

coprono approssimativamente il 74% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato oltre alle informazioni demografiche; il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante una apposita scheda.

Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione; oltre a questo metodo di trasmissione, dal 2009 è attivo un sito web attraverso il quale è possibile inserire e inviare i questionari direttamente on-line.

Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine *ad hoc* per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione.

Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al Centro nazionale presso il Reparto di Epidemiologia Clinica e linee guida al momento dell'adesione.

## Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA. Alla fine del 2012 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 142 ASL sulle 189 attualmente presenti (75,1%).

Tra le attività di routine, è continuato lo sviluppo del Sistema Informativo SEIEVA che consente, alle ASL che hanno richiesto l'accesso, di notificare i casi di epatite virale acuta direttamente attraverso web. Questo sistema ha permesso di velocizzare il processo di notifica e di migliorare la qualità dei dati raccolti, grazie ai sistemi di controllo introdotti nella pagina web di inserimento dati. Attualmente 121 delle 142 ASL (85,2%) partecipanti alla sorveglianza SEIEVA hanno anche aderito al Sistema Informativo SEIEVA, hanno ricevuto dall'ISS una username e una password per accedere al Sistema e, attualmente, immettono regolarmente dati attraverso il sito web.

I dati provenienti dalla sorveglianza e relativi al periodo 2006-2010 sono stati analizzati e è stato fatto un aggiornamento dell'epidemiologia dei diversi tipi di epatite virale acuta. Il risultato di queste analisi è stato pubblicato come Rapporto ISTISAN.

Qui di seguito sono elencati i principali studi epidemiologici su cui si è lavorato nel corso del 2012:

- immunogenicità vaccino Epatite B: nel corso del 2012 è terminata la stesura del lavoro sull'immunogenicità a lungo termine del vaccino anti epatite B che ha visto richiamata e testata una corte di ragazzi del 1992 già precedentemente testati nel 2003. Il follow-up dei ragazzi arruolati è arrivato così a 17 anni. I risultati di questo studio sono attualmente in corso di pubblicazione;

- progetto epatite E: durante il 2011 si è rivolta l'attenzione allo studio di un virus "emergente", il virus dell'epatite E. In collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano è stato stilato un progetto che prevede una sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale. Il progetto è stato approvato dal CCM e finanziato all'interno dei progetti 2011. Nel 2012 lo studio è partito, 25 centri di malattie infettive, epatologia o gastroenterologia hanno aderito al progetto e hanno iniziato l'arruolamento di tutti i casi di epatite E o di epatite NonA-NonC (non testati per epatite E) che sono arrivati alla loro osservazione;
- epatite acuta nelle popolazioni immigrate: nel corso del 2012 è iniziato un lavoro che porterà a focalizzare l'attenzione sul rischio di epatite virale acuta nelle popolazioni immigrate. Un primo passo è stato il calcolo dei tassi di incidenza e il confronto dei tassi registrati negli immigrati con quelli osservati nel totale della popolazione sorvegliata dal SEIEVA. Questa prima analisi del problema è stata pubblicata su "Osservasalute".

## Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)

Il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 ("Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati"): autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, sicurezza trasfusionale, livelli essenziali di assistenza (LEA) uniformi e sviluppo della medicina trasfusionale. Il progetto si articola in tre macroaree: i) attività e programmazione, ii) compensazione emocomponenti e plasmaderivati, iii) emovigilanza.

La macroarea Attività e programmazione include l'anagrafica delle SRC per le attività trasfusionali, dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR), informazioni sulla raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti (raccolta, produzione, lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti omologhi e autologhi), informazioni sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e per la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti. La macroarea Compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra regioni, la costituzione di una bacheca elettronica nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari e la gestione e il monitoraggio degli scambi. La macroarea Emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto di implementazione del sistema informativo SISTRA è stato affidato al CNS, coordinatore della rete trasfusionale e dei flussi informativi (art. 12, comma 4, lettera i), Legge 219/2005) con la collaborazione del Gruppo di lavoro per lo sviluppo di SISTRA, definito dalla Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale (CTPPST).

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto XML (*eXtensible Markup Language*) e è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macroaree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, relativo allo scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue e emocomponenti. SISTRA accoglie le informazioni secondo

un formato elettronico predefinito generabile dai sistemi informativi regionali o direttamente mediante accesso on-line e inserimento delle informazioni nel sistema.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la *governance* del complesso sistema trasfusionale italiano. L'analisi delle informazioni sulle attività trasfusionali e sull'emovigilanza costituisce un requisito essenziale per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue e emocomponenti e per mantenere costantemente alti i livelli di qualità e sicurezza della medicina trasfusionale.

## **Resoconto attività 2012**

Nel 2012 sono state sottoposte a manutenzione evolutiva alcune sezioni di SISTRA.

### *Anagrafiche*

Sono state create funzioni per l'acquisizione delle informazioni relative ai referenti per la qualità, per l'emovigilanza e per i flussi informativi delle SRC e dei ST.

### *Emovigilanza*

Sono state realizzate ulteriori interazioni tra i dati di attività e quelli di emovigilanza. È stata specificata l'attività svolta dai ST relativamente alla validazione delle donazioni. È stato terminato l'inserimento e sono stati validati i dati di attività trasfusionale e di emovigilanza 2011.

### *Qualità dei processi e dei prodotti*

A supporto del programma di Valutazione Esterna di Qualità sulle metodiche diagnostiche, che prevede l'acquisizione e l'elaborazione delle informazioni sulla qualità delle prestazioni analitiche dei laboratori che operano in ambito trasfusionale, sono state ampliate le funzioni di base che consentono di definire ulteriori programmi di verifica delle prestazioni analitiche.

### *Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi delle strutture trasfusionali (REQST)*

Sono state realizzate funzioni per acquisire informazioni su autorizzazione e accreditamento dei ST e delle UdR e delle rispettive articolazioni organizzative territoriali.

### *Raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti*

È stata ampliata la raccolta delle informazioni sui donatori relativamente alla donazione (aspiranti, periodici, alla prima donazione differita e non differita), alle classi di età e al sesso. La raccolta di queste informazioni permetterà analisi comparabili con quelle dei paesi maggiormente evoluti nel settore (Francia, Regno Unito, Olanda). Nell'ambito dei trattamenti terapeutici sono stati inclusi maggiori dettagli sui pazienti trasfusi, eseguendo la rilevazione in base agli emocomponenti omologhi e autologhi trasfusi (sangue intero, globuli rossi, plasma, piastrine).

### *Bacheca*

È stata utilizzata da tutte le regioni la bacheca elettronica nazionale per le compensazioni in situazioni di urgenza e emergenza e per la ricerca di unità di sangue o donatori con fenotipi rari.

### *Programmazione*

La sezione è stata utilizzata per la gestione del monitoraggio trimestrale degli emocomponenti strategici ai fini dell'autosufficienza nazionale. Le SRC hanno inserito i dati regionali di programmazione annuale relativamente alla previsione del fabbisogno regionale di emocomponenti per l'anno 2013 e hanno utilizzato le funzioni di SISTRA per la verifica degli

scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. La funzionalità monitorizza il grado di appropriatezza delle previsioni rispetto ai dati raccolti a consuntivo, con la finalità di promuovere il miglioramento continuo delle attività di programmazione.

## Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta 34 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemic, 2012*) e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro e efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1 hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (envelope, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il CNAIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I *trial* clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani, allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo) e in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7,5, 15 e 30 µg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti, il programma di sviluppo del vaccino Tat sta proseguendo con le fasi successive di sperimentazione in Italia e in Sudafrica.

Nell'ambito di tali sperimentazioni sono previste valutazioni ulteriori di immunogenicità e sicurezza del candidato vaccinale. In particolare, la valutazione della risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione è stata/sarà implementata come segue:

- immunità umorale: determinazione e titolazione di IgG, IgA and IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante degli anticorpi identificati; clonage e caratterizzazione di cellule B specifiche;
- immunità cellulo-mediata: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta CTL; mappatura degli epitopi T- cellulari; clonage e caratterizzazione di cellule T specifiche; microarray;
- immunità naturale; analisi della produzione di chemochine e alpha-defensine; determinazione dell'attività NK.

Il programma di sviluppo clinico inoltre sta proseguendo parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione di Tat e Env deleta del dominio V2, modifica che consente l'esposizione di epitopi conservati bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. Si intende in futuro, inoltre, ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative.

### Resoconto attività 2012

Il CNAIDS ha sviluppato nuovi approcci vaccinali anti-HIV/AIDS, mirati alla induzione di un'immunità capace di controllare la replicazione virale e a impedire l'insorgenza e la progressione della malattia. L'approccio utilizza la proteina Tat di HIV-1 che svolge un ruolo chiave nella trasmissione cellula-cellula e nella regolazione della replicazione virale. Sulla base di questo razionale e dai promettenti risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'ISS ha sponsorizzato e condotto le sperimentazioni cliniche di fase I preventiva (ISS P-001) e terapeutica (ISS T-001) del vaccino basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva. Lo studio, concluso con il pieno raggiungimento degli obiettivi primari e secondari, ha dimostrato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino (Ensoli *et al.*, AIDS 2006 e 2008; Ensoli *et al.*, *Vaccine* 2009; Longo *et al.* *Vaccine* 2009, Bellino *et al.* RRCT 2009; Luzi *et al.* AIDS Care 2010). Sulla base di questi importanti risultati, il programma di sviluppo clinico del vaccino Tat è proseguito e nel 2012 si sono conclusi i due studi osservazionali prospettici attivati nel 2007, in soggetti HIV+ in HAART (ISS OBS T-002) o asintomatici (ISS OBS T-003), aventi l'obiettivo di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia.

