

- quasi la metà dei pazienti con genotipo 1 e 4 non ottiene una risposta virologica sostenuta (Sustained Virological Response – SVR);
- la durata della terapia è lunga (fino a 72 settimane);
- la terapia comporta una serie di eventi avversi, che portano spesso all'interruzione del trattamento in circa il 20% dei pazienti;
- la controindicazione alla terapia in un'ampia percentuale di pazienti per la presenza contemporanea di altre patologie o per la presenza di malattia epatica in stadio troppo avanzato.

Per questa ragione la ricerca farmacologica ha avviato la sperimentazione di nuovi composti ad attività antivirale diretta e specifica su HCV (*Directly Acting Antivirals*, DAA). L'associazione alla terapia standard dei DAA di prima generazione, Telaprevir e Boceprevir, due inibitori delle proteasi NS3/4A, determina un aumento significativo della SVR, che arriva fino al 70% nei pazienti infettati con il genotipo 1, che rappresenta, al momento, la popolazione più difficile da trattare.

Nel corso del 2011, Boceprevir e Telaprevir, sono stati approvati sia dall'EMA che dalla *Food Drug Agency* (FDA), le autorità responsabili per l'immissione di nuovi farmaci sul mercato rispettivamente in Europa e negli USA. Numerosi nuovi DAAs sono in via di sviluppo. Tra i farmaci che hanno come target la replicazione del virus sono compresi gli inibitori della NS5B polimerasi, che possono essere distinti in analoghi nucleosidici (NI) e non nucleosidici (NNI). Studi recenti hanno valutato l'efficacia antivirale di combinazioni tra DAA differenti senza PEG-IFN e RBV. La maggioranza delle analisi *ad interim* indicano che pazienti trattati con solo due DAA mostrano un *breakthrough* virale che può essere significativamente ridotto aggiungendo anche la sola RBV. Altro target terapeutico è rappresentato dalla ciclofillina B, contro cui sono stati sviluppati inibitori (Debio-025) che si sono dimostrati efficaci in caso di co-infezione HIV-HCV. È stata anche valutata la combinazione tra Debio-025 e PEG-IFN α 2a che si è dimostrata più efficace della monoterapia ed efficace su tutti i genotipi. Per stabilire quali siano i pazienti che maggiormente potranno beneficiare dei nuovi trattamenti saranno ovviamente necessari studi strategici per studiare gli outcome terapeutici nei differenti contesti clinici, il miglioramento della situazione clinica e della qualità della vita, gli effetti collaterali eventualmente correlati al genere; per definire la durata ottimale delle terapie e determinazione delle modalità di sospensione della terapia nei pazienti non rispondenti; per monitorare gli effetti secondari indesiderati, per aumentare la compliance, per ridurre il periodo di trattamento, e conseguentemente i costi delle terapie nel loro complesso; per valutare la personalizzazione delle terapie in popolazioni specifiche (anziani, co-infettati con HIV, immigrati o popolazioni emarginate, pazienti non rispondenti a protocolli terapeutici standardizzati, pazienti in attesa di trapianto e trapiantati ecc); per valutare il ruolo della diversità virale nella risposta alla terapia anti-HCV correlata, esiti clinici e risposta alle terapie; per sviluppare modelli farmacoeconomici e di analisi rischio-beneficio.

L'obiettivo finale e ideale dell'introduzione dei nuovi farmaci sarà probabilmente quello di ottenere regimi terapeutici *once-a-day*, che agiscano su tutti i genotipi virali, che siano sicuri e ben tollerati, che non inducano resistenze, che non abbiano bisogno di essere "guidati" dalla risposta iniziale, che rendano possibile raggiungere una risposta virologica sostenuta in tempi brevissimi e che portino alla "cura", cioè all'eradicazione completa di HCV dalla persona infettata nel 100% dei casi. Il raggiungimento di questo obiettivo sarà legato non soltanto alla qualità, sicurezza ed efficacia dei nuovi farmaci, ma anche alla nostra capacità di sviluppare opportuni percorsi di ricerca.

Obiettivi del Progetto. PITER si propone di studiare in tutti i suoi aspetti le epatiti virali. Attività iniziale della piattaforma è la creazione di una coorte longitudinale di circa 10.000

pazienti portatori del virus dell'epatite C, sulla quale potranno essere innestati studi ancillari e sotto-studi specifici. In particolare, PITER svilupperà progetti di ricerca per chiarire i seguenti aspetti delle nuove terapie: misurare gli *outcome* clinici a lungo termine nei diversi contesti biologici e clinici; monitorare gli effetti secondari e ridurre la durata del trattamento standard; valutare nuovi combinazioni di DAAs e l'efficacia di strategie innovative.

Disegno generale. Il principale obiettivo sarà far partire la grande coorte di pazienti HCV positivi arruolati in tutte le regioni italiane. Questo imponente studio longitudinale sarà in grado di raccogliere un numero straordinario di dati clinici e biologici e permetterà il successivo miglioramento dei protocolli terapeutici e migliorare l'appropriatezza delle cure per l'epatite.

Criteri di inclusione: tutti i pazienti con infezione da HCV che giungano, consecutivamente, all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti allo studio PITER, in un determinato arco temporale (definito in base al volume di pazienti/centro), che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento.

L'ISS provvederà all'organizzazione e coordinamento del progetto, che prevede, tra l'altro la raccolta telematica dei dati (via web).

Studi ancillari. I possibili studi ancillari realizzabili grazie alla messa in opera della coorte principale riguardano, tra l'altro:

- Fisiologia Clinica e Terapia: caratterizzazione del paziente HCV positivo diabetico e/o insulino-resistente; impatto della terapia antivirale nei pazienti cirrotici con HCC sottoposti a trattamento con resezione o termo ablazione; studio sulla qualità della vita.
- Ricerca Translazionale: studi di cinetica e variabilità virale e/o genetica in pazienti trattati con le attuali terapie per predizione precoce di effetto terapeutico, predizione effetti collaterali.
- Popolazioni speciali: donne in menopausa, coinfezione da HIV+; coinfezione da HBV (ev HDV/HEV); dializzati e nefropatici; pazienti in terapia immunosoppressiva farmaci biologici e chemioterapia; crioglobulinemici e forme linfoproliferative; trapiantati di fegato; in lista per trapianto di fegato; altri trapianti di organo solido e trapiantati di midollo; cirrotici con storia di scompenso o HCC (pregresso o in atto), diabete e sindrome metabolica; pediatrici; pazienti in terapia sostitutiva per dipendenza da farmaci; talassemici ed altre emoglobinopatie; intolleranti ad interferone.
- Salute Pubblica: studio dei costi (diretti e indiretti) della cura delle epatopatie croniche, aderenza alla terapia dell'epatiti croniche virali.

Rilevanza per l'SSN. Nel breve periodo, questo progetto si propone di contribuire alla migliore gestione clinico-terapeutica dei pazienti con infezione da HCV. Nel lungo termine, sarà possibile contribuire a valutare l'impatto di Sanità Pubblica dei nuovi trattamenti per l'epatite C, in termini di riduzione della morbilità e mortalità, per paragonare il rischio-beneficio e il costo-beneficio di diverse strategie. I risultati di questo studio potranno fornire elementi scientifici importanti alle istituzioni Nazionali del paese e delle regioni per prendere decisioni strategiche che riguardano l'impiego e l'appropriatezza d'uso delle nuove terapie per il trattamento dell'epatite C.

Resoconto attività 2013

Il Progetto durante l'anno 2013 ha visto la collaborazione attiva di circa 100 centri clinici epatologi ed infettivologi distribuiti su tutto il territorio nazionale. Sono stati definiti i criteri di inclusione nello studio specificamente pazienti anti-HCV positivi che giungeranno consecutivamente all'osservazione durante una arco temporale di tre mesi indipendentemente dallo stadio clinico della malattia epatica, purché al momento dell'arruolamento non siano

sottoposti a terapie antivirali anti-HCV (possono quindi essere pazienti *naive* o *experienced*, cioè possono essere trattati in precedenza, indipendentemente dal risultato ottenuto). Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS e successivamente dai comitati etici locali dei centri clinici italiani. Sono stati definiti, attraverso questionari specifici, il numero dei pazienti che dovrà arruolare ciascun centro e la corretta metodologia epidemiologica per far sì che lo studio rappresenti un numero di pazienti significativo e ben distribuito sul territorio nazionale. Sono state progettate e messe in opera le cartelle elettroniche per la raccolta dei dati clinici sia per l'arruolamento nello studio che per la raccolta dei dati durante il lungo periodo di osservazione, periodo in cui saranno valutati eventi clinici importanti come la progressione della malattia del fegato in cirrosi e complicanze ad essa correlate come lo scompenso e/o lo sviluppo di tumore del fegato.

La piattaforma informatica web impiegata per lo studio PITER è OPEN CLINICA, progettata per essere utilizzata in diversi tipi di studi clinici. I vantaggi fondamentali di questa piattaforma sono:

- Invio dati: interfaccia intuitiva per l'acquisizione di dati clinici.
- Monitoraggio e gestione dati: strumenti per la pulizia dei dati, gestione dei dati clinici e il monitoraggio del sito.
- Estrazione dati: definizione e personalizzazione di report di estrapolazione dati in vari formati.
- Amministrazione: strumenti per la supervisione complessiva del sistema, il controllo, la configurazione e reporting.
- Gestione dei dati longitudinali per le visite di pazienti complessi e ricorrenti.
- Motore di regole di gestione per la convalida avanzata dei dati e definizione azioni automatizzate all'interno del sistema.

Tale piattaforma supporta le *Good Clinical Practice* (GCP), le linee guida di regolamentazione, come 21 CFR Part 11 (già predisposto per il PITER), *web-based* con ruoli differenziati degli utenti e privilegi, password di sicurezza e autenticazione degli utenti.

Sottostudio Qualità della Vita e Aderenza al Trattamento (ADEPITER)

Nell'ambito della coorte PITER, durante l'anno 2013 è stato disegnato un sottostudio per la valutazione di aderenza, qualità della vita e soddisfazione al trattamento. Tale studio includerà tutti i pazienti della coorte PITER che iniziano una terapia per l'infezione da HCV. Nel modulo di consenso informato per lo studio PITER i pazienti potranno scegliere se acconsentire anche all'eventuale partecipazione al sottostudio ADEPITER.

Ad ogni paziente arruolato nello studio verrà proposto un questionario cartaceo per la misura di aderenza alla terapia, qualità della vita e soddisfazione al trattamento.

Il questionario è suddiviso nelle seguenti sezioni:

- Stato di salute e sintomi
- Lavoro e relazioni sociali
- Infezione da HIV
- Aderenza alle terapie
- Soddisfazione al trattamento
- Relazione con l'equipe assistenziale
- Informazioni generali

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca “Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta”, approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell’eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta (UV) solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l’evidenza di effetti sanitari: nel 2009 la radiazione UV è stata classificata dalla IARC come cancerogeno per l’uomo (gruppo 1), ma fin dal 1992 la radiazione solare è nel gruppo 1 della IARC; inoltre sono ben noti altri effetti non cancerogeni, sia a breve che a lungo termine, sulla pelle e sull’occhio esposti alla radiazione UV;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla radiazione UV solare o artificiale;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

Resoconto attività 2013

Nel corso del 2013, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto dal 2005 al 2012, le relative attività sono state necessariamente limitate.

È stato fornito il contributo dell’ISS all’aggiornamento delle indicazioni operative del Coordinamento Tecnico per la sicurezza nei luoghi di lavoro delle Regioni e delle Province autonome relative alle disposizioni contenute nel D.Lgs. 81/2008 in merito alla prevenzione e protezione dai rischi nei luoghi di lavoro dovuti alle esposizioni alle radiazioni ottiche. Tale aggiornamento si riferiva in particolare anche alle problematiche connesse alle esposizioni dei lavoratori alla radiazione solare.

È stata definita una bozza di accordo di collaborazione con ISPRA in relazione alla valutazione dei rischi connessi alle esposizioni umane alle radiazioni non ionizzanti, con l’obiettivo, in particolare, di definire i criteri per la creazione di una rete di monitoraggio a livello regionale per il rilevamento della radiazione UV solare.

Programma nazionale di ricerca e di intervento sull’AIDS

Il Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS, avviato alla fine degli anni ’80 e finanziato dal Ministero della Salute, è stato coordinato dal Centro Nazionale AIDS fino al 2009. Tale Programma ha portato l’Italia all’avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all’Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori.

L'organizzazione e la gestione di Progetti annuali hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nell'impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia dell'AIDS. Tra queste, si è sottolineato l'auspicio di una maggiore cooperazione con i Paesi in via di sviluppo e, conseguentemente, il Programma si è allineato, almeno in alcune sue parti, con i programmi della CE.

Fino al V Programma Nazionale AIDS (2003-2005) si è provveduto ad una suddivisione dei finanziamenti tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne. I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca, sia sulla presentazione di azioni concordate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza. A partire dal VI Programma Nazionale non si è operata la distinzione tra fondi intramurali e fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

La valutazione delle proposte di ricerca è stata effettuata da Comitati Scientifici ad hoc i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati, si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (Referee) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Il Programma è stato organizzato in quattro macroaree:

- Epidemiologia
- Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
- Clinica e terapia
- Infezioni opportunistiche

Resoconto attività 2013

Dal 2009, il Centro non coordina più il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull'AIDS in Italia. Il coordinamento del Programma Nazionale AIDS è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un "Call for Proposals" a livello nazionale e nel 2010 sono stati resi noti i nomi dei gruppi di ricerca che sono stati finanziati per il biennio 2011-2012. Le attività di questi progetti sono andate a conclusione nel Giugno 2013.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

La raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche (ad esempio, ospedali, ambulatori medici, cliniche universitarie) del Paese. Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA in collaborazione con le Regioni. Il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale sul Notiziario dell'ISS.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso della WHO/CDC del 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo della WHO. Quest'ultima aggiunge altre

tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

La scheda raccolta dati include informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sulle modalità di trasmissione del virus HIV, sui parametri immunologici e virologici e sulle patologie indicative di AIDS. Dal 1996 è registrata anche la data del primo test HIV positivo e il tipo di terapia antiretrovirale pre-AIDS effettuata. La sottostima del Registro AIDS è stata stimata intorno al 5%.

Lo stato vitale delle persone notificate al registro non è routinariamente aggiornato poiché non è obbligatorio.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'ECDC dove vengono commentati insieme con quelli degli altri paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

L'infezione da HIV è una patologia cronica che si manifesta con un progressivo deterioramento del sistema immunitario e con la conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche che conducono generalmente alla morte. L'introduzione delle terapie HAART ha ridotto la progressione della malattia, l'incidenza delle infezioni opportunistiche, i ricoveri e i tempi di degenza e il numero di morti modificando di conseguenza la dinamica di diffusione di questa epidemia e anche il consumo di risorse sanitarie.

In seguito ai cambiamenti avvenuti nell'epidemiologia dell'infezione da HIV, è stato istituito, nel mese di marzo 2008, il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV (DM del 31 marzo 2008, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008).

Il Centro Operativo AIDS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni ed assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

Nel 2012 tutte le regioni italiane hanno attivato un sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, ottenendo una copertura del sistema di sorveglianza del 100%.

Resoconto attività 2013

Nel 2013 sono stati raccolti ed analizzati i dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS pervenute al COA fino a dicembre 2012.

Dall'inizio dell'epidemia a dicembre 2011, in Italia sono stati notificati 64.898 casi cumulativi di AIDS con un tasso di letalità totale del 64,6%.

L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione. Infatti, nel 2011 l'incidenza di AIDS è stata 1,7 per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS e il numero di decessi per anno continuano a diminuire.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1989 la mediana era di 30 anni per i maschi e di 28 per le femmine, nel 2012 le mediane sono salite rispettivamente a 44 e 40 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia, come risulta dai tassi di incidenza che sono mediamente più bassi nelle regioni meridionali.

La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione e periodo di diagnosi evidenzia come il 53,7% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2012 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU e IDU+MSM). La distribuzione

nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) ed una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presentano un'infezione fungina, mentre aumenta la quota di pazienti che presenta un'infezione virale.

Nel 2012 poco più di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: tra 2006 e il 2012 è aumentata la proporzione delle persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività. Nel 2012 questa proporzione è stata del 67,9%.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo e è operativo presso l'ISS dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone 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 del 18/11/2010 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.

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 2013

Le attività dell'RNAOC nel 2013 sono state incentrate sull'implementazione dell'utilizzo della piattaforma web del registro informatizzato e sull'attività di diffusione delle informazioni relative alla normativa che regola le prescrizioni di farmaci a base di ormone della crescita.

È proseguito l'accreditamento dei Centri, autorizzati alla prescrizione di farmaci a base di ormone della crescita dalle proprie Regioni, alla piattaforma web, in seguito alle comunicazioni ufficiali richieste alle Regioni di appartenenza.

Hanno aderito alla piattaforma web dell'RNAOC 17 regioni, e attualmente sono state attribuite e/o aggiornate le credenziali di accesso relative a 166 Centri e a 239 UO/ Responsabili di UO (profilo "Supervisore").

Sono anche state attribuite le credenziali di accesso ai responsabili regionali o alle Commissioni per il GH di 10 Regioni, con il profilo di "Esaminatore Regionale" che consente di visualizzare le prescrizioni di trattamento con GH presso i centri afferenti alla Regione stessa e dei pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso centri specialistici di altre Regioni, in modo da consentire un'efficace attività valutativa e di controllo a livello regionale.

Attraverso la piattaforma web, sono pervenute le segnalazioni di prescrizione di terapia con rGH, relative a 5595 visite, riferite a 1651 pazienti seguiti presso 61 UO. Sono state effettuate anche elaborazioni del database intese a verificare l'inserimento delle informazioni previste dalla nota 39 dell'AIFA e, nel caso di anomalie, si è proceduto a contattare le unità prescrittrici per le verifiche necessarie.

Inoltre sono state avviate le procedure per l'integrazione del database nazionale dell'RNAOC con i database locali, presenti presso alcune Regioni come il Piemonte, la Campania e il Lazio.

Nel corso del 2013, la Commissione SGA istituita presso l'RNAOC per la valutazione delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di SGA provenienti da Regioni prive dell'apposita commissione, ha esaminato 8 richieste di trattamento con GH. In seguito all'opera di informazione e sensibilizzazione dell'RNAOC, alla fine del 2013 sono solo due le regioni che non hanno ancora istituito la commissione prevista dall'AIFA.

Il 27 novembre 2013 è stata organizzata la V edizione del convegno "Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia" nel quale è stato presentato l'aggiornamento relativo al terzo anno di attività del Registro Informatizzato, in termini di adesione e di dati disponibili, e letture di aggiornamento sul tema del trattamento con ormone della crescita. Inoltre, come ogni anno, è stata prevista una sessione dedicata alle attività delle Commissioni Regionali per il GH, in cui vengono esposte le modalità attraverso cui si attua il monitoraggio locale di questa terapia.

Nel 2013, l'RNAOC ha pubblicato un volume dei Rapporti ISTISAN-Istituto Superiore di Sanità (13/26 2013), contenente i contributi del gruppo di lavoro del RNAOC e degli operatori sanitari che hanno partecipato al Convegno tenutosi il 27/11/2012 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 responsabile dell'UO italiana all'interno 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 1500 trattati con GH, dei 3500 casi reclutati in Italia, ed 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. L'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 2013

È stato recuperato il database, in formato grezzo, dove sono raccolti, per le 7 aree (Friuli VG, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) che hanno partecipato al Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, i dati relativi al biennio 2004-2005 che includono una popolazione residente di circa 5.000.000 di uomini e donne di età 35-74 anni.

Nel database sono raccolti i dati derivanti dalle SDO, dalla Mortalità specifica, i dati della popolazione residente di età 35-74 anni, nonché i dati dei 2000 eventi coronarici e cerebrovascolari da validare per ogni UO recuperati direttamente dalle cartelle cliniche che includono tra l'altro, per gli eventi coronarici, le informazioni relative alla storia di cardiopatia

ischemica, il dolore, gli elettrocardiogrammi codificati secondo il codice Minnesota, gli enzimi e, per i casi fatali, la necropsia.

Tutti questi dati sono stati raccolti dalle UO attraverso un software creato *ad hoc* per l'appaiamento di mortalità e SDO, per la selezione degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari, per l'estrazione di un campione di eventi da validare e per l'inserimento e l'invio di tutte le informazioni necessarie alla validazione ad un server centrale attraverso un sistema dedicato.

È iniziata la decodifica dei dati raccolti nel database centrale dei registri per l'organizzazione, la pulizia e la verifica dei dati necessari alle analisi specifiche per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari.

L'esperienza dell'ISS come coordinamento del Registro italiano degli eventi coronarici e cerebrovascolari è stata riconosciuta e richiesta nell'ambito del Progetto "*EUROMED - A population-based AMI Register: assessing the feasibility for a pilot study to implement a surveillance system of acute myocardial infarction in mediterranean countries according to EUROCISS recommendations*", coordinato dall'ISS, che aveva tra i suoi obiettivi quello di impiantare un registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in paesi dell'area mediterranea quali la Croazia e l'Egitto.

Nell'ambito del progetto è stato sviluppato un software che ha consentito di ampliare le funzionalità da quello utilizzato per il Registro italiano, offrendo diverse opzioni di scelta e di stratificazione della lingua utilizzata, dei codici ICD-9 e ICD-10, del sesso, dell'età, del periodo di registrazione per quello che riguarda il merge tra mortalità e SDO; la possibilità di scegliere la numerosità e la tipologia (*random* o consecutivamente) per l'estrazione degli eventi da validare; l'utilizzo degli algoritmi di validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari (sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i 'nuovi' criteri ESC/ACC) a partire dai dati raccolti dalle cartelle cliniche ed inseriti nelle schede informatiche; la stima diretta dei Valori Predittivi Positivi (VPP) dei codici ICD o l'utilizzo di VPP già noti; ed infine la stima degli indicatori tasso di attacco e letalità e dei relativi intervalli di confidenza a partire dai VPP stimati o importati e dalla popolazione residente, secondo la stratificazione di età e sesso scelta.

Sono stati organizzati e svolti degli incontri di presentazione e di formazione per l'implementazione del registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari a Zagabria in Croazia.

Il software è stato messo a disposizione per il progetto potendolo scaricare direttamente dal sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it). Esso è stato utilizzato dalla Croazia, con il supporto e la supervisione dell'ISS, per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nell'area di Zagabria.

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, DUOX2A2), 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.

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 2013

L'attività del Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti nell'anno 2013 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;
- all'avanzamento dello studio finalizzato all'analisi delle variazioni spaziali della distribuzione del TSH alla nascita, quale indicatore di specifiche esposizioni a fattori di rischio ambientale (carenza iodica, endocrine disruptors);
- al completamento dei lavori dello Steering Committee, istituito dalla European Society for Pediatric Endocrinology e a cui ha partecipato anche l'ISS, per la stesura di un documento di consenso sullo screening e il management clinico del bambino con ipotiroidismo congenito. I lavori di questa Consensus hanno portato alla pubblicazione di linee guida per la realizzazione di un modello procedurale di riferimento per l'ottimizzazione di programmi già attivi, e per la realizzazione di nuovi programmi in quei Paesi non ancora provvisti di un programma di screening, cura e follow up per l'ipotiroidismo congenito;
- al completamento dello studio finalizzato all'analisi degli effetti della riduzione del cut-off del TSH, procedura adottata in molti centri di screening italiani e di altri Paesi; lo studio ha dimostrato come la riduzione del cut-off, migliorando la sensibilità del metodo di screening, abbia consentito di portare alla diagnosi, e quindi alla tempestiva istituzione della terapia sostitutiva, un 22% di casi di ipotiroidismo congenito permanente (prevalentemente con ghiandola in sede ma anche con disgenesia tiroidea) che prima, con cut-off più alti, venivano perduti allo screening.

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 ed 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 ed 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 ed 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.

Resoconto attività 2013

Il ceppo isolato in prevalenza, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella pneumophila*. La diagnosi sierologica, come documentato in letteratura, poche volte rivela una sieroconversione. L'antigene urinario si è rivelato in una nostra esperienza condotta con casi verificatisi in un ospedale romano un test poco sensibile.

Abbiamo evidenziato, infatti, una falsa epidemia in cui erano stati diagnosticati 18 casi comunitari di cui poi attraverso una attenta analisi dei dati microbiologici e clinici sono risultati confermati soltanto 9. Ciò è stato causato in parte dalla inesperienza degli operatori nell'effettuare il test e in parte dall'uso di un kit difettoso. La ditta produttrice dello stesso infatti, attraverso il Ministero della Salute, ha poi diffuso un'allerta in cui suggeriva di rivedere le diagnosi di casi di legionellosi effettuate con kit di antigene urinario appartenenti ad alcuni lotti.

Questa esperienza, in cui noi abbiamo verificato l'esito di 4 campioni di urine (purtroppo non ne hanno forniti altri), ha messo in evidenza come l'azione concertata di una buona sorveglianza epidemiologica locale e nazionale abbia potuto evidenziare un fenomeno ancor prima che la ditta produttrice se ne accorgesse e che potesse diffondere tale informazione globalmente.

Abbiamo inoltre effettuato 5 confronti genomici, mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphisms* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT), di casi di legionellosi in cui ci è stato inviato il ceppo umano con i ceppi ambientali della possibile fonte di infezione.

Abbiamo partecipato inoltre a un controllo di qualità per la quantificazione e l'identificazione di *Legionella* in campioni d'acqua e due 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 2 per l'analisi mediante real time PCR di campioni simulati di origine clinica.

Abbiamo inoltre terminato, per quanto riguarda la parte dei campioni simulati, lo studio comparativo dei tre metodi utilizzati per la rilevazione di legionella in campioni d'acqua (coltura qReal Time PCR e v Real time PCR) in collaborazione con 7 laboratori italiani di cui la maggior parte sono di riferimento regionale.

In un preliminare resoconto abbiamo rilevato:

- una buona omogeneità dei dati di tutti i laboratori;
- il confronto della qPCR vs la coltura ha confermato la già nota maggiore sensibilità della qPCR rispetto alla coltura;
- sebbene il trattamento al calore a 55°C ha prodotto una riduzione di CFU di *Legionella* rispetto ai campioni non trattati la vPCR, eseguita sugli stessi campioni, non è stata in grado di rilevare questa differenza.

I ceppi di origine umana ed ambientale inviati nel 2012 al *National Reference Laboratory for Legionella* olandese ad Haarlem per una tipizzazione mediante *microarray* sono stati analizzati

ma i pattern utilizzati non hanno reso possibile una predizione l'origine del ceppo. Sono in corso ulteriori analisi.

L'analisi effettuata sui ceppi isolati in 18 strutture turistico recettive di Molveno ha evidenziato che tutti i ceppi hanno lo stesso profilo AFLP e lo stesso ST. Sono in corso prove per valutare se questo ceppo tipico di questa zona sia più virulento rispetto ad altri ceppi utilizzati come controllo. Le analisi sulle altre zone ad elevata incidenza di casi (Ischia e Gargano) sono in corso.

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 2013

Nel 2013 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 234 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 234 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'UE; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- la classifica clinica delle 234 nuove segnalazioni: MCJ certa in 29 casi, MCJ probabile in 66 casi, MCJ possibile in 28 casi, casi genetici in 24 casi, altra diagnosi in 20 casi.
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 10 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- 13 dei 234 casi segnalati sono stati i pazienti di età inferiore a 50 anni: 3 casi genetici, 2 casi MCJ probabile sporadica e 8 casi con altra diagnosi clinica o in osservazione (3 casi con diagnosi alternativa di encefalite disimmune, un caso con diagnosi di malattia di parkinson ad esordio precoce); uno dei casi segnalati è stato un sospetto di variante della MCJ; 2 dei 13 casi sono stati visitati dal Neurologo del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 97 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di RMN di 27 casi segnalati;