

Inoltre l'Istituto ha avviato una serie di iniziative, fra le quali vanno citate: i) la pubblicazione di due linee guida per i prodotti di terapia genica e cellulare somatica (*Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, 1996 e 1997) e, a distanza di alcuni anni (2000 e 2001), due workshop internazionali per un riesame dei loro contenuti; ii) la pubblicazione di un rapporto tecnico nel corso dell'anno 2001, per far conoscere le motivazioni scientifiche alla base delle sperimentazioni precliniche richieste; iii) un'indagine ogni tre anni per conoscere il destino dei prodotti approvati dalla Commissione dell'Istituto (la prossima è prevista per la fine dell'anno 2002). Un'altra iniziativa è rappresentata dalle Tavole Rotonde che si svolgono ogni anno per una verifica dell'innovatività di singole categorie di farmaci, sulla base dei dati clinici consolidati, con particolare riguardo per quelli esaminati dalla Commissione dell'Istituto. Quest'ultima iniziativa consente, tra l'altro, un riesame critico dei contenuti del parere formulato a suo tempo dall'Istituto e delle strategie precliniche di selezione dei nuovi farmaci.

Con queste iniziative e altre simili, l'Istituto svolgerà un ruolo che avrà importanti ricadute sullo sviluppo della ricerca clinica in Italia e, più indirettamente, sulla cultura del farmaco nella classe medica.

### **Resoconto attività 2003**

La Commissione nelle dieci sedute ha esaminato le domande di sperimentazione clinica, ha discusso i problemi connessi con il rapporto rischio/beneficio dell'impiego di prodotti per terapia genica e cellulare somatica, e ha avviato il processo di aggiornamento del DPR 439/2001.

L'istruttoria di sedici delle venti pratiche discusse si è conclusa con una sola bocciatura causata dalla mancata presentazione degli allegati tecnici previsti. I tempi di istruttoria sono stati contenuti (media 2,5 mesi: min 2-max 7), nonostante la necessità di acquisire documentazioni aggiuntive. I prodotti esaminati erano rivolti al trattamento di patologie ad elevato impatto sociale, quali: tumori (11 casi), cardiopatia ischemica (6 casi), AIDS (2 casi), diabete (1 caso), prevenzione del rigetto di organi trapiantati (1 caso), malattie degenerative del sistema nervoso (1 caso) e dei muscoli (1 caso). La maggior parte delle domande provenivano da istituzioni di ricerca (19 casi), e riguardavano proposte terapeutiche innovative formulate direttamente dai loro ricercatori.

La Commissione ha preso atto degli eventi avversi (nessuno occorso in Italia) osservati nel corso di tre sperimentazioni multicentriche approvate in precedenza, ritenendo di non intervenire. In due casi, la sperimentazione era stata sospesa in attesa dei necessari approfondimenti, e nel terzo caso nessun evento avverso era attribuibile al trattamento sperimentale.

Le Commissioni hanno esaminato il rapporto beneficio/rischio dell'impiego delle cellule staminali per correggere i danni funzionali di natura degenerativa, alla luce degli effetti, di entità limitata, descritti in letteratura o negli studi presentati. In base alla capacità delle cellule CD133<sup>+</sup> di differenziarsi in cellule endoteliali e stimolare la neoangiogenesi, è stato possibile approvarne l'impiego nella miocardiopatia ischemica in condizioni stringenti, finalizzate a migliorarne la sicurezza d'uso e a verificarne i vantaggi a lungo termine sulla funzionalità cardiaca.

La segnalazione di un evento avverso grave in Francia (mutagenesi inserzionale dopo somministrazione di vettori retrovirali), in assenza di indicazione sui meccanismi responsabili di questo effetto, ha spinto la Commissione a ribadire che l'impiego di terapia genica deve essere limitato alle patologie gravi con prognosi infausta, dopo aver stabilito caso per caso: i) l'esistenza di un'elevata probabilità di successo del trattamento rispetto ai potenziali rischi, e ii) l'assenza o la dimostrata inefficacia di alternative terapeutiche praticabili. Una condizione aggiuntiva per l'impiego dei vettori retrovirali era rappresentata dalla presenza di patologie a rapida progressione (aspettativa di vita di pochi mesi). In ottemperanza alle ordinanze

ministeriali emanate nel periodo ottobre 2002 - dicembre 2003, è stato autorizzato il trattamento di 17 pazienti in tre protocolli già approvati (GvHD, SCID e melanoma) che prevedevano l'impiego dei vettori retrovirali. Un quarto protocollo (AIDS) è stato sospeso, in accordo con i proponenti, in attesa di riesaminarne il rapporto rischio/beneficio dopo aver acquisito informazioni conclusive sull'evento avverso segnalato in Francia. L'esame dei dati dei 39 pazienti trattati in Italia nei cinque protocolli approvati, ha consentito alla Commissione di verificare da un lato l'effettivo rispetto da parte dei ricercatori delle condizioni poste all'atto dell'approvazione, in particolare per ciò che riguarda i criteri di arruolamento, e dall'altro i benefici clinici ben documentati e l'assenza di eventi avversi gravi attribuibili al trattamento sperimentale (tre decessi osservati nel protocollo per la GvHD non erano ascrivibili al trattamento sperimentale). Così alla fine dell'anno, si è ritenuto di non reiterare l'ordinanza, in quanto non esistevano più le condizioni per ulteriori richiami al corretto impiego della terapia genica, e la responsabilità dell'arruolamento dei pazienti poteva nuovamente ricadere sullo sperimentatore anche nel caso di impiego dei vettori retrovirali.

In considerazione del permanere di una serie di limiti delle conoscenze sulla efficacia e sicurezza della terapia genica e cellulare somatica nell'uomo e al fine di aggiornare le indicazioni per il loro corretto impiego e di monitorare adeguatamente il loro impatto sulle varie patologie, la Commissione ha ravvisato l'opportunità di:

- avviare la revisione delle linee guida emanate nel 1996 e nel 1997 in base all'esperienza maturata nel tempo con la valutazione di questi prodotti e alle nuove acquisizioni scientifiche nei due settori;
- istituire presso l'ISS una banca dati per il monitoraggio dei pazienti trattati con queste terapie, che consenta di acquisire dati utili per consolidare nel tempo le conoscenze sulla loro sicurezza d'impiego e sui loro vantaggi terapeutici.

