

somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito i criteri diagnostici, la prescrivibilità da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'ISS. Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente sono in vigore le note AIFA pubblicate nella GU n 270 dell'8/11/2010 che, con la nota 39, aggiornano le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, cui abbiano accesso i centri clinici e gli organismi di controllo regionali. Viene anche introdotto il concetto della segnalazione come atto necessario e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN.

La necessità di informatizzare il Registro Nazionale è evidente dall'analisi delle segnalazioni pervenute al registro dalla fine degli anni '80, che dimostra l'incompletezza sia del numero delle segnalazioni che delle informazioni in esse contenute, al punto di non consentire la farmacovigilanza nazionale.

Per costruire il registro informatizzato, è stata progettata e realizzata dal Gruppo di Lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è attualmente on-line e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

Oltre al registro informatizzato, la Determinazione AIFA ha previsto la possibilità di prescrizione di terapie a base di ormone della crescita in pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* (SGA), previa verifica e autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla farmacovigilanza relativa a tale trattamento laddove istituite. Per le richieste provenienti da centri o pazienti afferenti a Regioni in cui non è presente l'apposita commissione, la nota prevede che la richiesta sia sottoposta ad una apposita commissione istituita presso l'ISS, che è stata nominata e è operativa da Aprile 2010.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale, e da cui trarre le informazioni necessarie.

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacovigilanza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia "rara", e di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione dell'RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web.

Il Registro Nazionale dell'Ormone della Crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai centri, accreditati dalle Regioni e dalle PA per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

Resoconto attività 2012

Nel 2012 è stata completata la progettazione della scheda web di segnalazione delle prescrizioni di terapia a base di ormone somatotropo e sul sito web dell'RNAOC (<http://www.iss.it/rnoc/index.php>) sono state predisposte sezioni specifiche contenenti l'area riservata per gli accessi e il manuale con le istruzioni per l'utilizzo della scheda web (versione web 1.8.1), messo anche a disposizione come allegato nel volume Rapporti ISTISAN - Istituto Superiore di Sanità 12/24 2012.

Nel corso dell'anno sono state attribuite e/o aggiornate le credenziali di accesso alla scheda web a 165 strutture e 239 Responsabili di UO. A novembre 2012, 45 responsabili di UO hanno inserito dati relativi alle visite effettuate e alle relative prescrizioni per un totale di 3.715 visite spedite riferite a 1.082 pazienti.

È iniziata l'attribuzione delle credenziali d'accesso, con il profilo di "Esaminatore Regionale", ai responsabili di sette Regioni. Tale profilo consente la visualizzazione delle prescrizioni dei pazienti in trattamento presso i centri afferenti alla Regione stessa e di pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso centri specialistici di altre regioni.

Nel corso del 2012, la commissione SGA istituita presso l'RNAOC per la valutazione delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* provenienti da Regioni prive dell'apposita commissione, ha esaminato 16 richieste e autorizzato 14 pazienti al trattamento con GH. In seguito all'opera di informazione e sensibilizzazione dell'RNAOC, alla fine del 2012 sono solo quattro le regioni che non hanno ancora istituito la commissione prevista dall'AIFA.

Il 27 novembre 2012 è stata organizzata la IV edizione del convegno "Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia" nel quale è stato presentato l'aggiornamento relativo al secondo anno di attività del Registro Informatizzato, con particolare attenzione alla scheda web di segnalazione delle prescrizioni di terapie a base di ormone della crescita, in termini di adesione e di dati resi disponibili. Al convegno hanno partecipato i referenti regionali per il GH, i quali hanno illustrato le attività delle commissioni regionali e le modalità adottate per il controllo della spesa farmaceutica nel rispetto dei criteri di appropriatezza.

Tutte queste informazioni sono state pubblicate nel volume dei Rapporti ISTISAN - Istituto Superiore di Sanità 12/24 2012, contenente i contributi del gruppo di lavoro dell'RNAOC e degli operatori sanitari che hanno partecipato al Convegno tenutosi il 30 novembre 2011 presso l'ISS. Tale volume è stato inviato all'AIFA come rapporto annuale, come previsto dalla normativa vigente.

È continuata la collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma nell'ambito del progetto *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe* (SAGhE) che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della terapia con ormone somatotropo e coinvolge otto paesi dell'UE.

