

- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune umorale e cellulare primaria contro antigeni di HIV-1 indotta da DC umane “pulsate” con il virus HIV-1 inattivato (AT-2-HIV-1);
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, dell’effetto della Rapamicyna sulla inibizione dell’infezione da HIV *in vivo* (continuazione della sperimentazione dell’anno precedente);
- valutazione, in topi HHD transgenici per HLA-A(*)02.01, dell’immunogenicità del peptide BORIS₈₋₁₇ del gene *cancer testis Brother of the Regulator of Imprinted Sites* (BORIS);
- studio delle attività funzionali di DC derivate da topi IRF-8-KO (continuazione della sperimentazione dell’anno precedente);
- studio del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell’attività funzionale di DC e cellule T regolatorie ottenute da topi IRF-1 KO;
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune verso antigeni di HPV16 e 18 indotta dalla vaccinazione con DC caricate con la proteina virale E7; tali studi sono finalizzati allo sviluppo di un vaccino terapeutico per il tumore della cervice uterina e prevedono la valutazione dell’efficacia protettiva della suddetta vaccinazione contro lo sviluppo di tumori indotti dal trapianto della linea di carcinoma della cervice uterina umana CASKI/SCID;
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune indotta dalla vaccinazione con DC umane caricate con corpi apoptotici derivati da cellule della linea di melanoma Me501; tali studi prevedono la futura valutazione della protezione indotta dalla vaccinazione contro la crescita di tumori Me501;
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune indotta dalla vaccinazione con DC umane caricate con la proteina idiотipica VK3-20 di linfomi a cellule B; tali studi sono finalizzati alla preparazione del dossier per l’approvazione di uno studio clinico.

Attività programmata 2009

Per il 2009 è prevista la prosecuzione degli studi in corso.

Inoltre, è previsto l’allestimento e l’utilizzo dei seguenti modelli murini aggiuntivi:

- allestimento di modelli murini NOD/SCID/IL2r-gamma^{null} per il trapianto di cellule umane primarie da linfoma di Hodgkin (HL) o di linee cellulari derivanti da HL;
- topi MT/ret-tg, transgenici per l’oncogene umano ret fuso al *promoter-enhancer* del gene della metallothioneina (MT) murina; tale ceppo, la cui colonia verrà allestita nello stabulario per topi transgenici dell’ISS grazie alla collaborazione con il laboratorio dello *Skin Cancer Unit, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany*) che fornirà le coppie, rappresenta un modello particolarmente adatto allo studio del melanoma cutaneo maligno umano (Kato *et al. Oncogene* 1998;17:1885-8).

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell’ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)

Le finalità del progetto sono lo studio per la realizzazione di un sistema informativo che consenta l’integrazione dei dati gestiti dalle biobanche operanti in Italia. Tale sistema consentirebbe di mettere a fattor comune dati eterogenei, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente.

Per la realizzazione del progetto si debbono affrontare le problematiche dai seguenti punti di vista:

- infrastrutturali (hardware e sicurezza);
- scelta del software di sistema e di quello applicativo;
- struttura dei dati.

Il primo punto è realizzato con diversi strumenti e a livelli diversi: dalla Sicurezza perimetrale realizzata a diversi livelli (*firewall*, aree DMZ – *Demilitarized Zone*, segmento isolato di LAN – nonché sistemi antivirus personali ed *enterprise*, sistemi antispam, *intrusion detection* e *prevention*. Per quanto riguarda il secondo punto si dovrà tenere conto delle varie piattaforme open-source: da Linux (RedHat Pro o altre) a quelle Microsoft e specificamente Windows 2008 server. I software applicativi ipotizzati sono quelli già utilizzati a livello internazionale software come ATIM (*Advanced Tissue Management*), messo a disposizione dal *Canadian Tumor Repository network* (CTRNET); in questa categoria si colloca anche la piattaforma caBIG dello statunitense *National Cancer Institute*. Infine è previsto lo sviluppo di una piattaforma *ad hoc* che raccolga esigenze specifiche.

