

ben

bollettino
epidemiologico
nazionale

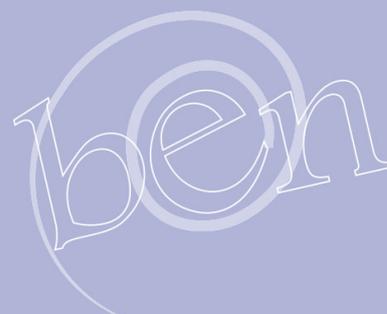
Rivista peer reviewed dell'Istituto Superiore di Sanità

Volume 4 (1) 2023



Indice

- 1** Sovrappeso e obesità nella popolazione adulta in Italia: trend temporali, differenze socio-anagrafiche e regionali con focus sulla Regione Campania
- 9** Verso il Registro Nazionale degli impianti Protesici Mammary: progettazione di uno strumento unico per migliorare la sicurezza dei pazienti
- 18** Implementazione di un sistema di screening per indirizzare la popolazione potenzialmente a rischio di reazioni avverse da vaccino COVID-19 in un hub di secondo livello: Lombardia, 12 maggio 2021-12 maggio 2022
- 25** La sorveglianza nazionale della legionellosi: risultati relativi all'anno 2022
- 29** L'intervento
L'infertilità maschile: il ruolo delle campagne di prevenzione
- 38** EpiEuropa



Legale rappresentante e Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità: Silvio Brusaferrò

Responsabile istituzionale area editoriale: Paola De Castro

Direttore scientifico: Antonino Bella

Direttore editoriale: Carla Faralli

Comitato scientifico

Giovanni Baglio, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma (Italia)

Chiara Donfrancesco, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Lucia Galluzzo, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Donato Greco, già Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Ilaria Lega, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Cristina Morciano, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Luigi Palmieri, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Valentina Possenti, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Caterina Rizzo, Università di Pisa, Roma (Italia)

Stefania Salmaso, già Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Stefania Spila Alegiani, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Angela Spinelli, già Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Marina Torre, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Comitato editoriale: Antonino Bella, Carla Faralli, Sandra Salinetti

Redazione: Ilaria Luzi, Paola Luzi, Giovanna Morini, Sabrina Sipone

Progetto grafico: Lorenzo Fantozzi

Webmaster: Pierfrancesco Barbariol

La rivista è indicizzata su Google Scholar, Ebsco e Directory of Open Access Journals (DOAJ).

Data di pubblicazione: 12 giugno 2023

Legge 16 luglio 2012, n. 103 di conversione del Decreto Legge 18 maggio 2012, n. 63. "Disposizioni urgenti in materia di riordino dei contributi alle imprese editrici, nonché di vendita della stampa quotidiana e periodica e di pubblicità istituzionale"

Art. 3 bis

Semplificazioni per periodici web di piccole dimensioni

1. Le testate periodiche realizzate unicamente su supporto informatico e diffuse unicamente per via telematica ovvero on line, i cui editori non abbiano fatto domanda di provvidenze, contributi o agevolazioni pubbliche e che conseguano ricavi annui da attività editoriale non superiori a 100.000 euro, non sono soggette agli obblighi stabiliti dall'articolo 5 della legge 8 febbraio 1948, n. 47, dell'articolo 1 della legge 5 agosto 1981, n. 416, e successive modificazioni, e dall'articolo 16 della legge 7 marzo 2001, n. 62, e ad esse non si applicano le disposizioni di cui alla delibera dell'Autorità per le garanzie nelle comunicazioni n. 666/08/CONS del 26 novembre 2008, e successive modificazioni.

2. Ai fini del comma 1 per ricavi annui da attività editoriale si intendono i ricavi derivanti da abbonamenti e vendita in qualsiasi forma, ivi compresa l'offerta di singoli contenuti a pagamento, da pubblicità e sponsorizzazioni, da contratti e convenzioni con soggetti pubblici e privati.

Sovrappeso e obesità nella popolazione adulta in Italia: trend temporali, differenze socio-anagrafiche e regionali con focus sulla Regione Campania

Maria Masocco^a, Valentina Minardi^a, Benedetta Contoli^a, Giada Minelli^b, Valerio Manno^b, Luigi Cobellis^c, Donato Greco^d

^a Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

^b Servizio di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

^c Casa di Cura Cobellis, Vallo della Lucania (SA)

^d già Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

Inequality in overweight and obesity among adults in Italy: trends and geographic disparities with a focus on Campania Region

Introduction

Obesity is a complex health disorder that significantly increases the risk of several chronic diseases and has been associated with reduced life span and poorer quality of life. The prevalence of obesity is increasing steadily worldwide, and Italy is among the European countries with the highest prevalence of childhood overweight and obesity. Aim of this study is to assess temporal trends and spatial and social differences in overweight and obesity among adults residing in Italy.

Materials and methods

Data from the two surveillance systems PASSI 2008-2021 (about 468,000 interviews) and PASSI d'Argento 2016-2021 (about 74,000 interviews) were analysed. PASSI and PASSI d'Argento are based on cross-sectional surveys. Inequalities in the prevalence of overweight and obesity were investigated by analyzing (i) time trends from 2008 to 2021, by gender, age, geographic area and economic disadvantage; (ii) average 2020-2021 prevalences by Regions and socio-demographic characteristics, with a focus on the Campania Region. Data on the attention of physicians on weight of their patients, were also presented.

Results

In 2020-2021, 33% of adults were overweight and 10% obese: this suggests that 17 million Italian residents were overweight and more than 4 million were obese. Overweight and obesity increased with age, were more frequent among men than women, among people with economic disadvantage or low education and in Southern than in Central and Northern Italy. Campania ranked as the Region with the highest prevalence of overweight and obesity. Trend analysis showed no relevant changes.

Discussion and conclusions

Social inequalities, gender differences, and geographic differences in overweight and obesity have persisted over time in Italy. This suggests the need for more effective strategies for obesity prevention.

Key words: surveillance systems; obesity; trends

maria.masocco@iss.it

Introduzione

L'eccesso ponderale, inteso come sovrappeso e obesità, favorisce l'insorgenza di numerose patologie e/o aggrava quelle preesistenti, riducendo la durata della vita e peggiorandone la qualità. Secondo le ultime stime disponibili (2019) dell'Institute for Health Metrics and Evaluation a sovrappeso e obesità sarebbero attribuibili oltre 5 milioni di decessi in tutto il mondo (pari al 9% di tutti i decessi) e complessivamente oltre 40 milioni di anni vissuti con disabilità. Nel nostro Paese, si stima che sia responsabile di oltre 64.000 decessi (ovvero del 10% di tutti i decessi) e di oltre 571.000 anni vissuti con disabilità (1).

Anche per quanto riguarda la popolazione infantile, l'Italia è tra i Paesi europei con la maggior prevalenza di sovrappeso e obesità (2). Una scorretta alimentazione e una inadeguata attività

fisica, seppur legati a comportamenti individuali, sono fortemente influenzati dalle condizioni sociali, economiche e culturali del contesto in cui si vive.

Per questa ragione, l'efficacia di politiche di contrasto alla diffusione di malattie croniche non trasmissibili (MCNT) associate a obesità e sovrappeso e in generale agli stili di vita non salutari responsabili della loro insorgenza, chiama in causa sia la responsabilità dei singoli nell'adozione di comportamenti e abitudini salutari, lungo tutto il percorso di vita, sia la responsabilità collettiva nel creare contesti di vita che favoriscano scelte salutari, in un impegno multisetoriale e multidisciplinare.

In tale panorama si pone questo lavoro che ha l'obiettivo di descrivere sovrappeso e obesità nella popolazione adulta residente in Italia, con

un'attenzione alle differenze geografiche per verificare l'ipotesi che, come accade per altri fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza delle MCNT, le differenze geografiche giochino un ruolo importante nella prevalenza di questa condizione patologica. Sono stati elaborati i dati dei sistemi di sorveglianza nazionale PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) e PASSI d'Argento che raccolgono, attraverso indagini campionarie, informazioni sulla popolazione generale residente in Italia, adulta e anziana, su salute e fattori di rischio comportamentali a essa connessi, fra cui l'eccesso ponderale (3, 4).

Materiali e metodi

Le fonti dei dati

PASSI* e PASSI d'Argento* si caratterizzano come sistemi di sorveglianza in sanità pubblica sul modello della Behavioural Risk Factor Surveillance (adottato in molti Paesi, dagli Stati Uniti all'Australia) e raccolgono in continuo, attraverso indagini campionarie, informazioni sulla popolazione adulta residente in Italia (5, 6).

PASSI, a regime dal 2008, è dedicato alla popolazione adulta di 18-69 anni e raccoglie informazioni su salute e fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza delle MCNT (abitudine tabagica, consumo di alcol, sedentarietà, eccesso ponderale, scarso consumo di frutta e verdura, rischio cardiovascolare legato a diabete, ipertensione, ipercolesterolemia) e sul grado di conoscenza e adesione dei cittadini ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione (come gli screening oncologici o le vaccinazioni).

PASSI d'Argento, dedicato alla popolazione anziana di 65 anni e oltre, completa il quadro offerto da PASSI su salute e stili di vita, arricchendosi di informazioni su alcune condizioni peculiari di questo gruppo di popolazione. Sperimentato per la prima volta nel 2009, realizzato nel 2012 come indagine trasversale, PASSI d'Argento è stato avviato come indagine in continuo dal 2016 (7).

Entrambi identificati come sistemi a rilevanza nazionale con il DPCM del 3 marzo 2017 (8), sono coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità e i dati sono raccolti da operatori sociosanitari delle ASL, opportunamente formati, attraverso interviste telefoniche (o anche *vis a vis* in PASSI d'Argento) condotte con questionario standardizzato, a campioni rappresentativi per genere ed età della popolazione iscritta alle liste sanitarie di ciascuna ASL.

Indicatori

La stima del body mass index (BMI) si basa sui dati di peso e altezza riferiti dall'intervistato ($BMI = kg/m^2$) dove le soglie adottate sono:

- sottopeso: $BMI < 18,5 kg/m^2$
- normopeso: $18,5 \leq BMI < 25 kg/m^2$
- eccesso ponderale: $BMI \geq 25 kg/m^2$
 - sovrappeso: $25 \leq BMI < 30 kg/m^2$
 - obesità: $BMI \geq 30,0 kg/m^2$

Le analisi statistiche

Nel presente lavoro vengono presentate: i) le prevalenze medie di biennio 2020-2021 di sovrappeso e obesità; ii) trend temporali, dal 2008 al 2021, dell'eccesso ponderale e delle due componenti di sovrappeso e obesità negli adulti 18-69enni, stratificati per genere, età, area di residenza e difficoltà economiche riferite; iii) un focus sulla Regione Campania con gli stessi indicatori; iv) alcuni dati sull'attenzione dei medici e degli operatori sanitari al problema. Per le analisi è stato utilizzato il software STATA 16 (StataCorp LP).

Risultati

In PASSI, dal 2008 al 2021, sono state raccolte oltre 468.000 interviste fra 18-69enni. Il numero complessivo di ASL partecipanti ha superato ogni anno il 90% delle aziende sul totale presente nel territorio italiano (il 64% nel periodo pandemico 2020-2021), con un tasso di risposta di oltre l'85% degli assistiti selezionati nel campione e un tasso di rifiuto che non eccede mai il 10%. Analoghe le performance in PASSI d'Argento, che dal 2016 al 2021 ha collezionato oltre 74.000 interviste fra gli ultra 65enni e ha visto coinvolto ogni anno circa il 90% delle ASL (il 52% nel periodo pandemico). La Regione Lombardia ha aderito al sistema PASSI fino al 2017 e al PASSI d'Argento solo nel 2009.

I dati riferiti di peso e altezza portano a stimare nel biennio 2020-2021 che il 43% della popolazione adulta è in eccesso ponderale, ovvero il 33% è in sovrappeso e il 10% è obeso. La **Tabella 1** offre la traduzione di queste stime in numeri assoluti: 17 milioni di adulti in sovrappeso e oltre 4 milioni già obesi.

L'essere in eccesso ponderale diventa caratteristica più frequente al crescere dell'età, almeno fino ai 75 anni: riguarda il 27% dei 18-24enni, sale progressivamente al 54% dopo i 50 anni, raggiunge il 59% fra i 65-74enni, ma si riduce progressivamente dopo i 75 anni fino al 49% fra gli over 85enni. Con l'età dunque aumentano sia il sovrappeso

(*) Le reti dei Coordinatori e Referenti locali sono disponibili ai seguenti indirizzi: <https://www.epicentro.iss.it/passi/> - <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>

Tabella 1 - Stima del numero assoluto di persone 18-69enni in eccesso ponderale, obese o in sovrappeso, residenti in Italia nel 2020-2021. PASSI 2020-2021

	Uomini	Donne	Totale
Popolazione Istat 1° gennaio 2021*	19.707.983	19.911.095	39.619.078
<i>Prevalenza (%)**</i>			
Sovrappeso	40,40	24,78	(32,53)
Obesità	11,06	9,69	(10,37)
Totale eccesso ponderale	51,46	34,47	(42,90)
<i>Numero</i>			
Sovrappeso	7.962.025	4.933.969	12.895.994
Obesità	2.179.703	1.929.385	4.109.088
Totale eccesso ponderale	10.141.728	6.863.354	17.005.082

(*) Popolazione di 18-69 anni residente in Italia. Fonte: Istat: <https://demo.istat.it>; (**) Prevalenze medie annue 2020-2021. Fonte PASSI

che l'obesità, ma diventano una condizione meno frequente superati i 75 anni, poiché il BMI è soggetto a variazioni legate a fattori biologici e patologici, per cui dopo questa età aumenta progressivamente la quota di persone che perdono peso indipendentemente dalla loro volontà, elemento potenzialmente fragilizzante per l'anziano. Inoltre, le prevalenze di sovrappeso e obesità sono più elevate fra le persone economicamente più svantaggiate per risorse economiche o bassa istruzione e fra i residenti nelle Regioni meridionali. Le differenze di genere e il gradiente sociale come quello geografico, in linea con quanto osservato per gli adulti, si confermano anche dopo i 65 anni (dati PASSI d'Argento).

Le analisi temporali dal 2008 al 2021 non mostrano sostanziali variazioni nell'eccesso ponderale e nelle sue componenti di sovrappeso e obesità (Figura 1).

Il sovrappeso è sostanzialmente stabile, mostra una tendenza in aumento nel Sud Italia, ma solo negli ultimi anni. L'obesità nelle Regioni centrali risulta tendenzialmente in lenta riduzione (dal 10% al 9% fra il 2008 e il 2021), mentre aumenta in quelle settentrionali (dal 9% all'11%) e disegna un andamento peculiare nelle Regioni meridionali dove sale dal 12% al 14% tra il 2008 e il 2015 e successivamente si riduce fino al 10% nel 2021; il risultato finale si traduce in una sostanziale stabilità del fenomeno e in una riduzione negli ultimi anni del gradiente geografico dell'obesità, come effetto di una tendenza all'aumento al Nord a fronte di una riduzione nel Centro del Paese e più recentemente anche nel Meridione. L'obesità mostra una tendenza all'aumento anche fra i più giovani (18-34enni) e in riduzione fra le persone più mature (50-69enni).

Significativo il gradiente sociale dell'obesità con una quota di persone obese tra chi ha molte difficoltà economiche quasi doppia di quella

osservata fra le persone più abbienti (16% vs 9% nel 2021), che nel tempo si mantiene sostanzialmente invariato.

In questo panorama la Campania spicca per lo storico primato di Regione con la più alta prevalenza di persone in eccesso ponderale (50,6%), ovvero il 38% in sovrappeso e il 12% obesa nel biennio 2020-2021 (Figura 2).

Con un andamento che dal 2008 non accenna ad alcun miglioramento (Figura 3), l'eccesso ponderale in Campania disegna, come nel resto del Paese, significative differenze per genere, età e gradiente sociale: nel biennio 2020-2021 l'eccesso ponderale fra i residenti campani coinvolge il 59% degli uomini (vs 42% delle donne), il 62% delle persone 50-69enni, il 57% dei più poveri (coloro che riferiscono di avere molte difficoltà ad arrivare alla fine del mese con le risorse finanziarie a loro disposizione) e il 69% delle persone con basso livello di istruzione (Figura 4).

L'essere consapevoli del proprio eccesso ponderale favorisce l'adozione di comportamenti adeguati, come seguire una dieta per perdere peso (dalle ultime stime disponibili su questi aspetti, relative al 2017-2019, si evince che solo il 26% delle persone in eccesso ponderale riferisce di seguire una dieta per perdere peso, ma questa quota sale al 34% fra le persone in eccesso ponderale consapevoli di esserlo). Tuttavia, la consapevolezza di essere in eccesso ponderale non è così frequente: fra le persone in sovrappeso meno della metà (49% in Italia e 38% in Campania) ritiene troppo alto il proprio peso corporeo; questa quota aumenta nelle persone obese fra le quali però non è trascurabile chi ritiene il proprio peso adeguato (più di 1 su 10).

Bassa, e in riduzione nel tempo, l'attenzione degli operatori sanitari al problema: meno della metà del campione degli intervistati in eccesso ponderale riferisce di aver ricevuto

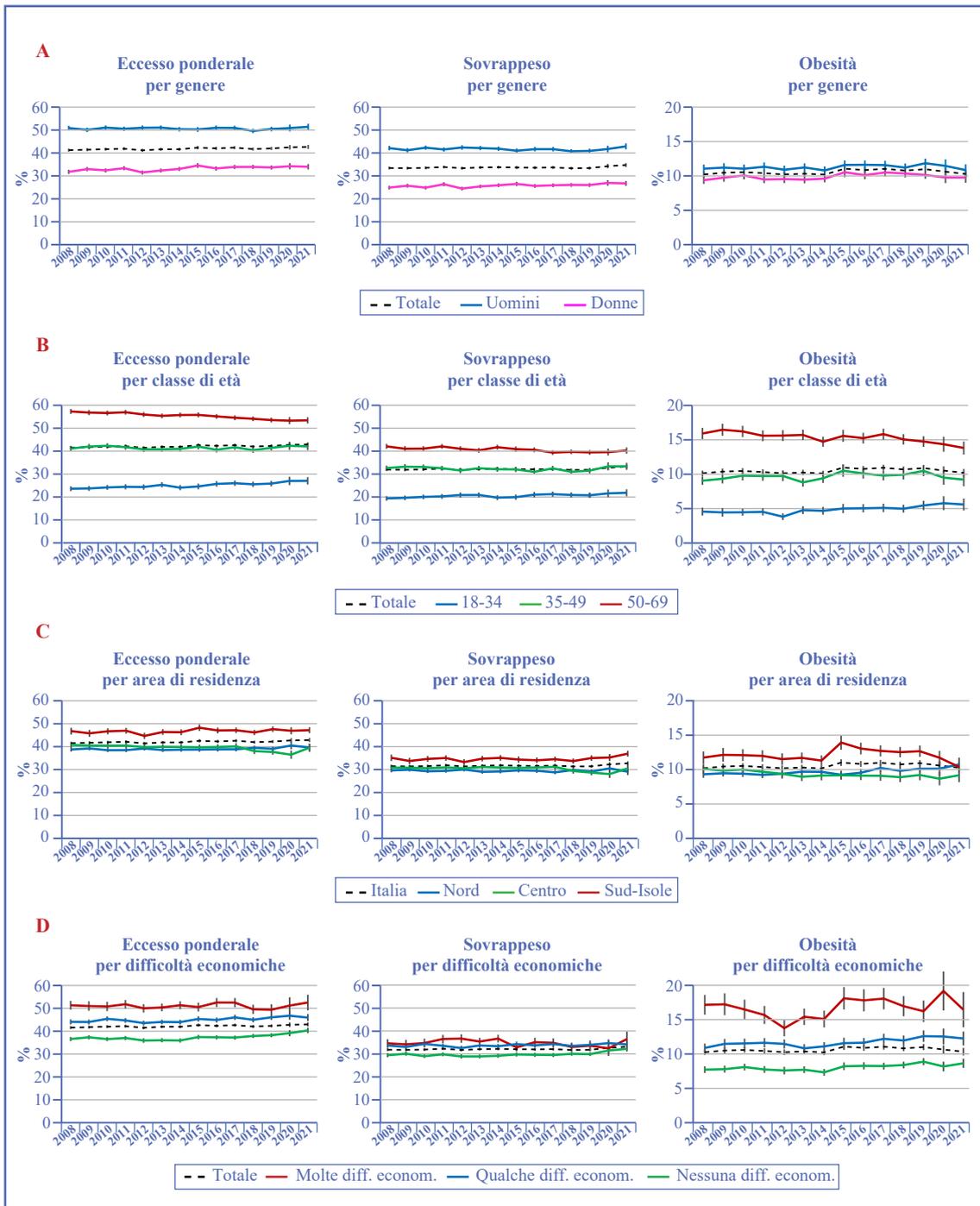


Figura 1 - Eccesso ponderale e le sue componenti di sovrappeso e obesità fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classe di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi intervalli di confidenza al 95%. PASSI 2008-2021

dal proprio medico il consiglio di perdere peso e tale consiglio viene rivolto soprattutto alle persone obese, molto meno a quelle in sovrappeso (Tabella 2). Eppure questa attenzione è molto importante perché quando il consiglio di mettersi a dieta arriva da parte di un medico incoraggia chi lo riceve a metterlo

in pratica. Infatti, la quota di persone in eccesso ponderale che dichiara di seguire una dieta è significativamente maggiore fra coloro che hanno ricevuto il consiglio medico rispetto a quelli che non lo hanno ricevuto (42% vs 16% in Campania, come nel resto del Paese). Da segnalare inoltre che l'attenzione degli operatori

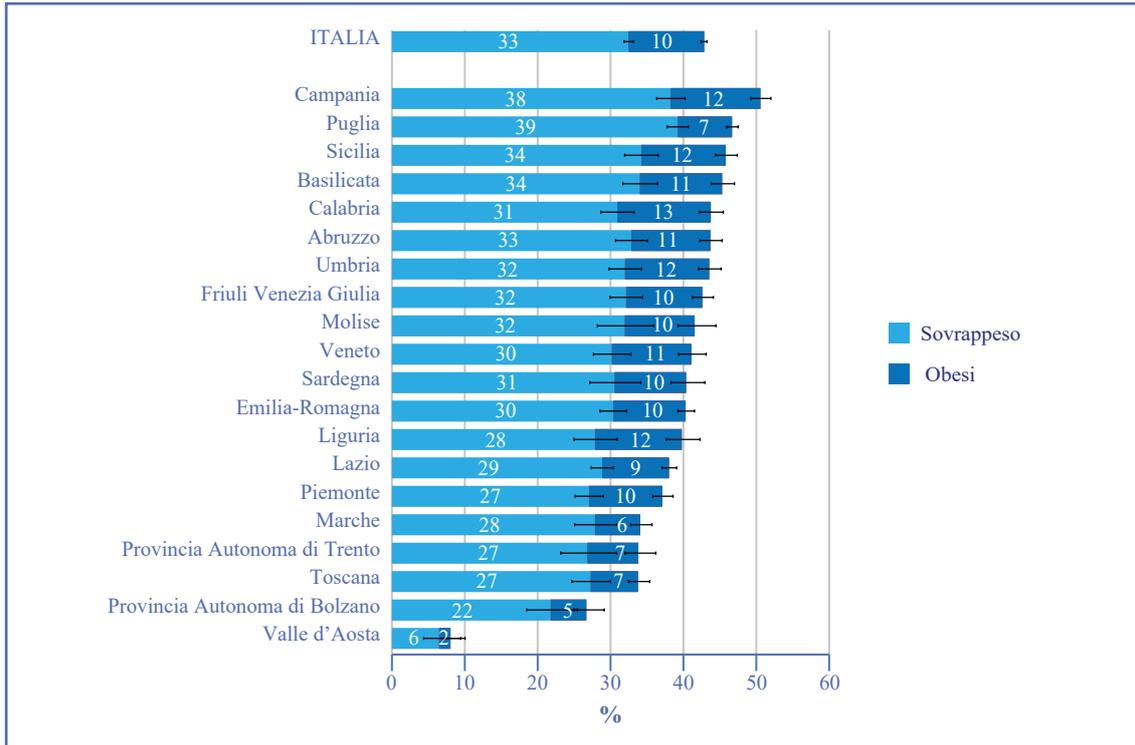


Figura 2 - Sovrappeso e obesità fra gli adulti di 18-69 anni per Regione di residenza. Prevalenze medie annue standardizzate per età e relativi intervalli di confidenza al 95%. PASSI 2020-2021

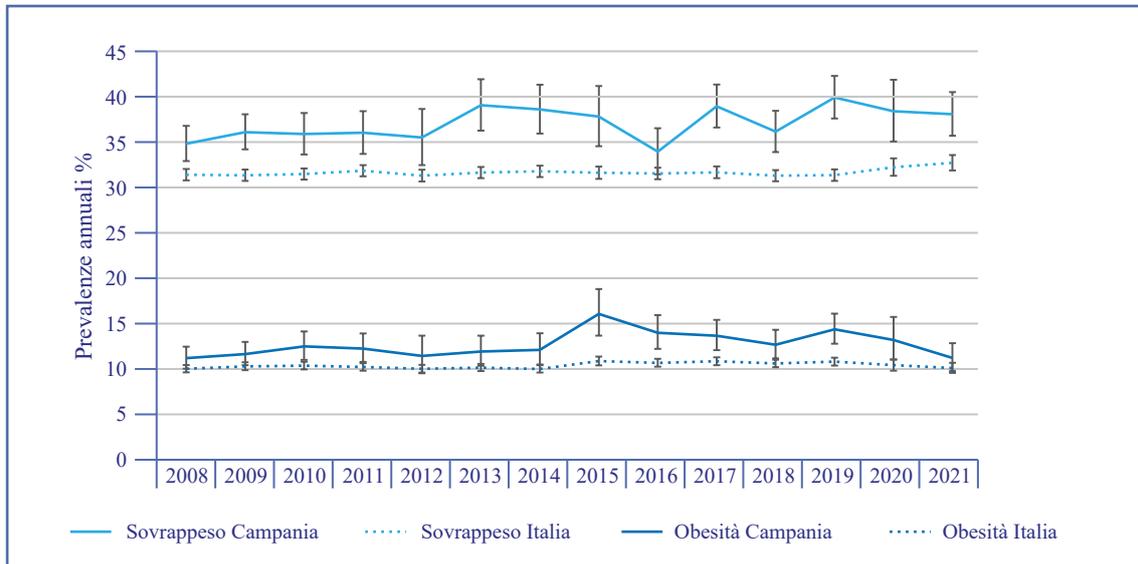


Figura 3 - Trend dell'eccesso ponderale fra gli adulti di 18-69 anni in Campania. Prevalenze medie annue e relativi intervalli di confidenza al 95%. PASSI 2008-2021

a questo problema è più scarsa proprio dove ce ne sarebbe più bisogno, come nelle Regioni meridionali, fra cui la Campania (Tabella 2). Ancora meno frequente è il consiglio medico di praticare attività fisica.

Discussione e conclusioni

Il quadro che emerge da questa analisi non è rassicurante e la fotografia scattata nel biennio 2020-2021 potrebbe non essere del tutto priva di limiti.

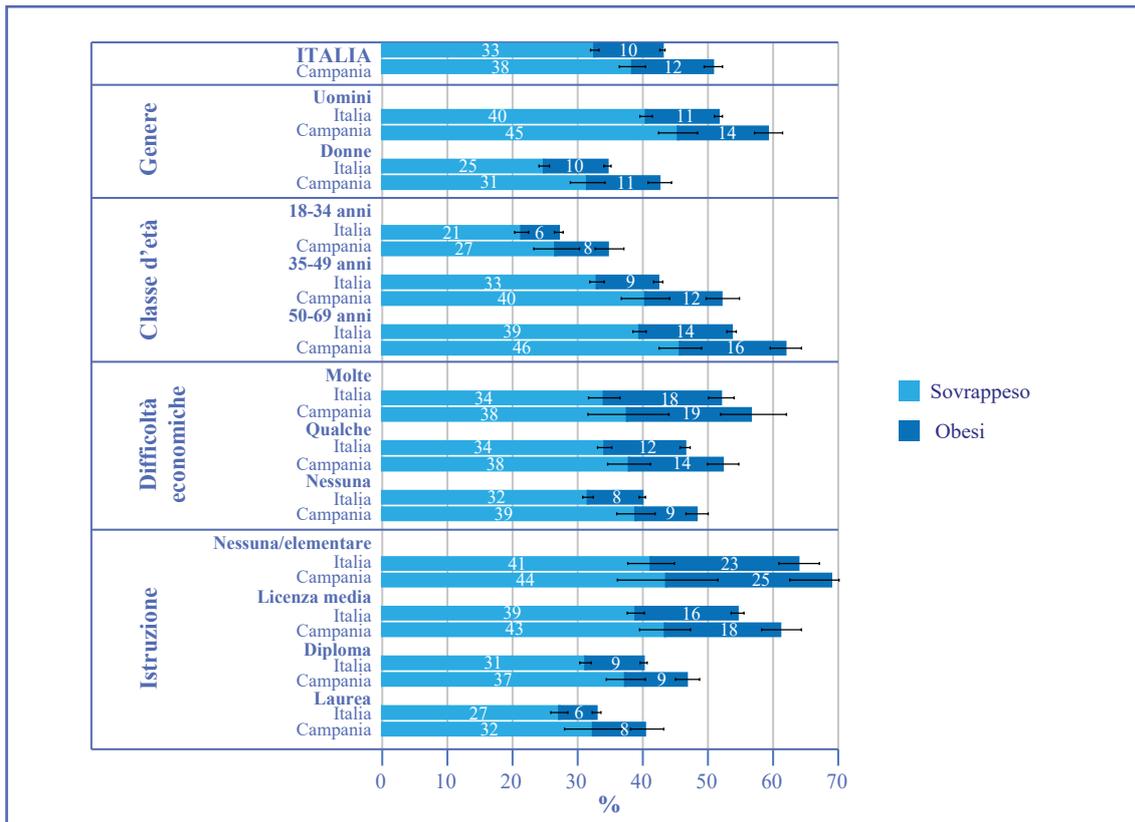


Figura 4 - Eccesso ponderale fra gli adulti di 18-69 anni per caratteristiche sociodemografiche in Campania e in Italia. Prevalenze medie annue e relativi intervalli di confidenza al 95%. PASSI 2020-2021

Tabella 2 - I consigli ricevuti da medici e operatori sanitari per il contrasto all'eccesso ponderale. Prevalenze medie annue e relativi intervalli di confidenza al 95%. PASSI 2008-2021

Consiglio medico	Campania			Italia		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
<i>Perdere peso</i>						
Obesi	66,6	60,6	72,1	69,9	67,8	71,9
Sovrappeso	31,9	28,7	35,3	36,2	34,9	37,5
<i>Fare attività fisica</i>						
Obesi	40,2	34,2	46,4	50,5	48,2	52,7
Sovrappeso	26,0	23,1	29,1	31,3	30,1	32,5

L'emergenza sanitaria legata al COVID-19 ha avuto un impatto rilevante sulla raccolta dati, sottraendo molte risorse dei Dipartimenti di Prevenzione dedicate alle sorveglianze PASSI e PASSI d'Argento per la gestione della pandemia. Così, l'estensione e la copertura di queste sorveglianze nel biennio pandemico 2020-2021 non sono state garantite in egual misura in tutte le Regioni e Province Autonome; non sono quindi paragonabili con quelle ottenute negli anni precedenti. Nel 2020-2021 hanno partecipato solo il 64% delle ASL italiane in PASSI e il 52% in PASSI d'Argento, a fronte di una partecipazione che coinvolgeva negli anni

precedenti almeno il 90% delle ASL. A ogni buon conto, i tassi di risposta da parte dei cittadini sono rimasti elevati e analoghi agli anni precedenti; sono stati registrati tassi di rifiuto contenuti e i campioni regionali sono risultati affidabili perché bilanciati per strato di campionamento età-genere specifico, seppur di dimensioni più contenute. Dunque la fotografia che emerge nel biennio 2020-2021 è da considerarsi affidabile, seppur con stime meno precise e accompagnate da IC 95% più ampi. Inoltre, analisi preliminari condotte sui principali fenomeni indagati dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento sul campione tratto dal pool di ASL

partecipanti continuativamente dal 2008 al 2021 hanno confermato questi risultati; i cambiamenti e le oscillazioni osservati nel biennio pandemico effettivamente sono realistici e non imputabili a una diversa composizione delle ASL partecipanti.

Un ulteriore limite che accompagna questi risultati potrebbe essere legato alla stima del BMI basata su dati di peso e altezza riferiti dall'intervistato e non da dati oggettivamente misurati. Molti studi hanno tuttavia valutato la validità del BMI riferito, dimostrando un'accuratezza accettabile (9, 10) e un'elevata correlazione tra peso misurato e peso riferito, così come tra altezza misurata e altezza riferita (11-15). È ben dimostrato che se pure la prevalenza dell'obesità basata su dati riferiti è generalmente sottostimata rispetto a quella calcolata su dati misurati, è valida per valutare i trend temporali e le differenze territoriali, scopo primario di quest'analisi (16). L'eccesso ponderale è ormai un problema consolidato in Italia e i numeri sono importanti, con circa 17 milioni di adulti in sovrappeso e più di 4 milioni già obesi. È quindi necessario intervenire in modo adeguato.

Il trend di prevalenza negli ultimi 15 anni mostra un andamento costante, né si apprezza una significativa differenza tra il trend del sovrappeso e quello dell'obesità. Sostanzialmente costante è anche la differenza tra Nord, Centro e Sud, quest'ultimo con valori sensibilmente peggiori. Di nuovo emerge il dato della Regione Campania con oltre otto punti percentuali sopra la media nazionale, a cui si allineano i dati delle vicine Regioni meridionali.

I fattori di rischio associati a sovrappeso e obesità sono stati studiati in modo adeguato e i sistemi PASSI ce ne confermano la prevalenza nel tempo: sono maggiormente in eccesso ponderale i maschi, la prevalenza cresce con l'età (almeno fino a quando non subentrano nell'anziano i mutamenti fisio-patologici della massa ossea che inducano una perdita involontaria di peso), è maggiore in chi ha difficoltà economiche ed è inversamente associata al livello di istruzione.

Eppure in questi ultimi vent'anni non sono mancate iniziative di prevenzione relativamente a sovrappeso e obesità: prima fra tutte il Programma Guadagnare Salute lanciato nel 2006 con un corretto approccio inter istituzionale che ha affrontato alcolismo, inattività fisica, fumo e dieta scorretta; il Programma è stato sostenuto dai successivi piani nazionali di prevenzione anche dotati di specifiche risorse.

Mentre sono documentati risultati positivi del Programma su fumo, alcolismo e dieta, i dati qui presentati non mostrano un significativo impatto positivo sul sovrappeso.

Purtroppo l'evidenza scientifica sull'efficacia di programmi di prevenzione su sovrappeso e obesità non offre un panorama confortante: nessun Paese è riuscito a fermare l'incremento di obesità e sovrappeso degli ultimi anni (17).

Si rende quindi opportuna una riflessione profonda sulle strategie di intervento efficaci per la prevenzione: la presenza di quasi 17 milioni di adulti in sovrappeso e di questi più di 4 milioni già obesi è un fardello pesantissimo che, oltre ad apportare gravi danni alla salute fisica e mentale di un terzo dei cittadini italiani, pregiudica un futuro sostenibile, data l'inevitabile incidenza di MCNT associate a questi fenomeni.

Citare come segue:

Masocco M, Minardi V, Contoli B, Minelli G, Manno V, Cobellis L, Greco D. Sovrappeso e obesità nella popolazione adulta in Italia: trend temporali, differenze socio-anagrafiche e regionali con focus sulla Regione Campania. *Boll Epidemiol Naz* 2023;4(1):1-8.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

1. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Results Tool. 2019. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>; ultimo accesso 15/5/2023.
2. World Health Organization, Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1420419/retrieve>; ultimo accesso 15/5/2023.
3. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro. La sorveglianza PASSI. www.epicentro.iss.it/passi; ultimo accesso 15/5/2023.
4. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro. La sorveglianza Passi d'Argento. www.epicentro.iss.it/passi-argento; ultimo accesso 15/5/2023.
5. Baldissera S, Campostrini S, Binkin N, Minardi V, Minelli G, Ferrante G, et al. Features and initial assessment of the Italian Behavioral Risk Factor Surveillance System (PASSI), 2007-2008. *Prev Chronic Dis* 2011; 8(1):A24. PMC3044035. PMID 21159236.
6. Baldissera S, Ferrante G, Quarchioni E, Minardi V, Possenti V, Carrozzi G, et al. Field substitution of nonresponders can maintain sample size and structure without altering survey estimates—the experience of the Italian behavioral risk factors surveillance system (PASSI). *Ann Epidemiol* 2014;24(4):241-5. doi 10.1016/j.annepidem.2013.12.003
7. Contoli B, Carrieri P, Masocco M, Penna L, Perra A; PDA Study Group. PASSI d'Argento (Silver Steps): the main features of the new

- nationwide surveillance system for the ageing Italian population, Italy 2013-2014. *Ann Ist Super Sanita* 2016;52(4):536-542. doi: 10.4415/ANN_16_04_13
8. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 109, 12 maggio 2017.
 9. Nyholm M, Gullberg B, Merlo J, Lundqvist-Persson C, Råstam L, Lindblad U. The validity of obesity based on self-reported weight and height: Implications for population studies. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(1):197-208. doi: 10.1038/oby.2007.536
 10. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc* 2001;101(1):28-34;quiz 35-6. doi: 10.1016/S0002-8223(01)00008-6
 11. Spencer EA, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Validity of self-reported height and weight in 4808 EPIC-Oxford participants. *Public Health Nutr* 2002;5:561-5. doi: 10.1079/PHN2001322
 12. Rowland ML. Self-reported weight and height. *Am J Clin Nutr* 1990;52(6):1125-33. doi: 10.1093/ajcn/52.6.1125
 13. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(9):1111-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0801375
 14. Lee DH, Shin A, Kim J, Yoo KY, Sung J. Validity of self-reported height and weight in a Korean population. *J Epidemiol* 2011; 21(1):30-6. doi: 10.2188/jea.je20100058
 15. Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes Rev* 2007;8(4):307-26. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00347.x
 16. Ezzati M, Martin H, Skjold S, Vander Hoorn S, Murray CJL. Trends in national and state-level obesity in the USA after correction for self-report bias: analysis of health surveys. *J R Soc Med* 2006;99(5):250-7. doi: 10.1177/014107680609900517
 17. World Health Organization. *European Regional Obesity Report 2022*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.

Verso il Registro Nazionale degli impianti Protetici Mammari: progettazione di uno strumento unico per migliorare la sicurezza dei pazienti

Marina Torre^a, Veronica Mari^a, Paola Ciccarelli^a, Eugenio Carrani^a, Virgilia Toccaceli^b, Stefania Ceccarelli^a, Duilio Luca Bacocco^a, Lucia Lispi^c, Marco Ventimiglia^c, Achille Iachino^c, Antonella Campanale^c

^a Segreteria Scientifica del Presidente, Istituto Superiore di Sanità, Roma

^b Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

^c Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico, Ministero della Salute, Roma

SUMMARY

Towards the Italian National Breast Implant Registry: design of a unique tool to improve patient safety

Introduction

The National Breast Implants Registry (NBIR) aims to monitor safety and performance of breast implants, assessing outcomes of the surgical procedures and tracing patients and implanted devices. This paper describes the RNPM pilot project development showing data regarding hospital enrollment since 2019.

Materials and methods

The NBIR Pilot IT platform was designed as a Proof of Concept. An expert panel was established to define the Minimum Data Set of information, the data collection flow, and the design of the privacy framework. To support data entry, breast implant distributors were asked to preload the marketed devices on the platform.

Results

For each surgery, data related to surgeon, health care facility, patient, procedure, and implanted or removed devices were included in the Minimum Data Set. The platform was released on 25/03/2019. From 25/03/2019 to 30/01/2023, 9,891 procedures performed on 9,677 patients in 186 structures of 18 Italian regions were voluntarily collected. Reconstructive surgeries represented 55.3% and aesthetic 44.7%; 75% of the collected procedures were primary surgeries.

Conclusions

Although data collected are not yet representative, data analysis returned interesting information suggesting that the structure designed for this registry can reach the purpose of enhancing patient safety. The coming into force of the Registry Regulation on 02/02/2023 has made participation compulsory. As soon as the six-month transient period will finished, a dramatic increase in the number of registrations is expected and the Registry will soon become a complete and effective tool to improve both patient safety and quality of healthcare, as required by EU Regulation 2017/745.

Key words: registries; prostheses and implants; public health

marina.torre@iss.it

Introduzione

Nel mondo, si stimano circa 35 milioni di pazienti impiantati con una protesi mammaria (1). In ambito estetico, la mastoplastica additiva rappresenta circa il 13,1% di tutte le procedure di chirurgia plastica (2). In ambito ricostruttivo, nell'80% dei casi si utilizza una protesi mammaria per restituire volume e forma alla mammella (3).

Nel 2010 un importante incidente sulle protesi mammarie evidenziò, per le autorità competenti sui dispositivi medici, la necessità di disporre di strumenti in grado di rintracciare i pazienti impiantati in caso di necessità. Si trattava delle protesi mammarie di una ditta francese che, fraudolentemente e contravvenendo ai requisiti stabiliti dalla Direttiva Europea 93/42/EEC (4), erano state prodotte con silicone non conforme e per tale motivo erano soggette a un maggior rischio di rottura rispetto alle altre tipologie di protesi.

Tali strumenti sono stati identificati nei registri, definiti dall'International Medical Device Regulatory Forum (IMDRF) come un "sistema organizzato con l'obiettivo primario di aumentare le conoscenze sui dispositivi medici contribuendo a migliorare la qualità della cura del paziente. Tale sistema raccoglie continuamente dati di interesse, valuta risultati significativi e copre in modo completo la popolazione definita dall'esposizione a particolari dispositivi su scala ragionevolmente generalizzabile (ad esempio, sistema sanitario internazionale, nazionale, regionale)" (5). L'importante incidente sulle protesi mammarie e, contemporaneamente, anche quello sulle protesi ortopediche con accoppiamento metallo-metallo (6-8) ha spinto l'Europa, che stava ridisegnando la cornice normativa sui dispositivi medici con la stesura del nuovo Regolamento, a sottolineare l'importanza di istituire i registri dei dispositivi impiantabili (9).

Contemporaneamente, l'Italia ha risposto a questa emergenza emanando la legge con la quale individuava nel Ministero della Salute e nelle Regioni gli enti preposti all'istituzione, rispettivamente, del Registro Nazionale degli impianti Protesici Mammari (RNPM) e dei registri regionali. Con lo stesso provvedimento sono state definite le finalità dell'RNPM: monitoraggio clinico dei soggetti sottoposti a impianto per prevenire complicanze e migliorare la gestione clinico-assistenziale degli eventuali effetti indesiderati ed esiti a distanza; rintracciabilità in caso di specifiche necessità; monitoraggio epidemiologico a scopo di studio e ricerca scientifica in campo clinico e biomedico nonché ai fini della programmazione, gestione, controllo e valutazione dell'assistenza sanitaria (10).

Nel 2017, a seguito dell'approvazione del DPCM 3 marzo 2017 (11), che identifica oltre 50 registri e sistemi di sorveglianza tra cui, oltre all'RNPM, anche il Registro nazionale delle Protesi Impiantabili (RIPI), il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno collaborato alla progettazione del sistema di raccolta dati dell'RNPM, capitalizzando anche l'esperienza maturata dall'implementazione del Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP) (12).

Obiettivo del presente lavoro è quello di descrivere il percorso seguito nella concezione, progettazione e costruzione della versione pilota dell'RNPM, mostrando i risultati delle analisi condotte sui dati raccolti dal 25 marzo 2019 al 30 gennaio 2023.

Materiali e metodi

Il progetto per la realizzazione dell'RNPM si è svolto nell'ambito di specifici accordi di collaborazione tra Ministero della Salute e ISS mirati a selezionare le variabili da collezionare, definire il flusso informativo, progettare e realizzare una piattaforma informatica Proof of Concept (POC-RNPM) che supportasse la fase pilota di raccolta dei dati, ponendo particolare attenzione all'impalcatura privacy.

Selezione delle variabili

Prendendo a riferimento i registri delle protesi mammarie evidenziati in una revisione della letteratura (13), sono state acquisite le schede di raccolta dati sviluppate dai registri già attivi nel Regno Unito, in Australia e nei Paesi Bassi. È stato, inoltre, preso in considerazione tutto quanto già definito dall'International Collaboration of Breast Registry Activities - ICOBRA (14). Per soddisfare sia le peculiarità di un registro nazionale italiano sia le best practice internazionali, con gli esperti

del Ministero della Salute è stato effettuato un lavoro di confronto e di sintesi del materiale raccolto. Il risultato di tale attività è stato quindi condiviso con i referenti delle società scientifiche interessate dagli interventi di protesi mammaria (Società Italiana di Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica - SICPRE, Associazione Italiana di Chirurgia Plastica Estetica - AICPE e Associazione Nazionale Italiana Senologi Chirurghi - ANISC) arrivando alla definizione delle specifiche del dataset, contenente l'elenco minimo delle variabili e delle modalità necessarie a una raccolta dati completa ed efficace per il pieno raggiungimento delle finalità del Registro, elementi chiave per la successiva fase di progettazione della piattaforma.

Definizione del flusso informativo

Il flusso informativo dell'RNPM raccoglie l'esperienza decennale maturata dall'ISS con la realizzazione del RIAP. Analogamente al RIAP, infatti, l'RNPM è una struttura di coordinamento trasversale che governa una federazione di registri regionali. Il RIAP si basa sui seguenti pilastri: organizzazione federativa; utilizzo di flussi regionali esistenti, avendo adottato un modello che utilizza le schede di dimissione ospedaliera (SDO) integrate da un minimum data set (MDS); tracciabilità del paziente tramite pseudonimo; tracciabilità del dispositivo (15). La legge istitutiva dell'RNPM (10) ha previsto l'organizzazione del Registro a livello regionale e a livello nazionale e, pertanto, il modello federativo e il network già sperimentati e avviati dal RIAP hanno rappresentato un utile riferimento per impostare l'organizzazione di tale Registro, apportando tuttavia specifici adattamenti. Per quanto riguarda la definizione del flusso informativo, è stata condotta dal Ministero della Salute un'analisi di contesto che ha confrontato i dati di vendita nazionali forniti dai distributori di protesi mammarie con il numero di interventi di chirurgia ricostruttiva registrati dal flusso delle SDO. Tale indagine ha evidenziato che il 67% degli interventi di impianto di protesi mammaria avveniva per finalità estetica, dunque in regime privato, non tracciabile dal flusso SDO; solo il 33% degli interventi aveva finalità ricostruttive e avveniva all'interno di strutture pubbliche o private accreditate, tracciabili con il flusso SDO. Pertanto, al fine di realizzare una puntuale mappatura sul territorio di tutte le protesi mammarie, è stato convenuto che fosse necessario non solo individuare metodi e flussi alternativi a quello basato sull'utilizzo delle SDO, ma anche rendere obbligatoria, per i distributori che mettono a disposizione sul mercato italiano tali protesi, la trasmissione mensile al Registro dei

dati identificativi e delle caratteristiche tecniche di tutti dispositivi venduti, anche quando non impiantati. Inoltre, è stato condiviso che tali dati sarebbero stati archiviati in un database dedicato di dispositivi medici (DM) di interesse per il registro (Dizionario RNPM-DM). La trasmissione dati è dettagliata nel disciplinare tecnico del Regolamento dell'RNPM (16) e comprende dati identificativi della protesi, caratteristiche tecniche della stessa e identificazione della struttura o dell'utente che ha in carico la protesi.

Protezione dei dati personali

L'impalcatura privacy dello studio pilota, allestita per supportarne l'avvio in attesa dell'emanazione del Regolamento previsto dal DPCM 3 marzo 2017, è stata progettata con un approccio privacy by design secondo le disposizioni del Regolamento Europeo in materia di protezione dei dati personali (17), per garantirne la protezione sia dei pazienti sia degli stessi operatori sanitari che hanno accesso al sistema informatizzato. In attesa del trasferimento della raccolta dati sul Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) del Ministero della Salute, i dati anagrafici dei pazienti vengono pseudonimizzati mediante l'applicazione di tecniche crittografiche sui dati identificativi, in accordo con quanto prescritto dal Decreto n. 262 del 7 dicembre 2016 (18). I pazienti possono essere rintracciati, in caso di necessità, attraverso la collaborazione dei chirurghi, operanti nei Centri dove è avvenuto l'intervento, che hanno aderito spontaneamente allo studio pilota. I chirurghi sono gli unici soggetti che possono re-identificare il paziente in caso di necessità. Per l'adesione dei chirurghi allo studio è stata predisposta una dichiarazione di impegno e assunzione di responsabilità, anche ai fini della tutela dei dati personali. Nell'attesa dell'approvazione del Regolamento, la raccolta dei dati clinici e demografici dei pazienti sottoposti a intervento è stata possibile con la somministrazione di un modulo di "Informazioni" e del relativo "Consenso Informato", realizzati dal gruppo di lavoro ISS e approvati dal Responsabile della Protezione dei Dati Personali ISS. Il progetto ha ricevuto il parere favorevole del Comitato Etico dell'ISS.

Progettazione della piattaforma POC-RNPM

La piattaforma POC-RNPM è stata progettata prendendo a riferimento la stessa architettura già definita per il RIAP e successivamente adottata per il RIPI (19, 20) che utilizza un modello di sicurezza basato sui ruoli. Secondo tale modello, gli utenti sono autorizzati ad accedere al sistema in base ai ruoli che ricoprono nella sanità pubblica o

privata. Tali ruoli si dividono in due macroaree: ruoli amministrativo-gestionali e ruoli clinici, ciascuno dei quali si contestualizza sull'area di competenza dell'utente (ad esempio, il referente regionale di una Regione non può effettuare azioni amministrativo-gestionali relative a un'altra Regione; un chirurgo può registrare e visionare solo ed esclusivamente gli interventi delle strutture per le quali è stato accreditato).

A ogni ruolo è associato un livello e i livelli interagiscono secondo procedure di delega a cascata seguendo una definita piramide gerarchica (Figura 1). Gli operatori sanitari, che si trovano alla base della piramide, sono gli unici a poter inserire i dati clinici. Risalendo la piramide verso il vertice, aumentano sia la facoltà di delega di funzioni amministrativo-gestionali sia la possibilità di visionare e monitorare l'attività clinica svolta sul territorio di pertinenza del ruolo.

Regolamento

Nel corso della prima fase dello studio è stato definito anche lo schema di Regolamento attuativo dell'RNPM, richiesto dalla legge per rendere l'alimentazione del Registro obbligatoria e disciplinare accesso, operazioni e misure per la custodia e la sicurezza dei dati raccolti.

Risultati

Selezione delle variabili

Al termine del processo di selezione delle variabili è stato convenuto con le società scientifiche e con i distributori di dispositivi che il dataset avrebbe considerato 75 variabili che possono essere sintetizzate nei seguenti macrogruppi: 10 variabili per dati anagrafici del soggetto sottoposto a impianto o revisione di protesi mammaria, 6 variabili per dati identificativi della struttura presso cui è effettuato l'intervento e del chirurgo,



Figura 1 - Implementazione della gerarchia dei ruoli

16 variabili per dati anamnestici del soggetto, 29 variabili per dati dell'intervento e 14 variabili relative ai dispositivi impiantati o rimossi. La sinossi delle variabili è riportata in dettaglio nel Disciplinare Tecnico (Allegato A) del Regolamento (16).

Flusso informativo dell'RNPM

Il flusso informativo dell'RNPM utilizzato nel corso della fase pilota è schematizzato nella **Figura 2**. I dati anagrafici, clinici e dei dispositivi impiantati o rimossi sono inseriti dai medici o dagli altri professionisti sanitari che prendono in cura il soggetto assistito e vanno ad alimentare il Registro nazionale. A regime, quando la piattaforma entrerà in produzione all'interno dell'NSIS, i dati inseriti dagli operatori sanitari alimenteranno i registri regionali che a loro volta alimenteranno il Registro nazionale, nel rispetto del modello federativo descritto dalla legge istitutiva dell'RNPM (10) e disciplinato dal relativo Regolamento (16). Per la selezione del dispositivo impiantato, l'operatore sanitario interroga direttamente il Dizionario RNPM-DM.

Realizzazione della piattaforma POC-RNPM

La piattaforma POC-RNPM è stata rilasciata il 25 marzo 2019. Per la raccolta dei dati di ciascun intervento è stata implementata una scheda

clinica, schematizzata secondo un modello formale (eXtended Markup Language, XML) e contenente le informazioni incluse nel dataset.

La **Figura 3** riporta lo schema informatico XSD (XML Schema Definition) dell'intera scheda clinica (**Figura 3A**) e di un suo dettaglio per quanto riguarda le informazioni raccolte per l'intervento e per i dispositivi impiantati o rimossi (**Figura 3B**). La rappresentazione XSD permette di sintetizzare, secondo una struttura ad albero, le relazioni esistenti fra le 75 variabili incluse nella scheda di raccolta dati e qui aggregate per macrogruppi.

Dal punto di vista dell'interoperabilità a livello nazionale, i modelli formali di cui sopra sono stati progettati con l'obiettivo di garantire una futura integrazione dei flussi dati di registro con i flussi di dati sanitari che costituiscono l'NSIS.

Formazione degli operatori e gestione degli accessi

Per assicurare una corretta raccolta dati nella fase pilota, è stato necessario formare i chirurghi al corretto utilizzo della piattaforma applicativa. Le società scientifiche coinvolte nel Tavolo di lavoro dedicato all'RNPM, istituito presso il Ministero della Salute, hanno fornito la lista dei chirurghi, distribuiti per Regione e Provincia Autonoma, disponibili a partecipare allo studio pilota. Tra i mesi

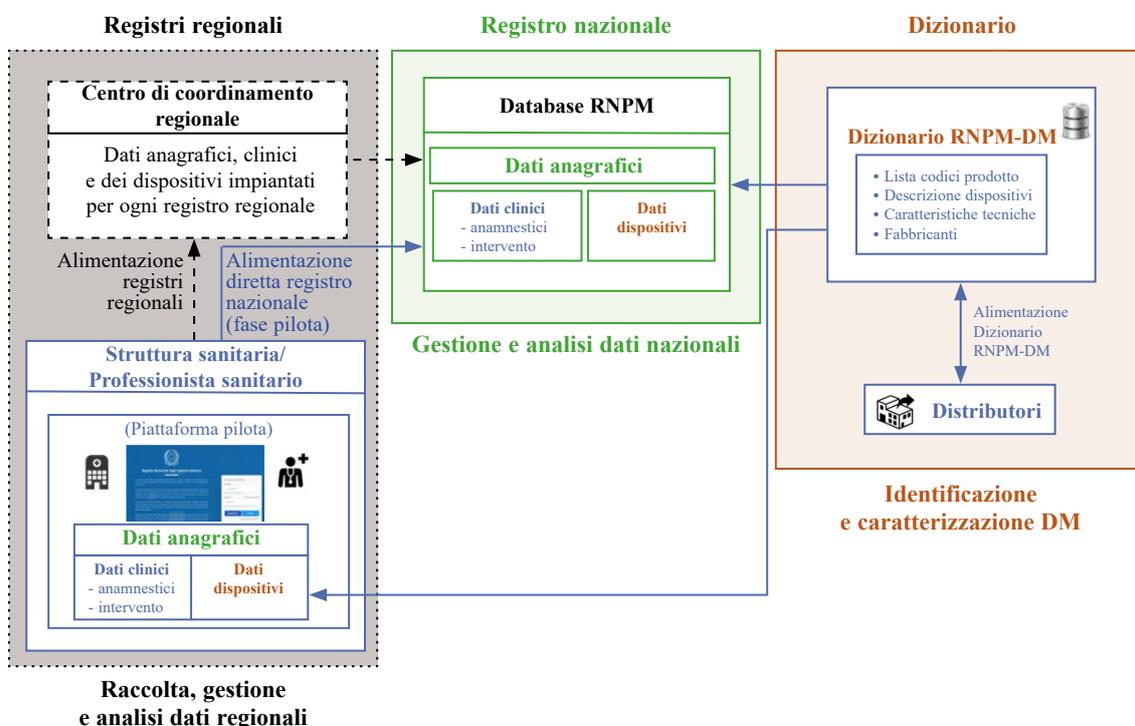


Figura 2 - Schema a blocchi del flusso informativo del Registro Nazionale degli impianti Protetici Mammary (RNPM) nella fase pilota. A regime, i dati saranno inviati ai registri regionali e quindi al registro nazionale. È indicato in grigio il blocco funzionale relativo ai registri regionali, che sarà operativo al rilascio della piattaforma sul Nuovo Sistema Informativo Sanitario e che sostituirà l'alimentazione diretta del registro nazionale attiva solamente nella fase pilota

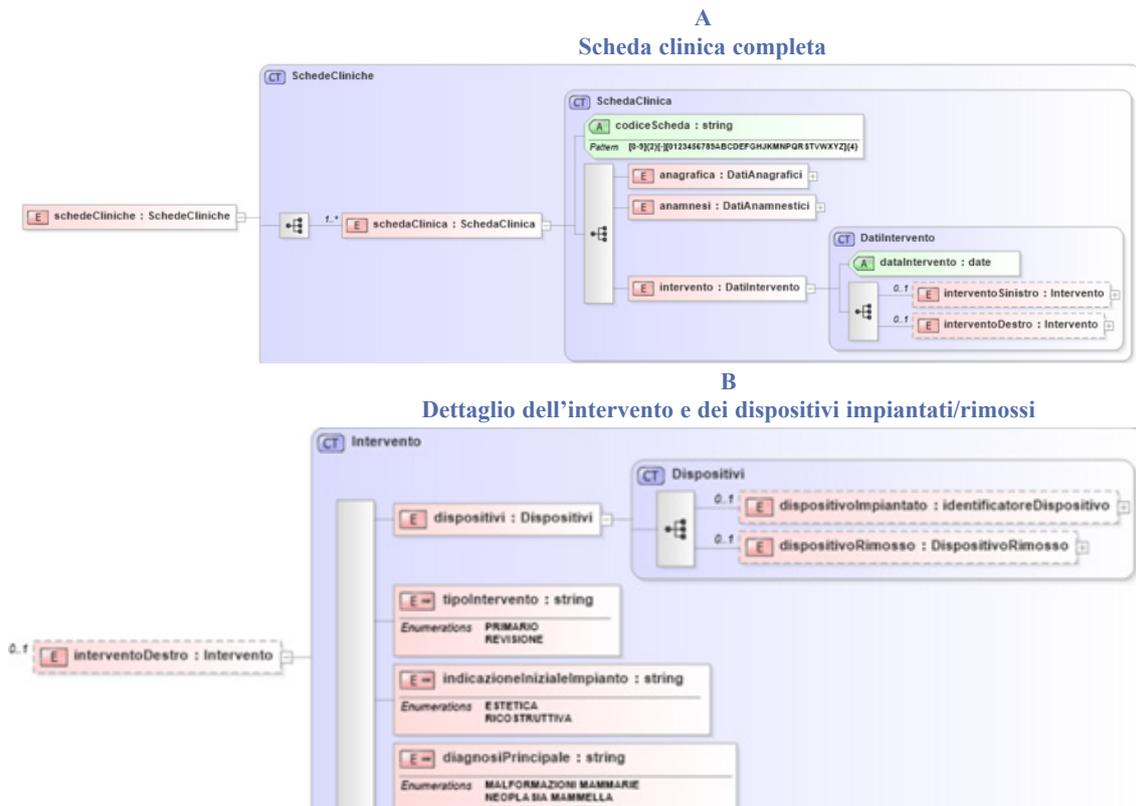


Figura 3A e 3B - Schemi informatici XSD (xml Schema Definition) utilizzati per l'implementazione della scheda di raccolta dati nella piattaforma

di marzo e maggio 2019, sono state organizzate giornate formative e sono stati resi disponibili sulla piattaforma video esplicativi sul suo funzionamento e sulle modalità di registrazione dell'intervento. A ciascun chirurgo accreditato sulla piattaforma è stato chiesto di far pervenire osservazioni sulla facilità di utilizzo del sistema e sui contenuti della scheda di raccolta dati.

Analisi sui dati raccolti dal 2019

La **Tabella 1** presenta il dettaglio dei principali risultati raggiunti in termini di partecipazione al Registro nel periodo intercorso tra il 25 marzo 2019, data di rilascio della piattaforma e di inizio della raccolta dati, e il 30 gennaio 2023. Le strutture sanitarie nelle quali i chirurghi hanno registrato gli interventi di impianto o rimozione di una protesi mammaria (strutture attive) sono 176 e appartengono a 18 Regioni. La differenza tra il numero di interventi chirurgici (9.891) e il numero di pazienti (9.677) è attribuibile al fatto che alcuni pazienti, seppure in un lasso di tempo relativamente breve, sono stati sottoposti a più interventi. Per procedura chirurgica si intende l'intervento effettuato su ogni singola mammella, sia esso di impianto o di rimozione di una protesi. Il maggior numero di procedure chirurgiche

(15.621) rispetto al numero di interventi è dovuto agli interventi bilaterali (un intervento bilaterale consta di due procedure chirurgiche), frequenti soprattutto nell'ambito della chirurgia estetica. Mediamente, il 61,3% delle strutture sanitarie registrate nella piattaforma ha attivamente raccolto i dati (**Tabella 2**). In **Figura 4** è mostrata la distribuzione su base mensile delle registrazioni degli interventi nel periodo di osservazione.

Tabella 1 - Sintesi dei dati di partecipazione al registro (Studio pilota RNPM, 25 marzo 2019-30 gennaio 2023)

Tipo di dato	n.
Regioni/Province Autonome con almeno una struttura attiva registrata in piattaforma	18
Strutture registrate in piattaforma	287
Strutture attive	176
Chirurghi registrati	465
Interventi	9.891
Pazienti	9.677
Procedure chirurgiche	15.621
Dispositivi registrati dai distributori nel Dizionario RNPM ^a -DM ^b	122.638

(a) Registro Nazionale degli impianti Protesici Mammari (RNPM); (b) dispositivi medici (DM)

Tabella 2 - Strutture partecipanti alla raccolta dati, per Regione/Provincia Autonoma, PA (Studio pilota RNPM, 25 marzo 2019-30 gennaio 2023)

Regione	Strutture attive	Strutture registrate	%
Piemonte	12	22	54,5
Valle d'Aosta	1	1	100,0
Lombardia	21	35	60,0
PA di Bolzano	5	9	55,6
PA di Trento	1	3	33,3
Veneto	14	22	63,6
Friuli Venezia Giulia	1	5	20,0
Liguria	8	10	80,0
Emilia-Romagna	12	23	52,2
Toscana	22	31	71,0
Umbria	0	2	0,0
Marche	3	5	60,0
Lazio	30	43	69,8
Abruzzo	1	1	100,0
Campania	9	17	52,9
Puglia	8	10	80,0
Calabria	2	3	66,7
Sicilia	21	36	58,3
Sardegna	5	9	55,6
Totale	176	287	61,3

Dei 15.621 interventi registrati, il 44,7% è relativo alla chirurgia estetica, il restante 55,3% alla chirurgia ricostruttiva. In totale gli interventi di revisione sono circa 1/3 degli interventi primari (Tabella 3).

Le indicazioni dell'intervento chirurgico per finalità estetiche sono state l'ipoplasia/ipotrofia e la ptosi mammaria. Una neoplasia, una mastectomia profilattica, una deformità congenita o gli esiti di un trauma risultano le principali diagnosi associate agli interventi primari di chirurgia ricostruttiva. Per quanto concerne gli interventi di revisione, per la chirurgia estetica le principali diagnosi rilevate sono state: nessun problema correlato alla protesi, contrattura capsulare e rottura protesica intracapsulare; per la chirurgia ricostruttiva: contrattura capsulare, nessun problema correlato alla protesi e neoplasia mammaria (Tabella 4).

I chirurghi che hanno partecipato alla fase pilota hanno riferito di aver impiegato pochi minuti per compilare la scheda relativa alla registrazione dell'intervento, che pertanto si è rivelata agile e rapida. Le osservazioni avanzate sulla quantità di dati da rilevare, in relazione alla procedura chirurgica eseguita, sono state utilizzate per definire il disciplinare tecnico incluso nel Regolamento dell'RNPM (16).

Conclusioni

Il presente lavoro ha descritto il percorso seguito nella concezione, progettazione e costruzione di un Registro unico, a oggi, nel panorama internazionale.

Il Regolamento Europeo sui dispositivi medici (21) ha evidenziato l'importante ruolo dei registri nella tutela della salute dei pazienti. Gli interventi di impianto di una protesi mammaria sono in costante crescita e coinvolgono un numero sempre maggiore di pazienti di tutte le fasce di età. Per le autorità competenti e per gli operatori

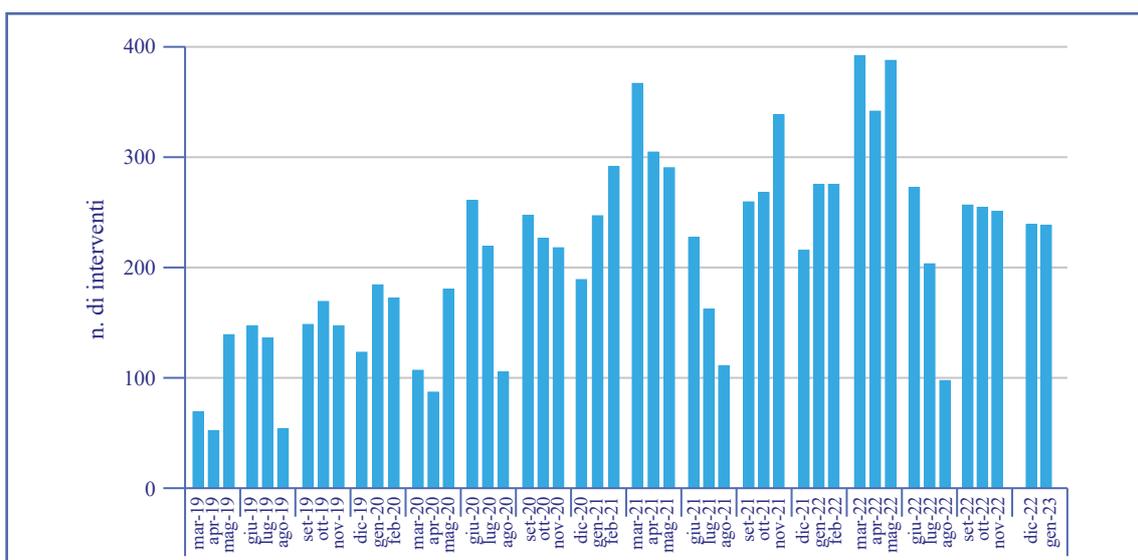


Figura 4 - Distribuzione su base mensile degli interventi di impianto di protesi mammaria registrati nella piattaforma (Studio pilota RNPM, 25 marzo 2019-30 gennaio 2023)

Tabella 3 - Ripartizione delle procedure chirurgiche per tipo di chirurgia - estetica o ricostruttiva - e per tipologia di procedura - primaria o revisione (Studio pilota RNPM, 25 marzo 2019-30 gennaio 2023)

Procedura	Chirurgia estetica		Chirurgia ricostruttiva		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Primaria	4.919	70,4	6.710	77,7	11.629	74,4
Revisione	2.069	29,6	1.923	22,3	3.992	25,6
Totale	6.988		8.633		15.621	
%	44,7		55,3			

Tabella 4 - Ripartizione delle diagnosi per tipo di chirurgia - estetica o ricostruttiva - e per tipologia di procedura - primaria o revisione (Studio pilota RNPM, 25 marzo 2019-30 gennaio 2023)

Tipologia	Chirurgia estetica		Chirurgia ricostruttiva		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
<i>Procedure primarie</i>						
Ipoplasia/ipotrofia mammaria	3.601	73,2	n.a.*		3.601	31,0
Ptosi mammaria	1.318	26,8	n.a.*		1.318	11,3
Neoplasia della mammella	n.a.*		5.366	80,0	5.366	46,1
Mastectomia profilattica	n.a.*		954	14,2	954	8,2
Deformità congenita	n.a.*		385	5,7	385	3,3
Trauma	n.a.*		5	0,1	5	0,0
Totale procedure primarie	4.919		6.710		11.629	
<i>Procedure di revisione</i>						
Nessun problema correlato alla protesi	797	38,5	418	21,7	1.215	30,4
Contrattura capsulare	642	31,0	640	33,3	1.282	32,1
Rottura intracapsulare della protesi	365	17,6	226	11,8	591	14,8
Rottura con spargimento di silicone	100	4,8	52	2,7	152	3,8
Rotazione/dislocamento della protesi	93	4,5	132	6,9	225	5,6
Sieroma ricorrente	31	1,5	32	1,7	63	1,6
Rottura e siliconoma	22	1,1	13	0,7	35	0,9
Infezione	10	0,5	54	2,8	64	1,6
Neoplasia della mammella	5	0,2	298	15,5	303	7,6
Malattia autoimmune	2	0,1	2	0,1	4	0,1
Alto rischio neoplasia	2	0,1	43	2,2	45	1,1
BIA-ALCL**	0	0,0	13	0,7	13	0,3
Totale procedure di revisione	2.069		1.923		3.992	
Totale procedure	6.988		8.633		15.621	

(*) n.a.: non applicabile; (**) BIA-ALCL: Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma

economici, le analisi comparative e i report annuali prodotti dai registri rappresentano una fonte attendibile per una attenta valutazione della performance e della sopravvivenza dei dispositivi impiantati. Grazie ai registri è possibile garantire la tracciabilità dei dispositivi impiantati e quindi, in caso di necessità, è possibile intervenire tempestivamente aumentando così il livello di sicurezza e protezione dei pazienti.

La progettazione dell'RNPM ha preso a riferimento quanto già implementato dall'ISS per la realizzazione del sistema di raccolta dati del RIAP. Di quest'ultimo, sono state mantenute l'organizzazione federativa e il sistema di identificazione del dispositivo impiantato, utilizzando i dati caricati dai distributori nel Dizionario RNPM-DM, mentre non si è potuto applicare il modello di raccolta dati basato sul flusso informativo delle SDO integrato da

un MDS aggiuntivo. A supporto di tale scelta, sono stati dirimenti i risultati delle attività di sorveglianza del Ministero della Salute, da cui emergeva che il 67% degli interventi di impianto di protesi mammaria avveniva a fini estetici in strutture private senza che potesse essere tracciato dal flusso SDO. L'utilizzo di un modello basato sulle SDO non avrebbe quindi permesso di catturare la totalità degli interventi, caratteristica essenziale di questa tipologia di registri. Conseguentemente, l'elemento di riferimento per monitorare la completezza del Registro è diventato il dispositivo impiantato. Per ottenere una mappatura puntuale di tutti i dispositivi distribuiti e impiantati nel territorio nazionale è stato cruciale il coinvolgimento dei distributori, il cui costante lavoro di aggiornamento del Dizionario RNPM-DM è essenziale per il funzionamento del Registro. L'importante numero di protesi mammarie registrate dai distributori italiani nel periodo di osservazione evidenzia l'interesse e la rilevanza percepiti anche dall'industria.

La fase pilota di raccolta dati è iniziata il 25 marzo 2019 e si è conclusa ufficialmente il 31 agosto 2021. Una analisi dettagliata dei dati raccolti in quel periodo è riportata in un report dedicato (22). Tuttavia, poiché la piattaforma sviluppata nel corso della fase pilota resterà operativa per il periodo transitorio necessario alla sua migrazione all'interno dell'NSIS, si è voluto fornire una fotografia quanto più aggiornata possibile dell'andamento della raccolta dati estendendo le analisi ai dati raccolti fino al 30 gennaio 2023.

Le analisi condotte sui dati raccolti nel periodo di osservazione mostrano una marcata prevalenza della registrazione di interventi di chirurgia ricostruttiva. Tale dato, in controtendenza con la realtà nazionale descritta dall'indagine preliminare condotta dal Ministero della Salute in collaborazione con i distributori, è da imputarsi alla parzialità con cui a oggi vengono ancora raccolti i dati sul territorio nazionale. I risultati presentati, sebbene di interesse per il mondo scientifico di settore, non sono ancora rappresentativi degli interventi di chirurgia protesica mammaria realizzati in Italia. Essi mostrano tuttavia il potenziale che questo Registro avrà nel prossimo futuro nel migliorare la conoscenza dell'utilizzo delle protesi mammarie a favore di un miglioramento della sicurezza dei pazienti (23).

La bassa completezza della raccolta dati rappresenta attualmente il limite alla piena operatività del Registro. Il problema dei bassi tassi di registrazione dovuti alla partecipazione volontaria verrà superato nel momento in cui quanto disposto dal Regolamento, entrato in vigore il 2 febbraio 2023 (16), verrà reso operativo non

solo a livello centrale ma anche a livello regionale e territoriale. Infatti, grazie a tale provvedimento, predisposto dal Ministero della Salute con la collaborazione dell'ISS e approvato da parte del Garante, della Conferenza Stato-Regioni e, infine, del Consiglio di Stato, l'alimentazione dell'RNPM sarà resa obbligatoria e saranno disciplinati accessi, operazioni e misure per la custodia e la sicurezza dei dati. Sarà l'unico Registro nel mondo a essere istituito presso una autorità competente e a essere reso obbligatorio per legge. Si tratta di un importante passo verso l'organizzazione nel nostro Paese di un sistema di registri che permetta di monitorare la sicurezza dei dispositivi medici e di intervenire tempestivamente in caso di evento avverso a tutela della salute dei pazienti.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano i colleghi del Gruppo di Ricerca RIPI Mascia Masciocchi e Attanasio Cornacchia per il supporto fornito allo svolgimento dei progetti mirati alla realizzazione dello studio pilota del Registro Nazionale degli impianti Protesici Mammari; Rosaria Boldrini del Ministero della Salute che ha coordinato la prima fase dello studio pilota, identificando i requisiti che hanno portato alla progettazione di un sistema efficace.

Citare come segue:

Torre M, Mari V, Ciccarelli P, Carrani E, Toccaceli V, Ceccarelli S, Bacocco DL, Lispi L, Ventimiglia M, Iachino A, Campanale A. Verso il Registro Nazionale degli impianti Protesici Mammari: progettazione di uno strumento unico per migliorare la sicurezza dei pazienti. *Boll Epidemiol Naz* 2023;4(1):9-17.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

Comitato etico: Comitato etico dell'Istituto Superiore di Sanità, protocollo n. 13091 del 24 aprile 2019.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

1. Ionescu P, Vibert F, Amé S, Mathelin C. New Data on the Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Eur J Breast Health* 2021;17(4):302-7. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-5-6. Erratum in: *Eur J Breast Health* 2021;18(1):107. PMID: 35059601
2. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures performed in 2021. https://www.isaps.org/media/vdpdanke/isaps-global-survey_2021.pdf; ultimo accesso 6/4/2023.
3. American Society of Plastic Surgeons. Plastic Surgery Statistics Report. ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics. <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>; ultimo accesso 6/4/2023.

4. Comunità Economica Europea. Direttiva 93/42/CEE del 14 giugno 1993 concernente i dispositivi medici (Gazzetta ufficiale delle Comunità europee, L 169, 12 luglio 1993), attuata dal Decreto Legislativo n. 46 del 24 febbraio 1997 - Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 54, 6 marzo 1997.
5. International Medical Device Regulators Forum Patient Registries Working Group. Principles of International System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools. IMDRF/REGISTRY WG/N33FINAL:2016. 30 September 2016.
6. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. All metal-on-metal (MoM) hip replacements. Medical Device Alert MDA/2010/033. 22 April 2010.
7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. DePuy ASR™ hip replacement implants. Medical Device Alert MDA/2010/069. 7 September 2010.
8. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. All metal-on-metal (MoM) hip replacements. Medical Device Alert MDA/2012/008. 28 February 2012.
9. European Commission. Press Release - Medical devices: European Commission calls for immediate actions - tighten controls, increase surveillance, restore confidence. 9 February 2012. http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-119_en.htm?locale=en; ultimo accesso 6/4/2023.
10. Italia. Legge del 5 giugno 2012, n. 86. Istituzione del registro nazionale e dei registri regionali degli impianti protesici mammari, obblighi informativi alle pazienti, nonché divieto di intervento di plastica mammaria alle persone minori. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 148, 27 giugno 2012.
11. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 109, 12 maggio 2017.
12. Campanale A, Boldrini R, Lispi L, Marletta M, Carrani E, Toccaceli V, et al. Box 1.10 Il RIAP come riferimento per l'avvio dello studio pilota del Registro Nazionale delle Protesi Mammarie. In: Torre M, Carrani E, Ceccarelli S, Biondi A, Masciocchi M, Cornacchia A (Ed.). *Registro Italiano ArtroProtesi. Report Annuale 2019*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2020.
13. Cooter RD, Barker S, Carroll SM, Evans GRD, von Fritschen U, Hoflehner H, et al. International importance of robust breast device registries. *Plast Reconstr Surg* 2015;135(2):330-6. doi: 10.1097/PRS.0000000000000885
14. Spronk PER, Begum H, Vishwanath S, Crosbie A, Earnest A, Elder E, et al. Toward International Harmonization of Breast Implant Registries: International Collaboration of Breast Registry Activities Global Common Data Set. *Plast Reconstr Surg* 2020;146(2):255-67. doi: 10.1097/PRS.00000000000006969
15. Torre M, Ceccarelli S, Carrani E. Il Registro Italiano ArtroProtesi: uno strumento per potenziare la sicurezza dei pazienti. *Not Ist Super Sanità* 2019;32(10) - Insetto BEN:1-5.
16. Italia. Decreto 19 ottobre 2022, n. 207. Regolamento recante istituzione del registro nazionale degli impianti protesici mammari. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 14, 18 marzo 2023.
17. Unione Europea. Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 119, 4 maggio 2016.
18. Italia. Decreto 7 dicembre 2016, n. 262. Regolamento recante procedure per l'interconnessione a livello nazionale dei sistemi informativi su base individuale del Servizio sanitario nazionale, anche quando gestiti da diverse amministrazioni dello Stato. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 32, 8 febbraio 2017.
19. Torre M, Carrani E, Franzò M, Ciminello E, Urakcheeva I, Bacocco DL, et al. Il Registro Italiano delle Protesi Implantabili: una nuova realtà per la sicurezza del paziente. *Boll Epidemiol Naz* 2021;2(2):16-23. doi:https://doi.org/10.53225/BEN_015
20. Bacocco DL, Carrani E, Ciciani B, Di Sanzo P, Leotta F, Torre M. Design and implementation of the new Italian healthcare digital interoperable registry for implantable medical devices. *Softw Pract Exper* 2022;52(11):2368-92. doi: 10.1002/spe.3130
21. Unione Europea. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 117, 5 maggio 2017.
22. Campanale A, Ventimiglia M, Minella D, Torre M, Carrani E, Iachino A, et al. Registro nazionale degli impianti protesici mammari - RNPM - Report "fase pilota" 2019-2021. Roma: Ministero della salute; 2022.
23. Campanale A, Ventimiglia M, Minella D, Sampaolo L, Iachino A, Lispi L. National Breast Implant Registry in Italy. Competent authority perspective to improve patients' safety. *PRRS* 2022;1:34-45. doi: <https://doi.org/10.57604/PRRS-005>; ultimo accesso 6/4/2023.

Implementazione di un sistema di screening per indirizzare la popolazione potenzialmente a rischio di reazioni avverse da vaccino COVID-19 in un hub di secondo livello: Lombardia, 12 maggio 2021-12 maggio 2022

Paolo Marraccini^a, Matteo Letzgas^b, Navpreet Tiwana^b, Marco Dubini^a, Alessandra Piatti^b, Francesco Masi^c, Flaminia Gentiloni Silveri^b

^aStruttura Semplice Allergologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

^bDirezione Medica di Presidio, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

^cScuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Milano

SUMMARY

A second level vaccination center in Lombardy (Italy) during the COVID-19 emergency (May 12th 2021-May 12th 2022) in order to support and monitor the allergic reactions

Introduction

Allergic reactions due to vaccines for coronavirus disease 2019 were observed since the beginning of the vaccination campaign all over the world.

Materials and methods

An oriented check list, based on the guidelines of the Italian allergy societies, was used by the first level vaccination center, to select subjects eligible for a second level of vaccination in protected hospital facility with allergist support. Moreover, patients with allergic reactions at the first dose were evaluated at the second level center where selected cases executed either allergy skin tests for COVID-19 vaccine additives or *in vitro* Basophil Activation Tests.

Results

During the period May 12th 2021 - May 12th 2022, the second level vaccination center carried out a sum of 17,380 vaccinations in a campaign of 1,850,399 doses administered. There was a significant statistical difference between Vaxzevria and mRNA vaccines in terms of reactions after first administration ($p < 0.001$). No reactions were observed in Jcovden vaccine and only one case with Nuvaxovid. At the second dose only 30 subjects underwent cutaneous tests and 50 subjects BAT. No relevant positive allergic tests emerged in the 80 selected subjects. 15 subjects practiced off-label fractional vaccination. We didn't observe anaphylaxis or allergic reactions due to the second and third dose.

Discussion and conclusions

The adoption of a check list was useful to select patients to refer to the second level center and proceed to mass vaccination in low-risk patients. The reactions that occurred at the first dose were presumably related to the nocebo effect. The allergy approach should be extremely circumscribed in perspective and well-organized, avoiding resorting to excessive evaluations or diagnostics.

Key words: SARS-COV-2; anaphylaxis; vaccines

paolo.marraccini@policlinico.mi.it

Introduzione

La vaccinazione di massa per il COVID-19 ha comportato un notevole impegno da parte delle strutture sanitarie per la valutazione complessiva dei pazienti da sottoporre a vaccinazione, tra cui, di un certo rilievo, quella allergologica. La Food and Drug Administration e i Centers for Disease Control and Prevention di Atlanta hanno stimato reazioni anafilattiche con un tasso pari a 2,5% su 11,1 milioni di dosi di vaccini con mRNA (1, 2). È ormai noto che gli adiuvanti, preservanti e stabilizzanti di varie tipologie di vaccino, senza escludere l'agente infettivo del vaccino stesso, che può agire come trigger della reazione allergica, sono causa di tali reazioni (3).

In Italia, dopo l'avvio della vaccinazione nel dicembre del 2020, le reazioni avverse ai vaccini sono state segnalate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (4)

e una lista degli eccipienti è stata oggetto di analisi da parte della comunità scientifica, focalizzando l'interesse sul polietilenglicole (PEG) per entrambi i vaccini a mRNA, Comirnaty e Spikevax, sul trometamolo per il Spikevax, e sul polisorbitato 80 (può presentare una possibile cross-reattività con PEG) per i vaccini ad adenovirus (Vaxzevria) (5).

Il 15 gennaio 2021 sono state pubblicate le linee di indirizzo per la gestione dei pazienti a rischio di reazioni allergiche ai vaccini anti COVID-19 della Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC) e dell'Associazione degli Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO) (6). Le linee di indirizzo hanno rappresentato uno strumento per definire il rischio allergologico di soggetti con pregresse reazioni allergiche, come anafilassi severa (coinvolgimento del sistema cardiovascolare e/o respiratorio) da qualsiasi causa o

da causa non nota, asma non controllato, diagnosi di mastocitosi, reazioni allergiche a precedenti vaccini o a PEG e polisorbati (Figura 1). I pazienti con almeno una delle suddette condizioni avrebbero dovuto essere preventivamente inviati a visita allergologica con un accesso preferenziale e programmabile alla visita specialistica, al fine di effettuare una diagnostica specifica che permettesse di stratificare il rischio. In questa strategia, le linee di indirizzo ponevano diversi vincoli sulla vaccinazione dei soggetti allergici. Veniva suggerita una approfondita analisi delle pregresse reazioni a farmaci, e in particolare degli additivi PEG e polisorbati, con un ampio elenco di possibili farmaci implicati. La platea dei candidati a una valutazione allergologica risultava quindi estesa e di difficile gestione, vista la situazione dei Servizi di allergologia, depotenziati a causa dell'emergenza pandemica.

Tenendo conto della necessità di una risposta immediata, anche in considerazione del notevole numero di vaccinazioni da praticare, l'utilizzo di uno strumento di rapida esecuzione e lettura (scheda anamnestica) è stato ritenuto fondamentale. Pertanto, approntare un centro vaccinale satellite di secondo livello (Padiglione Ponti Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano) per i casi valutati come critici negli hub di primo livello (Palazzo Scintille e Padiglione Fiera

a Milano, centri massivi in Regione Lombardia), o per chi aveva presentato reazioni alla prima somministrazione, ha avuto lo scopo di supportare le prestazioni nell'hub vaccinale di primo livello.

Obiettivo del presente lavoro è quello di descrivere l'organizzazione di un centro vaccinale di secondo livello e di stimare le reazioni avverse, in particolare quelle allergiche, in una popolazione selezionata.

Materiali e metodi

Sulla base di un'attenta disamina della letteratura scientifica, delle condizioni cliniche potenzialmente a rischio e delle indicazioni riportate nelle linee di indirizzo è stata realizzata una scheda anamnestica, somministrata dal medico vaccinatore, opportunamente informato e formato, in fase di accettazione del paziente (Tabella 1).

Tale scheda ha permesso di discriminare i soggetti da vaccinare in hub di primo livello con osservazione prolungata senza necessità di invio al secondo livello, mentre sono stati vaccinati in ambiente ospedaliero protetto (Padiglione Ponti) i casi di reazione alla prima dose (Tabella 2). Pertanto nell'hub vaccinale di primo livello, i pazienti valutati come potenzialmente a maggior rischio di reazioni avverse che necessitavano di un approfondimento con lo

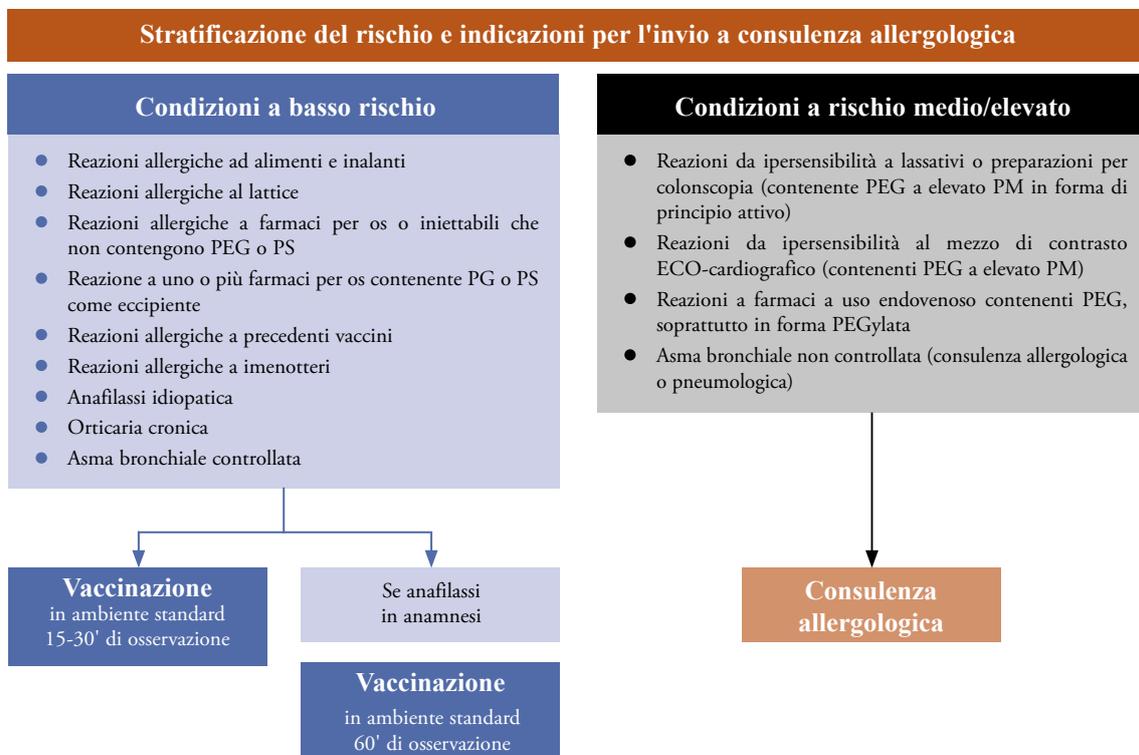


Figura 1 - Indicazioni formulate dalla Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica e dall'Associazione degli Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri sulle modalità operative relativamente all'accettazione dei pazienti allergici da sottoporre a vaccinazione anti COVID-19

Tabella 1 - Scheda anamnestica utilizzata per la vaccinazione dei soggetti con una diatesi allergica nel centro vaccinale di primo livello o per l'invio al centro di secondo livello* (6)

Reazioni allergiche lievi o moderate a: <input type="checkbox"/> Alimento <input type="checkbox"/> Farmaco <input type="checkbox"/> Immunoterapia specifica con allergeni (“vaccino per allergie”) <input type="checkbox"/> Lattice <input type="checkbox"/> Puntura di insetto <input type="checkbox"/> Vaccino <input type="checkbox"/> Dermatite da contatto <input type="checkbox"/> Rinite allergica e asma bronchiale controllato	Vaccinazione con osservazione di 15 minuti
Reazione anafilattica severa (manifestazioni respiratorie e/o cardiocircolatorie) a: <input type="checkbox"/> Alimento <input type="checkbox"/> Farmaco <input type="checkbox"/> Immunoterapia specifica con allergeni (“vaccino per allergie”) <input type="checkbox"/> Lattice <input type="checkbox"/> Puntura di insetto <input type="checkbox"/> Senza una causa apparente (diagnosi di anafilassi idiopatica) <input type="checkbox"/> Pazienti in terapia con farmaci biologici per asma bronchiale e orticaria	Vaccinazione con osservazione di 60 minuti
Reazione anafilattica severa (manifestazioni respiratorie e/o cardiocircolatorie) a: <input type="checkbox"/> Farmaco somministrato per via iniettiva (endovena, intramuscolo, sottocute) <input type="checkbox"/> Mezzo di contrasto <input type="checkbox"/> Preparazione di colonscopia o lassativi <input type="checkbox"/> Vaccino	Valutazione allergologica (non idoneità temporanea)
Asma bronchiale non controllato nonostante la terapia farmacologica nelle ultime 4 settimane riferisce di aver presentato almeno 3 sintomi tra: sintomi diurni di asma più di 2 volte alla settimana <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì risvegli notturni dovuti all’asma <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì broncodilatatori di emergenza più di 2 volte alla settimana <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì limitazioni nell’attività quotidiana per asma <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì	
<input type="checkbox"/> Orticaria non controllata dalla terapia (pomfi e/o angioedema persistenti e/o ingrossamenti nelle ultime settimane che non rispondono a terapia o dieta)	
<input type="checkbox"/> Mastocitosi, sindrome da attivazione mastocitaria o angioedema ereditario	

(*) Lo sfondo azzurro segnala la criticità del caso e l'invio al centro di secondo livello

Tabella 2 - Scheda anamnestica utilizzata alle successive somministrazioni nel centro di primo livello in caso di reazioni avverse alla prima dose di vaccino*

Valutazione reazioni per 2 ^a -3 ^a somministrazione	
<input type="checkbox"/> Effetti collaterali locali previsti dalla scheda tecnica del vaccino <input type="checkbox"/> Effetti collaterali sistemici previsti dalla scheda tecnica del vaccino	Vaccinazione con osservazione di 15 minuti
Manifestazioni allergiche dopo la prima dose <input type="checkbox"/> Anafilassi <input type="checkbox"/> Angioedema <input type="checkbox"/> Pomfi diffusi <input type="checkbox"/> Prurito generalizzato <input type="checkbox"/> Rinite allergica e asma bronchiale (comparsi dopo la 1 ^a dose) <input type="checkbox"/> Sintomatologia respiratoria	Valutazione allergologica (non idoneità temporanea)
<input type="checkbox"/> Effetti avversi locali o sistemici NON previsti dalla scheda tecnica	Valutare somministrazione dopo attenta valutazione clinica

(*) Lo sfondo azzurro indica criticità e valutazione attenta di secondo livello

specialista allergologo, sono stati inviati al centro di secondo livello tramite prenotazione interna con indicazione di luogo, data e ora dell'appuntamento. Presso il centro di secondo livello, strutturato

con postazioni di medici vaccinatori affiancati dall'allergologo in consulenza e supporto, è stata riesaminata la scheda anamnestica compilata nell'hub di primo livello, e deciso il

percorso più idoneo, indicando o l'immediata esecuzione della vaccinazione in assenza di elementi ostativi (la vaccinazione avveniva in area protetta con osservazione di almeno un'ora, assistenza infermieristica del reparto di Anestesia e Rianimazione, monitoraggio dei parametri vitali dei pazienti valutati più critici e pronta disponibilità all'intervento dei medici del suddetto reparto, dislocati in un'area contigua; nel caso di osservazioni prolungate vi era la possibilità di trasferimento in pronto soccorso, presente nello stesso complesso), o l'esecuzione di approfondimenti clinici: test cutanei allergologici per gli eccipienti dei vaccini anti COVID-19, in base alle linee di indirizzo della SIAAIC e dell'AAIITO (6). I test *in vitro*, test di attivazione dei basofili (BAT) per i vari eccipienti PEG, polisorbato e trometamina (7) sono stati prescritti ai pazienti che non accettavano l'esecuzione dei test *in vivo*.

L'analisi statistica condotta è di tipo descrittivo, con il numero di somministrazioni effettuate e valori percentuali nei cicli vaccinali eseguiti. Il test del χ^2 è stato eseguito per valutare il ricorso a vaccinazione protetta in seguito a reazioni insorte alla prima somministrazione per tipologia di vaccini. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software Stata 14 (Stata Corp 2015).

Risultati

La popolazione che ha avuto accesso ai centri vaccinali di primo e di secondo livello ha superato il mezzo milione (Figura 2) nel periodo compreso tra il 12 maggio 2021 e il 12 maggio 2022. Le vaccinazioni effettuate per la prima dose nell'hub di secondo livello sono state 3.482, pari allo 0,67% dei soggetti vaccinati. Nessuno dei pazienti che ha effettuato la prima dose nel centro protetto di secondo livello ha presentato reazioni di natura allergica.

Per la seconda dose si osserva un incremento di 4.652 (0,90%) di accesso al secondo livello, a causa del manifestarsi di reazioni di sospetta natura allergica (sintomi cutanei e/o respiratori insorti entro le 6 ore dalla somministrazione) alla prima dose nel centro vaccinale di primo livello. Il numero delle vaccinazioni eseguite per le tre dosi nei centri vaccinali primari e nel centro di secondo livello viene riportato nella Tabella 3.

In merito ai soggetti sottoposti a vaccinazione

protetta alla seconda dose, 489 hanno ricevuto Vaxzevria, 3.652 Comirnaty e 510 Spikevax, pari rispettivamente al 3,75%, 0,98% e 0,44% delle somministrazioni effettuate al centro vaccinale di primo livello alla prima dose per tipo di vaccino (Tabella 4). Si osserva una differenza statisticamente significativa tra Vaxzevria e i vaccini a mRNA in termini di invio a vaccinazione protetta in seguito a reazioni insorte alla prima somministrazione ($p < 0,001$). Non ci sono stati accessi per Jcovden al secondo livello e un solo caso di Nuvaxovid è pervenuto al secondo livello, non presentando criticità alla seconda somministrazione.

Dei 4.652 valutati ex novo alla seconda dose, 80 soggetti, pari all'1,7%, hanno effettuato approfondimenti allergologici in base all'anamnesi, alla documentazione clinica e al trattamento farmacologico effettuato dopo la prima somministrazione. Trenta soggetti sono stati sottoposti a test cutanei allergologici per gli eccipienti dei vaccini anti COVID-19 e 50 soggetti hanno eseguito il test *in vitro* BAT. Un solo soggetto ha eseguito i test cutanei tra la prima e la seconda dose e il BAT dopo la terza dose. Gli esiti dei test sono stati negativi per 78 soggetti. Solo 2 casi hanno presentato positività ai test per PEG e polisorbati, venendo esentati dalla vaccinazione sulla scorta del dato clinico e dell'esito dei test. Un paziente ha rifiutato la vaccinazione e 3 soggetti non si sono ripresentati al centro vaccinale. Un numero limitato di soggetti (15 pazienti) ha praticato la vaccinazione

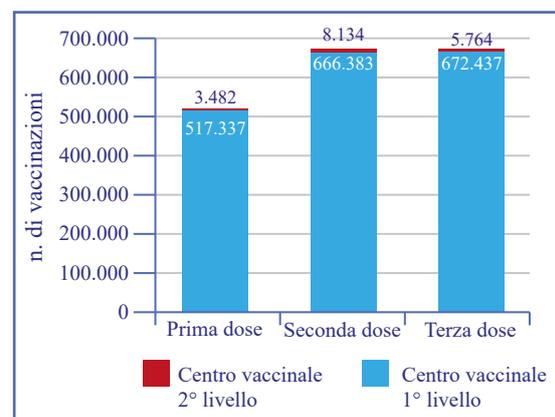


Figura 2 - Distribuzione delle vaccinazioni di primo e di secondo livello rispettivamente alla 1^a, 2^a e 3^a dose

Tabella 3 - Numero di vaccinazioni eseguite nei centri di primo e secondo livello

Dose	Vaccinazioni hub vaccinale	Cicli processati dal centro di secondo livello	
	n.	n.	%
Prima	517.337	3.482	0,67
Seconda	666.383	8.134	1,20
Terza	672.437	5.764	0,86
Totale	1.856.157	17.380	0,94

Tabella 4 - Soggetti sottoposti a vaccinazione protetta per reazioni avverse alla 1^a dose presso il centro di primo livello

Dose	Dosi alla prima vaccinazione		Soggetti sottoposti a vaccinazione protetta nella 2 ^a dose	
	n.		n.	%
Vaxzevria	13.031		489	3,75
Comirnaty	373.137		3.652	0,98
Spikevax	116.974		510	0,44
Jcovden	13.263		0	0,00
Nuvaxovid	932		1	0,00
Totale	517.337		4.652	0,90

frazionata off label con somministrazione di dosi refratte da 0,1 cc a distanza di 30 minuti l'una dall'altra e osservazione per 5 ore dall'ultima dose, alla luce dei test allergologici per gli additivi dei vaccini (3 pazienti con valori borderline per il PEG sono stati ammessi in frazionata) o della valutazione della gravità della reazione alla prima somministrazione del vaccino da parte dello specialista allergologo (8).

Alcuni soggetti con pregressa reazione mucocutanea alla prima dose sono stati premedicati con antistaminico (cetirizina 10 mg) e tenuti in osservazione per 60 minuti. Tutti i pazienti valutati nel centro di secondo livello hanno effettuato vaccinazione controllata in ambito protetto. Non si sono registrate reazioni anafilattiche o, comunque, reazioni riconducibili a reazioni allergiche nella somministrazione della seconda dose.

Le modalità di somministrazione sono state ripetute anche per la terza dose. Il numero di pazienti valutati nel centro di secondo livello per la terza dose risulta inferiore a quello per la seconda dose (5.764 vs 8.134), in quanto i pazienti che hanno eseguito prima e seconda dose senza problemi in ambiente protetto hanno eseguito la terza dose nel centro di primo livello, oltre ad alcuni pazienti esclusi alla terza dose per aver contratto il COVID-19 successivamente alla seconda dose. Non vi sono segnalazioni di eventi avversi alla terza dose, tranne un soggetto giovane di sesso femminile, che presentava test cutanei negativi per gli eccipienti dei vaccini anti COVID-19, eseguiti dopo la prima dose somministrata nel centro di primo livello per sospetta reazione allergica caratterizzata da angioedema del volto con edema linguale a circa 15 minuti dalla somministrazione. Dopo la terza dose la paziente ha ripresentato i medesimi sintomi e segni con simile tempistica, in assenza di sintomi respiratori. La paziente è stata trattata con antistaminico e corticosteroide per via sistemica e il quadro si è risolto dopo 2 ore di osservazione. Ha eseguito successivamente i BAT per gli eccipienti del vaccino presentando positività per PEG 2000 e DMG PEG 2000. In questo caso la reazione di tipo immediata è stata posta in relazione all'additivo del vaccino.

Discussione

L'adozione di un sistema di screening nell'hub di primo livello si è rivelata di primaria importanza per standardizzare l'invio da parte dei medici vaccinatori dei pazienti verso il centro di secondo livello. In tal modo si è presumibilmente contenuto il numero di prestazioni specialistiche richieste, che, comunque, sono risultate numerose considerata la dimensione della campagna vaccinale. Di fatto, alla seconda dose l'1,2% dei soggetti ha avuto accesso alla consulenza specialistica allergologica ed effettuato somministrazione in ambito protetto. Nella seconda dose sono state effettuate le somministrazioni sia ai soggetti che hanno fruito della prima dose in ambito protetto, sia ai soggetti con presunta reazione alla prima dose e, dunque, a uno 0,6% con reazioni che prudenzialmente richiedevano una valutazione e una somministrazione in ambito protetto.

Nel complesso delle reazioni avverse alla vaccinazione non si sono avute reazioni anafilattiche con necessità di interventi di emergenza e/o ricovero ospedaliero. Un solo caso di reazione mucocutanea immediata è risultato correlato alla sensibilizzazione del PEG 2000, additivo contenuto nel vaccino, a fronte di test cutanei negativi eseguiti dopo la prima dose per reazione immediata. Solo due casi hanno ricevuto un'esenzione dalla vaccinazione. Complessivamente nella casistica riportata nel presente lavoro, il dato di sensibilizzazione/allergia a componenti del vaccino è di rilevanza trascurabile.

Il BAT è ormai uno strumento diagnostico e prognostico dotato di una sempre maggiore accuratezza nei casi di farmaco-allergia e di allergia alimentare, e pertanto si può considerare l'uso del BAT nei soggetti con reazioni alla somministrazione del vaccino (9). I casi con una positività per PEG con valori borderline o debolmente positivi non hanno presentato reazioni con modalità di esecuzione tramite somministrazione frazionata e/o premedicazione con antistaminici. In quattro casi vi è stata discrepanza tra i test cutanei (negativi) e i BAT, ma a fronte di manifestazioni cliniche contenute e di un'anamnesi non indicativa per farmaco-allergia, si è provveduto alla somministrazione frazionata del vaccino. Dalla letteratura si evince, infatti, che

la maggioranza dei pazienti con reazioni allergiche ha tollerato una seconda dose sia frazionata sia con premedicazione (10, 11), seguendo le raccomandazioni di completare il ciclo vaccinale in caso di moderate reazioni cutanee o estese reazioni locali (12, 13). Pertanto, le indicazioni di eseguire test allergologici sono state riviste in letteratura e limitate a casi con condizioni di rischio medio-elevato (14). Inoltre, alla luce anche delle esperienze in real-life di un anno di vaccinazioni anti COVID-19, la SIAAC e l'AAIITO hanno in parte rivalutato il documento pubblicato nel 2021, sottolineando l'opportunità di rivaccinare il paziente con manifestazioni gravi con un vaccino diverso e, in caso di reazioni lievi-moderate, valutare il rapporto rischio beneficio ed eventualmente procedere con una premedicazione con antistaminico o una vaccinazione mediante desensibilizzazione o dosi frazionate. L'esecuzione dei test cutanei trova sempre meno indicazioni per un basso valore predittivo positivo e negativo (15) e, in accordo con i dati di letteratura, anche nella nostra esperienza la frequenza di reazioni severe alla seconda dose è assai bassa, in assenza di morti correlate (16). Si sottolinea, pertanto, l'importanza della valutazione medica complessiva effettuata sul paziente, che non deve basarsi solo sull'esito di test allergologici, cutanei o *in vitro*, ma soprattutto sulla precisa anamnesi allergologica, tenendo conto della severità delle reazioni riportate, in un'ottica di valutazione del rapporto rischio/benefici derivanti dalla vaccinazione (17).

Nel presente studio non vi sono dati a conferma di una maggiore assistenza ai pazienti per uno dei vaccini utilizzati a mRNA, mentre il vaccino ad adenovirus, Vaxzevria ha presentato un maggior numero di eventi avversi alla prima dose. La vaccinazione, come è noto, è stata poi sospesa e passata in eterologa con vaccini a mRNA. Per il Jcovden non abbiamo dati in quanto si è trattato di una mono somministrazione. Non si hanno rilievi per l'ultimo vaccino introdotto, il Nuvaxovid, utilizzato in pochi pazienti.

Conclusioni

Sulla base delle esperienze del centro di secondo livello valutato nel presente lavoro il problema delle reazioni allergiche al vaccino risulta estremamente limitato, anche su pazienti potenzialmente critici in base al dato anamnestico o alla reazione avversa registrata alla prima somministrazione nell'hub vaccinale. Abbiamo, pertanto, potuto così inquadrare molti casi, riportati come reazioni avverse, essere associati ad elementi di natura psicologica ed emotività, stimolati anche da un clima di "fake news" e informazioni distorte dei movimenti no vax. Sicuramente l'esecuzione

in un ambito di tranquillità e di assistenza con osservazione prolungata e garanzia di intervento, hanno permesso di affrontare con serenità la vaccinazione. Le reazioni occorse alla prima dose, di cui non molte correttamente o esaustivamente registrate, sono presumibilmente correlate a effetto nocebo della vaccinazione, piuttosto che a una problematica di per sé del vaccino (18), come per altro anche segnalato da altri autori in termini di ansietà e a fattori non immunitari, permettendo così di spiegare le reazioni anafilattiche descritte (19).

Va, infine, sottolineato che le vaccinazioni con virus a mRNA presentano statisticamente un significativo minor numero di effetti avversi rispetto alle vaccinazioni antiinfluenzale ed epatite B (20, 21). L'approccio allergologico, pertanto, deve essere estremamente circoscritto in prospettiva e ben modulato, evitando di ricorrere a un eccesso di valutazioni o di diagnostica. In questa ottica si colloca l'allegato 5 della Direzione sanitaria della Regione Lombardia che illustra in dettaglio tutte le modalità operative che si possono avere e le misure da adottare nei singoli casi/patologie evitando, dunque, un ridondante ricorso alle figure specialistiche e alle strutture di secondo livello. Tale documento può essere visto in un'ottica di evoluzione delle esperienze maturate nei centri di supporto alle vaccinazioni e, in previsioni di nuove campagne vaccinali, sarà uno strumento sicuramente utile (22).

Citare come segue:

Marraccini P, Letzgas M, Tiwana N, Dubini M, Piatti A, Masi F, Gentiloni Silveri F. Implementazione di un sistema di screening per indirizzare la popolazione potenzialmente a rischio di reazioni avverse da vaccino COVID-19 in un hub di secondo livello: Lombardia, 12 maggio 2021-12 maggio 2022. *Boll Epidemiol Naz* 2023;4(1):18-24.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

1. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA* 2021;325(8):780-1. doi: 10.1001/jama.2021.0600
2. Centers for Disease Control and Prevention. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:125-9. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e1
3. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:628-40. doi 10.1111/pai.12762

4. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19. Rapporto numero 1 - Periodo dal 27/12/2020 al 26/01/2021. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_1.pdf; ultimo accesso 23/5/2023.
5. Warren CM, Snow TT, Lee AS, Shah MM, Heider A, Blomkalns A, et al. Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System. *JAMA Netw Open* 2021;4(9):e2125524. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.25524
6. Società Italiana di Allergologia, Asma ed Immunologia Clinica. Vaccini per COVID-19: Linee guida per la gestione dei pazienti a rischio di reazioni allergiche. www.siaaic.org/?p=5949; ultimo accesso 23/5/2023.
7. Labella M, Céspedes JA, Doña I, Shamji MH, Agache I, Mayorga C, et al. The value of the basophil activation test in the evaluation of patients reporting allergic reactions to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Allergy* 2022;77(7):2067-79. doi: 10.1111/all.15148
8. Paoletti G, Racca F, Piona A, Melone G, Merigo M, Puggioni F, et al. Successful SARS-CoV-2 vaccine allergy risk-management: The experience of a large Italian University Hospital. *World Allergy Organ J* 2021;14(5):100541. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100541
9. Ebo DG, Elst J, Moonen N, van der Poorten MLM, Van Gasse AL, Garvey LH, et al. Mast cell activation test: A new asset in the investigation of the chlorhexidine cross-sensitization profile. *Clin Exp Allergy* 2022;52(11):1311-20. doi: 10.1111/cea.14129
10. Antón Gironés M, Montoro Lacomba J, Navarro Cascales T, Lindo Gutarra M, Marco de la Calle FM. Fractional Dosing of the Comirnaty Vaccine in 2 Patients With Immediate Acute Urticaria After the First Dose. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022;32(2):141-3. doi: 10.18176/jiaci.0717
11. Pickert J, Hennighausen I, Mühlenbein S, Möbs C, Pfützner W. Immediate-Type Hypersensitivity to Polyethylene Glycol (PEG) and a PEG-Containing COVID-19 Vaccine Revealed by Intradermal Testing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31(6):526-27. doi: 10.18176/jiaci.0720
12. Krantz MS, Kwah JH, Stone CA, Phillips EJ, Ortega G, Banerji A, et al. Safety Evaluation of the Second Dose of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Patients With Immediate Reactions to the First Dose. *JAMA Intern Med* 2021;181(11):1530-3. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.3779
13. Chu DK, Abrams EM, Golden DBK, Blumenthal KG, Wolfson AR, Stone CA, et al. Risk of Second Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2022;182(4):376-85. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.8515
14. Jover Cerdá V, Rodríguez Pacheco R, Doménech Witek J, Alonso Hernández S, Durán García R, Real Panisello M, et al. Allergological study in patients vaccinated against COVID-19 with suspected allergic reactions. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2022;18(1):1-12. doi: 10.1186/s13223-022-00685-z
15. Società Italiana di Allergologia, Asma ed Immunologia Clinica. Associazione Allergologi ed Immunologi Italiani Territoriali ed Ospedalieri. Linee di indirizzo per l'inquadramento e la gestione dei pazienti a rischio di reazioni allergiche ai vaccini per il COVID-19. 2022. www.siaaic.org/wp-content/uploads/2022/04/revisione-03_04_2022-documento-siaaic-aaito-su-carta-intestata-1.pdf; ultimo accesso 23/5/2023.
16. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C, et al. The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(10):3546-67. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.006
17. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. *Allergol Int* 2021;70(3):313-8. doi: 10.1016/j.alit.2021.04.003
18. Amanzio M, Cipriani GE, Bartoli M. How do nocebo effects in placebo groups of randomized controlled trials provide a possible explicative framework for the COVID-19 pandemic? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021;14(4):439-44. doi: 10.1080/17512433.2021.1900728
19. Csuth Á, Nopp A, Storsaeter J, Nilsson L, Jenmalm MC. COVID-19 vaccines and anaphylaxis-evaluation with skin prick testing, basophil activation test and Immunoglobulin E. *Clin Exp Allergy* 2022;52(6):812-9. doi: 10.1111/cea.14143
20. Cohen SR, Gao DX, Kahn JS, Rosmarin D. Comparison of constitutional and dermatologic side effects between COVID-19 and non-COVID-19 vaccines: Review of a publicly available database of vaccine side effects. *J Am Acad Dermatol* 2022;86(1):248-9. doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.044
21. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19. Periodo dal 27/12/2020 al 26/12/2022 - Rapporto numero 14. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_14.pdf; ultimo accesso 23/5/2023.
22. Regione Lombardia. Documento di indirizzo per il rilascio delle esenzioni per la vaccinazione anti-COVID-19 febbraio 2022. Protocollo GI 2022.0011094 del 23/2/2022 - All. 5. Welfare DG. [regione%20lombardia%20-%20documento%20di%20indirizzo%20per%20il%20rilascio%20delle%20esenzioni%20per%20vaccinazione%20covid%20-%20febbraio%202022%20\(1\).pdf](https://www.regione.lombardia.it/it/contenuti/20220223_documento_di_indirizzo_per_il_rilascio_delle_esenzioni_per_la_vaccinazione_anti_covid_19_febbraio_2022); ultimo accesso 23/5/2023.

La sorveglianza nazionale della legionellosi: risultati relativi all'anno 2022

Maria Cristina Rota, Maria Grazia Caporali, Stefania Giannitelli, Roberta Urciuoli, Maria Scaturro, Maria Luisa Ricci
Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

The National Surveillance System for legionellosis: results for the year 2022

Introduction

Legionellosis is the common name for infections caused by bacteria belonging to the genus *Legionella*. The most severe clinical presentation is an interstitial pneumonia, named Legionnaires' disease, caused by *Legionella pneumophila*. The disease is subject to mandatory reporting and laboratory tests are required to confirm the diagnosis. This article summarises the results of the National Surveillance System (NSS) for legionellosis for the year 2022, coordinated and managed by the Istituto Superiore di Sanità (ISS). This report highlights also the microbiological surveillance data from the ISS National Reference Laboratory for legionellosis.

Materials and methods

The surveillance forms, filled in by the doctors who diagnose legionellosis, are analyzed by the NSS for possible sources of infection, clinical picture and etiological assessment. In parallel with the NSS there is a European Surveillance System for Travel associated Legionnaires' disease, the European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet).

Results

In 2022, 3,111 legionellosis case report forms were received by the ISS: 3,039 confirmed cases and 72 probable cases. The overall incidence of the disease was 51.9 cases per million inhabitants. Approximately 17.5% of individuals reported an exposure at risk in the 10 days before onset of symptoms. The urinary antigen test was the most used diagnostic test (96.9%). *L. pneumophila* was responsible for the disease for 100% of the cases. 21 *Legionella* strains were confirmed by the National Reference Laboratory. Case-fatality ratio was 15.1% for community-acquired cases and 56% for hospital-acquired cases. Taking into account both Italian and foreign tourists, in 2022, 550 notified cases were travel-associated, among which 335 were diagnosed in Italy and 215 reported to the ISS by ELDSNet.

Conclusions

In 2022, the incidence of legionellosis in Italy was 51.9 cases per million inhabitants, with an increase compared to the previous year (46.0/1,000,000), and a return to pre-pandemic incidence values. As in the previous years, incidence of the disease shows a North-South geographic gradient with higher values in the northern regions. For a correct legionellosis diagnosis the use of more than one diagnostic test is highly recommended, in particular the culture method is very useful in order to identify the source of infection.

Key words: legionellosis; Italy; epidemiology

mariacristina.rota@iss.it

Introduzione

La legionellosi, spesso indicata anche come malattia dei legionari, è una forma di polmonite interstiziale che viene solitamente acquisita tramite inalazione di aerosol (o, meno frequentemente, aspirazione) di acqua contaminata da batteri appartenenti al genere *Legionella* (ad esempio, generato da docce, nebulizzatori, vasche idromassaggio o torri di raffreddamento per impianti di climatizzazione, fontane, apparecchiature per terapia respiratoria). L'infezione da *Legionella* non viene trasmessa da persona a persona, benché sia stato riferito un possibile caso nel 2016 (1) ed è una malattia con obbligo di notifica sia in Italia che in molti Paesi europei. In Italia i casi di legionellosi vengono notificati dalle ASL/Regioni al sistema di sorveglianza nazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, *Legionella*, tra tutti i patogeni presenti nell'acqua, è quello che causa il maggior

onere sanitario nell'Unione Europea. L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) raccomanda di mettere in atto adeguate misure di controllo degli impianti idraulici per prevenire i casi di legionellosi nelle strutture di ricezione turistica, negli ospedali, nelle strutture sanitarie di lunga degenza o in altri contesti in cui possano essere esposti ampi gruppi di popolazione anche ad alto rischio (2).

E proprio questo è l'obiettivo della sorveglianza nazionale della legionellosi: per ogni caso segnalato valutare le esposizioni a rischio e segnalarle alle ASL di competenza perché attuino gli interventi di controllo ritenuti necessari.

In questo lavoro vengono presentati i risultati dell'analisi dei dati relativi ai casi di legionellosi notificati al sistema di sorveglianza, verificatisi sia in cittadini italiani che stranieri ricoverati in Italia durante l'anno 2022 e i risultati della sorveglianza della legionellosi associata ai viaggi effettuata dal network European Legionnaires' Disease

Surveillance Network (ELDSNet) nello stesso anno. Vengono, inoltre, riportati i dati dei casi per i quali il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle del Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS ha ricevuto campioni clinici o ceppi isolati per la conferma diagnostica.

Materiali e metodi

Il sistema di sorveglianza nazionale della legionellosi

In Italia, a partire dal 1983, è attivo un sistema di sorveglianza che raccoglie informazioni specifiche relativamente alla possibile fonte di infezione, al quadro clinico e all'accertamento eziologico di ogni caso.

Il medico che pone la diagnosi di legionellosi ha l'obbligo di compilare la scheda di sorveglianza (3), inviandola alla ASL di competenza e al Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS entro 48 ore.

Nell'ambito della sorveglianza viene utilizzata la definizione di caso aggiornata in accordo con la Decisione della Commissione Europea 2018/945 del 22 giugno 2018 (4).

Poiché non vi sono sintomi o segni o combinazioni di sintomi specifici della legionellosi, la diagnosi deve necessariamente essere confermata attraverso almeno un test di laboratorio.

La sorveglianza internazionale della legionellosi nei viaggiatori

Dal 1986 è attivo un programma di sorveglianza internazionale della legionellosi nei viaggiatori, ELDSNet, coordinato dall'ECDC di Stoccolma, che si basa su una rete di collaboratori nominati dal Ministero della Salute dei Paesi partecipanti alla sorveglianza. I collaboratori di ELDSNet sono generalmente due per ogni Paese (un microbiologo e un epidemiologo) e hanno il compito di raccogliere e trasmettere informazioni relative ai viaggi e alle indagini epidemiologiche ed ambientali effettuate per tutti i casi (italiani e stranieri) di legionellosi associati ai viaggi che si verificano nel loro Paese.

I casi vengono generalmente notificati dai collaboratori del Paese di residenza del turista al Centro di coordinamento di Stoccolma (occasionalmente è possibile che la notifica venga fatta da un Paese diverso da quello di residenza del paziente), tramite un accesso protetto al sito ELDSNet. I casi devono essere notificati appena sono disponibili le informazioni epidemiologiche, microbiologiche e relative al viaggio. Una volta inseriti nel database internazionale, il Centro di coordinamento verifica l'esistenza o meno di altri casi collegati alla stessa struttura recettiva e, in caso affermativo, notifica il caso ai collaboratori del Paese in cui è stata contratta l'infezione (5).

Le linee guida europee prevedono che in caso di cluster vengano inviate all'ECDC due relazioni (Modulo A e Modulo B), a distanza rispettivamente di due e sei settimane dalla notifica del cluster, che riportano le misure di controllo intraprese. In assenza di tali relazioni o se le relazioni indicano che le misure di controllo non sono soddisfacenti, l'ECDC pubblica il nome della struttura inadempiente sul suo sito web (6).

I dati contenuti nelle schede di sorveglianza nazionale e i dati relativi alla sorveglianza internazionale della legionellosi associata ai viaggi vengono elaborati periodicamente e annualmente viene redatto un rapporto informativo.

L'analisi dei dati viene effettuata con il software Einfo versione 3.5.4; il calcolo dell'incidenza è stimato utilizzando la popolazione Istat al 1° gennaio 2023.

Registrazione e conservazione di ceppi, campioni clinici e ambientali

Al momento del ricevimento, tutti i campioni vengono registrati in apposito database e a ciascuno viene attribuito un numero progressivo. Per ciascun campione sono riportate tutte le informazioni disponibili e, dopo aver effettuato tutte le analisi necessarie, vengono conservati a -80 °C.

Analisi di laboratorio: metodo colturale

Tutti i campioni di origine umana vengono analizzati mediante esame colturale, in accordo con quanto riportato nell'Allegato 2 delle linee guida per la prevenzione e il controllo della legionellosi (7). I campioni di origine ambientale sono analizzati in accordo con la ISO 11731: 2017 (8).

Analisi di laboratorio: Real Time PCR

I campioni biologici pervenuti nel corso del 2022 sono stati analizzati per la presenza di DNA di *Legionella pneumophila* mediante Real Time PCR, in accordo con il protocollo elaborato da membri dell'ESCMID study Group for Legionella Infections (ESGLI) (9). Per l'estrazione del DNA è stato utilizzato il DNeasy blood and tissue kit e il QIAamp DNA kit (QIAgen), usando per entrambi o il metodo manuale o automatizzato (QIAcube, QIAgen).

Analisi di laboratorio: tipizzazione con anticorpi monoclonali (MAB typing) e tipizzazione basata su sequenza (Sequence Based Typing)

La tipizzazione con anticorpi monoclonali è stata eseguita in accordo con il protocollo riportato da Helbig e colleghi, mentre la tipizzazione basata su sequenza, attuale gold standard per la

tipizzazione di ceppi di *Legionella*, è stata eseguita in accordo con il protocollo elaborato da membri dell'ESGLI (10-12).

Risultati

Nel 2022 sono pervenute all'ISS 3.111 schede di sorveglianza relative ad altrettanti casi di legionellosi, di cui 3.039 classificati come casi confermati e 72 come casi probabili, in accordo con la definizione europea di caso del 2018 (3). Come ogni anno, prima di effettuare l'analisi dei dati, è stato inviato ad ogni Regione l'elenco dei casi notificati dalle ASL nel corso dell'anno, con la richiesta di verificare la completezza delle segnalazioni e di inviare le eventuali schede mancanti. Questo confronto ha permesso di recuperare a posteriori 473 casi, evidenziando che il 15% dei casi non era stato segnalato al Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS tramite l'apposita scheda di sorveglianza.

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle ha ricevuto 21 ceppi isolati da altrettanti pazienti per conferma diagnostica.

Il 77% dei casi è stato notificato da 6 Regioni: Lombardia, Emilia-Romagna, Toscana, Veneto, Lazio e Piemonte e il restante 23% dalle rimanenti 15 Regioni e Province Autonome.

L'incidenza della legionellosi in Italia nel 2022 è risultata pari a 51,9 casi per milione di abitanti, con un incremento rispetto all'anno precedente (46,0/1.000.000), e un ritorno ai valori di incidenza precedenti alla pandemia di COVID-19 (Figura 1). Tuttavia, si continua a osservare un gradiente Nord-Sud con valori pari a 78,7 casi per milione al Nord, 55,6 per milione al Centro e 14,4 per milione al Sud. L'età media dei pazienti è di 68 anni (DS = 14,4), con un intervallo compreso tra 0 e 100 anni. Inoltre, l'analisi in base

alla distribuzione per età dimostra che oltre il 70% dei casi ha almeno 60 anni. Il 68,1% dei casi di legionellosi è di sesso maschile e il rapporto maschi/femmine è di 2,2:1.

In Tabella 1 viene riportato il numero di casi e il tasso di incidenza per classe d'età e sesso. L'incidenza aumenta al crescere dell'età raggiungendo il valore massimo di 169,7 casi per milione di abitanti nella fascia di età pari o superiore a ottanta anni.

Fattori di rischio e possibili esposizioni

Nel 17,5% dei soggetti è stata riportata un'esposizione al rischio nei 10 giorni precedenti l'inizio dei sintomi. Dei 3.111 casi notificati, 355 (11,4%) avevano pernottato almeno una notte in luoghi diversi dall'abitazione abituale (alberghi, campeggi, navi, abitazioni private), 90 (2,9%) erano stati ricoverati in ospedale, 89 (2,9%) erano residenti in case di riposo per anziani, residenze sanitarie assistenziali (RSA) o strutture di riabilitazione, 10 (0,3%) avevano altri fattori di rischio (soggiorno in carcere o in comunità) (Figura 2). L'82,5% (n. 2.567) dei casi è stato classificato come di origine comunitaria (vale a dire di origine non nota), in quanto non è stato riportato alcun soggiorno al di fuori della propria abitazione durante il periodo di incubazione della malattia, anche se 30 soggetti hanno riferito di aver frequentato una piscina e 29 di essersi sottoposti a cure odontoiatriche. Il 54,3% dei pazienti affetti da legionellosi presentava altre patologie concomitanti, prevalentemente di tipo cronico-degenerativo (diabete, ipertensione, broncopatia cronico-ostruttiva, 73,1%), neoplastico (13,7%), autoimmune (3,0%), infettivo (2,4%), trapianti (1,3%) e altre patologie (6,5%).

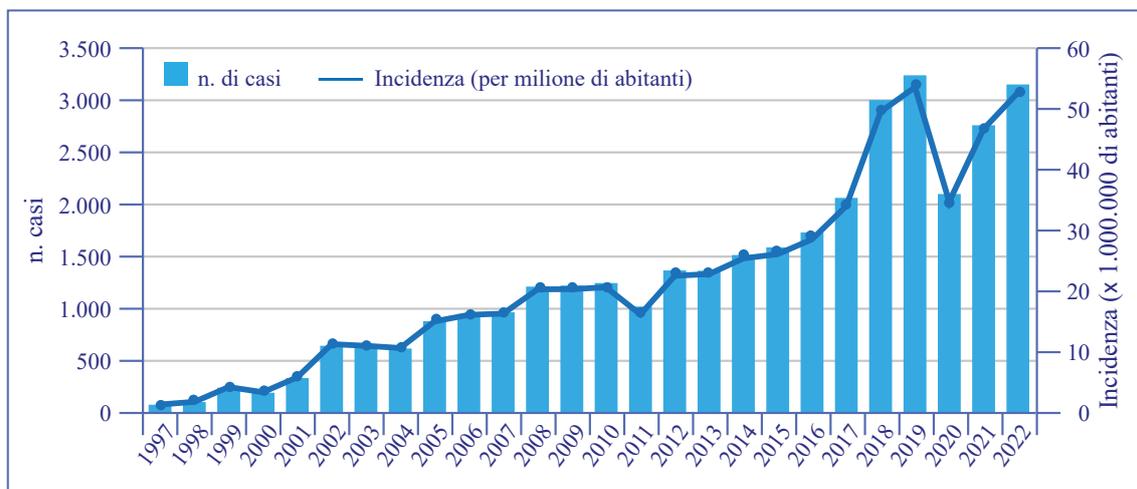


Figura 1 - Numero di casi e incidenza della legionellosi per anno. Italia, 1997-2022

Tabella 1 - Numero di casi di legionellosi e incidenza (per milione di abitanti) per fascia d'età e sesso. Italia, 2022

Fascia di età	Maschi		Femmine		Totale	
	n. casi	Incidenza	n. casi	Incidenza	n. casi	Incidenza
0-19	3	0,9	0	0,0	3	0,4
20-29	21	6,3	1	0,3	22	3,6
30-39	58	17,0	13	3,9	71	10,5
40-49	189	43,7	50	11,5	239	27,6
50-59	416	87,3	130	26,2	546	56,3
60-69	493	136,6	177	45,0	670	88,7
70-79	518	186,2	269	82,7	787	130,9
80+	423	247,7	342	121,9	765	169,7
Totale	2.121	72,6	982	32,0	3.103 *	51,9

(*) Per 8 casi (7 maschi e 1 femmina) l'età non è nota

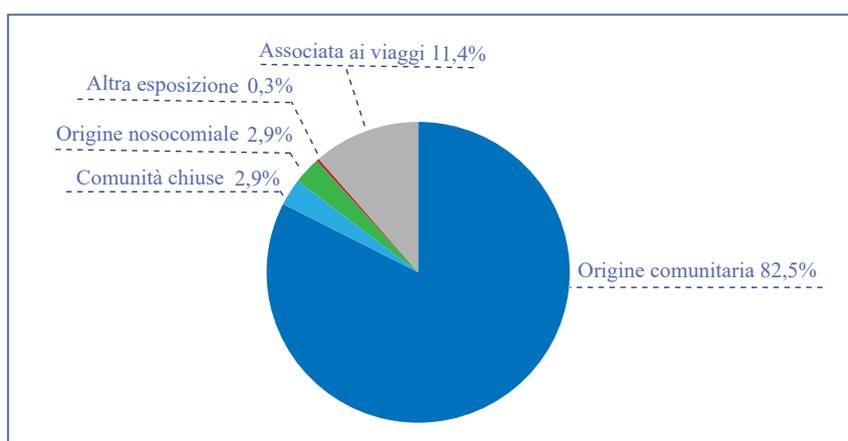


Figura 2 - Distribuzione percentuale dei casi di legionellosi per potenziale esposizione all'infezione. Italia, 2022

In **Tabella 2** è riportato il numero di casi di legionellosi e la percentuale per esposizione e per Regione/Provincia Autonoma nel 2022.

In **Figura 3** è riportata l'incidenza di casi di legionellosi per Regione/Provincia Autonoma nel 2022.

Infezioni nosocomiali

Nel 2022 sono stati segnalati 90 casi nosocomiali (2,9% dei casi totali notificati), di cui 46 (51,1%) di origine nosocomiale confermata e 44 (48,9%) di origine nosocomiale probabile. L'andamento dei casi di legionellosi di origine nosocomiale confermata o probabile dal 1997 al 2022 è illustrato nella **Figura 4**.

Le Regioni Lombardia, Emilia-Romagna, Lazio, Puglia, Veneto e Toscana hanno notificato il 78,8% dei casi nosocomiali. La percentuale dei casi di origine nosocomiale sul totale dei casi per Regione di notifica è riportato in **Figura 5**.

I casi nosocomiali sono stati riportati da 79 ospedali e di questi, 9 hanno riportato cluster che hanno coinvolto complessivamente 20 casi.

I rimanenti 70 ospedali hanno notificato ciascuno un singolo caso nosocomiale confermato o probabile.

L'età media dei casi nosocomiali è di 73,9 anni (intervallo: 0-96 anni); le patologie alla base del ricovero sono prevalentemente di tipo cronico-degenerativo (58,9%), seguite da neoplasie (21,9%), malattie infettive (9,6%), altre patologie (6,8%) e trapianti (2,7%). Il tasso di letalità tra i casi nosocomiali per i quali è noto l'esito della malattia (27,7% del totale) è pari al 57,6%.

Sono stati, inoltre, notificati 89 casi associati con il soggiorno presso case di riposo o RSA.

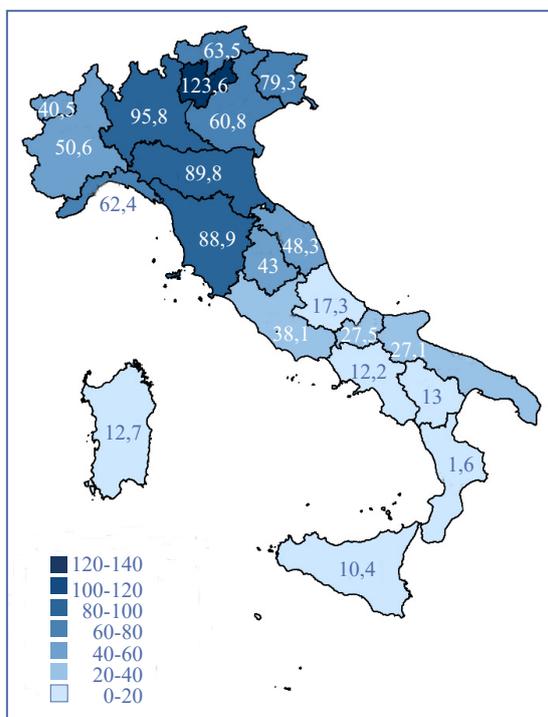
Durata del ricovero ed esito della malattia

Esclusi i casi nosocomiali, la durata del ricovero ospedaliero è nota per il 25,7% dei casi ed è stata in media di 9,9 giorni (intervallo 0-69, DS = 7,8).

L'esito della malattia è noto per il 26% di tutti i pazienti; di questi, nell'83,7% dei casi è stata segnalata guarigione o miglioramento, mentre nel 16,3% il paziente è deceduto. La letalità dei soli casi

Tabella 2 - Numero di casi di legionellosi e percentuale di esposizione per Regione/Provincia Autonoma, 2022

Regione	Casi comunitari		Casi nosocomiali		Altre strutture sanitarie		Associati ai viaggi		Altre esposizioni		Totale n.
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	
Abruzzo	32	86,5	1	2,7	2	5,4	2	5,4	0	0,0	37
Basilicata	4	57,1	0	0,0	0	0,0	3	42,9	0	0,0	7
Calabria	3	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0,0	3
Campania	56	82,4	3	4,4	3	4,4	6	8,9	0	0,0	68
Emilia-Romagna	308	77,4	11	2,8	10	2,5	67	16,8	2	0,5	398
Friuli Venezia Giulia	84	88,4	3	3,2	1	1,1	7	7,4	0	0,0	95
Lazio	188	86,2	8	3,7	8	3,7	14	6,4	0	0,0	218
Liguria	78	83,0	0	0,0	7	7,4	9	9,5	0	0,0	94
Lombardia	797	83,5	29	3,0	18	1,9	106	11,1	5	0,5	955
Marche	61	84,7	4	5,6	3	4,2	3	4,2	1	1,4	72
Molise	7	87,5	1	12,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8
PA di Trento	50	74,6	2	3,0	3	4,5	12	17,9	0	0,0	67
PA di Bolzano	25	73,5	0	0,0	1	2,9	8	23,6	0	0,0	34
Piemonte	172	80,0	3	1,4	13	6,0	26	12,1	1	0,5	215
Puglia	90	84,9	8	7,5	1	0,9	7	6,6	0	0,0	106
Sardegna	16	80,0	0	0,0	0	0,0	4	20,0	0	0,0	20
Sicilia	42	84,0	2	4,0	2	4,0	4	8,0	0	0,0	50
Toscana	280	85,6	7	2,1	6	1,8	34	10,4	0	0,0	327
Umbria	32	86,5	0	0,0	0	0,0	5	13,5	0	0,0	37
Valle d'Aosta	1	20,0	0	0,0	0	0,0	3	60,0	1	20,0	5
Veneto	241	81,7	8	2,7	11	3,7	35	11,8	0	0,0	295
Totale	2.567	82,5	90	2,9	89	2,9	355	11,4	10	0,3	3.111


Figura 3 - Incidenza (per milione di abitanti) di casi di legionellosi per Regione/Provincia Autonoma. Italia, 2022

comunitari (calcolata sul totale dei casi per i quali è disponibile l'informazione sull'esito della malattia) è pari a 14,9%, significativamente inferiore alla letalità dei casi nosocomiali sopra indicata.

Criterio diagnostico

Sulla base di quanto riportato nella scheda di sorveglianza, il 98,6% dei casi è stato diagnosticato mediante un singolo test di laboratorio, il rimanente 1,4% tramite due test. Il metodo diagnostico utilizzato più frequentemente è stato la rilevazione dell'antigene solubile urinario di *L. pneumophila* (96,9%), seguito nel 2% dei casi dalla PCR, nello 0,8% dalla coltura, nello 0,3% da singolo titolo elevato e nello 0,1% da immunofluorescenza.

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento ha ricevuto complessivamente 21 ceppi clinici da isolati su piastra da altrettanti pazienti. *L. pneumophila* è stata identificata nel 100% dei ceppi pervenuti; il sierogruppo più frequente è stato Lp1, mentre 3 isolati appartenevano a sierogruppi diversi, rispettivamente Lp2, Lp5, e Lp8. La tipizzazione monoclonale ha evidenziato una prevalenza di sottogruppi Philadelphia seguiti da Benidorm, France/Allentown, Oxford, Olda e Heysham.

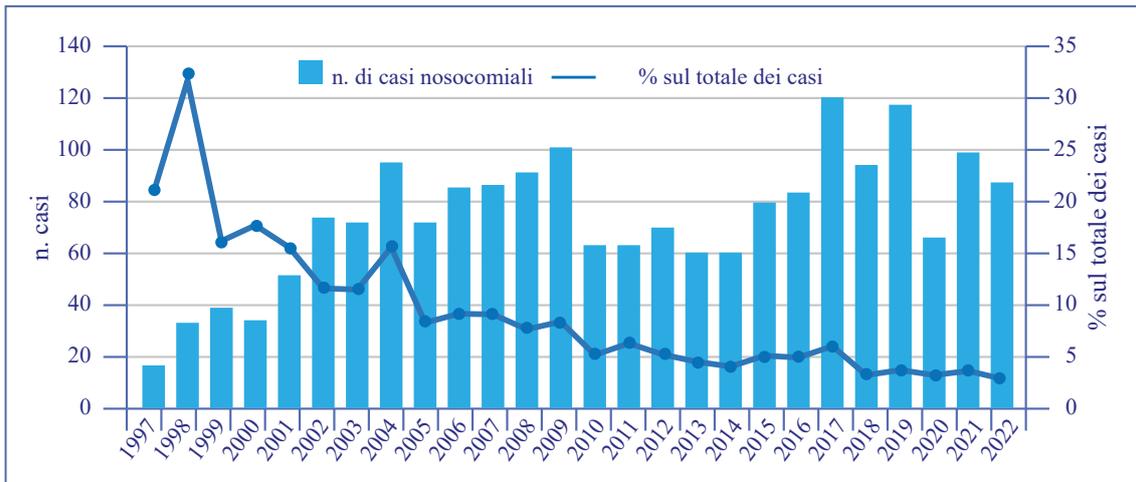


Figura 4 - Numero di casi di legionellosi di origine nosocomiale e relativa percentuale rispetto al numero totale di casi notificati, per anno. Italia, 1997-2022

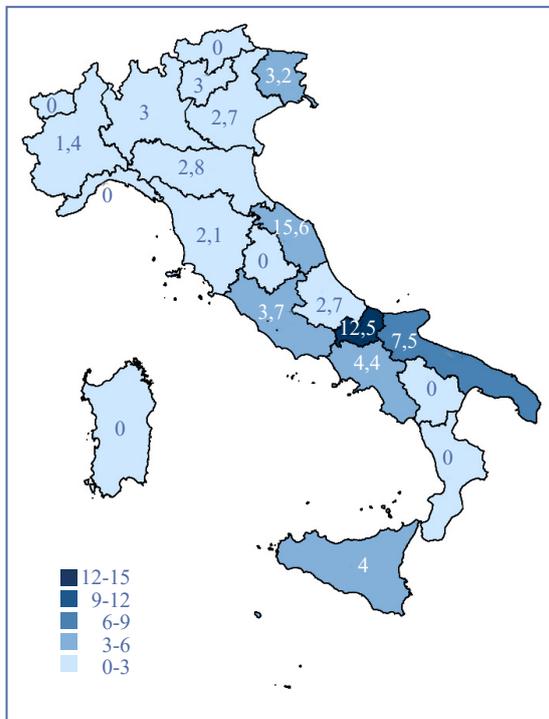


Figura 5 - Percentuale di casi di legionellosi di origine nosocomiale sul totale dei casi per Regione/Provincia Autonoma. Italia, 2022

La tipizzazione, basata su sequenza eseguita parzialmente su 17/21 ceppi pervenuti, ha rilevato i seguenti sequence type (ST): ST23 (3), ST37(2), ST701(2), ST1, ST45, ST62, ST68, ST94, ST249, ST3132, ST1358.

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento ha inoltre ricevuto dai Laboratori di riferimento regionali 68 campioni ambientali, isolati a seguito di indagini effettuate per segnalazione di casi o di possibili cluster.

Casi in turisti stranieri e italiani in Italia

Considerando complessivamente sia i turisti italiani che quelli stranieri, nel 2022 sono stati notificati all'ISS 550 casi di legionellosi associata ai viaggi, di cui 335 diagnosticati in Italia e 215 segnalati all'ISS da ELDSNet.

I casi associati ai viaggi, notificati da ASL e ospedali italiani, sono stati complessivamente 335. La maggioranza dei turisti italiani ha viaggiato in Italia, solo nell'8% dei casi la meta del viaggio è stata una località straniera.

I casi di legionellosi verificatisi in turisti stranieri che hanno visitato l'Italia e notificati all'ISS dall'ELDSNet sono stati complessivamente 215. I Paesi di provenienza della maggior parte dei turisti stranieri sono stati Germania (29%), Olanda 16%, Francia (13%), Svizzera (8%) e Danimarca (6,5%).

L'età media dei turisti (sia italiani che stranieri) è di 64,9 anni (DS = 12,2).

Complessivamente, i 550 turisti hanno soggiornato in 744 strutture recettive italiane situate in: Puglia (12,4%), Toscana (11,6%), Campania (10,4%), Lombardia (9,9%), Veneto (8,9%), Emilia-Romagna (8,3%), Lazio (6,4%), e nelle rimanenti Regioni/Province Autonome (32,1%).

Cluster

Nel 2022 sono stati notificati 98 cluster associati con altrettante strutture recettive italiane. Di queste, 26 erano già state associate con casi di legionellosi nei due anni precedenti. Complessivamente i cluster hanno coinvolto 182 turisti, l'età media dei casi è di 66,8 anni (intervallo 32-95), il 68,1% dei casi è di sesso maschile con un rapporto maschi/femmine pari a 2,1:1. La durata del soggiorno è stata mediamente di 14 giorni e i cluster hanno coinvolto un minimo di 2 e un massimo di 7 turisti.

In 42 strutture recettive (42,9%) i cluster erano costituiti solo da turisti di nazionalità italiana, in 35 strutture (35,7%) i turisti erano sia di nazionalità italiana che straniera (questi cluster non sarebbero stati identificati in assenza della rete di sorveglianza europea), nelle rimanenti 21 strutture (21,4%) i cluster includevano solo soggetti stranieri. Le indagini ambientali sono state immediatamente effettuate in tutte le strutture coinvolte.

Negli alberghi risultati positivi sono state messe in atto idonee misure di controllo che hanno riportato le cariche batteriche entro i limiti consentiti, come dimostrato dai prelievi ambientali di verifica, effettuati successivamente agli interventi di disinfezione.

Le relazioni sono state inviate, entro i tempi previsti, al Centro di coordinamento ELDSNet per tutte le strutture recettive, tranne sette, i cui nomi sono stati pubblicati sul sito web. Nel corso dell'anno, due strutture sono state cancellate per non aver adeguato le misure di controllo agli standard richiesti. Complessivamente, a maggio 2023 sul sito web dell'ECDC sono riportati i nomi di sette strutture recettive italiane, di cui cinque pubblicate nel 2022, una nel 2021 e una nel 2023.

Conclusioni e raccomandazioni

Nel 2022 sono stati notificati all'ISS complessivamente 3.111 casi di legionellosi, con un incremento del 14% rispetto all'anno precedente (13); il numero di casi segnalati è quindi tornato, dopo due anni, ai valori pre-pandemici.

L'elevato numero di casi registrato evidenzia come la gestione dell'acqua negli edifici sia pubblici che privati sia spesso trascurata o inadeguata e come sia carente un'adeguata formazione dei gestori o degli amministratori degli edifici e dei tecnici del settore. In particolare, nel 2022 si è registrato quasi un raddoppio dei cluster di legionellosi associati con strutture recettive rispetto all'anno precedente.

Un'importante novità, nell'ambito della prevenzione e controllo della legionellosi, è rappresentata dal Decreto Legislativo 23 febbraio 2023, n. 18, Attuazione della direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2020, concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano (14), con cui l'Italia ha recepito la direttiva europea (15). Il provvedimento è entrato in vigore il 21 marzo 2023.

La nuova direttiva sulle acque potabili ha lo scopo di garantire l'accesso ad acqua sicura utilizzata nei luoghi di vita e di lavoro e di prevenire i rischi associati alle diverse possibili vie di esposizione; per la prima volta viene quindi introdotto il monitoraggio di *Legionella* nelle acque potabili. Per facilitare l'applicazione del suddetto Decreto sono

state elaborate le "Linee guida per la valutazione e la gestione del rischio per la sicurezza dell'acqua nei sistemi di distribuzione interni degli edifici prioritari e non prioritari e in talune navi ai sensi della Direttiva (UE) 2020/2184 (2). L'obiettivo di queste linee guida è fornire indirizzi, elementi di conoscenza e strumenti operativi soprattutto a coloro che sono interessati a gestire il sistema idraulico interno di edifici/locali prioritari e non prioritari e di navi, secondo quanto introdotto nella Direttiva (UE) 2020/2184, trasposta con DLvo 18/2023. I criteri presentati e le indicazioni fornite permettono di valutare, individuare e tenere sotto controllo le potenziali fonti di pericoli chimici e microbiologici, nonché sviluppare programmi di ispezione o verifiche per specifici parametri, come piombo e *Legionella*. Tuttavia, affinché possano essere visibili gli effetti di questa nuova normativa, che per gli inadempienti prevede sia il reato che le sanzioni, si dovrà attendere il 2029, data in cui la direttiva dovrà essere pienamente applicata.

Questo lasso di tempo è stato fornito ai molteplici operatori coinvolti, per predisporre negli edifici prioritari in classe A (strutture sanitarie a carattere di ricovero), i Piani di Sicurezza dell'Acqua (PSA) e per far sì che le associazioni di categoria possano elaborare i manuali di autocontrollo per i diversi edifici prioritari.

A tal fine, le "Linee guida per la valutazione e la gestione del rischio per la sicurezza dell'acqua nei sistemi di distribuzione interni degli edifici prioritari e non prioritari e in talune navi ai sensi della Direttiva (UE) 2020/2184 (2)" saranno integrate da altri due documenti: le "Linee guida nazionali per l'implementazione dei Piani di Sicurezza dell'Acqua" in fase di preparazione da parte del Gruppo Nazionale di lavoro per la redazione delle Linee guida nazionali per l'implementazione dei PSA e le "Linee guida per la prevenzione ed il controllo della legionellosi", attualmente in fase di revisione.

Infine, si raccomanda ai laboratori ospedalieri l'uso di più metodi per la ricerca di *Legionella* e in particolare l'uso della Real Time PCR eseguita sulle secrezioni respiratorie, metodo che a breve sarà inserito tra quelli validati per la conferma diagnostica di caso di legionellosi, nonché a seguire la coltura, soprattutto quando l'esito del test molecolare è risultato positivo.

Citare come segue:

Rota MC, Caporali MG, Giannitelli S, Urciuoli R, Scaturro M, Ricci ML. I risultati del sistema di sorveglianza della legionellosi nel 2021. Boll Epidemiol Naz 2023;4(1):25-32.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

1. Correia AM, Ferreira JS, Borges V, Nunes A, Gomes B, Capucho R, et al. Probable Person-to-Person Transmission of Legionnaires' disease. *N Engl J Med.* 2016;374(5):497-8. doi: 10.1056/NEJMc1505356
2. Gruppo di lavoro *ad hoc* sulla sicurezza dell'acqua nei sistemi di distribuzione idrica interni degli edifici e di talune navi. Linee guida per la valutazione e la gestione del rischio per la sicurezza dell'acqua nei sistemi di distribuzione interni degli edifici prioritari e non prioritari e in talune navi ai sensi della Direttiva (UE) 2020/2184. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. (Rapporti ISTISAN 22/32). www.iss.it/documents/20126/6682486/22-32+web.pdf/4a06c43b-f2c7-0f9e-5f08-7d390a46092c?t=1678695895185; ultimo accesso 25/5/2023.
3. Ministero della Salute. Circolare 400.2/9/5708 del 29/12/93 e successive integrazioni
4. European Commission. Commission implementing decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN; ultimo accesso 25/5/2023.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet). Operating procedures for the surveillance of travel-associated Legionnaires' disease in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2017; www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ELDSNET_2017-revised_guidelines_2017-web.pdf; ultimo accesso 25/5/2023.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Accommodation site list for Legionnaires' disease. ecdc.europa.eu/en/legionnaires-disease/threats-and-outbreaks/accommodation-site; ultimo accesso 25/5/2023.
7. Ministero della Salute. Linee guida per la prevenzione ed il controllo della legionellosi. 7 maggio 2015. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2362_allegato.pdf; ultimo accesso 25/5/2023.
8. International Organization for Standardization. ISO 11731:2017 - Water quality-Enumeration of Legionella; Geneva: ISO; 2017. <https://www.iso.org/standard/61782.html>; ultimo accesso 25/5/2023.
9. Mentasti M, Kese D, Echahidi F, Uldum SA, Afshar B, David S, et al. Design and validation of a qPCR assay for accurate detection and initial serogrouping of Legionella pneumophila in clinical specimens by the ESCMID Study Group for Legionella Infections (ESGLI). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(7):1387-93. doi: 10.1007/s10096-015-2363-4
10. Mentasti M, Underwood A, Lück C, Kozak-Muiznieks NA, Harrison TG, Fry NK. Extension of the Legionella pneumophila sequence-based typing scheme to include strains carrying a variant of the N-acetylneuraminyl transferase gene. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(7):0435-41. doi: 10.1111/1469-0691.12459
11. Gaia V, Fry NK, Harrison TG, Peduzzi R. Sequence-based typing of Legionella pneumophila serogroup 1 offers the potential for true portability in legionellosis outbreak investigation. *J Clin Microbiol* 2003;41(7):2932-9. doi: 10.1128/JCM.41.7.2932-2939.2003
12. Helbig JH, Bernander S, Castellani Pastoris M, Etienne J, Gaia V, Lauwers S, et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of Legionella pneumophila serogroups and monoclonal subgroups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(10):710-6. doi: 10.1007/s10096-002-0820-3
13. Rota MC, Caporali MG, Bella A, Scaturro M, Giannitelli S, Ricci ML. I risultati del sistema di sorveglianza della legionellosi nel 2021. *Boll Epidemiol Naz* 2022;3(2):30-7. doi: 10.53225/BEN_045. ERRATUM: Rota MC, Caporali MG, Bella A, Scaturro M, Giannitelli S, Ricci ML. I risultati del sistema di sorveglianza della legionellosi nel 2021. *Boll Epidemiol Naz* 2022;3(2):30-7. doi: 10.53225/BEN_047
14. Italia. Decreto Legislativo 23 febbraio 2023, n. 18, Attuazione della direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2020, concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 55*, 6 marzo 2023.
15. Unione Europea. Direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2020 concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184&from=IT>; ultimo accesso 25/5/2023.

L'INTERVENTO

L'infertilità maschile: il ruolo delle campagne di prevenzione

Roberta Spoletini^a, Fabiola Fedele^a, Eugenia D'Andrea^b, Lucia Speziale^a, Roberto De Luca^a, Vincenzo Vigiliano^a, Simone Bolli^a, Anna Bertini^a, Monica Mazzola^a, Giulia Scaravelli^a

^a Registro Nazionale di Procreazione Medicalmente Assistita, Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

^b Scuola di Specializzazione in Urologia, Università degli Studi di Trieste

SUMMARY

Male infertility: the role of prevention campaigns

About 15 out of 100 couples in our country are affected by infertility, in 50% of cases there is a male factor. The preventive function of information campaigns aimed at young men is important, in order to promote healthy lifestyles and to safeguard and recover fertility, where possible, by eliminating risk factors. We want to highlight the objectives, the recurring themes, the target and the dissemination tools of the main information campaigns on male infertility at national level from 2005 to today. To be able to stimulate new initiatives aimed at promoting male reproductive health and thus reducing infertility.

Key words: male infertility, information, prevention

roberta.spoletini@iss.it

Introduzione

L'infertilità viene definita come l'assenza di concepimento in una coppia dopo almeno 12 mesi di rapporti sessuali regolari non protetti e in Italia riguarda circa il 15% delle coppie, mentre, a livello globale, circa il 10-12%. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha posto l'attenzione sulla tematica dell'infertilità, ribadendo che l'accesso alla cura dell'infertilità è un "diritto umano" e gestire l'infertilità è un diritto di individui e coppie che desiderano creare una famiglia (1).

Negli ultimi 40 anni, la qualità del liquido seminale è diminuita in modo allarmante, tanto che attualmente il 7% della popolazione maschile a livello globale ha una riduzione della propria fertilità e nel 50% dei casi di infertilità di coppia la causa è attribuibile al partner maschile (2, 3). La task force per l'infertilità dell'OMS ha standardizzato la metodologia dell'esame del liquido seminale in modo da rendere il test uniforme e pertinente (4).

Dai dati del Ministero della Salute risulta che un italiano su tre è affetto da patologie di natura andrologica: il 27% dei soggetti di sesso maschile in età pediatrica presenta problematiche riproduttive, soprattutto criptorchidismo, varicocele, ipogonadismo, anomalie congenite del tratto genito-urinario; in età adulta il 40% degli uomini risulta affetto da patologie andrologiche, in particolare infertilità, problematiche sessuali e malattie sessualmente trasmissibili (5).

I fattori di rischio che influiscono sull'infertilità, spesso correlata a comportamenti scorretti acquisiti in età giovanile, dovuti alla mancanza di consapevolezza della propria funzione

riproduttiva, sono relativi allo stile di vita e all'esposizione ambientale e lavorativa (tossicità, traumi, fonti di calore o radiazioni) (6 -7). Anche le patologie congenite o acquisite durante l'infanzia e l'adolescenza e non diagnosticate condizionano negativamente la fertilità maschile (8). Inoltre, è ormai evidente che l'aumento dell'età del padre alla ricerca del primo figlio, possa concorrere a compromettere la fertilità dell'uomo (9, 10). Dai dati Istat (11) risulta che l'età media del padre al primo figlio è di 35,5 anni, in linea con i dati del Registro Nazionale di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) dell'Istituto Superiore di Sanità che evidenziano come l'età media del padre al primo ciclo di trattamento sia di circa 40 anni e come nel tempo, dal 2010 al 2020, rimanga pressoché invariata (Figura 1) (12).

Se si osservano le principali cause di infertilità diagnosticate alle coppie che hanno eseguito trattamenti di PMA dal 2005 al 2020, emerge come circa il 40% siano imputabili a fattori di infertilità esclusivamente maschile o in combinazione con fattori sia maschili che femminili, con un trend costante dal 2005 al 2020 (Figura 2).

Questi dati suggeriscono l'importanza di intervenire con campagne appropriate di informazione rivolte a giovani uomini, per poter promuovere stili di vita salutari che permettano di salvaguardare la fertilità e di recuperarla, laddove possibile, eliminando i fattori di rischio.

Prima di avviare nuove campagne informative, si ritiene utile analizzare contenuti, target e strumenti di campagne realizzate negli



Figura 1 - Distribuzione temporale delle classi di età ed età media dei partner maschili delle coppie che eseguono trattamenti di procreazione medicalmente assistita (2010-2020).

Dati Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, Istituto Superiore di Sanità

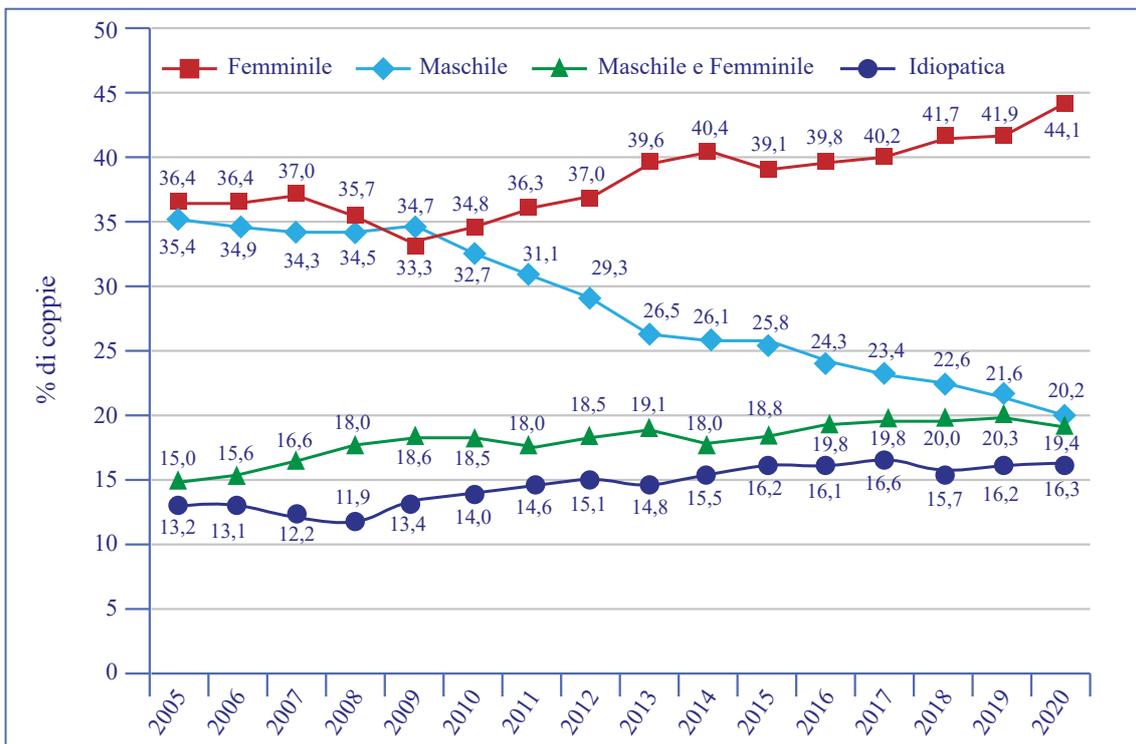


Figura 2 - Distribuzione temporale delle cause di infertilità tra i pazienti che hanno effettuato cicli di procreazione medicalmente assistita a fresco (2005-2020).

Dati Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, Istituto Superiore di Sanità

anni precedenti, in particolare dal 2005 a oggi. La scelta del 2005 non è casuale, ma legata alla visita di leva che ha rappresentato, fino alla sua

abolizione, un impatto sociale significativo in termini di attività di screening e cura della salute dell'apparato riproduttivo di giovani uomini.

Infertilità maschile: campagne di informazione e fattori di rischio

Sono state prese in considerazione iniziative e campagne di matrice istituzionale realizzate da società scientifiche e istituzioni centrali con diffusione a livello nazionale, escludendo

campagne locali e regionali. È stata svolta un'analisi tematica dei principali contenuti, al fine di individuare messaggi ricorrenti nella comunicazione alla popolazione, analizzando target, modalità e mezzi comunicativi adottati (Tabella).

Tabella - Campagne informative, e relativo periodo, sull'infertilità maschile a livello nazionale dal 2005 a oggi

Campagna	Organizzazione	Obiettivi	Target	Fattori di rischio	Strumenti
Settimana prevenzione andrologica Dal 2005 a oggi	SIA ^a	Problematiche dell'apparato genitale maschile, importanza visite uro-andrologiche di prevenzione	Tutta la popolazione maschile	Fumo, alcol, obesità, scorretta alimentazione, scarsa attività fisica, cattive abitudini igieniche, inquinamento ambientale, scarsa salute psicofisica/sexuale; attività sessuale regolare, screening e autodiagnosi preventivi	Sito internet, opuscoli informativi, visite andrologiche gratuite
Campagna di informazione e di prevenzione dei fenomeni della sterilità e dell'infertilità 2008-2009	Registro Nazionale PMA, Istituto Superiore di Sanità - Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali	Fertilità come bene da salvaguardare e conservare; cause di infertilità e sterilità; importanza della prevenzione e corretti stili di vita	Giovani coppie in età fertile; giovanissimi (adolescenti)	Fumo, alcol, droghe e anabolizzanti, inadeguato peso corporeo, scorretta alimentazione, scarsa attività fisica, età avanzata per il concepimento	Opuscoli informativi e locandine, diffusi a mezzo stampa e inviate ai centri di PMA e ai consultori. Spot televisivo e radiofonico
Semestre della prevenzione andrologica "La prevenzione andrologica si è fatta in 6!" 2012	SIA ^a	Visita gratuita andrologica	Tutta la popolazione maschile	Fumo, alcol, obesità, scorretta alimentazione, scarsa attività fisica, cattive abitudini igieniche, inquinamento ambientale, scarsa salute psicofisica/sexuale; attività sessuale regolare, screening e autodiagnosi preventivi	Sito internet, opuscoli informativi, visite andrologiche gratuite
Futuro Fertile 2015	Ministero della Salute - Sapienza Università di Roma	Promuovere la cultura della prevenzione della fertilità tra i più giovani	Giovani (adolescenti)	Fumo, droga, alcol, utilizzo di anabolizzanti, scorretta alimentazione, scarsa attività fisica, abitudini affettive e sessuali inappropriate	Sito web; sportello on line per porre domande agli esperti; materiale educativo-informativo; video informativi; spot radiofonici; opuscoli su fattori di rischio
Campagna di sensibilizzazione nazionale rivolta alla popolazione maschile verso una maggiore cura della salute sessuale e riproduttiva 2016	Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali - Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Fisiopatologia Medica - SIAMS ^b	Corretti stili di vita; sfera sessuale maschile; malattie andrologiche; promozione della salute; visite di prevenzione	Giovane popolazione maschile	Fumo, alcol, droga, anabolizzanti, scorretta alimentazione, diabete, ipertensione, malattie sessualmente trasmissibili, età avanzata e disfunzioni sessuali; attività di screening e autodiagnosi preventiva	Opuscoli informativi; sito web a oggi attivo www.amicoandrologo.it
Fertility Day 2016	Ministero della Salute	Promozione della salute riproduttiva maschile; diagnosi precoce di eventuali patologie andrologiche	Giovani (adolescenti)	Fumo, alcol, malattie sessualmente trasmissibili, anabolizzanti, età avanzata dei partner; screening e visite andrologiche/autodiagnosi	Iniziativa a livello nazionale, tavole rotonde per approfondire i temi della fertilità
Giornata Nazionale dell'Andrologia 2021	SIAMS ^b - FISM ^c , Ministero della Salute	Mitigare le differenze socioculturali, riflettere sui corretti stili di vita, riconoscere i primi sintomi di alcune patologie andrologiche	Tutta la popolazione maschile	Fumo, alcol, diabete, ipertensione, scarsa attività fisica, inadeguato peso corporeo; visite andrologiche di screening e autodiagnosi fin dall'adolescenza	Sito web Amico Andrologo; video

(a) SIA: Società Italiana di Andrologia; (b) SIAMS: Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità; (c) FISM: Federazione Italiana delle Società Mediche-Scientifiche

Tale ricognizione ha evidenziato come alcuni contenuti siano presenti in maniera ricorrente e trasversale, in primis i fattori di rischio legati allo stile di vita (fumo, abuso di alcol, alimentazione scorretta, inadeguata attività fisica, assunzione di anabolizzanti, utilizzo di droghe) che a lungo andare possono compromettere la salute riproduttiva maschile.

Accanto agli stili di vita, la letteratura scientifica individua altri fattori di rischio, come stress, età paterna avanzata, malattie sessualmente trasmissibili, diabete e ipertensione che, soprattutto se combinati insieme a scorretti stili di vita, possono rappresentare un significativo rischio per la fertilità maschile.

L'obiettivo comune delle varie iniziative è stato quello di incoraggiare nella popolazione maschile, specialmente giovane e quindi in una fascia di età più vulnerabile perché caratterizzata dalla transizione verso la maturità dal punto di vista riproduttivo e sessuale, l'assunzione di stili di vita più salutari e attività di screening precoce e costante, attraverso la realizzazione di visite specialistiche e per mezzo dell'implementazione delle capacità di osservazione e autodiagnosi, come l'autopalpazione. In questa direzione spesso le iniziative prese in considerazione hanno sottolineato l'importanza della prevenzione, offrendo occasioni di confronto con esperti del settore e visite andrologiche gratuite.

I materiali informativi prevalentemente utilizzati sono stati video, opuscoli, spot televisivi/radiofonici e pagine web. Gli strumenti di diffusione maggiormente adoperati sono stati invece tv, internet, radio, incontri in presenza, comunicati stampa (**Tabella**).

Future campagne di promozione/diffusione legate al tema della salute riproduttiva maschile, accanto ai due focus messi in evidenza nelle passate campagne - adozione di corretti stili di vita e screening di prevenzione - dovranno necessariamente tenere conto di ulteriori fattori di rischio che sono emersi dalla letteratura più recente. Gli studi evidenziano infatti come lo stress termico prodotto dalla vicinanza a dispositivi elettronici appoggiati al ventre, oltre che da ore prolungate di comportamenti sedentari e utilizzo di indumenti non traspiranti, possono compromettere la funzione spermatogonica (13).

Anche l'esposizione alle radiazioni delle onde elettromagnetiche a radiofrequenza emesse dall'uso del telefono cellulare potrebbe esercitare effetti dannosi sul testicolo, agendo sulla riduzione della motilità e della vitalità degli spermatozoi (14).

Un ulteriore elemento su cui le evidenze scientifiche pongono l'attenzione è rappresentato dall'inquinamento atmosferico, che agisce attraverso diversi meccanismi in grado di influenzare numerose funzioni fisiologiche, portando quindi a un calo di quelle che sono le capacità riproduttive nelle popolazioni esposte (15, 16).

L'impatto della qualità dell'aria sulla salute generale e specificatamente sulla funzione riproduttiva, rende necessaria una maggiore consapevolezza dei problemi correlati alla protezione ambientale non solo da parte della popolazione, ma anche delle autorità.

Conclusioni

La maggior parte degli effetti negativi causati dai fattori di rischio sono reversibili e possono essere superati modificando il comportamento e migliorando lo stile di vita, riducendo così l'impatto dannoso sul potenziale riproduttivo. Molto spesso uno stile di vita "scorretto" porta all'esposizione simultanea a più fattori di rischio. Diventa quindi fondamentale riconoscere tali fattori di rischio, non solo per le coppie che sono in cerca del concepimento ma anche in un'ottica di prevenzione primaria rivolta alla popolazione più giovane.

Per aumentare l'efficacia e la diffusione di iniziative di informazione e di sensibilizzazione su questo tema, è inoltre auspicabile definire quelle che sono le strategie comunicative adeguate alla popolazione target, i giovani; è necessario quindi l'ausilio di strumenti di comunicazione che vengono utilizzati maggiormente da tale popolazione, come social media, app, programmi televisivi non generalisti e coinvolgimento di testimonial (influencer) che hanno un grande seguito.

Molta attenzione è rivolta alla salute riproduttiva delle donne, ma resta una priorità anche nel nostro Paese monitorare le cause che concorrono all'infertilità maschile e valutare come lo stato di salute generale e il trattamento di altri disturbi possano favorire la salute riproduttiva maschile (17).

Citare come segue:

Spoletini R, Fedele F, D'Andrea E, Speziale L, De Luca R, Vigiliano V, Bolli S, Bertini A, Mazzola M, Scaravelli G. L'infertilità maschile: il ruolo delle campagne di prevenzione. *Boll Epidemiol Naz* 2023;4(1):33-37.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization. Infertility is a disease of the male or female reproduction system. <https://www.who.int/multi-media/details/infertility-is-a-disease-of-the-male-or-female-reproduction-system>; ultimo accesso 30/5/2023.
2. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23, 626-59; doi: 10.1093/humupd/dmx022
3. Ravitsky V, Kimmins S. The forgotten men: rising rates of male infertility urgently require new approaches for its prevention, diagnosis and treatment, *Biology of Reproduction* 2019;101(5), 872-4; doi: 10.1093/biolre/iox161
4. *Manuale di laboratorio dell'OMS per l'esame e il trattamento del liquido seminale*. Roma: Carocci Editore; 2022.
5. Ministero della Salute. *Prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche dall'età pediatrica al giovane adulto. Quaderni del Ministero della Salute n. 28, maggio 2017*.
6. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol* 2018;16(1):10-20. doi: 10.1016/j.aju.2017.12.004
7. Leisegang K, Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility? *Andrologia* 2021;53(1): e13595. doi: 10.1111/and.13595
8. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(2):271-85. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.006
9. Belloc S, Hazout A, Zini A, Merviel P, Cabry R, Chahine H, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas* 2014;78(1):22-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.011
10. Kaltsas A, Moustakli E, Zikopoulos A, Georgiou I, Dimitriadis F, Symeonidis EN, et al. Impact of advanced paternal age on fertility and risks of genetic disorders in offspring. *Genes* 2023; 14(2):486. doi: 10.3390/genes14020486
11. Istat. Rapporto annuale 2020. La situazione del Paese. 2020. <https://www.istat.it/it/archivio/244848>; ultimo accesso 31/5/2023.
12. Scaravelli G, De Luca R, Vigilano V, Bolli S, Spoletini R, Mazzola M, Bertini A, Speziale L. 16° Report sull'Attività del Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita. Dati 2020. <https://www.iss.it/rpma-in-rilievo>; ultimo accesso 31/5/2023.
13. Adams JA, Galloway TS, Mondal D, Esteves SC, Mathews F. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2014;70:106-12; doi: 10.1016/j.envint.2014.04.015
14. Ding SS, Sun P, Tian H, Huo YW, Wang LR, Han Y, et al. Association between daily exposure to electromagnetic radiation from 4G smartphone and 2.45-GHz wi-fi and oxidative damage to semen of males attending a genetics clinic: a primary study. *Int J Clin Exp Me* 2018;11(3):2821-30.
15. Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. *Environ. Health: Glob Access Sci Source* 2017;16(1):82. doi: 10.1186/s12940-017-0291-8
16. Jurewicz J, Dziewirska E, Radwan M, Hanke W. Air pollution from natural and anthropic sources and male fertility. *RB&E* 2018;16(1):109. doi: 10.1186/s12958-018-0430-2
17. Duffy JMN, Adamson GD, Benson E, Bhattacharya S, Bhattacharya S, Bofill M, et al. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. 2021;115(1):180-90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.014



PAESI BASSI E FRANCIA

Interventi per ridurre i comportamenti associati al rischio di reinfezioni da epatite C tra maschi che fanno sesso con maschi: studio ICECREAM

In Paesi dell'Europa occidentale, come Paesi Bassi e Francia, i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) sono una popolazione ad alto rischio di reinfezione da HCV (Hepatitis C Virus). Lo studio ICECREAM, coordinato da ricercatori olandesi e francesi, è uno studio internazionale multicentrico di fase 2, randomizzato a 3 bracci, che valuterà l'efficacia di due interventi per la riduzione del rischio di HCV (un intervento comportamentale online e un intervento di test HCV a domicilio), sia da soli che in combinazione, in un campione di MSM. ICECREAM è una sperimentazione volta a ridurre l'incidenza della reinfezione da HCV in questa popolazione, e l'incidenza dell'HCV nella popolazione generale.

Lo studio è stato avviato a novembre 2019 e la sua conclusione è prevista a giugno 2025.

La procedura di reclutamento è stata interrotta a marzo 2020 a causa della pandemia di COVID19; ripresa a settembre 2021, si concluderà a metà 2023. Il numero minimo di soggetti da arruolare è di 78 per ogni braccio (per un totale di 234 MSM), ≥ 18 anni di età, guariti da una precedente infezione da HCV, in cura presso un centro per l'HIV (se partecipanti con HIV) o presso un centro per la salute sessuale/centro gratuito per informazioni, diagnosi e test (partecipanti non HIV). L'arruolamento si svolge in quattordici centri distribuiti tra Paesi Bassi e Francia.

Lo studio è organizzato in due periodi: un periodo di run-in della durata di sei mesi (durante il quale tutti i soggetti vengono seguiti nell'ambito delle loro cure di routine), e un successivo periodo di intervento di 18 mesi.

Dopo il periodo di run-in, i partecipanti sono assegnati in modo casuale (randomizzazione, 1:1:1) a uno dei seguenti tre bracci:

- I. intervento online personalizzato e interattivo per la riduzione dei comportamenti a rischio (domande interattive, moduli testuali personalizzati, video informativi, informazioni sui comportamenti a rischio);
- II. test per HCV-RNA, validato, autosomministrato a domicilio usando macchie di sangue secco, da utilizzare a discrezione del partecipante;
- III. una combinazione degli interventi I e II.

I partecipanti continueranno l'intervento per 18 mesi (periodo di intervento), oltre alla cura standard. Durante l'intero corso dello studio viene periodicamente somministrato un questionario online (al tempo 0, 6, 12, 18 e 24) per misurare l'adozione di comportamenti a rischio nei 6 mesi precedenti.

L'outcome primario è la rilevazione del rischio di infezione da HCV durante il periodo di run-in rispetto al periodo di intervento, informazione ottenuta attraverso i questionari somministrati ogni 6 mesi. Gli outcome secondari includono: il tasso di incidenza delle reinfezioni da HCV, cambiamenti nei comportamenti a rischio per HCV durante il run-in rispetto al periodo di intervento, cambiamenti nel benessere sessuale.

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10015546/>

BELGIO

Effetti dell'esposizione al microbiota della polvere negli ambienti chiusi su funzione cognitiva e comportamento dei bambini nella prima infanzia

Durante l'infanzia, i fattori ambientali possono indurre cambiamenti adattativi con effetti permanenti sulla salute in età avanzata. Considerando che i bambini trascorrono la maggior parte del tempo in ambienti chiusi e in particolare all'interno del proprio ambiente domestico, è importante indagare l'esposizione precoce ai componenti presenti nella casa del bambino, compreso il microbiota interno rappresentato dalla polvere di casa.

Lo studio ENVIRonmental influence ON early AGEing (ENVIRONAGE), avviato in Belgio nel 2010, con reclutamento (in corso) di coppie madre-neonato al momento della nascita, ha lo scopo di valutare l'associazione tra esposizione al microbiota in ambienti al chiuso residenziali, valutata qualitativamente e quantitativamente, e funzioni cognitive e comportamento in bambini afferenti alla coorte di nascita.

Nell'ambito della visita di follow up quando il bambino ENVIRONAGE ha 4-6 anni di età, viene chiesto ai genitori di compilare dei questionari per fornire informazioni sociodemografiche e sullo stile di vita, e lo Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) per valutare il comportamento del bambino. Inoltre, durante questa visita il bambino esegue test cognitivi utilizzando la Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB).

Nel 2017 e 2018, a un campione di 233 famiglie ENVIRONAGE, è stato chiesto di poter prelevare dei campioni di polvere dalla loro abitazione. Hanno acconsentito 189 (81%) famiglie su 233 idonee. Sono risultati elegibili per lo studio i campioni di 176 abitazioni. Delle relative 176 famiglie, 171 genitori hanno compilato lo SDQ e 172 bambini di età compresa tra i 4 e i 6 anni hanno completato il CANTAB.

La diversità microbica della polvere presente negli ambienti esaminati è stata determinata utilizzando il sequenziamento degli ampliconi 16S e ITS (approccio che permette di analizzare la variazione genetica in specifiche regioni genomiche), mentre la carica fungina e batterica sono state calcolate utilizzando la PCR quantitativa.

Il comportamento del bambino è stato valutato utilizzando quattro scale (SDQ): relazione con i pari, emotività, condotta e iperattività.

La funzione cognitiva è stata valutata utilizzando quattro task del CANTAB: i primi due sono stati progettati per valutare l'attenzione e la velocità psicomotoria e gli ultimi due per valutare il riconoscimento visivo/memoria di lavoro del bambino.

I primi risultati di questo studio suggeriscono che, in generale, l'esposizione precoce a un'ampia diversità fungina in ambienti chiusi sia associata a migliori esiti comportamentali e cognitivi, come una riduzione delle probabilità che il bambino sia iperattivo, maggiore capacità di attenzione e ridotti tempi di risposta ai test cognitivi; al contrario, l'esposizione a cariche microbiche elevate potrebbe portare a risultati peggiori dal punto di vista comportamentale e cognitivo.

Fonte: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-022-01406-9>

IRLANDA

Virus adeno-associato 2 e adenovirus umano F41 nelle acque reflue durante un focolaio di epatite acuta grave nei bambini

Nel periodo aprile-luglio 2022, sono stati segnalati all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 1.010 casi probabili di epatite acuta grave a eziologia sconosciuta (Severe Acute Hepatitis of Unknown Etiology, SAHUE) tra bambini piccoli, in 35 Paesi. Il 48% dei casi proveniva dalla Regione Europea dell'OMS. Per il 5% dei pazienti è stato necessario il trapianto di fegato, e 22 sono morti. Le indagini epidemiologiche condotte per risalire alla causa dell'infezione hanno mostrato una possibile correlazione con l'adenovirus umano F tipo 41 (HAdV-F41) e con il virus adeno-associato di tipo 2 (AAV2).

In Irlanda (28 casi segnalati, con meno di 13 anni di età), per esplorare l'associazione tra questi virus e la SAHUE nei bambini, sono stati quantificati, in campioni raccolti da un impianto di trattamento delle acque reflue che serve il 40% della popolazione irlandese, l'HAdV-F41 e l'AAV2. È stata osservata un'elevata correlazione tra la circolazione di HAdV-F41 e AAV2 nella comunità e i casi clinici di SAHUE. L'analisi ambientale ha mostrato un aumento della prevalenza di HAdV-F41 e AAV2 nella comunità durante l'epidemia di SAHUE.

Fonte: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/4/22-1878_article?ACSTrackingID=USCDC_331-DM102042&ACSTrackingLabel=Emerging%20Infectious%20Diseases%20Journal%20-%20Volume%2029%2C%20Issue%204%20-%20April%202023%20Issue%20Now%20Online&deliveryName=USCDC_331-DM102042



Il portale EpiCentro è uno strumento di lavoro che l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) mette a disposizione degli operatori di sanità pubblica con l'obiettivo di migliorare l'accesso all'informazione epidemiologica. Alla sua realizzazione partecipano Dipartimenti e Centri dell'ISS, in stretto collegamento con le Regioni, le aziende sanitarie, gli istituti di ricerca, le associazioni di epidemiologia, gli operatori di sanità pubblica.

EpiCentro è certificato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come membro del Vaccine Safety Net.

<https://www.epicentro.iss.it>

The image displays a collage of screenshots from the EpiCentro website, illustrating its layout and content. The main screenshot shows the homepage with a navigation bar, a search bar, and a 'News' section featuring a prominent article on SARS-CoV-2. Below this, there are sections for 'Consulta i dati' (Data consultation) and 'Indagine nelle RSA' (Nursing Home Survey). A sidebar on the right lists 'Sorveglianze di popolazione' (Population surveillance) for various age groups. Another screenshot shows a 'Coronavirus' section with a 'COVID-19: focus' area containing various topics like 'Gravidanza, parto e allattamento' and 'Prevenzione e controllo delle infezioni'. A third screenshot shows a 'Sindrome emolitico-uremica' (HUS) article with a photo of a cow and a person. The bottom left corner shows a sidebar with navigation links and social media icons. The bottom right corner shows a 'Bollettini e rapporti periodici' (Periodic bulletins and reports) section.

Istituto Superiore di Sanità
viale Regina Elena, 299
00161 Roma
Tel. 06 49904206
ben@iss.it



ben
bollettino
epidemiologico
nazionale