Recentemente è stata inoltre completata con successo la sperimentazione clinica terapeutica di fase II ISS T-002, condotta in 11 centri clinici in Italia su 168 soggetti HIV+ in HAART. I risultati di questo studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di favorire, in sinergia con l'HAART, l'immunoricostruzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire (Ensoli *et al.*, PLoS ONE 2010). È stato inoltre attivato uno studio osservazionale per l'estensione del follow-up dei pazienti dello studio ISS T-002 per ulteriori tre anni.

Nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV, è proseguito in tre siti clinici italiani lo studio clinico preventivo di fase I del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat alla proteina oligomerica Env di HIV deleta del dominio V2 (ISS P-002).

Nell'ambito del progetto finanziato dal MAE "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", il CNAIDS sta portando avanti un programma triennale costituito da tre componenti: i) rafforzamento del servizio sanitario Sudafricano in siti selezionati; ii) rafforzamento delle

competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la produzione vaccinale, in accordo alle GMP e iii) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati. In particolare, il CNAIDS sta conducendo uno studio osservazionale (ISS OBS T-004), attivato nel 2010, avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di risposte anticorpali anti-Tat in 700 individui HIV+ Sudafricani in HAART o *naïve* alla terapia, per la valutazione dello *status* immunologico, virologico e clinico dei soggetti con anticorpi naturali anti-Tat. È inoltre attualmente in corso in Sudafrica lo studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003), che ha come obiettivi la valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana.

## Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero della Salute, esiste la necessità di istituire un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno vengono effettuati circa 160.000 interventi di sostituzione protesica, 91.000 dei quali relativi all'anca e 57.000 al ginocchio. Tale esigenza, testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al technology assessment e alla valutazione costo-efficacia.

Dal 2002 l'ISS è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere questa responsabilità, ritenendolo più idoneo di enti privati ad assumere questo ruolo.

Essendo pertanto tutte le Regioni e PA italiane favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come federazione di Registri regionali con il coordinamento dell'ISS, dal 2006 il Ministero della Salute (DG Farmaco e DM) ha supportato questa attività attivando una serie di accordi di collaborazione con l'ISS che hanno riguardato la protesi di anca e di ginocchio permettendo sia di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati sia di testarli in differenti contesti regionali.

Il presente progetto, inserito nel piano triennale 2012-2014, scaturisce e costituisce il naturale proseguimento delle attività svolte nei progetti in cui l'ISS è stato coinvolto negli ultimi anni. Lo studio, che trae risorse da più linee di ricerca, si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di Registri regionali basato sull'utilizzo di flussi informativi correnti con il coordinamento dell'ISS. Obiettivo del registro è raccogliere i dati di tutti gli interventi effettuati sul territorio nazionale. Il Comitato Scientifico del progetto, già costituito con funzioni di supervisione tecnico-scientifica, vede al suo interno rappresentanti dell'ISS, del Ministero della Salute, della Commissione Unica Dispositivi Medici (CUD), delle regioni coinvolte, dei registri regionali esistenti, della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, dei fabbricanti (Assobiomedica), dei pazienti (APMAR) e viene aggiornato periodicamente per includere i rappresentanti delle nuove regioni partecipanti. Per ovviare sia alla bassa *compliance* che si misura (differenza tra gli interventi registrati e quelli effettuati) quando si utilizzano schede cliniche dettagliate sia alla raccolta su base volontaria, è stato scelto di organizzare la raccolta dati utilizzando informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un *minimum data set* di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro la definizione dei regolamenti attuativi della L221 che all'art.12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei

registri degli impianti protesici. Le Società scientifiche del settore sono disponibili a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici. Elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, inoltre, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. L'Assobiomedica ha fornito la collaborazione per un attivo coinvolgimento dei fabbricanti nell'invio all'ISS delle liste corrette dei codici prodotti disponibili nell'SSN.

Il nuovo flusso informativo è stato testato nelle tre regioni che già dispongono di un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia); successivamente sono state progressivamente incluse nel network per la raccolta dati sull'anca altre dieci regioni (Valle d'Aosta, Piemonte, PA di Bolzano, PA di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Sicilia) che hanno sperimentato la raccolta dati utilizzando il tracciato record e il flusso informativo messo a punto dall'ISS e approvato dal Comitato Scientifico del progetto.

Per quanto riguarda la raccolta dati sul ginocchio, sono coinvolte nello studio due regioni (Lombardia, Puglia) e la PA di Bolzano che già possiedono un Registro. È importante sottolineare che la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale a seguito della partecipazione al progetto Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP).

Sebbene il Registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti dato che il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

È stato concluso lo studio multicentrico per la validazione della versione italiana del questionario *Hip Osteoarthritis Outcome Score* (HOOS) e verrà avviato lo studio di validazione della *responsiveness* del questionario *Knee Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) per effettuare una valutazione dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

## **Resoconto attività 2012**

Il 14 novembre 2012 è stato pubblicato il nuovo sito web del progetto RIAP incluso nel sito istituzionale dell'ISS e disponibile anche in lingua inglese. Attraverso la collaborazione con il SIDBAE dell'ISS è stata realizzata un'interfaccia per permettere il caricamento dei dati sia da parte dei fabbricanti, sia da parte delle Regioni che sarà inclusa nell'area privata del sito web. È stata avviata la progettazione di un applicativo che permetterà ai chirurghi di caricare le informazioni aggiuntive e selezionare in maniera automatica il dispositivo impiantato minimizzando così gli errori di digitazione. La fattiva collaborazione dei fabbricanti attraverso Assobiomedica ha permesso di rendere disponibile un database con 54.000 codici prodotto provenienti dai 15 maggiori fabbricanti che rappresentano il 69% dei dispositivi impiantati. In collaborazione con il SIDBAE sono state messe a punto procedure per il controllo di qualità dei dati inviati dai fabbricanti (controlli interni e esterni verso la banca dati dei DM). Avvio dell'acquisizione della base di dati dei dispositivi medici CIVAB. Lo studio per la misura dell'esito basata sulla qualità della vita in collaborazione con la Regione Puglia è stato approvato dal Comitato Etico e avviato nel mese di ottobre 2012. Il Comitato scientifico del progetto si è riunito due volte nel corso dell'anno. Il tracciato record sul ginocchio è stato implementato in Lombardia e PA di Bolzano, acquisendo i dati relativi a circa 40.000 interventi. Lo studio di validazione del questionario HOOS è stato concluso. Il questionario validato è stato pubblicato sul sito [koos.nu](http://koos.nu). Lo studio di validazione del questionario KOOS per l'articolazione del ginocchio è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali tra cui International Society for Arthroplasties Registry (ISAR), Società Italiana della caviglia (SIOT). Il RIAP ha collaborato

alla stesura di un parere richiesto dal CSS riguardante le protesi metallo/metallo oggetto di un *recall* dal mercato dei DM. È stata inclusa nello studio la Fondazione Sciotto di Pietra Ligure, uno dei centri a più alto volume per la chirurgia protesica di anca e ginocchio a livello nazionale. Sono stati avviati i contatti con la Regione Friuli Venezia Giulia per una sua possibile inclusione nello studio. È stato predisposto il modello di consenso informato.

## **Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario**

I modelli animali rappresentano un *tool* strategico per la sperimentazione nella ricerca biomedica. Ad esempio, i modelli animali permettono di validare alcune osservazioni scientifiche ottenute in modelli cellulari *in vitro*, come l'attività dei farmaci, valutandone adeguatamente gli effetti terapeutici e tossici prima di passare a protocolli sperimentali nell'uomo stesso. Per questo motivo, la sperimentazione in modelli animali è spesso richiesta come complemento insostituibile in dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

In campo oncologico, i modelli sperimentali murini rappresentano, per la loro facilità d'utilizzo, riproducibilità e rinnovabilità, modelli essenziali per studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come per identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e per valutare il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie.

Negli ultimi anni, dato il loro valore strategico, topi modificati geneticamente sempre più sofisticati sono stati generati per dare risposte sempre più precise alle domande dei ricercatori nell'ambito della ricerca di base e negli studi preclinici. Ceppi di topi deficienti per fattori specifici, definiti *knock-out* (KO) perchè ottenuti eliminando un gene specifico, e di topi transgenici, che esprimono un transgene, rappresentano mezzi insostituibili per lo studio delle complesse interazioni molecolari alla base dei processi patologici. Strumenti necessari per lo studio del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche sono anche i topi *knock-in*, così definiti per il gene non inattivato ma modificato con l'aggiunta o rimozione di porzioni, e i topi mutanti condizionali, in cui la rimozione del gene avviene solo in determinati tessuti nell'adulto oppure dopo somministrazione di determinate sostanze. La ricerca biomedica si avvale inoltre di modelli murini umanizzati, cioè di topi con immunodeficit grave, di valore insostituibile per la possibilità di poter riprodurre nel topo, parzialmente ma con sufficiente approssimazione, alcuni sistemi fisio-patologici umani. Ad esempio, lo studio delle interazioni cancro/ospite si avvale del prezioso utilizzo dei modelli murini umanizzati (SCID) *Severe Combined Immunodeficiency Disease*, NOD/SCIDIL2rg<sup>-/-</sup> (NSG) e MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg<sup>-/-</sup>, ovvero animali privi dei linfociti T e B e delle funzioni dell'immunità innata mediate da varie citochine. Il loro impiego permette di ottimizzare l'uso di materiali biologici derivati da paziente, quali cellule tumorali primarie, e pertanto non rinnovabili, indispensabili nella fase di validazione clinica dei risultati ottenuti dallo studio dei modelli. Essi consentono la generazione di xenograft, cioè di tumori umani capaci di crescere nel topo dopo impianto di piccoli frammenti di tumori primari criopreservati. Questi animali possono inoltre essere ulteriormente "umanizzati", in quanto in essi può essere ricostituito un sistema immunitario umano mediante trapianto di cellule staminali emopoietiche umane, diventando un importante strumento per un'analisi comparata delle interazioni tra sistema immunitario e tumore nell'uomo.

La stabulazione di ceppi di topi con immunodeficit, così come di molti ceppi di topi KO, richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli complessi poiché le alterazioni immunitarie congenite rendono questi animali particolarmente suscettibili a infezioni di varia natura. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato immunodeficit, afferente al Dipartimento EOMM, è dotato di sistemi di barriera P3 e ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l'uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli xenograft anche su larga scala. Per ottenere i livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura, il personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, è debitamente formato per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO, rappresentate per lo più da ceppi con discreto immunodeficit, e da topi transgenici. L'elevato livello formativo del personale addetto permette l'allevamento di questi topi in modo strettamente controllato per assicurare la conservazione della purezza del ceppo e delle caratteristiche genetiche e l'assenza di agenti infettivi. Va inoltre ricordato che tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali inerenti gli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Negli ultimi anni lo stabulario/laboratorio speciale EOMM è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni e esterni all'ISS, e le caratteristiche uniche di molti ceppi in esso presenti, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM:

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a DC, in modelli vaccinali per HPV (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-DC in modelli di linfomi indolenti (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del ruolo dell'IFN di tipo I (IFN-I) nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (Modello 129-NeuT/IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IFN-I nell'infezione da gamma-herpes virus MHV-68 (analogo murino dell'EBV) e nella risposta a vaccino terapeutico (Modello 129-IFNAR-I KO);
- valutazione dell'effetto di IFN-I come adiuvante nella vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina (Modello C3H-IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nel differenziamento e nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma e del *Colorectal cancer* (CRC) (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) e nella risposta protettiva al vaccino con BCG (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 e IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (Modello IRF-8/IRF-1-2KO).

Nel complesso, il lavoro svolto attesta la competenza raggiunta nella gestione di colonie di topi di qualsiasi genere e costituisce la garanzia per l'acquisizione di nuovi modelli murini per lo sviluppo di attività di ricerca di interesse dell'ISS e/o in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

## Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento e espansione delle seguenti colonie di topi in esso stabulate: a) topi KO (IFNAR1 KO; IRF-8 KO, IRF-1 KO, IRF-8-IRF-1 2KO); b) topi transgenici (OVA-OT-I *T cell receptor* – TCR), OVAOT-II *cell receptor* (TCR), HLA-A2.1, HLA-B7.2); c) topi immunocompetenti (BALB/c, 129/Sv, C57BL/6, DBA/2, CD1, C3H/HeN, C3H/J, CBA/J); c) topi speciali (rHER-2.BALB-neuT, 129-rHER-2.neuT IFNAR1 ko); d) topi con immunodeficit severo (SCID, Nude e NOD-SCID). Quest'attività ha permesso lo svolgimento dei seguenti progetti di ricerca:

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di IFN-DC in linfomi Mantellari. Sono stati avviati studi di collaborazione con *Cancer Bio-Immunotherapy Unit* Centro di Riferimento Oncologico IRCCS - *National Cancer Institute* di Aviano, per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni di linfoma Mantellare, nel modello chimerico di topi SCID ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID). Sono stati avviati esperimenti preliminari di topi SCID immunizzati con IFN-DC/Lisati di linea cellulare di Linfoma Mantellare (MINO) pretrattati con RA (9-cis-retinoic acid) +IFN-alpha o lisati della stessa linea cellulare non trattati.
- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di DC (IFN-DC versus IL-4-DC) caricate con proteina E7 ricombinante in infezione da HPV. Questo studio ha dimostrato che benchè la capacità di fagocitosi e di processamento dell'antigene sia uguale nei due tipi di DC, a tempi precoci dopo la fagocitosi dell'antigene, le IFN-DC accumulano preferenzialmente la proteina E7 negli *early endosomes* rallentando il processamento della stessa e aumentando le capacità di *antigen-presenting cell* (APC), stimolando una forte risposta T antigene-specifica caratterizzata da un numero significativamente alto di cellule produttrici IFN- $\gamma$ . D'interesse, è stata rilevata una vigorosa risposta E7-specifica di linfociti T CD8+. Sono stati quindi avviati studi per valutare l'efficacia del vaccino in oggetto nella protezione degli xenograft dall'impianto della linea di carcinoma cervicale CaSKI. Dati preliminari indicano che topi vaccinati sono in grado di ritardare la crescita tumorale, contrariamente ai topi di controllo (Modello Hu-PBL-SCID);
- analisi del *crossstalk* tra cellule tumorali e immuni nel microambiente tumorale nel modello murino di melanoma B16 trapiantato in topi IRF-8 KO. Questo studio ha dimostrato che IRF-8, considerato un *tumor suppressor gene* e allo stesso tempo un fattore chiave che regola componenti specifiche della risposta immune, svolge un ruolo cruciale nel determinare la risposta antitumorale controllando sia segnali intracellulari della cellula tumorale sia il network delle componenti innate e adattative della risposta immune verso il tumore (Modello IRF-8 KO);
- analisi del ruolo di IRF-8 e delle sottopopolazioni di DC nell'infezione da Mtb e in strategie vaccinali per la tubercolosi (TB). Questi studi hanno evidenziato un ruolo chiave di IRF-8 sia nella generazione della risposta adattativa dopo infezione con Mtb sia nell'induzione di una risposta immune protettiva dopo vaccinazione con BCG (Modello IRF-8 KO);
- analisi del ruolo di DC/IL-33/IFN-I nel modello allergenico con CupA-1. Gli studi condotti hanno dimostrato che il network DC/IL-33 svolge un ruolo primario nella risposta allergenica da CupA-1 (Modello Balb/c);
- analisi del ruolo di IRF-8 nella crescita di carcinoma del colon, in modelli murini trapiantati con linee di carcinoma CMT-93. Studio in fase preliminare;
- studi sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC (Modello IRF-8-IRF-1 2KO);

- studio sull'efficacia terapeutica degli inibitori di pompe protoniche (PPI) nella risposta antitumorale in modelli di melanoma B16 trapiantati in topi C57BL/6.

## **Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir**

Il Progetto implementa una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del KS e di CIN.

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove HAART contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS e il CIN. In tale contesto, inoltre, è importante notare che con l'avvento dell'HAART è stata registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive (Heard et al, J AIDS 2005). Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento anti-retrovirale, e è oggi ampiamente documentato che l'HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV (Monini *et al.*, Nat Rev Cancer 2004).

Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir (IND), uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS). L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con IND è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" e è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni anti-angiogeniche e anti-invasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò stata avviata una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia *debulking*, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale Maggiore di Milano. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in carcinoma della cervice uterina (CC) è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi *in vitro*, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione *proof-of-concept* di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia, che ha ricevuto un finanziamento dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica 2006 - Progetti Ordinari Oncologia.

Tali studi, utilizzando una classe di farmaci che hanno come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

### Resoconto attività 2012

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli HIV-PI nella terapia di tumori quali il CKS e il CIN.

Per quanto riguarda il CKS, lo studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina è attualmente in corso. È stato completato l'arruolamento dei 25 pazienti previsti. L'analisi preliminare degli eventi avversi verificatisi dall'inizio dello studio indica che il profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati è in linea con quello già noto per i singoli farmaci. L'analisi preliminare della risposta clinica sarà effettuata quando tutti i pazienti avranno completato la fase di trattamento.

Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale e anti-angiogenica anche in modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per donne affette da displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare, nostri recenti risultati *in vitro* indicano che gli HIV-PI rallentano la crescita di colture primarie di cellule ottenute da lesioni CIN e ne bloccano l'invasione attraverso l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP (Barillari, 2012). Tali effetti si realizzano a concentrazioni terapeutiche degli HIV-PI, in assenza di citotossicità e senza compromissione della funzione del proteosoma cellulare (Barillari, 2012). Questi dati sono stati confermati *in vivo* in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo (Giraud, 2004). I risultati ottenuti con questo modello indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN, bloccando l'espressione di MMP e fattori angiogenici e di crescita.

Allo scopo di valutare l'attività degli HIV-PI in donne affette da CIN, in parallelo agli studi preclinici, sono stati effettuati studi epidemiologici propedeutici alla definizione del disegno di uno studio clinico volti a determinare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la regressione spontanea del CIN in Lombardia e Emilia Romagna. Tali indagini hanno valutato l'incidenza di progressione o di regressione del CIN1 in 739 donne HIV-negative ad alto rischio di progressione (positive per HPV ad alto rischio oncogeno, alta espressione di p16INK4a) afferenti al distretto sanitario di Imola, con un follow-up di almeno tre anni. Questi studi

indicano che lesioni CIN1 esprimono elevati livelli di p16INK4a hanno un rischio di progressione significativamente aumentato e una percentuale di regressione significativamente più bassa, suggerendo che il p16INK4a rappresenti un marker utile per definire la popolazione target dello studio (Cortecchia, submitted).

## Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio (“transfletico”) attraverso il quale un componente antigenico unico, coniugato con un opportuno *carrier* proteico, può conferire protezione contro varie malattie sistemiche e mucosali di origine fungina o protozoaria. Il componente in questione è una semplice molecola polisaccaridica, il beta-glucano, prodotto da un’alga, la laminarina, presente in vari funghi, batteri e alcuni protozoi, e il *carrier* proteico proposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una recente pubblicazione dell’Istituto (vedi *Journal of Experimental Medicine* 202, 597, 2005), ripresa da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol.* 5, 2005; *Trends Mol Med.* 2005, Nov 22).

### Resoconto attività 2012

Il progetto è stato terminato.

#### Pubblicazioni rilevanti

- *Toward developing a universal treatment for fungal disease using radioimmunotherapy targeting common fungal antigens.* Bryan RA, Guimaraes AJ, Hopcraft S, Jiang Z, Bonilla K, Morgenstern A, Bruchertseifer F, Del Poeta M, Torosantucci A, Cassone A, Nosanchuk JD, Casadevall A, Dadachova E. *Mycopathologia.* 2012 Jun;173(5-6):463-71.
- *Plant production of anti- Beta-glucan antibodies for immunotherapy of fungal infections in humans.* Capodicasa C, Chiani P, Bromuro C, De Bernardis F, Catellani M, Palma AS, Liu Y, Feizi T, Cassone A, Benvenuto E, Torosantucci A. *Plant Biotechnol J.* 2011 Sep;9(7):776-87.
- *Hyr1 protein and Beta-glucan conjugates as anti-Candida vaccines.* Cassone A, Bromuro C, Chiani P, Torosantucci A. *J Infect Dis.* 2010 Dec 15;202(12):1930.
- *Beta-glucan-CRM197 conjugates as candidates antifungal vaccines.* Bromuro C, Romano M, Chiani P, Berti F, Tontini M, Proietti D, Mori E, Torosantucci A, Costantino P, Rappuoli R, Cassone A. *Vaccine.* 2010 Mar 19;28(14):2615-23

## Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il Progetto “Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane” (BPAC) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni

dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il Progetto BPAC dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel Programma "Mattoni dell'SSN", voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto "Mattone-Outcome", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome e è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiocirurgia (Progetto Mattone – Outcome BYPASS)

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS", iniziata ufficialmente il 1 gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiocirurgici per un totale di oltre 9.000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle cinque regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di *record linkage* tra SDO e dati clinici del progetto BYPASS - Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiocirurgie Italiane. Sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi. I risultati finali dello studio sono stati pubblicati sul Giornale Italiano di Cardiologia (vol 12, suppl.1, 2011; vol 12(6), 2011).

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell'SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1 comma 8 DL 229/99). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Severa sintomatica (Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della Stenosi Aortica Sintomatica Severa, *OBServational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic steNosis Treatment* – OBSERVANT).

## Resoconto attività 2012

Sono state completate le attività di valutazione d'indicatori di esito nell'area cardiocirurgica prevista nel programma PROGRESSI. In particolare su SDO nazionali relative agli anni 2008 e successivi, insieme ai 20 indicatori previsti dal programma, è stato calcolato l'indicatore "mortalità a 30 gg dall'intervento di BPAC isolato" per tutte le strutture Italiane e per area di residenza, aggiustando in base alle comorbidità dei pazienti ricostruite, attraverso sistemi di *record linkage* individuali, dai ricoveri precedenti all'intervento. Il sito <http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx>, inserito come pagina del sito <http://www.outcomeresearch.it/>, ha la funzione di consentire scambio di informazioni tra gli utenti e rappresenta il mezzo principale con il quale vengono diffuse informazioni, risultati e documenti scientifici sull'argomento.

Sono proseguite le attività di raccolta dati dello studio OBSERVANT.

Sono stati reclutati oltre 100 centri (Emodinamica e Cardiocirurgia) e raccolti dati per oltre 7000 interventi.

Il sito web dedicato alla raccolta online dei dati (<http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/>) è stato sistematicamente aggiornato con la pubblicazione dei nuovi documenti prodotti.

La prima analisi ad-interim sui dati OBSERVANT è stata pubblicata su una rivista scientifica internazionale (*Int J of Cardiology*).

Sono state elaborate nuove analisi su sottogruppi della popolazione OBSERVANT

Sono state avviate le prime attività previste nel progetto “*TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*” vincitore del bando per Giovani Ricercatori 2009.

Sono stati acquisiti file SDO linkati a informazioni sullo stato in vita da anagrafe tributaria per impostare attività di follow-up a lungo termine sulle coorti BPAC e OBSERVANT

È stata messa a punto e presentata per la Ricerca finalizzata una nuova proposta di progetto “The PRIORITY Study” che ha l’obiettivo di creare uno *score* di rischio per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC.

Sono state avviate le prime consultazioni con il Dipartimento di Scienze Cardiologiche e di Scienze Neurologiche dell’Università Sapienza di Roma per uno studio di fattibilità sul trattamento del Forame Ovale Pervio.

## Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della “valutazione di qualità” dell’offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della Sanità Pubblica. Il PSN 2006-2008 prospetta come obiettivo strategie operative: “La promozione del Governo clinico e la qualità nel Servizio sanitario nazionale compresa la tematica delle liste di attesa” strategico “Garantire e monitorare la qualità dell’assistenza sanitaria”. In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico “promuovere la valutazione di qualità dell’attività”. È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l’informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti *output* di una “valutazione di qualità” di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato:

- report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l’attività;
- certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale;
- valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest’ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l’implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza “scientifica” fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto *Center effect*, termine impiegato in ambito di *Meta-analysis*. In questo caso anche le istituzioni possono “monitorare”, anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l'importanza di un "ritorno" agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un portale web dedicato all'analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- la definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;
- l'implementazione del sistema informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- lo sviluppo di un ambiente *On Line Analytical Processing* (OLAP) di interfacciamento con il sistema informativo trapianti;
- lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare e eseguire analisi;
- l'implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

### **Resoconto attività 2012**

La qualità dei trapianti effettuati in Italia è migliorata notevolmente negli ultimi anni e anche per il 2010 l'*outcome* dei trapianti italiani è paragonabile o superiore ai principali Paesi europei, come evidenziato dai principali Registri internazionali. Questo traguardo è frutto di un'analisi puntuale promossa dall'ISS che nel 2002 ha avviato un progetto di valutazione della qualità dell'assistenza sanitaria con l'obiettivo di migliorare lo stato di salute, innalzare il grado di soddisfazione dei cittadini e offrire strumenti di trasparenza. Il CNT è stato il primo ad aderire al progetto dell'ISS sottoponendo l'attività di trapianto a valutazione, attraverso l'individuazione di criteri condivisi e il coinvolgimento di tutti i centri operativi e dei professionisti del settore. Per garantire la qualità dei dati trasmessi e l'attendibilità dei risultati presentati sono state avviate procedure di audit (verifica ispettiva) su ogni centro trapianto. Nel 2012, come ogni anno, ha pubblicato sul sito del Ministero della Salute la valutazione degli esiti dei trapianti eseguiti in Italia per singolo centro trapianti per gli anni 2000-2010.

L'analisi prevede, oltre ad una stima della sopravvivenza "grezza" per ciascun centro, anche un'analisi "normalizzata", ovvero che tenga conto della complessità della casistica dei pazienti trapiantati. Tramite un'analisi univariata di tutte le variabili disponibili vengono identificate quelle che possono influire sull'esito del trapianto. Queste variabili descrivono la complessità della casistica di ogni centro e vengono utilizzate nel modello multivariato di Cox per pesare il *case-mix* dei trapianti eseguiti dai vari centri. Successivamente il modello multivariato viene applicato a ciascun trapianto per calcolare il numero di eventi attesi per ciascun centro. Il confronto tra gli eventi osservati e quelli attesi permette, inoltre, di stimare un effetto centro, inteso come scostamento percentuale degli eventi osservati rispetto agli attesi stimati tramite il modello di Cox. L'effetto centro viene successivamente corretto tramite un modello bayesiano che ha la finalità di approssimare la distribuzione dei valori dei diversi centri ad una distribuzione normale. L'effetto centro viene utilizzato per correggere e rendere confrontabili le performance dei centri.