L'RNAOC ha contribuito allo studio fornendo dati relativi a 1.500 trattati con GH dei 3.500 casi reclutati in Italia e ha effettuato analisi preliminari sui tassi standardizzati di mortalità. Lo studio SAGhE francese ha evidenziato un lieve aumento della mortalità per tutte le cause, in comparazione con la mortalità della popolazione generale francese, dati non confermati da altri paesi europei.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici (EC) e cerebrovascolari (ACV) maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione fra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i dati dei registri locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Caltanissetta), i dati raccolti attraverso l'HES, i dati degli studi longitudinali coordinati nell'ambito del progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari. È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana è necessario tener conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (HES, indicatore: prevalenza), sia quelle che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali, indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

La metodologia applicata è standardizzata e validata in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i Valori Predittivi Positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni.

Per quanto riguarda gli eventi coronarici, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli eventi coronarici acuti (sindrome coronarica acuta), basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati rilevati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale), includendo nella definizione anche l'angina instabile.

In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione dei dati relativi alla ospedalizzazione degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro di popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il registro nazionale con i dati raccolti attraverso l'HES. La HES si basa su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la

necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale; il contributo dato al registro consta nella valutazione dei casi di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un elettrocardiogramma (ECG) letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di angina pectoris, di claudicatio intermittens e di TIA valutata attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per la stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale.

Infine attraverso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie cardio-cerebrovascolari - l'identificazione dello stato in vita e l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati è possibile stimare l'incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

Il registro di popolazione segue la metodologia raccomandata dal progetto *European Cardiovascular Indicators Surveillance Set* (EUROCISS) supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* di cui l'ISS è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED è in corso l'addestramento dei colleghi dell'Istituto di Sanità Croato per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia.

Resoconto attività 2012

È stato aggiornato il software per l'appaiamento dei file di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera nelle aree del registro nazionale al fine di identificare gli eventi correnti sia coronarici che cerebrovascolari e è stato distribuito nelle aree coinvolte; è stato costruito il software per l'inserimento delle cartelle cliniche validate e costruito l'algoritmo diagnostico per gli EC sulla base dei criteri diagnostici MONICA che utilizzano la storia del dolore precordiale (in base alla sede e alla durata), i livelli ematici degli enzimi cardiaci entro le prime 72 ore dall'inizio della sintomatologia, l'evoluzione della corrente di lesione attraverso la lettura con il codice Minnesota (eseguita da un unico lettore centralizzato di almeno tre tracciati al ricovero, durante la degenza e alla dimissione) nonché la raccolta di informazione di cardiopatia ischemica precedente all'evento; è stato costruito l'algoritmo diagnostico per gli eventi coronarici secondo i 'nuovi' criteri diagnostici definiti per le Sindromi Coronariche Acute; per gli ACV è stato realizzato il software per l'inserimento delle cartelle cliniche e la diagnosi di accidente cerebrovascolare secondo la definizione della WHO; è stata inoltre inserita la possibilità di classificare gli ACV in modo più esaustivo secondo i sottotipi e valorizzare strumenti standardizzati per la valutazione della gravità e della disabilità; è continuata la raccolta delle cartelle cliniche per la validazione degli eventi selezionati in ogni unità operativa; i dati delle cartelle cliniche sono stati inseriti nelle schede di validazione; le schede di validazione informatizzate sono state raccolte in un database comune; è stata svolta la lettura degli ECG secondo il Codice Minnesota; i dati della lettura degli ECG sono stati inseriti nel database comune.

Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)

Il Registro è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione e elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) identificati su tutto il territorio nazionale mediante screening neonatale. Il Registro è attivo dal 1987 e ad oggi contiene informazioni su oltre 5000 nati affetti da forme

permanenti di IC. Esso si avvale della collaborazione dei 25 Centri di Screening e Follow-up attivi su tutto il territorio nazionale. Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro, infatti, si sono originati negli anni studi multicentrici che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC e hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia.

L'IC è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo neonatale che consente di attuare tempestivamente la terapia sostitutiva. La patologia può associarsi a malformazioni extra-tiroidee, anche multiple, riguardanti principalmente l'occhio, il cuore e il sistema nervoso. Nel mondo un neonato su 2000-4000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di ipotiroidismo congenito dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOX2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, tuttavia gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidi congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurre l'incidenza di quella che rappresenta ancora la più frequente endocrinopatia dell'infanzia.

