

Competenze sviluppate

Esperienza specifica nella epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari attraverso la sorveglianza, la valutazione del rischio, lo studio dei *trend* delle malattie, dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio, la valutazione di campagne di prevenzione a livello comunitario e individuale. In questo ambito sono state sviluppate esperienze specifiche nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici longitudinali, del follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita, per la raccolta della mortalità specifica per causa e degli eventi non fatali, coronarici e cerebrovascolari, per la validazione degli eventi con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati confrontabili a livello internazionale quali la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota, la codifica dei certificati di morte, la revisione delle cartelle cliniche; esperienze specifiche sono state sviluppate nella progettazione, conduzione, formazione del personale e controlli di qualità per la *Health Examination Survey*, incluse le problematiche relative al consenso del follow-up longitudinale e alla conservazione dei campioni biologici; esperienza specifica è stata sviluppata nella raccolta, nello stoccaggio e nella conservazione di campioni di materiale biologico a bassa temperatura (-196°C, -80°C e -30°C) secondo il tipo di materiale da conservare (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine) e nella archiviazione e mappatura dei campioni nella biobanca; esperienza specifica è stata sviluppata per l'appaiamento di varie fonti di informazione, nella validazione, nella costruzione di banche dati, nei relativi controlli di qualità, nella elaborazione e analisi di dati, in particolare nello sviluppo di modelli di predizione del rischio coronarico e cerebrovascolare e di valutazione degli andamenti temporali di incidenza e prevalenza; esperienza specifica è stata sviluppata nella formazione dei medici di medicina generale, dei trasfuzionisti, dei medici del lavoro e dei farmacisti per l'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare, per la prevenzione secondaria dell'ictus e sulla epidemiologia e la prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari, sulla applicazione di modelli di valutazione dei trend della mortalità.

Il gruppo che si occupa di valutazione osservazionale di esiti di interventi sanitari ha sviluppato: esperienza specifica nella valutazione comparativa degli esiti di interventi sanitari attraverso l'uso sia di dati routinari che di dati clinici raccolti *ad hoc*; esperienze specifiche nella progettazione e conduzione di studi osservazionali multicentrici, nel follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita attraverso l'analisi dei dati amministrativi; esperienza specifica nelle procedure di record linkage interni alla stessa fonte e tra fonti di dati diversi; esperienza specifica nell'uso delle metodologie statistiche di *risk/propensity adjustment* per la stima di indicatori di esito; esperienza nella costruzione di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti; esperienza nella sperimentazione e nella valutazione di applicabilità di metodologie innovative per il calcolo di indicatori di esito; esperienza specifica nella costruzione di consensi informati per studi osservazionali prospettici e nella richiesta di approvazione da parte dei comitati etici delle strutture ospedaliere; esperienza specifica nella formazione di operatori sanitari in ambito di valutazione comparativa degli esiti; esperienza specifica nella progettazione, gestione e conduzione di studi osservazionali prospettici di valutazione degli esiti, in particolare nell'ambito di interventi o procedure cardiovascolari.

Attività in corso

- sorveglianza delle malattie cardiocerebrovascolari arteriosclerotiche attraverso i registri di popolazione distribuiti a nord, centro e sud del Paese con raccolta e validazione di dati, lettura centralizzata degli ECG, elaborazione di stime di occorrenza e letalità degli eventi nella popolazione adulta italiana;
- *screening* di popolazione (HES) per la misura dei fattori di rischio (assetto lipidico e metabolico, pressione arteriosa, misure antropometriche), degli stili di vita (attività fisica, alimentazione, alcol, consumo di sodio e potassio, abitudine al fumo, esposizione a fumo

- passivo), delle condizioni a rischio (obesità, diabete, sindrome metabolica, ipertensione arteriosa, dislipidemia, insufficienza renale) delle malattie cardiovascolari inclusi di raccolta, stoccaggio e conservazione di campioni biologici;
- studi per l'integrazione dei dati sulla auto percezione dello stato di salute e del rischio cardiovascolare autoriferiti con lo studio PASSI;
 - studi per la validazione di misure della *Health Interview Survey* condotta dall'ISTAT attraverso i dati della OEC/HES;
 - sorveglianza dell'uso e applicazione degli strumenti di valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione italiana attraverso la raccolta dei dati dell'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare con il software cuore.exe e i software della medicina generale;
 - studio di modelli di valutazione del declino della mortalità nazionale sulle malattie ischemiche del cuore e ictus identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dello stile di vita;
 - follow-up degli studi di coorte appartenenti al Progetto CUORE per la mortalità totale e specifica per causa, validazione degli eventi fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari, attraverso la raccolta delle cartelle cliniche, la applicazione dei criteri diagnostici standardizzati, inclusa la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota;
 - studio del ruolo predittivo dei classici e dei nuovi fattori di rischio nei riguardi delle malattie cardiocerebrovascolari e di altre patologie cronico degenerative;
 - studio del ruolo predittivo dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari nello sviluppo di malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità);
 - aggiornamento della carta del rischio e del software di calcolo del punteggio individuale con lo studio dell'inserimento di nuovi fattori di rischio (indice di massa corporea, frequenza cardiaca e familiarità, glicemia a digiuno, filtrato glomerulare);
 - partecipazione a studi europei sulla genetica delle malattie cardiocerebrovascolari;
 - partecipazione a metanalisi realizzate a livello europeo per valutare il ruolo di fattori di rischio emergenti per lo sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari;
 - studi predittivi di fattori di rischio cardiovascolare (obesità, fumo e alimentazione) nei confronti dei tumori;
 - studio della distribuzione dei fattori di rischio e della prevalenza delle condizioni a rischio nei diversi Paesi, stima del *global burden of metabolic risk factors of chronic diseases*;
 - realizzazione del piano di formazione dei MMG e altri operatori sanitari per la valutazione del rischio cardiovascolare e del piano di formazione dei MMG per la prevenzione secondaria dell'ictus;
 - costruzione di data base degli studi longitudinali condotti in altri reparti del CNESPS e nella Regione Molise per l'analisi dei dati relativa alla valutazione del trend temporale dello stato di salute con particolare riguardo allo svantaggio socio-economico e relativi effetti sullo stato di salute;
 - mantenimento e controllo di qualità della banca di campioni biologici;
 - Gestione del registro di patologia (OBSERVANT) per la valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine delle procedure utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa (AVR, TAVI e terapia medica); chiusura follow-up tramite contatto diretto con i centri partecipanti;
 - conduzione di studi di valutazione della gestione di pazienti dopo ricovero per evento acuto cardiovascolare;
 - definizione e implementazione di procedure di *record linkage* tra SDO e Registri di patologia per la valutazione degli esiti;
 - costruzione di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti;
 - sperimentazione di metodologie statistiche innovative per il calcolo di indicatori di esito;

- definizione e misurazione di indicatori di esito per la valutazione di nuove tecnologie introdotte nell’SSN in assenza di prove di efficacia;
- formazione di operatori dell’SSN sulla valutazione comparativa degli esiti, sull’utilizzo epidemiologico degli archivi sanitari elettronici correnti e sull’uso dei *package* statistici;
- avvio delle attività relative al progetto “TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients” vincitore del bando per Giovani Ricercatori 2009;
- analisi della letteratura esistente per avvio di uno studio di fattibilità sulla valutazione di efficacia del trattamento di chiusura endovascolare o chirurgica del FOP;
- stesura di articoli scientifici su esiti a breve termine dopo intervento di BYPASS isolato in specifiche sottopolazioni;
- acquisizione e centralizzazione delle SDO corredate di informazione sullo stato in vita proveniente da Anagrafe tributaria e procedure di linkage con registri clinici di patologia.

Principali risultati/ricadute

- Sviluppo di funzioni per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare nella popolazione italiana attraverso studi longitudinali di popolazione generale;
- carta del rischio e software di calcolo del punteggio individuale per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare globale assoluto, basata su indicatori fisiologici, biochimici e sugli stili di vita;
- stima degli anni di vita guadagnati con il mantenimento del profilo di rischio favorevole o con la riduzione di fattori di rischio attraverso il miglioramento degli stili di vita, identificati attraverso studi longitudinali di popolazione generale;
- sviluppo di funzioni per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare nella popolazione europea attraverso gli studi longitudinali di popolazione generale condotti nell’area mediterranea;
- manuale di formazione per i MMG su uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare;
- manuale di formazione dei MMG su prevenzione delle complicanze dell’ictus;
- programma *cuore.exe* per la valutazione e archiviazione dei dati sul rischio cardiocerebrovascolare da raccogliere nella pratica clinica (disponibile sul sito www.cuore.iss.it e scaricabile gratuitamente) con la possibilità di integrazione nei principali software di gestione di cartella clinica della medicina generale;
- Osservatorio del Rischio Cardiovascolare attraverso il sito <http://cuore-iss.cineca.it> per la sorveglianza del rischio cardiovascolare attraverso i MMG;
- sito www.cuore.iss.it con la disponibilità dei dati raccolti per regione, per macroarea geografica e per l’intero territorio nazionale sui fattori di rischio e sulle condizioni a rischio attraverso l’esame diretto di campioni di popolazione e di informazioni derivate dall’appaiamento di dati provenienti da fonti routinarie validate nell’ambito delle malattie cardio-cerebrovascolari, (occorrenza, incidenza, prevalenza e letalità) nella popolazione adulta;
- software per l’appaiamento di file di mortalità, dimissione ospedaliera, identificazione degli eventi correnti, per l’applicazione dei valori predittivi positivi e per il calcolo del tasso di attacco per eventi coronarici e cerebrovascolari per l’utilizzo a livello nazionale e internazionale (versione in italiano e in inglese);
- manuale delle operazioni per la conduzione di HES, realizzato in collaborazione con gli altri Paesi dell’Unione Europea (in italiano e in inglese, disponibile sul sito www.cuore.iss.it);
- materiali di divulgazione (opuscoli e video) per la prevenzione primaria attraverso gli stili di vita;

- disponibilità di campioni biologici collezionati e conservati nella banca biologica www.iss.it/biobankcnesps;
- software per la archiviazione e la localizzazione dei campioni biologici;
- pubblicazioni con peer review e partecipazioni a congressi nazionali e internazionali;
- modelli di *risk/propensity adjustment*, specifici per indicatori di esito considerati;
- nuove metodologie statistiche per l'analisi dati nell'ambito della valutazione comparativa degli esiti;
- stima di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti;
- sito <http://bpac.iss.it> dove sono riportati i risultati dello studio BPAC;
- sito <http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/> dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome – BYPASS;
- sito <http://www.outcomeresearch.it/> a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari;
- sito <http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx> per la diffusione di documenti e risultati che riguardano indicatori di esito calcolati nell'ambito del programma PROGRESSI;
- sito <http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/> dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT.

Reparto Epidemiologia delle malattie infettive

L'obiettivo del Reparto è produrre evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica per il controllo e la prevenzione delle malattie infettive sia a livello nazionale che internazionale. Le sue attività, in accordo con le indicazioni della CE, dell'ECDC e della WHO, hanno una ricaduta sull'SSN.

Il Reparto è impegnato anche su attività di formazione nazionale e internazionale nel settore dell'epidemiologia delle malattie infettive per fornire un supporto e un aggiornamento costante agli operatori del settore.

Nel Reparto vengono condotte attività che rispondono alle componenti che caratterizzano l'intero Centro: epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute.

Competenze sviluppate

- *Epidemiologia*. Conduzione di studi descrittivi e analitici sulla frequenza di alcune malattie infettive e i loro determinanti. Conduzione di indagini di campo in occasione di epidemie su richiesta delle autorità sanitarie locali o regionali competenti, del Ministero della Salute, o di organismi internazionali. Conduzione di studi epidemiologici analitici sui vaccini e le vaccinazioni (inclusi trial clinici). Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione.
- *Sorveglianza*. Costruzione e gestione di sistemi di sorveglianza sperimentali o routinari basati sia sull'intera popolazione che sulla collaborazione di reti di medici sentinella o di laboratori di microbiologia. I sistemi di raccolta dati sono basati su flussi cartacei o su sistemi di raccolta dati via Web. Partecipazione alle attività di sorveglianza speciale in caso di eventi di massa ed emergenze sanitarie.
- *Promozione della salute*. Diffusione dei risultati delle attività mediante siti web rivolti sia agli operatori sanitari che al pubblico. Collaborazione alla redazione di documenti strategici nazionali come il Piano nazionale vaccini, il Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e il Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale. Partecipazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese.

Attività e progetti nazionali

- Coordinamento di sistemi nazionali di sorveglianza per:
 - legionellosi;
 - malattie batteriche invasive da meningococco, Hib, pneumococco;
 - rosolia in gravidanza e rosolia congenita;
 - morbillo e rosolia post natale;
 - malattie trasmesse da vettori (West Nile virus, Chikungunya e Dengue nell'uomo).
- Coordinamento del sistema informativo sperimentale per la resistenza agli antibiotici (AR-ISS) e del network di laboratori di microbiologia per la rilevazione e monitoraggio della resistenza agli antibiotici (MICRONET);
- Coordinamento delle attività di monitoraggio e sorveglianza epidemiologica integrata della influenza:
 - sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali (INFLUNET);
 - sistema informativo per il monitoraggio delle coperture vaccinali nelle categorie per le quali è raccomandata;
 - sorveglianza speciale delle forme gravi e complicate, dei decessi e delle ospedalizzazioni;
 - valutazione del numero di accessi al Pronto Soccorso e relativi ricoveri settimanali per le malattie respiratorie acute attraverso una rete sentinella di Pronto Soccorsi distribuiti sul territorio nazionale.
 - integrazione con nuove modalità di sorveglianza basata su cittadini che volontariamente inviano informazioni sullo stato di salute via web (InfluWeb).
- Sperimentazione di un sistema di sorveglianza sindromica basata sugli accessi ai Pronto Soccorso.
- Coordinamento di un sistema di sorveglianza sindromica per gli immigrati avviata nei centri di prima accoglienza a seguito della crisi del 2011 dei Paesi del Mediterraneo.
- Gestione di una piattaforma web per le notifiche delle malattie infettive (SIMIWEB) utilizzata in sei regioni italiane.
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie (es. per legionellosi, epatite A).
- Sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR) che produce informazioni tempestive su rischi infettivi per la sanità pubblica con una nuova componente attiva di screening sistematico di notizie, attinte da media, e una componente passiva basata sui sistemi esistenti di sorveglianza speciale e sindromica.
- Raccolta di dati e valutazione di aspetti nazionali che possano facilitare/interferire con il nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005.
- Ricognizione periodica delle decisioni regionali in merito alle strategie vaccinali per l'HPV e monitoraggio semestrale dei dati di copertura per la vaccinazione HPV per dose, coorte di nascita e Regione.
- Indagine conoscitiva sugli aspetti comunicativi e organizzativi delle campagne regionali di vaccinazione per HPV e sui motivi di mancata vaccinazione per produrre un documento tecnico e un pacchetto formativo sulla conduzione di campagne vaccinali per HPV (Studio VALORE).
- Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.
- Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione del morbillo nella popolazione italiana e valutazione delle diverse misure di controllo adottabili.
- Valutazione della sicurezza e degli effetti a lungo termine del vaccino influenzale pandemico in una coorte di gravide vaccinate nel II e III trimestre attraverso l'utilizzo dei dati (record linkage) di alcuni flussi correnti delle regioni (Studio EVIS).

- Partecipazione ad uno studio pilota sugli eventi avversi comuni dopo vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica (Studio SVEVAYOUNG).
- Partecipazione ad un progetto multicentrico per valutare lo spettro clinico dell'HIV e aderenza, efficacia e tollerabilità della terapia HAART tra gli immigrati in Italia.
- Conduzione di uno studio sull'epidemiologia della resistenza di *Klebsiella pneumoniae* ai carbapenemi e di uno studio clinico sui fattori di rischio per mortalità da *Klebsiella pneumoniae*.
- Mantenimento di una banca biologica di sieri provenienti dalle popolazione italiana e ugandese, con relativa banca di dati anonimi.

Attività e progetti internazionali

- Invio dei dati nazionali di sorveglianza al The European Surveillance System (TESSy) e partecipazione a reti di sorveglianza europee coordinate dall'ECDC e revisione del Rapporto Annuale Epidemiologico.
- Coordinamento della Rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei 27 Paesi dell'area del Mediterraneo e dei Balcani (progetto europeo EPISOUTH plus).
- Coordinamento della rete di esperti in vaccinologia in 29 Paesi Europei per lo scambio di informazioni sui programmi vaccinali europei e conduzione di indagini (progetto europeo VENICE 2).
- Costruzione di un modello di raccolta dati di coperture vaccinali nazionali a livello Europeo (progetto europeo EVACO).
- Partecipazione ad un progetto per la promozione dell'accesso alle vaccinazioni delle popolazioni migranti in Europa, tramite la stesura di linee guida e raccomandazioni (progetto europeo PROMOVAX).
- Partecipazione ad un progetto per definire piani di lavoro e linee guida per l'introduzione di misure di contenimento e mitigazione costo-efficaci per l'influenza nella UE (progetto europeo Fluresp).
- Partecipazione ad un progetto per stimare la copertura vaccinale fra gli operatori sanitari in Europa, indagare gli ostacoli alla vaccinazione e individuare le migliori pratiche per migliorare l'adesione alle vaccinazioni in questa categoria (progetto europeo HProImmune).
- Realizzazione di uno studio sulla salute dei migranti per l'identificazione di indicatori da introdurre nella sorveglianza epidemiologica a livello europeo per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti (Progetto EURO MoMiH).
- Partecipazione al gruppo di lavoro internazionale denominato *Global Health Security Action Group on EARly warning and Response* (GHSAG-EAR) nel quadro della *Global Health Security Initiative* (GHSI) teso a rafforzare la preparazione e la risposta a minacce terroristiche (Chimiche, Biologiche e Radio-Nucleari, CBRN) attraverso lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta rapido.
- Partecipazione ad un consorzio europeo per la facilitazione dell'applicazione della nuova Decisione Europea sulle minacce transfrontaliere per la salute (consorzio CELESTE).

Attività di formazione

- Corsi Docenze in corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l'analisi dei dati per gli operatori sanitari e dell'SSN.
- Partecipazione in qualità di esperti a corsi organizzati dalle Regioni, dalle ASL, dalle Università e dall'ECDC.
- Sede di selezione e addestramento nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (*The European Programme for Intervention Epidemiology Training EPIET*).

- Sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone coinvolte in particolari programmi di addestramento, sia nazionali che internazionali.

Contributi tecnico-scientifici

Il Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive fornisce regolarmente contributi tecnico-scientifici nell'ambito della epidemiologia delle malattie infettive. In particolare:

- contributi tecnici alla stesura del Piano Nazionale di Prevenzione, Piano Nazionale Vaccini, Piano Nazionale per l'Eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, Relazione sullo Stato Sanitario del Paese, rapporti, circolari, linee guida e piani strategici a livello nazionale e risposte a interrogazioni parlamentari;
- contributi e risposte a richiesta di pareri su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive per il Ministero della Salute, le Regioni e le Autorità sanitarie locali;
- contributi tecnici alla stesura e revisione di linee guida, documenti strategici e rapporti sulle malattie infettive per il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) e per agenzie della Commissione Europea e delle Nazioni Unite;
- contributi per la preparazione e revisione di testi sulle malattie infettive per la redazione del "Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a del CNESPS Epicentro" (<http://www.epicentro.iss.it/>);
- contributi per la revisione e valutazione di articoli e progetti in ambito nazionale e internazionale.

Reparto Epidemiologia genetica

Il Reparto svolge attività di ricerca volte a migliorare la comprensione delle cause e dei meccanismi alla base delle malattie complesse a media ed elevata incidenza nella popolazione generale, stimando il ruolo che fattori genetici, ambientali e comportamentali giocano nella loro insorgenza.

I settori di ricerca in cui il Reparto è coinvolto riguardano le patologie immuno-mediate, cerebro cardiovascolari, l'invecchiamento, la salute mentale e quella riproduttiva, svolgendo quindi una azione trasversale all'interno del CNESPS.

Il Reparto gestisce il Registro Nazionale Gemelli (www.iss.it/gemelli) che conta sulla partecipazione di circa 25.000 gemelli, con dati epidemiologici e relativa banca biologica.

Il Reparto gestisce la banca biologica del Progetto Piccolipiù, sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nati, che conserva campioni di materiale biologico ottenuti da 3000 coppie di mamme-neonati.

Il Reparto è coinvolto nella gestione del Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito e degli studi correlati (tiroide e pesticidi, tiroide e gravidanza, tiroide e gemelli) e del Registro Italiano Fibrosi Cistica.

Il Reparto è inoltre impegnato nella formazione degli operatori dell'SSN e di enti di ricerca (epidemiologi, statistici, biologi molecolari, bioinformatici, matematici e statistici) nel settore dell'epidemiologia genetica e dell'etica nella ricerca scientifica.

Competenze sviluppate

Le competenze sviluppate sono:

- Progettazione e conduzione di indagini epidemiologiche (anche di campo) su popolazione generale e gemellare.
- Gestione di database relazionali per dati epidemiologici, clinici e genetici, inclusa gestione con piattaforme dedicate.
- Modellistica per la stima della componente genetica (ereditabilità) e delle sue interazioni con la componente ambientale in studi eziologici.

- Know-how per la raccolta, il processamento e il biobanking di materiale biologico in studi epidemiologici e per i relativi aspetti etico-legali.
- Analisi dei protocolli di studio dalla prospettiva etico-legale, per la messa a punto degli strumenti informativi e di consenso per i partecipanti e per i Comitati Etici.

Reparto Farmacoepidemiologia

Il Reparto di Farmacoepidemiologia è impegnato nello studio dell'uso dei farmaci nella popolazione per produrre conoscenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci e informazioni che possano essere utilizzate anche a sostegno dei processi decisionali in Sanità pubblica.

Il Reparto ha acquisito, grazie alla sua attività pluriennale, competenze specifiche relative alla definizione del rapporto beneficio-rischi dei farmaci attraverso l'attivazione di sistemi informativi, la creazione di banche dati, lo sviluppo di modelli di analisi, lo sviluppo e il coordinamento di studi descrittivi ed eziologici su temi di rilevanza nazionale e internazionale. I risultati degli studi hanno, in alcuni casi, condotto ad azioni regolatorie in merito alla modifica delle indicazioni terapeutiche e alla sospensione della commercializzazione dei farmaci. Sono state altresì sviluppate attività di supporto a diversi organismi quali: l'AIFA, il Ministero della Salute e gli Assessorati alla Sanità delle Regioni Umbria e Lazio.

A partire dal 1990 il Reparto organizza, presso l'ISS, corsi di formazione, a cui hanno partecipato finora centinaia di operatori del Servizio sanitario nazionale; dal 1992, inoltre, organizza annualmente un convegno sulla valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci, convegno divenuto, nel corso degli anni, punto di riferimento nazionale per tutti gli esperti del settore.

Accanto agli studi di farmacoepidemiologia e, a volte, a partire da studi su particolari categorie di farmaci come ad esempio il Progetto CRONOS sui farmaci per la demenza di Alzheimer, è stata sviluppata una serie di attività relative alla definizione di modelli innovativi per l'assistenza alle persone con patologie croniche.

Il personale è coinvolto come docente in corsi aziendali, master e corsi di laurea ed è responsabile di tirocini e tesi di laurea su temi rilevanti di salute pubblica.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Farmaco-utilizzazione, appropriatezza d'uso dei farmaci e farmacovigilanza
 - Uso dei farmaci nella popolazione italiana

Il Reparto ha ideato e promosso, in collaborazione con AIFA, l'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed). L'OsMed, istituito nel 1999, ha reso disponibili in maniera continuativa i dati sull'uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale, in termini di volume e tipologia. Nel 2013 è stata sviluppata un'applicazione (VideoF@r), disponibile su epicentro.iss.it/farmaci/videofar/, che consente la libera consultazione ed elaborazione dei dati di consumo dei farmaci in Italia. Nella logica della condivisione e dell'Open Data, questi dati devono, infatti, poter essere utilizzati per tutti gli approfondimenti che, attraverso un migliore inquadramento del fenomeno prescrittivo, possono promuovere iniziative di informazione e di audit per migliorare l'appropriatezza dell'uso dei farmaci. VideoFar consente la libera consultazione ed elaborazione dei dati di consumo dei farmaci in Italia, nel periodo 2000-2011. Il sistema offre la possibilità di analizzare i volumi di diverse classi di farmaci nel tempo e per contesto regionale, consentendo di avere una visione rapida delle dinamiche prescrittive nell'arco di oltre un decennio. VideoF@r offre la possibilità di analizzare:

- i dati di consumo dei farmaci relativi a una o più Regioni, espressi come DDD/1000 abitanti die per gli anni 2000-2011. I dati, in forma tabellare possono essere scaricati in un foglio Excel e sono quindi disponibili per ulteriori approfondimenti;
- gli andamenti temporali per macroarea (Nord, Centro, Sud e Isole), espressi come numeri indice;
- la distribuzione geografica attraverso un “cartogramma”. Questo consente di rappresentare, in riferimento a un anno di interesse, la distribuzione in quartili di DDD/1000 abitanti die delle Regioni per uno specifico gruppo/sottogruppo terapeutico. Il cartogramma è direttamente esportabile come immagine.

- Rapporto sulla prescrizione farmaceutica in Umbria

Nel rapporto viene fornito il quadro della prescrizione farmaceutica territoriale e dell'erogazione di farmaci da parte delle strutture dell'SSN dell'Umbria nel corso dell'anno 2011. Le analisi contenute nel rapporto consentono di inquadrare la prescrizione farmaceutica sia in ambito territoriale sia ospedaliero, ponendo particolare attenzione all'analisi della variabilità temporale e geografica. L'intento è quello di fornire agli operatori sanitari che si occupano di farmaci le informazioni relative al consumo dei farmaci nella popolazione. Il principale utilizzo del Rapporto è all'interno delle attività di promozione dell'appropriatezza prescrittiva condotte a livello regionale, di ASL e di distretto. A partire dall'analisi della variabilità, e dalle discrepanze fra caratteristiche della prescrizione osservata e livelli attesi in base alla frequenza delle patologie, dovrebbero essere individuate le aree di potenziale miglioramento per avviare interventi di formazione e informazione.

Il Rapporto è suddiviso in tre sezioni principali. La prima è dedicata alla presentazione della qualità e completezza dei dati di prescrizione, delle metodologie utilizzate nelle analisi, e a illustrare i principali provvedimenti regolatori adottati a livello regionale. La seconda sezione approfondisce le principali caratteristiche della prescrizione in Umbria, in termini di spesa, quantità prescritte e caratteristiche degli utilizzatori, sia a livello aggregato, che per categoria terapeutica e per principio attivo. Viene anche descritta l'erogazione dei farmaci in distribuzione diretta, per conto e in ospedale. Inoltre è approfondito il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica e di quella anziana. Nella terza sezione sono presentati gli approfondimenti per le 15 principali categorie terapeutiche.

- La prescrizione farmaceutica nella popolazione immigrata

Oltre che attraverso indagini ad hoc, molte informazioni sullo stato di salute della popolazione immigrata possono derivare da analisi condotte utilizzando i sistemi informativi sanitari correnti, come ad esempio le schede di dimissione ospedaliera, i certificati di assistenza al parto e i sistemi di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche SSN. Finora, tuttavia, si sa relativamente poco dei modelli d'uso dei farmaci nella popolazione immigrata, in termini di accesso a cure efficaci, di variabilità fra le diverse aree geografiche dell'Italia e fra popolazioni immigrate identificate sulla base del Paese di provenienza.

Attraverso la collaborazione di diverse società scientifiche (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, Società Italiana di Medicina delle Migrazioni, Cineca, Consorzio Mario Negri Sud e ISS) è stato pubblicato nel 2013 il primo rapporto nazionale sull'uso dei farmaci nella popolazione immigrata (Andretta *et al.* Farmaci e immigrati. Rapporto sulla prescrizione farmaceutica in un paese multietnico. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2013). Il volume è stato presentato in ISS il 4 marzo 2013.

I principali risultati del rapporto indicano che l'SSN garantisce un buon accesso all'uso dei farmaci: i cittadini immigrati regolarmente residenti in Italia hanno livelli di prescrizioni simili a quelli della popolazione italiana. In particolare, sono molto limitate le differenze d'uso fra bambini nati in Italia da genitori immigrati o da italiani. La spesa farmaceutica a carico dell'SSN è molto contenuta (circa 70 euro pro capite), anche per la giovane età dei cittadini immigrati: questi ultimi rappresentavano nel 2011 il 7,5% dei residenti in Italia ma consumavano solo il 2,6% della spesa (330 milioni su circa 13 miliardi di spesa farmaceutica territoriale lorda dell'SSN nel 2011). Si osservano tuttavia differenze nell'uso di farmaci fra le diverse popolazioni straniere, come pure fra le diverse aree geografiche italiane. La variabilità osservata può rappresentare bisogni non adeguatamente coperti oppure essere il tracciante di una diversa prevalenza di patologia fra popolazioni. La conoscenza sull'uso dei farmaci negli immigrati residenti nella regione Umbria può fornire le basi per interventi mirati a livello regionale e di ASL. Continuare lo studio dell'uso dei farmaci nella popolazione immigrata consentirà di valutare l'evoluzione nel tempo e di verificare l'esito di interventi attuati in questa popolazione.

- Sostituzione tra farmaci equivalenti nella terapia antidiabetica

La possibilità, prevista dalla legge, che consente al farmacista di sostituire un medicinale equivalente con un altro, è una pratica introdotta al fine di agevolare l'utilizzo dei medicinali generici. Una conseguenza è che il paziente in trattamento cronico riceve generici di ditte produttrici diverse nel corso della terapia, con il rischio, soprattutto nella popolazione anziana che assume giornalmente numerosi farmaci, di una riduzione dell'aderenza alla terapia e della possibilità di errori nella somministrazione.

Allo scopo di valutare quanto incida il fenomeno del cambiamento di marchio nella terapia antidiabetica, e di verificare se la sostituzione tra differenti prodotti contenenti lo stesso principio attivo possa modificare l'aderenza, è stato condotto uno studio descrittivo nella popolazione con più di 65 anni residente nella Regione Umbria.

Sono stati identificati 15.964 pazienti (14,4% della popolazione anziana) trattati con farmaci antidiabetici, il 58% dei quali ha ricevuto almeno un farmaco generico. Un paziente su quattro ha avuto una sola sostituzione, il 15,7% più di una e il 61% non ha mai sostituito il farmaco. La probabilità di ricevere più sostituzioni è correlata al numero di prescrizioni raggiungendo il 26% tra coloro che hanno ricevuto in un anno più di 11 prescrizioni.

- Uso di tiotropio nelle formulazioni Handihaler e Respimat

Le evidenze disponibili negli ultimi anni hanno fatto nascere dei dubbi sul profilo di sicurezza del tiotropio nella formulazione Respimat (rispetto alla formulazione Handihaler) indicato nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). È quindi necessario approfondire le caratteristiche sia dei pazienti che iniziano la terapia con una delle due formulazioni, sia di coloro che sono in trattamento con tiotropio Handihaler e che poi cambiano formulazione. In particolare, non esistono dati sui determinanti dello "switch", ovvero quali fattori prognostici possono determinare una maggiore probabilità di passare da Handihaler a Respimat. Infine, non esistono dati italiani sulla prevalenza d'uso delle due formulazioni di tiotropio. Per rispondere ai quesiti aperti è stato condotto uno studio di farmacoutilizzazione nella regione Umbria nel periodo 1.1.2011-31.12.2012, con l'obiettivo di descrivere l'uso di tiotropio nelle due formulazioni nei soggetti adulti e anziani e identificare le caratteristiche demografiche, la gravità della patologia respiratoria e le comorbidità della popolazione in trattamento. Nel periodo in studio

sono stati identificati 4.390 soggetti che iniziano il trattamento con una delle due formulazioni di tiotropio; di questi, la maggior parte (79,5%) inizia la terapia con la formulazione Handihaler. Gli utilizzatori incidenti per una delle due formulazioni di tiotropio presentano caratteristiche demografiche e anamnestiche molto simili. L'età media è elevata ed è paragonabile tra i due gruppi: 74 anni negli utilizzatori incidenti di Handihaler e 73 anni in quelli di Respimat. Anche la distribuzione per fascia d'età è abbastanza simile, ma con un maggior numero di utilizzatori di Handihaler nella fascia d'età ≥ 75 anni rispetto al Respimat (52,5% Handihaler vs 47,4% Respimat). La distribuzione per sesso evidenzia che il tiotropio è maggiormente utilizzato da soggetti maschi (56,6% Handihaler vs 57,0% Respimat). Inoltre, nello studio emerge una differenza tra la popolazione trattata nella pratica clinica e quella inclusa negli studi registrativi. I risultati di questo lavoro possono contribuire a spiegare le differenze osservate in termini di esito fra gli studi clinici rispetto a quelli osservazionali.

