

Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

LEUCOSI ENZOOTICA BOVINA: OTTO ANNI DI ATTIVITÀ NEI PIANI DI ERADICAZIONE E SORVEGLIANZA (2005-12)

Carmen Maresca, Silva Costarelli, Annalisa Dettori, Andrea Felici, Carmen Iscaro e Francesco Feliziani

Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Perugia

SUMMARY (*Enzootic bovine leukosis: eight years of eradication and surveillance plans (2005-12)*) - The objective of this study was to evaluate the enzootic bovine leukosis (EBL) eradication and surveillance measures applied in Italy from 2005 to 2012. The decrease in herd seroprevalence (from 0.21% in 2005 to 0.08% in 2012) and the incidence rates (from 0.06% in 2005 to 0.04% in 2012) show that the eradication measures had not been fully successful. An outbreak usually lasted for a few days, but sometimes lasted for weeks. Implementation of the eradication program is particularly difficult in certain areas of Lazio, Puglia, and Sicilia, where clusters of infection persistence are reported.

Key words: enzootic bovine leukosis; outbreaks; disease surveillance

c.maresca@izsum.it

Introduzione

La leucosi enzootica bovina (LEB) è una malattia infettiva e contagiosa dei bovini, sostenuta da un virus (BLV - bovine leukemia virus) appartenente alla famiglia Retroviridae, in grado di provocare, dopo un lungo periodo di incubazione, una neoplasia maligna letale a distribuzione organica sistemica. La malattia può essere caratterizzata da linfocitosi persistente, formazione di linfosarcoma o da entrambi; gli animali con linfocitosi persistente molto spesso non mostrano segni clinici, mentre quelli con linfosarcoma evidenziano una sintomatologia che riflette la localizzazione del tumore (1).

Nonostante la malattia presenti, in genere, moderati tassi di prevalenza, incidenza e mortalità (2), essa assume una rilevanza notevole per motivi economici (3) e sociali (blocco delle movimentazioni, ridotte performance produttive e deprezzamento economico degli animali provenienti da allevamenti non indenni). La LEB è inserita nella lista delle malattie notificabili dall'OIE - World Organisation for Animal Health (4) e l'Unione Europea la inserisce tra quelle soggette a piani di eradicazione. Dal 1996 l'intero territorio nazionale è sottoposto a un Piano di Eradicazione, ai sensi del DM n. 358/1996, che si poneva l'obiettivo di eradicare l'infezione entro un anno (5) e che, insieme al DLvo 196/1999 (6) e successive modifiche, definisce le modalità dei controlli. Il Piano prevede il controllo sierologico degli allevamenti bovini e bufalini da riproduzione; le prove di laboratorio contemplate dalla normativa sono l'immunodiffusione in gel di agar (AGID) o il test immunoenzimatico (ELISA). Gli animali positivi ai test sono considerati infetti e quindi destinati all'abbattimento. Un allevamento viene riconosciuto indenne se risulta negativo a due controlli sierologici effettuati a un

intervallo di almeno quattro mesi; una provincia viene dichiarata indenne quando tutti i bovini presenti sul territorio sono sottoposti a controlli e almeno il 99,8% degli allevamenti bovini o bufalini risulta negativo alla LEB. Allo stesso modo, una regione può richiedere la qualifica di indennità quando tutte le sue province sono ufficialmente indenni; a questo punto è possibile sostituire il Piano di Eradicazione con un Piano di sorveglianza regionale.

L'infezione in Italia è purtroppo ancora presente, sebbene la prevalenza si sia ridotta a livelli molto bassi e la maggior parte delle regioni e province italiane abbia ormai raggiunto la qualifica di ufficialmente indenne.