Un altro aspetto ampiamente dibattuto è il globale incremento della patologia rilevato negli ultimi anni in tutto il mondo, per il quale non è stato ancora accertato se questo rifletta realmente un aumento di forme permanenti di IC, o se il miglioramento delle capacità diagnostiche ottenuto negli ultimi anni, grazie all'avanzamento tecnologico dei sistemi di dosaggio del TSH neonatale quale test primario per lo screening dell'IC, o anche l'attuazione di strategie di screening più sensibili implementate in alcuni Paesi, possa aver aumentato l'incidenza di forme lievi della patologia per le quali è molto discussa l'utilità del trattamento terapeutico.

Un ulteriore importante aspetto che riguarda l'IC è rappresentato dall'aumentato numero dei bambini pretermine e /o di basso peso alla nascita nella popolazione neonatale di tutti i Paesi Occidentali, inclusa l'Italia. Infatti, la sempre più elevata frequenza di gravidanze medicalmente assistite che, come è noto si associano a gravidanze multiple e a nascite pre-termine, ma anche i progressi della medicina neonatale che hanno consentito di ridurre la mortalità di questi neonati, hanno aumentato in maniera significativa il numero di nati con tali caratteristiche che arriva allo screening e all'eventuale diagnosi e all'intervento terapeutico sostitutivo precoce. Tuttavia ad oggi non è stato ancora stabilito se tale segmento di popolazione neonatale sia a maggior rischio delle sole forme transitorie di IC, dovute essenzialmente all'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza, o anche di forme permanenti della patologia.

Resoconto attività 2012

L'attività del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti nell'anno 2012 è stata prevalentemente dedicata:

- alla sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza dell'IC nel nostro Paese, che ha confermato un'incidenza di un caso di IC permanente su circa 2200 nati vivi in Italia, e che ha consentito di individuare aree ad alta incidenza. Per spiegare queste ultime, sono state attivate indagini specifiche;
- all'avanzamento dello studio mirato ad analizzare possibili variazioni spaziali della distribuzione del TSH alla nascita, quale indicatore di specifiche esposizioni a fattori di rischio ambientale.
- al completamento dei lavori relativi alla stesura di un documento di valenza nazionale, condiviso con la Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP) e la Società per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale (SIMMESN), e finalizzato alla identificazione di azioni necessarie per l'armonizzazione e l'ottimizzazione del programma screening per l'IC in Italia, programma inteso come sistema complesso che include: test di screening, diagnosi clinica, follow-up terapeutico, e sorveglianza della patologia sul territorio;
- all'avanzamento dei lavori relativi alla stesura di un documento promosso dalla European Society for Pediatric Endocrinology e finalizzato alla formulazione di una "European Consensus on screening and clinical management of babies with Congenital Hypothyroidism" per la realizzazione di un modello procedurale che possa essere adottato da quei Paesi in cui non è ancora attivo su scala nazionale un programma di screening per la patologia.
- all'organizzazione di un convegno nazionale sull'IC durante il quale sono stati affrontati i temi più attuali e controversi sull'IC e che ha visto la partecipazione dei più importanti esperti nazionali nel campo dell'endocrinologia pediatrica e, in particolare, dell'IC.

Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro nazionale della legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da legionella.

Funzione primaria del Registro è quella di rilevare *cluster* epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro nazionale della legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle, presente nel dipartimento MIPI, è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici e ambientali eventualmente associati con i casi per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie e i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro Paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre, effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, è possibile individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati. L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS a settembre 2012.

Resoconto attività 2012

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle ha continuato a ricevere da laboratori di igiene pubblica, ARPA e Università campioni di origine ambientale (acque di impianti idrici) per verificare la contaminazione ambientale, ma anche campioni di origine umana (urine, sieri e secrezioni respiratorie) per la diagnosi o per conferma diagnostica di legionellosi. Altra attività svolta è stata quella di tipizzazione mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphisms* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT), effettuata per risalire all'origine dell'infezione. Lo scorso anno sono stati sottoposti a queste analisi due alberghi e una casa di riposo. In tutti e tre i casi il confronto con i ceppi di origine umana ha confermato la fonte di contaminazione nella struttura dove erano stati isolati i ceppi ambientali.

Il ceppo isolato in prevalenza, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella pneumophila*, non avendo isolato altre specie. La diagnosi sierologica, come documentato in letteratura, poche volte rivela una sieroconversione. L'antigene urinario si rivela invece il test più sensibile in pazienti immunocompromessi con quadro clinico di polmonite atipica, anche se recentemente abbiamo avuto segnalazioni di falsi positivi.

Abbiamo partecipato inoltre a due controlli di qualità per la quantificazione e l'identificazione di legionella in campioni d'acqua e quattro controlli di qualità per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, coordinati dalla *Health Protection Agency* (HPA) di Londra. Per quanto riguarda le attività coordinate dallo *European Working Group for Legionella Infections* (EWGLI) abbiamo partecipato a due *proficiency tests*: uno per la tipizzazione di legionella mediante SBT e due per l'analisi mediante *Real Time PCR* di campioni simulati di origine clinica.

Abbiamo inoltre proseguito nello studio comparativo dei tre metodi utilizzati per la rilevazione di legionella in campioni d'acqua (coltura q*Real Time PCR* e v *Real time PCR*) in collaborazione con sette laboratori italiani di cui la maggior parte sono di riferimento regionale.

Nel 2012 abbiamo anche inviato circa 100 ceppi di origine ambientale e 100 ceppi di origine clinica presenti nella nostra ceppoteca presso il dott. Jeroen W. Den Boer al *National Reference Laboratory for Legionella* olandese ad Haarlem per una tipizzazione mediante microarray.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (MCJ certa, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; MCJ probabile, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; MCJ possibile, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche e epidemiologiche delle EST in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) è attivo in tutti i paesi dell'UE, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di EST dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e TSE genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali le EST umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla G.U. n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su

campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro Nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'UE che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro Nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ legge 18 giugno 2002, n.118 G.U. n.75 del 31-3-2003.

Resoconto attività 2012

Nel 2012 sono state svolte le seguenti attività:

- raccolta di 230 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi per un iniziale inquadramento diagnostico; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate e li hanno valutati secondo i criteri adottati in ambito europeo per una loro classificazione definitiva;
- visita dei neurologi del registro a 19 nuovi casi sospetti; è stato somministrato ai pazienti o ai loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- revisione dei tracciati elettroencefalografici in 77 casi segnalati;
- revisione delle immagini di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) di 22 casi segnalati;
- analisi della della proteina 14-3-3 nel *liquor* e refertazione dei risultati di 61 pazienti con sospetto di MCJ;
- analisi genetica per la ricerca delle mutazioni patogenetiche del gene della PrP (PRNP) su DNA proveniente da 66 pazienti con sospetto di MCJ;
- è stato attuato il counseling genetico in collaborazione con il CNR e effettuato il test predittivo in quattro familiari di pazienti con MCJ genetica;
- coordinamento di tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 35 casi sospetti di MCJ deceduti nel 2012 e relativo studio con esame neuropatologico dell'encefalo fissato in formalina. Di questi, 27 casi sono risultati affetti dalla forma classica di MCJ e otto casi sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso;
- esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'*immunoblot* della proteina patologica PrPTSE (typing) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi e collaboratori (Ann. Neurol. 46:224-233 1999);
- aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'ISS (<http://www.iss.it/mcj/index.php>) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>);
- immissione dei dati epidemiologici dei casi italiani di variante della MCJ nel database *TESSY* per le malattie a denuncia obbligatoria dell'ECDC;
- elaborazione dei dati di mortalità della MCJ negli anni 1993-2011;
- nell'ambito della sorveglianza epidemiologica della MCJ in medicina trasfusionale sono stati evidenziati cinque donatori di sangue;

- conclusione del progetto *Promyse* per la standardizzazione della lettura delle immagini di RMN nella diagnosi della MCJ;
- studio dei fattori di rischio occupazionali e iatrogeni con due pubblicazioni;
- partecipazione al primo meeting del progetto europeo JPND *Optimising the RT-QuIC technique* per la standardizzazione di una nuova tecnica di amplificazione della proteina prionica patologica nel liquor.

Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art.11 e art 15), svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA e ai trattamenti effettuati per valutare l'efficacia, la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva.

La raccolta dati avviene attraverso l'utilizzo del sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento è stato messo a punto un software di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri Paesi.

La gestione del registro viene svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

Redazione e invio entro il 28 febbraio 2013 della relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati.

Redazione e invio dei dati italiani all'*European IVF Monitoring consortium* (EIM) e, tramite quest'ultimo, all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART).

