

Infine, tra le attività condotte sono da citare quelle relative ai farmaci orfani che hanno portato alla realizzazione di una specifica sezione sul sito web (<http://www.cnmr.iss.it/FO1500000.htm>), e caratterizzate dalla presenza del Responsabile di Progetto (Domenica Taruscio) nel Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). La collaborazione con il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare “Mario Negri” (Ranica, Bergamo) ha permesso di realizzare un database dei farmaci orfani, approvati dalla FDA, disponibili sul territorio americano; il lavoro è tutt’ora in corso di realizzazione e porterà ad un censimento completo dei farmaci disponibili anche sul territorio nazionale.

Resoconto attività 2003

Nel corso del 2003, le attività del Registro sono state incentrate sulla raccolta dei dati di incidenza di malattie rare, provenienti dai Centri o Presidi regionali identificati mediante le specifiche deliberazioni regionali. In attesa che tutte le Regioni identifichino mediante delibera regionale i centri per la diagnosi delle malattie rare, il Registro ha raccolto (in fase transitoria e mantenendo il flusso in un data base separato) anche dati epidemiologici provenienti da Centri non ancora denominati mediante specifiche deliberazioni.

I risultati di tale attività (aggiornati a gennaio 2004) sono qui di seguito illustrati.

In totale hanno aderito al Registro Nazionale delle Malattie Rare 171 strutture sanitarie distribuite sul territorio nazionale, tra le quali 94 hanno inviato dati con le seguenti modalità (9 strutture hanno usato due modalità di invio):

- scheda cartacea: 43;
- online sul web: 44;
- su software locale: 16.

Attività programmata 2004

Le attività previste nel 2004 consistono nel continuare la raccolta e l’elaborazione dei dati epidemiologici provenienti dai Presidi della Rete Nazionale Malattie Rare.

La collaborazione con i Presidi regionali si concretizza anche mediante Corsi di Formazione agli operatori sanitari impegnati nella raccolta e invio dei dati epidemiologici delle malattie rare.

Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma

Il Registro è stato istituito in Italia con DM del 18 giugno 1991. Si tratta di un sistema informativo stabile per la conoscenza dei dati relativi alla raccolta e alla distribuzione del sangue umano e al complesso delle attività svolte dai servizi e centri trasfusionali esistenti sul territorio nazionale. In particolare, il Registro si basa su un questionario, modificato con DM del 5 novembre 1996, che è suddiviso in due sezioni: la prima fornisce dati relativi alla gestione dei donatori compresi quelli per aferesi, alla gestione delle aferesi, alla gestione delle unità sangue (unità di sangue intero raccolte, acquisite, prodotte, distribuite, non utilizzate) e alla gestione del plasma (litri prodotti, distribuiti, non utilizzati); la seconda parte fornisce informazioni relative alle altre attività trasfusionali (diagnostica di laboratorio, gestione computerizzata, controlli di qualità, organico del servizio). Il questionario viene compilato dal responsabile di ogni centro o servizio trasfusionale e inviato alle regioni, le quali provvedono a trasmetterli al Ministero della Sanità e all’ISS. L’ISS prepara un rapporto annuale per il Ministro della Sanità che viene pubblicato e diffuso a tutte le strutture interessate.

Resoconto attività 2003

Nell'ambito del progetto sono stati raccolti, analizzati ed elaborati i dati regionali relativi agli anni 2001 e 2002 con stesura dei rispettivi rapporti annuali pubblicati dal Servizio delle attività editoriali dell'ISS online e su volume cartaceo. I volumi sono stati inviati a tutte le Strutture trasfusionali e a tutti i principali attori del sistema.

Nell'ambito delle attività di coordinamento è stata organizzata dall'ISS la consueta riunione con i responsabili dei Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione, le principali associazioni di volontariato e i responsabili del Ministero della salute, nella quale sono stati analizzati i dati relativi alla stima del fabbisogno di emazie relativamente all'anno 2004. È stato preparato e presentato un form per l'integrazione dei dati attualmente non inclusi sul Registro del sangue e del plasma

Attività programmata 2004

I dati provenienti dalle singole regioni vengono controllati e processati per elaborare il rapporto annuale per il Ministro della Salute.

Ricerca sugli esiti

La garanzia per il cittadino di una qualità standard della prestazione sanitaria ha finora fatto perno sull'accreditamento ove, finora si è inteso, la capacità strutturale e operativa del singolo centro sanitario sia in grado di erogare una prestazione non inferiore ad uno standard di riferimento. In alcune parti del mondo è tuttavia sorto il giustificato dubbio che indicatori di struttura e di processo potrebbero non essere completamente predittivi della qualità del risultato, unico evento che realmente interessa il paziente-cliente; è quindi nata all'interno delle associazioni professionali l'esigenza di andare a vedere e confrontare i risultati (*l'outcome*). Sono nati quindi gli studi sugli esiti, che per alcune categorie, hanno portato alla sistematica esposizione al pubblico di risultati di una procedura sanitaria per ciascun centro e per ciascun operatore, confrontato con uno standard di riferimento (*benchmark*).

Apparirebbe quindi logico che, sia processi di accreditamento, che processi di valutazione di performance, tengano conto dei risultati reali delle procedure; purtroppo un sistema apparentemente molto semplice trova importanti ostacoli tecnici quando, necessariamente, si deve procedere al confronto tra istituzioni, tra operatori o a confronti con standard di riferimento. Sostanzialmente due "gli elementi difficili": il rischio individuale del paziente e quindi gli algoritmi che tali rischi equalizzano, per pesare da solo il rischio legato alla struttura, alla procedura e alla definizione di *outcome* non sempre facilmente standardizzabile.

Il Ministero della Salute alla fine del 2001 ha lanciato alcuni progetti sugli studi degli esiti affidandone l'esecuzione e il coordinamento nazionale all'ISS.

I progetti concordati con gli Assessorati Regionali e con le specifiche Associazioni Professionali hanno avuto inizio in questi mesi e promettono di dare risultati visibili già alla fine di questo stesso anno:

- *Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia*

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute ha avviato uno "Studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine di interventi di by-pass

aortocoronarico (BPAC) nelle cardiocirurgie Italiane – Progetto BPAC” con l’obiettivo di descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall’intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale pre-operatorio dei pazienti, e di confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*. Ciascun Centro Cardiocirurgico raccoglie dati per un periodo di ameno 12 mesi attraverso una scheda elettronica presente sul sito web dedicato <http://bpac.iss.it>

Lo studio si svolge in collaborazione con la Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM), con la Società italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH), con le Regioni e Agenzie Regionali.

– *Valutazione degli esiti in relazione a artroprotesi d'anca*

Su richiesta del Ministro della Salute, l’ISS ha avviato il Progetto EIPA (Esiti di Interventi di artroProtesi di Anca), uno studio nazionale prospettico osservazionale per la valutazione dell’esito di interventi di artroprotesi di anca. La partecipazione dei centri clinici è programmata su base volontaria, essi forniscono informazioni standardizzate sugli esiti a breve termine (0-6 mesi). Il progetto EIPA potrà offrire alle Regioni, alle ASL, ai Centri clinici e ai chirurghi ortopedici, strumenti utili a migliorare la qualità dell’assistenza ai cittadini. Il progetto EIPA è stato inserito tra le organizzazioni partecipanti e promotrici della *Bone and Joint Decade*, un’iniziativa dell’OMS e dell’ONU nel decennio 2000-2010.

– *Valutazione degli esiti in relazione a trapianti*

Lo studio per la valutazione degli esiti degli interventi di trapianto di organi effettuati nei Centri trapianto italiani si propone di affiancare alla semplice valutazione della sopravvivenza dell’organo e del paziente il peso del *case-mix* e di altri indicatori dell’efficienza del centro di trapianto. Ovviamente queste valutazioni devono essere effettuate per ogni tipologia di organo trapiantato e per ogni centro di trapianto. Ciò è stato reso possibile attraverso la creazione di un apposito sito creato dal CNT in linguaggio ASP e con un database sviluppato in ambiente MYSQL (sistema di raccolta dati e interfaccia web). Tali dati sono stati oggetto di analisi da parte dei nove gruppi di lavoro istituiti per differente tipologia di organo o problematica e formati dai rappresentanti dei chirurghi dei centri trapianto italiani. L’attività dei nove gruppi di lavoro ha condotto alla elaborazione di indicatori per l’interpretazione dei dati di follow-up con particolare rilievo di *case-mix*. I dati finora raccolti dimostrato come il sistema qualità nei trapianti abbia raggiunto livelli qualitativi e quantitativi insperabili negli anni passati. La metodologia attuata, anche se passibile di ulteriori miglioramenti, si è rivelata comunque estremamente efficace nel valutare le performance dei singoli centri e l’obiettivo è quello di garantire una sempre maggiore trasparenza del sistema e il mantenimento dei livelli fin qui raggiunti.

– *Valutazione degli esiti in relazione a carcinoma mammario*

Avviamento di uno studio nazionale retrospettivo per la valutazione di tossicità acuta a breve termine (90 giorni) e uno a lungo termine (> 90 giorni) dopo il trattamento radioterapico.

Analisi descrittiva delle variabili diagnostiche e terapeutiche in casi rilevati nel 1990 e nel 1997 in 4 aree di Registri di Tumori Italiani, frequenza di applicazione dei protocolli terapeutici per età, area geografica, stadio, trattamento e periodo di diagnosi.

Analisi di frequenza e grado di tossicità acuta e cronica conseguente al trattamento radioterapico.

Analisi della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi in funzione di età, stadio, modalità di diagnosi, tipo di trattamento e area geografica.

Diversi modelli operativi sono inclusi in questa fase sperimentale per poter facilitare il trasferimento dei metodi e risultati dalla ricerca alla routine gestionale, fornendo quindi ad Aziende, Regioni, Ministero uno strumento potente di valutazione, ma anche offrendo al singolo cittadino una chiave di lettura che potenzi la sua autonomia decisionale.

Per ciascuno studio sono stati definiti protocolli specifici che includono valutazioni di indicatori di esito anche indipendenti dal centro che ha effettuato l'intervento; è inoltre già avviato un primo intervento di *clinical monitoring* a garanzia di completezza e qualità dei dati raccolti.

Per il BPAC sono coinvolti tutti i 98 centri italiani di cardiocirurgia.

Per i trapianti esiste già un avviato sistema di follow-up del trapiantato che è implementato in quasi tutti i centri di trapianti che permetterà la valutazione della sopravvivenza quale *outcome* dell'intervento; anche in questo caso con confronto tra centri e rispetto a standard di riferimento.

Lo studio sull'esito della radioterapia da carcinoma al seno si avvale dell'esistente rete dei registri tumori che, sistematicamente raccolgono le informazioni di follow-up: anche in questo caso l'*outcome* sarà la sopravvivenza.

I primi risultati di questi studi saranno disponibili, anche agli operatori sanitari e, possibilmente al pubblico, già entro il 2002.

Lo studio sull'artroprotesi dell'anca infine si avvale di esistenti registri di artroprotesi regionali e di alcuni istituti ortopedici collaborativi: la mortalità a 30 giorni e l'incidenza di infezioni post-operatorie saranno gli esiti da monitorare.

Complessivamente, quindi, uno sforzo non piccolo di oltre 200 ospedali, di tutte le Regioni e dell'Istituto per offrire strumenti avanzati di miglioramento della qualità dell'offerta utili sia al decisore che al singolo cittadino.

Resoconto attività 2003

Per quanto riguarda il Progetto "Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia": Workshop: "La qualità in cardiocirurgia. Il Progetto BPAC: stato dell'arte e risultati preliminari". Roma, 2 luglio 2003. In tale occasione sono stati proposti e discussi alcuni risultati preliminari, l'andamento del Monitoraggio Clinico, testimonianze nazionali (Regioni e Società Scientifiche) e internazionali sull'uso degli indicatori di esito ai fini del miglioramento delle performance chirurgiche.

Per quanto riguarda il Progetto "Valutazione degli esiti della radioterapia nel carcinoma mammario" è stato costruito un protocollo di raccolta dati su radioterapia ed è stato valutato con uno studio pilota su 50 casi per registro. Il protocollo definitivo è stato quindi adottato da tutti i centri.

Sono stati quindi raccolti dati sul trattamento radioterapico, e di tossicità acuta e tardiva in 4 aree di registri tumori, Varese, Modena, Firenze, Ragusa, in collaborazione con i centri radioterapici collegati, per tutti i casi di tumore della mammella inclusi negli studi ad alta risoluzione EUROCARE per il 1990 e per il 1997.

In una riunione dell'intero gruppo di lavoro sono stati valutati e discussi i risultati di una analisi preliminare dei dati radioterapici raccolti.

Per quanto riguarda il Progetto "Valutazione degli esiti di interventi di artroprotesi d'anca", dopo aver chiesto l'adesione a tutte le unità operative complesse di ortopedia italiane attraverso la compilazione di una scheda informativa, nel corso dell'anno 2003 si è provveduto alla

raccolta e all'elaborazione dei dati clinici relativi agli interventi di protesizzazione e ai relativi follow-up a 6 mesi.

I dati, raccolti su supporto cartaceo a partire da dicembre 2002, sono inseriti on line dai centri partecipanti in un sito web dedicato (<http://eipa.iss.it>) attivo dal mese di marzo 2003.

Al 6 maggio 2004 sono stati immessi sul sito web dedicato i dati di 5420 interventi, di cui 2257 completi di follow-up a 6 mesi, effettuati in 123 unità cliniche.

L'elaborazione statistica dei dati è stata effettuata mediante modelli di aggiustamento del rischio individuale. Gli end points scelti sono relativi alla mortalità a 30 giorni, all'insorgenza di complicanze al follow-up e alla valutazione soggettiva del paziente.

Nel mese di dicembre è stato organizzato un Workshop presso l'ISS per presentare i risultati a 12 mesi dall'inizio della raccolta dati.

Per quanto riguarda il Progetto Valutazione degli esiti dei trapianti a gennaio 2003 sono stati pubblicati sul sito web del Ministero della Salute i dati relativi al follow-up dei trapianti per il periodo 2000-2001. Sono stati raccolti i dati relativi ai trapianti effettuati nel 2002 e integrati nel Sistema informativo trapianti, sono state aggiornate le metodologie statistiche e i valori di sopravvivenza sono stati normalizzati in funzione del *case-mix*. È stato sviluppato un codice proprietario con ambienti di sviluppo Open Source "R" e Winbugs. È stato inoltre sviluppato un portale di elaborazione statistica online sempre basato su "R", che ha incorporato la scrittura di codici in PHP, Perl, Bash e Javascript. Sono state distribuite utenze e password per l'immissione dei dati ed è stata attivata una procedura di feed-back sulla qualità e correnza dei dati per ogni singolo Centro coinvolto, allo scopo di minimizzare eventuali errori di immissione manuale. Si sono inoltre concluse le procedure di *audit* dei 18 centri trapianto di fegato e nel mese di luglio 2003 ne sono stati illustrati i risultati al Consiglio Superiore di Sanità.

Attività programmata 2004

Per quanto riguarda il Progetto "Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia": è prevista la riedizione dell'Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari 2° edizione.

In questo Atlante è stata inserita una sezione che riguarda il Progetto BPAC e che dettagliatamente riporta obiettivi, metodologie adottate e primi risultati riguardanti la mortalità osservata e attesa suddivisa per macroaree geografiche.

Per quanto riguarda il Progetto "Valutazione degli esiti della radioterapia nel carcinoma mammario":

- integrazione dei dati dello studio di alta risoluzione EUROCARE con dati sulla radioterapia effettuata, per le pazienti a cui risultava prescritta, ha permesso di costruire un archivio unificato dei due studi;
- analisi finale dello studio in ordine agli obiettivi di valutazione delle modalità di esecuzione della radioterapia e della sua tossicità.

Rimane da completare da parte dei registri tumori la raccolta di dati di follow-up clinico e di stato in vita per le pazienti arruolate nello studio.

L'analisi dei dati così completati consentirà di trarre risultati di esito comparativo per tipo di trattamento e modalità di effettuazione della radioterapia.

Per quanto riguarda il Progetto "Valutazione degli esiti di interventi di artroprotesi d'anca" per il 2004 continuerà la raccolta e l'elaborazione dei dati, visti i buoni risultati ottenuti con un ulteriore follow-up a dodici mesi dall'intervento. È in fase di preparazione il rapporto tecnico finale da presentare al Ministro della Salute per dare una rendicontazione dell'attività svolta e per ottenere eventualmente altri fondi per il prosieguo del Progetto EIPA. Tutto ciò allo scopo di una collaborazione sempre più proficua delle Regioni e delle Società Scientifiche anche per

sensibilizzare i responsabili dei centri clinici riguardo la problematica della valutazione di esito, per avere una sempre maggiore partecipazione al Progetto EIPA.

Per quanto riguarda il Progetto “Valutazione degli esiti dei trapianti” nel corso del 2004 verranno pubblicati sul sito del Ministero della Salute l’elaborazione dei dati aggiornati 2000-2002 relativi alle sopravvivenze di organo e paziente per fegato, rene, cuore, polmone, intestino e pancreas. A partire da marzo si svolgeranno le procedure di *audit* dei centri trapianto di rene.

Sicurezza stradale

Gli incidenti stradali rappresentano un problema prioritario per la sanità pubblica in quanto a questi eventi conseguono ogni anno 8.000 morti, 20.000 invalidi, 170.000 ricoverati e 600.000 prestazioni di Pronto Soccorso non seguite da ricovero.

Il gruppo più vulnerabile è rappresentato dai giovani tra i 15 e i 29 anni: dei 300.000 soggetti morti dal 1970 ad oggi per incidente stradale un terzo era costituito dai giovani di questa fascia di età.

Negli ultimi anni, l’azione dell’Istituto in questa area-problema è stata incisiva e rilevante, non solo per gli aspetti strettamente epidemiologici ma anche per quelli legislativi e valutativi, come mostrano i contributi dati alla formulazione di leggi quali quelle sull’uso obbligatorio del casco e delle cinture, o la definizione del limite legale dell’alcolemia dei conducenti e delle modalità di determinazione dell’alcolemia mediante idonea apparecchiatura, nonché le valutazioni promosse per il loro impatto.

Nel 2001 l’Istituto ha contribuito alla definizione degli “Indirizzi Generali e Linee Guida di attuazione del Piano Nazionale della Sicurezza Stradale” e attualmente partecipa con i suoi rappresentanti:

- alla Consulta Nazionale sulla Sicurezza Stradale, istituita presso il CNEL;
- al Comitato della Sicurezza Stradale, istituito presso il Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti.

Sempre nel corso del 2001, l’Istituto:

- ha coordinato un progetto nazionale (Casco2000) per un controllo dell’attuazione della Legge 472/99 che ha esteso l’uso obbligatorio del casco ai ciclomotoristi maggiorenni, mettendo in evidenza una riduzione del trauma cranico pari al 60%;
- ha attivato un progetto globale sugli aspetti sanitari della sicurezza stradale (progetto DATIS), che sta fornendo le prime stime affidabili di incidenza dei traumi stradali, di prevalenza dell’invalidità conseguente e dei relativi costi. Sempre nell’ambito di questo progetto, ha attivato una sorveglianza nazionale dell’uso del casco e delle cinture di sicurezza (sistema ULISSE);
- ha partecipato, come partner italiano, al progetto europeo EUROCOST sul costo dei traumi.

Nel corso del 2003, l’Istituto coordinerà ulteriori progetti nazionali di ricerca e di intervento, tra i quali vale la pena ricordare:

- il progetto per lo studio del ritorno alla guida dei soggetti post-comatosi (progetto COMASS) in collaborazione con l’IRCCS Fondazione Santa Lucia;
- il progetto di informazione del medico di famiglia sull’interazione tra farmaci e guida di autoveicoli (progetto FARMIS).

Tutte queste attività rientrano nell’accordo-quadro esistente tra ISS e Ispettorato Generale Circolazione e Sicurezza Stradale del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, e sono da quest’ultimo finanziate.

Infine, sempre nel 2003, l'Istituto parteciperà come unità operativa al progetto di ricerca sulla gravità dei traumi (progetto GRAVIT) coordinato dall'ISPESL.

Resoconto attività 2003

L'attività del 2003 si è svolta nell'ambito di tre progetti finanziati dal Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti (DATIS, COMASS e FARMIS) e di un progetto finanziato dall'ISS (EPIV). Nel DATIS sono stati approfonditi problemi relativi ai dati di base della sicurezza stradale (mortalità, ricoveri, gravità, invalidità); nel COMASS quelli riguardanti la ripresa della guida da parte di soggetti con pregresso coma prolungato; nel FARMIS quelli relativi all'uso di farmaci e sicurezza di guida. Il progetto EPIV, invece, è stato maggiormente centrato sull'uso di alcol e sostanze e sicurezza di guida, nonché sull'indagine nazionale nelle scuole superiori (AMR2003, 25.000 studenti) sui comportamenti a rischio.

Attività programmata 2004

L'attività del 2004 si sta sviluppando nell'ambito di un nuovo progetto finanziato dal Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti (DATIS2) nell'ambito del quale sono previsti tra l'altro: l'approfondimento del ruolo dell'alcol e delle sostanze come fattori di rischio di incidente stradale; la realizzazione di un Corso Nazionale sugli Aspetti della Sicurezza Stradale; prove su simulatore di guida di soggetti normali (si intenda "non disabili"); l'attivazione di una nuova indagine nazionale nelle scuole per indagare i comportamenti a rischio prevalenti (AMR2004).

Sistema per l'assicurazione della qualità

L'ISS, nell'adempimento di gran parte dei compiti istituzionali che gli vengono attribuiti, deve seguire un insieme di regole e procedure che assicuri il corretto funzionamento dei Dipartimenti e dei Servizi fornendo un'evidenza esterna obiettiva della qualità del lavoro svolto.

In altri termini, l'Istituto deve applicare il Sistema per l'Assicurazione della Qualità (SAQ). Tale Sistema – definito e controllato in maniera dinamica – è l'insieme di azioni pianificate e sistematiche necessarie per garantire che le attività da esso controllate soddisfino determinati requisiti di qualità.

È vantaggioso che l'applicazione del SAQ sia effettuata in accordo con la normativa tecnica vigente (norme delle famiglie UNI EN ISO 9000 e UNI EN 45000 e versioni successive). L'applicazione del sistema è indispensabile, tra l'altro, per lo svolgimento dell'attività istituzionale di cui al DL.vo 30 giugno 1993, n. 267. Tale attività, infatti, attribuisce all'ISS ulteriori compiti attinenti alla sanità pubblica, quali quello di accreditamento dei laboratori di prova e quello di certificazione di produttori e di prodotti.

Da quanto sopra esposto, appare chiaro che, nella sua globalità, il processo di sviluppo di un SAQ richiede un grande impegno per essere messo in opera e un'attenta conduzione per poter mantenere gli standard richiesti. Esso considera numerosi aspetti particolari e prevede, come logica sequenza temporale, in prima istanza un coinvolgimento delle strutture dell'Istituto più direttamente deputate alla erogazione di prestazioni.

In tal senso, il programma prevede, come obiettivo generale, l'adeguamento delle strutture, delle apparecchiature, delle risorse umane, delle procedure operative di controllo e del *modus operandi* del personale, così come previsto dal Sistema che assicura le corrette procedure da adottare nei controlli ufficiali.

Questo processo, tuttavia, richiede ancora un impegno notevole di uomini e mezzi perché possa raggiungere un accettabile livello, anche se lo sforzo può essere articolato in passi successivi.

In particolare sono stati già svolti i seguenti punti:

- è stato attivato un Gruppo di Lavoro che ha avviato il processo di preparazione dei Manuali di Qualità dei Laboratori e delle necessarie Procedure Operative Standard;
- sono stati svolti gli *audit* annuali dei laboratori coinvolti nel programma di mutuo riconoscimento europeo per il farmaco umano;
- è stato nominato il Responsabile dell'assicurazione di qualità;
- è stata emanata la politica della Qualità dal Presidente dell'Istituto;
- sono pronti in bozza il manuale della qualità, alcune procedure standard e altri documenti della Qualità per la gestione e il controllo del Sistema.

Va segnalato che le suddette attività sono state espletate da un nucleo di tre sole persone, regolarmente in servizio presso gli ex Laboratori di Ingegneria Biomedica e Biologia Cellulare, che hanno potuto dedicare all'Assicurazione della Qualità dell'Istituto solo parte del loro tempo, ovviamente con il consenso dei rispettivi Direttori di Laboratorio.

Il SAQ richiederà necessariamente un allargamento del personale dedicato, al fine di espletare al meglio le attività ad esso proprie.

Resoconto attività 2003

- È aumentato il numero di laboratori sotto controllo, in quanto hanno ricevuto la visita ispettiva interna i laboratori di Medicina Veterinaria e di Alimenti;
- È stata portata a termine in molti dei laboratori la migrazione dal sistema secondo le norme UNI EN 45000 al sistema secondo le UNI EN 17025, evoluzione normativa della precedente;
- È stato fornito il necessario supporto ai dipartimenti coinvolti (MIPI ed EOMM) nel corso della visita *pre-audit* da parte dell'OMS;
- Sono stati superati con esito positivo due *audit* internazionali nell'ambito del *Mutual Recognition Agreement* con il Canada nei laboratori di Chimica del Farmaco, Medicina Veterinaria e Servizio Biologico. Gli ispettori hanno rimarcato la necessità della ufficializzazione della struttura centrale;
- Sono stati preparati i laboratori (Immunologia e Biochimica Clinica) per l'ispezione da parte degli OMCL. Tale ispezione è stata superata in modo soddisfacente (gennaio 2004), ma anche in questo caso è stata rimarcata la stessa deficienza illustrata precedentemente;
- È stata preparata la bozza della variazione del manuale della qualità dell'Istituto nella revisione che prevede la creazione dei dipartimenti, l'abolizione dei laboratori e l'aggiornamento delle rispettive responsabilità.

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Lo scopo principale del SEIEVA è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi

programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

Gli obiettivi specifici sono:

- Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta.
- Epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
- Precoce individuazione di focolai epidemici.
- Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
- Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
- Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.

Il metodo generale consiste in:

- Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.
- Registrazione dei *marker* sierologici disponibili.
- Invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.
- Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.

Il metodo dettagliato è così articolato: tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 57% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, dell'anti-HCV e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato: oltre alle informazioni demografiche, il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali, nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia, e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante una apposita scheda. Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione. Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine *ad hoc* per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione. Per la distribuzione dei fattori di rischio si è utilizzata una definizione di caso che tiene conto delle IgM anti-HBc e della positività per anti-HCV. Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al Centro nazionale presso l'ex Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica al momento dell'adesione.

Resoconto attività 2003

Nel corso del 2003 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA che, iniziata nel 1985, prevede la raccolta di tutti i casi di epatite virale acuta notificati dalle Aziende Sanitarie Locali partecipanti, in maniera volontaria alla sorveglianza.

Alla fine del 2003 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA coprivano una popolazione pari a più del 60% della popolazione italiana.

Attraverso il sito Internet dell'ISS sono stati diffusi i dati di incidenza dei diversi tipi di epatite e i dati di prevalenza dei fattori di rischio relativi all'anno 2002.

Nello stesso 2003 sono stati elaborati dati provenienti dal SEIEVA per verificare l'ipotesi di associazione tra i trattamenti di bellezza (tatuaggi, piercing e manicure/pedicure) e il rischio di contrarre epatite B o C.

Epatite B in vaccinati: Attraverso l'archivio del SEIEVA si stanno raccogliendo sieri di soggetti con epatite acuta di tipo B che riportavano, sulla scheda epidemiologica, di essere stati vaccinati contro questo tipo di epatite. Su questi soggetti è in corso la ricerca di mutanti del virus nelle regioni "S", "pre-S", "core" e "pre-core" (immune escape mutants).

Epatite B fulminante: Nel 2003 è iniziato uno studio per la valutazione delle caratteristiche clinico-epidemiologiche e immunovirologiche dei casi di epatite fulminante da HBV sottoposti a trapianto di fegato. Sono stati finora arruolati 3 casi presso la VI UOC di Malattie Infettive dell'AO Cotugno (Napoli).

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: informazioni clinico-epidemiologiche; cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), linfociti infiltranti il fegato espuntato (LIL) e cellule dei linfonodi periepatici; campioni sierologici e biopsie del fegato espuntato per le analisi virologiche.

Rapporto ISTISAN: Nel corso del 2003 è stato pubblicato un Rapporto ISTISAN nel quale sono riportati e discussi i dati relativi al biennio 2000-2001. Nello stesso rapporto sono riportati gli atti del 6° Workshop biennale del SEIEVA che si è tenuto a Viterbo dal 5 al 7 dicembre 2002. Come in ognuna delle precedenti edizioni il Workshop aveva lo scopo di incontrare i responsabili regionali del SEIEVA e alcuni tra i maggiori esperti italiani nel campo delle epatiti per discutere con loro sia su aspetti organizzativi della sorveglianza, sia su temi di attualità in campo epatologico.

Attività programmata 2004

Nel corso del 2004 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta.

A partire dal mese di maggio verranno sistemati assemblati ed elaborati i dati relativi al 2003 provenienti dalle diverse ASL, e i risultati in termini di incidenza e prevalenza dei diversi fattori di rischio, verranno pubblicati sul sito Internet del SEIEVA.

Epatite Delta: Utilizzando i dati provenienti dall'archivio, verrà eseguita una elaborazione per descrivere l'andamento dell'epidemiologia dell'epatite Delta in Italia negli ultimi dieci anni.

Epatite B in vaccinati: Proseguirà la raccolta e analisi di sieri provenienti da casi con epatite acuta di tipo B che riportavano la vaccinazione contro questo tipo di epatite.

Epatite B fulminante: Proseguirà la raccolta di informazioni e di materiale biologico proveniente da casi di epatite fulminante da HBV sottoposti a trapianto di fegato; si prevede di includere anche casi di epatite B autolimitante da utilizzare come controlli. Inoltre si tenterà di estendere la collaborazione ad altri Centri Epatologici per costituire un sistema di sorveglianza dell'epatite fulminante in Italia.

Epatite fulminante criptogenetica: si intende valutare l'ipotesi di un ruolo dell'infezione occulta da HBV e dei virus TT, SEN, SANBAN, YONBAN e TLM nei casi di epatite fulminante criptogenetica.

Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo

Il programma ESTHER, attraverso programmi di *partnership* tra strutture europee impegnate nella lotta all'AIDS e ospedali africani, vuole favorire il trasferimento di conoscenze, professionalità, *know-how* specifici nel campo dell'AIDS. Inoltre i finanziamenti collegati sono finalizzati all'acquisizione di beni e servizi relativi alla cura dell'AIDS. Sono programmati corsi di formazione per personale sanitario, interventi per migliorare l'accesso alla terapia, del VCT, e della diagnostica.

Resoconto attività 2003

Il Ministero della Salute italiano ha finanziato con 516.000 euro nell'anno 2002-2004 ESTHER, programma europeo di gemellaggio di ospedali europei e ospedali in Paesi in via di sviluppo impegnati nella lotta all'AIDS, che vede raccolti Francia, Lussemburgo, e Spagna. Per tale motivo era stata firmata un'apposita convenzione con l'ISS. Nel corso di un recente incontro ministeriale in Lussemburgo, hanno aderito ad ESTHER, anche l'Austria, la Germania, il Belgio e il Portogallo.

La formula di ESTHER che è stata utilizzata dai vari Paesi partecipanti al programma sta consentendo di trasferire conoscenze, tecnologie e *know-how* dai Paesi occidentali ai Paesi in via di sviluppo nel difficile campo della lotta all'AIDS, tema centrale di molti interventi della principali agenzie internazionali.

L'Italia, attraverso ESTHER, potrebbe inoltre mantenere un importante ruolo propositivo e di supporto, essendo dotata di conoscenze e di professionalità sanitarie molto utili al fine di combattere l'AIDS, che rischia di far crollare il continente africano.

Attività programmata 2004

Il Ministero della Salute ha stanziato un milione di euro da destinare al ri-finanziamento del progetto per gli anni 2004-2006.

Il nuovo piano prevede la prosecuzione del programma esistente e il suo potenziamento.

Infatti, parte dei fondi saranno destinati ai centri già partecipanti alla precedente convenzione, per la prosecuzione delle loro attività; la restante parte sarà invece destinata al finanziamento di 8 nuovi progetti.

Le attività previste da questo programma riguardano interventi nel campo del training del personale, della prevenzione della trasmissione materno infantile, della terapia negli adulti e del miglioramento delle capacità diagnostiche.

Sorveglianza della paralisi flaccida acuta ai fini della certificazione dell'eradicazione della polio

La ricerca si inserisce nell'ambito del Progetto di eradicazione mondiale della poliomielite proposto dall'OMS e si propone di verificare l'assenza di poliomielite dovuta a poliovirus selvaggi in Italia attraverso la sorveglianza attiva delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) comprendenti: la poliomielite paralitica, la sindrome di Guillain-Barré, la mielite trasversa, la poliradiculoneurite, la neurite traumatica e quella neoplastica.

In particolare, vengono perseguiti i seguenti obiettivi:

- valutazione dell'incidenza delle PFA in Italia attraverso il programma nazionale di sorveglianza;
- identificazione e immediata segnalazione al Ministero della Sanità e all'ISS di casi di paralisi flaccida ad insorgenza acuta in soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni;
- raccolta tempestiva di campioni di feci, siero o altri materiali biologici per l'isolamento di virus e la determinazione degli anticorpi antipolio o verso altri enterovirus;
- definizione del ruolo dei poliovirus (selvaggi o vaccino-derivati) o di altri enterovirus (Echo e Coxsackievirus) nell'eziologia delle AFP.

Resoconto attività 2003

Si è proceduto in una prima fase al consolidamento della rete di sorveglianza nazionale delle PFA istituita nel 1997 e costituita dai laboratori di riferimento regionali (prevalentemente Istituti di Igiene Universitari) e ospedali (Reparti di Neurologia, Malattie Infettive e Pediatria). Il sistema di sorveglianza adottato è quello attivo, che richiede quindi un contatto diretto e continuativo tra centri di riferimento regionali e i presidi ospedalieri. Infatti, questo è l'unico mezzo in grado di garantire l'individuazione immediata di possibili focolai nel territorio.

È stato organizzato a novembre 2003, il convegno annuale sulla sorveglianza delle PFA in Italia a cui hanno partecipato i responsabili dell'ISS, un rappresentante del Ministero della Salute (Dipartimento Prevenzione, Ufficio III), i referenti regionali e gli operatori sanitari per discutere sui risultati ottenuti negli ultimi due anni di sorveglianza e sulle problematiche relative. Sono state concordate le modalità operative più idonee per il miglioramento del sistema di notifica dei casi, per la raccolta e l'invio tempestivo ai laboratori dei campioni biologici e soprattutto la compilazione e l'invio delle schede di notifica, che devono contenere tutti i dati epidemiologici e anamnestici sul caso. Ai sei centri di riferimento in grado di svolgere le indagini virologiche preliminari, sono stati forniti i protocolli operativi aggiornati e del materiale biologico (cellule e sieri policlonali).

Per quanto riguarda l'attività di sorveglianza del 2003, questa ha dato ottimi risultati. Sono stati notificati 86 casi di PFA rispetto agli 86 attesi con un valore di incidenza di 1,00, considerato ottimale dall'OMS. Il doppio campione di feci è stato prelevato nel 85% dei soggetti e in 62 pazienti, 72% dei casi, almeno un campione è stato prelevato entro 14 giorni dall'inizio dei sintomi. L'indice di sorveglianza di 0,72 ottenuto, è risultato essere migliore di quello riscontrato nel 2002 e molto vicino al valore 0,8 considerato ottimale dall'OMS. Degli 86 casi di PFA notificati, 44 erano maschi e 42 femmine.

Su tutti i campioni di feci pervenuti, sono state effettuate le indagini virologiche, ossia tentativi di isolamento in tre tipi di cellule: HEp2, RD e L20B. In caso di risultati negativi al primo passaggio su cellule, sono stati effettuati tre passaggi ciechi.

Come atteso, la maggior parte dei campioni sono risultati negativi all'isolamento per poliovirus. Un paziente con AFP aveva feci positive per adenovirus e in un secondo paziente è stato isolato un Echovirus 25. Per l'identificazione degli isolati sono state usate le metodiche convenzionali (neutralizzazione con sieri policlonali iperimmuni, ELISA), e per la caratterizzazione i metodi molecolari (PCR e sequenziamento).

In tutti i casi la paralisi è regredita prima dei 60 giorni.

Per quanto riguarda l'attività di sorveglianza del 2004 (gennaio-aprile), sono stati notificati 24 casi sui 21 attesi con un'incidenza pari a 1,14, superiore a quella richiesta dall'OMS, e un indice di sorveglianza di 0,75. I risultati sono promettenti.

Sono stati segnalati nel 2003, casi di PFA non polio nei soggetti di età superiore a 15 anni: 9 casi prevalentemente affetti da sindrome di Guillain-Barré. I tentativi di isolamento per polio e altri enterovirus dai campioni di feci pervenuti, hanno tutti avuto esito negativo.

I centri regionali di riferimento hanno svolto le indagini epidemiologiche sui casi di PFA e la raccolta tempestiva dei campioni clinici, successivamente inviati all'ISS per le indagini virologiche. Sei centri regionali hanno effettuato anche tentativi di isolamento dei virus dalle feci.

Sui sieri pervenuti dalla maggior parte dei pazienti notificati, è stata effettuata la ricerca degli anticorpi antipolio o verso altri enterovirus, in particolare Cocksackievirus A e B ed Echovirus. Quasi tutti i campioni di siero presentavano alti titoli anticorpali verso i tre sierotipi di poliovirus confermando l'efficacia dei programmi di vaccinazione nel nostro Paese.

Gli studi hanno confermato l'assenza di circolazione di poliovirus selvaggi in Italia.

Il progetto ha richiesto un notevole sforzo sia a livello organizzativo-informativo sia per le indagini virologiche e i risultati ottenuti nel 2003 sono stati molto soddisfacenti. Il miglioramento dell'attività di sorveglianza è il risultato di una ricerca capillare e più accurata dei casi di PFA dovuta ad un maggior coinvolgimento dei responsabili dei presidi ospedalieri (pediatri, infettivologi e neurologi) e ad un impegno maggiore dei responsabili dei centri di riferimento regionali (alcuni dei quali sono stati sostituiti nel 2003) e al coordinamento del Ministero della Salute e dell'ISS.

Il Reparto Enterovirus, quale Centro Regionale di Riferimento dell'OMS per la polio, è stato sottoposto dall'OMS nel 2003 ai saggi di competenza sotto elencati:

- saggio di differenziazione intratipica per poliovirus mediante tecnica ELISA (RIVM), (settembre 2003); è stato ottenuto un punteggio pari al 100%;
- saggio di differenziazione intratipica per poliovirus mediante tecnica PCR (CDC), (settembre 2003); è stato ottenuto un punteggio pari al 100%;
- saggio di sensibilità delle cellule RD ed L20B (marzo-aprile 2004); è stato ottenuto un punteggio pari al 100%.

Il Reparto Enterovirus, quale Centro Nazionale di Riferimento per la polio, ha sottoposto a *proficiency test* (saggio di isolamento e identificazione dei virus da campioni di feci) i 6 centri sub-nazionali di riferimento per la sorveglianza delle PFA che svolgono le indagini virologiche.

Un Centro non ha inviato i risultati. Due Centri hanno isolato e tipizzato correttamente sia i poliovirus che gli altri enterovirus presenti nei campioni ottenendo un punteggio pari al 100%. I rimanenti 3 non hanno isolato alcuni poliovirus e hanno ottenuto un punteggio pari all'80%.

Attività programmata 2004

- Proseguire l'attività di sorveglianza delle AFP in Italia secondo le linee guida dell'OMS.
- Acquisire conoscenze sull'eziologia e incidenza delle PFA non associate a poliovirus in Italia, con particolare riferimento alla Sindrome di Guillain-Barré, causa più comune di paralisi neuromuscolare acuta nei Paesi industrializzati.
- Localizzare aree a rischio e possibili sorgenti di contaminazione da poliovirus e altri enterovirus per la popolazione.
- Valutare il rischio di persistenza di poliovirus selvaggi o vaccinali retromutati in soggetti con immunodeficienza primaria o secondaria.

Sorveglianza della resistenza agli agenti antimicrobici

Il Progetto costituisce un valido presidio sanitario, soprattutto volto alla determinazione dell'entità di un fenomeno assai preoccupante, chiarendone altresì i meccanismi e le prospettive di controllo. Particolarmente attive sono le ricerche sui cloni di pneumococco penicillino-resistenti, sulla caratterizzazione e diffusione degli integroni contenenti vari fattori di resistenza e sulla determinazione della multidrug resistance di micobatteri tubercolari.

Resoconto attività 2003

Nel 2003 sono stati identificati i cloni di pneumococco-penicillina-resistenti con più ampia circolazione in Italia. Sono stati altresì caratterizzati i ceppi di MTB *multi-drug-resistant* isolati in alcune repubbliche dell'ex Unione Sovietica, inviate al nostro Centro di Riferimento.

Attività programmata 2004

La ricerca sarà completata, sia per lo pneumococco penicillino-resistente che per i micobatteri tubercolari *multidrug-resistant*. È prevista l'estensione della ricerca ai meccanismi di trasmissione dell'antibiotico resistenza.

Sorveglianza virologica dell'influenza e di altre virosi respiratorie

La variabilità antigenica dei virus influenzali impone una sistematica revisione annuale della composizione vaccinale. L'efficacia del vaccino, infatti, risulta tanto maggiore quanto più alto è il grado di omologia antigenica tra ceppi vaccinali circolanti.

Gli obiettivi principali del Progetto sono:

- identificazione e tipizzazione degli stipiti virali influenzali circolanti sul territorio italiano;
- caratterizzazione molecolare degli stipiti isolati attraverso sequenziamento e analisi filogenetiche dei segmenti genomici codificanti le proteine virali di superficie;
- valutazione dell'incidenza della malattia nella popolazione italiana;
- partecipazione dell'Italia al Programma mondiale di sorveglianza virologica dell'influenza dell'OMS.

Resoconto attività 2003

In linea con gli obiettivi del Progetto è stato potenziato un sistema integrato di monitoraggio clinico/virologico, già implementato negli anni precedenti con il duplice scopo di caratterizzare le nuove varianti antigeniche circolanti e valutare l'incidenza della malattia nella popolazione italiana. Tale sistema si è avvalso di una rete di medici afferenti ai Servizi Sanitari Regionali e della collaborazione di Laboratori periferici, dislocati in varie Regioni d'Italia.

Le attività di tali Centri periferici sono state coordinate dall'ex Laboratorio di Virologia dell'ISS.

I risultati della sorveglianza virologica nella stagione 2002-2003 sono scaturiti dalla suddetta collaborazione tra ISS e Laboratori periferici, verso i quali l'ISS svolge un ruolo di coordinamento e di trasferimento di materiali e tecnologie.

In questo contesto, l'ISS ha assicurato il proprio supporto tecnico-scientifico provvedendo a:

- fornire i protocolli operativi per le indagini virologiche;
- inviare reagenti di riferimento, quali antigeni e antisieri di referenza, per la tipizzazione virale;
- fornire materiali di laboratorio utilizzabili per l'isolamento e la tipizzazione dei virus influenzali, quali:
 - kit per la raccolta dei campioni clinici (virocult);
 - colture cellulari (MDCK);
 - oligonucleotidi sintetici, utilizzabili come *primer* per la ricerca di RNA virale nel materiale patologico (PCR).

- addestrare personale proveniente dai Laboratori periferici, utilizzando le proprie strutture e il proprio personale tecnico. In particolare, nella stagione 2002-2003, è stato ospitato presso l'ex Laboratorio di Virologia, personale proveniente dai Centri di Napoli e Bolzano.

Inoltre, l'ISS ha provveduto direttamente al monitoraggio virologico in alcune Regioni sprovviste di Centri locali, come la Valle d'Aosta e la Provincia Autonoma di Trento. In questo contesto, l'ISS ha effettuato le ricerche diagnostiche sui campioni clinici raccolti dai medici sentinella delle suddette Regioni.

Nella stagione 2002-2003 sono stati complessivamente raccolti 4261 campioni biologici, da cui sono stati isolati e/o identificati 562 ceppi virali.

La caratterizzazione antigenica dei campioni positivi ha evidenziato una prevalenza di virus influenzali appartenenti al tipo A, nel cui ambito, si è registrata una netta prevalenza nella circolazione dei virus influenzali appartenenti al sottotipo A/H3N2 (82%).

Come nella passata stagione, sono stati identificati ceppi influenzali di sottotipo A/H1N2, derivanti da fenomeni di riassortimento genico tra virus A/H3N2 e A/H1N1, che si verificano nel corso di infezioni multiple nello stesso individuo.

Attività programmata 2004

Il monitoraggio della circolazione dei virus influenzali è stato effettuato a partire dalla 46^a settimana del 2003 (10-16 novembre) e si è protratto fino alla 17^a settimana del 2004 (19-25 aprile). La stagione influenzale è stata caratterizzata da una circolazione virale leggermente ritardata e piuttosto moderata. Un aumento significativo dei campioni raccolti e, corrispondentemente, dei virus isolati si è registrato a partire dalla fine di gennaio fino alla metà di febbraio. Complessivamente al 21 aprile 2004, sono stati raccolti 2940 campioni biologici, da cui sono stati isolati e/o identificati 394 ceppi virali. La circolazione dei virus influenzali ha interessato tutte le fasce di età, sia pure con una prevalenza nei soggetti più giovani (<14 anni), confermando l'importanza dei bambini quali veicolo di infezione e di trasmissione del virus alla restante popolazione. La caratterizzazione antigenica dei campioni positivi ha evidenziato una prevalenza di virus influenzali appartenenti al tipo A, nel cui ambito, si è registrata una netta prevalenza nella circolazione dei virus influenzali appartenenti al sottotipo H3N2 (88%), mentre soltanto il 2% dei virus A appartenevano al sottotipo H1. Tra tutti i virus isolati e/o identificati, infine, solo il 5% è risultato di tipo B.

Anche quest'anno, il maggior numero di campioni raccolti e di virus isolati si sono avuti nelle Regioni del Nord Italia (Emilia Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria e Lombardia) e in alcune Regioni del Centro (Toscana e Umbria).

L'analisi sierologica ha consentito di evidenziare una stretta correlazione antigenica di tutti i ceppi A/H3N2 con la recente variante virale A/Wyoming/3/03 (A/Fujian/411/02-like), piuttosto che con la variante vaccinale (A/Mosca/10/99), verso la quale dimostrano comunque di avere un discreto, seppur ridotto, grado di cross-reattività.

L'esiguo numero di virus A/H1 isolati è risultato antigenicamente correlato al ceppo vaccinale A/New Caledonia/20/99, mentre la tipizzazione sierologica dei virus B isolati ha mostrato un consistente grado di omologia con il ceppo vaccinale appartenente al lineaggio dei B/Victoria/2/87-like (B/Hong Kong/330/01). Tuttavia, un ristretto numero di virus B è risultato antigenicamente correlato alla nuova variante B/Shanghai/361/2002, appartenente all'altro lineaggio dei virus B/Yamagata/16/88-like.

I risultati dell'analisi di sequenziamento della porzione HA1 dell'HA dei virus A/H3N2 e la costruzione del relativo albero filogenetico hanno confermato il risultato sierologico, sottolineando la necessità di sostituire la vecchia componente vaccinale, A/Mosca/10/99, con il ceppo A/Fujian/411/2002. Inoltre, la circolazione di virus B/Yamagata-like, seppure limitata rispetto ai ceppi riassortanti B/Victoria-like già isolati nella passata stagione 2002-03 e ancora

oggi abbondantemente diffusi, almeno nel nostro Paese, ha reso necessaria anche la sostituzione del ceppo vaccinale B/Hong Kong/330/01 (B/Victoria-like) con il ceppo B/Shanghai/361/2002 (B/Yamagata-like).

Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita

Questo progetto, ha avuto come obiettivo principale, lo studio sull'efficacia e sicurezza delle tecniche di procreazione medicalmente assistita in Italia con la conseguente creazione di un database, che fosse di utilità pratica per condurre delle analisi epidemiologiche. È stato creato, quindi, un database di record individuali, coincidenti con le pazienti e con le terapie effettuate su di esse.

I centri scelti per collaborare a questa iniziativa, sono stati selezionati secondo criteri di attendibilità scientifica, numerosità di cicli per anno, distribuzione geografica, divisione in centri pubblici e in centri privati.

Resoconto attività 2003

La prima parte del progetto è stata dedicata alla creazione e stesura di un questionario di rilevazione dati.

Nel periodo compreso tra gennaio e febbraio 2003, si è provveduto a trasferire tale questionario su supporto elettronico. È stata preparata una maschera di inserimento dati, con l'ausilio di EPI-DATA, un software gratuito, e di semplice applicazione.

Successivamente (marzo 2003), abbiamo testato la maschera di inserimento dati presso il centro di PMA del policlinico di Roma, Servizio Riproduzione Assistita - IV Clinica Ostetrica Ginecologica - Policlinico Umberto I - Università di Roma "La Sapienza".

Nello stesso mese di marzo abbiamo inviato, tramite raccomandata postale, ai dieci centri aderenti al progetto, il software "EPI-DATA" e la maschera di inserimento dati. Sono stati inoltre inviati una guida all'installazione e una guida alla compilazione del questionario.

Nel periodo compreso tra maggio e giugno 2003 si è fornita l'adeguata assistenza ai centri, incaricati di prendere confidenza con la maschera di inserimento dati e di inviare le prime schede inserite. È stato inoltre chiesto ai responsabili dei centri di inoltrare qualsiasi osservazione utile al miglioramento, sia dal punto di vista tecnico che dal punto di vista della raccolta di dati clinici, dello strumento di inserimento dati.

Attività programmata 2004

Da gennaio 2004 è iniziata la fase di costruzione del database finale dello studio. È stata esaminata la qualità dei dati inviati, ricontattando i centri, laddove erano state riscontrate delle anomalie sistematiche.

Due centri, ad oggi, ancora non hanno inviato la versione finale del database. Sono i centri di Palermo e di Genova, che hanno avuto alcuni problemi gravi, come la perdita del file di dati. Nonostante ciò, si prevedevano complessivamente un numero di pazienti pari a 3080, mentre anche senza l'apporto di questi due centri, si è arrivati alla quota campionaria di 3352 donne.

Fermo restando che, una volta in possesso dei dati definitivi, verranno condotte analisi approfondite, con le quali proporre pubblicazioni e un *Rapporto ISTISAN*, abbiamo già provveduto ad una prima analisi del database.

Ovviamente per avere informazioni sui nati, dovremo aspettare i tempi naturali del follow-up.