

Rapporti ISTISAN 16/17

ASP di Catanzaro, Ospedale Annunziata (Cosenza) e l'Ospedale Giovanni Paolo II, Malattie Infettive (Lamezia Terme).

Resoconto attività 2015

Nel 2015 sono state svolte le seguenti attività relative ai progetti sopra descritti:

- “Il monitoraggio epidemiologico/molecolare dei sottotipi e delle forme circolanti di HIV quale intervento di prevenzione”. Durante il 2015 sono stati raccolti campioni da 58 migranti e 59 italiani appartenenti a popolazioni sensibili. Sono state trovate solo varianti di sottotipo B in individui italiani e il 74% di varianti di sottotipi non B in individui stranieri. Sono state rilevate DRMs dirette verso farmaci antiretrovirali della classe degli NNRTI in individui in terapia, mentre non sono state rilevate varianti con DRMs negli individui *naïve* per la terapia.
- “Studi virologici e immunologici delle dinamiche dell’infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia”. Sono stati raccolti campioni biologici da 261 individui migranti presso l’Ospedale “Spedali Civili” di Brescia ed è stata eseguita la caratterizzazione molecolare delle varianti isolate da questi campioni. Il progetto ha inoltre contribuito alla caratterizzazione delle forme di HIV circolanti in campioni biologici di 70 individui detenuti in differenti istituti di detenzione sul territorio nazionale, raccolti nell’ambito di progetti precedenti. Negli individui migranti le forme di HIV erano rappresentate per l’86% da varianti di sottotipo non-B, mentre nei detenuti, in grande maggioranza italiani, le varianti di sottotipo B erano largamente prevalenti.
- “Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione”. Nel 2015 il progetto si è concluso con la raccolta dei campioni e la caratterizzazione molecolare delle varianti isolate. Anche con il contributo di altri progetti, sono stati raccolti campioni biologici da 434 migranti afferenti a centri clinici sparsi sul territorio italiano. Gli individui provenivano da numerose aree geografiche del pianeta. In particolare, il 50,9% era nativo dell’Africa Occidentale, il 15,9% del Sudamerica, l’11,5% del Nord Africa, il 9,0% dell’Europa Centrale e orientale e il 9,0% dell’Asia. In percentuali minori erano rappresentati individui provenienti dall’Africa Orientale e Centrale. I risultati hanno messo in evidenza che l’80% delle varianti di HIV caratterizzate apparteneva a sottotipi non B con una prevalenza elevata (42,9%) di CRF, anche molto complesse (forme cpx). La forma di HIV con maggiore prevalenza era la CRF02_AG (29,5%) seguita dai sottotipi B (20%), G(15,2%) e da altri numerosi sottotipi e CRF. Sono state rilevate DRMs verso tre classi di farmaci antiretrovirali (NRTI, NNRTI e PI) nel 18,1% dei pazienti, tra cui 2 pazienti *naïve* per la terapia antiretrovirale. Questi dati indicano la necessità un continuo e costante monitoraggio delle varianti di HIV circolanti nel nostro Paese, sia in popolazioni sensibili (quali, migranti, detenuti, tossicodipendenti, ecc.) sia nella popolazione generale.

Attività programmata 2016

Il progetto “Il monitoraggio epidemiologico/molecolare dei sottotipi e delle forme circolanti di HIV quale intervento di prevenzione” sarà ancora attivo nel 2016. Nell’ambito di questo progetto si prevede di continuare la caratterizzazione molecolare delle varianti di HIV nelle popolazioni sensibili e anche nella popolazione generale paragonando i dati ottenuti tra le diverse popolazioni. In particolare, si cercherà di raccogliere campioni di individui con diagnosi

Rapporti ISTISAN 16/17

recente di infezione da HIV. Verranno valutate la prevalenza di ceppi non-B e quella di varianti con DRMs e la prevalenza di infezioni da virus delle epatiti (HBV e HCV), che si stima essere particolarmente elevata in alcune popolazioni quali la popolazione carceraria. Questi dati, ancora scarsamente disponibili per il nostro Paese, forniranno una base per permettere approcci di Sanità Pubblica in grado di prevenire la diffusione di nuove varianti di HIV e di infezioni da virus delle epatiti non solo nelle popolazioni “sensibili”, ma anche nella popolazione generale italiana.

Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica (*National Department of Health*, NDOH) mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. È implementato dall'ISS, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il *Department of Health* del Sudafrica in associazione con il *South African AIDS Vaccine Initiative* (SAAVI) del *Medical Research Council* sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti:

- Componente 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati.
- Componente 2. Trasferimento tecnologico ad una azienda sudafricana a partecipazione pubblica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini in ottemperanza alla normativa GMP.
- Componente 3. Sperimentazione del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS: conduzione del trial vaccinale di Fase II denominato ISS T-003.

Componente 1. L'intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevede il supporto delle *Health Facilities* e delle Comunità locali nelle seguenti Province: i) Gauteng, Distretto Sanitario “Tswane 1”; ii) Eastern Cape, Distretto Sanitario “OR Thambo”; iii) Mpumalanga, Distretto Sanitario “Ehlanzeni”; Distretto Sanitario “Gert Sibande”; Distretto Sanitario “Nkangala”; iv) Kwazulu Natal (KZN), Distretto Sanitario “Umzinyathi”.