Resoconto attività 2012

Sono state svolte le seguenti attività:

- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa;
- analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2009;
- la raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre le procedure di raccolta, analisi, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dall'ex *chairman* dell'EIM, il registro europeo della PMA;
- preparazione entro il 28 Febbraio della relazione al Ministro della Salute;
- implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2011;
- riunione con esperti nazionali sulla tematica dell'infertilità maschile;
- avviamento, gestione e monitoraggio dei seguenti progetti di ricerca:
 - Strategie sinergiche per la diffusione della cultura della preservazione della fertilità nei pazienti oncologici: approccio integrato tra medicina della riproduzione e istituzioni;
 - Criticità e Risultati della coltura *in vitro* fino allo stadio di blastocisti in Italia;
 - Progetto Salute E Benessere Dei Giovani.

Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia Genetica, è uno strumento di ricerca dell'ISS finanziato dal Ministero della Salute nel 2000 che, attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbilità tra più patologie e stabilire se e in quale misura tale co-morbilità ha origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta *cross-twin/cross-trait*) tra una patologia osservata in uno dei due gemelli della coppia e un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore nei MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto poi delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per carattere (o patologia) costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle

differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

L'RNG arruola coppie di gemelli volontari e è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il Registro viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall'RNG. Possono iscriversi al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza l'RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 25.000 a fine 2012) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA. L'RNG sta anche sperimentando, con una indagine sulla qualità del sonno, l'utilizzo di *web-based survey*.

La costituzione dell'RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), nucleo iniziale di un network globale in fieri finanziato dall'NIH.

L'RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università Sapienza di Roma, si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, oculisti, psichiatri) che hanno riconosciuto nel registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che l'RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

L'RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche contemplate a livello nazionale e internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: primi tra tutti il decreto legislativo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei dati genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L'attività dell'RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, l'RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (artt. 31 e seguenti del d.lgs. 196/03 e art. 15 Codice Deontologico) e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale: www.iss.it/gemelli. L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 c. d, d.lgs. 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 d.lgs. 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 d.lgs 196/03).

Resoconto attività 2012

Salute mentale

Sono stati presentati i risultati del Progetto “Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico”, nel cui ambito sono stati completati gli studi riguardanti l’ipomania, i tratti di tipo schizofrenico e la loro relazione con i disturbi dello spettro autistico e con le caratteristiche della personalità.

Invecchiamento

Sono stati pubblicati su *Stroke* e su *J Hypertens* i risultati dello studio sull’ereditabilità dell’aterosclerosi (Ungheria, USA e Italia), in cui è stata stimata la componente genetica dello spessore dell’intima media delle carotidi e della rigidità delle pareti arteriose.

Neonatologia/Pediatria

Continua la raccolta dati e il follow-up dello studio MUBICOS, che prevede la costituzione di una coorte di gemelli da seguire dalla nascita. Alla fine del 2012 erano state arruolate circa 500 coppie di gemelli. Sono stati pubblicati su *Pediatrics* i risultati di uno studio che ha stimato la componente genetica e ambientale dell’accrescimento neonatale in gemelli pretermine.

Malattie Autoimmuni

È stato pubblicato su *Diabetologia* lo studio sull’ereditabilità del diabete di tipo 1, a cui hanno partecipato 36 centri diabetologici su tutto il territorio nazionale.

Privacy e Etica della ricerca

Si è conclusa la fase di raccolta dati di uno studio il cui obiettivo principale era valutare quanto sia diffusa la conoscenza delle banche biologiche per la ricerca scientifica, quali siano le preoccupazioni dei potenziali partecipanti riguardo temi come la tutela dei dati personali, l’uso dei campioni biologici per la ricerca, le informazioni su scopi e procedure di un determinato studio.

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito presso l’ISS nel 2001 (in attuazione dell’articolo 3 del DM 279/2001 “Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell’articolo 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29/04/1998, n. 124”).

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

L’attività del RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l’efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il CNMR, a partire dall’inizio del 2006, ha messo in atto una nuova modalità di raccolta dati che include un nuovo software; uno strumento che può essere

utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri.

Il software è sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette al RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10/05/2007, un elenco di variabili obbligatorie (*data set* minimo) da inviare al RNMR. Il *data set* minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10/05/2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31/03/2008 e di garantire il collegamento con il RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

Resoconto attività 2012

Le attività realizzate nel corso del 2012 si sono articolate come segue:

- miglioramento della copertura nazionale del RNMR, a tale scopo sono state organizzate numerose riunioni di lavoro con i responsabili dei Registri regionali e interregionali delle malattie rare;
- supporto tecnico-scientifico alla realizzazione dei Registri regionali, attraverso la condivisione di nuovi e aggiornati strumenti informatici;
- realizzazione di attività di formazione agli operatori sanitari delle singole Regioni;
- realizzazione di incontri tecnico-scientifici per migliorare la qualità dei dati raccolti, identificando le criticità nel processo di raccolta dei dati e proposte di possibili soluzioni;
- armonizzazione le attività di registrazione a livello nazionale;
- riunioni sulla codifica delle malattie rare;
- pubblicazione del primo Report di attività del RNMR (Rapporto ISTISAN 11/20).

Ricerca per la Salute Globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica ha condotto ad una crescita inaspettata in termini di aspettativa e qualità della vita. Purtroppo, però, i benefici delle scoperte scientifiche non sono stati equamente distribuiti, persistendo enormi disparità a livello globale evidenziate dai parametri usati per il rilevamento dello stato di salute, tra cui la mortalità infantile, gli anni di vita senza gravi malattie e la speranza di vita alla nascita. Secondo la WHO, una bambina nata in Liberia nel 2008 ha un'aspettativa di vita di 55 anni, mentre una bambina

nata in Italia può sperare di vivere 84 anni. I tassi di mortalità materna nelle nazioni in via di sviluppo sono di quasi 50 volte superiori rispetto a quelli dei paesi industrializzati: 450 morti materne per 100.000 nati vivi, contro nove morti materne per 100.000 nati vivi, rispettivamente.

La Dichiarazione del Millennio delle Nazioni Unite, firmata nel 2000 da 189 paesi, identifica otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (MDG) intesi allo sviluppo globale e all'eradicazione della povertà. Tre di questi otto MDG sono direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria e altre malattie. I MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale e hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Gli MDG sono interconnessi tra loro: avanzando verso il raggiungimento di uno degli obiettivi, si supporta anche il progresso degli altri.

Il conseguimento di un'equa distribuzione delle risorse sanitarie richiede la compartecipazione di numerosi fattori, tra cui gli aiuti internazionali, l'assistenza umanitaria e la ricerca sanitaria a livello globale. Oggi, nei paesi in via di sviluppo vi sono almeno 20 milioni di persone che muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d'età) a causa della mancanza di accesso adeguato all'assistenza sanitaria di base. Si tratta di decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità, in campo sanitario, derivano dall'incapacità di alcuni paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari preparati e l'accesso limitato ai farmaci. Oltre a questi fattori, la relazione finale della Commissione sui determinanti sociali della salute della WHO evidenzia altre cause alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra paesi diversi come pure all'interno dei singoli paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le pratiche sessuali a rischio, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore questo di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa istruzione sono le cause principali delle cattive condizioni di salute. Non c'è da sorprendersi, quindi, se le disparità in termini di salute siano correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà (o *poverty gap*).

La salute globale rappresenta un'area emergente e multidisciplinare per lo studio, la ricerca e la pratica, mirati al miglioramento della salute di tutta l'umanità, trascende le prospettive e gli interessi delle singole nazioni e cerca di eliminare quei mali che sono in qualche modo interconnessi al problema come la povertà e la disuguaglianza tra i generi.

L'ISS italiano, primario istituto di ricerca biomedica italiano e principale strumento scientifico e tecnico dell'SSN non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco ha operato nel 2013 saranno soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operativa, nel nord e nel sud del mondo.

Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del Farmaco nell'area della Salute Globale sono:

- portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate;
- rafforzare i sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operativa.

Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012 sono stati portati avanti i numerosi progetti che il Dipartimento ha in corso nell'area della Salute Globale. In particolare, il Dipartimento ha continuato nella sua opera di coordinamento del grande progetto Europeo NEAT sulla ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS; ha studiato, in partnership con diversi centri di ricerca italiani e africani numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel sud del mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale.

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA

Lo scopo principale del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

- Obiettivi specifici
 - Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta;
 - epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso;
 - precoce individuazione di focolai epidemici.
 - valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti;
 - per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni;
 - definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.
- Metodo generale
 - Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite;
 - registrazione dei *marker* sierologici disponibili;
 - invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia;
 - ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.
- Metodo dettagliato

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano