

sull'andamento delle sperimentazioni con i prodotti per terapia genica e cellulare somatica (sono stati già identificate le sperimentazioni da esaminare nei primi mesi del 2007).

Inoltre, la Commissione completerà le consultazioni con le parti interessate, al fine di approntare un progetto condiviso con il mondo della ricerca (è già programmato l'incontro con i rappresentanti dell'Università nei primi mesi del 2007) e quello industriale (vedi sopra) che consenta di potenziare la sperimentazione di fase I nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi. Laddove si riterrà opportuno, saranno avviate iniziative per stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria (migliorare la comunicazione), facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (miglioramento del sito web di consultazione, programma di audizioni "pre-submission") e per rendere più efficiente l'attività istruttoria senza modificare il contenuto scientifico.

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

La natura dell'agente trasmissibile delle EST (Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili) non è stato ancora definita con chiarezza, è invece acclarata l'esistenza di differenti ceppi infettanti distinguibili per caratteristiche cliniche, neuropatologiche e biochimiche della malattia causata nell'ospite.

La descrizione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dall'agente responsabile dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) ha reso fondamentale, sia nell'ambito dell'attività di ricerca che di sorveglianza delle EST umane e animali, la conduzione di appropriati studi di caratterizzazione dei ceppi di agenti delle EST circolanti nei Paesi dell'UE. La necessità di condurre tali studi, è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi diffusa, anche alla popolazione ovi-caprina che potrebbe rappresentare un'ulteriore fonte di rischio per l'uomo (*Opinion on "pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions"*, SSC, 8-9 febbraio 2001). L'UE ha sottolineato la necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali (*Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains"*, Scientific Steering Committee (Regolamento CE n.999/2001; SSC), 13-14 aprile 2000; *Opinion on "The use of non-human primate models for human TSEs"*, SSC, 6-7 settembre 2001). È stata inoltre da poco descritta nel nostro Paese una forma clinico-patologica sinora ignota di encefalopatia spongiforme bovina chiamata BASE, probabilmente causata da un ceppo differente da quello della BSE il cui spettro d'ospite è ancora da verificare.

Considerando il ruolo di primo piano svolto dall'ISS nell'ambito della sorveglianza e della ricerca sulle EST, si ritiene opportuno che presso l'ISS venga attivato un idoneo programma di caratterizzazione dei ceppi di EST umane e animali circolanti sul territorio nazionale. Tale programma, si avvarrà della collaborazione delle strutture dell'SSN (IZS, Centro di riferimento per le Encefalopatie Animali dell'IZS di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie.

A causa della natura non ancora perfettamente definita di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su differenti linee murine in seguito all'inoculazione di omogenato cerebrale ottenuto da casi di EST. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è l'unico che abbia un riconoscimento da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema più rapido, ma non ancora validato, basato sulla

caratterizzazione del *pattern* di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e dallo studio del rapporto quantitativo tra le tre isoforme della proteina dopo migrazione.

Lo studio si svolgerà in due parti. Verrà innanzitutto approfondita la caratterizzazione di inoculi umani e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi. Questo consentirà di stabilizzare i ceppi adattati e di creare dei modelli di riferimento delle EST più diffuse in Italia.

Nella seconda fase del progetto si prevede l'inoculazione in topi di materiale cerebrale infetto proveniente da soggetti affetti da EST naturali (passaggio primario) che siano stati caratterizzati da particolari sindromi cliniche. Questi soggetti potrebbero essere affetti da particolari ceppi ad elevato potenziale di trasmissibilità di cui cercheremo di conoscere le caratteristiche biologiche.

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

Resoconto attività 2006

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di EST circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità della popolazione virale, la relazione con i fenotipi clinico-patologici, le differenze tra i ceppi associati con EST ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da soggetti con EST.

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di EST umane e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi.

Verranno inoltre caratterizzati i ceppi associati a particolari sindromi cliniche umane e animali che potrebbero essere correlati tra di loro e nascondere un elevato potenziale di trasmissibilità.

Nel 2006 sono proseguiti gli studi di trasmissione e caratterizzazione delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane.

In particolare, abbiamo ottenuto dati relativi alla trasmissione primaria di casi di malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica (sCJD) associata con PrPEST di tipo 2 ($M_r=19$ kDa) e alla trasmissione secondaria di malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica, genetica (gCJD con mutazione V210I e E200K) e sindrome di Gerstmann-Sträussler (GSS) associate con PrPEST di tipo 1 ($M_r=21$ kDa).

I dati ottenuti indicano che le forme di sCJD associate alla PrPEST di tipo 1 e di tipo 2 non producono tempi di sopravvivenza diversi nei topi inoculati con il materiale infettante umano (passaggio primario). Inoltre, i tempi di sopravvivenza delle forme sporadiche non risultano differenti rispetto alle forme genetiche. Per quanto riguarda la percentuale di animali positivi per PrPEST, non si osservano sostanziali differenze tra sCJD con PrP di tipo 1 e omozigoti per metionina al sito 129 del gene della PrP, o di tipo 1 e metionina/valina al 129 o gCJD V210I. Il passaggio secondario dei casi di tipo 1 non ha portato, come ci si attendeva, a un adattamento nel nuovo ospite: non si è osservato né un aumento nella percentuale di animali PrPEST positivi né un accorciamento nei tempi di sopravvivenza.

Queste osservazioni indicano che i ceppi associati con le forme di sCJD MM1, MV1, MM2 e gCJD V210I potrebbero essere più simili tra loro di quanto rispetto alla GSS o alla gCJD E200K. Questa ipotesi è però in contrasto con i dati osservati dopo trasmissione dei medesimi inoculi in arvicole selvatiche nelle quali si possono identificare tre gruppi con diverse caratteristiche di trasmissibilità: il primo costituito dalle forme di sCJD MM1 e MV1, gCJD V210I e E200K; il secondo gruppo con la sCJD MM2 e il terzo gruppo con sCJD MV2 e VV2 e GSS (Nonno R. *PloS Pathogens*, 2006).

Allo scopo di approfondire gli studi di caratterizzazione di questi ceppi abbiamo già effettuato il passaggio secondario e il passaggio terziario nei topi C3H. L'obiettivo è quello di ottenere un ulteriore adattamento dei ceppi al topo per raccogliere informazioni conclusive sulle caratteristiche neuropatologiche e biochimiche dei ceppi umani.

Durante il 2006 abbiamo inoculato casi umani (sCJD MV2) e bovini (BASE) atipici in topi transgenici che al posto dei geni murini endogeni della PrP hanno i geni umani con genotipo 129 MM, MV o VV.

Attività programmata 2007

Durante il 2007 seguiremo il decorso dell'infezione negli animali inoculati durante il 2006 e alla loro morte ci occuperemo di definire mediante analisi biochimiche e istologiche le caratteristiche dei ceppi inoculati nei topi transgenici e non transgenici.

Questa attività consentirà di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di EST a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

Controllo dei dispositivi medici

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono a una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, quindi, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

L'ISS svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la

valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee.

Resoconto attività 2006

L'attività svolta, che ha come oggetto i dispositivi medici e in particolare i dispositivi medici impiantabili critici ha riguardato:

- Prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di dispositivi medici. Nel corso del 2006 sono stati emessi 62 certificati di tipo e 95 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive Europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.
- Valutazione dei rischi connessi con l'uso dei dispositivi medici. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari, ecc.) verso il Ministro della Salute, il Ministero della Salute, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), le regioni e in generale tutti gli organismi del Sistema Sanitario Nazionale. Nel corso del 2006 sono stati emessi sei pareri.
- Controllo sui dispositivi medici prelevati dal Nucleo Antisofisticazioni (NAS) sul territorio Nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di dispositivi medici prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2006 sono state evase 13 pratiche NAS.
- Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui dispositivi medici. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di *Medical Devices* e attività di elaborazione normative in ambito comunitario. Sono state eseguite nel corso del 2006 sette ispezioni mediamente di quattro giorni e due incontri presso il CEI (Comitato elettrotecnico italiano) di Milano della durata di un giorno e due incontri presso il CENELEC (*Comité Européen de Normalisation Electrotechnique*), uno a Lubiana e uno a Vienna entrambi della durata di tre giorni.
- Attività di supporto al Ministero della Salute: Accordo di Collaborazione SO.VI.DI.ME. Nell'ambito di tale accordo tra il Ministero della Salute e l'ISS per la sorveglianza e vigilanza del mercato dei Dispositivi Medici secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42, sono state analizzate 45 domande di sperimentazione clinica di Dispositivi Medici ai fini della certificazione CE, degli studi di follow up e di ricerca; per ogni domanda sono stati conseguentemente redatti e trasmessi al Ministero della Salute i relativi rapporti di valutazione clinica. Nel corso del 2006 sono stati organizzati tre corsi di formazione accreditati per l'E.C.M: uno per i referenti regionali delle aziende sanitarie e dei servizi regionali tenutosi a Venezia il 29-30 giugno 2006. Due per i referenti dei comitati etici, il primo corso si è tenuto a Roma il 12-13 ottobre 2006 e il secondo corso a Cortona (AR) il 30 novembre-1 dicembre 2006. Inoltre è stata organizzata presso l'ISS la quinta edizione del programma di formazione per il personale del Ministero della Salute che si è tenuta dal 2 febbraio al 10 marzo 2006. È proseguita l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei Dispositivi Medici che nel corso del 2006 ha visto ispezionate 200 ditte sul territorio nazionale.

Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 continuerà l'attività di certificazione dei dispositivi medici che al solito prevede sia prove tecniche di laboratorio sui prodotti, che ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalla ditte costruttrici. Inoltre verrà incrementata la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei Dispositivi Medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di

sperimentazione clinica di Dispositivi medici innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle regioni e in generale a tutti gli organi dell'SSN. Per quanto riguarda l'Accordo con il Ministero della Salute (SO.VI.DI.ME), verrà svolta attività di supporto al Ministero della Salute per la valutazione delle domande di sperimentazione clinica dei Dispositivi Medici ai fini della certificazione CE (secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42), degli studi di follow up e di ricerca. Verranno organizzati corsi di formazione per i NAS. Verrà proseguita l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei dispositivi medici.

Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza

Presso il Reparto di Metodologie Trasfusionali del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare viene svolto, già dagli inizi degli anni '90, il coordinamento del sistema trasfusionale italiano, attraverso i Centri di Coordinamento e Compensazione regionali. Le attività principali oggi monitorate sono: il registro nazionale del sangue e del plasma, l'emoscambio e l'emovigilanza.

Pur essendo la trasfusione una procedura sicura, non si potrà mai considerare esente da rischi proprio per la natura biologica del sangue. La sicurezza della trasfusione deve essere garantita e monitorata in tutte le sue fasi – dalla selezione del donatore fino alla trasfusione del paziente – e con questo obiettivo è stato implementato un sistema di emovigilanza, come stabilito dal recente DL 191/05, recepimento della direttiva europea 2002/98/CE. L'architettura del sistema di emovigilanza italiano (sorveglianza epidemiologica dei donatori e notifica delle reazioni indesiderate gravi osservate durante o dopo la trasfusione) è sostanzialmente in linea con la Direttiva europea, anche se manca la sorveglianza degli eventi avversi o inattesi nei donatori e la notifica degli incidenti gravi connessi alla raccolta, lavorazione e conservazione del sangue e degli emocomponenti, che potrebbero avere effetti sulla qualità e la sicurezza. Modifiche all'attuale sistema di emovigilanza nazionale dovranno essere adottate nel futuro per renderlo conforme ai nuovi requisiti.

La sorveglianza epidemiologica dei donatori è attiva a livello nazionale dal 1989 per l'HIV e dal 1999 per l'HBV, l'HCV e il *Treponema pallidum*. Questo monitoraggio permette di stimare, a livello regionale e nazionale, la prevalenza e l'incidenza delle maggiori infezioni trasmesse con la trasfusione e di valutarne il rischio residuo e i possibili fattori di rischio. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta annuale delle notifiche dei casi di positività ai test di conferma per gli anticorpi contro HIV e HCV, l'HCV-RNA, l'antigene di superficie HBsAg e per la sierodiagnosi della lue, nei donatori che sono stati sottoposti per la prima volta ai test di *screening* (candidati e donatori nuovi) e nei donatori periodici. Il software SMITT (Sorveglianza delle Malattie Infettive Trasmissibili con la trasfusione), fornito a tutte le ST, permette la compilazione dei dati direttamente su scheda elettronica.

La sorveglianza degli eventi avversi nei riceventi è stata attivata alla fine del 2004; per garantire l'omogeneità della raccolta dei dati è stato previsto l'uso di moduli comuni. Il modulo di rilevazione nazionale proposto è stato disegnato con specialisti di medicina trasfusionale e condiviso, attraverso incontri consultivi, con i responsabili dei Centri di Coordinamento e Compensazione (CRCC). In seguito, sulla base del modulo cartaceo è stato sviluppato il software PETRA (Programma degli Errori Trasfusionali e delle Reazioni Avverse) che è stato distribuito a tutte le Strutture Trasfusionali. Il sistema di emovigilanza prevede la raccolta di reazioni trasfusionali immediate (emolisi, TRALI, contaminazione batterica, shock anafilattico,

ecc.), di effetti tardivi [emolisi, *Graft-versus-Host Disease* (GvHD), porpora post trasfusionale, ecc.] e di trasfusioni di emocomponenti non corrette. Prevede anche la raccolta dei *near miss error*, cioè degli errori riconosciuti prima della trasfusione, che avrebbero potuto determinare un gruppo sanguigno sbagliato o l'archiviazione, la raccolta e la gestione di un emocomponente non corretto, inappropriato o inutilizzabile.

Resoconto attività 2006

L'attività di emoscambio ha riguardato la segnalazione giornaliera, attraverso i CRCC, delle urgenze e delle disponibilità di emocomponenti e il soddisfacimento delle necessità di sangue ed emocomponenti previste a inizio anno dalle regioni non autosufficienti. È stato preparato il report annuale sulla sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione, relativo all'anno di rilevazione '04. Purtroppo i dati pervengono all'ISS con un ritardo tale da ostacolarne sia l'elaborazione che la pubblicazione. Il sistema di sorveglianza ha registrato una partecipazione di circa il 75% delle ST italiane con una copertura di circa l'83% delle unità donate. In sintesi, i dati della sorveglianza nel triennio 2002-2004 mostrano che, all'interno della categoria dei donatori periodici, il maggiore numero di casi di positività riguarda la lue, mentre tra i soggetti al primo *screening* è elevato il numero dei casi di positività all'HCV e all'HBsAg. Per valutare quanto la sensibilità dei test utilizzati per la sierodiagnosi della lue abbia influenzato l'andamento dell'incidenza e della prevalenza, è stata effettuata un'indagine conoscitiva per avere informazioni sul tipo di test utilizzati all'interno delle singole ST che ha evidenziato l'opportunità di attivare un sistema di verifica esterna di qualità. Per quanto riguarda i fattori di rischio, i dati mostrano che il fattore più frequente per l'HIV e la lue è il rapporto sessuale occasionale mentre per l'HBsAg e l'HCV sono riportati con maggiore frequenza gli interventi chirurgici e le cure odontoiatriche. È stato redatto il primo lavoro italiano sulla segnalazione delle reazioni avverse trasfusionali, esso è relativo agli anni 2004 e 2005 e si riferisce a circa il 50% degli emocomponenti distribuiti sul territorio nazionale. La raccolta dei dati (reazioni avverse, errori, e *near miss error*) ha registrato una copertura del 21,0% delle Strutture Trasfusionali nel 2004 e del 38,4 % nel 2005. Il sistema ha monitorato il 49,6% delle unità totali distribuite in Italia. Sono state riportate 1.495 reazioni avverse, pari a 0,8 reazioni/1.000 unità di emocomponenti distribuiti. Sono pervenute 16 segnalazioni di errori relativi a trasfusioni effettuate al paziente sbagliato. Non tutte le Strutture Trasfusionali hanno trasmesso i dati utilizzando il modulo PETRA. Il numero di reazioni è sicuramente sottostimato se confrontato con i dati del sistema francese, attestati dal 1998 a circa tre reazioni avverse/1.000 unità di emocomponenti. La percentuale di segnalazioni ha presentato grandi variazioni da regione a regione. La scarsità di segnalazioni (*under reporting*) è certamente un problema presente in tutti i sistemi di emovigilanza e può essere dovuto a varie motivazioni: non sempre si riconosce la complicazione e/o la sua relazione con la trasfusione; quando si riconosce, non si ritiene importante segnalarla; il personale ha timore di azioni disciplinari in caso di segnalazione di errori.

Attività programmata 2007

Per consentire un aggiornamento più rapido ed efficiente dei dati di sorveglianza e avere la possibilità di modificare i questionari, adeguandoli contestualmente alle future disposizioni di legge o alle nuove metodiche utilizzate, l'attività di sorveglianza sui marcatori di malattie infettive delle unità di sangue sarà trasferita sul web. Questo adeguamento dovrebbe favorire una maggiore copertura della sorveglianza.

L'indagine conoscitiva sui test utilizzati per la sierodiagnosi della lue ha evidenziato l'opportunità di attivare un programma di verifica esterna di qualità, con l'obiettivo di valutare

le prestazioni delle strutture trasfusionali e di standardizzare le procedure utilizzate. Il programma prevede l'invio alle Strutture trasfusionali di pannelli di quattro campioni a diversi livelli di reattività, che le ST dovranno analizzare con le metodologie abitualmente adottate. I risultati ottenuti saranno trasmessi all'ISS attraverso un software online.

Si prevede, infine, di integrare il programma PETRA con le informazioni relative: i) agli errori nel sistema di raccolta e di preparazione delle unità e ii) alle reazioni avverse nel donatore, come richiesto dal DL 191/05 e dalla Direttiva 2005/61/CE.

Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli interventi di protesi d'anca

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero della Salute, esiste la necessità di istituire un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno vengono effettuati circa 120.000 interventi 80.000 dei quali relativi all'anca. Tale esigenza, testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al *technology assessment*, alla valutazione costo-efficacia.

L'ISS dal 2002 è stato coinvolto in progetti inerenti vari aspetti di questa tematica:

- *Realizzazione del Registro*
 - Progettazione di registro di protesi d'anca e sua implementazione in cinque Regioni italiane (RIPOP) Ric. Fin. 2002-2005.
 - Studio preliminare ed elaborazione di un modello di registro nazionale degli interventi di sostituzione protesica dell'anca. Accordo di collaborazione Ministero della Salute / ISS (DG Dispositivi medici) 2006-2007.
- *Valutazione dell'esito*
 - EIPA (Esiti di Interventi di protesi di Anca), accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero della Salute 2002-2004.
 - Qualità dell'intervento di artroprotesi d'anca: studio degli esiti a medio termine (QUAANCA) Ric. Fin. 2002-2005.
 - Mattone "Outcome" del progetto Mattoni.
 - Progetto Europeo "EUPHORIC - EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection" Public Health Programme 2003-2008, (2004-2008).
- *Valutazione costo-efficacia*
 - "Analisi costo-efficacia degli interventi di artroprotesi di anca", Ric. Fin. 2003-2006.
In assenza di un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato stimolato ad assumere questa responsabilità da parte di rappresentanti regionali che lo ritengono più idoneo di enti privati ad assumere questo ruolo.
Il presente progetto, inserito nel piano triennale 2006-2008, scaturisce e costituisce il naturale proseguimento delle attività svolte nei progetti in cui l'ISS è stato coinvolto negli ultimi anni e in particolare si basa sui risultati conseguiti dal progetto ex art. 12 "Progettazione di registro di protesi d'anca e sua implementazione in cinque Regioni italiane" (RIPOP). In quest'ambito l'ISS ha valutato la fattibilità di estendere a livello nazionale l'esperienza di registrazione condotta nelle regioni partecipanti al progetto (Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania e Puglia). Nel corso del 2005 è stato

costituito un *network* cui partecipano referenti nelle istituzioni preposte alla tutela della salute pubblica di tutte le regioni, del Ministero della Salute e delle Società scientifiche del settore (SIOT, OTODI, Società dell'Anca) che ha portato alla pubblicazione del Rapporto ISTISAN 05/18. È stata evidenziata la presenza di un forte interesse per l'iniziativa da parte di tutte le Regioni e Province Autonome italiane, che sono favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come coordinamento di Registri regionali in cui l'ISS, per il suo ruolo di *super partes* e per l'esperienza maturata nel settore negli ultimi anni, assuma il coordinamento dell'iniziativa.

Tutte le Società scientifiche coinvolte hanno dichiarato di fornire il proprio supporto all'iniziativa. È stato stabilito un rapporto di collaborazione con la CUD (Commissione Unica del Dispositivo Medico).

La valutazione della fattibilità di istituire un registro nazionale degli interventi di protesi di anca ha evidenziato due elementi molto importanti per il prosieguo delle attività: in primo luogo l'accordo di tutte le regioni ad avviare una raccolta dati sistematica basata sull'uso delle SDO integrate da alcune informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo, la disponibilità delle Società scientifiche del settore a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici, il riconoscimento da parte del Ministero della Salute (DG Dispositivi medici e DG Programmazione) della validità del Registro come strumento per il controllo dei dispositivi impiantati all'interno dell'SSN; quindi la necessità di ovviare alla bassa *compliance* tra gli interventi registrati e quelli effettuati se la raccolta è volontaria e sono utilizzate schede cliniche dettagliate. Si ritiene che l'utilizzo dei flussi informativi correnti integrati con informazioni di tipo clinico non deducibili da SDO e necessarie per implementare procedure di *risk adjustment* possa ovviare a questo problema.

Sebbene il registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti in quanto il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni. Tuttavia la valutazione dell'esito di interventi di sostituzione protesica è materia complessa, come dimostrato da studi condotti in ISS (EIPA e QUAANCA), non basandosi solo sulla valutazione di *endpoint* facilmente rilevabili, come potrebbe essere la mortalità a 30 giorni, ma dipendendo da più fattori quali lo stato di salute del paziente, il servizio prestato nell'ospedale e il dispositivo impiantato. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

Lo studio, che trarrà risorse da più linee di ricerca, si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di Registri regionali basato sull'utilizzo di flussi informativi correnti con il coordinamento dell'ISS e il coinvolgimento di CUD, società scientifiche e aziende. Verranno inoltre studiate metodologie per effettuare una valutazione sistematica dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

Lo studio si avvarrà della collaborazione del Dipartimento di Tecnologie e Salute per gli aspetti tecnici dei dispositivi studiati.

Resoconto attività 2006

Sono state analizzate le schede di dimissione ospedaliera per gli anni 2001-2003, per tutti i codici ICD9-CM relativi a sostituzioni protesiche ortopediche (8151, 8152, 8153, 81.54, 81.55, 81.80, 81.81, 81.56, 81.57, 81.59, 81.73, 81.84, 81.97). È stata effettuata una mappatura degli interventi effettuati per regione e per residenza del paziente e dell'ospedale. È stata inoltre

effettuata una mappatura di tutti gli ospedali per regione di appartenenza in base ai volumi degli interventi.

Sulla base dell'analisi della diagnosi principale sono stati caratterizzati i pazienti che si sottopongono a intervento di sostituzione protesica dell'anca.

Sono state analizzate le schede di raccolta dati utilizzate nei registri regionali già avviati e/o sperimentati. Considerando la necessità di ottenere una elevata *compliance* (rapporto tra il numero di interventi inseriti nel registro e il numero di interventi effettuati) risulta che la scheda adottata in Lombardia sia la più essenziale e idonea al trasferimento della raccolta dati a livello nazionale, in quanto utilizza come base informativa la SDO integrata da informazioni aggiuntive non presenti in essa ma indispensabili per una successiva valutazione: lato operato, informazioni relative al paziente, etichette dei singoli dispositivi impiantati. Le etichette del dispositivo saranno la chiave di *linkage* con le basi di dati tecniche contenenti informazioni specifiche del dispositivo. Poiché è stato avviato dall'EFORT (*European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology*) il progetto EAR (*European Arthroplasty Register*), e tale progetto collabora con il progetto europeo EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research Indicators Collection*) coordinato dall'ISS-CNESPS, si sta procedendo al confronto delle variabili raccolte nella scheda del Registro lombardo con quelle contenute nella scheda EAR in modo che tutte le variabili richieste a livello europeo siano raccolte anche nel registro nazionale italiano (parte desumibili dalle SDO, parte dalla scheda aggiuntiva), permettendo così un domani un confronto dei nostri dati nazionali con i dati di altri Paesi europei. In collaborazione con l'ASP Lazio è stato condotto uno studio di validità sulle SDO. È stata avviata una revisione sistematica della letteratura per evidenziare variabili cliniche da inserire nella scheda aggiuntiva per poter sviluppare successivamente modelli di *risk adjustment*. In collaborazione con la Regione Emilia Romagna è stata inoltre svolta una revisione sistematica sulla valutazione costo-efficacia degli impianti di protesi di anca.

È stato fornito supporto tecnico alla CUD nella redazione della Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici per quanto riguarda i dispositivi protesici dell'anca.

Sono stati avviati contatti con i referenti della CUD per quanto riguarda l'utilizzo del Repertorio o di altre basi di dati tecniche (CIVAB) nell'ambito del Registro nazionale.

Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 verrà organizzato un workshop con i referenti di tutte le regioni, del Ministero della salute, delle Società scientifiche sia per fornire informazioni sul contesto normativo in cui il Registro si sta inserendo, sulle attività svolte dalla CUD (CND - Classificazione Nazionale Dispositivi medici e Repertorio) e sulle difficoltà incontrate dalle regioni che hanno avviato un registro sia per raccogliere la disponibilità delle regioni per un arruolamento progressivo.

Verrà avviata la sperimentazione della raccolta dati basata sull'utilizzo di flussi correnti integrati da informazioni aggiuntive relative allo stato di salute del paziente e al dispositivo medico. Tale attività coinvolgerà le tre regioni italiane in cui è già attivo un registro regionale (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia).

Verrà avviata la progettazione del sito web del registro.

Continuerà la collaborazione con l'EAR (*European Arthroplasty Register*) e in seno a questa verrà studiata la possibilità di costituire un *network* di Paesi europei per realizzare una base di dati dei dispositivi ortopedici.

Verrà finalizzata la revisione sistematica sul costo-efficacia degli impianti.

Verranno valutate le basi di dati tecniche da utilizzare per il Registro.

European AIDS Treatment Network (NEAT)

Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo (FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "*HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network - NETWORK OF EXCELLENCE*") la Commissione Europea ha assegnato all'ISS il coordinamento di un esteso *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa.

Il *Network (NEAT – European AIDS Treatment Network)* coinvolge 37 Istituzioni partner in 16 Paesi Europei, con oltre 350 centri clinici affiliati. La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità europea di fare ricerca clinica nel settore HIV. Il *network* clinico e di laboratorio realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare e accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, complementando l'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Obiettivo secondario del NEAT è quello di tracciare la *roadmap* per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere a una progressiva e duratura integrazione tra gli stati membri. Nel fare ciò, NEAT preparerà il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti e interdipendenti, rafforzando così il concetto di *European Research Area*.

Resoconto attività 2006

Durante il 2006 si è svolta l'importante fase di valutazione da parte della Commissione Europea. Dopo questa importante fase, che ha avuto esito positivo, è iniziata la negoziazione con la Commissione Europea: il progetto ha ricevuto 12.5 milioni di euro per il periodo 2007-2011.

L'avvio del progetto è previsto per il primo febbraio 2007.

Attività programmata 2007

NEAT ha una durata prevista di quattro anni (2007-2011). In questo periodo NEAT mobilizzerà circa 340 sperimentatori e 81 studenti di dottorato.

Le attività del *Network* saranno focalizzate sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione alle terapie immuno-mediate al trattamento delle infezioni), sull'incentivazione delle attività di *networking*, sulla promozione della ricerca translazionale e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagirà inoltre con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. Contribuirà all'implementazione di nuove direttive comunitarie sulla sperimentazione clinica, ottimizzerà risorse e infrastrutture, e diffonderà tecnologia e norme etiche. Il *Network* contribuirà alla diffusione di elevate competenze promuovendo attività di formazione e mobilità di ricercatori, con un particolare riguardo ai Paesi dell'Europa Centrale e dell'Est.

Il Programma Comune delle Attività del NEAT strutturato in 14 *Work Packages*, prevede tre principali aree di intervento:

- promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- conduzione coordinata di attività di ricerca clinica;
- diffusione dell'Eccellenza attraverso programmi di formazione.

Il *Network*, così complesso per la sua dimensione e composizione, sarà governato in maniera condivisa tra i partner. Il governo del NEAT sarà strutturato nei seguenti organismi:

- l'Assemblea delle Istituzioni partner;

- uno *Steering Committee*, presieduto dal Coordinatore del NEAT e composto da un Vice-Chair e da nove coordinatori eletti nelle tre Aree del JPA;
- tre *JPA Area Committees*, costituiti dai *Workpackage Leaders*;
- un *Management Team*, costituito presso l'ISS, che fornirà il supporto tecnico, segretariale e amministrativo al *Network*.

European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP)

HIV/AIDS, malaria, tubercolosi (*poverty related diseases*) affliggono numerosi Paesi in via di sviluppo al punto di ostacolare lo sviluppo economico e sociale. L'affrancamento dalla povertà in questi Paesi passa anche attraverso la lotta contro queste malattie. Ciò rappresenta un obiettivo fondamentale delle politiche comunitarie e una delle priorità del piano d'azione della Commissione Europea. Il Programma d'Azione "Azione accelerata di lotta contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi nel quadro della riduzione della povertà" concernente le malattie connesse alla povertà, approvato dal Consiglio nel 2000 e dal Parlamento Europeo nel 2001, ha previsto il rafforzamento dei finanziamenti pubblici e il coordinamento della ricerca a livello europeo per lo sviluppo di nuovi farmaci, vaccini o strategie terapeutiche per affrontare le tre malattie in questione.

Gli Stati Membri dell'Unione Europea hanno pertanto riconosciuto la necessità di un impegno politico comune e di uno sforzo congiunto per valorizzare gli investimenti realizzati dall'Europa nella lotta contro le *poverty related diseases*.

In questo contesto, la DG Ricerca della Commissione ha istituito un partenariato per gli studi clinici tra Europa e i Paesi in Via di Sviluppo con lo scopo di finanziare e coordinare ricerca e studi clinici per lo sviluppo di nuove strategie per la lotta ad HIV/AIDS, malaria e tubercolosi. Tale iniziativa è denominata *European and Developing Countries Clinical Trial Partnership - EDCTP* (Partenariato Europa-Paesi in Via di Sviluppo per gli Studi Clinici).

La base politica dell'EDCTP è rappresentata dall'adozione dell'art. 169 del trattato dell'Unione, che prevede la realizzazione di un programma congiunto, e consente alla Comunità Europea di partecipare a programmi di ricerca intrapresi collaborativamente da diversi Stati Membri. L'Articolo 169 è adottato mediante un processo di co-decisione tra il Parlamento Europeo e il Consiglio. Attori politici del processo di adozione dell'Articolo 169 sono gli Stati Membri, mentre gli attori operativi sono i responsabili dei programmi nazionali.

L'EDCTP è il primo progetto Comunitario ad aver percorso la via dell'Articolo 169 e ha formalmente preso avvio il 26 giugno 2003. La struttura legale che l'assemblea degli Stati Membri si è data per il governo dell'iniziativa è quella di un Gruppo Europeo di Interesse Economico (GEIE), o *European Economic Interest Grouping* (EEIG). Questo è composto dagli Enti Governativi Nazionali dei Paesi partecipanti identificati da ciascuno Stato Membro. Il nostro Paese è rappresentato dall'ISS, su delega del MIUR.

L'EDCTP - EEIG si compone di tre organi:

- L'Assemblea. È il principale organo decisionale dell'EEIG. Essa delibera su aspetti legali, finanziari e di governo e fornisce l'approvazione finale dei piani strategici e operativi sviluppati dal *Partnership Board*.
- Il *Partnership Board*. È l'organismo tecnico-scientifico dell'EDCTP. Si compone di 15 esperti, di cui 12 votanti e tre osservatori (due nominati dalla Commissione e uno dall'OMS). Ha il compito di studiare e proporre all'Assemblea tutti gli interventi più

appropriati, nell'ambito della ricerca clinica e di quanto ad essa propedeutico (*capacity building* e interventi strutturali), per la lotta alle tre malattie.

- Il Segretariato. Ha una sede a L'Aia e una sede distaccata in Sud Africa. È l'organismo esecutivo delle attività dell'EDCTP. Esso implementa le politiche e le strategie del programma stabilite dall'Assemblea.

Le risorse economiche messe in gioco in questo programma ammontano a 600 milioni di euro, per il periodo iniziale di sette anni, dei quali 200 milioni provengono dagli Stati Membri, 200 milioni dalla Comunità Europea e 200 milioni dall'industria o altri donatori.

Resoconto attività 2006

L'ISS è rappresentato in seno all'Assemblea degli Stati Membri; dall'autunno 2005 un ricercatore ISS è stato nominato *Vice-Chair* dell'Assemblea e un altro è stato indicato quale *European Networking Officer* per l'ISS e incaricato dell'attività di coordinamento delle politiche nazionali nell'ambito del progetto di *Networking Nord-Nord*, facendo parte inoltre della ENNP Task Force, istituita nel marzo 2007.

L'EDCTP costituisce una novità assoluta in termini di portata e di ambizione. Coinvolge e abbraccia tutte le attività di ricerca e di sviluppo clinico svolte dagli Stati Membri e dalla Commissione Europea, e segue tre grandi obiettivi intrinsecamente legati alle politiche europee globali:

- *networking* dei programmi nazionali quale contributo alla strutturazione dello Spazio Europeo della Ricerca;
- accelerazione dello sviluppo di nuovi interventi e trasferimento tecnologico dalla ricerca alle applicazioni cliniche;
- istituzione di un vero partenariato sostenibile nel lungo periodo tra Europa e Paesi in via di sviluppo nella lotta alle malattie legate alla povertà.

L'ISS ha apportato, fin dalle fasi iniziali di questa iniziativa, un significativo contributo al suo pieno successo, lavorando con grande impegno e riconoscimento nel 2006 in ordine ai temi legati ai tre grandi obiettivi di cui sopra. L'ISS ha partecipato attivamente alle attività di governo, coordinamento della ricerca e *networking* dell'EDCTP. In particolare l'ISS, in seno all'EDCTP, ha contribuito a promuovere nel 2006 numerose attività di *Networking* (Nord-Nord, Sud-Sud e Nord-Sud), a lanciare bandi per attività di *capacity building* e ricerca clinica in Africa, a coadiuvare il Segretariato nelle sue funzioni e nelle sue attività. Inoltre l'ISS sollecita e promuove la partecipazione di altre istituzioni nazionali ai bandi lanciati dall'EDCTP su indicazione dell'Assemblea.

Tutte le attività svolte e promosse dall'EDCTP, i bandi lanciati (aperti e chiusi), i meeting e i convegni promossi e quanto altro sono consultabili sul sito www.edctp.org.

Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 l'ISS si propone di proseguire e intensificare le attività condotte nel 2006. In particolare continueranno ad essere seguiti i lavori dell'Assemblea, del Segretariato, le attività di *Networking*, i programmi di *capacity building* e di ricerca clinica. Inoltre proseguirà l'attività di promozione di altre istituzioni italiane nei diversi contesti in cui l'EDCTP opererà. Si lavorerà infine a migliorare la comunicazione e la collaborazione interna ed esterna al fine di "fare sistema" a livello istituzionale e a livello Paese per garantire la migliore performance possibile del "sistema Italia" in un contesto così rilevante e ricco (600 ml di Euro in sette anni) non solo per la salute e la prosperità dei popoli dell'Africa sub-sahariana, ma anche per il comparto della ricerca e della cooperazione nazionale.

Incidenti in ambienti di civile abitazione

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

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

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

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

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

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

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

Resoconto attività 2006

Nel corso del 2006 sono stati presentati i risultati della prima fase del Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione (SINIACA), attivato presso questo Istituto ai sensi dell'art. 4 della legge 3 dicembre 1999, n. 493 sulla base della rilevazione degli infortuni domestici condotta in collaborazione con gli osservatori epidemiologici regionali e le unità sanitarie locali. Come noto la normativa di settore sulla sicurezza domestica prevede, relativamente al sistema informativo attivato presso l'ISS, la valutazione e l'elaborazione dei dati rilevati sugli infortuni domestici e la stesura di una relazione annuale sul numero di tali infortuni e sulle loro cause (art. 4, comma 1, lettere a) e d) legge 3 dicembre 1999, n. 493).

I risultati di cui ivi si discute si riferiscono agli anni 2003-2004. La laboriosità e la ponderosità del lavoro di avvio di un sistema che per la prima volta affronta in maniera sistematica il tema in Italia mediante una sorveglianza su vasta scala, la quale ha coinvolto le Regioni italiane e oltre 60 centri di Pronto Soccorso ospedaliero in 16 di dette Regioni, ha comportato che i primi dati si siano resi disponibili solo nel corso dell'anno 2005. Onde poter diffondere prontamente i primi risultati elaborati si è provveduto a presentare una relazione di sintesi sullo stato di attuazione del sistema al Parlamento, in sede di audizione della Commissione Parlamentare di Inchiesta del Senato sugli Infortuni sul Lavoro e c.d. "morti bianche" (gruppo di lavoro "infortuni domestici"), e presso l'ufficio di Bonn del Centro Europeo per l'Ambiente e la Salute dell'Organizzazione Mondiale di Sanità. Tale relazione di sintesi è stata messa a disposizione del pubblico in versione italiana e inglese sul sito internet dell'ISS (http://www.iss.it/binary/ampp/cont/Home_def.1152884525.pdf) e su quello europeo dell'OMS (http://www.euro.who.int/Housing/Activities/20050407_1). Inoltre, questa

documentazione è stata versata in copia all'archivio della Commissione d'inchiesta Infortuni sul lavoro e "morti bianche" (vedi relazione finale gruppo lavoro "infortuni domestici", atti parlamentari-documenti Senato della Repubblica XIV legislatura).

I dati del sistema relativi al periodo 2003-2004 sono continuati ad affluire dalle Regioni nel corso del 2006 e a giugno di tale anno si è raggiunto un livello di affidabilità e completezza degli stessi tale da consentire la produzione di un rapporto finale che presentasse in forma analitica i risultati ottenuti. A giugno 2006 la lavorazione di tale documento è cominciata, portando alla produzione di una valida bozza a fine luglio e trovando conclusione agli inizi di ottobre in concomitanza con il convegno nazionale "Incidenti Domestici: dalla Conoscenza alla Prevenzione", tenutosi a Rovigo e organizzato dall'ISS in collaborazione con la Regione Veneto nell'ambito di specifica convenzione tra il nostro Istituto e sette Aziende Sanitarie Locali sul territorio nazionale (progetto ASPID) per la sorveglianza degli incidenti domestici secondo gli standard europei di rilevazione degli incidenti presi a riferimento nella corrispondente convenzione attiva tra l'ISS e la Commissione Europea. Oggetto principale del programma del convegno è stata la presentazione, agli addetti ai lavori e agli operatori che a livello territoriale hanno contribuito alle attività del SINIACA, dei risultati del sistema per il biennio in questione. Inoltre, sono stati presentati i risultati della sorveglianza degli incidenti domestici effettuata nel corso dell'anno 2005 secondo la codifica europea degli incidenti domestici e del tempo libero (HLA 2002). Tale ultima attività per il livello analitico di rilevazione richiesto e l'alto costo informativo associato è stata condotta su un campione di sette centri ospedalieri di approfondimento in possesso di consolidata esperienza specifica nella sorveglianza degli incidenti.

Poiché i dati presentati hanno suscitato un vasto interesse e avuto un'accoglienza molto positiva da parte degli operatori del settore e delle autorità politiche e istituzionali presenti al convegno, si è ritenuto necessario assicurarne la più vasta diffusione possibile presso il pubblico onde consentire la formazione di una base conoscitiva comune e di una corretta percezione dei rischi di incidente associati all'ambiente domestico non solo fra i referenti istituzionali del settore, ma anche presso gli operatori professionali e la popolazione in generale. In questa ottica si è provveduto nel corso dell'anno 2006 a pubblicare in forma estesa il rapporto SINIACA relativo al biennio 2003-2004, in forma di libro per i tipi della Franco Angeli ("Ambiente casa. La sicurezza domestica dalla conoscenza alla prevenzione" a cura di A. Pitidis e F. Taggi, Franco Angeli editore, Milano 2006. ISBN 88-464-7973-4).

Attività programmata 2007

Nel corso dell'anno il Sistema SINIACA verrà ulteriormente consolidato in quanto è prevista la partecipazione di nuove Regioni.

Peraltro verranno migliorate ed estese le procedure di analisi statistica dei risultati raccolti presso i Centri di Pronto Soccorso che partecipano al sistema.

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

Il Dipartimento SAAN svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore dei residui di farmaci, anabolizzanti e contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale, in quello delle infezioni da *Escherichia coli* O157 e altri *E. coli* verocitotossina produttori (VTEC) nell'uomo e negli animali e in quello delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) degli animali. Grazie a queste attività e all'eccellenza

scientifica raggiunta, il Dipartimento svolge nei seguenti settori il ruolo di laboratorio di riferimento, a livello nazionale o della Comunità Europea (CE):

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e di agenti contaminanti che si trasmettono agli alimenti di origine animale*

Riferimenti normativi e funzioni. Nell'ambito delle azioni per la sicurezza alimentare riveste fondamentale importanza l'attività di ricerca e di controllo estesa alla filiera produttiva, finalizzata alla valutazione del rischio da residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e di agenti contaminanti che si trasmettono agli alimenti di origine animale e possono costituire un rischio per la salute umana (Direttiva 96/23/CEE, e DL.vo 336/1999). Allo scopo di assicurare la qualità dei dati rilevanti ai fini della sicurezza degli alimenti di origine animale, l'UE ha ritenuto indispensabile la strutturazione di una rete di laboratori qualificati, con strutture centrali di consulenza tecnico-scientifica, i Laboratori Comunitari di Riferimento (LCR), strutture intermedie di coordinamento a livello nazionali e di consulenza su aspetti tecnico-scientifici – i Laboratori Nazionali di riferimento (LNR) – e strutture operative – i Laboratori nazionali (IZS) – a cui è affidato il controllo su territorio. Dal 1989 l'ISS è designato Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui. Tale funzione è stata recentemente riconfermata, individuando nel Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale il LNR per i residui. Le attività tecnico-scientifiche del LNR per i residui sono svolte dal Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo". Le attività di ricerca e di controllo dei due LNR sono svolte dal reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo, e si integrano con le attività di controllo dei medicinali veterinari, compresi gli studi per l'autorizzazione al commercio e l'attività di farmacovigilanza, recentemente ridefinite dalla Direttiva 2001/82/CE, e con le ricerche finalizzate all'analisi del rischio per la sicurezza alimentare. Per l'attività dei LNR è prevista, in base all'art. 5, punto e) del DL.vo 432/1998, l'erogazione di contributi finanziari specifici. Con la Direttiva 96/23/CE, recepita con DL.vo 336/99, sono stati ridefiniti i compiti dell'LNR, individuato quale struttura centrale a livello nazionale di collegamento fra i quattro LCR e i laboratori di controllo nazionali. Al LNR è affidato il coordinamento delle attività tecnico-scientifiche degli IZS; l'assistenza al Ministero della Salute per l'elaborazione del Piano annuale di sorveglianza (PNR); il coordinamento delle norme tecniche e dei metodi di analisi per la ricerca dei residui; la valutazione dell'applicabilità dei metodi forniti dai LCR; l'intervento con metodi di riferimento in caso di contestazioni di risultati delle analisi effettuate dai Laboratori nazionali; lo sviluppo di metodi, nella attesa che vengano stabiliti metodi in sede comunitaria; l'organizzazione di prove comparative per la verifica delle competenze dei laboratori nazionali; la diffusione delle informazioni fornite dai LCR; l'implementazione dei sistemi qualità dell'LNR e dei laboratori nazionali.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi in base al regolamento europeo 378/2005*

Con regolamento 378/2005, il Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale è stato designato anche LNR per gli additivi nei mangimi, nell'ambito del Consorzio di Laboratori Nazionali di riferimento (LNRs) europei. Il LNR deve svolgere attività a sostegno del *Community Reference Laboratory* (CRL) in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA). Le attività tecnico-scientifiche del LNR per i residui sono svolte dal Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del

controllo". Il LNR ha compiti di consulenza per il Laboratorio Comunitario di Riferimento in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA).

– *Laboratorio Comunitario di Riferimento Residui di contaminanti chimici inorganici negli alimenti di origine animale*

Il Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui è stato istituito con mandato comunitario negli anni '90. Il CRL-ISS è stato riconfermato responsabile per gli elementi chimici. La Direttiva del Consiglio 96/33/CE elenca i compiti e le funzioni dei Laboratori Comunitari di Riferimento (LCRs). In particolare il CRL-ISS si occupa di:

- sviluppo e validazione di metodi analitici attraverso tecniche strumentali innovative e adeguate ad esigenze analitiche dinamiche (livelli di concentrazione, prestazioni ecc.);
- fornire supporto tecnico e scientifico ai LNRs degli Stati Membri dell'UE in termini di metodi di analisi e di implementazione di sistemi qualità;
- produrre risultati analitici in caso di controversie tra Stati Membri;
- fornire assistenza tecnica e scientifica alla Commissione Europea;
- organizzare Circuiti interlaboratoriali tra gli LNRs al fine di armonizzare i metodi di analisi in uso negli Stati Membri, mantenere e dimostrare l'affidabilità dei Laboratori stessi;
- organizzare riunioni tecniche e convegni per discutere sia problemi analitici che interpretativi delle norme in vigore;
- concertare l'operato dei quattro LCRs nei confronti degli LNRs;
- predisporre e aggiornare, secondo un progetto d'interazione reciproca permanente, l'*Handbook of Analytical Methods for Trace Elements as Adopted by National Reference Laboratories for Residues of the European Union* allo scopo di raccogliere i metodi analitici e realizzare uno strumento di armonizzazione delle diverse strategie sperimentali degli LNRs. Per la realizzazione del suo mandato, il CRL-ISS considera fondamentale lo sviluppo e il mantenimento di un sistema di gestione della qualità conforme alla norma ISO/IEC/17025.

– *Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) degli animali*

In seguito alla comparsa dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e alla dimostrazione del suo potenziale zoonosico, le autorità sanitarie dell'Unione Europea hanno posto grande attenzione a tutte le malattie da prioni in specie animali produttrici di alimenti per l'uomo. La scrapie - EST propria dei piccoli ruminanti ampiamente diffusa in Italia – si è pertanto aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Quest'ultima si è progressivamente dotata di strategie di controllo e profilassi innovative. Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevedono la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza sui ceppi ha come primo obiettivo quello di verificare la possibile circolazione della BSE nella popolazione ovi-caprina europea e ha portato all'identificazione in Francia del primo caso di BSE in una capra. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione per i caratteri di resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie degli ovini. È nota infatti l'esistenza di particolari polimorfismi del gene della PrP in grado di modulare la suscettibilità/resistenza alle EST. Tale effetto è tuttavia in parte dipendente dal ceppo di agente in causa. La realizzazione dei piani di selezione genetica in tutti i Paesi europei