L'intervento è stato attuato mediante l'implementazione di 3 direttrici:

- Fornitura di equipaggiamento volto a:
 - rafforzare l'assistenza medica quotidiana attraverso fornitura di piccole attrezzature cliniche;
 - favorire il raggiungimento degli Standard Nazionali (*National Core Standards*);
 - potenziare l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche e dei registri ART;
 - potenziare l'informatizzazione dei dati, tramite la fornitura di computer, hard-driver e software.
- Mobilizzazione di risorse umane: personale medico e paramedico.
Il Programma ha provveduto al reclutamento e alla dislocazione presso le cliniche pubbliche di personale specializzato locale in supporto al Sistema Sanitario Distrettuale, e in particolare quattro medici e due assistenti sociali nei distretti sanitari delle Province di Mpumalanga e dell'*Eastern Cape* (il personale è stato organizzato in “team mobili” per il supporto alle *Health Facility* più disagiate); dieci *Data Capturers* nel distretto OR

Rapporti ISTISAN 16/17

Thambo (Eastern Cape) con l'obiettivo di potenziare la raccolta dei dati nel quadro del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale (DHIS).

- Addestramento e Formazione Professionale mediante l'organizzazione di corsi volti a:
 - qualificare il personale infermieristico per la somministrazione della terapia anti-retrovirale (corsi NIMART – *Nurse Initiated Management of ART*);
 - aggiornare e formare personale medico e infermieristico nei seguenti settori: management dell'infezione da HIV; management della terapia antiretrovirale e dell'aderenza alla terapia; controllo della Tuberculosis e delle malattie sessualmente trasmesse; qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

La Componente 1 del Programma prevede inoltre la creazione di una piattaforma clinica e laboratoristica per la conduzione di ricerca clinica nel settore pubblico. In questo contesto, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, Università di Limpopo Medunsa Campus) nella provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU; Università di Walter Sisulu) nella regione di Mthatha (Provincia dell'Eastern Cape). Le Unità di Ricerca Clinica sono state fornite di laboratori attrezzati e farmacia e il personale formato secondo *Good Clinical Practice* (GCP) e *Good Clinical Laboratory Practice* (GCLP).

La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione con le cliniche pubbliche, i laboratori diagnostici pubblici, e i laboratori centralizzati (ISS, IFO, S. Orsola) in Italia. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arruolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVRU.

Le attività in questo settore hanno visto il coinvolgimento delle comunità locali, con la creazione di *Community Advisory Boards* presso le due Unità di Ricerca Clinica.

Componente 2. L'intervento, volto a generare e sedimentare nel Paese capacità per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano, prevede la fornitura di risorse, formazione e trasferimento tecnologico in supporto allo sviluppo della struttura GMP presso "BIOVAC", a Città del Capo (Provincia del Western Cape). L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP e il completo trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat, il cui processo produttivo è stato riprodotto con successo presso BIOVAC. Si è ora in attesa della certificazione GMP da parte delle autorità regolatorie locali (*Medicines Control Council*, MCC).

Componente 3. L'intervento prevede la conduzione del *trial* vaccinale terapeutico ISS T-003 presso l'Unità di Ricerca MeCRU, l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati conseguiti. A questo scopo, sono state espletate tutte le attività preparatorie (formazione, attività regolatorie - ivi incluse la sottomissione dei protocolli ai comitati etici e ad MCC – potenziamento delle strutture, finalizzazione delle *standard operational procedures* (SOP), simulazione di tutte le attività, importazione, stoccaggio e distribuzione del vaccino a MeCRU, ottenimento dell'autorizzazione ad inviare campioni biologici per le analisi di seconda linea in Italia presso ISS. Il *trial* vaccinale ha avuto inizio nel marzo 2013. La *Contract Research Organization* locale "Triclinium" è stata contrattata per il monitoraggio delle procedure di esecuzione, nonché per il supporto allo sponsor nella conduzione del *trial*.

Resoconto attività 2015

Nel corso del 2015, nel quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento volto al raggiungimento degli standard di qualità nazionali per quanto concerne le sale di attesa e le farmacie delle cliniche pubbliche nelle aree di progetto e al rafforzamento del sistema

Rapporti ISTISAN 16/17

informativo sanitario distrettuale, è stato completato nei Distretti e Sub-distretti delle Province del Gauteng e Mpumalanga. Nella Provincia del Gauteng è stato completato l'intervento volto al completamento dei registri elettronici pre-ART in sei cliniche nell'area di reclutamento di MeCRU. Nella Provincia dell'*Eastern Cape* sono state completate le forniture di apparecchiature elettroniche per la raccolta e analisi dei dati (computer e stampanti multifunzionali), mentre è previsto un ulteriore sforzo per quanto concerne l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche. Nell'ambito della Componente 2, si è tutt'ora in attesa della certificazione della struttura produttiva GMP di vaccini BIOVAC da parte del *Medicines Control Council* (MCC).

Infine, nell'ambito della Componente 3 del programma, nel gennaio 2015 è iniziato lo studio di follow-up del *trial* vaccinale (ISS T-003 EF-UP) volto alla valutazione della durata delle risposte immuni al vaccino e allo studio degli effetti sui serbatoi di latenza virale.

Attività programmata 2016

Nel corso del 2016, nel quadro della Componente 1 del Programma, verrà completato nella Provincia dell'*Eastern Cape* l'intervento volto al rafforzamento dell'archiviazione e della gestione delle cartelle cliniche. Nella Provincia del Gauteng, verranno completate le attività volte a dar accesso all'Unità di Ricerca Clinica MeCRU ai registri elettronici ART e pre-ART delle cliniche pubbliche nell'Area di reclutamento. L'accesso è volto al potenziamento dei data base a disposizione della Unità di Ricerca Clinica, nel rispetto delle procedure della *privacy*, per studi di caratterizzazione dell'area di reclutamento e il disegno degli studi clinici.

Nel quadro della Componente 3 del programma verrà completato a MeCRU lo studio di follow-up del *trial* vaccinale (ISS T-003 EF-UP).

Programmi di prevenzione dell'infezione da HIV

Rientrano all'interno di questo Progetto Speciale, i seguenti progetti specifici dedicati a programmi mirati di prevenzione e alla sorveglianza dei comportamenti a rischio di infezione da HIV:

- MEET. *Meeting the health literacy needs of immigrant populations*. Il Centro Nazionale per la Ricerca sull'AIDS ha partecipato al progetto MEET finanziato con il supporto della Commissione Europea nell'ambito del *Lifelong Learning Programme Grundtvig 2013* (Project number 540139-LLP-1-2013-1-IT-GRUNDTVIG-GMP) relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS. Il progetto è stato realizzato dal Centro in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate in partenariato con: *Oxfam Italia* (Coordinatore) and *Verein Multikulturell* due ONG specializzati nella migrazione, integrazione e intercultura; *RITA (UK) - Research Innovation and Transformation*; *Polibienestar Public Research Institute* dell'Università di Valencia; *CARDET*, una organizzazione indipendente di ricerca e sviluppo, sita a Cipro. Il progetto è stato finalizzato a migliorare le competenze di coloro i quali si occupano della formazione degli adulti in campo sanitario aventi come utenti i migranti. L'intento era quello di evitare barriere per i migranti nell'accesso all'assistenza sanitaria, attraverso il rafforzamento del riconoscimento della diversità e l'acquisizione di competenze relative alla migrazione da parte degli operatori sanitari. Il progetto si

Rapporti ISTISAN 16/17

- proponeva di aggiornare e trasferire il modello di Educatore di Salute di Comunità “ESC” creato nel Regno Unito.
- “Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell’infezione da HIV in gruppi vulnerabili”. Il Centro Nazionale per la Ricerca sull’AIDS è partner di un progetto coordinato dall’Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento MIPI e finanziato dal Ministero della Salute, mirato a sperimentare la fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell’infezione da HIV in gruppi vulnerabili al fine di ottenere risultati atti a definire una base conoscitiva utile per attivare un Sistema innovativo di Sorveglianza di seconda generazione. Lo studio si basava sulla somministrazione di questionari a studenti (15-18 anni), giovani (19-24 anni) e persone straniere (24-49 anni).
 - “Integrazione sociosanitaria cittadini Paesi Terzi (SA.FE.)” Il CNAIDS ha collaborato al Progetto “Integrazione sociosanitaria cittadini Paesi Terzi” (SA.FE.) presentato dall’Organizzazione Internazionale per le Migrazioni (OIM) per il Progetto Codice 106741 del Ministero della Salute per l’azione di Interventi di promozione della cultura della prevenzione. Le finalità del progetto riguardano attività di formazione mirate alle associazioni di migranti e ad operatori socio-sanitari.

Resoconto attività 2015

Nel 2015 sono state svolte le seguenti attività:

- MEET. *Meeting the health literacy needs of immigrant populations*. Il Centro Nazionale per la Ricerca sull’AIDS ha curato le linee guida per la conduzione della *need analysis*, dell’analisi del contesto e della normativa esistente in materia di accesso ai servizi per l’applicazione del modello di intervento. Il Centro ha inoltre collaborato alla stesura delle linee guida per l’applicazione del modello di intervento, del manuale di formazione dell’ESC, alla implementazione della struttura del corso di formazione Grundtvig e della piattaforma *e-learning* per formatori e tirocinanti con particolare riguardo alla prevenzione dell’infezione da HIV e AIDS. Il progetto si è concluso con una conferenza finale curata dal CNAIDS per la presentazione degli *output*, dei risultati e di un documento di *policy* sanitaria finalizzato all’esame della metodologia utilizzata per sviluppare il curriculum e l’adozione della figura dell’Educatore di Salute di Comunità nei servizi sanitari che accolgono la popolazione migrante. Un resoconto della Conferenza finale è stato pubblicato sul *Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità*.
- Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell’infezione da HIV in gruppi vulnerabili. Il CNAIDS è stato partner del progetto coordinato dall’Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento MIPI e finanziato dal Ministero della Salute. Il CNAIDS ha collaborato alla prima fase del progetto, pertanto, ha concluso le proprie attività nell’ambito del progetto nell’anno 2014.
- Integrazione sociosanitaria cittadini Paesi Terzi (SA.FE.). Nel corso del 2015, nella fase di formazione delle comunità migranti, target di progetto, il Centro Nazionale AIDS ha fornito il proprio supporto attraverso il trasferimento e l’adattamento della metodologia didattica e sperimentale finalizzata alla formazione dell’ESC, già utilizzata per la prevenzione dell’infezione da HIV/AIDS. La partecipazione ai lavori ha riguardato le azioni correlate alla realizzazione di un percorso formativo per le associazioni dei migranti e operatori sanitari e alla fase di sviluppo e di elaborazione del messaggio informativo e, infine, alla fase di concertazione territoriale. Il CNAIDS ha indicato le azioni e gli strumenti necessari allo sviluppo di un modello di intervento mirato alla

Rapporti ISTISAN 16/17

promozione della salute, gli obiettivi da prefissare, gli indicatori di monitoraggio e la valutazione dell'esito dell'intervento, nonché le indicazioni fornite dell'ECDC per sviluppare le aree di azioni per la ricerca e gli interventi mirati in Sanità Pubblica in materia di HIV e AIDS, Tubercolosi e malattie prevenibili da vaccinazione.

Attività programmata 2016

I progetti si sono tutti conclusi nel 2015, tuttavia, in considerazione della progressiva attività formativa, il CNAIDS prevede di sviluppare procedure operative standard per la formazione degli operatori sanitari, secondo le raccomandazioni dell'ECDC su aree di ricerca e di intervento in materia di salute pubblica per l'HIV/AIDS con particolare riguardo agli operatori sanitari che lavorano a stretto contatto con le comunità di migranti. In termini di sviluppo delle competenze culturali da parte degli operatori socio-sanitari, si prevede di fornire strategie di informazione e la metodologia utili a raggiungere i gruppi vulnerabili anche attraverso l'implementazione della conoscenza del Modello dell'Educatore di Salute di Comunità (ESC).

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 ed 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 è in vigore la Nota 39 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* del 5/7/2014 n. 154, come Determina dell'AIFA del 19 giugno 2014, con cui sono state aggiornate 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, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Viene anche ribadito il concetto della registrazione delle prescrizioni 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.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di sorveglianza farmacologica e di monitoraggio clinico-epidemiologico del trattamento con ormone della crescita, che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale.

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

Rapporti ISTISAN 16/17

rappresenta una patologia “rara” e l’importanza 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 2015

Relativamente all’aggiornamento dell’applicativo web, i contenuti sono costantemente aggiornati in relazione alla normativa e alle esigenze degli utenti. Di rilievo l’aggiornamento della scheda “Terapia” sulla base delle disposizioni AIFA sui farmaci autorizzati in fascia A.

Per gli accreditamenti, al 2015 hanno aderito 17 regioni con 162 centri/239 UO e risultano 336 accreditamenti, di cui 232 supervisor, 91 utenti e 13 esaminatori regionali.

Riguardo l’integrazione dei database regionali il Piemonte, il Veneto, il Lazio, la Campania e la Lombardia hanno database regionali per le prescrizioni di terapia con rGH, con diverse tipologie di raccolta. È stato elaborato e proposto un file di “scambio” in cui sono riportati i campi obbligatori dell’applicativo web, su cui sono state elaborate le tabelle di transcodifica, e, con tale procedura, Piemonte, Veneto, Campania e Lazio hanno comunicato i propri dati.

Sono state effettuate elaborazioni nazionali: l’estrazione del database è effettuata a cadenza semestrale e sui dati si effettuano controlli di congruità e le successive analisi. La verifica dei dati ha identificato assenze o incongruenze nelle schede “Residenza”, “Diagnosi” e “Terapia”, che hanno comportato la richiesta di integrazione/correzione da parte del centro clinico.

Nel 2015 è stato attivo un corso FAD dal titolo “Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l’ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita”, accreditato ECM, che ha avuto l’obiettivo di agevolare la compilazione della scheda di segnalazione.

Il sito web dell’RNAOC ([www. http://www.iss.it/rnoc](http://www.iss.it/rnoc)) viene costantemente aggiornato con le informazioni utili nella tematica del trattamento con rGH.

L’RNAOC invia una newsletter quadrimestrale a tutti gli utenti accreditati al registro, pubblicata anche sul sito web, che aggiorna sulle attività dell’RNAOC, la normativa, le novità scientifiche e gli appuntamenti nell’area tematica. Nel 2015 sono state diffuse 4 newsletter.

Come previsto dalla Nota 39, l’RNAOC produce un rapporto annuale che raccoglie le attività del registro, pubblicato come volume dei Rapporti ISTISAN, inviato all’AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità.

Relativamente all’attività di coordinamento, è stato elaborato un documento prodotto con le Società Scientifiche “A supporto delle attività delle commissioni regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto” sul tema delle autorizzazioni al trattamento con rGH sottoposte alle Commissioni Regionali per il GH. Il documento è stato sottoposto al Tavolo per la Farmaceutica della Conferenza Stato-Regioni in modo da renderlo disponibile agli organi regionali competenti.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Nel 2016 si prevede di mantenere e implementare le attività svolte nel 2015, che consistono soprattutto nel costante aggiornamento dell'applicativo web, sia in termini di contenuti che di accreditamenti. In particolare è vitale mantenere i rapporti con le Regioni che hanno attuato un maggior rigore nella definizione dei criteri per l'accredimento dei Centri prescrittori, insieme al necessario aggiornamento che riguarda il personale afferente alle Unità Operative, per trasferimenti, pensionamenti, ecc.

Per quanto riguarda le Regioni che possiedono sistemi di segnalazione indipendenti verranno attuate le procedure di connessione con i database locali per l'integrazione dei dati annuali.

È prevista l'analisi e l'elaborazione dei dati nazionali sulle prescrizioni ottenuta attraverso la integrazione con i database delle Regioni non aderenti alla piattaforma web.

Si intende proporre una seconda edizione del corso FAD, in modo da ampliare la quota di utenti che possa frequentare il corso.

Proseguirà il costante aggiornamento del sito web e l'invio delle newsletter trimestrali, in modo da tenere aggiornati i soggetti interessati all'argomento e gli utenti dell'applicativo web, cui è principalmente diretta la newsletter.

Sarà conclusa la preparazione di un secondo documento congiunto, insieme con le Società Scientifiche, che si propone di supportare le Regioni nella definizione dei criteri per l'accredimento dei centri prescrittori di rGH e si completerà la procedura di accordo di collaborazione scientifica con la Società di Endocrinologia.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari 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 tasso di attacco (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.

Nasce intorno alla fine degli anni '90 grazie all'esperienza del Progetto MONICA (*Monitoring Cardiovascular Diseases* WHO) nelle aree Friuli, Brianza e Latina attraverso la realizzazione di procedure semplificate per la sorveglianza delle malattie cardiovascolari, atte a divenire strumenti agili di impiego corrente in sanità pubblica. Dette procedure semplificate sono state applicate come studio pilota in alcune aree (Caltanissetta, Modena, Napoli, Roma) producendo risultati apprezzabili; questa esperienza ha indicato l'esigenza di sistemi di standardizzazione e validazione che migliorino la comparabilità dei dati. Il sistema semplificato è nato dalla constatazione che i registri MONICA, seppur molto accurati, necessitavano di un sofisticato sistema di validazione degli eventi, eccessivamente dispendioso per una implementazione a livello nazionale. La metodologia oggi applicata è standardizzata e validata, in modo da permettere la valutazione dell'andamento temporale e del gradiente geografico degli eventi coronarici e cerebrovascolari. L'identificazione degli eventi si basa sull'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera; la validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno permette di identificare i valori predittivi positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine

Rapporti ISTISAN 16/17

di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, “pesati” secondo coefficienti probabilistici derivati dalla concordanza delle cause di morte e di dimissione ospedaliera con le categorie diagnostiche MONICA e valutarne la letalità a 28 giorni.

Tale metodologia ha permesso anche di confrontare nuovi e vecchi criteri per la definizione di infarto del miocardio e accidente cerebrovascolare basati sui ‘nuovi’ criteri per la definizione epidemiologica della sindrome coronarica acuta, e dell’ictus ischemico ed emorragico basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi coronarici e all’utilizzo di nuove tecnologie diagnostiche (risonanza magnetica e TAC). 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 con i dati raccolti attraverso l’*Health Examination Survey* (HES). Le HES si basano 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 vengono raccolti informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l’accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale; il contributo dato al Registro consta nella valutazione degli eventi attraverso questionari standardizzati ed ECG letto con il codice Minnesota. 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, 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 segue la metodologia raccomandata dal progetto EUROCISS-*Cardiovascular Indicators Surveillance Set* supportato dalla DG-SANCO nell’ambito dell’*Health Monitoring Programme* di cui l’ISS è stato coordinatore. 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, è stato sviluppato dal reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari del CNESPS un software, che permette inserendo i dati relativi alla popolazione in osservazione, le SDO, la mortalità di identificare il campione di eventi sospetti da validare, aggiornare il sistema con i valori predittivi positivi dei singoli codici di dimissione ospedaliera e di morte, calcolare gli eventi correnti e la letalità a 28 giorni. Tale software è scaricabile dal sito www.cuore.iss.it. Associato al software è disponibile un pacchetto formativo per gli operatori che si occupano del registro. Il software e il pacchetto formativo sono stati utilizzati per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi cardiovascolari nell’area di Zagabria in Croazia.

Resoconto attività 2015

È stato recuperato il database, in formato grezzo, dove sono raccolti, per le 7 UO (Friuli Venezia Giulia, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) del Registro, i dati relativi al 2004-05 per circa 5.000.000 di popolazione residente di età 35-74 anni: SDO, mortalità, popolazione residente e i dati di 2000 eventi coronarici e cerebrovascolari validati per ogni UO recuperati direttamente dalle cartelle cliniche. I dati sono stati raccolti dalle UO attraverso un software creato *ad hoc* e inviati ad un server centrale.

È stato istituito il Registro degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari nella Provincia di Latina in cui opera, già da lungo tempo, il Registro Tumori grazie all’accordo di collaborazione

Rapporti ISTISAN 16/17

con la ASL di Latina. Questa attività consente di sfruttare in modo sinergico le diverse competenze ed esperienze del Reparto da una parte, e quelle del Registro Tumori dall'altra, per valutare l'occorrenza delle due principali malattie cronico-degenerative in un'area importante del Centro Italia. Il neo-registro utilizza il software sviluppato e messo a punto dal reparto, scaricabile dal sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it).

I dati e la metodologia del Registro sono stati presentati presso l'ISS a Roma al *3rd International Summer School on Rare Disease and Orphan Drug Registries, 21-23 September 2015*.

Il 1° maggio 2015 è partito il Progetto europeo BRIDGE –*Health, Bridging information and data generation for evidence-based health policy and research*. Il Progetto ha l'obiettivo di costruire le basi per un Sistema comprensivo, integrato e sostenibile di *Health Information*. Il Reparto coordina il *Working Package 8-Platform for population based registries*. Attraverso la costituzione di un network di esperti ha l'obiettivo di unificare, armonizzare e diffondere le procedure, i metodi e le migliori pratiche relative ai registri di popolazione in una piattaforma comune per produrre e fornire indicatori di salute sulla occorrenza, la qualità dell'assistenza e gli esiti relativi alle patologie croniche in Europa, partendo dalle esperienze esistenti dei diversi registri di popolazione. È stato elaborato un questionario *ad hoc* per la raccolta delle principali informazioni metodologiche e operative relative ai registri di popolazione che è stato utilizzato per intervistare i responsabili dei registri di popolazione in diversi ambiti di patologia (Cardiovascolare, Tumori, Malattie Rare, Ipotiroidismo congenito, incidenti e avvelenamenti), dispositivi e prodotti medici (protesi d'anca, omero, rotula, artroprotesi, trapianto d'organo e di tessuto), eventi (gemelli). Sempre nell'ambito del progetto BRIDGE-*Health* il Reparto coordina l'*Horizontal Activity HA5 'Data quality methods'* con l'obiettivo di unificare e definire i principali metodi e suggerire raccomandazioni comuni per valutare la qualità dei dati e degli indicatori a livello europeo in modo da assicurare affidabilità e comparabilità delle informazioni di salute tra i Paesi e le regioni.

È stato recuperato il database, in formato grezzo, dove sono raccolti, per le 7 UO (Friuli VG, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) del Registro, i dati relativi al 2004-05 per circa 5.000.000 di popolazione residente di età 35-74 anni: SDO, mortalità, popolazione residente e i dati di 2000 eventi coronarici e cerebrovascolari validati per ogni UO recuperati direttamente dalle cartelle cliniche. I dati sono stati raccolti dalle UO attraverso un software creato *ad hoc* e inviati ad un server centrale.

È stato istituito il Registro degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari nella Provincia di Latina in cui opera, già da lungo tempo, il Registro Tumori grazie all'accordo di collaborazione con la ASL di Latina. Questa attività consente di sfruttare in modo sinergico le diverse competenze ed esperienze del Reparto da una parte, e quelle del Registro Tumori dall'altra, per valutare l'occorrenza delle due principali malattie cronico-degenerative in un'area importante del Centro Italia. Il neo-registro utilizza il software sviluppato e messo a punto dal reparto, scaricabile dal sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it).

Attività programmata 2016

È previsto un ulteriore aggiornamento e sviluppo del software per l'implementazione del Registro assieme al Registro Tumori nell'area di Latina: la possibilità di gestire ed elaborare più anni di raccolta dei dati SDO, mortalità e popolazione residente; di utilizzare le cause di morte (primarie e secondarie) in modo completamente indipendente; di selezionare campioni di eventi, stimare i VPP dei codici ICD ed elaborare gli indicatori di occorrenza (tassi di attacco e letalità) per più anni di registrazione in modo indipendente o cumulato; l'introduzione di controlli di qualità sui dati raccolti (es. la possibilità di evidenziare tutti i ricoveri relativi ad un singolo

Rapporti ISTISAN 16/17

soggetto per un controllo di coerenza); l'introduzione degli algoritmi di validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i 'nuovi' criteri ESC/ACC.

È previsto l'avanzamento e il completamento delle attività di decodifica, organizzazione, pulizia e verifica dei dati relativi al 2004-05 estratti dal database del Registro e 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 del Registro utilizzando la versione aggiornata del software.

A livello internazionale saranno realizzate le attività previste nell'ambito del coordinamento del WP8 e della HA5 del progetto BRIDGE. Il WP8 prevede per il 2016 l'allargamento e il consolidamento del network di esperti di registri di popolazione, la raccolta di procedure e metodologie adottate per la realizzazione di registri di popolazione al fine di produrre il manuale delle operazioni con un modello *step-wise*. È previsto anche un report per la formazione degli operatori sanitari impegnati nella realizzazione e conduzione dei registri di popolazione. La HA5 prevede il completamento della raccolta delle informazioni sulla valutazione della qualità dei dati nei diversi ambiti dei registri di popolazione attraverso il questionario *ad hoc* e la elaborazione di suggerimenti e raccomandazioni comuni sulla valutazione della qualità dei dati in ambito europeo. Sono inoltre da implementare gli scambi di esperienze con gli altri Paesi, e in Italia fra le regioni, che saranno supportati con il nuovo progetto CCM "Creazione e sviluppo del network italiano a supporto del progetto europeo BRIDGE-Health" finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità alle attività europee nel campo della *health information*.

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori è stato inserito nell'elenco A2) "Registri di patologia di rilevanza nazionale e regionale del DPCM-Sistemi di sorveglianza e registri in base all'art. 12 del DL 179/2012. Tale DPCM è tuttora in discussione alla Camera e al Senato, e la sua approvazione rappresenta un passo fondamentale per favorire l'implementazione del Registro a livello sia locale che nazionale.

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti è attivo dal 1987 e ad esso partecipano tutti i Centri di Screening Neonatale e i centri deputati alla cura e al follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 e, come previsto dal DPC del 9/7/1999 (*Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 22/7/1999), il suo coordinamento è affidato all'ISS, che ha il compito di raccogliere, conservare ed elaborare i dati relativi ai bambini affetti da IC identificati sul territorio nazionale.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei viene effettuata tramite schede informatizzate contenenti i risultati dei test di *screening*, l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita, l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita. I 25 Centri di Screening attivi sul territorio sono responsabili della accurata compilazione delle schede e del loro invio all'ISS che provvede alla elaborazione dei dati e al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti al registro.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di screening neonatale per l'IC;
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia;

Rapporti ISTISAN 16/17

- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico.

Il Registro ad oggi contiene informazioni su circa 5500 nati affetti da forme permanenti e transitorie di IC. 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 epidemiologica. Dai dati del Registro infatti, si sono originati studi che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC, hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia, e che hanno chiarito quali siano i fattori che negli ultimi 10-15 anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza della patologia.

L'IC infatti 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 la diagnosi precoce e l'istituzione della terapia sostitutiva nei primi giorni di vita. La patologia è 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 IC dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

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

Il Registro, inoltre, ha collaborato in questi anni con la *European Society for Paediatric Endocrinology* per la stesura di linee guida internazionali attualmente in vigore per lo *screening* e il management clinico del bambino con IC (*European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism, JCEM2014*). Infine il Registro collabora con la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo *Screening Neonatale-SIMMESN* e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per l'ottimizzazione del programma di *screening* neonatale per l'IC nel nostro Paese.

Infine, il Registro contribuisce alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019.

Rapporti ISTISAN 16/17

Resoconto attività 2015

Relativamente alla valutazione dell'efficienza e dell'efficacia dello screening neonatale per l'IC, le analisi realizzate in questo anno di attività hanno evidenziato un ulteriore miglioramento rispetto al passato dei tempi di intervento (diagnosi e presa in carico del bambino con IC) in tutte le Regioni. Tuttavia è stato accertato il permanere di una certa disuguaglianza tra le Regioni del Nord, Centro e Sud Italia. È stato rilevato, infatti, un valore mediano dell'età all'inizio della terapia di 16 giorni al Nord, 18 giorni al Centro e 20 giorni al Sud e nelle isole (periodo di osservazione 2010-2011). Poiché la tempestività dell'inizio della terapia sostitutiva è un fattore cruciale per quello che sarà poi lo sviluppo neuropsichico del bambino con IC, la presenza di tali disuguaglianze all'interno del territorio nazionale meritano un approfondimento per comprendere quali siano, all'interno del percorso diagnostico-terapeutico per l'IC, le fasi che presentano le maggiori criticità e, di conseguenza, gli interventi da compiere per ridurre tali disuguaglianze.

Riguardo l'identificazione dei più importanti fattori di rischio per l'IC, è proseguito lo studio sui nati *Small for Gestational Age* (SGA), finalizzato a verificare se oltre alla condizione di pretermine, già dimostrata essere una condizione di rischio sia di forme permanenti che transitorie di IC, anche la condizione di SGA possa costituire un rischio aggiuntivo per la patologia. L'analisi preliminare è stata condotta sugli ipotiroidi reclutati nel Registro tra il 2000 e il 2009 (n. 2658) e ha mostrato che la condizione SGA non comporta nessun rischio aggiuntivo di forme permanenti di IC. Infatti, nei nati pretermine SGA si è osservato un rischio di IC (OR=1,75; 95%CI: 0,9-3,08) simile a quello osservato nei pretermine non SGA (OR=2,30; 95%CI: 1,95-2,72).

È proseguito anche lo studio sui neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale (TIN), condotto in collaborazione con la Clinica Mangiagalli di Milano, che ospita la più grande TIN in Italia. Lo studio è finalizzato a comprendere quale sia il fattore (esposizione a farmaci, morbosità, condizione di pretermine, ecc.) che conferisce il maggior rischio di IC nei neonati ricoverati in NICU. L'analisi preliminare è stata eseguita su 3500 nati tra il 2008 e il 2010 nella Clinica Mangiagalli (n. 12.478 nursery; n. 1022 NICU) ed ha messo in evidenza, a parità di età gestazionale, un rischio di IC circa 10 volte superiore tra i nati ricoverati in TIN rispetto a quelli in *nursery*.