Resoconto attività 2008

Nel 2008 sono state analizzate le caratteristiche del sistema per l'integrazione dei dati delle biobanche. È stato installato il software canadese ATIM (<http://ctrnet.iss.it/atim-ita/>) valutandone le caratteristiche e implementando dei moduli specifici per l'importazione ed esportazione massiva dei dati. È stato valutato il data set delle informazioni, *minimum* data set (MDS) e *requested* data set (RDS), necessari per il raggiungimento degli obiettivi previsti.

Attività programmata 2009

Nel corso del 2009 si aggiornerà ATIM con l'ultima *release*; verrà valutata la possibilità dell'installazione di caBIG confrontando le caratteristiche di entrambi in relazione anche alle indicazioni che vengono da *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (Infrastruttura paneuropea di biobanche e risorse di ricerca biomolecolari, BBMRI). Verranno implementate delle procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (ETL).

Trial clinici di fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il Progetto implementerà una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia e Africa. La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo recentemente focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi, i linfomi non-Hodgkin (NHL) e il carcinoma della cervice uterina.

I nostri studi indicano che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da sarcoma di Kaposi. L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni antiangiogeniche e antiinvasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò in corso di allestimento una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con chemioterapia *debulking* in associazione ad Indinavir.

Gli studi verranno implementati con una sperimentazione di fase II/III in Italia in pazienti HIV-negativi per il trattamento con Indinavir, associato o no a chemioterapia convenzionale, di tumori ad elevata incidenza e prevalenza, quali il carcinoma del polmone e il carcinoma del rinofaringe, della prostata, del fegato, della mammella, del colon, l'LNH non HIV-correlato, e il mieloma multiplo – in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano – e il sarcoma di Kaposi in soggetti HIV negativi e positivi in Africa (Tanzania).

Resoconto attività 2008

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) nella terapia dei tumori.

Le nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli HIV-PI hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il KS, i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) (Monini *et al. Nat Rev Cancer* 2004), e sono spesso associate alla regressione dei tumori nei soggetti trattati (Monini *et al. Nat Rev Cancer* 2004). Con l'avvento dell'HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive (Heard *et al. J AIDS* 2005). Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV (Monini *et al. Nat Rev Cancer* 2004). Gli studi condotti dal CNAIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteinasi della matrice (MMP). Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI Indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con IND è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale (Monini *et al. AIDS* 2009). Questi dati hanno suggerito che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia *debulking* al fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. È stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia

convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali è stato inoltre avviato un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della regressione di CIN in donne non infettate da HIV. Il progetto si propone di valutare gli effetti degli HIV-PI *in vitro* e in modelli animali per l'avvio di studi nell'uomo. Sono in corso studi preparatori alla sperimentazione clinica per valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nei bacini di utenza dei siti ove verrà avviata la sperimentazione clinica (Lombardia ed Emilia Romagna). La sperimentazione clinica sarà volta a determinare gli effetti del trattamento sul rischio e sul tempo di progressione del CIN.

Attività programmata 2009

È previsto il prosieguo dello studio monocentrico per la terapia del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia. È stata inoltre avviata la valutazione degli effetti degli HIV-PI sul CIN mediante l'impiego di linee cellulari derivate da CIN e l'allestimento di colture organotipiche, e mediante lo studio di un modello murino di CIN. Nel corso dell'anno, verranno identificati i farmaci, la dose di farmaci e la combinazione di farmaci più efficaci *in vitro* e *in vivo*. Lo studio si propone di identificare il meccanismo d'azione degli HIV-PI mediante lo studio dei loro effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi e invasione e progressione tumorale.

È prevista la creazione di un database per la raccolta dei dati epidemiologici volti a valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nel bacino di arruolamento per la futura sperimentazione clinica. Nel corso dell'anno verrà definito il protocollo della sperimentazione clinica per l'approvazione da parte dei comitati etici.

Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio ("transfletico") attraverso il quale un componente antigenico unico, coniugato con un opportuno *carrier* proteico, può conferire protezione contro varie malattie sistemiche e mucosali di origine fungina o protozoaria. Il componente in questione è una semplice molecola polisaccaridica, il beta-glucano, prodotto da un'alga (la laminarina) presente in vari funghi, batteri e alcuni protozoi, e il *carrier* proteicoproposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una recente pubblicazione dell'Istituto (*Journal of Experimental Medicine* 2005;202:597,) illustrata da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol* 2005;5; *Trends Mol Med* 2005 Nov 22).

Resoconto attività 2008

Oltre a tutte le attività programmate ed eseguite, è stato siglato l'accordo di licenza con la Chiron-Novartis vaccines per la produzione in GMP dell'antigene vaccinale e le ulteriori caratterizzazioni del glicoconiugato. È stata completata la produzione in GMP del vaccino glicoconiugato e sono stati fatti numerosi studi per trovare un utile e idoneo adiuvante per la

sperimentazione umana. Alla fine di questi studi, si è deciso di utilizzare l'adiuvante squalenico MF-59 già approvato per l'uso in Europa e usato per i nuovi vaccini influenzali. Sono stati pubblicati i dati sugli anticorpi anti-glucano nell'uomo (Chiani *et al. Vaccine* 2009;27:513-9. Epub 2008 Nov 27).

Attività programmata 2009

Nel 2009 inizierà lo studio di fase I nell'uomo. Inoltre, si procederà alla generazione di nuovi glicoconiugati fra cui uno tra MP65 e laminarina, e di coniugati *curdlan*-CRM, quali vaccini di seconda generazione.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia

Il progetto prevede diverse linee di attività.

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il Progetto BPAC dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel programma Mattoni dell'SSN, voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto Mattone-Outcome, coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome.

Altre attività simili sono state condotte, in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), per la valutazione degli esiti relativi al trattamento delle sindromi coronariche acute (Progetto IN-ACS Outcome), con la Società italiana di cardiologia invasiva (GISE) per le procedure di angioplastica (Progetto OSCAR) e con l'Università di Milano Bicocca per lo studio comparativo degli esiti di *stenting* carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale (Progetto RISC).

Resoconto attività 2008

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso.

La raccolta dati del progetto Mattoni-Outcome-BYPASS, iniziata ufficialmente il primo gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiocirurgici per un totale di oltre 9.000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle cinque Regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di *record linkage* tra SDO e dati clinici sia del progetto BYPASS – Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiocirurgie italiane, sia degli altri tre studi di valutazione degli esiti: OSCAR – Outcome Survey sui Centri che eseguono angioplastiche coronariche, RISC-2 – Registro Italiano dello Stenting Carotideo, IN-ACS Outcome (*Italian Network – Acute Coronary Syndromes*); sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi.

I protocolli di studio e i risultati preliminari dei quattro studi sono stati presentati nel corso di un Convegno dedicato alle “Sperimentazioni cardiovascolari del Progetto Mattoni – Misura dell’Outcome” e sono stati pubblicati in un supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia.

Attività programmata 2009

Proseguiranno le attività sistematiche di produzione di indicatori di esito dell’area cardiocirurgia da database amministrativi, avviate nel progetto Mattone-Outcome e proseguite nel programma PROGRESSI.

Verranno portate a termine tutte le attività relative ai quattro studi clinici di valutazione degli esiti BYPASS, OSCAR, ISC-2, IN-ACS Outcome, inseriti quali sperimentazioni del Progetto MATTONI; i dati raccolti verranno analizzati tenendo conto degli obiettivi fissati in ciascun progetto. I risultati finali saranno presentati a dicembre nel corso di un workshop e pubblicati in un nuovo supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia.

Verrà ulteriormente aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> per consentire il proseguimento della raccolta dati relativi ad interventi di BPAC nei centri cardiocirurgici italiani, e la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti in corso.

Parallelamente, sarà avviato uno studio di fattibilità per la “Valutazione sistematica degli esiti di impianto di valvole cardiache”. Tale studio sarà preceduto da una analisi preliminare su base di dati amministrativa, e affiancato da una raccolta online di dati clinici, a carico dei centri cardiocirurgici aderenti alla nuova iniziativa.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della “valutazione di qualità” dell’offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della sanità pubblica; il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 prospetta come obiettivo strategie operative: “La promozione del Governo clinico e la qualità nel Servizio sanitario nazionale compresa la tematica delle liste di attesa” strategico “Garantire e monitorare la qualità dell’assistenza sanitaria”. In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico “promuovere la valutazione di qualità dell’attività”. È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l’informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti *output* di una “valutazione di qualità” di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato:

- Report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l’attività;
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale;

- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest’ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l’implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza “scientifica” fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto *Center effect*, termine impiegato in ambito di *Meta-analysis*. In questo caso anche le istituzioni possono “monitorare”, anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l’importanza di un “ritorno” agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un “Portale web” dedicato all’analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- la definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;
- l’implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all’inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- l’implementazione dell’ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Resoconto attività 2008

Nel corso dell’anno 2008 sono stati pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianti:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-05;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto Allogeneico 2000-04;
- Pazienti adulti trapianto Allogeneico 2000-05.

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l’analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- Descrizione dell’attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- Valutazione dei risultati a livello nazionale;
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- Grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- Risultati dell’attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier);
- Sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del *Collaborative Transplant Study* (CTS) ed è stata implementata la seguente funzione: Gestione del follow-up dei trapianti da donatore a rischio virale, batterico e neoplastico.

Attività programmata 2009

Nel corso dell'anno 2009 saranno pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianti:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-09;
- Pazienti adulti trapianto Allogénico 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto Allogénico 2000-07;
- Pazienti pediatrici trapianto Allogénico 2000-07;

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- Descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- Valutazione dei risultati a livello nazionale;
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- Grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- Risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier);
- Sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del CTS ed è prevista l'implementazione della seguente funzione: Gestione del Follow_up dei trapianti da donatore neoplastico.

Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

L'eliminazione del morbillo e della Rosolia Congenita (RC) rappresenta in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L'eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni WHO hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la regione europea della WHO prevede di certificare l'eliminazione di entrambe le malattie entro l'anno 2010.

Il 13 novembre 2003, la Conferenza Stato Regioni ha approvato il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMRC), che, in accordo con gli obiettivi

europei, prevedeva di interrompere la trasmissione indigena del morbillo entro il 2007, e di raggiungere entro la stessa scadenza un'incidenza di rosolia congenita < 1 caso per 100.000 nati vivi per anno.

A questo scopo, il Piano Nazionale si prefiggeva di condurre azioni coordinate su tutto il territorio nazionale, mirate a ridurre l'elevato numero di suscettibili ancora presenti in Italia. Infatti, il morbillo è caratterizzato da un'elevata contagiosità, e nei Paesi industrializzati si stima che abbia un tasso netto di riproduzione (R_0) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato R_0 dell'infezione, la sua eliminazione può essere raggiunta solo se la copertura vaccinale è elevata, e la proporzione di suscettibili nella popolazione è molto bassa. In particolare, a livello europeo, è stato stimato che per eliminare il morbillo la proporzione di suscettibili non debba superare il 15% nei bambini di età inferiore ai cinque anni, il 10% nei bambini tra cinque e nove anni di età, e il 5% nelle fasce di età successive. Per quanto riguarda la prevenzione della rosolia congenita, si stima invece che il livello di suscettibilità tra le donne in età fertile debba essere $< 5\%$.

Le strategie previste includevano pertanto i seguenti punti: i) raggiungere e mantenere nel tempo, a livello nazionale e regionale, coperture vaccinali per una dose di vaccino morbillo-rosolia-parotite (MPR) nei bambini nel secondo anno di vita $\geq 95\%$; ii) raggiungere una copertura vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini fra tre e 15 anni di età in ogni Regione italiana, sia attraverso le occasioni opportune offerte dagli altri accessi routinari ai servizi vaccinali, sia attraverso una campagna straordinaria rivolta ai bambini delle scuole elementari e medie (svolta negli anni 2004-2005); iii) introdurre la seconda dose di vaccino MPR e raggiungere una copertura del 90% all'età di cinque-sei anni; iv) strategie mirate per l'eliminazione della rosolia con azioni rivolte alle donne in età fertile o in gravidanza e al personale esposto ad un elevato rischio professionale. In particolare, il Piano sottolineava la necessità di utilizzare le occasioni opportune per vaccinare le donne in età fertile suscettibili e di identificare le donne suscettibili in gravidanza e vaccinarle nel *post-partum* (o *post* interruzione di gravidanza).

Altre azioni previste per raggiungere gli obiettivi del Piano includevano il miglioramento della sorveglianza del morbillo introducendo anche il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi, e l'introduzione della sorveglianza della rosolia in gravidanza e rosolia congenita.

Per valutare le azioni intraprese è indispensabile un programma di monitoraggio *ad hoc*, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione che per quanto riguarda la frequenza delle malattie in questione.

Attualmente, la copertura vaccinale dei bambini nel secondo anno di vita viene monitorata annualmente dalle Autorità Sanitarie Regionali e delle Province autonome, che trasmettono dati aggregati al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Per quanto riguarda la sorveglianza di morbillo e rosolia sono disponibili sia i dati del sistema di notifica obbligatorio (classe II), sia i dati della rete sentinella nazionale SPES, basata su pediatri di libera scelta, che segnalano mensilmente i casi di morbillo, rosolia, parotite, pertosse e varicella tra i propri assistiti. I pediatri sentinella sono connessi in rete con il RMI/CNESPS che elabora mensilmente i risultati e li pubblica sul web.

Dal gennaio 2005 sono inoltre disponibili le notifiche di rosolia in gravidanza e rosolia congenita, che vengono trasmesse routinariamente al RMI/CNESPS.

Ad aprile 2007 invece, per migliorare la sorveglianza del morbillo soprattutto in termini di tempestività, completezza ed esaustività, è stato istituito un sistema di sorveglianza speciale del morbillo. Una buona sorveglianza infatti è la chiave per identificare tempestivamente i casi, e attuare le misure di intervento basate sull'offerta della vaccinazione a tutte le persone che hanno ricevuto meno di due dosi. Accanto alle misure mirate a migliorare il ricorso alle vaccinazioni, l'avvicinamento all'eliminazione richiede quindi anche un sistema di sorveglianza ed elevata

sensibilità e specificità, che sia in grado di identificare i casi sospetti e confermarli con appropriate indagini epidemiologiche e di laboratorio.

Il nuovo sistema di sorveglianza speciale prevede che i medici segnalino i casi sospetti alla ASL entro 12 ore, e che la ASL effettui l'indagine epidemiologica, la ricerca attiva dei contatti, la vaccinazione dei contatti suscettibili, e la raccolta di campioni biologici per la conferma di laboratorio e la genotipizzazione. Il sistema prevede inoltre l'utilizzo di un modulo standard per la segnalazione immediata dei casi individuali alla Regione e da questa al Ministero della Salute e all'ISS (RMI/CNESPS), e l'indagine di tutte le epidemie, per consentire l'attuazione delle appropriate misure di controllo e l'accertamento delle cause.

Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del PNEMRc è basato: i) sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per Regione, attraverso l'integrazione dei dati routinari con quelli raccolti da sistemi e indagini *ad hoc*; ii) sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti.

Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perché consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.

Resoconto attività 2008

Durante il 2008 sono state monitorate le coperture vaccinali raggiunte entro i 24 mesi, l'andamento del morbillo e della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita.

La media nazionale di copertura per la prima dose di MPR, relativa alla coorte di nascita del 2005, è stata dell'89,6% (range per Regione: 67,7-97,3%). In particolare, 19 Regioni hanno raggiunto coperture $\geq 85\%$, di cui 13 con coperture $\geq 90\%$, ma solo una Regione con copertura $\geq 95\%$. Non sono disponibili dati nazionali di copertura per la prima dose nei bambini >2 anni, per la seconda dose, e per le donne in età fertile. Tuttavia, nel 2008 è stata svolta un'indagine campionaria di copertura vaccinale (ICONA 2008) rivolta sia ai bambini tra 12 e 23 mesi, che ai quindicenni, in modo da stimare la copertura sia per la prima che per la seconda dose di MPR.

Per quanto riguarda l'andamento delle malattie, dall'analisi delle notifiche obbligatorie emerge che i casi di morbillo notificati nel 2007 sono stati 341, quelli di rosolia 758 (dati provvisori). I dati per il 2008 non sono disponibili.

Il sistema di sorveglianza speciale del morbillo, invece, ha evidenziato che dal primo settembre 2007 al 31 dicembre 2008, sono stati segnalati 4.895 casi sospetti da 18 Regioni, determinando un'incidenza in questi 16 mesi di 8,3/100.000. Il 96% dei casi è stato segnalato da sei Regioni: Piemonte (3.098 casi, 63%), Lombardia (723; 15%), Toscana (225; 5%), Lazio (322; 7%), Emilia Romagna (228; 5%) e Veneto (120; 3%). Il maggior numero delle segnalazioni è stato raggiunto ad aprile 2008, con 1.083 casi riportati. Sono stati segnalati focolai in scuole, ospedali, comunità Rom e Sinti e tra obiettori alla pratica vaccinale. In alcuni focolai, il morbillo ha avuto una diffusione intra-ospedaliera, colpendo operatori sanitari non adeguatamente vaccinati.

L'età mediana dei casi è stata di 17 anni e quasi il 61% dei casi (2.940) aveva un'età compresa tra 15 e 44 anni. L'incidenza più elevata è stata osservata tra gli adolescenti di 15-19 anni (36,3/100.000), seguiti dai bambini <1 anno di età (30,6/100.000). Sono stati confermati in laboratorio 1.473 casi (79%) dei 1.864 di cui si disponeva di tali informazioni.

Dei 4.783 casi per cui erano disponibili informazioni sullo stato vaccinale, 4.117 (86%) non erano vaccinati, 206 (4,3%) avevano ricevuto solo una dose, 37 (0,8%) due dosi, per 255 (5,3%) il numero di dosi è sconosciuto.

Sono stati ricoverati 792 casi (19,7% del totale). Le complicanze riportate includono 68 casi di polmonite, 35 di otite media, sei casi di encefalite e tre di trombocitopenia. Una bambina di

dieci anni non vaccinata, affetta da una sindrome da immunodeficienza genetica, è deceduta a causa di una complicanza pneumonica.

Per quanto riguarda la rosolia in gravidanza/congenita, è stata condotta un'analisi sui casi notificati dal 2005 (anno di introduzione della sorveglianza) al 2008. In questo periodo sono stati notificati 110 casi sospetti di rosolia in gravidanza e 37 casi sospetti di rosolia congenita. La diagnosi di rosolia in gravidanza è stata confermata in 48/110 donne (44%) con un'età media di 28 anni. Di queste, nove donne (19%) erano straniere. Nessuna delle 43 donne per le quali è conosciuto lo stato vaccinale era stata vaccinata prima della gravidanza, solo dieci donne (21%) avevano eseguito lo screening pre-concezionale, e 18 (38%) avevano avuto precedenti gravidanze. Undici donne hanno effettuato un'IVG.

Dei 37 casi sospetti di rosolia congenita invece, cinque sono stati confermati, e tre casi sono stati classificati come probabili. In 17 casi la diagnosi è stata esclusa, mentre non è stato possibile classificare due casi per informazioni insufficienti. I restanti dieci casi verificatisi nel 2008 sono ancora in corso di valutazione.

Attività programmata 2009

Nel 2009 verranno proseguite le attività già avviate, in modo da ottenere i dati epidemiologici necessari per verificare l'impatto delle politiche vaccinali sulle attività di eliminazione di morbillo e rosolia congenita.

Oltre a proseguire la sorveglianza delle malattie specificate verrà condotta un'indagine per verificare, a livello regionale e di ASL, lo stato di attuazione delle attività previste dal PNEMRc ed evidenziare le difficoltà emerse nell'implementazione del Piano stesso. Tale indagine consisterà nella somministrazione di due questionari, uno rivolto alle Regioni e l'altro alle singole ASL. L'obiettivo è quello di aggiornare il Piano nazionale di eliminazione ed elaborare nuove strategie di intervento in vista del 2010, anno in cui la WHO ha previsto la certificazione dell'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita in Europa.

Infine, verranno analizzati i dati relativi all'indagine campionaria di copertura vaccinale ICONA 2008. Sarà quindi possibile stimare la copertura sia per la prima che per la seconda dose di MPR nei bambini tra 12 e 23 mesi e nei quindicenni.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

– Motivazione istituzionale

Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro interdisciplinare denominato "Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV). Il Gruppo di lavoro (coordinato dal Dipartimento SAAN, ISS) ha elaborato il documento "La Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2007 sulla home page dell'area tematica "Interferenti Endocrini (IE)" del sito ISS. (<http://www.iss.it/inte>).

Il documento rappresenta la prima linea guida ufficiale sugli IE a livello nazionale, finalizzata all'identificazione di priorità per la ricerca e la sorveglianza delle catene alimentari, degli ecosistemi e della salute delle popolazioni.

Gli IE sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es. antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate

dalla capacità di interferire con il sistema endocrino degli animali e, almeno potenzialmente, dell'essere umano. Gli IE sono un argomento di interesse prioritario per le iniziative europee nel campo della prevenzione, in primo luogo nelle analisi del rischio effettuate dall'EFSA (<http://www.efsa.eu.int/>); in particolare, data la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, la prevenzione della esposizione della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana. Gli IE sono stati, inoltre, argomento prioritario nella elaborazione della Strategia Europea per l'Ambiente e la Salute.

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ponendo le basi per un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari e ambientali e iniziative legislative.

— *Obiettivi*

Il documento elaborato dal Gruppo di Lavoro del CNBBSV, finalizzato con il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, indica le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell'analisi del rischio e della prevenzione basata sull'evidenza:

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali e della sindrome metabolica;
- l'elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l'infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici. Pertanto, il principale obiettivo attuale del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico.

Resoconto attività 2008

Le principali attività del progetto speciale nel 2008 sono state le seguenti:

Nel settembre 2007 è stato costituito il “Gruppo di Lavoro per la Valutazione di Interferenti Endocrini e altri contaminanti emergenti” presso il CNBBSV. Il Gruppo sta elaborando un documento sulla costituzione di una piattaforma di ricerca interdisciplinare sugli IE.

L'aggiornamento dell'area tematica IE come strumento di disseminazione della conoscenza e coordinamento della ricerca, in particolare: i) una nuova sezione dedicata ai bandi di ricerca attinenti agli IE; ii) la prima base di dati (EDID) sulle interazioni fra IE e componenti naturali della dieta, per rafforzare le basi scientifiche della valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare (Baldi & Mantovani, *Ann Ist Super Sanità* 2008).

Il censimento delle attività di ricerca sugli IE in collaborazione con il consorzio interuniversitario Istituto Nazionale Biostrutture e Biosistemi (INBB). I risultati, presentati all'incontro nazionale, hanno mostrato l'incremento dell'interesse nei settori dei meccanismi di base e dell'ecotossicologia; per contro, vi è un ritardo negli studi epidemiologici e soprattutto nella ricerca sui *biomarker*.

L'incontro nazionale del 15 ottobre 2008, organizzato dai Dipartimenti SPVSA e BCN, e centrato sui due temi della sicurezza alimentare e dello sviluppo neurocomportamentale. Il convegno ha visto la presenza di giovani ricercatori, con oltre 40 poster, e ha identificato gli IE come argomento di punta per lo sviluppo della prevenzione traslazionale (*from bench to risk assessment*).

Il progresso delle ricerche interdisciplinari, in collaborazione sia con il Dipartimento BCN e con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, sia con enti esterni. L'iniziativa principale è il progetto PREVIENI, finanziato dal Ministero Ambiente (<http://www.iss.it/prvn>), che integra competenze tossicologiche, cliniche e chimico-analitiche nello studio di *biomarker* per gli effetti riproduttivi di IE.

Attività programmata 2009

In linea con le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sulla sorveglianza dell'esposizione a IE, le attività previste in ISS, nell'anno 2009, possono riassumersi come segue:

- potenziare le basi di dati e gli strumenti di comunicazione già elaborati nell'ambito del progetto;
- capitalizzare il censimento nazionale e la finalizzazione del documento CNBB per la costituzione di una piattaforma interdisciplinare per la prevenzione traslazionale degli IE;
- organizzare, in collaborazione con il consorzio di PREVIENI e la nuova Società italiana ambiente e salute, l'*Italian Society for Environment Health* (ISEH, www.iseh.it), un incontro nazionale sullo sviluppo e uso dei *biomarker* nel campo degli IE e per l'integrazione tossicologia-epidemiologia.

PAGINA BIANCA