of the Ministry of Health of the Republic of Macedonia in March 2002. The crucial suggestion of the plan that efforts by different stakeholders can be combined to reach a common goal as well as political support was an important impulse for further HESME activities.

In implementing the national HESME plan activities, the starting point consisted of the specific prerequisites, conditions and circumstances in the Republic of Macedonia.

PREREQUISITES OF HESME - ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

Advantages in HESME prerequisites for the Republic of Macedonia concern legislative tools such as Labour and Work Protection Code, Health Protection Code, Environmental Protection Code, Sanitary Inspection Act, etc. Concrete support from relevant Ministries and Authorities (Ministry of Health, Labour and Social Affairs, Environment and urban planning) and crucial support from State Inspectorates (Labour Inspection, Environment Inspection) are advantages to start with. Further advantages include non-legislative tools such as involvement of the Institute of Occupational Health with a highly qualified multidisciplinary research team, human resources with highly educated and qualified staff in Occupational Health Services and Environmental Health Services and support from the Macedonian Society of Occupational Health, the Macedonian Academy of Sciences and Arts, NGOs like the environment society "Opstanok". Interest by some enterprises for participation in a pilot project of GP HESME is considered a very important advantage for HESME implementation.

On the other hand, prerequisite disadvantages are located in the process of ongoing reforms in the

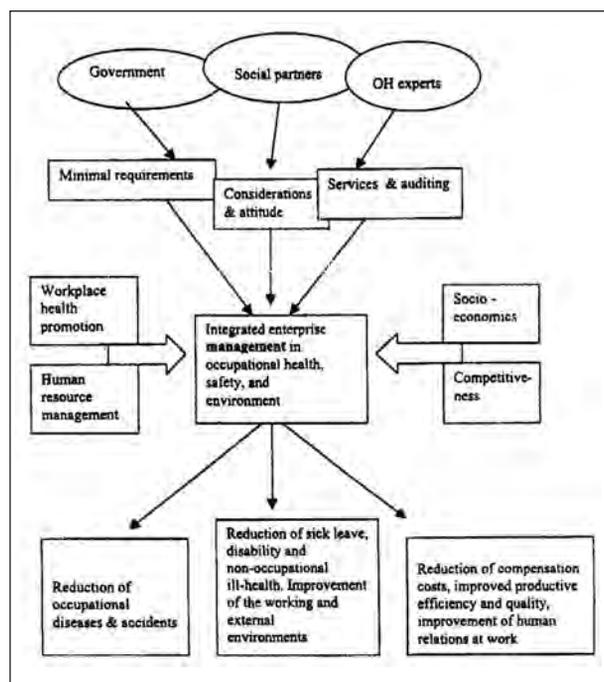


Figure 1 - Factors influencing integrated management and outcome indicators

health protection sector and reforms in organization and function of OHS, lack of complete data of occupational health indicators and the current sensitive political and economical situation in the Republic of Macedonia.

The adopted national HESME plan includes all HESME activities distributed on three levels: national, local and enterprise, scheduled with concrete tasks for each stakeholder (8).

NATIONAL LEVEL OF HESME

Actions at national level are linked to implementation of an integrated workplace health management which depends on the cross-sectorial policy involving enterprises and their working communities and achieving the objectives of national public health, occupational health and environmental policies.

Commitment on inter-sectorial and interagency collaboration to support GP HESME is determined at national level and is given by the Ministries and governmental authorities responsible for health and safety at work, public health and environmental protection, science and education, national associations of employers (Stopanska komora Makedonija) and Macedonian trade unions (Sojuz na sindikati na Makedonija).

Preparation and adoption of the national policy document on HESME in compliance with international documents (WHO Health 21 Strategy, ILO Safety at Work, ILO Conventions) and establishment of Inter-sectorial Committee at national level including all stakeholders with respect to transparency and public work principle are very important steps for HESME implementation.

Actions to give the greatest possible applicable dimension to the programme at national level are the establishment of criteria and indicators for good practice in health, environment and safety management, with design of proposed parts, as well as their development, verification and publication.

The national economic and social legislative framework and policy, national financial, fiscal and insurance systems may provide incentives for im-

plementation and demonstration of GP HESM in enterprises. Social and health insurance organizations may contribute to the prevention of occupational and non-occupational diseases, which are responsible for much preventable illness, accidents at work, diminished work fitness and increased rates of work disability.

Availability of good education and training systems for different professionals (medical doctors, nurses, safety engineers, lawyers and others) and the need for education and training of employers and employees in enterprises are steps to be taken at national level and require good description of training curricula, competence code of conduct as well as accreditation procedures (7).

Periodic review of the efficacy of national and local policies is needed at national level. Initiation of pilot projects to implement good practice of HESME and collect and disseminate examples of GP HESME in the Republic of Macedonia should be a very important step forward. The main objective of the pilot projects is to initiate processes leading to development of GP HESME in a given sector or municipality.

Initiation and encouragement of research and development projects on health, environment and safety management in enterprises with national research institutions engaged, should provide a systemic approach applicable to the main objectives of GP HESME.

There is a need for all these activities to be planned at national level, coordinated and evaluated, thus the Institute of Occupational Health in Skopje has been appointed as national HESME coordination centre in the Republic of Macedonia and is functioning permanently for ongoing and future planned activities.

LOCAL LEVEL OF HESME

The aims of GP HESME at local (municipal or provincial) level are directed towards improvement of health, environment and safety of the working population by supporting enterprises in their efforts towards continuous improvement, promotion and implementation of local HESME program.

The Macedonian Code of local self-government, adopted in 2002, supports the activities at local level in the field of public health.

Initiated by any stakeholder, local authorities should prepare an analysis of the current situation in order to assess the impact of the existing workplace health and environment management on the public health and environment situation in the province or local community.

Furthermore, local authority and major stakeholders on the basis of assessment of the current legislation should prepare and adopt a declaration on the main activities to be undertaken within the local community.

Additionally, there is a need to adopt and adapt national criteria and indicators of HESME and support the establishment of good organization and function of Occupational Health Services (OHS) at local level.

Evaluation of the health impact via the process carried out within GP HESME is a step forward (12). The inspection services from relevant Ministries of local units should survey this process on a permanent basis.

Research institutions could assist local HESME development by designing and undertaking applied research. To give a sufficient start to the projects, local authorities should create a fund for research grants and the results of the research must be available to the stakeholders.

Employees and employers must have a sound understanding of the basic principles used to control and act on environmental, social, occupational and lifestyle factors of health.

They should be offered access to information on cleaner and safer production and pollution prevention especially in their own industrial sector (10).

Social and health insurance institutions are expected to contribute in evaluation and investment of GP HESME at local level.

A special positive impulse for further HESME implementation can be given by the collection and dissemination of good examples of GP HESME in the province or municipality.

It would be desirable for the NGO's to monitor HESME activities in all its phases at local level.

ENTERPRISE LEVEL OF HESME

Implementation of GP HESME at enterprise level requires step-by-step action to be undertaken by the employers or top executive managers. A commitment to improve HESME that explicitly clarifies the role of employees' and consumers' health and safety as well as environment protection in the enterprise value system is the first step to take. Furthermore, top management should invite employees to participate and offer a role in assessing, planning, implementation and evaluation of the enterprise's health, environment and safety management system, and policy and priority targets (1) "Safety at work" services facilitate employees' involvement in successful workplace health promotion.

The next step is the decision on the scope and targets of GP HESME by the employers' and the employees' representatives, taking into account current regulatory requirements, needs and potential for achieving self-determined targets in health and safety at work. Use of effective HES management system is a step forward relying on the fact that every activity of the enterprise has the potential to affect the health, safety and well-being of employees and consumers with an impact on the environment. An enterprise implementing good practice in HESME has to introduce internal processes to ensure an efficient HES management system.

Within this framework, it is very important to demonstrate that the enterprise provides healthy and environmentally friendly products and services. Effective product stewardship starts with eco-design, minimization of use of natural resources and production of waste products and ends with recycling and recovery of material for the next cycle of production.

Providing adequate resources, both human and financial, allocated to the improvement of HESM should be sufficient for the sustainable development of the enterprise.

Experts in services specialized in HES promotion, prevention and protection should provide permanent support advising top executives, managers, safety at work service and employees. The crucial role of OHS in this process requires their adequate

organization and function. Continuous training of each person in the enterprise through work experience is necessary to enable development of employee competence.

Finally, indicators for monitoring and evaluation of HESME performance should be developed and selected as an integral part of target setting and workplace health and environment programme development (2). HESME networking is an effective way to learn each other's strong points and to offset one's own weaknesses. The main mechanism for networking would be benchmarking comparison in HESME performance between enterprises in the same branch or sector.

Engagement of the Institute of Occupational health in all HESME activities during the last 2 years translated policy objectives from National HESME plan into practical action. The Macedonian Ministry of Health and the WHO Liaison Office in Skopje combined their efforts to give a vital impulse to HESME.

MAIN HESME GOALS ALREADY ACHIEVED IN THE REPUBLIC OF MACEDONIA

A practical and applicable HESME dimension for multidisciplinary workplace health promotion resulted in the goals achieved and presented in table 1.

The infrastructure for HESME activities at all levels is set out. It is an encouraging fact that potential stakeholders manifested a need and an interest in being actively involved in the HESME process. Therefore, these results are a starting point for further long-term work in this field.

WHAT NEXT?

Some milestones will be established in the framework of implementation of the National HESME Plan in the Republic of Macedonia in the ensuing period:

- further steps in development of specific educational material for occupational health personnel;
- establishment of new model of OHS;

Table 1 - *Already accomplished results in HESME implementation*

-
- Commitment on inter-sectorial and interagency collaboration at national level
 - Adoption of final version of National HESME Plan, with basic principles, criteria and concrete activities
 - Establishment of a National coordination centre for the HESME Project
 - The first step in development of training curricula and specific educational tools for occupational health personnel
 - Preparation of questionnaires and procedures for a national survey to detect high occupational risks, specific occupational hazards and health promotion needs of the working population (based on the survey methodology used in European Union countries)
 - Set of quantitative and qualitative indicators to be used to set up national or provincial workplace health profiles
 - Readiness for permanent support by the HES promotion experts at enterprise level
-

- outlining of the procedures for establishing a national register of work-related diseases;
- strengthening of inter-sectorial cooperation;
- pilot implementation of good practice in integrated workplace health management in selected enterprises.

Altogether, support to HESME Programme promotion in the Republic of Macedonia brings new obligations for all involved in this project. Integral HESME health, ecological, social, economical and individual benefits considering the transitional circumstances, will be assessed to answer the question: "Do we need HESME or not?" Acceptance of the HESME concept for integrated workplace health management is a change in the coherent approach in the field of health, environment and social management. Building up this concept as a result of a new approach to cooperation and partnership should be a contributing factor to lasting political stability and economic development in the countries of South-Eastern Europe. Further steps for elaboration and implementation include initiation of a regional approach to social cohesion in the field of workplace health policy. Thus, common work in HESME activities is a challenge for the new public health view in Europe.

REFERENCES

1. BARANSKI B: *Improving health, environment and safety management in enterprises (HESME)*. European Network Workplace Health Promotion. Dortmund: Federal Institute for Occupational Safety and Health, WHP-Net-News 8, 2001: 7-8
2. BARANSKI B: Policy requirements and performance indicators for good practice in workplace health: Public health perspectives IJOMEH 2002; 15: 121-132
3. BACKGROUND DOCUMENT: *Overview of environmental health in Europe in the 1990s. Third Ministerial Conference on Environmental Health*, unedited version. London 1999: 163
4. CVETANOV V, KARADZINSKA-BISLIMOVSKA J, NAUMOSKA R: *Occupational medicine in the Republic of Macedonia*. Revija Rada 1998: 20-28
5. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES: *Proposal for a Decision of the European Parliament and of the Council adopting a program of Community action in the field of Public health (2001-2006)*. Brussels: 16.5.2000, COM (2000) 285 final, 2000/0119 (COD)
6. KARADZINSKA-BISLIMOVSKA J, MIJALKOV B: *Medicina na trud-aktuelni problemi i perspektivi*. Mak med preglad 1999; 53: s161
7. MACDONALD E, BARANSKI B, WILFORD J (eds): *Occupational Medicine in Europe: Scope and competencies. Health, Environment, Safety in Enterprises Series 3*. Bilthoven: WHO European Centre for Environment and Health, 2000
8. *Nacionalen plan za zdravje, sredina i bezbednost vo rabotata*. Skopje: Institut za medicina na trud. Nacionalen koordinativen centar, 2002: 1-15
9. TOWARDS GOOD PRACTICE IN HEALTH: *Environment and Safety Management in Industrial and Other Enterprises*. London: Third Ministerial Conference on Environment and Health, 1999
10. UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME: *Launch of the International Declaration on Cleaner Production*. Industry and environment 1998; 21: 26-27. UNEP Cleaner Production Declaration <http://www.unepie.org/Cp2/declaration/>
11. WHO HEALTH 21: *Health for all policy frameworks for the WHO European Province*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1999 (European Health for All Series, No 6)
12. WESTERHOLM P, BARANSKI B: *Guidelines for quality assurance in the management of multidisciplinary occupational health services*. Health, Environment, Safety in Enterprises Series No 1. Bilthoven: WHO European Centre for Environment and Health, 1999

A P P U N T I D I M E T O D O

Allergia a lattice nei lavoratori della sanità: frequenza, quantificazione dell'esposizione, efficacia di criteri per la formulazione del giudizio di idoneità

M. CRIPPA, M. GELMI, E. SALA, R. ZEFFERINO*, T.P. BACCOLO**, L. ALESSIO

Cattedra di Medicina del Lavoro, Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Brescia

* Cattedra di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Foggia

** Istituto Superiore per la Prevenzione e Sicurezza del Lavoro, Dipartimento di Medicina del Lavoro

KEY WORDS

Latex allergy; job fitness assessment

SUMMARY

«Latex allergy in health care workers: frequency, exposure quantification, efficacy of criteria used for job fitness assessment». **Background:** The main purpose of this study was to evaluate the latex allergy prevalence in a large population of health care workers, to quantify latex exposure deriving from use of gloves and to verify the efficacy of job fitness evaluations in allergic workers. **Methods:** In the period 2001-2002, latex allergy prevalence was evaluated in 1962 health care workers by means of a self-administered questionnaire, clinical evaluation and specific allergological tests. Also, the total protein content (by means of Lowry method modified EN 455-3: 1996) and the antigenic latex proteins (by means of RAST inhibition) in 4 different types of gloves were measured. Job fitness assessments for latex allergic workers were made in accordance with the criteria established by the Italian Association of Preventive Medicine for Health Care Workers criteria. The efficacy was verified one year later. **Results:** 1557 questionnaires out of 1962 (79.35%) were completed; 504 (32.4%) reported work-related symptoms, in particular 283 subjects had probable irritant contact dermatitis, 66 allergic contact dermatitis and 118 reported irregular non-specific symptoms related to the use of both vinyl and latex gloves; 20 subjects out of the remaining 37 had a latex allergy (1.3% out of the 1557 workers responding to the questionnaire), 8 subjects had only urticaria while 12 subjects had urticaria associated with respiratory symptoms and/or angioedema. The measurement of total protein and antigenic protein content showed the highest levels in powdered latex examination gloves, the lowest levels in surgical powder-free latex gloves. Low concentrations of antigenic proteins were also found in nitrile gloves. Job fitness evaluations were efficacious in 11 out of 20 workers, and inefficacious in 3 cases (6 workers had resigned). **Conclusions:** This study revealed a very low prevalence of latex allergy probably due to the fact that we examined an unselected population, and only symptomatic subjects were considered; moreover, in our hospital, vinyl examination gloves had been prevalently used during the last ten years. The criteria followed for job fitness assessment seem to be efficacious on the whole. In spite of a low prevalence of latex allergy, we found a high frequency of irritant

Pervenuto il 10.4.2003 - Accettato il 9.6.2003

Corrispondenza: M. Crippa, Cattedra di Medicina del Lavoro, Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Brescia, P.le Spedali Civili 1, 25123 Brescia

contact dermatitis in the examined workers, mainly due to the lubricant powder in both synthetic and natural rubber gloves. Most workers made a complete recovery when they started using powder-free gloves. The high biocompatibility of powder-free gloves was confirmed by the measurement of total protein and latex antigenic protein content in the gloves used in the hospital. Moreover, it should be noted that latex antigenic proteins were also demonstrated in nitrile gloves, this is a relevant information since nitrile gloves are often used as an alternative in latex allergic workers.

RIASSUNTO

Obiettivo di questo studio è valutare la prevalenza della allergia a lattice nei lavoratori di un grande presidio ospedaliero lombardo, quantificare l'entità dell'esposizione all'allergene derivante dall'impiego di guanti, verificare l'efficacia dei giudizi di idoneità lavorativa specifica. La prevalenza di allergia a lattice è stata valutata, nel biennio 2001-2002, in 1962 operatori sanitari mediante questionario autosomministrabile, indagine anamnestica ed esecuzione di specifici tests allergologici. E' stato inoltre valutato il contenuto di proteine totali (metodo Lowry modificato EN 455-3: 1996) e il contenuto di proteine antigeniche del lattice (mediante RAST inibizione) in 4 tipologie diverse di guanti. Per i lavoratori allergici a lattice è stato formulato un giudizio di idoneità alla mansione seguendo i criteri della Associazione Italiana di Medicina Preventiva dei Lavoratori della Sanità. Per verificarne l'efficacia è stato effettuato dopo 12 mesi un ulteriore controllo. Sono stati compilati 1557 questionari (79,35% di quelli distribuiti); 504 di essi (32,4%) sono risultati positivi; dei 504 lavoratori 283 (18%) presentavano sintomi compatibili con una dermatite irritativa da contatto, 66 con una verosimile dermatite allergica da contatto e 118 sintomi occasionali aspecifici conseguenti all'uso di guanti. Gli accertamenti diagnostici nei 37 lavoratori rimanenti hanno confermato l'esistenza di una allergia a lattice in 20 casi (1,3% su 1557). Il dosaggio delle proteine totali e delle proteine antigeniche ha evidenziato i valori più elevati nei guanti non sterili con polvere lubrificante ed i più bassi nei guanti sterili senza polvere. Basse concentrazioni di proteine totali e proteine antigeniche nei guanti in uso sono state riscontrate anche in guanti di nitrile. Le prescrizioni formulate nei giudizi di idoneità sono risultate efficaci in 11 dei 20 lavoratori allergici a lattice e inefficaci in 3; per 6 soggetti non è stato possibile effettuare il controllo. I risultati dello studio evidenziano una prevalenza di allergia a lattice nella popolazione esaminata molto bassa (1,3%), verosimilmente attribuibile al fatto che la nostra casistica non era selezionata, sono stati considerati esclusivamente soggetti sintomatici e nell'azienda ospedaliera in esame, da circa 10 anni, i guanti non sterili più utilizzati sono prevalentemente di vinile. Una diagnosi tempestiva e i criteri seguiti nella formulazione del giudizio di idoneità si sono dimostrati complessivamente efficaci. A fronte di una frequenza bassa di allergia a lattice è stata osservata invece in tutte le categorie di lavoratori una elevata frequenza di dermatiti irritative da contatto attribuibili prevalentemente alla polvere lubrificante. L'elevata biocompatibilità dei guanti privi di polvere è peraltro confermata dai risultati dei dosaggi di proteine totali e proteine allergeniche estraibili del lattice. E' però da rilevare che la presenza di proteine del lattice è stata riscontrata anche in guanti di nitrile, dato estremamente importante qualora si consideri che spesso i guanti di nitrile vengono proposti come alternativa ai guanti di lattice.

INTRODUZIONE

A partire dagli anni '80 si è assistito ad una notevole diffusione dell'impiego di guanti di lattice nel settore della Sanità, a cui si è associato un incremento altrettanto rilevante di segnalazioni di reazioni irritative o allergiche conseguenti all'uso di questi dispositivi di protezione individuale. Particolarmente importanti dal punto di vista clinico so-

no le reazioni allergiche conseguenti ad una sensibilizzazione a lattice che riconoscono un meccanismo patogenetico IgE-mediato e sono caratterizzate sia da manifestazioni cutanee (orticaria) che da sintomi oculari, respiratori o sistemici (oculorinite, asma, angioedema, shock anafilattico).

La maggior parte dei numerosi studi epidemiologici sulle patologie da lattice nei lavoratori della Sanità pubblicati in letteratura hanno evidenziato

prevalenze comprese tra 3% ed 14% (2, 4, 6-8, 10-15, 18, 19, 21, 28). La variabilità di queste percentuali può spesso dipendere dal fatto che le casistiche sono numericamente modeste, eccessivamente selezionate o indagate con criteri diagnostici non omogenei.

L'allergia a lattice negli operatori sanitari costituisce comunque un problema di grande attualità ed importanza e comporta la necessità di attuare efficaci interventi preventivi volti sia a ridurre il numero di nuove sensibilizzazioni che ad evitare recidive di manifestazioni allergiche nei lavoratori già sensibilizzati, cercando soluzioni che consentano anche di salvaguardarne, ove possibile, la loro professionalità.

In particolare, considerando che la principale, anche se non esclusiva, fonte di esposizione a lattice in ambito sanitario è rappresentata dai guanti, un efficace intervento preventivo deve mirare, oltre che ad una riduzione/eliminazione dell'uso di guanti di lattice laddove non sia necessario, anche alla scelta di guanti caratterizzati da elevata biocompatibilità, cioè con basso contenuto di proteine estraibili del lattice e privi di polvere lubrificante. Indicazioni in tal senso sono fornite dal Documento di Consenso della Associazione Italiana di Medicina Preventiva dei Lavoratori della Sanità (AIMPLS) e da CDC, NIOSH, OSHA (1, 3, 16, 17).

Obiettivo di questo studio, effettuato nell'ambito della ricerca biennale "Allergia a lattice nei lavoratori della Sanità. Valutazione del fenomeno e standardizzazione di criteri per la formulazione dei giudizi di idoneità specifica" supportata finanziariamente dall'Istituto Superiore per la Prevenzione e Sicurezza del Lavoro, è stato:

- selezionare, nell'ambito di una casistica di circa 2000 lavoratori della Sanità di un grande presidio ospedaliero lombardo, mediante un questionario mirato e successivamente un colloquio, i lavoratori con sintomi compatibili con allergia a lattice, cercando quindi di evitare la somministrazione preventiva e generalizzata di test *in vivo* o *in vitro* a tutti coloro che presentassero una possibile patologia da guanti;
- identificare successivamente nell'ambito di questo gruppo, mediante test allergologici mirati, i soggetti effettivamente allergici a lattice, disaggre-

gando i risultati ottenuti per mansione, reparto, durata dell'esposizione, presenza o meno di atopia;

- quantificare l'entità dell'esposizione a lattice derivante dall'impiego di guanti mediante dosaggio del contenuto proteico totale e delle proteine antigeniche del lattice nei dispositivi di protezione in uso;
- verificare l'efficacia dei giudizi di idoneità lavorativa specifica, nei lavoratori allergici a lattice, mediante un controllo a distanza di circa 1 anno dalla loro formulazione.

METODI

È stato allestito e distribuito a 1962 lavoratori (medici, infermieri professionali, personale ausiliario) che da almeno un anno utilizzavano, anche se non esclusivamente, guanti sterili o non sterili di lattice, un questionario autosomministrabile che raccoglie informazioni circa l'uso di guanti di lattice (modalità e tipologia) e la comparsa di sintomi compatibili con una allergia a lattice e correlabili con l'impiego di questi dispositivi di protezione individuale (tabella 1).

Tutti i soggetti che hanno risposto positivamente al questionario sono stati successivamente convocati presso il nostro Servizio per verificare, tramite un'indagine anamnestica più approfondita, l'attendibilità dei quadri clinici riferiti all'uso di guanti di lattice. Sono stati quindi selezionati solo i soggetti con una sintomatologia realmente compatibile con una allergia a lattice (orticaria e/o oculorinite, asma, angioedema o altre reazioni di tipo anafilattico che si manifestano pochi minuti dopo l'esposizione a guanti o altri manufatti di lattice).

I lavoratori con verosimile allergia a lattice, previo consenso informato, sono stati sottoposti ai seguenti accertamenti specifici:

- ricerca di IgE specifiche per lattice (Unicap IgE specifiche, Pharmacia);
- *prick test* con estratto commerciale di lattice (Lofarma) ed estratti commerciali di alcuni alimenti (kiwi, banana, castagna, avocado) che cross-reagiscono con il lattice;
- *prick test* con estratto di guanti utilizzati dal lavoratore, allestito secondo la metodica proposta

da Turjanmaa et al (24) nel caso di negatività dei test sopra citati ma con presenza di dati anamnestici indicativi per una sensibilizzazione a lattice;

– test d'uso secondo il metodo proposto da Turjanmaa (25) in caso di negatività di tutti i test precedenti;

– *prick test* (Lofarma) per acari, parietaria, graminacee nei soggetti in cui non fosse già stata documentata una condizione di atopìa.

Sono stati considerati atopici soggetti con una documentata sensibilizzazione ad allergeni comuni, associata o meno ad una sintomatologia specifica

Tabella 1 - Allergia a lattice - Lavoratori della Sanità

COGNOME _____
 NOME _____
 DATA DI NASCITA _____
 REPARTO _____
 MANSIONE _____ da quando _____

1) ESPOSIZIONE LAVORATIVA

USA GUANTI DI LATICE? NO SI
 SE SI:

• **GUANTI DI LATICE DI TIPO CHIRURGICO** NO SI
 • CON POLVERE SI NO
 • SENZA POLVERE SI NO
 • QUANTE PAIA AL GIORNO _____
 • MARCA DI GUANTI ATTUALMENTE UTILIZZATI _____

• **GUANTI DI LATICE NON STERILE** NO SI
 • CON POLVERE SI NO
 • SENZA POLVERE SI NO
 • QUANTE PAIA AL GIORNO _____
 • MARCA DI GUANTI ATTUALMENTE UTILIZZATI _____

2) SINTOMATOLOGIA COMPATIBILE CON ALLERGIA A LATICE

Ha notato la comparsa delle seguenti reazioni dopo contatto con guanti o altri oggetti di lattice?

Orticaria	Edema al volto/ palpebre/ labbra	Rinite
Congiuntivite	Asma	Shock anafilattico

Ha riscontrato la comparsa dei sintomi sopra elencati anche nel corso di interventi odontoiatrici, manovre diagnostiche invasive o visite ginecologiche?

NO SI

È allergico a :

Banana Kiwi Castagna Avocado Papaya Ananas Ficus benjamina

e soggetti con eczema atopico pregresso o in atto.

L'esposizione lavorativa a lattice è stata valutata mediante la raccolta di informazioni (tramite il questionario) sul tipo, consumo medio giornaliero e tempo medio di impiego giornaliero di guanti di lattice e mediante l'analisi del contenuto di proteine del lattice nei guanti in uso.

In particolare è stato valutato il contenuto di proteine totali e il contenuto di proteine allergeniche del lattice in 4 tipologie diverse di guanti utilizzati nella azienda ospedaliera in esame: guanti sterili di lattice con polvere lubrificante, guanti sterili di lattice senza polvere lubrificante, guanti di lattice non sterili con polvere lubrificante e guanti non sterili di nitrile.

In tutti i guanti è stato dosato il contenuto di proteine totale del lattice con il metodo Lowry modificato come descritto dalla norma europea EN 455-3: 1996. Per ogni marca di guanto sono state dosate le proteine totali in due campioni di due lotti diversi.

Negli stessi guanti si è proceduto quindi ad un dosaggio delle proteine estraibili del lattice mediante il metodo della RAST inibizione ed i risultati sono stati espressi in percentuale d'inibizione media delle 4 prove in triplo effettuate per ciascun guanto. Il dosaggio è stato effettuato seguendo le metodiche descritte in un precedente studio (5).

Per i soggetti risultati allergici a lattice si è proceduto alla formulazione di un giudizio d'idoneità specifica alla mansione secondo i criteri suggeriti nel Documento di Consenso della Associazione Italiana di Medicina Preventiva dei Lavoratori della Sanità - AIMPLS (1) che prevede l'adozione di prescrizioni graduate in funzione della gravità del quadro clinico. Si è cercato, inoltre, di salvaguardarne, per quanto possibile, la professionalità.

Poiché i quadri clinici e le condizioni lavorative possono modificarsi nel tempo, è stato attuato un follow-up dei soggetti sensibilizzati 12 mesi dopo la formulazione del giudizio di idoneità per verificare l'efficacia delle misure preventive adottate.

RISULTATI

Il questionario è stato distribuito a 1962 lavoratori appartenenti rispettivamente a 3 reparti di me-

dicina generale, 3 reparti di chirurgia generale e ai reparti di chirurgia plastica, chirurgia maxillo-facciale, malattie infettive, ORL, nefrologia/emodialisi/trapianto renale/dialisi peritoneale, pneumologia, cardiologia/UCC/emodinamica, oculistica, dermatologia, neurologia, neurochirurgia, ginecologia e ostetricia, ortopedia/traumatologia, pronto soccorso/UO118, rianimazione, urologia.

Il 52,6% (1033) dei soggetti esaminati era rappresentato da infermieri professionali, il 24,6% (483) da personale ausiliario (OTA/ASA) e il 23,7% (466) da medici.

Sono stati compilati e restituiti 1557 questionari pari al 79,35%.

In particolare, hanno risposto 890 infermieri su 1033 (86,2%), 258 medici su 446 (57,8%) e 409 OTA/ASA su 483 (84,7%).

Complessivamente su 1557 questionari compilati, 504 (32,4%) sono risultati positivi.

In particolare hanno riferito sintomi correlabili con patologie da lattice 316 infermieri su 890 (pari al 30,6% del numero totale degli infermieri professionali presenti nei reparti considerati e al 35,5% di coloro che hanno risposto al questionario); 43 medici su 258 (9,6% sul totale del personale medico e 16,7% di coloro che hanno risposto al questionario). Per quanto attiene al personale ausiliario sono state evidenziate 145 risposte positive su 409 (pari al 30% del totale degli ausiliari presenti nei reparti esaminati e al 35,5% di coloro che hanno risposto al questionario) (figura 1).

I 504 lavoratori che hanno risposto positivamente al questionario, sono stati successivamente convocati e sottoposti ad una indagine anamnestica più approfondita e ad un esame obiettivo che hanno permesso di differenziare coloro che effettivamente presentavano quadri clinici compatibili con allergia a lattice (37 soggetti), da coloro che presentavano quadri clinici correlabili con l'uso di guanti ma non attribuibili ad una sensibilizzazione a lattice: in particolare 283 lavoratori su 504 (56,1%) presentavano sintomi compatibili con una dermatite irritativa da contatto, 66 (13,1%) con una verosimile dermatite allergica da contatto e 118 (23,4%) presentavano sintomi occasionali aspecifici conseguenti all'uso di guanti non necessariamente di lattice. Trattandosi di dati emersi nel corso di una indagine anamnestica e

di un esame obiettivo è stato possibile formulare solo delle ipotesi diagnostiche. La definitiva diagnosi eziologica, la frequenza e la distribuzione di queste patologie da guanti sono tuttora in corso di accertamento e saranno argomento di una successiva comunicazione.

L'allergia a lattice è stata successivamente confermata dai test allergologici in 20 dei 37 lavoratori con sintomi compatibili (1,3% sul totale dei soggetti che hanno risposto al questionario): 3 ausiliari, 14 infermieri professionali e 3 medici (figura 1).

Nella tabella 2 vengono riportati, per i 20 lavoratori allergici a lattice, mansioni, reparti di appartenenza, latenza di comparsa dei sintomi dall'inizio della esposizione, quadri clinici, presenza o meno di atopia, risultati dei test diagnostici, interventi preventivi adottati e loro efficacia.

In 8 casi su 20 l'unico sintomo era rappresentato da orticaria, in 6 casi da orticaria e rinite/oculorinite, in 6 casi il quadro clinico si presentava più complesso e caratterizzato da una combinazione variabile di orticaria, rinite, asma, angioedema.

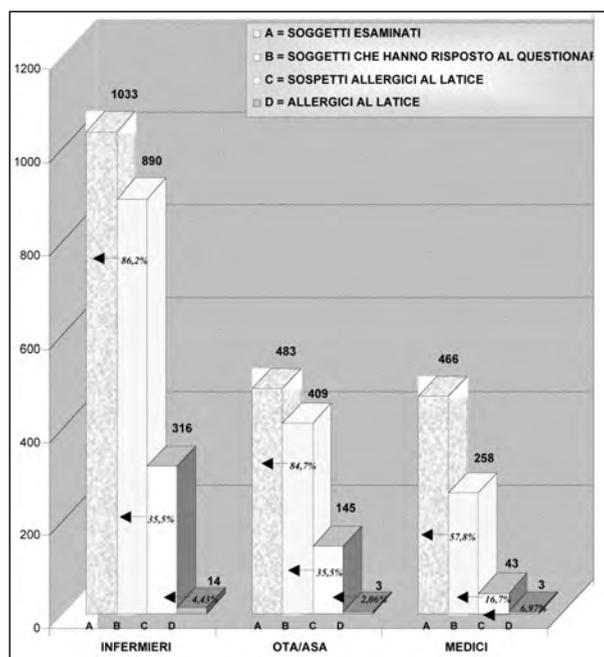


Figura 1 - Distribuzione per mansione dei soggetti che hanno partecipato allo studio, che hanno riferito sintomi compatibili con allergia a lattice e che sono risultati effettivamente allergici a lattice

Tabella 2 - Lavoratori allergici a lattice: descrizione della casistica

N. ID	Sesso	Mansione	Reparto	Latenza (anni)	Sintomi	Atopia	Prick test per lattice	IgE specifiche per lattice (classe)	Provvedimenti preventivi adottati	Efficacia provvedimenti (valutata dopo 12 mesi)
1	F	IP	1° Chirurgia	8	O, R	No	NE	II	GNLE	NV
2	F	IP	1° Chirurgia	14	O	No	++	II	GNL	Si
3	F	IP	1° Chirurgia	5	O	R, A	+	I	GNL	NV
4	F	IP	2° Chirurgia	2	O	No	NE	II	GNL	Si
5	F	IP (str)	3° Chirurgia	2	O, OR, A, AE	No	NE	II	GNLE	No
6	M	IP	Urologia	12	O	No	+	II	GNL	Si
7	F	IP	Urologia	1	O	No	+	I	GNL	Si
8	M	IP	UO118	5	O	O, A	+	II	GNL	No
9	F	OTA	UO118	2	O	R	+	Neg	GNL	Si
10	M	Medico	Anest/Rian	17	O, OR	No	++	Neg	GNLE	Si
11	F	Medico	ORL	8	O, OR, AE	OR, A	NE	II	GNLE	NV
12	M	IP (str)	1° Traumatol.	19	O, OR, A, AE	R	NE	II	CM	Si
13	M	Medico	Ginecologia	12	O, R	OR	NE	V	GNLE	No
14	F	IP	2° Medicina	3	O, A, AE	O, A	++	IV	CM	Si
15	F	IP	3° Medicina	8	O, R	R	+	IV	GNLE	NV
16	F	OTA	Cardiologia	1	O, OR	No	+	Neg	GNLE	NV
17	F	IP	Nefrologia	10	O	No	NA	II	GNL	Si
18	F	IP	Emodialisi	20	O, R, A	OR	+	IV	GNLE	Si
19	F	IP	2° Mal. Inf	10	O, R, A	No	NE	III	GNLE	NV
20	M	OTA	2° Mal. Inf	4	O, R	OR	++	II	GNLE	Si

Legenda: (str): strumentista; O: orticaria; R: rinite; OR: oculorinite; A: asma; AE: angioedema; C: congiuntivite; NA: test non attendibile; NE: test non eseguito; GNL: guanti non di lattice; GNLE: guanti non di lattice al lavoratore e guanti di lattice privi di polvere o di polimeri sintetici anche per l'equipe; CM: cambio mansione; NV: non valutabile

Il periodo medio di latenza (espresso in anni) tra l'inizio dell'esposizione (che considera anche gli anni della scuola per infermieri o gli anni di specializzazione per i medici) e l'insorgenza della sintomatologia è risultato di circa 8 anni, con un ampio range compreso tra 1 e 20 anni; 10 soggetti su 20 erano atopici, sensibilizzati ad allergeni stagionali e/o perenni.

Nessuno è risultato positivo ai *prick test* per alimenti cross-reagenti con il lattice.

Il 50% dei lavoratori apparteneva a reparti chirurgici e il restante 50% a reparti medici.

Non è stato agevole accertare il reale consumo medio giornaliero di guanti nei 20 lavoratori allergici a lattice: nella maggior parte dei casi il consumo giornaliero di guanti veniva espresso genericamente in "molte paia al giorno".

Considerando però le caratteristiche dei reparti di provenienza è stato possibile stimare un consumo medio di guanti in lattice compreso tra 10 e 20 paia al giorno.

Per quanto attiene alla valutazione della esposizione a lattice derivante dall'uso di guanti, il dosaggio nei 4 tipi differenti di guanti in uso, delle proteine totali ha evidenziato concentrazioni comprese tra 8 e 96,5 $\mu\text{g/g}$. I valori più alti sono stati riscontrati nei guanti non sterili con polvere lubrificante, i più bassi nei guanti sterili senza polvere. Il dosaggio delle proteine antigeniche estraibili del lattice con RAST inibizione ha evidenziato percentuali di inibizione comprese tra 6,5 e 62%. Le percentuali di inibizione più basse sono state riscontrate nei guanti sterili senza polvere lubrificante, le più alte nei guanti di lattice non sterili contenenti polvere. I guanti caratterizzati dal maggior contenuto di proteine antigeniche sono risultati caratterizzati anche dal maggior contenuto di proteine totali (figura 2). Basse concentrazioni di proteine totali e proteine antigeniche sono state comunque riscontrate anche nei guanti di nitrile.

Per i 20 lavoratori allergici a lattice sono stati formulati i seguenti giudizi di idoneità lavorativa:

1. per 8 lavoratori affetti esclusivamente da orticaria sono stati prescritti guanti in polimeri sintetici e sono state fornite indicazioni affinché evitasse il contatto con altri dispositivi di lattice (ad esempio lacci emostatici, cannule, tubi, bende el-

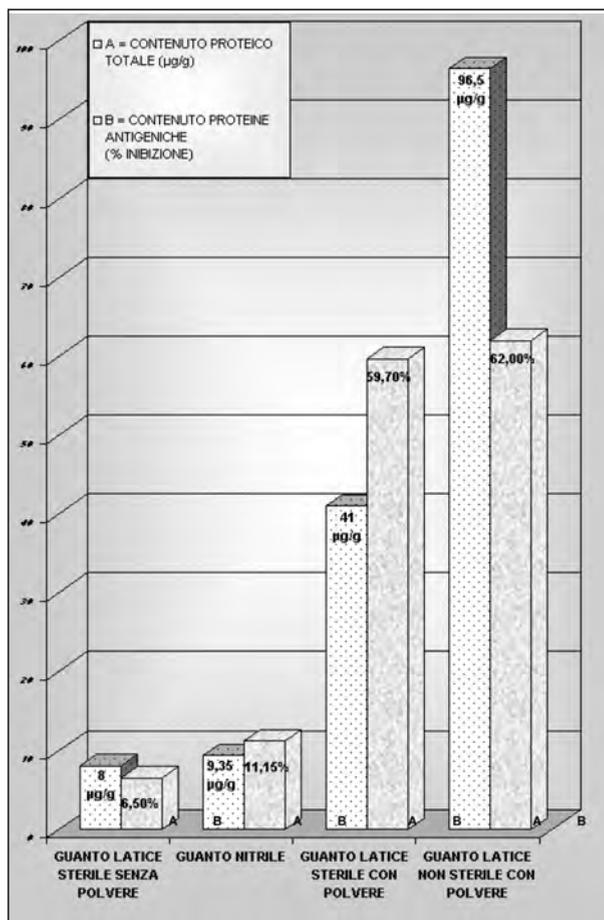


Figura 2 - Contenuto di proteine totali e proteine antigeniche del lattice nei guanti in uso presso l'Azienda ospedaliera indagata

stiche, raccordi di deflussori, bracciali di sfigmomanometri ecc.);

2. per 10 lavoratori con orticaria associata a sintomi respiratori sono state formulate le prescrizioni specificate al punto 1. e sono stati prescritti guanti di lattice privi di polvere o di polimeri sintetici anche per i colleghi;

3. per 2 soggetti con quadri clinici complessi si è reso necessario un cambio di mansione.

Un controllo successivo, dopo 12 mesi, ha permesso di evidenziare una remissione totale della sintomatologia in ambito lavorativo in 11 dei 20 lavoratori allergici a lattice (tutti questi soggetti avevano seguito attentamente le indicazioni preventive fornite). Per 6 soggetti non è stato possibile

effettuare un controllo in quanto trasferiti presso altri enti o non rintracciabili e solo in 3 casi le prescrizioni adottate sono risultate inefficaci: 2 lavoratori avevano continuato ad utilizzare guanti in lattice per problemi pratici (migliore protezione contro agenti biologici durante interventi di pronto soccorso) o per problemi organizzativi di reparto; 1 lavoratore (N. 5 in tabella 2) aveva usato guanti non di lattice con beneficio per quanto attiene all'orticaria ma riferiva sintomi respiratori transitando in reparti in cui il personale usava guanti di lattice con polvere.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio evidenziano una prevalenza di soggetti allergici a lattice nella popolazione esaminata molto bassa (1,3%) rispetto ai dati riportati in letteratura.

Nonostante la percentuale di soggetti che hanno risposto ai questionari sia risultata elevata (79,35%), non si può però escludere con certezza che, tra coloro che non hanno voluto o potuto compilare il questionario, siano compresi soggetti allergici a lattice. Inoltre è verosimile che alcuni soggetti allergici, sottoposti ad accertamenti sanitari prima dell'avvio di questo studio, possano essere stati adibiti ad altre mansioni in reparti con esposizione a lattice molto contenuta o assente e pertanto non essere stati indagati in questo studio.

È inoltre necessario segnalare in alcuni reparti una scarsa collaborazione sia nella fase di distribuzione che nella raccolta e compilazione dei questionari da parte dei preposti e alcune categorie professionali (in particolare i medici).

Non si può pertanto escludere una sottostima, anche se probabilmente di entità non rilevante, dei dati di prevalenza.

È però necessario sottolineare che la bassa prevalenza riscontrata è in realtà verosimilmente attribuibile al fatto che:

- la nostra casistica non era selezionata (non era costituita cioè da lavoratori che avessero già segnalato sintomi correlati genericamente con l'uso di guanti o appartenenti a reparti particolarmente "a rischio") e complessivamente la percentuale di sog-

getti che hanno partecipato allo studio è risultata elevata (circa 80%);

- sono stati considerati esclusivamente soggetti sintomatici mentre negli studi pubblicati in letteratura non è sempre chiara la distinzione tra "soggetti sensibilizzati a lattice" e "soggetti allergici a lattice";

- nell'azienda ospedaliera in esame, da circa 10 anni, i guanti non sterili più utilizzati (70% circa) sono di vinile anziché di lattice. Questa scelta ha verosimilmente contribuito a ridurre l'entità complessiva dell'esposizione a lattice.

L'analisi delle risposte ai questionari ha evidenziato una scarsa conoscenza terminologica da parte del personale sanitario (confusione tra i termini orticaria, eczema, eritema), per cui si è rivelata estremamente utile la scelta di convocare tutti coloro che avevano risposto positivamente al questionario per meglio approfondire e chiarire la sintomatologia riferita e poterli effettivamente inserire tra i "sospetti" allergici a lattice.

Sulla base della nostra esperienza è risultato evidente che un questionario autosomministrabile, per quanto adeguatamente formulato e, nel nostro caso, preventivamente somministrato ad un gruppo "campione" di lavoratori (tecnici di laboratorio), non costituisce da solo uno strumento sufficientemente attendibile per selezionare in modo preciso soggetti con sintomi compatibili con una sensibilizzazione a lattice.

In letteratura sono numerosi gli studi che documentano il ruolo predisponente dell'atopia nei confronti dell'allergia a lattice (9, 20, 26, 27, 29).

Nella nostra casistica il 50% dei soggetti allergici a lattice è atopico, questo dato avvalorava l'ipotesi che tale condizione svolga un ruolo predisponente nella genesi di patologie allergiche da lattice.

Come evidenziato nella tabella 2, pur non essendo stato possibile eseguire, per mancata disponibilità da parte dei lavoratori, in tutti i soggetti allergici a lattice i *prick test*, i dati consentono comunque di evidenziare discrepanze tra l'entità della risposta ai test *in vivo* e i livelli di IgE specifiche per lattice. In 3 casi inoltre, a fronte di *prick test* positivi, il dosaggio delle IgE specifiche è risultato negativo dato che sembra confermare la minor sensibilità del test *in vitro*.

Per quanto attiene alla verifica della efficacia ed adeguatezza dei criteri adottati per la formulazione dei giudizi di idoneità formulati per i 20 lavoratori allergici a lattice, un controllo dopo 12 mesi ha permesso di evidenziare che, nonostante l'elevato *turnover* non abbia consentito di verificare l'efficacia delle misure preventive prescritte in 6 lavoratori, una diagnosi tempestiva e i criteri seguiti nella formulazione del giudizio di idoneità si sono dimostrati complessivamente utili ed efficaci strumenti di prevenzione.

È interessante infine notare che a fronte di una frequenza bassa di allergia a lattice è stata osservata invece in tutte le categorie di lavoratori una elevata frequenza di verosimili dermatiti irritative da contatto attribuibili prevalentemente alla polvere lubrificante contenuta nei guanti sia di lattice che di vinile associato spesso alla necessità di lavarsi frequentemente le mani durante il turno di lavoro con detergenti spesso "aggressivi". Molti soggetti hanno notato una remissione completa delle lesioni nelle occasioni in cui avevano potuto utilizzare guanti privi di polvere. Questo dato avvalorava quanto suggerito nel Documento di Consenso dell'AIMPLS e ad esempio da CDC, NIOSH e OSHA (1, 3, 16, 17) cioè la necessità di impiego, laddove necessario, di guanti di lattice privi di polvere e a basso contenuto proteico.

Questo provvedimento consentirebbe sia di ridurre drasticamente il numero di patologie irritative da guanti che il rischio di sensibilizzazione a lattice (dal momento che è noto che la polvere lubrificante costituisce un ottimo veicolo delle proteine di lattice che ad essa vengono adsorbite). L'elevata biocompatibilità dei guanti privi di polvere è peraltro confermata dai risultati dei dosaggi di proteine totali e proteine allergeniche estraibili del lattice nei guanti in uso nella azienda sanitaria esaminata. È però da rilevare che queste analisi hanno permesso di evidenziare la presenza di proteine del lattice anche nei guanti di nitrile, dato estremamente importante qualora si consideri che spesso i guanti di nitrile vengono proposti come alternativa ai guanti di lattice nei soggetti allergici; ciò induce a ritenere che sia necessario quindi richiedere sempre alla ditta produttrice/distributrice garanzie riguardo l'assenza di lattice nel prodotto commercializzato.

BIBLIOGRAFIA

1. ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA PREVENTIVA DEI LAVORATORI DELLA SANITÀ: Documento di Consenso: patologie allergiche e irritative da guanti in ambiente sanitario e loro prevenzione. *Med Lav* 1996; 87: 350-359
2. BEDOUIN E, PUPIL P, JACSON F, et al: Allergie professionnelle au latex. Enquête prospective sur 907 subject du milieu hospitalier. *Rev Fr Allergol* 1990; 30: 157-161
3. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: GUIDELINE FOR INFECTION CONTROL: Guideline for infection control in health care personnel, 1998. *Am J Infection Control* 1998; 26: 289-354
4. CORMIO L, TURJANMAA K, TALJA M, et al: Toxicity and immediate allergenicity of latex gloves. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 618-623
5. CRIPPA M, BELLERI L, MISTRELLO G, et al: Prevention of latex allergy among health care workers: evaluation of the extractable latex protein content in different types of medical gloves. *Am J Ind Med* (in press)
6. FENGA C, RUSSO O, CACCIOLA A, et al: Retrospective study on the prevalence of latex allergic pathology in health personnel. *G Ital Med Lav Ergon* 2001; 23: 448-453
7. FIORITO A, LARESE F, MOLINARI S, e coll: Sensibilizzazione allergica e sintomi associati a lattice in un gruppo di lavoratori della sanità. *Med Lav* 1996; 87: 423-431
8. HOLM J, WEREIDE K, HALVORSEN R, THUNE P: Allergy to latex among hospital employees. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 239-240
9. HUNT LV, FRANSWAY AF, REED CE: An epidemic of occupational allergy to latex involving health care workers. *J Occup Med* 1995; 37: 1204-1207
10. KACZMAREK RG, SILVERMAN BG, GROSS TP, et al: Prevalence of latex-specific Ige antibodies in hospital personnel. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 51-56
11. LAGIER F, VERVLOET D, LHERMET I, et al: Prevalence of latex allergy in operating room nurses. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 319-322
12. LARESE FILON F, BOSCO A, FIORITO A, et al: Latex symptoms and sensitisation in health care workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 219-223
13. LEUNG R, HO A, CHAN J, et al: Prevalence of latex allergy in hospital staff in Hong Kong. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 167-174
14. LEVY DA, CHARPIN D, PEQUET C, et al: Allergy to latex. *Allergy* 1992; 47: 579-587
15. LISS GM, SUSSMAN GL, DEAL K, et al: Latex allergy: epidemiologic study of 1351 hospital workers. *Occup Environ Med* 1997; 54: 335-342

16. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH: *Alert: preventing allergic reactions to natural rubber latex in the workplace*. DHHS (NIOSH) Publication No 97-135, June 1997
17. OCCUPATIONAL SAFETY & HEALTH ADMINISTRATION. US DPT OF LABOUR: *Technical information bulletin. Potential for allergy to natural rubber latex gloves and other natural rubber products*. April 12, 1999
18. PAGE EH, ESSWEIN EJ, PETERSEN M, et al: Natural rubber latex: glove use, sensitisation, and airborne and latent dust concentrations at a Denver Hospital. *J OEM* 2000; *42*: 613-620
19. SHAHAR E, HASSOUN G, POLLACK S: Prevalence of immediate-type hypersensitivity to latex in a hospital employee population in Israel. *Harefuah* 2001; *140*: 699-703; 807
20. SINHA A, HARRISON PV: Latex gloves allergy among hospital employees: a study in the north-west of England. *Occup Med* 1998; *48*: 405-410
21. STINGENI L, LAPOMARDA V, LISI P: Undesirable effect from latex gloves in hospital health-care personnel. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; *7*: 44-48
22. TARLO SM, SUSSMAN GL, HOLNESS DL: Latex sensitivity in dental students and staff: a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol* 1997; *99*: 396-401
23. TURJANMAA K: Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis* 1987; *17*: 270-275
24. TURJANMAA K, REUNALA I, RASANEN L: Comparison of diagnostic methods in latex surgical gloves contact urticaria. *Contact Dermatitis* 1988; *19*: 241-247
25. TURJANMAA K, MAKINEN-KILJUNEN S, REUNALA T, et al: Natural rubber latex allergy. The european experience. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; *15*: 71-78
26. WATTS DN, JACOBS RR, FORRESTER B, et al: An evaluation of the prevalence of latex sensitivity among atopic and non-atopic intensive care workers. *Am J Ind Med* 1998; *34*: 359-363
27. WRANGSJO K, OSTERMAN K, VAN HAGE-HAMSTEN M: Glove-related skin symptoms among operating theatre and dental care unit personnel (I). Interview investigation. *Contact Dermatitis* 1994; *30*: 102-107
28. WRANGSJO K, OSTERMAN K, VAN HAGE-HAMSTEN M: Glove-related skin symptoms among operating theatre and dental care unit personnel (II). Clinical examination, tests and laboratory findings indicating latex allergy. *Contact Dermatitis* 1994; *30*: 139-143
29. WRANGSJO K, WAHLBERG JE, AXELSSON IGK: Ige-mediated allergy to natural rubber in 30 patients with contact urticaria. *Contact Dermatitis* 1988; *19*: 264-271

L E T T E R E I N R E D A Z I O N E

La sorveglianza sanitaria in Medicina del Lavoro: il problema dei lavoratori ex esposti

La discussione aperta da Terracini (8) con la sua lettera pubblicata su *La Medicina del Lavoro* la scorsa primavera e i successivi interventi di Ambrosi e Pira (1) e Bertazzi (2) evidenziano come il problema proposto rivesta aspetti di fondamentale importanza per il Medico del Lavoro, che lungi dall'essere diventato "orfano del camice bianco", resta una figura centrale non solo nelle attività di prevenzione primaria e di sorveglianza sanitaria ma anche nella impostazione e attuazione di programmi di prevenzione secondaria basati sulla diagnosi precoce.

Desideriamo subito affermare che anche noi siamo perfettamente d'accordo con il contenuto della risposta di Ambrosi e Pira alle argomentazioni di Terracini che sono sicuramente molto interessanti ma non considerano gli aspetti clinico-diagnostici che, in larga misura, devono improntare la professionalità del Medico del Lavoro e che attingono alla sua pratica quotidiana nei luoghi di lavoro.

Peraltro condividiamo anche il contenuto della lettera di Bertazzi e, stimolati da alcune sue considerazioni, desideriamo intervenire per proporre alla discussione alcune ulteriori problematiche che, a parer nostro da tempo, necessitano di una risposta.

In primo luogo riteniamo sia necessario identificare con attenzione quale sia il ruolo del Medico Competente al fine di evitare di incorrere nell'errore di limitare indebitamente il suo campo di azione o al contrario di allargarlo imprudentemente. A questo proposito su due punti è opportuno riflettere:

– le patologie occupazionali* per le quali è necessaria e auspicabile una sorveglianza sanitaria riconoscono un periodo di latenza molto lungo, in particolare quelle conseguenti ad un danno genotossico;

– le esposizioni occupazionali ad agenti nocivi, che possono essere causa di effetti a lungo termine, potrebbero essersi realizzate in situazioni lavorative precedenti a quelle verso le quali il Medico Competente esercita il suo controllo (inteso nel senso più ampio della parola) che prevede,

quindi, l'attuazione di protocolli sanitari che nella maggioranza delle situazioni non sarebbero appropriati per valutare effetti conseguenti a precedenti esposizioni.

Già queste due prime osservazioni inducono a ritenere che nella sorveglianza sanitaria di questi lavoratori il ruolo del Medico del Lavoro deve essere attentamente valutato e appropriatamente collocato, tenendo conto anche delle disposizioni previste dal D.lgs. 626/94 (art.69) e dal D.lgs. 277/91 (artt. 4 e 29) in tema di accertamenti da effettuare dopo la cessazione dell'esposizione.

In pratica è necessario porsi i seguenti quesiti:

a) per quali fattori di rischio e per quali stime di rischio la sorveglianza sanitaria deve essere programmata anche dopo cessazione dell'attività esponente

b) quali protocolli di sorveglianza sanitaria e quali strumenti devono essere adottati

c) con quale frequenza essi devono essere attuati

d) chi deve svolgere questi programmi di sorveglianza sanitaria

e) quali modalità e contenuti sono da riservare all'attività di informazione del lavoratore

f) quali risorse sono necessarie e chi ne sostiene l'onere.

Questi quesiti, ad una prima lettura, potrebbero essere interpretati come indicativi di un tentativo di evocare-frapporre difficoltà e quindi del desiderio di "non far niente", lasciando che si perpetui la "comoda" situazione attuale.

Riteniamo invece che, se la Medicina del Lavoro vuole arrivare ad una soluzione alle problematiche aperte da questo dibattito, si debba prioritariamente cercare di dare una risposta a ciascuno dei quesiti sopra indicati.

A parer nostro, una risposta ai primi tre quesiti può essere data solo con la istituzione di gruppi di lavoro che prioritariamente identifichino le situazioni di rischio e i lavoratori esposti meritevoli di attenzione e successivamente proponano programmi e protocolli sanitari basati sull'evidenza scientifica, nonchè strumenti e metodi per l'attuazione. Per quanto riguarda i programmi sanitari, inoltre, la scelta dei test, ovviamente, dovrà rispondere ai requisiti che Bertazzi indica nella sua lettera come necessari per giustificare la loro applicazione. L'impostazione dei programmi

* "Gli effetti dannosi delle arti insalubri non si conoscono mai dall'oggi al domani" L. Devoto: Ai lettori. *Il Lavoro*, 1901; 1: 1

dovrebbe avere le caratteristiche necessarie allo svolgimento di ricerche applicate sul campo e ne dovranno essere ponderate le conseguenze sociali, di sanità pubblica, epidemiologiche, medico-legali.

A parer nostro, questo compito dovrebbe essere svolto, in stretta collaborazione, fra SIMLII e ISPESL in quanto al loro interno esistono tutte le adeguate competenze per affrontare il problema, per cui ci permettiamo di sottoporre al parere dei Responsabili delle due Istituzioni questa nostra ipotesi.

Per risolvere i problemi relativi al quarto quesito riteniamo che le attività di follow-up di soggetti che hanno avuto particolari situazioni di rischio e che non sono più sotto il controllo del Medico Competente nella specifica azienda, in quanto pensionati o perché è cambiato datore di lavoro, dovrebbero essere centralizzate presso istituzioni sanitarie che possono svolgere attività clinico-diagnostiche di elevato livello, ad esempio Istituti Universitari e Servizi Ospedalieri di Medicina del Lavoro. Ovviamente una decisione di questo tipo presuppone che atti ufficiali vengano predisposti nelle appropriate sedi.

Infine resta da esaminare il problema delle risorse, argomento di fondamentale importanza, che investe varie competenze e responsabilità. Su questo tema è necessario avviare contatti con il Ministero della Salute, l'INAIL, le Regioni, le ASL.

Va infine sottolineato che su La Medicina del Lavoro sono già apparsi alcuni contributi (4-8) che prospettavano alcune soluzioni alle tematiche sopra riportate, i cui contenuti sono meritevoli di essere ripresi ulteriormente ed affrontati con sistematicità per portare ad interventi operativi.

Saremo molto lieti se altri Colleghi vorranno intervenire ulteriormente sui problemi evocati in questa lettera poiché essi, ormai da molti anni, necessitano di risposte che, per motivi vari, la Medicina del Lavoro non ha potuto fino ad oggi fornire.

Lorenzo Alessio
Stefano Porru
Università di Brescia

BIBLIOGRAFIA

1. AMBROSI L, PIRA E: Re: Screening di massa o sorveglianza sanitaria? *Med Lav* 2003; *94*: 331-333
2. BERTAZZI PA: Tumore polmonare e Sorveglianza Sanitaria in Medicina del Lavoro. *Med Lav* 2003; *94*: 569-571
3. INNOCENTI A, CARNEVALE F, CIANI PASSERI A, e coll: La sorveglianza sanitaria degli ex-esposti a cancerogeni occupazionali: qualche riflessione operativa. *Med Lav* 2002; *93*: 118-121
4. MAGNAVITA N: La sorveglianza sanitaria per gli ex esposti ad asbesto. *Med Lav* 2000; *91*: 166-170
5. PRANDI E, CANTONI S: La gestione della sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto presso il Servizio PSAL della ASL Città di Milano. *Med Lav* 2001; *92*: 71-73
6. SACCO A, MAGNAVITA N: La sorveglianza sanitaria per gli ex esposti ad asbesto. *Med Lav* 2001; *92*: 356-357
7. SARTORELLI P: Quale sorveglianza agli ex-esposti ad amianto? *Med Lav* 2001; *92*: 215
8. TERRACINI B: Quale sorveglianza sanitaria per gli esposti a cancerogeni? *Med Lav* 2003; *94*: 331

NOTIZIARIO

2nd International Symposium on Work Ability “Assessment and Promotion of Work Ability, Health and Well-Being of Ageing Workers” Verona, 18-20 ottobre 2004

Le Università di Milano (Dipartimento di Medicina del Lavoro “Clinica del Lavoro L. Devoto”) e di Verona (Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica), in associazione con il Comitato Scientifico dell’ICOH su *Ageing and Work* e il Comitato Tecnico dell’IEA su *Ageing*, e con la collaborazione dell’INRCA di Ancona e dell’ISPESL, organizzano il Secondo Simposio Internazionale sulla capacità di lavoro (*Work Ability*) dei lavoratori anziani.

I principali temi proposti per il Simposio sono:

- Valutazione della *Work Ability* in differenti attività lavorative
- Fattori influenzanti la *Work Ability* e possibilità di impiego dei lavoratori anziani
- Valutazione dei problemi sanitari e sociali correlati al lavoro nei lavoratori anziani
- Promozione della salute e della *Work Ability*

Le scadenze previste sono:

- 15 Febbraio 2004: registrazione preliminare.
- 15 Marzo 2004: secondo annuncio con istruzioni dettagliate relative alla quota di iscrizione, invio dei riassunti dei lavori, presentazione delle comunicazioni, preparazione degli Atti e sistemazione alberghiera.
- 15 Maggio 2004: invio dei riassunti dei lavori.
- 15 Giugno 2004: notifica dell’accettazione dei lavori e registrazione finale.

Per ulteriori informazioni si prega di rivolgersi a:
sig.ra Daniela Fano, tel. +39 0250320146,
fax +39 0250320150,
e-mail: ergonomia@unimi.it
prof. Giovanni Costa, tel. +39 0458027632,
fax +39 0458027633,
e-mail: giovanni.costa@univr.it

PM2004, Milano, 12-14 maggio 2004

Il 12-14 maggio 2004 si terrà presso l’Università degli Studi Milano-Bicocca il 1° *Convegno Nazionale sul Particolato Atmosferico*.

Le tematiche trattate saranno: Le problematiche nel monitoraggio del particolato atmosferico, Proprietà chimico-fisiche del particolato atmosferico, Effetti tossicologici ed epidemiologici del particolato atmosferico sulla salute umana, Le politiche per la riduzione del particolato atmosferico.

Per informazioni e dettagli logistici e organizzativi consultare il sito web:

www.meteoduomo.it/pm2004/home.html
Segreteria organizzativa:
Donatella Pifferetti, via Nazionale, 85
22821 Abbadia Lariana (LC),
e mail: donatella.pifferetti@tiscali.it
tel e fax: +39 0341 732490

Patologia da silice, Presentazione di linee guida SIMLII (aggiornamento Sorveglianza Sanitaria - Metalli Pesanti) Lipari, 28-29 maggio 2004

Nei giorni 28-29 maggio 2004, in occasione del cinquantenario dell'istituzione della Cattedra di Medicina del Lavoro dell'Università di Messina, si terrà a Lipari un convegno su *Patologia da silice, Presentazione di linee guida SIMLII (aggiornamento Sorveglianza Sanitaria - Metalli*

Pesanti), organizzato dalla Sezione di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Messina e dalla SIMLII.

Presidente del convegno: prof. Domenico Germanò

Per informazioni telefonare al n. 090 2212060.

7th International Conference on Work With Computing Systems (WWWCS) 2004 Kuala Lumpur, 29 giugno-2 luglio 2004

La WWWCS 2004 si terrà a Kuala Lumpur, Malesia dal 29 giugno al 2 luglio 2004.

Tema della conferenza sarà l'uso dei computers negli ambienti di lavoro.

Il nome precedente della WWWCS era WWDU (*Work*

with Display Units) e la conferenza si è tenuta per la prima volta a Stoccolma nel 1986 e più recentemente a Berchtesgaden, Germania nel maggio del 2002.

Per ulteriori informazioni:

Dr. Halimahtun Khalid, mahtun@wwwcs2004.org

EPICOH 2004, 17th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health Melbourne 13-15 ottobre 2004

Si terrà a Melbourne dal 13 al 15 ottobre 2004 il consueto convegno del Comitato Scientifico di Epidemiologia Occupazionale della ICOH (*EPICOH 2004*).

Il programma scientifico è in avanzato stato di preparazione e per ora hanno accettato di presentare una relazione ad invito: Prof. Bill Musk, *"Asbestos Related Disease. The Role of Epidemiology and Lessons Learnt"*; Dr. Marilyn Fingerhut, *"Global Burden of Occupational Disease"*; Prof. Harvey Checkoway, *"Methodological Challenges in Identifying Occu-*

pational Risk Factors for Neurodegenerative Diseases"; Dr. Rene Loewenson, *"Methods for Agency and Voice: Community Based Surveillance and Action Research"*; Prof. Philippa Gander, *"Sleep - A vital Occupational Health and Safety Issue"*; Dr. Hans Kromhout, *"Exposure Assessment in a Changing Epidemiological Environment"*.

Per ulteriori informazioni consultare il sito web:

www.med.monash.edu.au/epicoh2004

The 6th ICOH International Conference on Occupational Health for Health Care Workers & the 24th UOEH International Symposium, Kitakyushu, Giappone, 8-10 ottobre 2004

Il 8-10 ottobre 2004 si terrà a Kitakyushu in Giappone la 6th *International Conference on Occupational Health for Health Care Workers (HCW)* e il 24th *UOEH International Symposium*.

Segreteria: Dr. Kazuhiko Uchida, Dr. Yoshiyuki Hino, Dr. Katsuya Furuki, University of Occupational and Environmental Health (UOEH), Japan; tel. +81 93 691 7171, fax: +81 93 603 2155; e mail: icohhw@mbox.med.uoeh-u.ac.jp

International Conference on Occupational Health Services 2005 Helsinki, 25-27 gennaio 2005

IL 25-27 gennaio 2005 presso il Marina Congress Center, Helsinki, si terrà *L'International Conference on Occupational Health Services 2005 (OHS 2005)*.

Per ulteriori informazioni:

OHS2005 Secretariat Finnish Institute of Occupational

Health, Ms, Taina Pääkkönen, Topeliuksenkatu 41 a A, FIN-00250 Helsinki,

tel: +358 9 4747 2910; fax: +358 9 241 3 804;

e-mail:

taina.paakkonen@ttl.fi; <http://www.ttl.fi/OHS2005>

10th International Conference on Occupational Respiratory Diseases, Beijing, 19-22 aprile 2005

La 10th *International Conference on Occupational Respiratory Diseases (10th ICORD)* si terrà a Beijing, Cina dal 19 al 22 aprile 2005. Il convegno è organizzato da ILO, in collaborazione con il Ministero della Sanità della Cina, con la partecipazione della WHO, ICOH e IOHA. Tema del

convegno sarà "Rischi respiratori professionali nel 21° secolo: metodi di prevenzione e controllo".

Per ulteriori informazioni contattare il sito web

www.icord2005.com

R E C E N S I O N I

Lavoro a turni e notturno: organizzazione degli orari di lavoro e riflessi sulla salute

G. Costa

Firenze: SEE Editrice, Novembre 2003. 376 pagine, 100 Euro

Il lavoro a turni e notturno si vanno sempre più estendendo nella società attuale. L'attualità del problema è sottolineata dalla recente promulgazione di normative internazionali e nazionali al riguardo, che impongono di riflettere non solo sulle problematiche di ordine sociale, ma anche su quelle di carattere biologico e professionale.

Esse infatti presentano diverse componenti e sfaccettature, inerenti sia la sfera individuale che quella collettiva, la cui precisa conoscenza è una condizione indispensabile per poter mettere in atto strategie adeguate, volte a trovare una ragionevole ed accettabile compatibilità tra necessità ed esigenze della persona e condizionamenti di carattere tecnologico, produttivo e di servizio sociale.

Il libro di Giovanni Costa recentemente pubblicato per i tipi della SEE – Società Editrice Europea di Firenze, analizza i vari aspetti del complesso problema articolandosi sostanzialmente in 3 parti.

La prima delinea l'attuale quadro socio-economico e organizzativo nel quale il lavoro a turni trova la sua ragion d'essere. Dopo una breve rassegna storica e una evidenziazione delle problematiche poste dal passaggio alla cosiddetta "Società delle 24" e dalle diverse forme di "flessibilità" degli orari di lavoro, vengono presentate le varie modalità di organizzazione degli orari di lavoro con le relative statistiche a livello europeo.

La seconda parte evidenzia quali possono essere le implicazioni per l'uomo in termini di equilibrio psico-fisico e socio-esistenziale, con particolare riferimento alla desincronizzazione dei ritmi biologici, alle interferenze sul sonno e la vigilanza, e relative conseguenze in termini di *performance* e sicurezza, ai disturbi e patologie prevalenti nei turnisti, in particolare quelle digestive, neuropsichiche e cardiovascolari. Specifici capitoli sono dedicati all'alimentazione, al rischio tossicologico, alle interferenze sulla vita familiare e sociale, alle problematiche delle donne turniste, nonché delle persone che invecchiano.

La terza parte indica quali possono essere i principali

fattori che influenzano l'adattamento e la tolleranza del lavoro a turni e notturno, riguardanti sia caratteristiche individuali che condizioni di carattere socio-organizzativo, e delinea gli interventi utili a prevenire o attenuare le conseguenze sfavorevoli sulle condizioni di vita e di salute: questi riguardano il particolare l'organizzazione dei sistemi di turnazione in base a criteri ergonomici, di cui vengono riportati alcuni esempi pratici, le linee-guida comportamentali per i lavoratori turnisti, nonché le possibili misure di carattere compensativo. Essa include un capitolo specificamente dedicato ai criteri di indirizzo per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori turnisti.

Infine sono riportati i riferimenti legislativi, concernenti le più recenti direttive e normative internazionali e nazionali (93/104/CE e D.lgs. 532/99 e 66/03), i cui testi sono stati trascritti in Appendice, nella quale vengono anche presentati due questionari utilizzabili ai fini della valutazione delle condizioni psico-fisiche dei lavoratori, quali lo *Standard Shiftwork Index* e il *Work Ability Index*. Segue una estesa bibliografia suddivisa per i diversi argomenti trattati nei vari capitoli.

Il libro si rivolge *in primis* ai medici del lavoro, ma anche, e soprattutto, ai lavoratori turnisti, ai managers dell'organizzazione, ai delegati sindacali dei lavoratori e dei datori di lavoro, e a tutti coloro che a vario titolo possono essere coinvolti in tali problematiche, quali ergonomi, psicologi, sociologi, tecnici della prevenzione, infermieri, medici di famiglia e altri attori sociali.

Il libro non pretende di essere esaustivo, anche in considerazione della vastità ed estrema articolazione dei diversi aspetti, ma vuole essere un primo tentativo di approccio sistematico e sistemico al problema che, per essere affrontato correttamente ed efficacemente, richiede soluzioni non univoche o particolari, ma interventi articolati e poliedrici, che tengano conto dei diversi aspetti, fisiologici, psicologici, relazionali, professionali e sociali, che interagiscono e si influenzano vicendevolmente.

«LA MEDICINA DEL LAVORO» pubblica lavori originali, rassegne, brevi note e lettere su argomenti di medicina del lavoro e igiene industriale. I contributi non devono essere già stati pubblicati o presentati ad altre riviste. I dattiloscritti, in lingua italiana o inglese, devono essere inviati in duplice copia alla *Redazione de «La Medicina del Lavoro» - Via S. Barnaba, 8 - 20122 Milano*. I lavori saranno sottoposti a revisori; sulla base dei loro giudizi la Redazione si riserva la facoltà di suggerire modificazioni o di respingerli. Gli autori verranno informati delle motivazioni che hanno portato la Redazione a formulare suggerimenti o giudizi negativi. Le opinioni espresse dagli autori non impegnano la responsabilità della Rivista.

DATTILOSCRITTI - I lavori dovranno essere chiaramente dattiloscritti in doppia spaziatura e con un ampio margine su un lato. Tutte le pagine, compresa la bibliografia, devono essere numerate progressivamente e portare indicato il nome del primo autore e le prime parole del titolo dell'articolo; analoga indicazione deve figurare sulle tabelle e sul retro delle figure. Nella prima pagina del dattiloscritto deve essere indicato il titolo dell'articolo, il cognome e il nome dell'autore o degli autori, l'istituto di appartenenza e l'indirizzo completo. Nella stessa pagina dovrà essere indicato in forma abbreviata il titolo che dovrà figurare in testa a ciascuna pagina dello stampato. Qualora il lavoro sia già stato oggetto di comunicazione orale, è necessario che in una nota a piè di pagina ne vengano indicate la data, il luogo, la sede. Al momento della accettazione finale del lavoro, per favorire le successive operazioni di stampa agli Autori sarà richiesto di allegare al manoscritto un dischetto per personal computer contenente l'elaborato stesso.

TABELLE - Le tabelle dovranno essere battute su carta bianca, in pagine separate dal testo. Ogni tabella deve essere numerata progressivamente in caratteri arabi. La didascalia deve contenere le informazioni necessarie a interpretare la tabella stessa senza fare riferimento al testo. Nel testo la tabella deve essere citata per esteso (es.: tabella 1).

FIGURE - Le figure devono essere numerate in successione con numeri arabi a matita sul retro; le didascalie devono essere separate dalle figure. Le figure devono essere disegnate su carta bianca con inchiostro di china. Eventuali fotografie in bianco e nero devono essere ben contrastate e stampate e le dizioni ben leggibili. Per le figure a colori è opportuno poter disporre di diapositive. Nel caso che gli autori intendano pubblicare figure o grafici tratti da altre riviste o libri, dovranno previamente ottenere il permesso scritto dall'autore e dalla casa editrice, copia del quale deve essere inviato alla redazione della rivista; nell'articolo gli autori dovranno indicare le fonti da cui il materiale stesso è tratto. La base delle figure deve essere di 7 cm. o di suoi multipli. Non vengono accettate figure prodotte con calcolatore, a meno che la qualità delle stesse non sia elevata (uso di stampanti grafiche di qualità, plotter, stampanti laser). Nel testo la figura deve essere citata per esteso (es.: figura 1).

PRESENTAZIONE DEGLI ARTICOLI - I lavori dovranno in linea di massima, essere suddivisi in: *Introduzione, Metodi, Risultati, Discussione, Riassunto, Bibliografia*. Dovranno essere dettagliatamente descritti i metodi solo quando siano originali o presentino delle modifiche sostanziali rispetto ai precedenti. Per i metodi già noti e riportati in letteratura è sufficiente citare gli articoli originali.

Nella presentazione dei risultati si deve evitare di ripetere nel testo i dati presentati nelle tabelle e nelle figure.

RIASSUNTO - Il Riassunto in lingua italiana ed inglese deve esporre nella lingua originale del testo in modo conciso ma chiaro e sufficientemente illustrativo i risultati della ricerca. La sua estensione nell'altra lingua potrà essere maggiore al fine di comunicare al maggior numero di lettori i dati sostanziali della ricerca. Il riassunto in lingua inglese dovrà essere strutturato in: *background, objectives, methods, results, conclusions*

BIBLIOGRAFIA - La correttezza e la completezza delle citazioni bibliografiche ricade sotto la responsabilità degli autori. Nella Bibliografia le citazioni vanno elencate in ordine alfabetico e numerate progressivamente.

Per la stesura attenersi agli esempi sottoelencati:

- KALLIOMAKI PL, KALLIOMAKI K, KORHONEN O, et al: Respiratory status of stainless steel and mild steel welders. *Scand J Work Environ Health* 1986; 8 (suppl 1): 117-121

- MC MAHON B, PUGH TF: *Epidemiology. Principles and methods*. Boston (MA): Little Brown and Co, 1970

- FOGARI R, ORLANDI C: Essential hypertension among workers of a metallurgical factory. In Rosenfeld JB, Silverber DS, Viskoper R (eds): *Hypertension control in the community*. London: Libbey J, 1985: 270-273

- GALLI DA, COLOMBI A, ANTONINI C, CANTONI S: Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione professionale a pigmenti e coloranti azoici. In Foà V, Antonini C, Galli DA (eds): *Atti del convegno Materie coloranti ed ambiente di lavoro*. Milano, 14-15 marzo 1984. Fidenza: Tipografia Mattioli, 1985: 129-137

- RANOFSKY AL: *Surgical operations in short-stay hospitals: United States 1975*. Hyattsville (MA): National Center for Health Statistics, 1978 (DEHW publ no PHS 78-1785; Vital and health statistics, series 13, no 34)

- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Some chemicals used in plastics and elastomers*. Lyon: IARC, 1986 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans no 39)

Il nome della rivista deve essere abbreviato secondo le norme dell'Index Medicus. Le comunicazioni personali e le comunicazioni a congressi, se non pubblicate, non devono far parte della bibliografia, ma devono essere citate per esteso nel testo.

Nel testo i riferimenti bibliografici dovranno essere indicati con numeri arabi tra parentesi corrispondenti al numero della citazione in Bibliografia.

BOZZE - Gli autori riceveranno le bozze dell'articolo per controllare eventuali errori tipografici. Sulle bozze non potranno essere apportate modifiche sostanziali. La correzione delle bozze solleva la redazione da ogni responsabilità per eventuali errori presenti nel testo.

RECENSIONI - I libri e i lavori di medicina del lavoro e di igiene industriale che gli autori o gli editori desiderano far recensire sulla rivista, devono essere inviati alla Redazione.

PUBBLICITÀ, NUMERI ARRETRATI E RICHIESTE DI ESTRATTI - Per inserzioni pubblicitarie, oppure ordini di fascicoli arretrati o estratti, si prega di contattare: Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice, Via Coduro 1/b, 43036 Fidenza (Parma), Tel. 0524/84547, Fax 0524/84751.

La rivista è sotto la tutela delle leggi internazionali sulla proprietà letteraria.

«LA MEDICINA DEL LAVORO» publishes original contributions, brief reports, reviews and letters related to the field of occupational health and industrial hygiene. Papers are accepted on the understanding that they have not already been published or submitted for publication elsewhere. Manuscripts, in either Italian or English, should be submitted in duplicate to *The Editorial Board, «La Medicina del Lavoro», Via San Barnaba 8, 20122 Milano, Italy.* Papers are submitted to reviewers and the editorial board reserves the right to suggest alterations or to reject any article. Authors will be informed of the reasons for any suggestions or rejections. Opinions expressed by authors are not in any way binding for the Journal.

MANUSCRIPTS - Manuscripts should be clearly type-written with double spacing and wide margins. All pages, including references, must be numbered consecutively. The surname of the senior author and the running title should appear at the top of all pages, including references and tables, and on the back of figures. The first page of the manuscript should contain the title of the article, author's or authors' name and surname, affiliation, and full address of the author to whom communications and proofs should be sent. If the article has already been the subject of a personal communication, a footnote should be added giving the date and place. After acceptance, a diskette with a copy of the final version of the manuscript will be required for typesetting.

TABLES - Tables should be typed on separate sheets of white paper. Each table should be numbered consecutively with arabic numerals. The title should contain sufficient information to render the table self-explanatory without reference to the text.

FIGURES - Figures should be numbered consecutively with arabic numerals in pencil on the reverse side. All legends should be typed together on a separate sheet. Figures should be drawn on white paper with black India ink. Black and white photographs must be high quality *glossy* prints with strong contrasts and any lettering must be clearly legible. For coloured figures it is advisable to submit transparencies. If figures or graphs taken from other journals or books are intended to be published, the contributor must obtain prior written authorization to do so from the author and the publisher of such material. A copy of this authorization should be sent to the editorial board of the Journal and the source of the material used should be quoted in the article.

ARRANGEMENT OF MANUSCRIPT - It is recommended that articles be divided into *Introduction, Methods, Results, Discussion, Summary, References.* Methods should be described in detail only when they are original or substantially modified compared to previous methods. For methods already known and reported in the literature, quotation of the original articles is sufficient. Repetition in the text under *Results* of data already given in tables and figures should be avoided.

SUMMARY - The summary should report the results of the study concisely but clearly and with adequate description.

It will be divided into: background, objectives, methods, results, conclusions.

REFERENCES - Responsibility for the accuracy and completeness of references lies with the author. References should be listed in alphabetical order (and in chronological order if the same authors is listed more than once) and numbered consecutively.

References should be compiled following the examples below:

- KALLIOMAKI PL, KALLIOMAKI K, KORHONEN O, et al: Respiratory status of stainless steel and mild steel welders. *Scand J Work Environ Health* 1986; 8 (suppl 1): 117-121

- MC MAHON B, PUGH TF: *Epidemiology. Principles and methods.* Boston (MA): Little Brown and Co, 1970

- FOGARI R, ORLANDI C: Essential hypertension among workers of a metallurgical factory. In Rosenfeld JB, Silverber DS, Viskoper R (eds): *Hypertension control in the community.* London: Libbey J, 1985: 270-273

- GALLI DA, COLOMBI A, ANTONINI C, CANTONI S: Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione professionale a pigmenti e coloranti azoici. In Foà V, Antonini C, Galli DA (eds): *Atti del convegno Materie coloranti ed ambiente di lavoro.* Milano, 14-15 marzo 1984. Fidenza: Tipografia Mattioli, 1985: 129-137

- RANOFSKY AL: *Surgical operations in short-stay hospitals: United States 1975.* Hyattsville (MA): National Center for Health Statistics, 1978 (DEHW publ no PHS 78-1785; Vital and health statistics, series 13, no 34)

- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Some chemicals used in plastics and elastomers.* Lyon: IARC, 1986 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans no 39)

Names of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

Unpublished personal communications and unpublished communications at congresses should not be included in the References but quoted in full in the text.

References in the text should be indicated by the corresponding arabic numeral in brackets.

PROOFS - Contributors will receive one set of proofs for correction of printing errors. No substantial alterations may be made to the proof. Correction of proofs by the author relieves the editorial board of all responsibility for any errors in the printed text.

REVIEWS - Books and other publications on occupational health and industrial hygiene which authors or publishers wish to be reviewed in the Journal should be sent to the editorial board.

ADVERTISEMENTS, BACK ISSUES AND REPRINTS - Advertisers and persons interested in back issues and reprints should contact: Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice, Via Coduro 1/B, Fidenza (Parma), Tel. 0524/84547, Fax 0524/84751

«La Medicina del Lavoro» is protected by international copyright law.

Revisori 2003

La «Medicina del Lavoro» ringrazia – oltre ai colleghi del Dipartimento di Medicina del Lavoro «Clinica L. Devoto» che in molti modi collaborano alla riuscita della rivista – tutti gli esperti, elencati di seguito, per il pronto, anonimo e non retribuito impegno profuso nella revisione dei dattiloscritti giunti alla Redazione nell'anno 2003. La loro preziosa collaborazione ha permesso alla nostra rivista di assumere un corretto atteggiamento critico a garanzia sia degli Autori che dei nostri lettori.

AGNELLI Gianna	Istituti Clinici di Perfezionamento	MILANO
APOSTOLI Pietro	Dipartimento di Medicina Sperimentale e Applicata dell'Università	BRESCIA
ARPINI Antonio	Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università	MILANO
ASSENATO Giorgio	Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica dell'Università	BARI
BASILICO Stefano	Istituti Clinici di Perfezionamento	MILANO
BOLT Hermann	Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität	DORTMUND-D
BUCHET J.P.	Université Catholique de Louvain	BRUXELLES-B
BURATTI Marina	Istituti Clinici di Perfezionamento	MILANO
CAMERINO Donatella	Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università	MILANO
CARRER Paolo	Istituti Clinici di Perfezionamento	MILANO
CAVALLO Domenico	Dipartimento di Scienze dell'Università dell'Insubria	COMO
CHIAPPINO Gerolamo	Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università	MILANO
COLOSIO Claudio	Centro Int. per gli Antiparassitari e la Prevenzione Sanitaria	BUSTO GAROLFO (MI)
DONZELLI Alberto	Servizio Educazione Sanitaria - ASL Città di Milano	MILANO
FERRARIO Marco	Medicina del Lavoro e Preventiva- Università degli Studi dell'Insubria	VARESE
FRANCO Giuliano	Dipartimento di Medicina Interna dell'Università	MODENA
FUBINI Bice	Dip. Chimica Inorganica, Fisica e dei Materiali dell'Università	TORINO
GIAVINI Erminio	Dipartimento di Biologia dell'Università	MILANO
LARESE FILON Francesca	Dip. di Scienze di Medicina Pubblica dell'Università	TRIESTE
LA VECCHIA Carlo	Istituto Mario Negri	MILANO
LUCCHINI Roberto	Dipartimento di Medicina Sperimentale e Applicata dell'Università	BRESCIA
MAPP Cristina E.	Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università	FERRARA
MERLUZZI Franca	Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università	MILANO
MUSTI Marina	Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica - Policlinico	BARI
OCCHIPINTI Enrico	CEMOC - Istituti Clinici di Perfezionamento	MILANO
PONTELLO Mirella M.	Istituto di Igiene dell'Università	MILANO
RIBOLDI Luciano	Istituti Clinici di Perfezionamento	MILANO
RIVOLTA Giuseppe	Istituti Clinici di Perfezionamento	MILANO
SARTORELLI Piero	Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università	SIENA
SCHALLER Karl-Heinz	Institut für Arbeits-Sozial und Umweltmedizin der Universität	ERLANGEN NÜRNBERG-D
SCULLICA Luigi	Clinica Oculistica Università Cattolica del S. Cuore	ROMA
VIGNA Luisella	Istituti Clinici di Perfezionamento	MILANO
VIOLANTE Francesco	Servizio di Medicina del Lavoro – Policlinico “S.Orsola”	BOLOGNA
ZAHM Jean Marie	INSERM	REIMS - F
ZANETTI Alessandro	Istituto di Virologia dell'Università	MILANO