#### **Attività programmata 2004**

Nel corso del 2004, la Commissione continuerà l'esame delle domande per l'avvio della sperimentazione clinica di fase I, terrà le audizioni per le richieste di *scientific advice* da parte di potenziali richiedenti e concluderà l'iter di approvazione di linee guida aggiornate per la terapia genica e cellulare somatica, in fase avanzata di preparazione. Inoltre, sottoporrà all'attenzione del Ministro della Salute la bozza di decreto per l'istituzione della banca dati dei pazienti trattati in Italia con terapia genica e cellulare somatica, e una nuova bozza di decreto sulle procedure di avvio della sperimentazione clinica di fase I, in sostituzione del DPR 439/2001, per armonizzarle con il DL.vo 211/2003.

Infine, la Commissione esaminerà iniziative volte a favorire l'avvio di sperimentazioni cliniche di fase I in Italia.

## **Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia**

La descrizione nel 1996 della variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dallo stesso ceppo di agente responsabile della *Bovine Spongiform Encephalopathy* (BSE), ha reso fondamentale, sia nell'ambito dell'attività di ricerca che di sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) umane e animali, la conduzione di appropriati studi di caratterizzazione dei ceppi di EST circolanti nei Paesi dell'UE. I dati disponibili sull'argomento sono, infatti, scarsi, come pure le conoscenze scientifiche sulle basi molecolari della "diversità di ceppo" di questi agenti e della differente patogenicità per l'uomo e per le diverse specie

animali. La necessità di condurre tali studi è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi diffusa, attraverso mangimi contaminati, anche alla popolazione ovi-caprina che potrebbe perciò rappresentare un'ulteriore fonte di rischio per l'uomo (Opinion on "Pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions", SSC, 8-9 febbraio 2001). L'UE ha sottolineato la necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali (Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains", Scientific Steering Committee (Regolamento CE n. 999/2001; SSC), 13-14 aprile 2000; Opinion on "The use of non-human primate models for human TSEs", SSC, 6-7 settembre 2001).

Considerando il ruolo di primo piano svolto dall'ISS nell'ambito della sorveglianza e della ricerca sulle EST, si ritiene opportuno che presso l'ISS venga attivato un idoneo programma di caratterizzazione dei ceppi di EST umane e animali circolanti sul territorio nazionale. Tale programma, che si avvarrà della collaborazione delle strutture dell'SSN (IZS, Centro di Referenza per le Encefalopatie Animali dell'IZS di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie, prevede una cospicua attività sperimentale su roditori da laboratorio. Infatti, a causa della natura non ancora perfettamente definita di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi sinora impiegati sono per lo più indiretti, basandosi sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto, su particolari linee murine, in seguito all'inoculazione di omogenato cerebrale ottenuto da casi di EST. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è l'unico che abbia un riconoscimento da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema di tipizzazione molto più rapido, ma non ancora validato, basato sulla caratterizzazione del pattern di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e dallo studio del rapporto quantitativo tra le tre isoforme della proteina dopo migrazione.

Nel campo delle EST animali, l'acquisizione di adeguate conoscenze sui ceppi circolanti nel patrimonio zootecnico nazionale consentirà di verificare se l'agente della BSE circoli nel patrimonio ovi-caprino italiano e di acquisire elementi indispensabili per porre le basi di future strategie di controllo ed eradicazione. Tale attività avrà inoltre importanti implicazioni di ordine economico, considerando che dalla qualifica sanitaria di ogni Paese dell'UE (ma anche di molti Paesi terzi), rispetto alle EST animali, dipenderà il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento CE 999/2001). Nel campo delle EST umane, l'attività di caratterizzazione dei ceppi risulta indispensabile nei casi di malattia insorti in soggetti giovani (età < 50 anni), in quelli caratterizzati da un fenotipo di malattia "atipico", soprattutto alla luce della segnalazione nel nostro Paese di un caso sospetto di vMCJ. Questa attività consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di aggiungere importanti elementi conoscitivi alla comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e infine di migliorarne la classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirà un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo.

### **Resoconto attività 2003**

Le diverse forme di encefalopatie spongiformi trasmissibili sono associate a diversi ceppi infettanti distinguibili per le caratteristiche della malattia, per lo spettro d'ospite, per sensibilità a farmaci e per alcune caratteristiche chimico-fisiche. Tali agenti conservano le loro caratteristiche in seguito al passaggio in una nuova specie e questo consente di identificarli mediante inoculazione in roditori di laboratorio.

In Italia non è mai stato trasmesso, isolato e caratterizzato alcun ceppo di agente da casi di CJD, BSE, scrapie e del caso di sviluppo simultaneo di EST in un gatto e nel suo proprietario.

Il lavoro svolto ha permesso di trasmettere e adattare ai roditori alcuni ceppi di EST umane quali casi di CJD sporadica (129 M/M, 129M/V e 129V/V) associati al glicotipo 1 della PrP27-30, quattro casi familiari di CJD associati alla mutazione V210I, un caso familiare di CJD associato alla mutazione E200K e un caso di sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker associato alla mutazione P102L. I dati ottenuti confermano che siamo di fronte alla prima trasmissione a topi non transgenici di casi italiani di CJD sporadica e di casi di CJD familiare associata alla mutazione V210I e che il ceppo associato a questa forma di EST umana non sembra differire da quello associato alla forma sporadica, come confermato dai profili delle lesioni riportati in letteratura. I cervelli dei topi inoculati con casi di CJD sporadica (129 M/M, 129M/V e 129V/V) associati al glicotipo 2 della PrP27-30, che si ritiene possano essere causati da ceppi differenti rispetto a casi di CJD sporadica con glicotipo 1, sono stati raccolti ma non ancora analizzati. I tempi di incubazione di questi animali sono compresi tra 500 e 700 giorni e non sembrano indicare differenze tra gli inoculi.

Parallelamente a questi animali, sono stati inoculati il caso italiano di FSE e il caso di CJD ad esso correlato. La raccolta dei cervelli degli animali ammalati si è conclusa e sono attualmente in corso le analisi biochimiche e istologiche per verificare se la trasmissione è avvenuta.

Abbiamo infine inoculato alcuni gruppi di topi con casi di scrapie e di BSE italiana che mostravano particolari caratteristiche cliniche e neuropatologiche. La raccolta dei cervelli di questi animali è pressoché completa. La BSE è stata sicuramente trasmessa ai topi, che si sono ammalati con tempi di incubazione compresi tra 435 e 587 giorni, analoghi a quelli descritti in letteratura per i casi britannici. 14 dei 17 degli animali analizzati sono risultati positivi al Western blot. Altri 2 animali devono ancora essere analizzati mediante immunoistochimica. Un animale è risultato negativo. Il profilo delle lesioni deve essere ancora completato, ma non sembra differire dai dati di letteratura.

