

dispositivi medici, che non necessiterà di un recepimento nella legislazione nazionale, come avvenuto finora per le direttive comunitarie rilevanti. Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini di prestigio e di visibilità dell'ISS. Il progetto prevede, sulla base degli aggiornamenti comunitari in corso, fasi di studio conseguenti l'emanazione di nuovi dispositivi legislativi e la modellazione preliminare delle attività che dovrebbero dar luogo a laboratori dedicati a famiglie tipologiche di dispositivi medici, cui segue un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*Key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

Trasferibilità

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico amministrativi definiti per questa attività, e di continuare la collaborazione già in essere con enti quali AIFA ed EMEA così come richiesto dalla direttiva comunitaria in materia di dispositivi medici con farmaco ancillare (si ricorda a tale proposito la collaborazione con AIFA nel corso di un recente iter di certificazione per un prodotto considerato innovativo a livello internazionale); tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti. Si è così progettato e redatto un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri dipartimenti, e sia del contributo di privati accreditati, al fine di garantire l'aggiornamento della documentazione di accreditamento del Dipartimento TES, con modularità. Si è definita una procedura per l'immissione dei certificati CE emessi dall'ON ISS – sezione Dipartimento TES nell'apposito database gestito dal Ministero della Salute. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (es. rete intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti, così come l'Archivio dell'ISS possa dar corso a procedure immediate relativamente all'archiviazione della documentazione e della corrispondenza in uscita ed entrata, specie a fronte di quanto richiesto dalle correnti disposizioni legislative in materia di invio elettronico dei certificati all'interno del costituendo database europeo.

Resoconto attività 2013

Le attività svolte nel 2013 sono state le seguenti:

- supporto per la redazione di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione dell'ON ISS – sezione del Dipartimento TES, comprensivo delle procedure degli allegati al momento non supportati dalla sezione, con esperti interni ed esterni;
- integrazione dell'attività di certificazione con quelle di ricerca, vigilanza e sorveglianza correntemente eseguita per il Ministero della Salute.
- Stabilizzazione di due nuove linee di prodotto (neurostimolazione e acceleratori lineari per l'oncologia). Per quest'ultima linea, la commissione ha supportato il percorso di certificazione del centro CNAO di Pavia, un importante centro, unico in Italia e con pochi esempi simili a livello internazionale, come dispositivo appartenente alla classe IIB;

- Stabilizzazione dei laboratori di prova tematici che si occupano di dispositivi medici.

Attività programmata 2014

- Definizione della nuova struttura organizzativa dell'attività richiesta dal nuovo regolamento europeo 920/2013 relativo alla designazione e alla sorveglianza degli organismi notificati a norma della Direttiva del Consiglio 90/385/CEE sui dispositivi medici impiantabili attivi e della Direttiva 93/42/CEE del Consiglio sui dispositivi medici
- Preparazione dei supporti documentali e modulistica conseguenti le innovazioni nel sistema di Qualità.
- Rinnovo dell'organigramma emesso da parte del direttore di Dipartimento.
- Partecipazione alla continua ricognizione comunitaria riguardante le *Test House* in Europa, in grado di offrire una opinione con prove sul mercato comune.
- Continuazione della collaborazione già in essere con enti quali AIFA ed EMEA così come richiesto dalla direttiva comunitaria in materia di dispositivi medici con farmaco ancillare (si ricorda a tale proposito la collaborazione con AIFA nel corso di un recente iter di certificazione per un prodotto considerato innovativo a livello internazionale).
- Rinnovo della pagina Web e revisione informazioni necessarie alla comunicazione del rischio nell'ambito delle direttive comunitarie sui dispositivi medici.
- Aggiornamento tariffario per le nuove linee di prodotto.

Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)

La Piattaforma Italiana per lo Studio della Terapia delle Epatiti virali (denominata PITER), vede la collaborazione tra i maggiori centri clinici epatologici e infettivologici distribuiti su tutto il territorio nazionale, che verranno direttamente coordinati dall'ISS, dall' AISF (Associazione Italiana Studio del Fegato) e dalla SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), attraverso un Comitato Scientifico. Questo progetto vuole studiare in particolare gli *outcome* a lungo termine dell'introduzione dei numerosi farmaci *direct acting* contro l'epatite C, che promettono di cambiare in modo sostanziale il decorso di questa infezione. La prevalenza di epatite C in Italia è elevatissima ed elevati sono anche i costi relativi alla morbilità a lungo termine di questa infezione. Inoltre, attraverso la creazione di una coorte prospettica di almeno 10.000 pazienti, si vogliono valutare nel lungo tempo e su numeri importanti, non solo gli aspetti di efficacia e tollerabilità delle terapie future, ma anche analizzare aspetti legati alla qualità della vita dei pazienti. A partire dalla coorte, potranno essere disegnati e realizzati studi strategici, di ricerca traslazionale e farmacoeconomica. L'ISS potrà, attraverso questo progetto, e come già avvenuto per l'HIV/AIDS, porsi come grande istituzione in grado di mettere insieme le grandi competenze che esistono nel Paese, coordinare la ricerca nazionale sulle epatiti e farla ulteriormente crescere a livello europeo e internazionale.

Premessa. Una percentuale importante della popolazione italiana (comunque non inferiore al 2% e stimata intorno a 1,5 milioni di persone) è cronicamente infettata dal Virus dell'Epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV), percentuale che aumenta nella popolazione anziana e nel Centro-Sud del Paese. La cronicità è caratterizzata da una progressiva esacerbazione delle patologie correlate quali cirrosi ed epatocarcinoma che insorgono specie nel lungo periodo e causano elevati tassi di morbilità e mortalità. Al momento non esistono vaccini profilattici e la terapia standard utilizzata, basata su una combinazione Interferon Peghilato (Peg-IFN) e Ribavirina

(RBV), cura solo una percentuale dei soggetti cronicamente infetti. Inoltre la terapia standard presenta frequenti e rilevanti effetti indesiderati.

Nonostante i progressi compiuti nel trattamento dell'epatite C, esistono ancora oggi importanti aspetti clinici irrisolti:

- 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 farmaco-economici 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 nuove 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 e 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

La Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle epatiti Virali (PITER) 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 un arco temporale di 3 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 utilizzato 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

Attività programmata 2014

- *Investigator meeting* e addestramento centri clinici nell'utilizzo della piattaforma informatica per la raccolta dei dati durante varie fasi dello studio PITER. Saranno preparati

- i manuali delle procedure previste dal protocollo dello studio e il manuale d'uso della piattaforma informatica.
- Addestramento personale dedicato all'attività di *monitor* che seguirà l'andamento telematico dello studio.
 - Addestramento personale segreteria tecnico-scientifica che seguirà varie attività dello studio attraverso la piattaforma informatica.
 - Per i Centri che hanno già ottenuto l'approvazione dello studio dal Comitato Etico locale, il periodo dell'apertura del primo arruolamento è previsto a partire dal 2 aprile 2014. Per i centri che non hanno ancora ottenuto il parere del Comitato Etico la riapertura degli arruolamenti è prevista per il 2 ottobre 2014. Sono previste anche altre brevi aperture durante gli anni successivi del progetto.
 - La parte scientifica del progetto durante l'anno 2014 riguarderà aspetti legati all'introduzione di nuovi farmaci antivirali dotati di elevata potenza, elevata barriera genetica ed elevata tollerabilità che porterà un cambiamento epocale nella storia dell'infezione da HCV. Pertanto sarà possibile studiare l'impatto di questi nuovi farmaci anti-virali e soprattutto delle loro combinazioni in diversi contesti biologici e clinici. Lo scenario descritto, oltre ad avere un elevatissimo impatto clinico, avrà anche un significativo impatto nel ridurre drasticamente i costi relativi alla gestione delle complicanze della cirrosi epatica HCV-relata e a quelli del trapianto epatico.
 - Studi ancillari con protocolli specifici includeranno pazienti con coinfezione con altri virus come HBV e HIV in terapia con anti-virali, in pazienti con malattie ematologiche come quelli talassemici, in pazienti con la cirrosi in pazienti in lista di trapianto, in pazienti cirrotici scompensati e non trattabili con terapie *IFN-based*. La raccolta di informazioni cliniche e virologiche permetterà di valutare l'outcome di diversi protocolli terapeutici nella gestione di queste categorie di pazienti con infezione cronica da HCV e pertanto forniranno informazioni di estrema importanza clinica terapeutica e socio economica in queste popolazioni speciali ad alto rischio di progressione sia della malattia del fegato sia di altre patologie correlate.

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 DL.vo 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.

Attività programmata 2014

Nel corso del 2014 è auspicabile che vengano fornite le risorse affinché il progetto possa sopravvivere e nel contempo si possano introdurre, nei prodotti di informazione sanitaria già realizzati, i necessari aggiornamenti che tengano conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti. Si auspica in particolare che sia possibile la messa in linea di un aggiornamento del sito tematico "Buon Senso al Sole", attualmente non disponibile in quanto non rispondente alle più recenti regole previste per i siti tematici da ospitare presso il portale dell'ISS.

Si prevede l'avvio di collaborazioni scientifiche con altri enti di ricerca, quale l'ISPRA, sia per la caratterizzazione del rischio, compresa la valutazione delle esposizioni, sia in relazione alla prevenzione dei rischi per la salute connessi alle esposizioni alla radiazione ultravioletta (UV), con particolare riferimento all'utilizzazione di lampade abbronzanti e alle esposizioni non occupazionali alla radiazione 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.

Attività programmata 2014

Le attività del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si sono concluse definitivamente nel 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 (es. 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 e 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 e 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) e 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%.

Attività programmata 2014

- Studio della mortalità per AIDS
Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. Per questo motivo, in collaborazione con l'ISTAT e con l'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano è stato attivato un progetto che permette di recuperare i decessi per AIDS presenti nelle schede di mortalità ma non segnalate al Registro Nazionale AIDS. Nel 2014 proseguirà la verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) allo scopo di studiare le cause di mortalità in soggetti sieropositivi. I dati delle persone con AIDS diagnosticate sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di record linkage, con quelli registrati nel database della mortalità generale dell'ISTAT. Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi. Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, le donne, gli adolescenti, gli eterosessuali, gli omosessuali e gli stranieri.
- *Characteristics of persons with HIV and AIDS in Italy: a cross-sectional study*
L'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci ha provocato un aumento del tempo di incubazione della malattia e del tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS. Nel tempo è andato, pertanto, sempre di più aumentando il numero delle persone che vivono con questa infezione. Tuttavia, spesso vengono citati numeri approssimativi sul numero di persone HIV positive seguite o trattate presso i centri di malattie infettive italiani. È necessario pertanto avere un dato solido sul numero dei pazienti HIV in cura, da fornire alle autorità sanitarie ai fini di una pianificazione delle spese e delle risorse umane necessarie per far fronte alle esigenze sanitarie dei pazienti e dei vostri centri clinici. Lo studio mira a stimare il numero delle persone viventi infette con l'HIV (sia persone HIV positive che persone affette da AIDS) e a descrivere il loro profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico, terapeutico. Sono state contattate 173 strutture che hanno in cura le persone HIV positive o in AIDS e che somministrano terapia antiretrovirale. Allo studio ha partecipato il 98,3% delle strutture censite. Nel 2012 in Italia il numero delle persone viventi con l'HIV è risultato essere 94.146, con una prevalenza dello 0,16%.
- Studio sulla prevalenza HIV nei donatori di sangue
Infine, in collaborazione con il Centro nazionale Sangue è stato organizzato uno studio per analizzare la percezione del rischio HIV e l'efficacia dello screening pre-donazione nei donatori di sangue. I risultati dello studio permetteranno di valutare l'efficacia dei criteri attualmente in uso per la selezione dei donatori, pianificare la modifica della scheda raccolta dati pre-donazione nonché eventuali interventi di formazione per i medici operanti presso i centri trasfusionali.

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 online 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.

L'RNAOC 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'accredimento 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 espone le modalità attraverso cui si attua il monitoraggio locale di questa terapia.

Nel 2013, l'RNAOC ha pubblicato il Rapporto ISTISAN 13/26, contenente i contributi del gruppo di lavoro dell'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.

Attività programmata 2014

Nel 2014 si prevede l'aggiornamento dell'attribuzione delle credenziali di accesso alla scheda web dell'RNAOC ai centri prescrittori e alle regioni che aderiscono al registro web. Per le Regioni che possiedono già sistemi di segnalazione indipendenti verranno attuate le procedure di connessione con i database locali. È anche previsto il completamento dell'applicativo web per le applicazioni statistiche del data base, a disposizione degli utenti del registro web.

Nel corso del 2014 si otterrà, quindi, la copertura di tutto il territorio nazionale e saranno effettuate le elaborazioni relative alla farmacovigilanza nazionale, da includere nel rapporto annuale all'AIFA.

Si prevede, inoltre, il proseguimento delle attività di valutazione, da parte della Commissione SGA istituita presso l'RNAOC, delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di Small for Gestational Age provenienti dalle Regioni in cui non sia ancora stata istituita l'apposita commissione regionale, come previsto dall'attuale normativa dell'AIFA.

È anche prevista l'organizzazione della VI edizione del convegno annuale, che riunisce esperti nazionali e internazionali, centri clinici e referenti regionali. I contributi al convegno saranno inseriti nel volume annuale dei Rapporti ISTISAN.

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-Venezia Giulia, 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 e inseriti nelle schede informatiche; la stima diretta dei Valori Predittivi Positivi (VPP) dei codici ICD o l'utilizzo di VPP già noti; e 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.

Attività programmata 2014

È previsto il completamento delle attività di decodifica, organizzazione, pulizia e verifica dei dati relativi al biennio 2004-2005 estratti dal database del Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari.

È previsto un ulteriore sviluppo del software del Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari per l'implementazione degli algoritmi di validazione degli eventi coronarici e

cerebrovascolari sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i 'nuovi' criteri ESC/ACC.

È previsto lo svolgimento delle analisi per la stima dei VPP dei codici ICD, dei Tassi di Attacco e della Letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nelle 7 aree (Friuli-Venezia Giulia, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) che hanno partecipato al Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari per il biennio 2004-2005. Nonché la stima di indicatori a livello nazionale.

Per la elaborazione delle stime dei VPP, Tassi di Attacco e Letalità del Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, a partire dai dati decodificati ed estratti dal database, sarà utilizzata la nuova versione del software del Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari sviluppata e validata nell'ambito del progetto EUROMED.

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione e elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) identificati su tutto il territorio nazionale mediante screening neonatale. Il Registro è attivo dal 1987 e ad oggi contiene informazioni su oltre 5000 nati affetti da forme permanenti di IC. Esso si avvale della collaborazione dei 25 Centri di screening e follow-up attivi su tutto il territorio nazionale. Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

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

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

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

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOX2),