Le regioni ufficialmente indenni da LEB hanno i propri piani di sorveglianza, approvati dal Ministero della Salute, che divergono in diversi punti: il tipo di campione da analizzare (siero, latte, o entrambi); l'età degli animali da sottoporre a controllo (12 o 24 mesi); la frequenza dei controlli in allevamento (ogni anno, ogni 2, 3, 4, 5 anni). Calabria, Campania, Puglia e Sicilia hanno maggiori difficoltà a raggiungere l'obiettivo eradicazione e quindi sono state previste misure di controllo aggiuntive (ad esempio, aumento della frequenza dei controlli), tramite l'Ordinanza del Ministero della Salute 14 novembre 2006 (7).

Questo lavoro si propone di presentare lo stato dell'arte relativo all'andamento della malattia sul territorio nazionale, mediante lo studio dei dati epidemiologici relativi agli anni 2005-12.

Materiali e metodi

È stato effettuato uno studio epidemiologico di tipo descrittivo in un range temporale compreso tra il 2005 e il 2012, considerando tutte le aziende bovine e bufaline sottoposte ai piani di eradicazione e sorveglianza.

Tutti i dati sono stati estrapolati dal Sistema Informativo Veterinario VETINFO (8), attraverso il quale è possibile accedere agli applicativi per la gestione delle Anagrafi Zootecniche Nazionali (BDN), al Sistema Informativo Malattie Animali Nazionale (SIMAN), al Portale Unificato per la Sanità Animale (SANAN), alle applicazioni per le rendicontazioni periodiche relative ai programmi di cofinanziamento comunitario per l'eradicazione di malattie animali (SIR - Sistema Informativo Rendicontazioni). Sono state calcolate le prevalenze annuali di infezione nelle aziende e nei capi, i tassi di incidenza nelle aziende e sono state valutate le differenze tra i giorni intercorsi dalla data di rilevamento del sospetto a quella della conferma e tra la data di conferma e quella di estinzione.

È stata effettuata un'analisi descrittiva dei dati e sono stati calcolati i principali indici di dispersione e di posizione.

Risultati

L'evoluzione delle province e regioni ufficialmente indenni dal 2005 al 2012 è illustrata nella Figura. Durante il periodo di studio, si è notato un calo complessivo della prevalenza annuale nelle aziende, dallo 0,21% del 2005 allo 0,08% nel 2012, del tasso di incidenza nelle aziende, dallo 0,06% del 2005 allo 0,04% nel 2012 e un calo della prevalenza negli animali dallo 0,027% del 2005 allo 0,015% nel 2012.

Il numero di focolai estratti dal SIMAN al 7 novembre 2013 con criterio "focolai confermati dal 1° gennaio 2006 al 31 dicembre 2012" è di 123. Il maggior numero di focolai si è verificato in Sicilia (n. 67), in Campania (n. 34) e nel Lazio (n. 16). In Calabria e in Puglia si sono registrati 2 focolai, in Basilicata e in Umbria 1. L'analisi tra i giorni intercorsi dalla data di rilevamento del sospetto alla con- ►

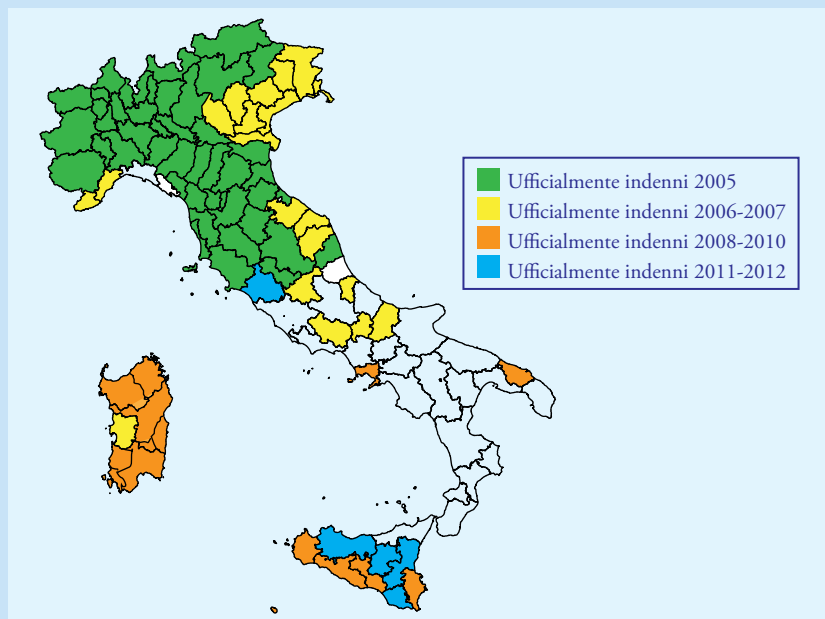


Figura - Province ufficialmente indenni (2005-12)

ferma ha messo in evidenza un range che va da un minimo di 0 a un massimo di 142 giorni; in particolare, in 4 focolai il sospetto è stato confermato dopo un intervallo di tempo che variava tra i 109 e i 142 giorni. La media è stata di 14,11 giorni, con deviazione standard di 22,97, mentre la mediana è pari a 8.

Per quanto riguarda l'analisi dei giorni intercorsi dalla conferma del focolaio all'estinzione, i focolai considerati sono 109, perché 13 risultano ancora aperti al giorno di estrazione dei dati e uno è stato escluso per errori nelle date di apertura e chiusura del focolaio.

I giorni intercorsi dalla conferma del focolaio all'estinzione vanno da un minimo di 0 a un massimo di 1.092 giorni, con media 326,62, mediana 282 e deviazione standard 208,07.

Conclusioni e discussione

Il processo di eradicazione della LEB in Italia è da tempo arrivato alla sua fase di coda e i dati riportati mostrano, seppure lentamente, una continua diminuzione delle prevalenze e delle incidenze in Italia.

L'attuazione del programma di eradicazione è particolarmente difficile nei territori di Lazio, Puglia, e Sicilia, dove sono segnalati *cluster* di persistenza dell'infezione. Le cause sono probabilmente da ricercare nel tipo di allevamento praticato in quelle zone, di tipo estensivo, che rende più difficile il controllo sia della popolazione bovina (identificazione degli animali e iscrizione degli stessi nell'anagrafe zootecnica) sia della malattia (promiscuità tra animali sani e infetti).

Per quanto riguarda il tempo necessario per attuare misure restrittive e di controllo, l'elevato valore della deviazione standard mostra una forte dispersione dei valori. È opportuno ricordare che, date le caratteristiche dell'infezione, l'identificazione precoce degli animali positivi e l'eliminazione immediata di animali infetti dalla popolazione sensibile a contatto sono momenti cruciali per l'eradicazione della malattia.

Gli allevatori sono spesso sospettosi dei risultati dei test di laboratorio, soprattutto di fronte a una malattia ad andamento cronico e spesso asintomatica ed è talvolta difficile creare un clima di collaborazione che è in realtà essenziale per raggiungere l'obiettivo sanitario. Di conseguenza, i programmi di formazione e di sensibilizzazione per gli allevatori sono riconosciuti come punto centrale per l'eradicazione della malattia.

Il ritardo accumulato da alcune regioni/province nel percorso di eradicazione vanifica, in un certo senso, il lavoro compiuto nel resto del Paese, che al contrario ha raggiunto l'obiettivo in tempi più accettabili. Evidentemente la gestione del problema LEB non è stata né pienamente efficace, né tanto meno efficiente e ciò ha comportato pesanti conseguenze dal punto di vista economico, tanto più che dal 2011 l'Unione Europea ha cessato di cofinanziare il programma di eradicazione della LEB.

Inoltre, dato il livello di prevalenza di LEB prossimo allo zero delle popolazioni bovine italiane, l'attenzione dei Servizi Veterinari si è spostata verso malattie

con una prevalenza più alta o con impatto mediatico maggiore; da sottolineare, infine, che alcune regioni in cui la LEB è stata eradicata hanno, comunque, ritardato la richiesta formale di acquisizione della qualifica di indennità.

I dati prodotti dalle regioni che, avendo eradicato la LEB, hanno applicato piani di sorveglianza specifici sono difficilmente confrontabili e non permettono un'analisi epidemiologica approfondita a livello nazionale. Si rivela pertanto indispensabile l'implementazione dal livello centrale di linee guida generali per la sorveglianza della LEB. ■

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Gillet N, Florins A, Boxus M, *et al.* Mechanisms of leukemogenesis induced by bovine leukemia virus: prospects for novel anti-retroviral therapies in human. *Retrovirology* 2007;4:18.
2. Rodríguez SM, Florins A, Gillet N, *et al.* Preventive and therapeutic strategies for bovine leukemia virus: lessons for HTLV. *Viruses* 2011;3(7):1210-48.
3. Ott SL, Johnson R, Wells SJ. Association between bovine-leukosis virus seroprevalence and herd-level productivity on US dairy farms. *Prev Vet Med* 2003;61(4):249-62.
4. World Organisation for Animal Health. *Enzootic Bovine Leukosis*. In: *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*. Parigi; 2014.
5. Italia. Decreto Ministeriale 2 maggio 1996, n. 358. Regolamento concernente il Piano Nazionale per l'eradicazione della Leucosi Bovina Enzootica. *Gazzetta Ufficiale* n. 160, 10 luglio 1996.
6. Italia. Decreto legislativo 22 maggio 1999, n. 196. Attuazione della direttiva 97/12/CE che modifica e aggiorna la direttiva 64/432/CEE relativa ai problemi di polizia sanitaria in materia di scambi intracomunitari di animali delle specie bovina e suina. *Gazzetta Ufficiale* n. 146, 24 giugno 1999 - Suppl. Ordinario n.120.
7. Italia. Ordinanza Ministeriale 14 novembre 2006. Misure straordinarie di polizia veterinaria in materia di tubercolosi, brucellosi bovina e bufalina, brucellosi ovi-caprina, leucosi in Calabria, Campania, Puglia e Sicilia. *Gazzetta Ufficiale* n. 285, 7 dicembre 2006.
8. www.vetinfo.sanita.it/sso_portale/login.pl

LA SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE IN PIEMONTE, 2011-13

Daniela Lombardi

Servizio di Riferimento Regionale di Epidemiologia per la Sorveglianza, la Promozione e il Controllo delle Malattie Infettive, ASL di Alessandria

SUMMARY (*Acute flaccid paralysis surveillance. Piedmont region, 2011-13*) - Acute flaccid paralysis surveillance aims to control the risk of reintroduction of poliovirus. From 2011 to 2013 15 cases of acute flaccid paralysis in subjects aged between 0 and 14 years have been recorded in Piedmont region, about 60% reported in the province of Turin and only one death was found. On stool samples some virological studies have been performed, always with negative results. Recent outbreaks abroad emphasize that the keeping of the condition of "region polio free" for European Region stands conditioned to a constant vigilance and vaccination activity. **Key words:** poliovirus; surveillance; incidence dlombardi@aslal.it

Introduzione

Il sistema di sorveglianza delle paralisi flaccide acute, dal 1996, controlla e contrasta il rischio di reintroduzione di poliovirus neurovirulenti, selvaggi o vaccino-derivati, nell'ambito del progetto di eradicazione mondiale della poliomielite dell'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS), che si ripromette di verificare l'eliminazione della poliomielite dovuta a poliovirus selvaggi in Italia, certificata quale Paese *polio free* (1).

A seguito della diffusione straordinaria del poliovirus nel 2014, del rischio di salute pubblica che questa pone a livello internazionale e della necessità di intervenire con azioni coordinate, il 5 maggio 2014 il direttore generale dell'OMS ha dichiarato la diffusione del poliovirus un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale.

La decisione è stata presa dopo la valutazione effettuata dal Comitato di emergenza riunitosi appositamente il 28 aprile 2014. Hanno partecipato alle discussioni anche le nazioni in cui permane la circolazione di poliovirus: Afghanistan, Camerun, Guinea equatoriale, Etiopia, Israele, Nigeria, Pakistan, Somalia e Siria. La conclusione del Comitato di dichiarare l'emergenza sanitaria mondiale è stata unanime e rappresenta il massimo livello di allarme possibile. È la seconda volta, nella storia dell'OMS (la prima riguarda la pandemia influenzale 2009-10), che viene dichiarato questo tipo di emergenza (2-4). La sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute è ritenuta essere la migliore strategia per la verifica dello status *polio free* di ciascun Paese, ma, se gli indicatori richiesti dall'OMS non vengono raggiunti, come attività di supporto l'OMS stesso propone la sorveglianza ambientale di polio e altri enterovirus, effettuata sui liquami all'ingresso dei depuratori (5, 6).

Obiettivi della sorveglianza nazionale, coordinata dal Centro per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dal Ministero della Salute, sono di valutare l'incidenza e l'eziologia delle pa-

ralisi flaccide acute nella regione Piemonte attraverso: identificazione e immediata segnalazione al Ministero della Salute e all'ISS di tutti i casi di paralisi flaccida a insorgenza acuta in soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni e lo svolgimento delle indagini virologiche preliminari. Scopo del lavoro è quello di riportare una disamina dei casi di paralisi flaccida acuta identificati in Piemonte nel periodo 2011-13.

Materiali e metodi

In Piemonte la sorveglianza delle paralisi flaccide acute è attiva dal 1996 ed è coordinata, dalla primavera del 2011, dal Servizio di Riferimento Regionale di Epidemiologia per la Sorveglianza, la Promozione e il Controllo delle Malattie Infettive (SeREMI) della ASL di Alessandria.

Tutti i casi di paralisi flaccida acuta segnalati devono essere approfonditi a livello diagnostico per definirne l'eziologia. Le paralisi flaccide acute, oltre ai casi di poliomielite da virus selvaggio, includono la poliomielite vaccino-associata, le sindromi simil-poliomielitiche sostenute da enterovirus, quali Echovirus e Cocksackievirus, la sindrome di Guillain-Barré e altre neuropatie di varia origine, sulle quali è essenziale effettuare la diagnosi differenziale, tramite follow up e indagini virologiche dettagliate.

I referenti per la sorveglianza nei reparti ospedalieri di pediatria e neuropsichiatria infantile segnalano i casi di paralisi flaccida acuta in soggetti di età 0-14 anni. Trattandosi di sorveglianza attiva, tali strutture vengono contattate ogni 15 giorni dal SeREMI per riportare l'eventuale assenza di casi (*zero reporting*). È previsto il flusso dei dati al Ministero della Salute e all'ISS, utilizzando la scheda di notifica dei casi di paralisi flaccide acute predisposta *ad hoc*, con raccolta tempestiva di campioni di feci, siero e liquor (se disponibile) e invio al CRIVIB dell'ISS per le indagini virologiche. Dopo 60-90 giorni dall'insorgenza del caso, il segnalatore è ricontattato per conoscerne il follow up. È stata effettuata l'analisi descrittiva dei casi di paralisi flaccida acuta nel periodo 2011-13, in termi-

ni di età, sesso, stato vaccinale, provincia, diagnosi differenziale, stato al termine del follow up, indagini virologiche effettuate; è stata calcolata l'incidenza di paralisi flaccida acuta nella popolazione di 0-14 anni per anno (7).

Risultati

Nella regione Piemonte, nel triennio 2011-13, sono stati registrati 15 casi di paralisi flaccida acuta con un'incidenza media annua di 0,8 casi per 100.000 abitanti (Figura). Il 50% di queste diagnosi corrisponde al quadro clinico di sindrome di Guillain-Barré (8) (Tabella).

In seguito allo sforzo del SeREMI, in collaborazione con i referenti per la sorveglianza negli ospedali piemontesi, si è ottenuto un ottimo risultato rappresentato dall'elevata incidenza dei casi segnalati nel 2012. La maggioranza dei casi è segnalata nella provincia di Torino (circa il 60%), in particolare dall'Ospedale Infantile Regina Margherita della Città della Salute e della Scienza di Torino (53%). Per quasi il 60% del totale si tratta di femmine. Il 35% dei casi risulta residente nella ASL TO1.

Lo stato vaccinale è noto per 14 dei 15 casi riportati, mentre la data di somministrazione del vaccino è nota in 11/15 casi (pari al 70%). Il follow up è realizzato sempre correttamente a 60-90 giorni dalla segnalazione del caso; nell'80% di tutte le segnalazioni c'è stato miglioramento della paralisi rispetto alla fase acuta o risoluzione completa, mentre si è riscontrato un solo decesso. Sui campioni di feci inviati all'ISS (disponibili per il 90% dei casi) sono state eseguite le indagini virologiche per l'isolamento di poliovirus e altri enterovirus, sempre con risultati negativi.

Conclusioni

Globalmente, i Paesi hanno raggiunto risultati diversi nel processo di eradicazione della polio, suggerendo che le soglie di immunità delle popolazioni varino in base alle aree geografiche, con importanti implicazioni a livello strategico, di pianificazione e di definizione ►

Tabella - Caratteristiche dei 15 casi di paralisi flaccida acuta segnalati in Piemonte (2011-13). Fascia di età 0-14 anni

Anno di segnalazione	ASL	Sesso	Anni di età	Stato vaccinale	Diagnosi	Indagine virologica	Follow up
2011	TO5	M	3	Sì	Sindrome Guillain-Barré	Sì	Paralisi ancora lievissima
2012	CN1	F	14	Sì	Sindrome Guillain-Barré	Sì	Risoluzione completa
2012	TO1	F	5	Sì	Sindrome Guillain-Barré	No	Risoluzione completa
2012	TO1	F	13	Sì	Sindrome Guillain-Barré	No	Deceduto
2012	TO1	F	13	Sì	Neuropatia su possibile base disimmune	Sì	Miglioramento
2012	NO	F	2	Sì	Sindrome Guillain-Barré	Sì	Miglioramento
2012	TO1	M	3	Non noto	Sindrome Guillain-Barré	Sì	Miglioramento
2012	TO1	F	14	Sì	Polineuropatia disimmune	Sì	Miglioramento
2012	TO1	M	9	Sì	Poliradicolonevrite	Sì	Miglioramento
2012	TO1	F	8	Sì	Mielite polio-like	Sì	Miglioramento
2012	TO1	M	4	Sì	Radicolite	Sì	Miglioramento
2013	AL	F	15	Sì	Sindrome Guillain-Barré	Sì	Risoluzione completa
2013	AL	F	6	Sì	Sindrome Guillain-Barré	Sì	Miglioramento
2013	CN1	M	14	Sì	Sindrome Guillain-Barré	Sì	Risoluzione completa
2013	VC	M	11	Sì	Sindrome Guillain-Barré	Sì	Risoluzione completa

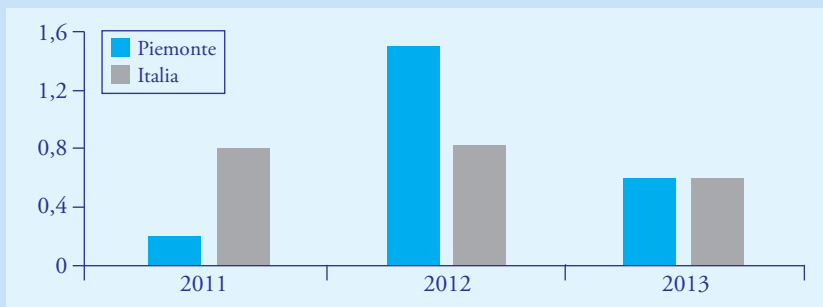


Figura - Incidenza di paralisi flaccide acute in Piemonte e in Italia per anno (casi per 100.000 soggetti di età 0-14 anni)

delle priorità. Il recente focolaio in Siria, risalente a ottobre 2013, preceduto nello stesso anno dagli isolamenti del medesimo WPV1 (wild poliovirus type 1) da campioni ambientali prima in Egitto, poi in Israele, sottolineano che il mantenimento della condizione di regione *polio free* per l'Europa resta condizionato a una continua vigilanza e attività vaccinale. L'informazione sullo stato vaccinale è un dato migliorabile, eventualmente grazie alla collaborazione dei Servizi di Igiene e Sanità Pubblica delle aziende sanitarie regionali. Le attività di monitoraggio del percorso di eradicazione della poliomielite prevedono anche il controllo del livello di copertura vaccinale nei nuovi nati. Il Piemonte mostra comunque, da oltre 10 anni, livelli di copertura superiori ai valori medi nazionali (97% vs 96%).

Grazie al SeREMI, che coordina la sorveglianza dal 2011, sono migliorate l'accettabilità e la sensibilità del sistema, riscontrando ottimi risultati a partire dal 2012, non solo in termini di aumento dell'incidenza di paralisi flaccida acuta, ma anche di buoni standard di attività relativi sia alle indagini virologiche effet-

tuate, sia ai follow up dei casi segnalati. Nei mesi estivi è confermata l'assenza di segnalazioni di casi di paralisi flaccide acute. La maggior parte dei casi è stata infatti osservata nei mesi invernali.

Concludendo, dal 2012 l'incidenza dei casi di paralisi flaccida acuta in Piemonte è almeno pari a quella nazionale, con un range che va da 0,6 a 1,5 casi per 100.000 soggetti da 0 a 14 anni di età. È stato quindi superato il tasso di incidenza considerato dall'OMS indicativo di adeguata qualità del sistema di sorveglianza nazionale (1/100.000).

La soddisfacente attività di sorveglianza sarà sempre possibile grazie alla continua collaborazione con i referenti locali, preziosa e utile anche in virtù del puntuale ritorno di informazione dei dati raccolti dal sistema e tempestivamente analizzati nella loro completezza e specificità. ■

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. WHO. Europe achieves historical milestone as Region is declared polio-free (www.who.int/mediacentre/news/releases/releaseeuro02/en/).
2. www.epicentro.iss.it/problemi/polio/Di_chiarazioneOms2014.asp
3. WHO. World Health Organization statement on the meeting of the International Health Regulations Emergency Committee concerning the international spread of wild poliovirus (www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/polio-20140505/en/).
4. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3066_listaFile_itemName_2_file.pdf
5. Lettera Circolare Ministero della Salute. Aggiornamento delle raccomandazioni di immunoprofilassi in relazione alla protratta emergenza immigrati dall'Africa settentrionale ed al rischio di re-introduzione di poliovirus in Italia.
6. Fiore L, Buttinelli G, Fiore S. *Sorveglianza delle paralisi flaccide acute e della circolazione ambientale di poliovirus e altri enterovirus in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013 (Rapporti ISTISAN 13/44).
7. Lettera Circolare Ministero della Salute: Sorveglianza della paralisi flaccida acuta (DIR. GEN. SERV. IG. PUBBL. DIV. II 400.2/28/911 del 7 febbraio 1995).
8. <http://seremi.it/sites/default/files/Report%20AFP%202014.pdf>

Comitato scientifico
 C. Donfrancesco, L. Galluzzo, I. Lega, M. Maggini, L. Palmieri, A. Perra, F. Rosmini, P. Luzi
 Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

Comitato editoriale
 P. De Castro, C. Faralli, A. Perra, S. Salmasso

Istruzioni per gli autori
www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp
 e-mail: ben@iss.it