Per quanto riguarda i casi di scrapie analizzati sinora (n.=23) nessuno è risultato positivo. I cervelli dei 40 animali restanti sono ancora in fase di analisi.

#### **Attività programmata 2004**

L'attività del 2004 è rappresentata dalle analisi istologiche, immunoistochimiche e biochimiche dei cervelli dei topi raccolti.

Per lo studio del profilo istolesivo e immunoistochimiche sull'emiencefalo fissato in formalina verranno seguite procedure standard di preparazione del campione. Gli emiencefali saranno tagliati trasversalmente in modo da ottenere nove regioni encefaliche corrispondenti al midollo allungato, cervelletto, collicoli superiori, ipotalamo, talamo, ippocampo, setto, corteccia frontale e corteccia parietale.

I campioni fissati verranno decontaminati per immersione in acido formico per 1 ora. Il pezzo sarà quindi incluso in paraffina e sottoposto al taglio mediante microtomo (spessore 5-7 mm). Dopo rimozione della paraffina le fettine destinate alla colorazione immunoistochimica verranno sottoposte ai processi di smascheramento dell'antigene (la PrP patologica) e rimozione della PrP cellulare, rappresentati da trattamento in autoclave (10 minuti/121°C) e successiva immersione in acido formico al 96% per 5 minuti. Verranno quindi incubate con anticorpo primario anti PrP (6H4 o SAF 84 1:1000 in tampone fosfato) quindi con un secondario coniugato con perossidasi di rafano (Dako) e colorate mediante diaminobenzidina secondo le istruzioni del kit. Le sezioni saranno poi contro-colorate con ematossilina.

Le fettine destinate alla determinazione del profilo istolesivo verranno colorate mediante ematossilina-eosina secondo i tipici protocolli istologici.

Dopo la colorazione, a ciascuna delle 9 aree verrà attribuito un punteggio da 0 a 3, a seconda della gravità della spongiosi osservata e dell'intensità dei depositi di PrP patologica a carico

della sostanza grigia. Verranno eseguiti i grafici dei profili istolesivi che consentiranno di caratterizzare il ceppo in esame.

Per l'analisi immunobiochimica mediante Western-blot sull'emieencefalo congelato il tessuto sarà sottoposto a omogeneizzazione al 10% in 0,5% deossicolato, 0,5 % NP-40 in TBS pH 7,6. Gli omogenati verranno parzialmente digeriti con Proteinasi K (50 mg/ml) per un'ora a 37°C in modo da eliminare la PrP cellulare e altre proteine contaminanti. Le proteine verranno separate in gel di SDS-poliacrilammide al 12% e trasferite elettroforeticamente su una membrana di PVDF (Immobilon P, Millipore). Dopo saturazione dei siti liberi mediante incubazione in latte scremato diluito al 5% in tampone TBS, la PrP verrà evidenziata mediante incubazione in anticorpo primario monoclonale (6H4 o SAF 84 1:3000 in tampone fosfato), anticorpo secondario coniugato con perossidasi e reazione di chemiluminescenza (ECL, Amersham). Le bande proteiche saranno registrate su film sensibile (Hyperfilm, Amersham) mediante chemiluminescenza. Mediante densitometria ottica verrà eseguita una quantificazione delle bande che rappresentano la PrP e i valori verranno analizzati in Excel (Microsoft).

La caratterizzazione biochimica (mobilità elettroforetica e l'abbondanza relativa della glicoforina) della PrP patologica nell'animale recettore sarà un elemento indispensabile nella identificazione del ceppo infettante. I dati ottenuti verranno integrati e confrontati con la determinazione istologica del profilo delle lesioni istologiche e immunoistochimiche.

I profili ottenuti per le trasmissioni umane e animale saranno messi a confronto tra loro e paragonati ai dati ottenuti in letteratura allo scopo di determinare tutte le eventuali correlazioni tra i ceppi nell'ambito del territorio nazionale e extranazionale.

I risultati saranno messi a disposizione dell'SSN e della rete degli IZS.

La comprensione delle relazioni intercorrenti tra i ceppi associati a forme diverse di EST umana permetterà innanzitutto di capire se queste diverse forme sono correlabili tra loro. Questo ha delle ovvie implicazioni per lo studio epidemiologico, per la profilassi e per la classificazione delle forme umane. Il confronto tra i ceppi umani ottenuti da forme atipiche con i ceppi derivanti da EST animali potrebbe poi consentire di rianalizzare il più volte supposto, ma mai dimostrato, legame tra queste forme umane e animali.

Il completamento delle analisi sui topi inoculati con le EST animali permetterà di capire le differenze e le somiglianze tra gli agenti della BSE italiana e inglese e sarà utile dal punto di vista epidemiologico. Sul territorio italiano è già stato identificato un nuovo ceppo di BSE, diverso da quello responsabile dell'epidemia britannica. Qualora ci si trovasse davanti ad un terzo ceppo di BSE i nostri dati potranno inoltre essere la base di partenza per successivi studi mirati a descrivere con maggiore precisione le caratteristiche patogenetiche del ceppo e la sua pericolosità per l'uomo.

Relativamente agli ovicaprini, la correlazione tra ceppi diversi di scrapie e i tipi diversi di PrP patologica osservati direttamente nell'ospite naturale con l'analisi immunobiochimica permetterà di stabilire se quest'ultimo parametro può costituire un valido metodo di caratterizzazione dei ceppi presenti sul territorio alternativo alla prova biologica. Si potranno inoltre avere ulteriori informazioni sui casi di scrapie iatrogena verificatisi in Italia. Infine, l'eventuale scoperta della BSE negli ovicaprini permetterà di intraprendere importanti misure per la tutela della salute pubblica.

## **Controllo dei dispositivi medici**

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita di un'attenta attività di controllo sia per valutarne

preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo.

Per questo motivo l'Istituto è notificato presso l'UE quale organismo di certificazione di dispositivi medici ai fini della loro commercializzazione in tutti Paesi della Comunità.

Nel futuro l'Istituto, che nel corso dell'anno 2000 ha iniziato la formazione di ispettori presso la *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti, potrà proporsi come Istituto di certificazione anche nell'ambito di un accordo di mutuo riconoscimento. Sempre nel settore dei dispositivi medici, nell'ambito di un accordo di collaborazione con il Ministero della Salute, l'Istituto svolgerà un'impegnativa attività di sorveglianza e vigilanza del mercato che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai "requisiti essenziali".

### **Resoconto attività 2003**

L'attività svolta ha riguardato:

- la valutazione dei rischi connessi con l'uso dei Dispositivi Medici;
- la consulenza (pareri, interrogazioni parlamentari etc.) verso il Ministero della Salute, le Regioni e in generale per tutti gli Organismi del Servizio Sanitario Nazionale nel settore della Bioingegneria e in particolare nel settore dei Dispositivi Medici;
- la certificazione dei Dispositivi Medici che consiste nella verifica e attestazione della conformità dei prodotti ai requisiti essenziali indicati nell'allegato 1 delle Direttive Europee (42/93/CEE, 385/90/CEE) che ne regolano la libera circolazione;
- la formazione di personale per lo svolgimento di attività di sorveglianza del mercato dei Dispositivi Medici.

Per quanto riguarda i primi due punti sono stati emanati oltre 50 pareri mentre l'attività di certificazione ha prodotto 77 certificati del Tipo e 92 certificati dei sistemi di assicurazione della qualità.

Per quanto riguarda la formazione, svolta nell'ambito dell'accordo di collaborazione con il Ministero della Salute (SO.VI.DI.ME.) sono state erogate 184 ore di lezione in aula e sono stati formati 15 ispettori.

### **Attività programmata 2004**

Dato il grande interesse che si è manifestato nel corso del 2003 sull'attività di controllo dei Dispositivi Medici in ambito del Ministero della Salute e in particolare la istituzione della Commissione Unica per i Dispositivi Medici (CUD) e la ripresa dell'attività del Consiglio Superiore della Sanità su tematiche connesse con tali prodotti si presume che tutta l'attività del progetto subirà un forte incremento. In particolare assumono un particolare rilievo la sperimentazione clinica dei dispositivi medici che deve essere autorizzata dal Ministero della Salute e l'accordo di collaborazione SO.VI.DI.ME. che attingono a competenze specifiche degli esperti dell'Istituto partecipanti al Progetto.

## **Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza**

A seguito dell'entrata in vigore della Legge 107/1990 e dei suoi decreti di attuazione, l'ISS è stato incaricato dello svolgimento di nuovi compiti, tra cui:

- coordinamento del servizio trasfusionale attraverso i Centri di Coordinamento e Compensazione regionali (Emoscambio, Registro nazionale del sangue e del plasma, Registro nazionale degli emoderivati);
- controllo (ispezioni alle aziende di produzione degli emoderivati: controllo delle attività dei servizi trasfusionali attraverso l'effettuazione del programma di VEQ). Successivamente, a seguito dell'emanazione del DM 28 agosto 1996, è stato introdotto anche nel nostro Paese il controllo (lotto per lotto) degli emoderivati affidandone l'esecuzione all'ISS.

Più recentemente il DM 17 luglio 1997 “Regolamento per la disciplina dei compiti di coordinamento a livello nazionale delle attività dei Centri regionali di Coordinamento e Compensazione in materia sangue ed emoderivati”, nel definire la competenza tra Ministero della Salute, ISS e Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, ha assegnato all'ISS i seguenti compiti:

- promozione della ricerca scientifica nel campo immunotrasfusionale con particolare riferimento alle malattie trasmissibili;
- promozione e organizzazione di programmi di controllo di qualità esterna riguardanti le procedure e le metodiche diagnostiche in campo strumentale;
- definizione e attuazione di un programma nazionale di emovigilanza;
- promozione di programmi di formazione per l'esercizio di attività di vigilanza e controllo di competenza delle Regioni nei confronti delle Strutture Trasfusionali;
- supporto tecnico per tutti i compiti assegnati al Ministero della Salute.

Infine, si ritiene necessario istituire presso l'ISS un'apposita struttura che riunisca tutte le competenze necessarie per l'implementazione delle funzioni di coordinamento tecnico-scientifico e di controllo sopra menzionate, attraverso la costituzione di un Centro Nazionale per il Coordinamento e Controllo Sangue ed Emovigilanza, dotato di idonee risorse di personale, finanziarie e organizzative, come peraltro richiesto nel DM 1° marzo 2000: “Adozione del progetto relativo al piano nazionale sangue e plasma per il triennio 1999-2001”.

### **Resoconto attività 2003**

L'attività di emoscambio nell'anno 2003 ha riguardato la comunicazione, attraverso i Centri di Coordinamento e Compensazione regionali (CRCC), di circa 31000 unità di concentrati eritrocitari in esubero e resi disponibili per le altre regioni, circa 2500 unità richieste per urgenza e circa 12000 unità di unità scambiate a seguito della disponibilità.

L'attività di coordinamento del servizio trasfusionale è stata inoltre espletata mediante l'organizzazione di riunioni periodiche con i responsabili dei CRCC per definire necessità e problemi nelle servizio sanitario regionale e con un aggiornamento dell'identificazione delle strutture trasfusionali esistenti sul territorio nazionale (*Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2003;16(12) - Supp 1).

Sono stati analizzati i dati riguardanti la sorveglianza delle malattie trasmissibili con il sangue (*Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2003;16(3) ed è stato pubblicato il rapporto del Registro Nazionale e Regionale del Sangue e del Plasma (*Rapporti ISTISAN* 03/41).

### **Attività programmata 2004**

Per sviluppare un sistema di sorveglianza informatizzato si sta predisponendo un software da distribuire a tutti i Servizi Trasfusionali e ai CRCC per la segnalazione della positività dei donatori ai marcatori delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue. Il sistema di sorveglianza permette di effettuare indagini nazionali sulla diffusione dell'HCV, HBV, HIV e Lue, fornisce informazioni che risultano indispensabili per una valutazione del rischio residuo

per le infezioni trasmissibili con la trasfusione e permette inoltre di monitorare l'andamento delle infezioni nella popolazione attraverso la popolazione dei nuovi donatori.

Si sta inoltre provvedendo alla realizzazione di un software per la rilevazione delle reazioni avverse alla trasfusione che, nell'ambito dell'emovigilanza, costituisce un sistema di allerta per il ritiro di emocomponenti o emoderivati in cui siano presenti infezioni batteriche o virali e per monitorare i parametri da valutare per il conseguimento della buona pratica trasfusionale.

## **Costruzione e sperimentazione di un set di indicatori per la valutazione dei determinanti di salute, per la misura degli *output* socio-sanitari e per la quantificazione del raggiungimento dell'*outcome* di piano**

L'attenzione nazionale e internazionale ai temi inerenti la salute della popolazione continua a crescere e viene richiesta con sempre maggiore frequenza la disponibilità di adeguati strumenti conoscitivi che permettano di valutare lo stato di salute, la diffusione delle malattie, la distribuzione dei determinanti di salute, il grado di efficienza, di efficacia e di qualità dei servizi sanitari.

Il Progetto nasce dalla duplice esigenza di sopperire alle attuali carenze informative e di riorganizzare, implementare, sistematizzare i flussi correnti. L'attuale sistema informativo sanitario non risulta ancora adeguato ad una valutazione "esaustiva" della salute intesa come benessere globale.

È necessario pertanto progettare un Set Italiano Di Indicatori di Salute (SINDIS) al fine di:

- misurare lo stato di salute, i suoi determinanti e gli andamenti in Italia e nelle sue articolazioni;
- facilitare la pianificazione, la sorveglianza e la valutazione dei programmi e delle azioni;
- fornire alle regioni informazioni appropriate per sostenere le loro politiche;
- permettere di comparare lo stato di salute di aree geografiche diverse.

Il progetto, seguendo le indicazioni del Comitato Scientifico, è stato articolato secondo due filoni principali che permettano il primo di verificare la qualità e la completezza dei dati raccolti, il secondo di individuare set di indicatori specifici per ciascuna tipologia di lettori e per ciascuna chiave di lettura. I due filoni sono:

- Repertorio di indicatori e dati nazionali
- Modelli concettuali e indicatori di salute

### **Resoconto attività 2003**

Nel primo filone "Repertorio di indicatori e dati nazionali" è stata fatta una ricognizione e una analisi critica dei dati necessari e una individuazione dei dati mancanti, della loro validità, della loro fonte, della loro periodicità, della loro reperibilità e delle loro eventuali sovrapposizioni. È stato quindi stilato in elenco completo dei dati e degli indicatori indicando per ciascuno le caratteristiche prima elencate.

Nel secondo "Modelli concettuali e indicatori di salute" è stato affrontato il problema della lettura, riorganizzazione e sintesi dei dati in funzione delle finalità del loro utilizzo. A fronte di una ricchissima letteratura internazionale in tema di indicatori di salute, spesso non è

identificabile con altrettanta chiarezza il collegamento tra gli indicatori e i modelli di analisi che li sostengono.

Infatti, ad una abbondanza in materia di strumenti operativi di misura dei fenomeni sanitari, corrisponde una sostanziale scarsità di riferimenti concettuali, all'interno dei quali tali strumenti possano collocarsi in modo armonico.

In questa parte sono stati discussi l'utilizzo dei dati per i fini istituzionali, il tema degli indicatori sintetici per valutare la performance di un sistema sanitario, il tema di un insieme minimo di indicatori, il tema delle "finestre per l'utente" (*user-windows*).

Inoltre sono stati individuati alcuni argomenti che necessitavano di un approfondimento. Essi sono stati individuati e assegnati ad esperti ai quali è stato chiesto di descrivere in una relazione il lavoro svolto. Gli argomenti sono:

- identificazione e sviluppo delle covariate più utili per la ricerca di eterogeneità negli indicatori del Progetto SINDIS;
- modelli concettuali per un set minimo di indicatori per il monitoraggio dell'erogazione regionale dell'assistenza sanitaria;
- identificazione di un set di indicatori relativi alla qualità della vita e dell'assistenza negli anziani;
- identificazione di un set di indicatori di salute per valutare efficacia e appropriatezza delle cure perinatali;
- modelli per un set di indicatori standardizzati per il monitoraggio della spesa e del finanziamento dell'assistenza sanitaria;
- modelli concettuali per un set integrato sintetico di Indicatori.

#### **Attività programmata 2004**

Nel corso dell'anno 2004 si è provveduto a scrivere il rapporto finale comprensivo delle relazioni scritte sull'attività svolta dai consulenti esterni.

Si è provveduto ad inviare questo rapporto alla Direzione generale della Prevenzione del Ministero della Salute che ha finanziato il progetto e alla Direzione dell'ISS.

È stato organizzato un Convegno, che si svolgerà a Roma presso l'ISS nei giorni 14 e 15 giugno, durante il quale verranno comunicati i risultati della attività svolta e discusse le conclusioni.

## **Formazione dei referenti aziendali della qualità**

Il progetto si proponeva due obiettivi:

1. la costituzione di una banca dati degli uffici qualità delle aziende sanitarie con indicazione dei referenti, della collocazione istituzionale e delle principali attività svolte;
2. la messa a punto di materiale didattico per il personale degli uffici qualità incentrato sui percorsi assistenziali e la sua validazione nell'ambito di corsi e seminari con il personale in questione.

Il progetto è stato condotto in collaborazione con l'Agenzia Sanitaria della Regione Marche e con Sanità e *Consulting Management*.

#### **Resoconto attività 2003**

È stato realizzato il database degli uffici qualità mediante interviste telefoniche e software EpiInfo. È stata messa a punto una prima versione del materiale didattico, che consiste in 5

estesi manuali su percorsi assistenziali, indicatori, EBM, uffici qualità, analisi statistica e EpiInfo e in 2 capitoli di esercizi e risposte agli esercizi.

#### **Attività programmata 2004**

È stato saggiato il corso in 3 seminari tenuti rispettivamente a Jesi per l'Italia centrale, a Stresa per l'Italia settentrionale e a Napoli per l'Italia meridionale, ciascuno con una ventina di partecipanti e con un altissimo gradimento da parte degli stessi.

È stato predisposto un sito ([www.ars.marche.it/qualita](http://www.ars.marche.it/qualita)), che contiene il database e che entro maggio 2004 conterrà anche i 5 manuali e gli esercizi.

## **Incidenti in ambienti di civile abitazione**

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta [...] dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali [...]".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso (PS), Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/99, resisi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCAST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

#### **Resoconto Attività 2003**

Nel corso dell'anno 2003 – sulla base delle indicazioni fornite dall'apposito gruppo tecnico di lavoro nazionale costituito, presso l'ISS, e formato dai rappresentanti degli Assessorati Regionali alla Sanità, degli Osservatori Epidemiologici Regionali e delle Amministrazioni Centrali coinvolte nel sistema – sono individuati quali principali fonti di dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione, di cui all'art. 4 della Legge 493/99, quelle relative all'accettazione in PS ospedaliero e ai ricoveri ospedalieri, riportati nelle SDO per trauma. Riguardo al sistema di sorveglianza di PS è stata individuata una rete di circa 90 centri di PS ospedaliero distribuiti sul territorio nazionale. È stato messo a punto un tracciato record per la scheda di rilevazione di PS cui gli ospedali possono far riferimento per la modifica dei propri

sistemi informativi d'emergenza e per la definizione del formato degli archivi da trasmettere all'ISS. Si inoltre provveduto, per quei centri di PS sprovvisti di un proprio sistema informativo, a sviluppare un software dedicato alla registrazione delle informazioni di PS relative ad incidente domestico. È stata, infine, messa a punto la procedura di trasmissione dati dai singoli centri all'ISS, in particolare mediante l'utilizzo di un sito Internet dell'ISS che consenta la trasmissione dati su aree dedicate in modalità FTP (*File Transfer Protocol*).

Nel contempo si è proceduto al mantenimento della rete italiana del sistema *Injury Surveillance System* (ISS ora *Injury Data Base*) relativamente alla quale sono stati acquisiti al SINIACA i dati sugli incidenti domestici relativi al periodo 1999-2003.

### **Attività programmata 2004**

Nel corso dell'anno 2004 sarà avviata la rilevazione dei dati relativi ad incidenti domestici, sulla base di un sistema di sorveglianza nazionale su un campione molto ampio di centri di pronto soccorso individuato nel corso dell'anno 2003 e le cui procedure di raccolta e trasmissione dati sono state già messe a punto e testate in alcuni centri pilota (ASL di Forlì e ASL di Aosta). Questo tipo di rilevazione è uno strumento indispensabile per osservare l'andamento del fenomeno in termini di mortalità e morbosità e verificarne le modificazioni indotte dalle misure di prevenzione, valutando quindi l'efficacia di tali misure a livello macro sullo stato di salute della popolazione. Tuttavia, per sua natura questa rilevazione, per motivi di praticabilità, non può andare oltre un certo livello dettaglio nella descrizione della causa esterna dell'incidente e della tipologia di lesione. È stata già attivato pertanto un campione più ristretto di centri di pronto soccorso (per il quale si dispone di dati a partire dal 1999) che possa fornire delle informazioni più specifiche, propedeutiche alla progettazione di studi analitici (es. caso-controllo) sul territorio volti alla precisa individuazione dei fattori di rischio di incidente domestico e, quindi, alla definizione di azioni di prevenzione mirate alla rimozione di tali rischi e delle cause di nocività.

Nel contempo verranno acquisiti dalle Regioni i dati traumatologici correntemente riportati nelle SDO.

## **Laboratorio Nazionale di Riferimento**

Nell'ambito delle azioni per la sicurezza alimentare riveste fondamentale importanza l'attività di ricerca e di controllo estesa all'intera filiera produttiva, finalizzata alla valutazione del rischio da residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e di agenti contaminanti che si trasmettono agli alimenti di origine animale e possono costituire un rischio per la salute umana (Direttiva 96/23/CEE, recepita con DL.vo 336/1999).

Allo scopo di assicurare la qualità dei dati rilevanti ai fini della sicurezza degli alimenti di origine animale, l'UE ha ritenuto indispensabile la strutturazione di una rete di laboratori qualificati, con strutture centrali di consulenza tecnico-scientifica, i Laboratori Comunitari di Riferimento (LCR), strutture intermedie di coordinamento a livello nazionali e di consulenza su aspetti tecnico-scientifici, i Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR) e strutture operative, i Laboratori nazionali (IZS), a cui è affidato il controllo sul territorio.

Con la Decisione della Commissione 89/610/CEE, l'Istituto è stato designato LNR per tutti i residui delle sostanze ad azione farmacologica e degli agenti contaminanti nelle produzioni alimentari di origine animale, funzione questa recepita nel DL.vo 118/92, ribadita nella

Decisione della Commissione 93/257/CEE e riconfermata con la Decisione della Commissione 98/536/CE.

Le attività di ricerca e di controllo svolte dal LNR si integrano con le azioni comunitarie in materia di produzione e distribuzione dei medicinali veterinari, compresi gli studi per l'autorizzazione al commercio e l'attività di farmacovigilanza, recentemente ridefinite dalla Direttiva 2001/82/CE, e le ricerche finalizzate all'analisi del rischio per la sicurezza alimentare, richiamate dal Reg. 178/2002/CE.

Per l'attività del LNR è prevista, in base all'art. 5, punto e) del DL.vo 432/1998, l'erogazione di contributi finanziari specifici.

Con la Direttiva 96/23/CE, recepita con DL.vo 336/99, sono stati ridefiniti i compiti dell'LNR, individuato quale struttura centrale a livello nazionale di collegamento fra i quattro LCR e i laboratori di controllo nazionali. All'LNR è affidato il coordinamento dell'attività degli IZS; l'assistenza al Ministero della Salute per l'elaborazione del piano annuale di sorveglianza; il coordinamento delle norme tecniche e dei metodi di analisi per ciascun residuo o gruppo di residui; la valutazione dell'applicabilità dei metodi forniti dai LCR; l'intervento con metodi di riferimento in caso di contestazioni di risultati delle analisi effettuate dai Laboratori nazionali; lo sviluppo di metodi, in attesa che in sede comunitaria vengano stabiliti i metodi per la ricerca dei residui; l'organizzazione di prove comparative per la verifica delle competenze dei laboratori nazionali; la diffusione delle informazioni fornite dai LCR; l'implementazione dei sistemi qualità dell'LNR e dei laboratori nazionali. In conformità alle numerose disposizioni in materia di controllo dei residui e dei prodotti alimentari, tra le quali la Dec. 98/179/CE e il DL.vo 156/1997, carattere di urgenza riveste la strutturazione del sistema qualità dell'LNR e l'accreditamento dello stesso.

### **Attività del Laboratorio e programmazione 2002-2004**

Nell'ambito delle suddette funzioni, l'LNR svolge una serie di attività di ricerca e controllo integrate e finalizzate a garantire un elevato livello di sicurezza degli alimenti di origine animale rispetto al rischio residui. Le attività si articolano in alcune fondamentali aree di intervento e, sulla base di una valutazione delle priorità in relazione alle risorse disponibili e dei risultati ad oggi conseguiti, prevedono la programmazione triennale di seguito riportata:

- Attività di ricerca ai fini dell'approfondimento delle conoscenze sulla valutazione del rischio da sostanze ad azione farmacologica e residui farmaco-tossicologici nella filiera produttiva. Carattere prioritario rivestono l'identificazione dei fattori di rischio e la caratterizzazione dei rischi legati a residui di medicinali veterinari e contaminanti, la discriminazione fra sostanze di natura endogena e sostanze utilizzate per trattamenti illeciti, le ricerche sull'impiego di nuove sostanze ad attività anabolizzante e sui residui *marker* e le matrici target per l'identificazione dei trattamenti o dell'origine di contaminazioni, gli effetti sui comportamenti dei consumatori. Tali attività, indispensabili per la strutturazione di efficaci piani di sorveglianza sui residui, implicano una sostanziale continua innovazione degli approcci metodologici.
- Accredimento dell'LNR e attività di verifica della competenza tecnica dei laboratori autorizzati al controllo dei residui. La strutturazione del sistema qualità e l'accreditamento dell'LNR, requisito per l'attuazione dei programmi di consulenza e di controllo. Attività di valutazione e di verifica della competenza dei laboratori autorizzati al controllo dei residui, da realizzarsi anche con l'organizzazione di studi interlaboratorio.
- Consulenza alle Autorità sanitarie centrali e regionali, attività di controllo e di coordinamento delle attività tecniche di laboratori nazionali di controllo e attività di formazione. Le attività programmate comprendono l'assistenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute e alle Autorità regionali nell'elaborazione ed esecuzione dei piani

di sorveglianza, l'elaborazione di criteri analitico-procedurali e normativi per gli accertamenti, l'elaborazione di procedure e metodi di conferma per la ricerca delle sostanze e loro residui in fluidi biologici e prodotti di origine animale, l'esecuzione di controlli analitici sistematici per la ricerca di residui di sostanze ormonali su carni bovine importate dagli USA (Dec. Comm. 1999/302/CE), l'esecuzione di controlli analitici nell'ambito di contenziosi a livello nazionale ed europeo. In conformità a recenti disposizioni del Ministero della Salute, le attività si estenderanno anche alla verifica dell'applicazione delle norme di buona fabbricazione delle produzioni di medicinali veterinari. La programmazione prevede inoltre la prosecuzione delle attività condotte presso l'Agenzia del Farmaco Europeo (EMEA) da esperti dell'LNR e delle attività ispettive, pareri e *audit* su richiesta di enti esterni. Per le attività di formazione destinate al personale dei laboratori nazionali, si prevede il proseguimento dei corsi di formazione in materia di aggiornamento sulle strategie e metodi di controllo dei residui e dei contaminanti e di miglioramento dei sistemi qualità dei laboratori.

## Lotta al *doping* sportivo

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il *doping*" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il *doping* diventi reato penale.

La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti:

- stabilire e aggiornare per decreto, d'intesa con il Ministero per i Beni e le Attività Culturali, le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite;
- stabilire, per decreto, i requisiti organizzativi e di funzionamento dei laboratori non accreditati dal CIO;
- istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul *doping* e per la tutela della salute nelle attività sportive, presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 08 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva.

L'Istituto dovrà organizzare programmi di valutazione esterna di qualità, procedere alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia.

### Resoconto attività 2003

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la Commissione per la vigilanza e il controllo sul *doping* per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) del Ministero della Salute, nel 2003 l'ISS ha stipulato due convenzioni:

- prima convenzione (20 novembre 2002) per attivare campagne formative/informative e organizzare convegni per prevenire il *doping*;
- seconda convenzione (20 dicembre 2002) per effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001, per il periodo che va dal 28 aprile 2003 al 31 dicembre 2003 in cui sono state effettuate sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi

antidoping, 73 missioni. Le ispezioni, sui controlli commissionati dalla CVD all'FMSI, sono state effettuate su atleti delle seguenti federazioni:

- Automobil Club d'Italia
- Federazione Ciclistica Italiana
- Federazione Ginnastica d'Italia
- Federazione Italiana di Atletica Leggera
- Federazione Italiana Baseball Softball
- Federazione Italiana Giuoco Calcio
- Federazione Italiana Canoa Kayak
- Federazione Italiana Canottaggio
- Federazione Italiana Giuoco Handball
- Federazione Italiana Hockey e Pattinaggio
- Federazione Italiana Judo Lotta Karatè Arti Marziali
- Federazione Italiana Pallacanestro
- Federazione Italiana Pentathlon Moderno
- Federazione Italiana Pesca Sportiva e Attività Subacquee-Settore Nuoto Pinnato
- Federazione Italiana Pesistica e Cultura Fisica
- Federazione Italiana di Rugby
- Federazione Italiana Scherma
- Federazione Italiana Sport Equestri
- Federazione Italiana Sport Invernali
- Federazione Italiana Squash
- Federazione Italiana Tennis
- Federazione Italiana Tiro con l'Arco
- Federazione Tiro a Segno.

Inoltre è stata creata la segreteria organizzativa del I convegno nazionale 'La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il *doping*' (ISS, 19 gennaio 2004); è stato presentato e approvato il progetto 'Corso di formazione per Ufficiali/agenti/funzionari di polizia giudiziaria '*Doping-antidoping*' (che si svolgeranno nell'arco del 2004).

Nel 2003 sono stati svolti corsi di formazione/aggiornamento e campagne informative.

#### **Attività programmata 2004**

La convenzione per effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001 stipulata il 20 dicembre 2002 ha scadenza il 31 marzo 2004. Nel periodo che va dal 1° gennaio 2004 al 31 marzo 2004 saranno effettuate altre 30 missioni sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi anti-*doping*. Le ispezioni, sui controlli commissionati dalla CVD all'FMSI, saranno effettuate su atleti delle stesse federazioni dell'anno precedente.

La convenzione della durata di 12 mesi per attivare campagne formative/informative e organizzare convegni per prevenire il *doping*, stipulata il 20 novembre 2002 ha ottenuto una proroga al 31 dicembre 2004. Nel corso del 2004 si prevede di portare a termine tutti i programmi in corso.

Sarà organizzato in ISS il I convegno nazionale 'La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il *doping*' in collaborazione con il Ministero della Salute.

Nell'ambito della convenzione inoltre si organizzeranno due 'Corsi di formazione per Ufficiali/agenti/funzionari di polizia giudiziaria '*Doping-anti-doping*', in collaborazione con l'Unità Operativa di Tossicologia Forense e Antidoping dell'Università di Padova con l'obiettivo di aggiornare il personale di polizia giudiziaria sugli aspetti diagnostici,

farmacologici e penalistici derivanti dall'applicazione della Legge n. 376 del 14 dicembre 2000 'Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il *doping*'. I corsi sono destinati a: Polizia di Stato, Carabinieri/NAS, Guardia di Finanza, Polizia Penitenziaria, Corpo Forestale, Dogana, ULSS.

È stata stipulata per il 2004 una convenzione con la CVD per la realizzazione di un prototipo di *EVENT-Reporting Doping-Antidoping* (E-RSDA), finalizzato all'archiviazione dei seguenti avvenimenti connessi al *doping*:

- "Diagnosi cliniche (semeiologiche e laboratoristiche)", ex art. 1, comma 1, punto 4 della Convenzione;
- Reazioni avverse *doping*-correlate, art. 1, comma 1, punto 5 della Convenzione;
- "Morti *doping*-correlate", art. 1, comma 1, punto 6 della Convenzione.

## **Modelli gestionali innovativi di controllo igienico-sanitario delle reti acquedottistiche con riferimento alla captazione, al trattamento, all'adduzione, alla raccolta, alla distribuzione dell'acqua destinata al consumo umano e al controllo della sua qualità**

Il progetto di ricerca si prefigge di ottenere indicazioni a livello nazionale sull'entità della problematica sanitaria derivante dalle potenziali modifiche delle caratteristiche di qualità dell'acqua potabile addotta e distribuita all'utenza in relazione alle tipologie dei materiali metallici utilizzati per il suo trasporto.

L'approvvigionamento d'acqua potabile riveste particolare importanza ai fini della tutela della salute umana. In particolare, oltre alla qualità all'origine della risorsa idrica sfruttata e degli eventuali trattamenti successivi, è di particolare rilevanza il mantenimento delle caratteristiche di qualità durante il suo trasporto nella rete acquedottistica.

Sostanzialmente, il progetto si prefigge di realizzare un'indagine significativa a livello nazionale sulle eventuali modifiche dell'acqua condottata in relazione alla tipologia di materiali impiegati per il suo trasporto, anche in relazione alle norme di settore più restrittive rispetto al presente, che entreranno fra breve in vigore.

I dati acquisiti verranno utilizzati per migliorare la conoscenza da parte degli operatori di settore dell'impatto delle infrastrutture di trasporto sulla qualità dell'acqua.

### **Resoconto attività 2003**

In considerazione delle finalità del progetto, e in accordo con quanto programmato, il progetto è stato articolato nelle seguenti fasi:

- *1ª fase*. Selezione delle Unità Operative  
Gestori e Laboratori pubblici in base a criteri di rappresentatività dei dati raccolti sul territorio nazionale ed efficiente interazione delle attività gestore-laboratorio.
- *2ª fase*. Pianificazione delle attività sperimentali:
  - definizione delle variabili oggetto di indagine
  - pianificazione del protocollo sperimentale:

- tipologia di campionamento
  - distribuzione spazio-temporale dei campionamenti
  - parametri oggetto di indagine
  - armonizzazione delle metodologie analitiche utilizzate
  - raccolta dati sui materiali costitutivi delle reti esterne ed interne
- 3<sup>a</sup> fase. Attività sperimentali di raccolta e produzione dati.

Il progetto ha avuto come obiettivo principale lo studio di eventuali modifiche della qualità dell'acqua distribuita per condotta, in relazione alla tipologia di materiali impiegati per il trasporto, anche in considerazione delle norme di settore di recente entrata in vigore, più restrittive rispetto alle precedenti disposizioni.

Lo studio, condotto a livello nazionale, è stato caratterizzato da una particolare estensione e capillarità, coinvolgendo n. 28 unità operative, di cui n. 15 Gestori e n. 13 Laboratori Pubblici. La selezione delle diverse unità operative è stata pianificata in modo da garantire una ampia rappresentatività delle osservazioni nell'intero territorio nazionale e un'efficiente interazione gestore-laboratorio all'interno delle diverse aree geografiche.

Nel corso dell'anno 2003 sono stati effettuati più di 6.000 prelievi presso più di 3.800 utenze distribuite tra pubbliche e private. I campioni di acqua – per i quali sono stati acquisiti dati storici inerenti strutture e caratteristiche degli impianti di adduzione esterni e interni – sono stati sottoposti a determinazioni analitiche per diversi elementi metallici, quali Ferro, Cromo, Nichel, Piombo, Rame, Zinco. Al fine di valutare gli effetti della modalità di raccolta dei campioni sui contenuti di metalli, i prelievi sono stati effettuati secondo differenti modalità, quali, in particolare, RDT (prelievo casuale senza scorrimento), 30 MS (flusso per 5 min e prelievo dopo 30 min di stagnazione) e 240 MS (flusso per 5 min e prelievo dopo 240 min di stagnazione).

### **Attività programmata 2004**

In considerazione delle finalità del progetto, e in accordo con quanto programmato, il progetto è stato articolato per l'anno 2004 nelle seguenti fasi:

- 1<sup>a</sup> fase. Elaborazione dei dati.
- 2<sup>a</sup> fase. Valutazione dei dati.
- 3<sup>a</sup> fase. Produzione del rapporto finale.
- 4<sup>a</sup> fase. Diffusione dei risultati e trasferimento delle conoscenze agli operatori del settore.

Sulla base dei risultati raccolti e prodotti nel corso dell'anno 2003, è stato elaborato e realizzato un database relazionale operante in ambienti informatici di ampia diffusione, che ha consentito la costituzione presso l'ISS della prima banca dati nazionale sulla cessione di metalli in reti di adduzione e distribuzione di acque destinate a consumo umano. Il database consente agevolmente l'esame aggregato e le analisi statistiche sui dati e risulta uno strumento di facile adozione e notevole utilità per le attività di monitoraggio e ricerca su ampio raggio nell'ambito di progetti diversi.

I dati sono stati sottoposti ad una serie di analisi statistiche basate su procedimenti di statistica descrittiva e su test non parametrici.

Dallo studio complessivo dei dati ottenuti nel corso delle attività sperimentali del progetto, e in considerazione dei dati storici acquisiti per le variabili oggetto di indagine si può evidenziare che i livelli medi di metalli riscontrati non presentano, dal punto di vista generale, un rilevante significato sanitario. Per alcuni metalli, come per il nichel, il ferro e il piombo sono state tuttavia riscontrate in alcuni casi concentrazioni significativamente eccedenti i livelli stabiliti