- Uso dei farmaci e allattamento

Allo stato attuale, esiste un bisogno emergente di informazioni affidabili, accessibili e individualizzate sull'uso dei farmaci durante il periodo dell'allattamento. La preparazione tecnico-scientifica dei professionisti sanitari su questo tema è carente, come dimostrano i dati provenienti dai Centri di Informazione sul Farmaco. L'inappropriatezza d'uso dei farmaci e di gestione dell'allattamento porta alla sospensione o interruzione ingiustificata dell'allattamento, a un trattamento farmacologico inadeguato, sub ottimale o alla rinuncia del trattamento da parte delle madri, che spesso preferiscono ricorrere all'automedicazione con prodotti ritenuti "naturali", percepiti come meno dannosi per il bambino. È stato realizzato uno studio di conoscenza, atteggiamento e pratica (CAP) sull'uso dei farmaci in allattamento, farmacovigilanza e fitosorveglianza, delle madri di bambini 0-6 mesi in 2 ospedali e un centro vaccinale (progetto dottorale in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata). Nell'ambito della formazione sull'uso dei farmaci, gestione dell'allattamento e farmacovigilanza (FARFALLA), in collaborazione con l'Ordine dei Farmacisti di Roma sono stati realizzati una serie di incontri di formazione destinati ai farmacisti della provincia di Roma. È stata inoltre progettata e realizzata, nell'ambito del programma Guadagnare Salute, una Formazione a Distanza ECM sull'allattamento al seno, incluso l'uso dei farmaci, farmacovigilanza e fitosorveglianza. Tale formazione, tuttora in corso, ha coinvolto oltre 6000 professionisti sanitari e gruppi di sostegno nelle comunità in tutto il Paese.

- Studio descrittivo multicentrico sui contenuti informativi dei cartellini di dimissione neonatali

È stato avviato uno studio multicentrico sui contenuti informativi dei cartellini di dimissione neonatali, in particolare sulle prescrizioni di farmaci, integratori, sostituti del latte materno e sulle informazioni rilasciate ai neogenitori (progetto dottorale in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata).

- Sorveglianza post-marketing dei vaccini

È stata condotta un'analisi delle segnalazioni spontanee a vaccini che ha portato alla stesura e pubblicazione, in collaborazione con l'AIFA, di due rapporti relativi agli anni 2011 e 2012. Le analisi hanno riguardato 3.478 (anno 2011) e 2.638 (anno 2012) segnalazioni a vaccini registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

- La farmacovigilanza nella Regione Lazio

Sono proseguite tutte le attività, iniziate nel 2009, di supporto alla rete regionale di farmacovigilanza in collaborazione con la Commissione Regionale per la Farmacovigilanza. In particolare nel 2013 sono state condotte le seguenti attività:

- appoggio alla Comunità di Pratica per il sistema di farmacovigilanza della Regione Lazio con attività di management delle aree online, incontri di formazione in presenza, supporto alle azioni formative locali, studio di conoscenza, atteggiamento e pratica su diversi target di professionisti;
 - studio di conoscenza, atteggiamento e pratica (CAP) sulla farmacovigilanza destinato a MMG e altri operatori non medici (infermieri, ostetriche) (circa 1000 somministrazioni);
 - studio sui determinanti della sotto segnalazione di reazioni avverse da parte degli infermieri (progetto dottorale in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata);
 - studio di conoscenza, atteggiamento e pratica (CAP) sull'uso dei farmaci in allattamento, farmacovigilanza e fitosorveglianza, delle madri di bambini 0-6 mesi (2 ospedali, ASL RMA) (progetto dottorale in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata);
 - supporto al progetto multi regionale sulla segnalazione di ADR da parte dei cittadini;
 - supporto alla progettazione e realizzazione del Servizio di Informazione e Documentazione sul Farmaco (SIDF) della Regione Lazio;
 - progettazione e realizzazione dello spazio web per la gestione dei processi di imputabilità della Regione Lazio (Regionale e Interregionale) del gruppo Gruppo di Lavoro per l'Analisi dei Segnali e la Sicurezza dei farmaci (GLASS).
- Studi epidemiologici
- Studio caso-controllo e self-controlled-case-series sulla associazione tra la vaccinazione antinfluenzale stagionale e l'insorgenza della sindrome di Guillain-Barré.
Ad oggi, la principale preoccupazione sui vaccini antinfluenzali e in particolare quelli contenenti il ceppo H1N1, riguarda l'insorgenza di eventi avversi di natura neurologica come, ad esempio, la sindrome di Guillain Barré (GBS). La GBS è caratterizzata da una poliradicoloneuropatia acuta infiammatoria e demielinizzante, talvolta preceduta da un'infezione di natura influenzale (influenza like illness [ILI]). Diversi studi hanno, infatti, mostrato un aumento del rischio successivo (entro 42 giorni) alla vaccinazione anti-influenzale che varia da 7 (campagna vaccinale del 1976) fino a circa 1,5 (campagna vaccinale del 1992-1994). Lo studio è stato condotto per due campagne vaccinali (2010-2011 e 2011-2012) in sette Regioni Italiane. Nei due anni sono stati complessivamente identificati 614 casi incidenti di GBS segnalati da 121 centri clinici neurologici. Per tutti questi casi sono state raccolte le informazioni di natura clinica e, tramite intervista, le informazioni relative a esposizioni precedenti l'insorgenza dei sintomi di GBS che possono essere considerate fattori di rischio per la sindrome (inclusa la vaccinazione). L'analisi dei dati relativi al periodo 1° ottobre 2010 – 30 settembre 2011, integrati con le informazioni derivanti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) nelle Regioni partecipanti, hanno consentito di stimare l'incidenza annuale di GBS che è risultata essere pari a 1,84 per 100.000 (IC95%: 1,65-2,03). L'incidenza massima si ha nella fascia di età 65-79 anni (3,33 per 100.000) ed ha un chiaro andamento stagionale con un picco nel mese di febbraio (0,31 per 100,000). È stata condotta l'analisi della possibile associazione tra GBS e vaccinazione influenzale considerando come periodo di riferimento nei due anni di studio il periodo 1° ottobre – 15 maggio di ciascuna delle due campagne vaccinali. L'analisi è stata condotta con due tipologie di studio: caso-controllo matched e *Self Controlled Case Series* (SCCS). I risultati mostrano una associazione tra vaccinazione antinfluenzale e insorgenza di GBS. Questa associazione si conferma

sia per la campagna vaccinale 2010-2011 (analisi caso-controllo: OR=3,8; SCCS: RR=2,1) sia per la campagna 2011-2012 (SCCS: RR=1,8), sia infine analizzando cumulativamente i casi identificati nei due anni di studio (SCCS: RR=2,0). Il rischio relativo mostra inoltre un andamento crescente restringendo le finestre temporali di rischio da 42 giorni a 28 giorni e a 14 giorni rafforzando l'ipotesi di una relazione causale tra vaccinazione antinfluenzale e insorgenza della GBS. Sulla base di questi risultati il rischio attribuibile può essere stimato in circa 3 casi per 1 milione di vaccinati.

- Studio Apache. Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica: promozione dell'appropriatezza d'uso.

È uno studio prospettico multicentrico, con una valutazione effettuata pre- post attuazione di un programma di intervento per promuovere l'adesione alle raccomandazioni sulla profilassi antibiotica perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Partecipano allo studio 3 Ospedali pediatrici che effettuano un elevato volume annuale di interventi chirurgici, situati nel nord (Ospedale dei Bambini di Brescia), centro (IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma) e sud Italia (Ospedale Santobono, Napoli). La gestione e analisi dei dati è svolta dal Reparto di Farmacoepidemiologia dell'ISS.

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'impatto di un programma multidisciplinare e multiprofessionale per l'implementazione delle raccomandazioni delle linee guida per la profilassi perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica, per quanto riguarda indicatori di processo (qualità della somministrazione degli antibiotici) e indicatori di esito (incidenza delle infezioni del sito chirurgico). L'indicatore primario dello studio è la proporzione di pazienti che riceve la profilassi, in accordo con le raccomandazioni. Gli indicatori secondari sono: i) la proporzione di pazienti che riceve la profilassi in accordo con le raccomandazioni e ha un'infezione del sito chirurgico; ii) la proporzione di pazienti che non riceve la profilassi in accordo con le raccomandazioni e ha un'infezione del sito chirurgico.

La frequenza e modalità d'uso della profilassi perioperatoria e l'eventuale insorgenza di infezioni della ferita chirurgica vengono rilevati per i pazienti che hanno effettuato interventi chirurgici in elezione. Lo studio prevede:

- o la rilevazione, prima dell'attuazione del programma, della frequenza e modalità di utilizzo della profilassi antibiotica e delle conoscenze, atteggiamenti e pratiche dei professionisti (indagine CAP);
- o la rilevazione dei determinanti percepiti dell'appropriatezza e in appropriatezza prescrittiva, dal punto di vista degli operatori (mediante focus group secondo la metodologia della ricerca-azione);
- o la formazione sulle raccomandazioni delle LINEE GUIDA SIGN;
- o audit locali sull'implementazione delle raccomandazioni;
- o formazione sul campo sui temi identificati come prioritari durante gli audit.

Al termine del periodo necessario per l'attuazione del programma, verrà condotta una rilevazione post della frequenza e modalità di utilizzo della profilassi antibiotica e una seconda rilevazione CAP.

Durante il 2013 sono state condotte le seguenti attività:

- o Conclusione della rilevazione pre-intervento dei dati sulla profilassi antibiotica perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica (iniziata nel novembre 2012 e terminata nel marzo 2013). Sono state incluse nello studio in totale 901 procedure, 177 agli Spedali Civili (Brescia), 425 in OPBG (Roma) e 299 all'Ospedale Santobono (Napoli).

- Mixed-methods study (studio qualitativo con focus group + survey CAP) per misurare le conoscenze e gli atteggiamenti dei professionisti prima dell'avvio dell'intervento di promozione delle raccomandazioni. L'indagine CAP è stata svolta mediante un questionario autosomministrato che è stato inviato per mail a tutti i professionisti che avevano preso parte alle procedure incluse nella prima rilevazione dei dati.
- Controllo di qualità e l'analisi dei dati della rilevazione pre-intervento e dell'indagine CAP.
- Stesura delle raccomandazioni per la profilassi perioperatoria da parte di gruppi multidisciplinari e multiprofessionali individuati nei tre ospedali partecipanti. Ogni ospedale ha quindi elaborato dei protocolli interni basati su evidenze o verificato i protocolli già esistenti.
- Progettazione dell'intervento, che include un piano di comunicazione, di formazione e di valutazione.
- Elaborazione dei materiali a supporto dell'intervento di promozione delle raccomandazioni, che includeva sia i risultati della rilevazione pre-intervento che le indicazioni per il ricorso alla profilassi.
- Realizzazione dell'intervento, che ha previsto la conduzione di incontri a tre livelli successivi: 1) un incontro iniziale con le figure chiave di ogni ospedale (es. Responsabili medici e infermieristici di Dipartimento e UU.OO. selezionate, Infettivologi dei Comitati Controllo Infezioni); 2) incontri in ognuno degli ospedali, con i Responsabili medici e infermieristici di tutte le UU.OO. coinvolte; 3) incontri in ogni U.O. con il personale medico e infermieristico.

- Studio di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio. Studio ProChange

Il tromboembolismo venoso rappresenta una complicazione potenzialmente grave in chirurgia ortopedica maggiore. La terapia profilattica anticoagulante dopo artroplastica totale dell'anca o del ginocchio ha lo scopo di ridurre gli eventi tromboembolici e, conseguentemente, il loro impatto rilevante sulla mortalità, morbilità e sui costi associati. Recentemente sono stati autorizzati nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) i quali hanno mostrato un profilo beneficio-rischio simile al trattamento standard con enoxaparina. A differenza degli anticoagulanti standard, i nuovi anticoagulanti orali non richiedono un monitoraggio settimanale; inoltre, la somministrazione per via orale aumenta la compliance al trattamento rendendo questi farmaci un'opzione aggiuntiva potenzialmente rilevante. Tuttavia, sono limitate le informazioni sul profilo beneficio-rischio della profilassi nei pazienti a diversa complessità, osservati nella pratica clinica corrente, e i cui fattori di rischio rappresentano un criterio di esclusione nelle sperimentazioni cliniche. Inoltre non è noto come si modifica il rischio di eventi clinici tromboembolici ed emorragici in relazione ai principali fattori prognostici individuali. Gli obiettivi primari dello studio sono quelli di:

- confrontare l'incidenza degli eventi clinici tromboembolici ed emorragici nei pazienti in profilassi con anticoagulanti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio, rispetto alla popolazione di pazienti inclusa nelle sperimentazioni cliniche;
- paragonare il profilo beneficio-rischio degli anticoagulanti nuovi e tradizionali.

Gli obiettivi secondari consistono nello stimare l'associazione tra i principali fattori prognostici e gli eventi clinici di interesse e nel costituire una coorte di pazienti atta a valutare la sopravvivenza delle protesi a breve termine.

Lo Studio ProChange è uno studio di coorte multicentrico al quale partecipano 6 strutture pubbliche o private accreditate, operanti nella regione Lazio: Complesso

ospedaliero San Giovanni-Addolorata, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Casa di Cura San Feliciano, Ospedale Fatebenefratelli San Pietro, Ospedale San Camillo, Ospedale Sant'Andrea. Verranno inclusi nella valutazione tutti i pazienti consecutivi con età ≥ 18 anni che eseguono interventi di chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio, sia in elezione che in urgenza, in un periodo della durata di due anni. La mancata acquisizione preliminare del consenso informato del paziente, rappresenterà l'unico criterio di esclusione dallo studio. In ogni Centro clinico, la raccolta delle informazioni sarà svolta da personale appositamente addestrato mediante la somministrazione di un questionario, articolato in tre differenti parti, al paziente, o a un familiare, durante il ricovero.

Il programma di intervento sarà basato sulle seguenti azioni: a) identificazione dei pazienti che hanno effettuato un intervento di chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio, attraverso consultazione del registro operatorio; b) richiesta ai pazienti del consenso informato; c) realizzazione delle interviste e compilazione della prima parte della scheda di rilevazione inerente le informazioni socio-demografiche, l'anamnesi patologica e farmacologica e i fattori di rischio relativi al periodo precedente il ricovero; c) compilazione della seconda parte della scheda di rilevazione con le informazioni, desunte dalla cartella clinica, sulla profilassi con anticoagulanti, sulle caratteristiche dell'intervento, sui fattori prognostici associati all'intervento e sugli esiti in studio; d) compilazione della terza parte della scheda di rilevazione con le informazioni sulla compliance al trattamento, sugli esiti, e su eventuali altre complicanze raccolte al follow-up a 30 e 90 giorni dall'intervento.

Gli esiti in studio sono rappresentati dagli eventi tromboembolici ed emorragici, clinicamente rilevanti, che si verificano nei 90 giorni successivi l'intervento di protesi. Gli esiti al follow-up saranno raccolti attraverso intervista telefonica o nel corso della visita medica di controllo (nei centri in cui prevista).

In accordo con gli obiettivi dello studio, la popolazione verrà distinta in base al tipo di anticoagulanti ricevuti e ai fattori prognostici indicati. Saranno quindi stimate le incidenze, ottenute rapportando il numero di eventi insorti nel periodo di studio alla popolazione (incidenza cumulativa) o al tempo persona (densità di incidenza) di pazienti sottoposti a interventi di protesi, sia nel complesso che per ciascuno dei fattori prognostici di interesse. Saranno condotte delle analisi multivariate (tramite modello logistico e analisi di Cox) per confrontare le incidenze tra i diversi gruppi di pazienti e per stimare i rischi relativi controllando per i seguenti gruppi di confondenti: caratteristiche socio-demografiche, fattori anamnestici, indicazione all'intervento, e fattori associati all'intervento.

Durante il 2013 sono state condotte le seguenti attività:

- o Organizzazione dello studio
 - o Richiesta parere CE
 - o Stesura delle schede di rilevazione dei dati e delle Procedure Operative Standard per la raccolta dati
 - o Messa a punto della piattaforma web per l'inserimento dati, accessibile tramite codici identificati e password
- Studio sulla sicurezza del vaccino pandemico anti-influenzale 2009 nelle donne in gravidanza

I vaccini pandemici per la prevenzione dell'influenza A-H1N1 sono stati approvati dalle agenzie regolatorie sulla base di procedure accelerate di valutazione. Sebbene stabilite in anticipo proprio per fare fronte rapidamente a una eventuale epidemia, queste procedure sono state oggetto di discussione in particolare relativamente al

profilo beneficio-rischio del vaccino in alcuni sottogruppi di popolazione, quali le donne in gravidanza, i bambini e i pazienti immunocompromessi. In Italia vi è stata una limitata adesione della popolazione alla campagna vaccinale mirata a prevenire la pandemia nella stagione invernale 2009-2010. In Lombardia sono state vaccinate circa 7.000 donne nel corso del secondo o terzo trimestre di gravidanza: si tratta della più ampia popolazione mai inclusa a livello italiano in uno studio sugli esiti della vaccinazione in gravidanza.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare i rischi materni, fetali e neonatali associati con la somministrazione in gravidanza del vaccino pandemico adiuvato con MF-59. È stato condotto uno studio di coorte storica relativo a gravidanze singole nella popolazione della regione Lombardia nel periodo 1 ottobre 2009 – 30 settembre 2010. Sono state incluse tutte le donne residenti identificate attraverso i Certificati di Assistenza al Parto (CeDAP). Lo stato vaccinale, gli esiti relativi alla gravidanza e alla nascita e le informazioni precedenti l'inizio della gravidanza sono state recuperate incrociando le banche dati regionali delle prescrizioni farmaceutiche, ambulatoriali, della vaccinazione pandemica, delle dimissioni ospedaliere e dei CeDAP.

Sono incluse nello studio 86.171 donne che hanno partorito nel periodo, delle quali 6.246 sono state vaccinate (57,9% nel terzo trimestre e 40,9% nel secondo). Non sono state osservate differenze in termini di parti naturali e di accessi alla terapia intensiva, mentre si è osservato nelle donne vaccinate un limitato aumento della prevalenza di diabete gestazionale (OR 1,3 IC 95% 1,2-1,6) e eclampsia (OR 1,2 IC 95% 1,0-1,4). Gli esiti fetali e neonatali sono risultati simili nelle vaccinate e non vaccinate. Un limitato incremento di malformazioni congenite, sebbene non statisticamente significativo, è stato osservato nelle coorte vaccinata (OR 1,1 IC 95% 0,99-1,3).

Lo studio non ha evidenziato importanti incrementi di rischio nelle donne che hanno ricevuto in gravidanza il vaccino pandemico adiuvato con MF-59. Tuttavia metanalisi degli studi pubblicati a livello internazionale potrebbero consentire di chiarire le stime su esiti più rari quali specifiche malformazioni congenite.

– Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi

- Sicurezza dei farmaci in pediatria

Il Reparto coordina dal 1999 uno studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. Lo studio è stato condotto fino al 2009 in quattro ospedali o dipartimenti pediatrici e dal 2011 è stato esteso a 11 ospedali/dipartimenti pediatrici. Nel corso degli anni sono stati condotti vari approfondimenti che hanno permesso di mettere in evidenza e/o confermare segnali di reazioni avverse ad alcuni farmaci.

Utilizzando i dati raccolti nella sorveglianza nel corso del 2013 sono stati condotti tre specifici approfondimenti: la valutazione dell'efficacia e della sicurezza del vaccino antinfluenzale stagionale; la stima del rischio di sindrome di Stevens-Johnson a seguito della somministrazione di farmaci o vaccini e quella di complicazioni gastroduodenali in associazione all'uso di farmaci.

o Valutazione dell'efficacia e della sicurezza del vaccino antinfluenzale stagionale

Lo studio sull'efficacia del vaccino antinfluenzale è relativo ai bambini di età compresa tra 6 mesi compiuti e 18 anni che sono ricoverati tramite Pronto Soccorso per una infezione delle vie respiratorie compatibile con una sindrome influenzale (ILI: influenza like illness), indipendentemente dalla precedente esposizione a farmaci e/o vaccini. In considerazione della bassa prevalenza della vaccinazione nella popolazione pediatrica italiana sono stati analizzati congiuntamente i dati relativi alle stagioni influenzali 2011-2012 e 2012-2013. I bambini con diagnosi di ILI sono stati sottoposti ad accertamento di laboratorio finalizzato a distinguere gli