Infine, è stato completato il reclutamento dello studio multicentrico su coppie di gemelli discordanti alla nascita per l'IC. Infatti, dato il basso tasso di concordanza per IC alla nascita, con questo studio si intende valutare l'importanza del re-screening (a 2-4 settimane di vita) e del follow-up a lungo termine anche nel co-gemello con risultato negativo al primo screening.

Attività programmata 2016

L'attività dell'RNIC prevista per il 2016 verrà dedicata a:

- sorveglianza dell'efficienza ed efficacia del programma screening sull'intero territorio nazionale attraverso l'analisi di specifici indicatori di processo che consentano di valutare l'intero percorso diagnostico-terapeutico del programma screening per l'ipotiroidismo congenito in Italia;
- avanzamento dello studio finalizzato alla stima del rischio di IC permanente e transitorio nei nati *Small for Gestational Age* (SGA); in particolare verrà allungato il periodo di osservazione dei dati del Registro, includendo anche gli anni 2010 e 2011 e ampliando, di fatto, la casistica;
- completamento dello studio sui neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale, in particolare verrà analizzato il ruolo delle diverse esposizioni (farmaci, età gestazionale,

Rapporti ISTISAN 16/17

- morbosità, ecc.) che contribuiscono al rischio di forme transitorie e permanenti di IC in questo sottogruppo di neonati;
- avanzamento dello studio multicentrico sulle coppie di gemelli discordanti alla nascita per IC, in particolare verrà completato il follow-up a lungo termine, verrà completata la genotipizzazione dei probandi e dei co-gemelli, e verranno anche valutate eventuali modificazioni epigenetiche eventualmente riscontrabili nel co-gemello negativo allo screening neonatale;
 - aggiornamento del sito web del Registro (www.iss/mic).

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

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

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

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali le EST umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (DM 21/12/2001, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;

Rapporti ISTISAN 16/17

- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

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

Il Registro è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ Legge 118/2002 *Gazzetta Ufficiale* n.75 del 31/3/2003.

Resoconto attività 2015

Nel 2015 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 280 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 280 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'Unione Europea; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- classifica clinica delle 280 nuove segnalazioni: MCJ certa in 28 casi, MCJ probabile in 95 casi, MCJ possibile in 25 casi, casi genetici in 28 casi, altra diagnosi in 104 casi;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 21 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiari;
- 18 dei 280 casi segnalati sono stati i pazienti di età inferiore a 50 anni: 1 caso di CJD certa, 4 casi genetici, 1 caso MCJ probabile sporadica, 1 caso MCJ possibile sporadica e 11 casi con altra diagnosi clinica (n. 3, in osservazione n. 9 o deceduti e sottoposti a riscontro autoptico n. 2) 4 dei 18 casi sono stati visitati dai neurologi del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 130 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 37 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 21 casi sospetti di MCJ;
- si è proceduto alla valutazione dei casi segnalati in base alla clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro classificazione definitiva;
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'ISS (<http://www.iss.it/mcj/index.php>) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>);
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2015;
- si è provveduto all'aggiornamento della classifica dei 245 casi segnalati nel 2015 che risulta attualmente la seguente: MCJ certa in 50 casi, MCJ probabile in 72 casi, MCJ possibile in 10 casi, casi genetici in 11 casi, altra diagnosi in 102 casi;

Rapporti ISTISAN 16/17

- sono stati elaborati 2 pareri per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati 5 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal DM del 12/3/2003, GU n. 75 31/3/2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 119 esami su liquor e 111 esami su sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di CJD;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano è continuata anche nel 2015;
- si è continuata la collaborazione con centri italiani ed europei per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP nel *liquor* con l'esecuzione del primo rjng trial coordinato dall'Università di Edimburgo;
- si è continuata la collaborazione con l'Università di Verona e l'ospedale Maria Vittoria di Torino per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul brushing della mucosa olfattoria. Sono stati eseguiti e analizzati 9 *brushing* della mucosa olfattoria dal nostro laboratorio;
- è stata avviata una indagine epidemiologica in collaborazione con le ASL di Brindisi Taranto e Lecce nell'area salentina della Puglia e il Dipartimento BNC in risposta ad un aumento del numero di casi segnalati in questa area;
- è stata avviata una collaborazione con ospedale Brotzu di Cagliari e la ASL di Cagliari per sensibilizzare in risposta ad un aumento del numero di casi segnalati in questa area;
- in collaborazione con l'Università di Verona è stata avviata una attività di screening di prevalenza di carrier della mutazione E200K del gene della PrP tra familiari di casi genetici nell'area di Domodossola.

Attività programmata 2016

Durante il 2016 verranno portate avanti tutte le attività in corso nel 2015. In particolare, si procederà al follow-up dei casi segnalati negli anni precedenti e all'inquadramento diagnostico dei nuovi casi che saranno segnalati nel corso del 2016. Per la messa a punto di nuovi test diagnostici sarà invece incrementata l'attività che riguarda la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul brushing della mucosa olfattoria, e avviata la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sulle urine in collaborazione con l'Università di Cagliari sul plasma. Tutte queste attività saranno possibili fronte del finanziamento dell'attività di sorveglianza per il 2016.

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

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), denominato anche Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004 svolge diverse attività: