

ben

bollettino
epidemiologico
nazionale

Rivista peer reviewed dell'Istituto Superiore di Sanità

Volume 5 (3) 2024



Indice

- 1** Da Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità a Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale: la ricerca valutata negli anni 2021-2023
- 10** Valutazione della qualità delle notifiche di decesso associate a COVID-19 riportate al sistema di sorveglianza integrata COVID-19 ISS: confronto con la rilevazione sulle cause di morte dell'Istat e analisi disgiunte. Italia, 2021
- 19** Tassi di caduta e fattori di rischio nella struttura ospedaliera per acuti di Trento: studio retrospettivo 2019-2021
- 29** I risultati del sistema di sorveglianza nazionale della legionellosi coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, anno 2023
- 39** **L'intervento**
Dall'Organizzazione Mondiale della Sanità una nuova visione e una nuova governance per la ricerca clinica interventistica



Legale rappresentante e Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità: Rocco Bellantone

Responsabile istituzionale area editoriale: Antonio Mistretta

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

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: febbraio 2025

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.

Da Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità a Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale: la ricerca valutata negli anni 2021-2023

Sabina Gainotti^{a*}, Cristina Morciano^{b*}, Giovanna Florida^a, Luciana Riva^a, Flavia Mayer^b, Susanna Tamiozzo^a, Carlo D'Aprile^a, Elisabetta Amori^a, Carlo Petrini^a

^a Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

^b Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

From Research Ethics Committee of the Istituto Superiore di Sanità to National Ethics Committee for clinical trials of public research bodies (EPR) and other national public institutions (CEN): evaluation of research activity during the years 2021-2023

Introduction

The Ethics Committee of the Istituto Superiore di Sanità (CE ISS) was established in 1999 by decree of the Ministry of Health. Since then, the CE ISS has been evaluating different types of studies carried out with the coordination or the participation of the ISS. On 2022, the National ethics committee for clinical trials of public research bodies and other national public institutions was established at the ISS (CEN EPR), replacing the role of the CE ISS and broadening its scope to the evaluation of studies coming from different public research bodies.

Materials and methods

The present work describes census data of research studies evaluated by the CE ISS and CEN EPR in the years from 2021 to 2023 and describes characteristics of the studies evaluated according to a set of prespecified information abstracted from the study protocols and summary templates.

Results

In the study period, a total of 220 evaluation requests were examined, 142 of which were evaluation of new studies (64.4%). Most of the studies were coordinated by the ISS, had a national coverage and were financed through public fundings. Studies were mainly observational (66.2%), while a minor proportion was represented by *in vitro* studies, (12.7%) interventional (8.5%), registries creation (4.9%), qualitative (4.2%) and mixed methods studies (3.5%). The type of studies evaluated by CE ISS and CEN EPR were in proportion comparable. However, in the CEN EPR there was an increased percentage of *in vitro* (from 8.3% to 14.9%) and interventional studies (from 6.3% to 9.6%). The most explored health/disease category of research was "infectious diseases" (25.4%) followed by "non-specific health categories". Amongst the scopes of research activity, aetiology was the most common (44.4%). "Non-specific health categories" was the most funded area of research followed by "infectious diseases".

Conclusions

The CE ISS and the CEN EPR kept their volume of activity relatively stable over the years examined with a slight increase during the CEN EPR in requests for evaluation of *in vitro* and interventional studies, particularly with medical devices, also coming from research bodies other than ISS and with fundings from private agencies and foundations. The members and secretariat of the CEN EPR must deal with these new requests with the specificities that the research protocols entail, from a methodological and regulatory point of view.

Key words: research ethics committee; research ethics; health research system

cristina.morciano@iss.it

Introduzione

I comitati etici (CE) per la ricerca si occupano della revisione etica e scientifica di protocolli di studi condotti con il coinvolgimento di esseri umani, applicando principi di etica condivisi (1).

Secondo il Regolamento UE 2014/536 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, un comitato etico è "un organismo indipendente istituito in uno Stato membro (...) incaricato di fornire pareri ai fini del presente

regolamento che tenga conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni" (2).

In Italia, la rete di CE oggi attiva è il risultato di un processo storico iniziato più di 30 anni fa. Il CE dell'Istituto Superiore di Sanità (CE ISS) è stato istituito il 24 febbraio 1999 a seguito del Decreto ministeriale 18 marzo 1998: "Linee guida per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici" (3), ed è stato in vigore fino al 21 marzo 2022.

(*) Stesso contributo.

A partire dalla sua istituzione, il CE ISS ha avuto competenza in merito alla sperimentazione clinica di medicinali ma anche a molte altre attività, svolte sia in via esclusiva dall'ISS sia da altri enti in collaborazione con l'ISS, tra cui: progetti epidemiologici, valutativi e medico sociali che richiedono la raccolta di dati personali o campioni biologici, sistemi di sorveglianza, creazione di registri, survey, interventi di sanità pubblica, progetti con implicazioni di etica ambientale.

L'attuale assetto dei CE in Italia si è delineato con la Legge 11 gennaio 2018, n. 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica dei medicinali e disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la direzione sanitaria del Ministero della Salute" (4), che ha stabilito il limite di 40 CE cosiddetti territoriali (CET) e l'istituzione di tre CE a valenza nazionale (CEN). Mediante Decreto del Ministro della Salute del 1° febbraio 2022 sono stati istituiti i tre CEN (5):

- Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, presso l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);
- Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate (Advanced Medicinal Therapeutical Products, ATMP), presso l'AIFA;
- Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale (CEN), presso l'ISS (CEN EPR).

Il CEN EPR si è insediato il 23 marzo 2022, venendo di fatto a sostituire il ruolo del CE ISS e allargando l'ambito di competenza dell'ex CE ISS alle ricerche provenienti da altri enti a carattere nazionale e in particolare da EPR.

Il CEN EPR, come gli altri CEN e come i CET, è competente in via esclusiva per la valutazione dei seguenti tre tipi di studi condotti da EPR e da altri enti pubblici a carattere nazionale:

- sperimentazioni cliniche ai sensi del Regolamento UE 2014/536 (2);
- indagini cliniche sui dispositivi medici ai sensi del Regolamento UE 2017/745 (6);
- studi osservazionali farmacologici ai sensi del Decreto del Ministero della Salute 30 novembre 2021 (7).

Inoltre, il CEN EPR valuta protocolli di altri studi (ad esempio, clinici, osservazionali, diagnostici, di sanità pubblica, con l'utilizzo di materiale biologico umano, con implicazioni di etica ambientale), in particolare a carattere nazionale, effettuati da EPR e da altri enti pubblici a carattere nazionale e da enti privati.

Per le sperimentazioni cliniche con medicinali l'emissione dei pareri avviene, come per tutti i CE, tramite la piattaforma Clinical Trials Information System, CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/>).

Per gli studi osservazionali farmacologici retrospettivi notificati che non richiedono il Consenso Informato, il CEN EPR esprime, in genere, una presa d'atto. Per alcune tipologie di richieste il CEN EPR rilascia una dichiarazione di assenza di criticità.

Per tutti gli altri progetti, in seguito alla discussione in seduta plenaria, il CEN EPR esprime i seguenti tipi di pareri:

- approvazione (con eventuali raccomandazioni e/o suggerimenti);
- approvazione condizionata alla richiesta di modifiche e/o integrazioni;
- sospensione con indicazione di modifiche e/o integrazioni;
- non approvazione.

Il presente lavoro ha lo scopo di censire le attività di valutazione compiute dal CE ISS e dal CEN EPR rispettivamente dal 1° gennaio 2021 al 21 marzo 2022 e dal 23 marzo 2021 al 31 dicembre 2023 e di descrivere le caratteristiche degli studi censiti verificando anche se, e in che modo, il passaggio dal CE ISS al CEN EPR abbia determinato un cambiamento nelle tipologie di ricerche esaminate.

Materiali e metodi

Le ricerche valutate dal CE ISS e dal CEN EPR sono descritte a partire da un insieme di informazioni predefinite estratte dai protocolli di studio e dalle schede riassuntive degli studi. Le informazioni sono categorizzate come segue:

- anno di presentazione della richiesta di valutazione;
- tipologia di richiesta: prima valutazione, valutazione in seguito a richiesta di modifiche, emendamento, altro/notifiche, richieste varie;
- ruolo svolto dall'ISS: nessuno, coordinatore, co-coordinatore, collaboratore;
- copertura geografica: internazionale, nazionale, locale/regionale;
- tipologia di studio proposto (descritto di seguito);
- ente finanziatore: nessun fondo, bandi ISS, Ministero della Salute/Ministero dell'Istruzione e del Merito (MIUR), Unione Europea (UE), UE (Commissione Europea), UE (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, PNRR), associazionismo, industria, fondazioni, istituti di ricerca/università, AIFA, governo;

- importo del finanziamento. Ammontare totale nelle seguenti classi di finanziamento: ≤35.000, 40.000-140.000, 150.000-490.000, 500.000 e oltre, dato non disponibile.

Per quanto riguarda le tipologie di studio, sono state prese in considerazione solo quelle relative alle richieste di valutazione per i nuovi studi (prime valutazioni) secondo le seguenti categorie:

- studi *in vitro* o *ex vivo*, cioè ricerca di base sperimentale con raccolta/riuso di campioni biologici;
- studi interventistici e osservazionali, categorizzati secondo i due ampi indirizzi dell'epidemiologia distinti in base al fatto che l'intervento/esposizione sia assegnato in maniera attiva o meno dal ricercatore alla popolazione in studio (8);
- creazione di registri di patologia;
- studi qualitativi (ad esempio, focus group), secondo la definizione di Pope e Mays (9);
- studi *mixed method* (studi quali-quantitativi), comprendenti quegli studi che sono al contempo osservazionali e qualitativi;
- altro disegno.

Gli studi osservazionali sono stati ulteriormente divisi nelle seguenti categorie:

- studi osservazionali su farmaci ai sensi del DM 30 novembre 2021 (7), della Determina AIFA 20 marzo 2008 (10) e della Determina AIFA 8 agosto 2024 (11);
- studi osservazionali con dispositivo medico - indagini cliniche Post Market Clinical Follow Up (PMCF) ai sensi del Regolamento UE 2017/745 (MDR) art. 74 (6, 12);
- studi analitici con raccolti dati demografici e clinici;
- studi analitici con raccolta di dati demografici, clinici e campioni biologici;
- studi di prevalenza di patologie;
- indagini su conoscenze, attitudini, pratiche (survey);
- sorveglianze;
- altre tipologie di studi osservazionali.

Gli studi interventistici sono stati suddivisi nelle seguenti categorie:

- sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano (ai sensi del Regolamento UE 2014/536) (2);
- indagini cliniche su dispositivi medici (ai sensi del Regolamento UE 2017/745) (6);
- altre tipologie di studi interventistici (ad esempio, non farmacologici, ambientali) con raccolta dati demografici e clinici;
- altre tipologie di studi interventistici (ad esempio, non farmacologici, ambientali) con raccolta dati demografici, clinici e campioni biologici;
- altre tipologie di studi interventistici (ad esempio, non farmacologici, interventi di formazione).

Per quanto riguarda le categorie di salute/malattia e i principali ambiti delle attività di ricerca, è stato utilizzato l'Health Research Classification System (13). Tale classificazione, elaborata dall'UK Clinical Research Collaboration per monitorare gli investimenti di ricerca di alcuni dei principali enti finanziatori nel Regno Unito (14), comprende due principali classificazioni della ricerca: la prima è centrata sulle categorie di salute/malattia (health category) e la seconda sull'attività di ricerca (research activity).

Le categorie di salute/malattia sono suddivise in: sangue, cancro e neoplasie, cardiovascolare, patologie congenite, orecchio, occhio, infezioni, sistema infiammatorio e immunitario, traumi ed incidenti, salute mentale, patologie metaboliche ed endocrine, muscoloscheletrico, neurologia, cavo orale e gastroenterico, renale e urogenitale, salute riproduttiva e percorso nascita, respiratorio. Le attività di ricerca sono invece suddivise in:

- 1) ricerca di base;
- 2) ricerca eziologica;
- 3) prevenzione di malattie e condizioni, promozione salute/benessere;
- 4) identificazione, screening, diagnosi;
- 5) sviluppo di interventi e trattamenti terapeutici;
- 6) valutazione di interventi e trattamenti terapeutici;
- 7) gestione di patologie e condizioni ricerca servizi sociosanitari.

SG e CM hanno effettuato l'estrazione dei dati a partire dai protocolli e dalle schede riassuntive degli studi e dai pareri espressi da CE ISS e CEN EPR e li hanno inseriti in un foglio di lavoro Excel. È stata compiuta un'analisi descrittiva in numeri assoluti e percentuali; i dati sono stati inoltre stratificati per anno di presentazione della richiesta di valutazione (2021, 2022, 2023), per tipo di Comitato (CE ISS e CEN EPR) e per ruolo svolto dall'ISS nelle ricerche valutate.

Risultati

Tipologie di richiesta e pareri emessi

Nel periodo in studio sono state esaminate complessivamente 220 richieste di valutazione, distribuite per: valutazione di nuovi studi (n. 142), valutazione di modifiche a seguito di approvazione condizionata o sospensione (n. 37), emendamenti a studi già approvati (n. 35), altre tipologie di richieste (n. 6). Le tipologie di richieste risultano relativamente stabili negli anni con un lieve aumento delle valutazioni di nuovi studi e una leggera diminuzione nelle richieste di emendamento nel 2023 (Tabella 1).

Tabella 1 - Volume totale di attività del Comitato etico dell'Istituto Superiore di Sanità (CE ISS) e del Comitato etico nazionale enti pubblici di ricerca (CEN EPR). Gennaio 2021-dicembre 2023

Volume attività CE ISS e CEN EPR	2021		2022		2023		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Tipologia di richiesta								
Prima valutazione	45	57,0	38	64,4	59	72,0	142	64,5
Valutazione di modifiche	13	16,5	10	16,9	14	17,1	37	16,8
Emendamento	18	22,8	9	15,3	8	9,8	35	15,9
Altro	3	3,8	2	3,4	1	1,2	6	2,7
Valutazione								
Approvazione	43	54,4	40	67,8	44	53,7	127	57,7
Approvazione condizionata	15	19,0	10	16,9	19	23,2	44	20,0
Sospensione	11	13,9	8	13,6	9	11,0	28	12,7
Non approvazione	6	7,6	0	0,0	5	6,1	11	5,0
Presa d'atto	1	1,3	1	1,7	0	0,0	2	0,9
Altro	3	3,8	0	0,0	5	6,1	8	3,6
Totale	79	100,0	59	100,0	82	100,0	220	100,0

I pareri espressi da CE ISS e da CEN EPR nei tre anni in esame sono stati: approvazione (n. 127), approvazione condizionata a modifiche o integrazioni (n. 44), sospensione (n. 28), presa d'atto (n. 2), non approvazione (n. 11) e altro (n. 8). Il parere "presa d'atto" riguarda unicamente gli studi osservazionali farmacologici retrospettivi per i quali il Comitato riceve una notifica dallo sperimentatore. Anche per quanto riguarda le tipologie di valutazioni espresse dai componenti del CE ISS e del CEN EPR si nota una discreta stabilità negli anni (Tabella 1).

Nelle analisi che seguono sono considerate unicamente le richieste di valutazione dei nuovi studi (n. 142), e non sono dunque considerati gli emendamenti e le altre tipologie di richieste.

Ricerche valutate per copertura geografica e finanziamento

La maggior parte delle ricerche valutate negli anni dal 2021 al 2023 ha avuto una copertura geografica nazionale (n. 88; 62%), regionale o locale (n. 32; 4%), e solo in piccola parte internazionale (n. 8; 5,6%).

La maggior parte delle ricerche valutate sono state condotte senza fondi dedicati (n. 36; 25,4%) mentre la fonte di finanziamento extramurale più frequente è stata quella del Ministero della Salute (n. 33; 23,2%), seguita da fondi dedicati ISS (n. 16; 11,3%) e da fondi dell'UE PNRR (n. 13; 9,2%) relativi, tuttavia, solo all'ultimo anno di analisi. In misura minore sono presenti fondi provenienti da associazionismo (n. 11; 7,7%), industria (n. 9; 6,3%), UE (n. 8; 7,5%), fondazioni (n. 6; 4,2%), istituti di ricerca/università (n. 5; 3,5%), AIFA (n. 3; 2,1%), altri ministeri (n. 2; 1,4%) (Materiale Aggiuntivo - Tabella 1).

Per gli 88 studi per i quali è stato possibile rilevarne l'entità, il finanziamento complessivo è stato pari a un totale di 43.568.681 euro nell'intero periodo. Le organizzazioni che hanno finanziato il più elevato numero di studi con importi superiori a 490.000 euro sono state l'UE con fondi PNRR e non PNRR (rispettivamente 5 e 4 studi) e il Ministero della Salute/MIUR (Materiale Aggiuntivo - Tabella 1).

La ricerca: tipologie di studi, di ricerca e di aree di salute

Gli studi proposti alla valutazione di entrambi i Comitati sono stati in larga maggioranza di tipo osservazionale (66,2%; n. 94), seguiti da studi *in vitro* (12,7%; n. 18) e interventistici (8,5%; n. 12). La creazione di registri di patologia, la conduzione di studi qualitativi e *mixed method* sono rappresentati con percentuali, rispettivamente, del 4,9%, 4,2% e 3,5% (Tabella 2).

Fra gli studi osservazionali, le percentuali più elevate hanno riguardato gli studi osservazionali con raccolta di dati demografici, clinici e raccolta e uso/riuso di campioni biologici (36,2%) e gli osservazionali analitici con la sola raccolta di dati demografici e clinici (20,2%). Quattro richieste di valutazione hanno riguardato studi osservazionali su farmaco ai sensi della Determina AIFA del 20/3/2008 e tre studi di follow up clinico post market (PMCF) ai sensi del Regolamento UE 2017/745.

Per quanto riguarda l'esiguo numero di studi interventistici, nel periodo in esame il CE ISS e il CEN EPR non hanno ricevuto richieste di valutazione per sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano. Le richieste hanno riguardato interventi non farmacologici, ad esempio di valutazione di interventi di tipo formativo o di modelli di assistenza

Tabella 2 - Studi valutati per tipologia di disegno di studio del Comitato etico dell'Istituto Superiore di Sanità e del Comitato etico nazionale enti pubblici di ricerca. Gennaio 2021-dicembre 2023

Tipo di studi	n.	%
Studi osservazionali	94	66,2
Analitici con raccolta dati demografici, clinici e campioni biologici	34	36,2
Survey	24	25,5
Analitici con raccolti dati demografici e clinici	19	20,2
Su farmaco ai sensi della Determina AIFA del 20/3/2008	4	4,3
Sorveglianze	8	8,5
Follow up clinico postmarket ai sensi del Regolamento UE 2017/745	3	3,2
Altre tipologie	2	2,1
Studi <i>in vitro</i>	18	12,7
Studi interventistici	12	8,5
Non farmacologici con raccolta dati demografici e clinici (ad esempio, modelli organizzativi)	5	3,5
Non farmacologici con raccolta dati demografici e clinici e biologici (ad esempio, ambientali, nutrizionali)	4	2,8
Indagini cliniche su dispositivi medici ai sensi del Regolamento UE 2017/745	2	1,4
Altre tipologie	1	0,7
Creazione di registri di patologia	7	4,9
Studi qualitativi	6	4,2
Studi <i>mixed-method</i>	5	3,5
Totale	142	

sanitaria, sia quelli limitati alla raccolta di dati demografici clinici (3,5%) sia quelli che includono anche la raccolta di campioni biologici (2,8%). Due richieste di valutazione hanno riguardato indagini cliniche su dispositivi medici ai sensi del Regolamento UE 2017/745 (Tabella 2). Non è stata sottoposta alla valutazione del CEN nessuna sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (ai sensi del Regolamento UE 2014/536).

Nel **Materiale Aggiuntivo - Tabella 2** sono mostrati i dati relativi alla distribuzione degli studi valutati per categoria di salute e tipologia di attività di ricerca. Si osserva che la categoria di salute/malattia più rappresentata negli studi analizzati è quella delle patologie infettive (25,4%), seguita dalla categoria "aree di salute non specifiche" (19,0%), che comprendono sia interventi generici di prevenzione primaria e promozione della salute, sia interventi di formazione per medici di medicina generale e studenti, sia ricerca su standard di sanità pubblica nei centri di detenzione per migranti. Seguono le patologie neurologiche e congenite con percentuali pari all'11,3%. Inoltre, nel complesso, l'attività di ricerca è stata prevalentemente di tipo eziologico (44% degli studi), mentre percentuali molto più basse sono state osservate negli studi dedicati allo sviluppo e alla valutazione di interventi (4,9%) e a trattamenti terapeutici (2,8%) (**Materiale Aggiuntivo - Tabella 2**).

Le patologie infettive sono state studiate prevalentemente con un intento di tipo eziologico (27,7% degli studi) così come le patologie congenite

(19%); le "aree di salute non specifiche" sono state indagate principalmente a scopo preventivo e di promozione della salute (58,8%), e le patologie neurologiche con l'obiettivo di migliorarne la gestione (25% degli studi) (**Materiale Aggiuntivo - Tabella 2**).

Le aree di salute non specifiche sono la categoria sanitaria che ha ricevuto l'importo di finanziamento più elevato, pari al 40,6% del finanziamento totale (17.675.306 di euro). Le patologie infettive hanno ricevuto il 13,2% del totale, le metaboliche/endocrine e la salute mentale hanno ricevuto importi pari all'11% del totale, con circa 5 milioni di euro. Da notare che il budget delle patologie metaboliche ed endocrine si riferisce a un unico studio finanziato (**Materiale Aggiuntivo - Tabella 3**).

Il ruolo dell'ISS nelle ricerche valutate e le tematiche affrontate

Nel periodo di riferimento, il numero totale dei progetti in cui l'ISS risulta coinvolto è pari a 120 (84,5%), nella maggior parte dei casi con un ruolo di coordinatore (69%), seguito da quello di co-coordinatore (12,7%) e collaboratore (2,8%). I principali partner nelle ricerche co-coordinate dall'ISS o in cui ISS è collaboratore sono le università, le organizzazioni del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), le associazioni senza scopo di lucro e, occasionalmente, Regioni, società scientifiche e altri EPR (Tabella 3). Le ricerche in cui l'ISS non ha ricoperto alcun ruolo sono state prevalentemente coordinate da altri EPR, industria, università e in un solo caso da una organizzazione dell'SSN.

Tabella 3 - Ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e di altri enti pubblici di ricerca (EPR) nelle ricerche valutate. Comitato etico ISS e Comitato etico nazionale enti pubblici di ricerca. Gennaio 2021-dicembre 2023

Ruolo di ISS e di altri enti di ricerca	n.	%
Ruolo ISS		
Coordinatore	99	69,0
Nessuno	22	15,5
Co-coordinatore	16	12,7
Collaboratore	5	2,8
Enti co-coordinatori con ISS		
Università	9	56,3
Organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale	3	18,8
Associazione senza scopo di lucro	2	12,5
Regione	1	6,3
Società scientifica	1	6,3
Enti coordinatori quando ISS è collaboratore		
Università	2	40,0
Agenzia pubblica	1	20,0
Associazione senza scopo di lucro	1	20,0
EPR	1	20,0
Coordinatori non ISS		
EPR	11	50,0
Industria	6	27,3
Università	4	18,2
Organizzazione dell'SSN	1	4,5

Le ricerche in cui l'ISS ha svolto un ruolo di coordinatore sono state prevalentemente ricerche con copertura geografica nazionale (n. 73), mentre nelle ricerche internazionali l'ISS non ha svolto alcun ruolo (n. 4), ha svolto un ruolo di co-coordinatore (n. 2) o di collaboratore (n. 2) (Figura 1).

I tipi di ricerche in cui l'ISS ha svolto più spesso un ruolo da coordinatore sono stati studi osservazionali (66,3%), studi *in vitro* (14,3%) e registri di patologia (7%), mentre ha coordinato meno spesso studi di tipo interventistico (5%) (Figura 2).

Il totale di finanziamenti ricevuti dall'ISS con ruolo di coordinatore, co-coordinatore e collaboratore è stato pari a 33.901.604 di euro (dato non mostrato). Gli studi in cui l'ISS ha avuto un ruolo da coordinatore sono stati più spesso finanziati con fondi del Ministero della Salute (27,3%), nessun fondo (24,2%), bandi interni ISS (14,1%), associazionismo (12,5%) e altri fondi (Figura 3).

La categoria sanitaria che ha ricevuto il maggior finanziamento negli studi in cui l'ISS ha avuto un qualsiasi ruolo è quella delle "aree di salute non specifiche". Nelle cinque posizioni successive, con

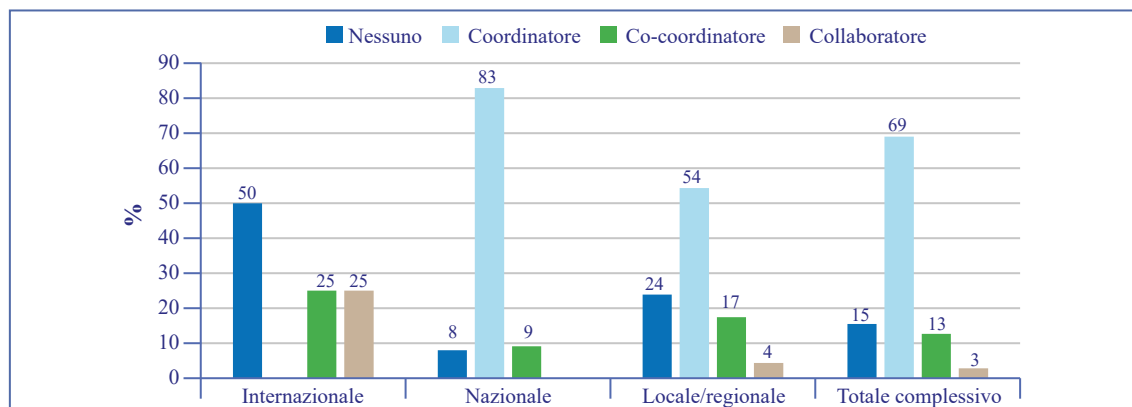


Figura 1 - Ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità per copertura geografica degli studi. Gennaio 2021-dicembre 2023

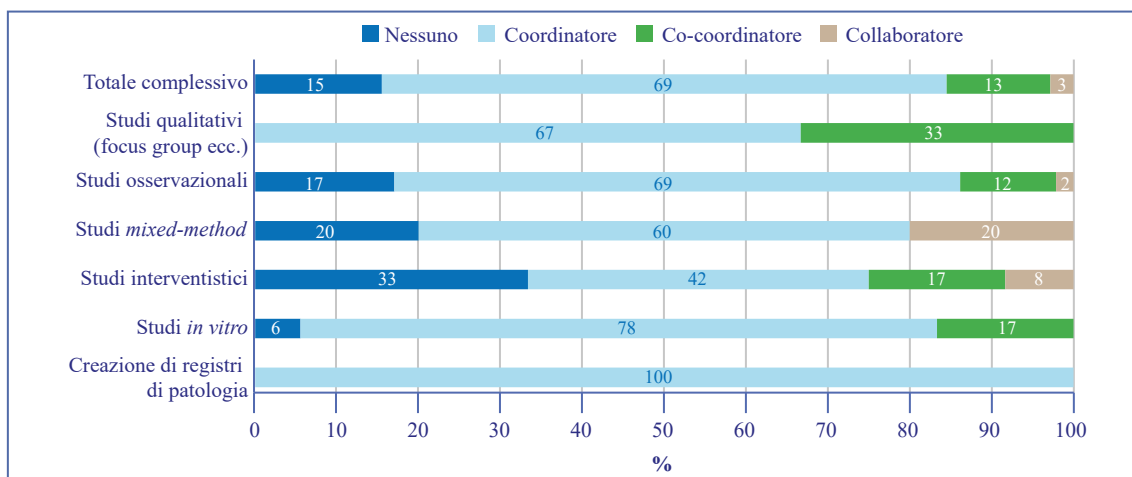


Figura 2 - Ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità per tipo di studio. Gennaio 2021-dicembre 2023

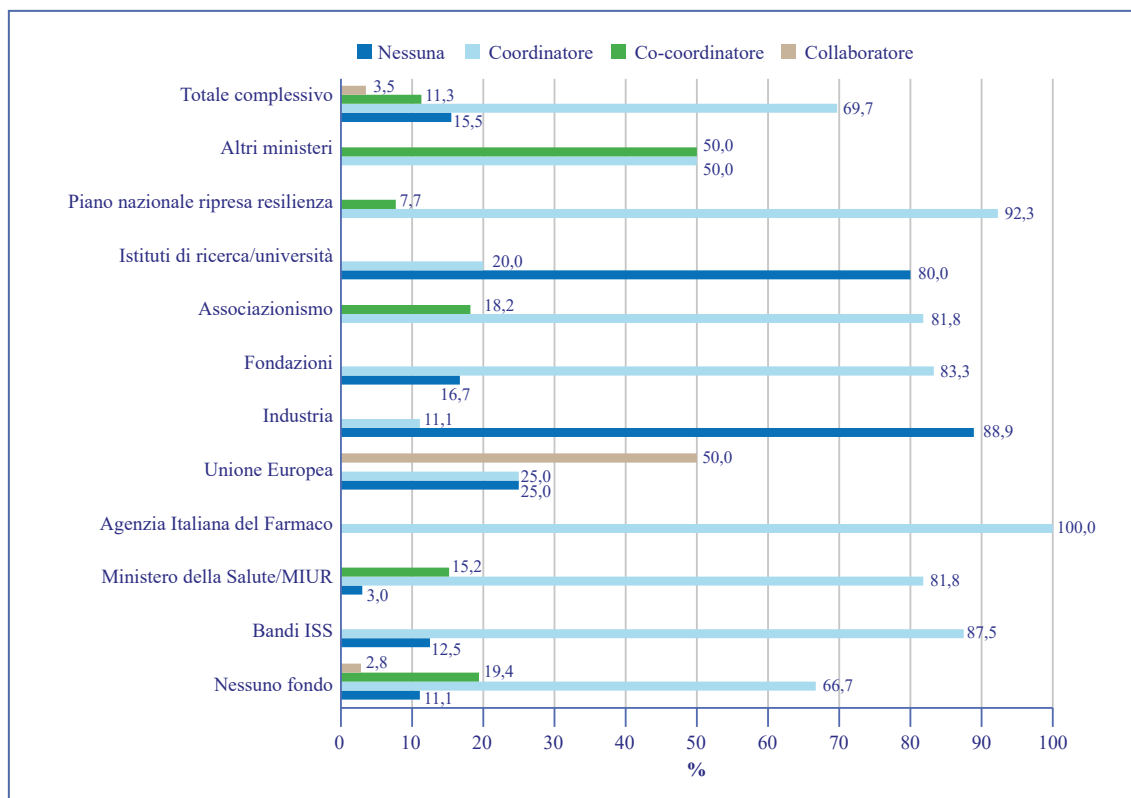


Figura 3 - Ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità per tipo di finanziamento. Gennaio 2021-dicembre 2023

un'entità di finanziamento complessiva pari al 66% del totale, si collocano le infezioni, le patologie metaboliche, il cancro e le neoplasie, la salute mentale e le patologie neurologiche (**Materiale Aggiuntivo - Tabella 4**).

Si osserva, inoltre, che le aree di salute maggiormente rappresentate sono le patologie infettive con un totale di 21 studi, le aree di salute non specifiche (n. 17 studi), le patologie neurologiche (n. 16 studi) e le patologie congenite (n. 10 studi) (**Materiale Aggiuntivo - Tabella 4**).

Passaggio da CE ISS a CEN EPR

Il CE ISS e, in seguito, il CEN EPR hanno mantenuto relativamente stabile la propria mole di attività nel periodo in esame (**Tabella 1**), con un leggero aumento durante il mandato del CEN EPR delle richieste di valutazione proveniente da enti esterni all'ISS e dunque di studi in cui l'ISS non ha alcun ruolo (dal 10% al 18%) e un leggero calo degli studi in cui ISS ha un ruolo di coordinamento (da 72,9% a 68,1%) (**Materiale Aggiuntivo - Tabella 5**).

Per quanto riguarda le tipologie di studi da valutare, nel passaggio da CE ISS a CEN EPR si è assistito a un leggero calo degli studi osservazionali (da 68,8% a 64,9%) e qualitativi (da 8,3% a 2,1%) e a un aumento degli studi *in vitro* (da 8,3% a 14,9%) e interventistici (da 6,3% a 9,6%). In lieve aumento

anche le richieste di valutazione di registri di patologia (da 4,2% a 5,3%) (**Materiale Aggiuntivo - Tabella 5**), che presentano peculiarità differenti rispetto, ad esempio, agli studi osservazionali di altro tipo (15).

Durante il mandato del CEN EPR si assiste, inoltre, a un leggero calo delle ricerche condotte con nessun fondo (dal 35,4% al 20,2%), con fondi ISS o del MIUR (dal 22% al 17%) e a un aumento in proporzione delle altre tipologie di finanziamento, inclusi finanziamenti privati (dal 2% al 7%).

Per quanto riguarda l'entità dei finanziamenti degli studi, nel passaggio da CE ISS a CEN EPR si assiste a un aumento dei finanziamenti con importo >490.000 euro, aumento dovuto alla presenza durante il mandato del CEN EPR dei finanziamenti del PNRR (13,8%) ma anche ad altre tipologie, tra cui UE (6,4%), industria (7,4%) e finanziamenti di altro tipo (**Materiale Aggiuntivo - Tabella 5**).

Discussione

Il presente studio analizza per la prima volta l'attività di valutazione negli ultimi 15 mesi di attività del CE ISS e dei primi 22 mesi di attività del CEN EPR. Nei tre anni analizzati sono stati valutati dal CE ISS e dal CEN EPR complessivamente 142 progetti.

Gli studi valutati dai Comitati sono stati principalmente di tipo osservazionale, mentre gli studi interventistici hanno rappresentato una quota minoritaria. L'area di salute maggiormente esplorata è stata quella delle patologie infettive, mentre i finanziamenti più consistenti hanno riguardato la categoria delle "aree di salute non specifiche", legata prevalentemente all'attività di ricerca "prevenzione di malattie e condizioni, promozione salute/benessere".

Meno esplorate ma comunque presenti, con una percentuale di studi inferiore al 5%, sono le patologie del sistema infiammatorio/immunitario, dell'apparato respiratorio e sistema muscoloscheletrico, le patologie dell'occhio, metaboliche ed endocrine, i traumi e gli incidenti, l'area ematologica e quella della salute riproduttiva e del percorso nascita.

La maggioranza delle ricerche valutate dal CE ISS e dal CEN EPR ha avuto come ente coordinatore l'ISS, una copertura geografica prevalentemente a livello nazionale e un finanziamento con fondi pubblici.

Il passaggio da CE ISS a CEN EPR ha, tuttavia, inevitabilmente determinato un aumento delle richieste di valutazione da parte degli enti esterni all'ISS e di ricerche in cui l'ISS non svolge alcun ruolo, con finanziamenti provenienti da soggetti pubblici e privati, incluse industria e fondazioni.

I componenti e la segreteria del CEN EPR si confrontano con queste nuove richieste e con le specificità che i protocolli di ricerca comportano sia da un punto di vista metodologico che regolatorio. È dunque importante che i componenti e la segreteria del CEN EPR possano affiancare al compito di istruttoria e valutazione dei progetti anche momenti di formazione e confronto interni al CEN EPR, con altri CE e con i ricercatori che presentano i progetti. È ugualmente importante che il CEN EPR monitori la propria attività, in modo da poter gestire le valutazioni secondo criteri il più possibile imparziali e oggettivi, rimanendo costantemente aggiornato circa le innovazioni tecnologiche, metodologiche e regolatorie di una ricerca in continua evoluzione.

Il CEN EPR, essendo collocato presso l'ISS, rappresenta anche un punto di osservazione privilegiato di buona parte della ricerca condotta in ISS, in particolare della ricerca che coinvolge esseri umani. Con il passaggio da CE ISS a CEN EPR, l'osservazione è arricchita dal confronto con la ricerca condotta presso altri EPR e altre strutture, con la possibilità di descrivere, nel confronto, le specificità dell'ente, i suoi punti di forza e, eventualmente, gli aspetti su cui si potrebbe

investire per meglio rispondere alle necessità conoscitive della sanità pubblica a livello nazionale e internazionale.

Per avere una visione più completa della ricerca condotta in ISS e di quella a cui l'ISS partecipa, sarebbe necessario collaborare con altri enti di valutazione, come il Centro per la Sperimentazione e il Benessere Animale dell'ISS, con altri CE che valutano studi a cui l'ISS partecipa come collaboratore.

Un adeguato sistema di "ricerca sulla ricerca" dovrebbe mettere in rete i CE operativi a livello regionale e nazionale, per rilevare in modo il più standardizzato e confrontabile possibile l'attività di valutazione e i suoi risultati.

Conclusioni

Con la presente analisi di epidemiologia della ricerca, la prima di una serie che si intende proseguire negli anni a venire, si è cercato di capitalizzare il lavoro dei componenti e della segreteria del CE ISS e del CEN EPR rendendo disponibile una descrizione degli studi valutati, ritenendo l'informazione potenzialmente utile alla governance della ricerca condotta presso l'ISS e altri EPR in Italia.

I sistemi di valutazione (ex ante ed ex post) degli studi sono fondamentali per un'adeguata governance della ricerca. Tuttavia, gli stessi sistemi di valutazione non possono prescindere dalla definizione di obiettivi programmatici di breve e lungo periodo che devono essere basati sull'osservazione di quanto già avviene da parte delle istituzioni che finanziano e/o svolgono la ricerca e dagli stessi ricercatori (16).

I CE rappresentano un punto di osservazione privilegiato della ricerca con persone condotta in Italia. Pertanto, dovrebbero dotarsi di sistemi di raccolta delle informazioni il più possibile standardizzati e tra loro coordinati, per rispondere all'invito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità a sviluppare osservatori nazionali per la ricerca sanitaria e contribuire all'identificazione di lacune e opportunità per la ricerca stessa (17).

Citare come segue:

Gainotti S, Morciano C, Floridia G, Riva L, Mayer F, Tamiozzo S, D'Aprile C, Amori E, Petrini C. Da Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità a Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale: la ricerca valutata negli anni 2021-2023. *Boll Epidemiol Naz* 2024;5(3):1-9.

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. Research ethics committees: basic concepts for capacity-building Geneva, Switzerland: WHO; 2009. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241598002>; ultimo accesso 14/1/2025.
2. European Union. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Official Journal of the European Union L 158/1 del 27 maggio 2014.
3. Italia. Ministero della Sanità. Decreto 18 marzo 1998. Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 122, 28 maggio 1998.
4. Italia. Legge 11 gennaio 2018, n. 3. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 25, 31 gennaio 2018.
5. Italia. Ministero della Salute. Decreto 1 febbraio 2022. Individuazione dei comitati etici a valenza nazionale. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 63, 16 marzo 2022.
6. European Union. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. Official Journal of the European Union L 117/1, 5th May 2017.
7. Italia. Ministero della Salute. Decreto 30 novembre 2021. Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 42, 19 febbraio 2022.
8. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. Lancet 2002;359(9300):57-61. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07283-5
9. Pope C, Mays N. Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. BMJ 1995;311(6996):42-5. doi: 10.1136/bmj.311.6996.42
10. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 8 agosto 2024. Linea guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci. (Determina n. 425/2024). Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 194, 20 agosto 2024.
11. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 20 marzo 2008. Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 76, 31 marzo 2008.
12. Italia. Decreto legislativo 5 agosto 2022, n. 137. Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del 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, nonché per l'adeguamento alle disposizioni del regolamento (UE) 2020/561 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 aprile 2020, che modifica il regolamento (UE) 2017/745 relativo ai dispositivi medici, per quanto riguarda le date di applicazione di alcune delle sue disposizioni ai sensi dell'articolo 15 della legge 22 aprile 2021, n. 53. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale, n. 214, 13 settembre 2022.
13. UK Clinical Research Collaboration. Health Research Classification System.-February 2018. https://hrcsonline.net/wp-content/uploads/2018/01/HRCS_Main_Handbook_v2_Feb2018.pdf; ultimo accesso 14/1/2025.
14. Carter JG, Sherbon BJ, Viney IS. United Kingdom health research analyses and the benefits of shared data. 2016;14(1):48. doi: 10.1186/s12961-016-0116-1
15. Gainotti S, Torreri P, Mannelli C, Cagnazzo C, Ficara B, Petrini C. Registries or non-pharmacological observational studies? An operational attempt to draw the line and to provide some suggestions for the ethical evaluation of rare disease registries. Ann Ist Super Sanità 2024;60(1):29-36. doi: 10.4415/ANN_24_01_05
16. Morciano C, Errico MC, Faralli C, Minghetti L. An analysis of the strategic plan development processes of major public organisations funding health research in nine high-income countries worldwide. Health Res Policy Syst 2020;18:106. doi: 10.1186/s12961-020-00620-x
17. World Health Organization. *Guidance for best practices for clinical trials*. Geneva: World Health Organization; 2024.

Materiale Aggiuntivo - Tabella 1. Ente finanziatore per classi di finanziamento degli studi CE ISS e CEN EPR. Gennaio 2021- dicembre 2023

Finanziatore	Classi di finanziamento										Totale	
	<=35.000]		(35.000-140.000]		(140.000-490.000]		> 490.000		n.a.			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
bandi ISS	6	28,6	9	31	0	0	1	5,9	0	0	16	15,1
Ministero della Salute/IV	0	0	13	44,8	14	66,7	4	23,5	2	11,1	33	31,1
AIFA	0	0	3	10,3	0	0	0	0	0	0	3	2,8
UE (Commissione Europea)	0	0	1	3,4	2	9,5	4	23,5	1	5,6	8	7,5
industria	3	14,3	0	0	0	0	0	0	6	33,3	9	8,5
fondazioni	2	9,5	1	3,4	2	9,5	1	5,9	0	0	6	5,7
associazionismo	8	38,1	1	3,4	0	0	1	5,9	1	5,6	11	10,4
istituti di ricerca/università	2	9,5	0	0	0	0	0	0	3	16,7	5	4,7
UE/PNRR	0	0	1	3,4	2	9,5	5	29,4	5	27,8	13	12,3
Altri ministeri	0	0	0	0	1	4,8	1	5,9	0	0	2	1,9
Totale	21	100	29	100	21	100	17	100	18	100	106	100

Materiale Aggiuntivo - Tabella 2. Categorie di salute per tipologia di attività di ricerca. Studi valutati CE ISS e CEN EPR Gennaio 2021-dicembre 2023

CATEGORIE DI SALUTE	Attività di ricerca																	
	Gestione di patologie e condizioni		Identificazione, screening, diagnosi		Prevenzione di malattie e condizioni, promozione salute/benessere		Ricerca di base (underpinning research)		Ricerca eziologica		ricerca servizi sociosanitari		Sviluppo di interventi e trattamenti		Valutazione di interventi e trattamenti		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Aree di salute non specifiche	4	33,3	1	12,5	10	58,8	0	0,0	6	9,5	5	33,3	0	0,0	1	14,3	27	19,0
Cancro e neoplasie	1	8,3	0	0	0	0,0	5	31,3	5	7,9	0	0,0	2	50,0	0	0,0	13	9,2
Cardiovascolare	0	0,0	0	0	1	5,9	0	0,0	0	0,0	1	6,7	0	0,0	0	0,0	2	1,4
Infezioni	0	0,0	4	50	6	35,3	4	25,0	17	27,0	4	26,7	1	25,0	0	0,0	36	25,4
Muscoloscheletrico	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	6,7	0	0,0	0	0,0	1	0,7
Neurologica	3	25,0	1	12,5	0	0,0	1	6,3	10	15,9	1	6,7	0	0,0	0	0,0	16	11,3
Occhio	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3	1	0,7
Patologie congenite	0	0,0	1	12,5	0	0,0	3	18,8	12	19,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	16	11,3
Patologie metaboliche ed endocrine	1	8,3	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7
Respiratorio	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0	3	42,9	4	2,8
Salute Mentale	2	16,7	0	0	0	0,0	0	0,0	7	11,1	0	0,0	1	25,0	1	14,3	11	7,7
Salute riproduttiva e percorso nascita	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	3	20,0	0	0,0	1	14,3	5	3,5
Sangue	0	0,0	0	0	0	0,0	1	6,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7
Sistema infiammatorio e immunitario	0	0,0	1	12,5	0	0,0	2	12,5	3	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	4,2
Traumi ed incidenti	1	8,3	0	0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,4
Totale complessivo	12	100	8	100	17	100	16	100	63	100	15	100	4	100	7	100	142	100

Materiale Aggiuntivo - Tabella 3. Entità del finanziamento ricevuto per area di salute degli studi valutati dal CE ISS e CEN EPR - gennaio 2021-dicembre 2023

CATEGORIE DI SALUTE	Finanziamento	
	N	%
Aree di salute non specifiche	17.675.306 €	40,6
Infezioni	5.762.472 €	13,2
Patologie metaboliche ed endocrine	5.000.000 €	11,5
Salute Mentale	4.805.355 €	11,0
Cancro e neoplasie	3.270.982 €	7,5
Sistema infiammatorio e immunitario	3.100.000 €	7,1
Neurologica	2.585.000 €	5,9
Patologie congenite	971.144 €	2,2
Salute riproduttiva e percorso nascita	244.922 €	0,6
Cardiovascolare	130.000 €	0,3
Respiratorio	20.000 €	0,1
Sangue	3.500 €	0,0
Totale complessivo	43.568.681 €	100

Materiale Aggiuntivo - Tabella 4. Categorie di salute ed entità del finanziamento nelle ricerche con ruolo ISS. CE ISS e dal CEN EPR. gennaio 2021-dicembre 2023

CATEGORIE DI SALUTE	Finanziamento	Numero di Studi
Aree di salute non specifiche	10.103.194 €	17
Infezioni	5.737.472 €	21
Patologie metaboliche ed endocrine	5.000.000 €	1
Cancro e neoplasie	3.250.982 €	9
Sistema infiammatorio e immunitario	3.100.000 €	3
Salute Mentale	2.805.390 €	6
Neurologica	2.585.000 €	16
Patologie congenite	921.144 €	10
Salute riproduttiva e percorso nascita	244.922 €	2
Cardiovascolare	130.000 €	1
Respiratorio	20.000 €	1
Sangue	3.500 €	1
Totale	33.901.604 €	88

Materiale Aggiuntivo - Tabella-5. Ruolo ISS, finanziatore, classi di finanziamento e tipo di studio per CE ISS e CEN EPR (parte prima)

Ruolo ISS	Comitato Etico					
	CE ISS		CEN EPR		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Coordinatore	35	72,9	64	68,1	99	69,7
Nessuno	5	10,4	17	18,1	22	15,5
Co-coordinatore	6	12,5	10	10,6	16	11,3
Collaboratore	2	4,2	3	3,2	5	3,5
Totale complessivo	48	100	94	100	142	100

TIPO DI STUDIO	Comitato Etico					
	CE ISS		CEN EPR		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Studi osservazionali	33	68,8	61	64,9	94	66,2
Studi in vitro (ricerca di bas	4	8,3	14	14,9	18	12,7
Studi interventistici	3	6,3	9	9,6	12	8,5
Creazione di registri di pato	2	4,2	5	5,3	7	4,9
Studi qualitativi (focus gro	4	8,3	2	2,1	6	4,2
studi mixed-method	2	4,2	3	3,2	5	3,5
Totale complessivo	48	100	94	100	142	100

finanziatore	Comitato Etico					
	CE ISS		CEN EPR		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Nessun fondo	17	35,4	19	20,2	36	25,4
Bandi ISS	6	12,5	10	10,6	16	11,3
Ministero della Salute/MIU	11	22,9	22	23,4	33	23,2
AIFA	2	4,2	1	1,1	3	2,1
UE	2	4,2	6	6,4	8	5,6
industria	1	2,1	8	8,5	9	6,3
fondazioni	1	2,1	5	5,3	6	4,2
associazionismo	5	10,4	6	6,4	11	7,7
istituti di ricerca/università	2	4,2	3	3,2	5	3,5
PNRR	0	0	13	13,8	13	9,2
Altri ministeri	1	2,1	1	1,1	2	1,4
Totale complessivo	48	100	94	100	142	100

budget classi	Comitato Etico					

Materiale Aggiuntivo - Tabella 5. Ruolo ISS, finanziatore, classi di finanziamento e tipo di studio per CE ISS e CEN EPR (parte seconda)

	CE ISS		CEN EPR		Totale	
	N	%	N	%	N	%
<=35.000]	6	19,4	15	20	21	19,8
(35.000-140.000]	15	48,4	14	18,7	29	27,4
(140.000-490.000]	4	12,9	17	22,7	21	19,8
> 490.000	2	6,5	15	20	17	16
n.a.	4	12,9	14	18,7	18	17
Totale complessivo	31	100	75	100	106	100

Valutazione della qualità delle notifiche di decesso associate a COVID-19 riportate al sistema di sorveglianza integrata COVID-19 ISS: confronto con la rilevazione sulle cause di morte dell'Istat e analisi disgiunte. Italia, 2021

Andrea Cannone^a, Valerio Manno^b, Maria Dorrucchi^a, Stefano Marchetti^c, Francesco Grippo^c, Martina Del Manso^a, Daniele Petrone^{a,d}, Giada Minelli^b, Patrizio Pezzotti^a, Stefano Boros^a

^aDipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

^bServizio di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

^cDirezione centrale per le statistiche sociali e il welfare, Istat, Roma

^dDipartimento di Scienze Statistiche, Facoltà di Scienze dell'Informazione, Informatica e Statistica, Sapienza Università di Roma

SUMMARY

Evaluation of the quality of COVID-19-associated death notifications reported to the ISS COVID-19 integrated surveillance system: comparison with the Istat cause of death survey and disjointed analysis - Italy year 2021

Introduction

During the first months of 2020, the Istituto Superiore di Sanità (ISS) implemented a surveillance system to monitor the spread of SARS-CoV-2 infections and associated disease (COVID-19) throughout Italy. In this study, data from this surveillance are compared with those detected by the Istat Survey of Deaths and Causes of Deaths for the entire year 2021. Additionally, disjointed analyses are reported.

Materials and methods

A comparison was made between data from the ISS COVID-19 integrated surveillance system and the database on mortality by cause available from the ISS Statistical Service; cases with ICD-10 codes U071, U072, U099 and U109 were included. The analysis was performed using information on date of death, sex, age (in some cases age group), Region/Autonomous Province (AP) where death was reported, Region/AP of residence or domicile.

Results

Good agreement was observed between the two flows, despite the fact that for whole of 2021 the number of deaths reported among Istat causes of death (COVID-19 initial cause) was systematically higher than the number of deaths reported to the ISS COVID-19 integrated surveillance system. This difference is mainly due to the fact that some Regions/AP reporting to ISS' system up to 30% fewer deaths reported among Istat causes of death.

Conclusions

Overall, the reported analysis shows a good correspondence between the two flows, consistent with what was observed in the year 2020.

Key words: SARS-CoV-2; Italy; surveillance systems

andrea.cannone@iss.it

Introduzione

A partire da febbraio 2020, la diffusione delle infezioni da virus SARS-CoV-2 ha messo a dura prova l'intero Sistema Sanitario Nazionale italiano. In tale scenario, a seguito dell'ordinanza del Dipartimento della Protezione Civile del 27 febbraio 2020 (1) è stato implementato, in urgenza, un sistema di sorveglianza integrata coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Nelle persone decedute risultate positive al SARS-CoV-2, la frequenza elevata sia di casi paucisintomatici/asintomatici che di casi con comorbidità, ha portato alla distinzione tra morti "per COVID-19" e morti "con COVID-19" (2). Tale distinzione, quantificata da alcuni studi, sia in Italia che all'estero, ha evidenziato che nell'85-90% dei casi, approssimativamente, la morte era "per COVID-19" (2-5).

Annualmente l'Istat, responsabile dell'Indagine su decessi e cause di morte, riporta i dati relativi alle principali cause di morte (Statistiche Istat). Questa indagine ha lo scopo di dare una panoramica su tutti i decessi avvenuti sul territorio italiano nell'anno di riferimento e rappresenta una fonte esaustiva e consolidata di dati.

L'obiettivo di questo studio, che fa seguito a quello già pubblicato per l'anno 2020 (6), è quello di confrontare il numero di decessi attribuiti al COVID-19 dal sistema di sorveglianza integrata COVID-19 dell'ISS e quello derivante dall'Indagine su decessi e cause di morte dell'Istat per l'anno 2021, verificando la concordanza fra un sistema consolidato (quello delle cause di morte Istat) e il sistema di sorveglianza integrata COVID-19 ISS, nel secondo anno della pandemia.

Materiali e metodi

Il sistema di sorveglianza integrata COVID-19 in Italia

Dettagli su questo sistema di sorveglianza sono disponibili sia sul sito dell'ISS (www.epicentro.iss.it) che in precedenti pubblicazioni (6, 7). Il download dei dati utilizzati per il presente studio è stato eseguito il 19 gennaio 2024. In breve, il sistema nazionale di sorveglianza integrata COVID-19 riceve dalle Regioni/Province Autonome (PA) tutti i casi con diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2. Dall'8 gennaio 2021 la definizione di caso, inizialmente basata su positività a test molecolare, è stata estesa anche alla positività a test antigenici di II e III generazione (8). Il sistema di sorveglianza richiede che il paziente sia seguito nel tempo, almeno fino alla negativizzazione o alla fine dei sintomi. Le Regioni/PA sono tenute a comunicare anche l'eventuale decesso che si ritiene sia associato all'infezione da SARS-CoV-2. Le analisi in questo studio fanno riferimento ai decessi avvenuti nell'anno solare 2021 (Figura 1A). Sono state prese in considerazione le informazioni relative a: sesso, età al momento del decesso, Regione/PA di segnalazione del decesso e Regione/PA di residenza o domicilio. In merito a quest'ultima informazione, la priorità è stata data alla residenza del deceduto; qualora questo dato non fosse stato disponibile, è stato considerato il domicilio. In assenza dell'informazione (0,7% dei decessi) riguardo a Regione/PA di residenza/domicilio è stata considerata la Regione/PA di segnalazione del decesso.

La rilevazione delle cause di morte in Italia

Le statistiche annuali relative alle cause di morte rappresentano la principale fonte di informazioni epidemiologiche in Italia. L'indagine è caratterizzata da una copertura totale e il campo di osservazione è costituito dall'insieme di tutti i decessi che si verificano sul territorio nazionale durante un anno solare. Per ulteriori dettagli si rimanda allo studio relativo all'anno 2020 (6) e ad altri documenti (9-11).

Tale lavoro rientra nel Programma Statistico Nazionale (ISS-00013 - "La mortalità per causa in Italia") (12) e il database relativo alla mortalità per causa è disponibile in ISS presso il Servizio di Statistica.

Analisi statistica

L'arco temporale preso in esame per il presente studio, di tipo descrittivo, è l'anno solare 2021.

Il confronto è basato su dati aggregati, stratificati per: giorno del decesso (in alcuni casi, per settimana del decesso, dal lunedì

alla domenica), sesso, età al momento del decesso espressa in anni compiuti (o, in alcuni casi, per fasce di età), e Regione/PA di residenza e di segnalazione del decesso. I decessi presi in considerazione sono quelli relativi esclusivamente ai residenti in Italia e avvenuti sul territorio italiano. Riguardo ai dati dell'Indagine Istat sui decessi e cause di morte, l'analisi eseguita è relativa ai decessi la cui causa iniziale è stata attribuita al COVID-19 oppure ai decessi per i quali il COVID-19 è presente come altra causa che ha contribuito al decesso; i codici considerati, seguendo la classificazione ICD-10 (10), sono U071 (COVID-19, virus identificato), U072 (COVID-19, virus non identificato) e U109 (Sindrome infiammatoria multisistemica associata a COVID-19) e U099 (Condizione post-COVID-19).

Risultati

Nella Figura 1A sono riportati i casi segnalati nel 2021 al sistema di sorveglianza integrata COVID-19 aggiornati al 19 giugno 2024. Nell'intero anno, i casi con diagnosi microbiologica segnalati dalle Regioni/PA sono stati 4.285.049. Il numero di decessi relativi alle infezioni segnalate nello stesso periodo e considerati associati alla malattia da COVID-19 è pari a 55.282 (1,3%), la maggior parte dei quali, 51.732 (93,6%), risulta avvenuta entro il 31 dicembre 2021; a questi ultimi vanno sommati gli 8.394 decessi avvenuti nel 2021 e relativi a infezioni avvenute prima del 1° gennaio 2021. In totale, dunque, nell'intero anno 2021 sono stati registrati 60.126 decessi attribuibili alla malattia da COVID-19.

Analizzando i dati utilizzati nell'Indagine sui decessi e cause di morte Istat (Figura 1B), nel 2021, tra i residenti in Italia, risultano 63.651 decessi (9,0% dei deceduti dell'anno, 704.332) che presentano come causa iniziale la malattia da COVID-19, a cui si aggiungono 11.033 decessi (1,6% del totale dei deceduti dell'anno) che riportano la malattia da COVID-19 tra le concause di morte, per un totale di decessi pari a 74.684 (il 10,6% sul totale dei deceduti nell'anno in studio). Per questo sistema, le informazioni riguardo la Regione/PA di residenza e di decesso sono sempre presenti, così come quelle riguardanti l'età e il sesso delle persone decedute.

La Figura 2 mostra i dati sui decessi giornalieri registrati nel sistema di sorveglianza integrata COVID-19 e nell'indagine sulle cause di morte Istat. Nel complesso si segnala una buona concordanza tra i due sistemi; le differenze più importanti si osservano nel mese di gennaio, se si considerano i decessi in cui il COVID-19 è stato indicato come causa iniziale o come concausa.

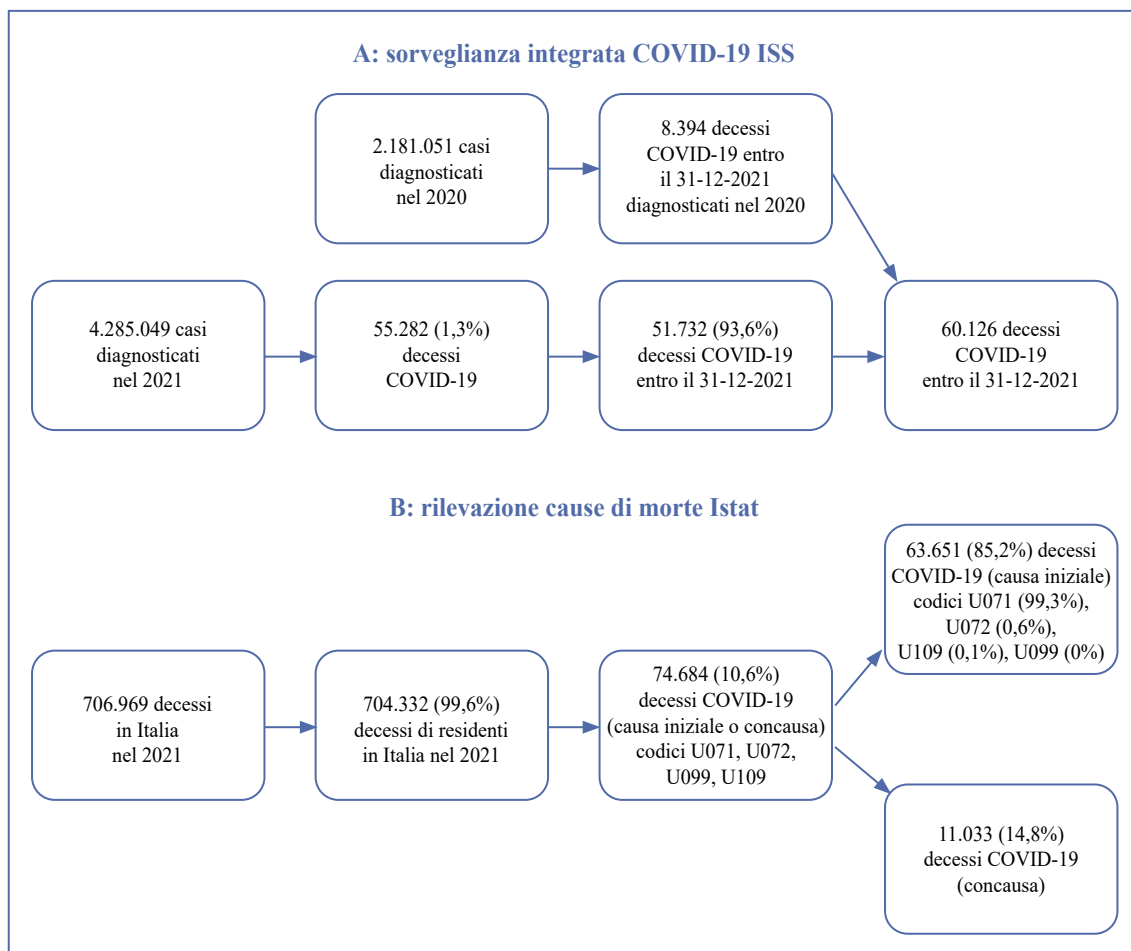


Figura 1 - Diagrammi di flusso per la selezione dei decessi associati al COVID-19 nei due diversi sistemi. **A:** sorveglianza integrata COVID-19 ISS; **B:** rilevazione Istat cause di morte. Italia, 2021

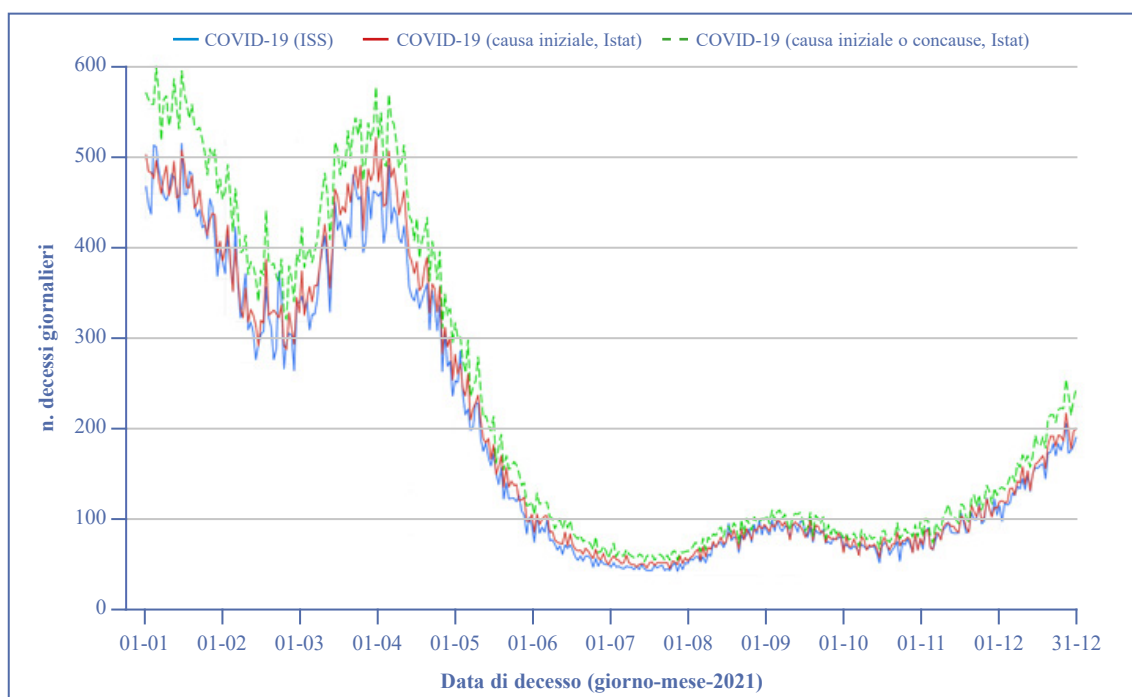


Figura 2 - Numero di decessi giornalieri associati a COVID-19. Italia, 2021

Per rendere queste discrepanze più facili da visualizzare, nella **Figura 3** sono riportate le differenze percentuali tra flusso ISS e Istat (solo decessi con causa iniziale COVID-19, indicati come Istatⁱ) in termini di decessi settimanali.

La variazione percentuale è stata calcolata con la seguente formula:

$$\frac{\text{Decessi ISS} - \text{Decessi Istat}^i}{\text{Decessi Istat}^i} \times 100$$

(i) Causa iniziale

Si osserva che per ciascuna settimana dell'anno 2021 sono stati segnalati più decessi con causa iniziale COVID-19 nel flusso delle cause di morte Istat rispetto a quelli segnalati alla sorveglianza integrata dell'ISS. Analizzando queste differenze in termini percentuali è possibile notare come le discrepanze maggiori si abbiano in corrispondenza dei mesi estivi, ovvero quelli durante i quali sono stati registrati per entrambi i flussi pochi decessi rispetto al resto dell'anno. Nello specifico, la differenza più importante in termini relativi (39%) è stata registrata durante la prima settimana di luglio nella quale è stato registrato il minimo dei decessi in entrambi i sistemi (64 dall'ISS e 97 dall'Istat).

Nella **Figura 4A** vengono mostrati i tassi di mortalità regionali e per PA associati a COVID-19 per i due flussi (ISS a sinistra, Istat a destra). Nella **Figura 4B** è possibile visualizzare in maniera più semplice le differenze tra i due flussi: Piemonte, Lazio, Basilicata, Calabria e PA di Trento presentano le differenze percentuali negative più importanti, mentre Veneto, Emilia-Romagna, Valle d'Aosta e Toscana presentano differenze percentuali positive.

Nel **Materiale aggiuntivo - Figura 1** è possibile osservare, separatamente per ciascuna Regione/PA, l'andamento nel corso del tempo dei decessi settimanali per entrambi i flussi. Complessivamente, in ciascuna Regione/PA l'andamento è simile a quello osservato a livello nazionale. Nella **Tabella 1** sono mostrati nel dettaglio il numero totale dei decessi avvenuti nel 2021 e riportati nei due flussi stratificati per sesso, classe di età e Regione/PA di decesso. L'ultima colonna della **Tabella 1** mostra la percentuale dei decessi Istat classificati con causa iniziale COVID-19 rispetto al totale dei decessi che riportano il COVID-19 sia come causa iniziale che come concausa. Complessivamente, nell'85,2% dei decessi è stato considerato il COVID-19 come causa iniziale, percentuale leggermente più

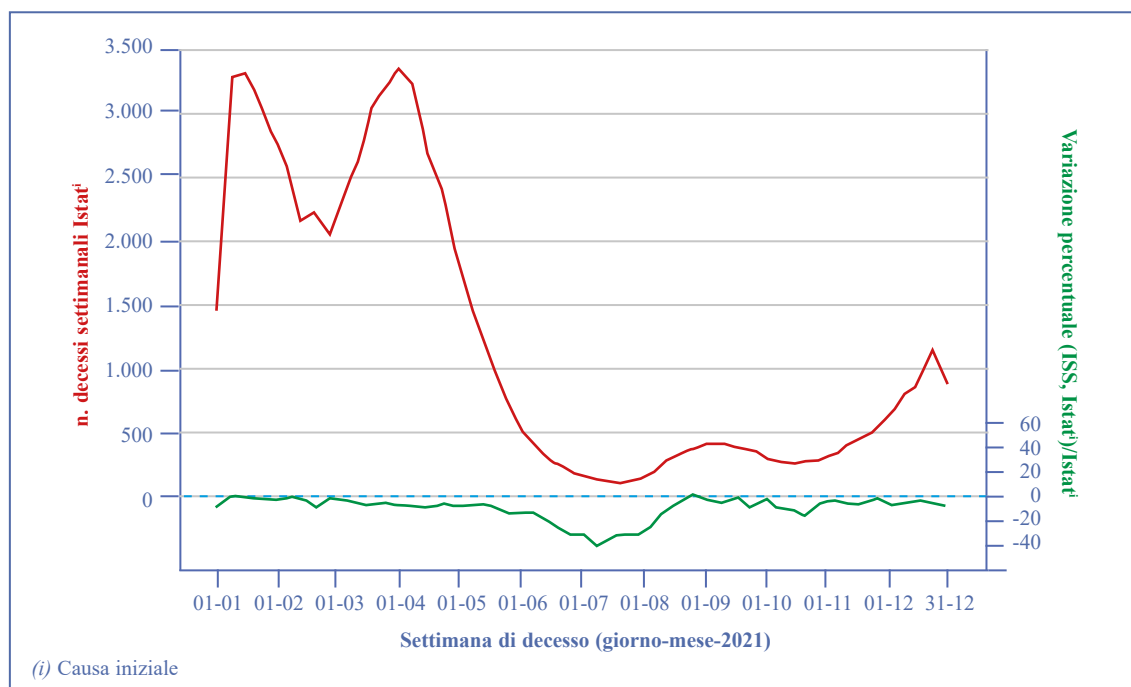


Figura 3 - Decessi settimanali con causa iniziale COVID-19 secondo la rilevazione sulle cause di morte dell'Istat (in rosso) e differenza percentuale (in verde), a livello settimanale, tra i decessi COVID-19 segnalati alla sorveglianza integrata COVID-19 dell'ISS e i decessi con causa iniziale COVID-19 secondo la rilevazione sulle cause di morte dell'Istat (indicati come Istatⁱ), calcolata come nella formula riportata in questa pagina.

Nota. Prima e ultima settimana dell'anno sono incomplete in quanto iniziate (la prima) nel 2020 e terminate (l'ultima) nel 2022

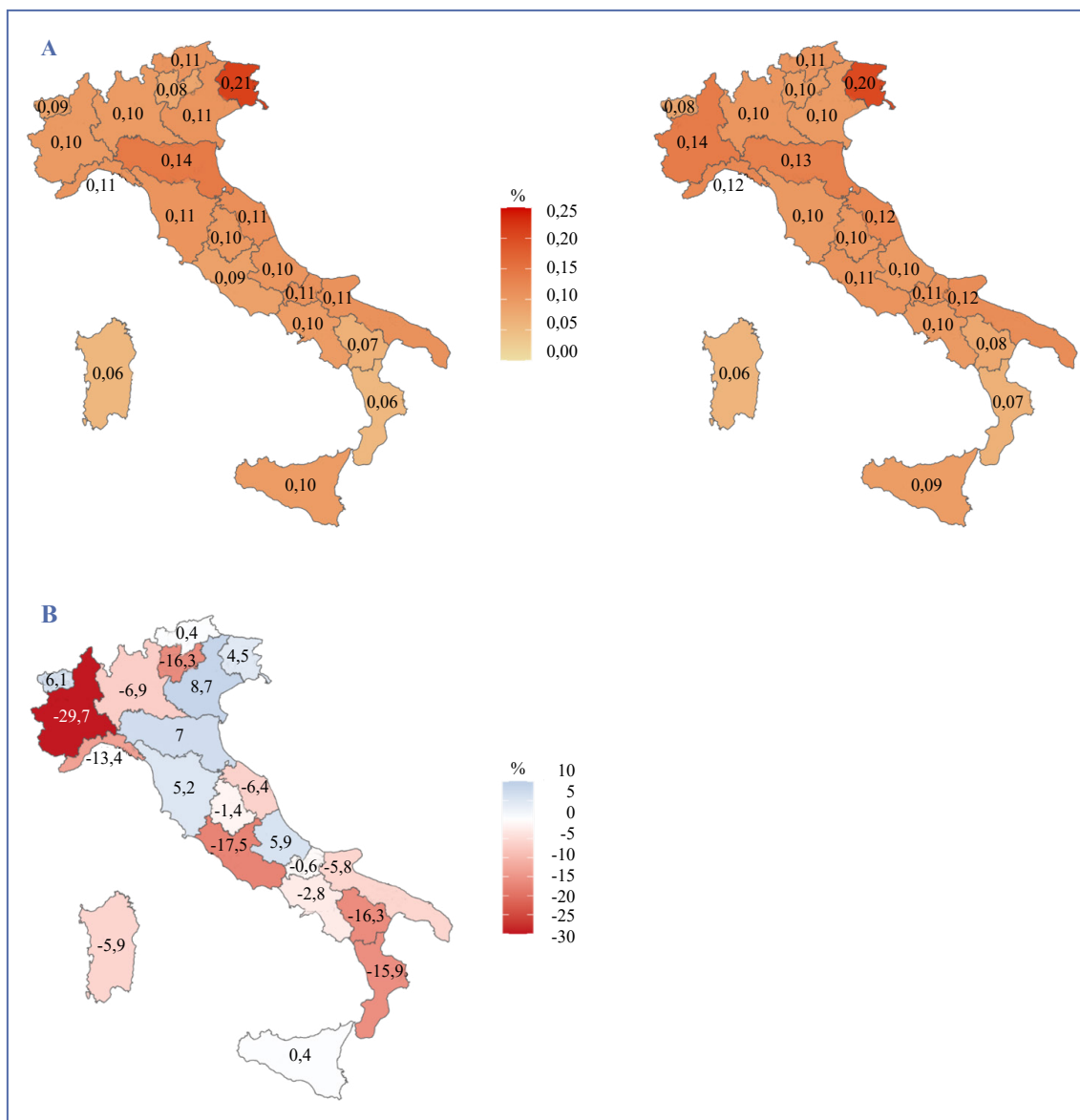


Figura 4 - A: tassi di mortalità regionali e per le due Province Autonome per COVID-19 nel 2021: ISS (sinistra) e Istat (destra); B: differenza percentuale tra tassi di mortalità regionali e per le due Province Autonome per COVID-19 da flusso sistema di sorveglianza integrata COVID-19 dell'ISS e da rilevazione Istat cause di morte nel 2021. Nota. Queste differenze percentuali sono calcolate, e successivamente arrotondate alla prima cifra decimale, a partire dai valori esatti dei due tassi e non dai valori (arrotondati alla seconda cifra decimale) rappresentati in A

bassa rispetto a quella dell'anno 2020 (88,5%) (6). In generale, anche andando a stratificare per sesso, classe di età o Regione/PA di decesso non si osservano sostanziali differenze rispetto all'anno precedente (6).

Il sesso non è una variabile discriminante per la differenza percentuale di decessi tra i due flussi. L'unica classe di età con una differenza positiva è quella 0-19 anni, con pochi decessi: 23 per il flusso ISS e 16 per quello Istat. Per le fasce intermedie, la differenza è circa -5,7%, mentre per gli over 90 è -8,7%. Le maggiori differenze assolute si riscontrano tra gli over 75.

La Figura 5 mostra che, confrontando i dati ISS e Istat (solo decessi con causa iniziale COVID-19), le differenze sono positive per gli 0-24 anni e negative dai 25 anni in su. Per le fasce più anziane, le differenze percentuali sono inferiori al 10%.

Sono state ripetute rispettivamente le analisi della Figura 1A e della Tabella 1, considerando però la Regione/PA di residenza o domicilio (Materiale Aggiuntivo – Figura 2 e Tabella 1). I risultati sono del tutto simili a quelli ottenuti considerando la Regione/PA di decesso, senza nulla di rilevante da segnalare.

Tabella 1 - Decessi COVID-19 nel 2021 per sesso, classe di età e Regione/Provincia Autonoma (PA) di decesso. Italia, 2021

	(A)	(B)	A-B	[(A-B)/B]*100	(C)	B/C *100
	Decessi ISS COVID-19	Decessi Istat COVID-19 causa iniziale	Differenza	Differenza%	Decessi Istat COVID-19 (causa iniziale/ concausa)	Rapporto % decessi Istat COVID-19 (causa iniziale/totali)
Sesso						
F	26.147	27.685	-1.538	-5,56	33.454	82,75
M	33.979	35.966	-1.987	-5,53	41.230	87,23
Classe di età						
0-19	23	16	7	43,75	23	69,56
20-49	843	876	-33	-3,77	1.044	83,91
50-59	2.542	2.615	-73	-2,79	3.017	86,68
60-69	6.964	7.327	-363	-4,95	8.330	87,96
70-79	15.706	16.502	-796	-4,82	18.899	87,32
80-89	23.083	24.366	-1.283	-5,27	28.890	84,34
90+	10.965	11.949	-984	-8,23	14.481	82,52
Regione/PA di decesso						
010 - Piemonte	4.167	5.924	-1.757	-29,66	7.029	84,28
020 - Valle d'Aosta	105	99	6	6,06	131	75,57
030 - Lombardia	9.707	10.426	-719	-6,90	12.341	84,48
041 - PA Bolzano	562	560	2	0,36	674	83,09
042 - PA Trento	436	521	-85	-16,32	670	77,76
050 - Veneto	5.152	4.741	411	8,67	5.793	81,84
060 - Friuli Venezia Giulia	2.530	2.421	109	4,50	2.945	82,21
070 - Liguria	1.589	1.835	-246	-13,41	2.226	82,44
080 - Emilia-Romagna	6.317	5.906	411	6,96	7.138	82,74
090 - Toscana	3.857	3.668	189	5,15	4.328	84,75
100 - Umbria	862	874	-12	-1,37	977	89,46
110 - Marche	1.695	1.810	-115	-6,35	2.193	82,53
120 - Lazio	5.041	6.114	-1.073	-17,55	7.000	87,34
130 - Abruzzo	1.332	1.258	74	5,88	1.509	83,37
140 - Molise	318	320	-2	-0,62	363	88,15
150 - Campania	5.335	5.491	-156	-2,84	6.147	89,33
160 - Puglia	4.282	4.545	-263	-5,79	5.127	88,65
170 - Basilicata	350	418	-68	-16,27	493	84,79
180 - Calabria	1.019	1.212	-193	-15,92	1.357	89,32
190 - Sicilia	4.574	4.556	18	0,40	5.071	89,84
200 - Sardegna	896	952	-56	-5,88	1.172	81,23
Totale	60.126	63.651	-3.525	-5,54	74.684	85,23

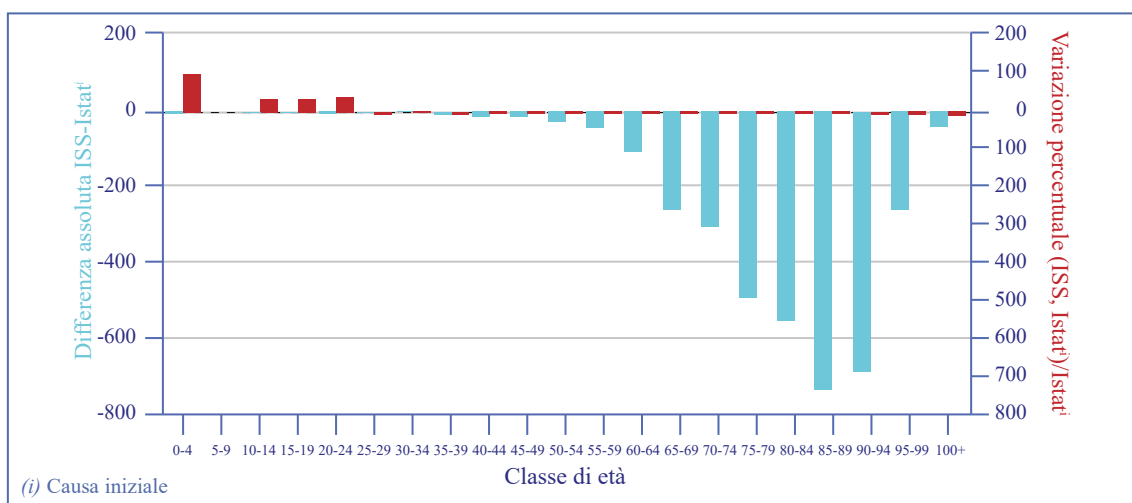


Figura 5 - Differenza assoluta (in celeste) tra i decessi COVID-19, suddivisi per classe di età, segnalati alla sorveglianza integrata COVID-19 dell'ISS e i decessi classificati come causa iniziale COVID-19 dal flusso delle cause di morte dell'Istat. Variazione percentuale (in rosso), per classe di età, calcolata come nella formula riportata a p. 13

Nella **Figura 6**, insieme ai decessi settimanali relativi al flusso ISS e a quello Istat (sia causa iniziale che causa iniziale o concausa), vengono riportate anche le diagnosi settimanali comunicate dalle Regioni/PA, il numero di nuovi ingressi in area medica e il numero di nuovi ingressi in terapia intensiva (questi ultimi tre rilevati dal sistema di sorveglianza integrata COVID-19). Si noti come la scala di misura sia diversa tra le curve dei decessi/nuovi ingressi e quella delle diagnosi. Dal grafico risulta evidente come l'andamento della curva delle diagnosi di COVID-19 rispecchi quello delle curve dei decessi, con un *lag* di 2/3 settimane. Questo *lag* diminuisce leggermente spostando l'attenzione sui nuovi ingressi, sia per area medica che per terapia intensiva.

Per i dati utilizzati nell'Indagine sui decessi e cause di morte Istat, oltre alle informazioni disponibili per i dati provenienti dal flusso ISS (età, sesso, data di decesso, Regione/PA di decesso/residenza), sono disponibili anche quelle più dettagliate riguardo alle cause del decesso. Nello specifico, per ciascun record è disponibile la causa principale che ha portato al decesso, insieme a tutte

le altre comorbidità che hanno contribuito all'esito. Dei 74.684 decessi con menzione di COVID-19, in 63.651 casi il COVID-19 è stato indicato come causa principale del decesso; nei rimanenti 11.033 come concausa. Per questi ultimi, il numero medio di concause riportate è pari a 6,3 (mediana: 5); nella **Tabella 2** sono riportate le frequenze assolute e percentuali dei decessi suddivisi per capitoli della classificazione ICD-10 (10).

Nel **Materiale Aggiuntivo - Tabella 2** e **Tabella 3** vengono mostrate le distribuzioni dei decessi aventi come concausa del decesso il codice U099 (Condizione post-COVID-19) per Regione/PA di residenza e di segnalazione del decesso.

La percentuale di questo tipo di decessi sul totale regionale si attesta in media sul 2,89%; le Regioni/PA che presentano una percentuale maggiore sono PA di Trento (oltre il 7%) e Abruzzo (oltre il 4%), mentre quelle con la percentuale minore sono PA di Bolzano e Campania (poco sopra l'1%). Nel **Materiale Aggiuntivo - Tabella 4** si riporta la distribuzione dei decessi suddivisi per codici ICD-10 per l'anno 2021 e si confronta con quella dell'anno 2020.

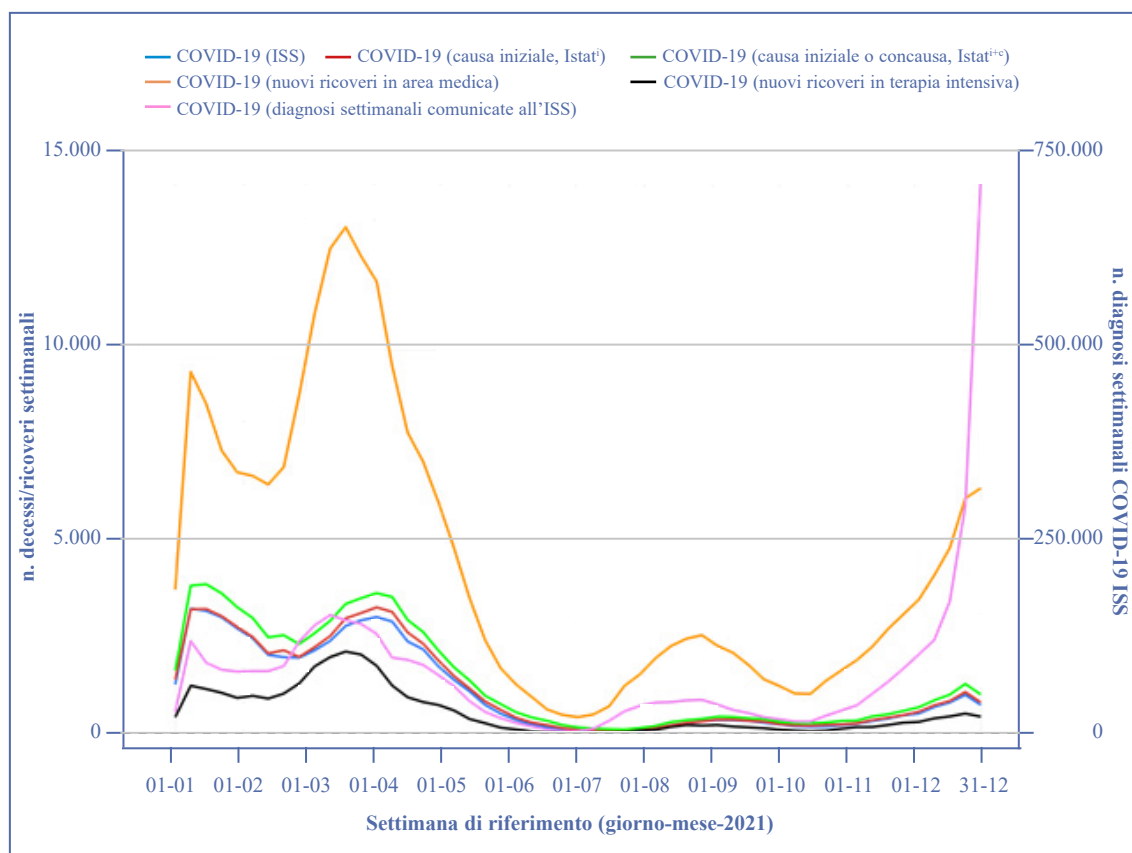


Figura 6 - Numero di decessi settimanali associati a COVID-19. Italia, 2021.

Nota. Prima e ultima settimana dell'anno sono incomplete in quanto iniziate (la prima) nel 2020 e terminate (l'ultima) nel 2022; la curva delle diagnosi settimanali fa riferimento alla scala presente sulla destra (scala 50:1 rispetto a quella di sinistra)

Tabella 2 - Distribuzione per capitoli della classificazione ICD-10 dei decessi aventi come concausa il COVID-19. Italia, 2021

Capitolo	Decessi	
	n.	%
1 Alcune malattie infettive e parassitarie	231	2,09
2 Tumori	2.427	22,00
3 Malattie del sangue e degli organi ematopoietici ed alcuni disturbi del sistema immunitario	98	0,89
4 Malattie endocrine, nutrizionali e metaboliche	786	7,12
5 Disturbi psichici e comportamentali	485	4,40
6 Malattie del sistema nervoso	573	5,19
7 Malattie dell'occhio e degli annessi oculari	2	0,02
8 Malattie dell'orecchio e dell'apofisi mastoide	1	0,01
9 Malattie del sistema circolatorio	4.271	38,71
10 Malattie del sistema respiratorio	441	4,00
11 Malattie dell'apparato digerente	645	5,85
12 Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo	31	0,28
13 Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	97	0,88
14 Malattie dell'apparato genitourinario	458	4,15
16 Alcune condizioni morbose che hanno origine nel periodo perinatale	1	0,01
17 Malformazioni e deformazioni congenite, anomalie cromosomiche	17	0,15
20 Cause esterne di morbosità e mortalità	469	4,25
Totale	11.033	100,00

Discussione

Questo studio rappresenta la continuazione di uno studio precedentemente pubblicato (6) e ne estende l'orizzonte temporale all'anno 2021. L'obiettivo principale è quello di confrontare i dati di decesso rilevati dalla sorveglianza COVID-19 dell'ISS e i dati ufficiali delle cause di morte forniti annualmente dall'Istat.

Complessivamente, dal confronto tra i due flussi emerge un buon accordo. Alcune differenze percentuali risultano accentuate nel solo periodo estivo, e vanno attribuite alla ridotta numerosità di decessi avvenuti durante quel periodo dell'anno. Per l'intero anno 2021, il numero di decessi riportati nella rilevazione delle cause di morte Istat risulta sistematicamente maggiore rispetto a quello segnalato alla sorveglianza COVID-19 dell'ISS.

Spostando il focus sul livello geografico, si osserva come le Regioni/PA che presentano i disallineamenti più importanti siano rimaste le stesse rispetto all'anno 2020: Piemonte (-29,7%), PA di Trento (-16,3%), Lazio (-17,6%) e Basilicata (-16,3%) presentano un numero di decessi segnalati alla sorveglianza integrata COVID-19 inferiore rispetto al numero di decessi riportati al flusso delle cause di morte Istat, mentre Veneto (8,7%), Emilia-Romagna (7,0%) e Abruzzo (5,9%) presentano una situazione opposta.

Relativamente al sesso delle persone decedute, dalle analisi eseguite non sono state evidenziate discrepanze tra i due flussi, in linea con quanto segnalato nello studio precedente.

Per quanto riguarda il dato sull'età al momento del decesso, in analogia con l'anno 2020, si osserva che nelle classi di età più giovani il numero di decessi segnalati alla sorveglianza integrata COVID-19 risulta maggiore rispetto al numero di decessi riportati al

flusso delle cause di morte Istat, mentre in quelle più anziane risulta inferiore. La differenza sostanziale riguarda il punto di inversione del trend: per l'anno 2021 è rappresentato dalla classe di età 25-29, mentre nell'anno precedente dalla classe era 75-79 anni.

Risulta aumentata notevolmente (da 0,66% a 5,12%) la percentuale di decessi che presenta tra le concause la condizione post-COVID-19 (codice ICD-10 U099). Questo incremento viene spiegato dal fatto che, arrivati al secondo anno di pandemia, hanno iniziato a manifestarsi maggiormente le complicazioni a lungo termine legate alla malattia da COVID-19, non osservabili a pochi mesi dalla comparsa dei primi casi.

La percentuale dei decessi Istat classificati con causa iniziale COVID-19 rispetto al totale dei decessi che riportano il COVID-19 sia come causa iniziale che come concausa si attesta attorno all'85,2%, leggermente più bassa rispetto all'anno 2020 (88,5%).

Limiti

I limiti di questo lavoro rimangono invariati rispetto al precedente (6): nel sistema di sorveglianza integrata COVID-19 dell'ISS non sono rilevate le concause del decesso, diversamente dalla rilevazione Istat sulle cause di morte. Pertanto, non è stato possibile confrontare queste informazioni. In generale, i due flussi sono progettati per scopi diversi e, di conseguenza, adottano criteri distinti per l'individuazione delle cause di morte.

Inoltre, in assenza di una chiave univoca che potesse collegare i casi presenti nei due database non è stato possibile effettuare il record linkage tra le due fonti di dati. Si sottolinea, tuttavia, che in data 15 novembre 2024 è entrato in vigore il Piano sanitario nazionale 2023-2025 (13) che prevede

il Progetto ISS-00074 per la realizzazione di una base di dati finalizzata all'approfondimento delle conoscenze già acquisite in relazione all'infezione da SARS-CoV-2 e al suo decorso clinico, sia in relazione all'assistenza territoriale che ospedaliera, con valutazione dell'impatto derivante dalla stima dell'efficacia vaccinale e della mortalità.

Conclusioni

L'analisi presentata, pur essendo a livello aggregato e di natura descrittiva, mostra nel suo complesso una buona corrispondenza tra i due flussi di dati, in linea con quanto osservato nell'anno 2020. Il sistema di sorveglianza integrata COVID-19 dell'ISS si conferma essere in grado di cogliere un fenomeno di grande rilevanza per la sanità pubblica, come la mortalità attribuibile al COVID-19 in Italia.

L'obiettivo è quello di portare avanti lo studio per gli anni successivi e soprattutto di ampliare le analisi congiunte non appena sarà possibile effettuare il record linkage.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano colleghe e colleghi dell'Istituto Superiore di Sanità per il contributo fornito nella fase di revisione del lavoro: Antonino Bella, Massimo Fabiani, Flavia Riccardo, Chiara Sacco, Alberto Mateo Urdiales (Dipartimento di Malattie Infettive), Marco Tallon (Servizio di Informatica).

Citare come segue:

Cannone A, Manno V, Dorrucci M, Marchetti S, Grippo F, Del Manso M, Petrone D, Minelli G, Pezzotti P, Boros S. Valutazione della qualità delle notifiche di decesso associate a COVID-19 riportate al sistema di sorveglianza integrata COVID-19 ISS: confronto con la rilevazione sulle cause di morte dell'Istat e analisi disgiunte. Italia, 2021. *Boll Epidemiol Naz* 2024;5(3):10-18.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

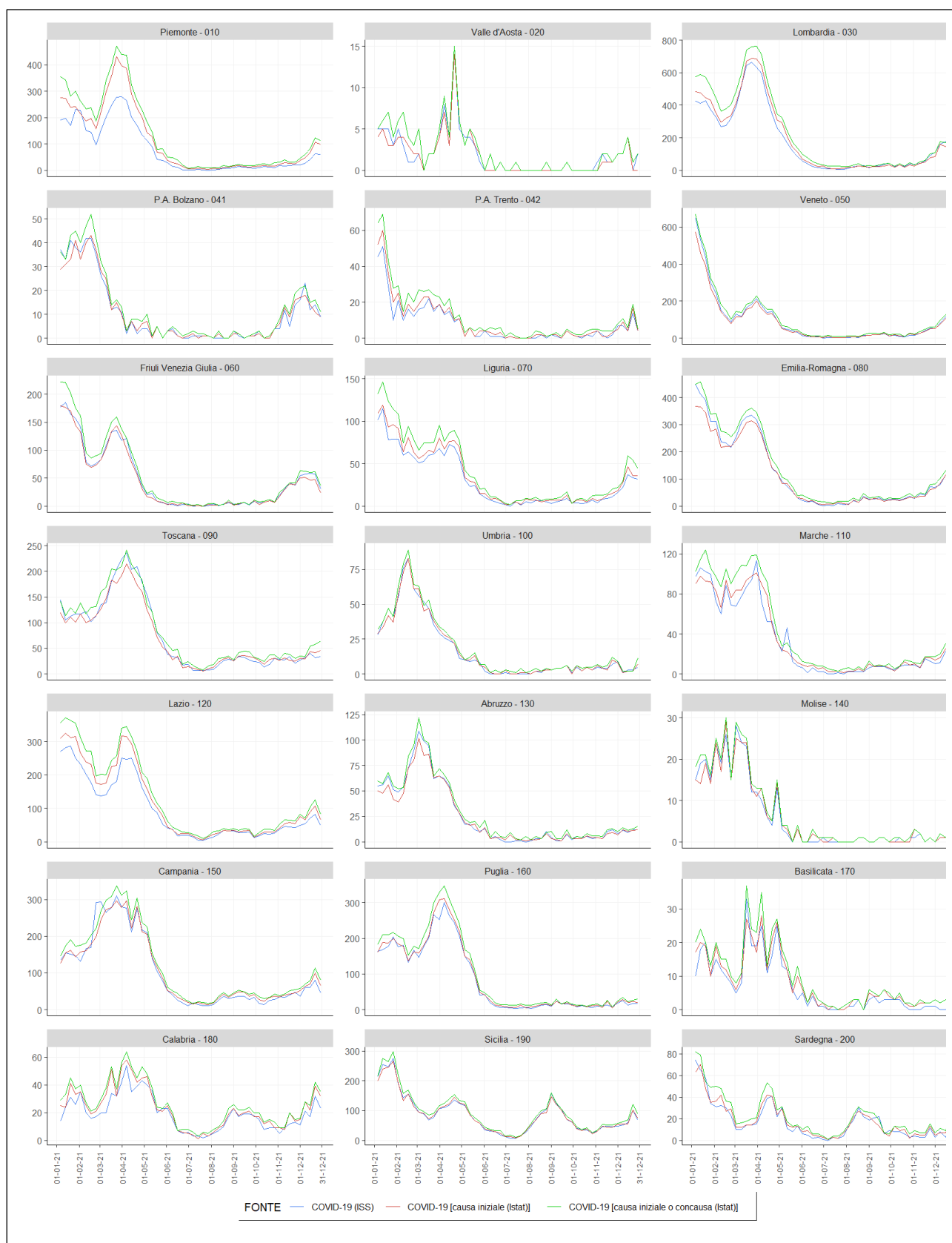
Finanziamenti: nessuno.

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

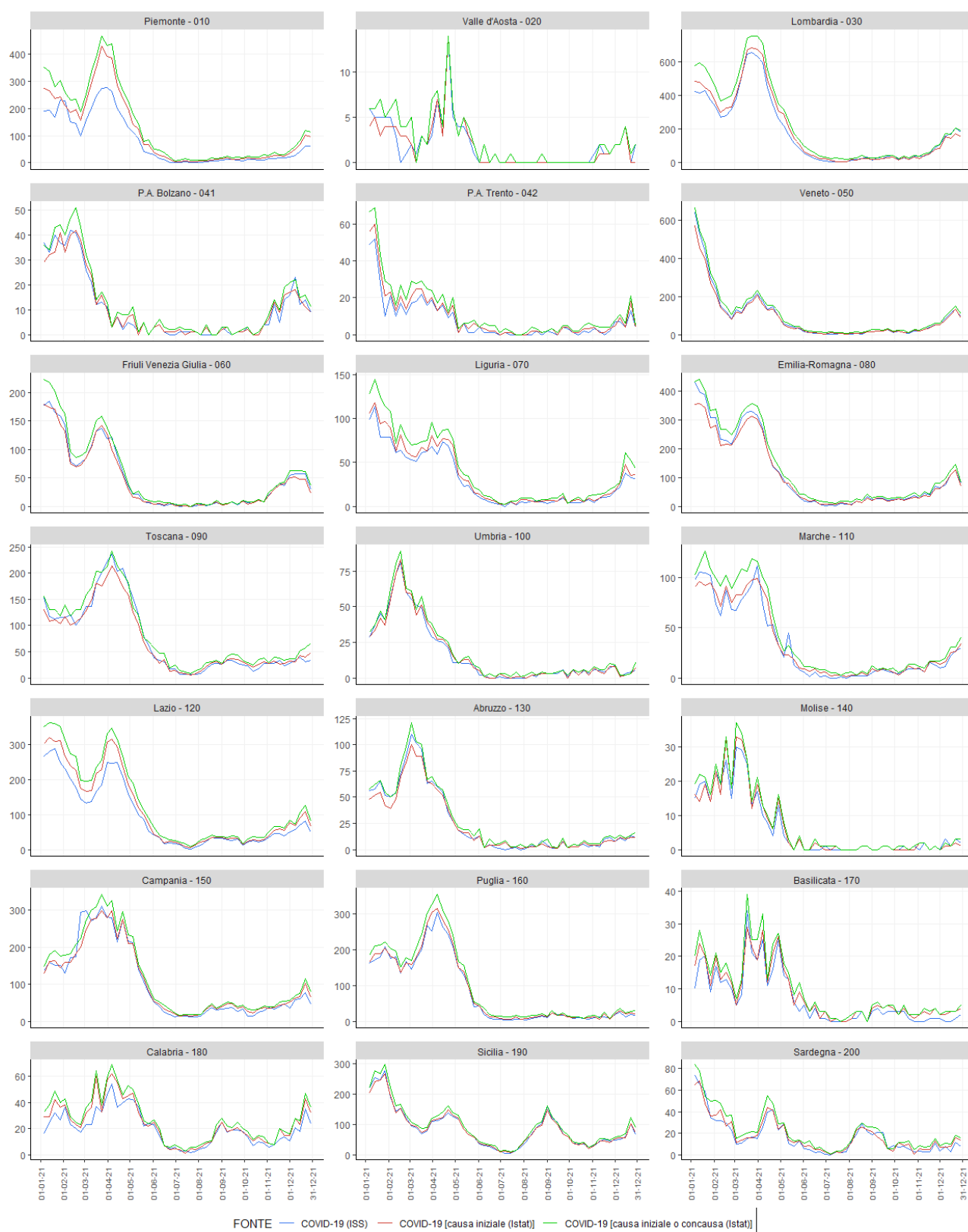
Riferimenti bibliografici

- Italia. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento della Protezione Civile. Ordinanza 27 febbraio 2020, n. 640. Ulteriori interventi urgenti di protezione civile in relazione all'emergenza relativa al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 50, 28 febbraio 2020.
- Slater TA, Straw S, Drozd M, Kamalathasan S, Cowley A, Witte KK. Dying 'due to' or 'with' COVID-19: a cause of death analysis in hospitalised patients. *Clin Med (Lond)* 2020;20(5):e189-e190. doi: 10.7861/clinmed.2020-0440
- Northern Ireland Statistics and Research Agency. Covid-19 related deaths and pre-existing conditions in Northern Ireland: March 2020 to November 2021. 9 December 2021. https://www.nisra.gov.uk/sites/nisra.gov.uk/files/publications/C19-PEC-Nov21_0.pdf; ultimo accesso 14/1/2025.
- Grippo F, Navarra S, Orsi C, Manno V, Grande E, Cialesi R, et al. The Role of COVID-19 in the Death of SARS-CoV-2-Positive Patients: A Study Based on Death Certificates. *J Clin Med* 2020;9(11):3459. doi: 10.3390/jcm9113459
- Fedeli U, Schievano E, Avossa F, Pitter G, Barbiellini Amidei C, Grande E, et al. Different approaches to the analysis of causes of death during the COVID-19 epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(9):3610-3. doi: 10.26355/eurev_202105_25844
- Cannone A, Manno V, Dorrucci M, Marchetti S, Grippo F, Del Manso M, et al. Valutazione della qualità delle notifiche di decesso associate a COVID-19 riportate al sistema di sorveglianza integrata COVID-19 ISS: confronto con la rilevazione sulle cause di morte dell'Istat - Italia, 2020. *Boll Epidemiol Naz* 2023;4(2):10-9. doi: 10.53225/BEN_065
- Del Manso M, Andrianou X, Urdiales AM, Vescio MF, Rota MC, Fabiani M, et al. La sorveglianza integrata COVID-19 in Italia: output e attività correlate. *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6 Suppl 2):70-80. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.105
- Italia. Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Aggiornamento della definizione di caso COVID-19 e strategie di testing. Circolare n. 705 dell'8 gennaio 2021. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=78155&parte=1%20&serie=null>; ultimo accesso 14/1/2025.
- Istituto Nazionale di Statistica. Indagine su decessi e cause di morte (PSN IST-00095). <https://www.istat.it/it/archivio/4216>; ultimo accesso 14/1/2025.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th Revision. 2010. <https://icd.who.int/browse10/2010/en>; ultimo accesso 14/1/2025.
- Orsi C, Marchetti S, Frova L, Grippo F. Primi risultati sull'implementazione di Iris per la codifica delle cause di morte in Italia: opportunità e sfide. *Istat Working Papers* N. 7. Roma: Istat; 2016. https://www.istat.it/it/files/2016/04/IWP_7_2016.pdf; ultimo accesso 14/1/2025.
- Istituto Nazionale di Statistica. Programma statistico nazionale 2023-2025. Volume I. Evoluzione dell'informazione statistica. https://www.sistan.it/fileadmin/Repository/Home/PSN/Programma_statistico_nazionale/Psn_2023-2025/Psn%202023-2025_Vol.1.pdf; ultimo accesso 14/1/2025.
- Italia. Decreto del Presidente della Repubblica, 24 settembre 2024. Approvazione del Programma statistico nazionale e degli altri atti di programmazione della statistica ufficiale 2023-2025. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 268, 15 novembre 2024 - Suppl. Ordinario n. 39.

Materiale Aggiuntivo



Materiale Aggiuntivo - Figura 1. Decessi settimanali suddivisi per Regione/PA di segnalazione del decesso per dati ISS (in blu), Istat (causa iniziale in rosso; causa iniziale o concausa in verde).



Materiale Aggiuntivo - Figura 2. Decessi settimanali suddivisi per Regione/PA di residenza/domicilio per dati ISS (in blu), Istat (causa iniziale in rosso; causa iniziale o concausa in verde).

Materiale Aggiuntivo - Tabella 1. Decessi nel 2021 per sesso, fascia d'età e Regione/PA di residenza.

	(A)	(B)	A-B	$[(A-B)/B] * 100$	(C)	B/C *100
Sesso	Decessi ISS COVID-19	Decessi Istat COVID-19 causa iniziale	Differe nza	Differe nza %	Decessi Istat COVID-19 (causa iniziale/con causa)	Rapporto % decessi Istat COVID-19 (causa iniziale/totali)
F	26.147	27.685	-1.538	-5,56	33.454	82,75
M	33.979	35.966	-1.987	-5,53	41.230	87,23
Fascia d'età						
0-19	23	16	7	43,75	23	69,56
20-49	843	876	-33	-3,77	1.044	83,91
50-59	2.542	2.615	-73	-2,79	3.017	86,68
60-69	6.964	7.327	-363	-4,95	8.330	87,96
70-79	15.706	16.502	-796	-4,82	18.899	87,32
80-89	23.083	24.366	-1.283	-5,27	28.890	84,34
90+	10.965	11.949	-984	-8,23	14.481	82,52
Regione/PA di decesso						
010 – Piemonte	4.145	5.872	-1.727	-29,41	6.967	84,28
020 - Valle d'Aosta	105	101	4	3,96	134	75,37
030 – Lombardia	9.664	10.376	-712	-6,86	12.292	84,41
041 - PA Bolzano	561	567	-6	-1,06	681	83,26
042 - PA Trento	444	546	-102	-18,68	698	78,22
050 – Veneto	5.129	4.745	384	8,09	5.792	81,92
060 – FVG	2.535	2.410	125	5,19	2.935	82,11
070 – Liguria	1.601	1.834	-233	-12,70	2.225	82,43
080 - Emilia-Romagna	6.209	5.818	391	6,72	7.020	82,88
090 – Toscana	3.864	3.698	166	4,49	4.372	84,58
100 – Umbria	861	881	-20	-2,27	987	89,26
110 – Marche	1.694	1.804	-110	-6,10	2.186	82,53
120 – Lazio	5.002	6.018	-1.016	-16,88	6.898	87,24
130 – Abruzzo	1.342	1.260	82	6,51	1.504	83,78
140 – Molise	335	355	-20	-5,63	401	88,53

150 – Campania	5.385	5.501	-116	-2,11	6.162	89,27
160 – Puglia	4.314	4.579	-265	-5,79	5.170	88,57
170 – Basilicata	362	441	-79	-17,91	518	85,14
180 – Calabria	1.061	1.277	-216	-16,91	1.432	89,18
190 – Sicilia	4.609	4.604	5	0,11	5.125	89,83
200 – Sardegna	904	964	-60	-6,22	1.185	81,35
Totale	60.126	63.651	-3.525	-5,54	74.684	85,23

Materiale Aggiuntivo - Tabella 2. Distribuzione per Regione/PA di residenza dei decessi aventi come concausa la condizione post-COVID-19 (codice IDC-10 U099) sul totale.

Regione/PA di residenza	Decessi con codice U099	Decessi totali	Rapporto % decessi con codice U099 / decessi totali
010 – Piemonte	224	6.967	3,22
020 - Valle d’Aosta	6	134	4,48
030 – Lombardia	397	12.292	3,23
041 - PA Bolzano	7	681	1,03
042 - PA Trento	49	698	7,02
050 – Veneto	206	5.792	3,56
060 – FVG	89	2.935	3,03
070 – Liguria	74	2.225	3,33
080 - Emilia-Romagna	253	7.020	3,60
090 – Toscana	138	4.372	3,16
100 – Umbria	23	987	2,33
110 – Marche	73	2.186	3,34
120 – Lazio	197	6.898	2,86
130 – Abruzzo	67	1.504	4,45
140 – Molise	8	401	2,00
150 – Campania	80	6.162	1,30
160 – Puglia	115	5.170	2,22
170 – Basilicata	12	518	2,32
180 – Calabria	27	1.432	1,89
190 – Sicilia	73	5.125	1,42
200 – Sardegna	41	1.185	3,46
Totale	2.159	74.684	2,89

Materiale Aggiuntivo - Tabella 3. Distribuzione per Regione/PA di segnalazione del decesso dei decessi aventi come concausa la condizione post-COVID-19 (codice IDC-10 U099) sul totale

Regione/PA di decesso	Decessi con codice U099	Decessi totali	Rapporto % decessi con codice U099 / decessi totali
010 – Piemonte	228	7.029	3,24
020 - Valle d’Aosta	5	131	3,82
030 – Lombardia	394	12.341	3,19
041 - PA Bolzano	7	674	1,04
042 - PA Trento	48	670	7,16
050 – Veneto	206	5.793	3,56
060 – FVG	89	2.945	3,02
070 – Liguria	73	2.226	3,28
080 - Emilia-Romagna	258	7.138	3,61
090 – Toscana	136	4.328	3,14
100 – Umbria	24	977	2,46
110 – Marche	75	2.193	3,42
120 – Lazio	197	7.000	2,81
130 – Abruzzo	68	1.509	4,51
140 – Molise	8	363	2,20
150 – Campania	81	6.147	1,32
160 – Puglia	113	5.127	2,20
170 – Basilicata	13	493	2,64
180 – Calabria	25	1.357	1,84
190 – Sicilia	71	5.071	1,40
200 – Sardegna	40	1.172	3,41
Totale	2.159	74.684	2,89

Materiale Aggiuntivo - Tabella 4. Distribuzione dei decessi Istat per codici ICD-10 per anno, 2020 e 2021

	2020		2021	
Codice ICD-10	Decessi totali	Decessi %	Decessi totali	Decessi %
U071	81.851	92,34	70.248	94,06
U072	6.209	7,00	609	0,82
U099	581	0,66	3.827	5,12
U109	0	0,00	0	0,00
Totale	88.641	100,00	74.684	100,00

Tassi di caduta e fattori di rischio nella struttura ospedaliera per acuti di Trento: studio retrospettivo 2019-2021

Margherita Cozzio^{a,b}, Jacopo Lenzi^b, Mariaangela Alessandrini^c, Sabrina Lever^c, Maria Grazia Allegretti^c

^aDirezione Medica, Ospedale Santa Chiara di Trento, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento

^bDipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università degli Studi di Bologna

^cServizio Governance Clinica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento

SUMMARY

Fall rates and associated risk factors in the acute care hospital of Trento (Italy): a retrospective study (2019-2021)

Introduction

Falls represent a significant global public health issue due to their frequency and associated morbidity and mortality. They are the second leading cause of accidental injury-related death worldwide. The elderly and individuals with multiple comorbidities are particularly vulnerable. In the acute care setting, falls jeopardise patient safety and contribute to increased healthcare costs. This study estimates the incidence, risk factors and outcomes of falls with the aim of improving patient safety.

Materials and methods

This single-centre, retrospective, observational study was conducted in an acute care hospital in Trento, Italy. The study analysed fall reports collected between 2019 and 2021 across various hospital departments, excluding the rehabilitation unit. Injury severity was classified according to the National Database of Nursing Quality Indicators. The fall rate is the number of falls per 1,000 patient days, while the fall rate with injury is the number of falls with injury per 1,000 patient days. To identify risk factors associated with falls, both intrinsic and extrinsic factors were analysed based on patient characteristics and environmental conditions documented in the fall reports.

Results

A total of 1,001 fall reports were recorded for 844 patients, with a fall rate of 1.93 per 1,000 patient days, and a fall rate with injury of 0.69. The majority of falls (60.9%) occurred among male patients with an average age of 68.6 years. Of the total number of falls, 35.9% resulted in injury, mostly minor (77.2%). Most falls occurred in medical areas (63.9%), with a significant proportion occurring specifically in patients' rooms (71.9%). Additionally, fall-related injuries were more common among patients aged 75 years and older.

Discussion and conclusions

The study highlights the high incidence of falls and related injuries in acute care settings, particularly among older patients. Targeted prevention strategies are needed to reduce the risk of falls and associated injuries.

Key words: accidental falls; inpatients; fall-related injuries

margherita.cozzio@gmail.com

Introduzione

Secondo la definizione del Ministero della Salute, la caduta è "uno spostamento improvviso, non intenzionale e inaspettato verso il basso dalla posizione ortostatica, assisa o clinostatica" (1).

Si stima che ogni anno si verifichino 684.000 cadute mortali nel mondo, che rappresentano la seconda causa principale di morte per lesioni involontarie, e sono responsabili annualmente di oltre 38 milioni di disability-adjusted life years, DALY (2). Le cadute possono, inoltre, causare morbidità come dolore, emorragie, fratture, traumi cranici, perdita dell'autonomia (3-6). Per la loro frequenza e gravità, dunque, le cadute rappresentano una priorità per la sanità pubblica, a livello globale.

Le cadute in ambito ospedaliero sono eventi potenzialmente prevenibili tramite un'attenta valutazione clinica e l'adozione di azioni preventive (1). L'incidenza delle cadute è considerata un indicatore della qualità dell'assistenza, pertanto,

prevenirle è un obiettivo chiave per migliorare la sicurezza dei pazienti (7). Il *fall rate* negli ospedali per acuti varia tra 0,4 e 16,9 per 1.000 giornate di degenza, con tassi più alti nei reparti di medicina interna e neurologia, e il *fall rate con danno* varia da 0,4 a 2,4 per 1.000 giorni di degenza, con tassi più alti nei reparti psichiatrici. Questi dati si riferiscono a studi condotti a livello mondiale nel periodo compreso tra il 2004 e il 2022 (3, 8-11).

Durante la pandemia di COVID-19, l'incidenza delle cadute in ospedale è ulteriormente aumentata, probabilmente a causa dell'accresciuto carico assistenziale e alla riduzione dei caregiver (12). Una metanalisi pubblicata nel 2021 ha identificato le cadute come una possibile manifestazione associata alla malattia da COVID-19 (13).

Fattori come età, genere e stato di salute possono influenzare il tipo e la gravità delle lesioni da caduta (2). I fattori di rischio per le cadute in

ambiente ospedaliero possono essere intrinseci, legati alle condizioni di salute del paziente o estrinseci, legati all'ambiente e all'organizzazione (11). Fattori intrinseci includono età (bambini e anziani sono a maggiore rischio), genere (gli uomini hanno tassi di mortalità e DALY persi più elevati, mentre le donne subiscono più cadute non mortali), assunzione di farmaci, presenza di comorbidità e ipomobilità (2, 14-16). Fattori estrinseci includono disposizione della camera e del bagno, pavimento scivoloso, struttura del letto e utilizzo di ausili (17).

Le cadute in ambito ospedaliero aumentano i costi dell'assistenza sanitaria, ad esempio costi di cura, esami aggiuntivi, prolungamento della degenza, sequele a lungo termine e richieste di risarcimento (18-22). Nei Paesi occidentali le cadute rappresentano lo 0,85-1,5% della spesa sanitaria totale (23). Nei Paesi Bassi, ad esempio, si stima che ogni caduta in soggetti di età ≥ 65 anni costi in media 9.370 euro (24).

A oggi, pochi studi hanno identificato i fattori predittivi delle cadute con danno in ospedale (6), che permangono tuttora poco chiari. Questo studio analizza l'incidenza delle cadute presso un ospedale per acuti italiano nel periodo 2019-2021, esaminandone frequenza, gravità, contesti, dinamiche e fattori contribuenti. Viene, inoltre, analizzato l'impatto delle cadute, il ricorso a interventi sanitari, la relazione tra i danni conseguenti alla caduta e i determinanti correlati. Identificare i pazienti a rischio di subire lesioni da caduta può migliorare le strategie di prevenzione e aumentare la sicurezza dei pazienti.

Materiali e metodi

Il presente studio osservazionale retrospettivo è stato condotto presso l'Ospedale Santa Chiara di Trento, struttura per acuti polispecialistica con 586 posti letto ordinari, che eroga servizi sanitari in regime d'urgenza, ricovero, day hospital e day surgery (DH/DS), nonché prestazioni specialistiche ambulatoriali. La struttura accoglie circa 34.500 pazienti l'anno.

I dati utilizzati in questo studio derivano dalle schede cartacee di segnalazione di caduta relative al triennio 2019-2021 e riferite a pazienti di tutte le età, raccolte dalle unità operative e dai servizi afferenti alle seguenti aree: medica; chirurgica; critica; pronto soccorso e medicina d'urgenza; salute della donna e materno infantile; salute mentale; servizi. Il setting riabilitativo è stato escluso perché ha sede al di fuori dell'Ospedale.

Le schede di segnalazione di caduta (**Materiale aggiuntivo**) sono strutturate in due sezioni: la prima raccoglie dati sulla persona e sull'evento; la seconda

analizza le conseguenze della caduta al tempo zero e dopo 24 ore. L'analisi ha considerato fattori di rischio intrinseci ed estrinseci per le cadute. Tra i fattori intrinseci rientrano: età, genere, deficit motori, deterioramento cognitivo, cadute pregresse, uso di farmaci, urgenza minzionale, instabilità posturale, dispositivi medici e alterazioni visive o uditive. Nei risultati presentati in questo lavoro, l'età e il genere del paziente non sono stati riportati tra i fattori intrinseci per rispettare la struttura della scheda di segnalazione di caduta, nella quale sono considerati separatamente come variabili indipendenti. I fattori estrinseci riguardano il setting esterno al paziente, ad esempio: utilizzo di calzature inadeguate, problemi alle sponde del letto, scarsa illuminazione, presenza di elementi di inciampo, ausili inadeguati e pavimento bagnato. Tutti questi fattori intrinseci ed estrinseci aumentano il rischio di cadute (10, 25-27).

Le cadute sono state analizzate utilizzando come denominatore il totale delle schede di segnalazione di caduta raccolte nel triennio, che non corrisponde al totale dei pazienti caduti, poiché alcuni di essi sono stati soggetti a cadute ripetute.

Il calcolo del *fall rate* e del *fall rate con danno* è stato effettuato seguendo i criteri del Nursing-Sensitive Care Measure Set, sviluppato dalla Joint Commission per la misurazione degli indicatori sensibili alle cure infermieristiche (28). Secondo questo sistema, il *fall rate* è calcolato come il rapporto tra il numero totale di cadute registrate nel periodo di studio e il totale dei giorni di degenza, moltiplicato per 1.000 giornate di degenza. Analogamente, il *fall rate con danno* include solo le cadute che hanno provocato danni ai pazienti e viene calcolato nello stesso modo. Sono stati considerati solo i dati delle segnalazioni durante i ricoveri ordinari, escludendo le unità di pediatria, ostetricia, psichiatria e quelle non eroganti prestazioni in regime di ricovero (28).

Il criterio per determinare il livello di gravità del danno subito dai pazienti segue il Sistema di Classificazione del National Database of Nursing Quality Indicators (NDNQI) (29). I danni sono classificati in sei categorie, in ordine crescente di gravità:

1. nessun danno;
2. danno minore;
3. danno moderato;
4. danno maggiore;
5. morte;
6. danno non determinato.

Per l'analisi dei dati, la categorizzazione dei danni è stata accorpata in due gruppi:

- con danno, che comprende le categorie danno minore, moderato e maggiore, morte;
- senza danno.

Questo accorpamento è stato effettuato con l'obiettivo di rendere i risultati più significativi, considerando il numero di eventi disponibili nelle singole categorie di danno.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software Stata/SE 17.0. Le caratteristiche, i fattori intrinseci e i fattori estrinseci sono stati confrontati tra cadute con danno e senza danno con il test χ^2 o il test esatto di Fisher, quando appropriato. Per la gestione dei dati mancanti è stato adottato l'approccio pair-wise, escludendo i record a seconda della variabile analizzata. Sono state garantite la privacy e l'anonimato dei pazienti, conformemente alla normativa per la protezione dei dati personali.

I dati dello studio sono stati raccolti nell'ambito della gestione del rischio clinico in ospedale, tramite le schede di segnalazione di caduta compilate come parte delle procedure interne di sicurezza e qualità delle cure. Considerando la natura osservazionale e anonima dello studio, il trattamento dei dati è stato condotto in conformità al Regolamento UE 2016/679 (GDPR, art. 9) per quanto riguarda la protezione dei dati sensibili e nel rispetto delle normative aziendali sulla privacy. La Dirigenza ospedaliera ha valutato il progetto come a basso rischio, ritenendo che, vista la natura retrospettiva e il trattamento anonimo dei dati, non fosse necessaria una richiesta di consenso informato o un parere preliminare del Comitato etico.

Risultati

Nel periodo 2019-2021, sono state raccolte presso l'Ospedale Santa Chiara di Trento 1.001 schede di segnalazione di caduta, senza variazioni significative nei tre anni sia nel numero di schede che nel numero complessivo di giornate di degenza: nel 2019 sono state raccolte 345 schede/181.313 giornate di degenza, nel 2020 321 schede/160.714 giornate di degenza e nel 2021 335 schede/165.905 giornate di degenza. Le segnalazioni hanno riguardato un totale di 844 pazienti, poiché alcuni soggetti sono caduti ripetutamente. Di queste, il 60,9% (610/1.001) ha interessato soggetti di genere maschile. L'età media era di $68,6 \pm 18,4$ anni, con un range di età 0-100 anni.

Il 35,9% delle segnalazioni (359/1.001; 95% IC 32,9-38,9) ha documentato danni dovuti alla caduta (**Tabella 1**). Il 77,2% delle segnalazioni (277/359) ha avuto un esito di danni minori, il 9,2% (33/359) danni moderati e il 13,6% (49/359) danni maggiori. Non sono stati segnalati decessi riconducibili alle cadute. Correlando la gravità del danno conseguente alle cadute con la fascia

d'età dei soggetti, le cadute con danno maggiore non hanno riguardato pazienti di età 0-17 anni, mentre il 59,2% (29/49) ha interessato soggetti di ≥ 75 anni. Non sono emerse differenze di rilievo ponendo in relazione il genere e i danni riportati a seguito delle cadute.

L'analisi del regime assistenziale ha mostrato che il 93,5% delle segnalazioni (936/1.001) riguardava pazienti in degenza ordinaria, il 2,6% (26/1.001) pazienti ambulatoriali, il 2,2% (22/1.001) pazienti in Pronto soccorso, lo 0,9% (9/1.001) utenti esterni, e lo 0,8% (8/1.001) pazienti in DH/DS. Le cadute che hanno più frequentemente riportato danni sono avvenute in regime ambulatoriale (53,8%; 14/26) e tra gli utenti esterni (44,4%; 4/9) ($p=0,072$).

Le cadute erano distribuite per ambito come segue: internistico nel 63,9% dei casi (640/1.001), chirurgico nel 17,6% (176/1.001), salute mentale nell'8,4% (84/1.001), materno-infantile nel 3,7% (37/1.001), emergenza/intensivo nel 3,3% (33/1.001), e servizi nel 3,1% (31/1.001). Riguardo alle cadute con danno, il 37,3% (239/359) si è verificato in ambito internistico, il 29,5% (52/359) chirurgico, il 36,9% (31/359) salute mentale, il 51,6% (16/359) servizi, il 33,3% (11/359) emergenza/intensivo e il 27,0% (10/359) materno-infantile.

L'analisi del luogo delle cadute ha mostrato che la maggior parte di esse si è verificata nella stanza di degenza (71,9%; 720/1.001), seguita da bagno (15,4%; 154/1.001), area comune (10,7%; 107/1.001) e area di trattamento (2,0%; 20/1.001). Le cadute che più frequentemente hanno riportato danni sono avvenute in area comune (43,9%; 47/107).

La distribuzione delle cadute in relazione al giorno di permanenza in ospedale ha evidenziato che il 60,9% (610/1.001) si è verificata nei primi sette giorni, il 68,4% delle quali (417/610) è avvenuto nei primi tre giorni; il 18,8% (188/1.001) è avvenuto tra 8 e 15 giorni e il 20,3% (203/1.001) dopo 15 giorni. La mediana del giorno di degenza è risultata pari a 5 giorni (range interquartile: 2-12). Le cadute avvenute dopo il quindicesimo giorno hanno riportato danni con maggiore frequenza (40,9%; 83/203).

In relazione alla fascia oraria, basata sui turni di lavoro infermieristici, la percentuale media oraria di cadute durante il turno del mattino (7:00-14:00) è stata del 36,1%, seguita dal turno notturno (21:00-7:00) con il 33,6%, e infine dal turno pomeridiano (14:00-21:00) con il 30,3%.

Relativamente alla dinamica delle cadute, il 25,8% (258/1.001) è stato attribuito a perdita di equilibrio, il 17,8% (178/1.001) a perdita di forza o cedimento, il 17,0% (170/1.001) a

Tabella 1 - Caratteristiche delle schede di segnalazione di caduta e prevalenza di eventi con danno. Trento, Ospedale Santa Chiara 2019-2021

Variabili	Cadute		Cadute con danno			p-value
	n.	%	n.	%	IC 95%	
Totale	1.001	100,0	359	35,9	32,9-38,9	
Anno						0,097
2019	345	34,5	139	40,3	35,1-45,7	
2020	321	32,1	105	32,7	27,6-38,1	
2021	335	33,5	115	34,3	29,3-39,7	
Sesso						0,917
Femminile	391	39,1	141	36,1	31,3-41,0	
Maschile	610	60,9	218	35,7	31,9-39,7	
Classe di età (anni)						0,651
0-17	28	2,8	8	28,6	13,2-48,7	
18-64	287	28,7	98	34,1	28,7-39,9	
65-74	228	22,8	85	37,3	31,0-43,9	
75-84	305	30,5	117	38,4	32,9-44,1	
≥85	153	15,3	51	33,3	25,9-41,4	
Regime assistenziale						0,072
Ambulatoriale	26	2,6	14	53,8	33,4-73,4	
Day hospital/day surgery	8	0,8	0	0,0	0,0-36,9	
Esterno	9	0,9	4	44,4	13,7-78,8	
Pronto soccorso	22	2,2	7	31,8	13,9-54,9	
Ricovero ordinario	936	93,5	334	35,7	32,6-38,8	
Ambito						0,136
Chirurgico	176	17,6	52	29,5	22,9-36,9	
Emergenza/intensivo	33	3,3	11	33,3	18,0-51,8	
Internistico	640	63,9	239	37,3	33,6-41,2	
Materno-infantile	37	3,7	10	27,0	13,8-44,1	
Salute mentale	84	8,4	31	36,9	26,6-48,1	
Servizi	31	3,1	16	51,6	33,1-69,8	
Luogo						0,303
Area comune	107	10,7	47	43,9	34,3-53,9	
Area trattamento	20	2,0	6	30,0	11,9-54,3	
Bagno	154	15,4	55	35,7	28,2-43,8	
Stanza di degenza	720	71,9	251	34,9	31,4-38,5	
Giorni di trattamento						0,169
0-7	610	60,9	216	35,4	31,6-39,4	
8-15	188	18,8	60	31,9	25,3-39,1	
>15	203	20,3	83	40,9	34,1-48,0	
Dinamica						0,014*
Capogiro/lipotimia/perdita di coscienza	112	11,2	43	38,4	29,4-48,1	
Dormiva	21	2,1	4	19,0	5,4-41,9	
Inciampato	107	10,7	52	48,6	38,8-58,5	
Perdita equilibrio	258	25,8	92	35,7	29,8-41,8	
Perdita forza/cedimento	178	17,8	54	30,3	23,7-37,7	
Scivolamento	170	17,0	52	30,6	23,8-38,1	
Non rilevabile	155	15,5	62	40,0	32,2-48,2	
Posizione al momento della caduta						0,191
Sdraiato	125	12,5	45	36,0	27,6-45,1	
Eretto	504	50,3	186	36,9	32,7-41,3	
Seduto/semiseduto	363	36,3	122	33,6	28,8-38,7	
Non rilevabile	9	0,9	6	66,7	29,9-92,5	
Azione al momento della caduta						<0,001*
Attività in bagno/doccia	101	10,1	45	44,6	34,7-54,8	
Camminare/correre	319	31,9	136	42,6	37,1-48,3	
Entrare/uscire dal letto	90	9,0	35	38,9	28,8-49,7	
Tentativo di sedersi, alzarsi, piegarsi, allungarsi o girarsi	451	45,1	126	27,9	23,8-32,3	
Non rilevabile	40	4,0	17	42,5	27,0-59,1	

(*) p-value ≤0,05

scivolamento, l'11,2% (112/1.001) a capogiro/lipotimia/perdita di coscienza, e il 10,7% (107/1.001) a inciampo; il 2,1% delle cadute (21/1.001) è avvenuto durante il sonno e nel 15,5% dei casi (155/1.001) la dinamica della caduta non è risultata rilevabile. Le cadute che hanno più frequentemente riportato danni sono state quelle dovute a inciampo (48,6%; 52/107), capogiro/lipotimia/perdita di coscienza (38,4%; 43/112) e perdita di equilibrio (35,7%; 92/258) ($p=0,014$).

L'analisi della posizione dei pazienti durante la caduta ha evidenziato che il 50,3% (504/1.001) si è verificato dalla posizione eretta, il 36,3% (363/1.001) dalla posizione seduta/semiseduta, mentre il 12,5% (125/1.001) è avvenuto quando il paziente era sdraiato. Nel restante 0,9% (9/1.001) la posizione dei pazienti al momento della caduta non è stata determinata. Non sono state riscontrate differenze di rilievo ponendo in relazione la posizione dei pazienti e i danni conseguenti alle cadute.

La distribuzione delle attività svolte al momento della caduta, in ordine di frequenza, era la seguente: tentativo di sedersi/alzarsi/piegarsi/allungarsi/girarsi nel 45,1% dei casi (451/1.001), camminare/correre nel 31,9% (319/1.001), attività in bagno/doccia nel 10,1% (101/1.001), entrare/uscire dal letto nel 9,0% (90/1.001) e azione non rilevabile nel 4,0% (40/1.001). Le cadute che hanno riportato danni con maggiore frequenza sono avvenute durante attività in bagno/doccia (44,6%; 45/101) e camminata/corsa (42,6%; 136/319) ($p<0,001$) (Tabella 1).

Nel triennio oggetto di studio, il 21,9% delle schede di segnalazione (219/1.001) ha riguardato cadute ripetute durante lo stesso accesso ospedaliero; l'11,4% dei soggetti inclusi nello studio (96/844) è caduto ripetutamente. Il numero massimo di cadute ripetute durante lo stesso accesso è stato pari a cinque, con una media di $2,3 \pm 0,6$ cadute per soggetto. La ripetizione delle cadute ha mostrato variazioni tra i diversi ambiti:

- salute mentale: il 51,2% (43/84) delle schede riguardava cadute ripetute e il 29,3% (17/58) dei pazienti è caduto ripetutamente, con una media di 2,5 cadute per paziente;
- internistico: il 23,9% (153/640) delle schede documentava cadute ripetute e il 12,4% (69/556) dei soggetti è caduto ripetutamente, con una media di 2,2 cadute per paziente;
- chirurgico: il 12,5% (22/176) delle schede riguardava cadute ripetute e il 4,9% (8/162) dei pazienti è caduto ripetutamente, con una media di 2,8 cadute per paziente;

- emergenza/intensivo: il 3,0% (1/33) delle schede documentava cadute ripetute e il 3,2% (1/33) dei soggetti è caduto ripetutamente, con una media di 3 cadute per paziente;
- negli ambiti materno-infantile e servizi non sono state segnalate cadute ripetute.

Complessivamente, il 68,5% (686/1.001) delle cadute segnalate ha richiesto trattamenti sanitari, prevalenza che è salita all'84,7% (304/359) nel caso delle cadute con danno ($p<0,001$). Nello specifico: il 50,3% (503/1.001) del totale delle cadute segnalate ha richiesto l'osservazione clinica del paziente; il 35,3% (353/1.001) ha comportato l'esecuzione di esami diagnostici (ecografia, radiografia, TAC, RMN); il 23,6% (236/1.001) ha implicato intervento infermieristico e/o medico (applicazione di ghiaccio, sutura, steril-strip, visita medica specialistica, immobilizzazione, terapia farmacologica) e l'1,5% (15/1.001) ha riportato la necessità di intervento chirurgico.

Le conseguenze sono state documentate nel 35,9% (359/1.001) delle schede di segnalazione; le più comuni includevano escoriazioni, contusioni, ematomi e/o ferite (32,6%; 326/1.001), fratture (5,0%; 50/1.001) e traumi cranici (1,5%; 15/1.001).

Nell'1,9% (19/1.001) delle cadute si è reso necessario il trasferimento del paziente in un altro setting di cura.

Nel 19,2% (192/1.001) delle segnalazioni, è stato necessario uno studio della caduta, che si è tradotto in un approfondimento nel 13,2% (132/1.001) dei casi e in un audit nel 6,0% (60/1.001).

Fall rate

Considerando le schede di segnalazione riferite ai pazienti ricoverati in regime ordinario (escludendo le unità di pediatria, ostetricia, psichiatria) caduti nel triennio (810) e il numero di giornate di degenza (420.138), il *fall rate* è risultato 1,93 per 1.000 giorni di degenza. Analogamente, considerate le schede dei 289 pazienti ricoverati in regime ordinario caduti con danno nel triennio e le 420.138 giornate di degenza, il *fall rate con danno* è stato di 0,69 per 1.000 giorni di degenza.

Analizzando la distribuzione trimestrale, si è osservato un incremento del numero di segnalazioni di cadute nel primo trimestre del 2021, durante la pandemia di COVID-19 (Figura). Le unità operative maggiormente coinvolte erano quelle di area medica, impegnate nella gestione dei pazienti COVID-19 positivi.

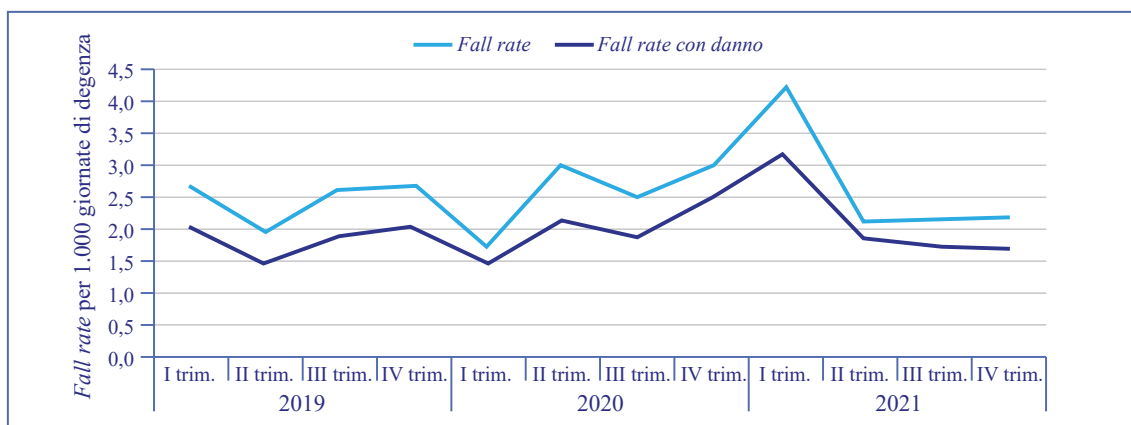


Figura - Andamento fall rate e fall rate con danno, per trimestre. Trento, Ospedale Santa Chiara 2019-2021

Fattori di rischio

L'analisi dei fattori di rischio associati alle cadute non è stata condotta su tutte le schede di segnalazione per la presenza di dati mancanti. I fattori di rischio intrinseci sono stati riportati in 995 schede (99,4%) (**Tabella 2**), mentre quelli estrinseci in 893 (89,2%) (**Tabella 3**).

Sul totale delle 1.001 schede di segnalazione di caduta, 995 sono state compilate nella sezione dedicata ai fattori intrinseci contribuenti alla caduta (dati mancanti pari allo 0,6%), di cui il 14,9% (148/995) non riportavano fattori (modalità di risposta: nessuno), mentre l'85,1% (847/995) indicavano la presenza di fattori intrinseci

Tabella 2 - Fattori intrinseci di rischio delle cadute e prevalenza di eventi con danno. Trento, Ospedale Santa Chiara 2019-2021

Variabili	Cadute		Cadute con danno			p-value
	n.	%	n.	%	IC 95%	
Totale	995	100,0	356	35,8	32,8-38,8	
Almeno un fattore di rischio						0,097
No	148	14,9	47	31,8	24,3-39,9	
Si	847	85,1	309	36,5	33,2-39,8	
Deficit motori						0,288
No	503	50,6	188	37,4	33,1-41,8	
Si	492	49,4	168	34,1	30,0-38,5	
Deterioramento cognitivo						0,180
No	620	62,3	212	34,2	30,5-38,1	
Si	375	37,7	144	38,4	33,5-43,5	
Cadute pregresse						0,969
No	652	65,5	233	35,7	32,1-39,5	
Si	343	34,5	123	35,9	30,8-41,2	
Farmaci						0,678
No	715	71,9	253	35,4	31,9-39,0	
Si	280	28,1	103	36,8	31,1-42,7	
Urgenza minzionale/evacuativa						0,242
No	853	85,7	299	35,1	31,8-38,4	
Si	142	14,3	57	40,1	32,0-48,7	
Instabilità pressione arteriosa/frequenza cardiaca						0,225
No	901	90,6	317	35,2	32,1-38,4	
Si	94	9,4	39	41,5	31,4-52,1	
Drenaggi, sonde o cateteri						0,934
No	901	90,6	322	35,7	32,6-39,0	
Si	94	9,4	34	36,2	26,5-46,7	
Alterazione di vista e/o udito						0,682
No	924	92,9	329	35,6	32,5-38,8	
Si	71	7,1	27	38,0	26,8-50,3	

Tabella 3 - Fattori estrinseci di rischio delle cadute e prevalenza di eventi con danno. Trento, Ospedale Santa Chiara 2019-2021

Variabili	Cadute		Cadute con danno			p-value
	n.	%	n.	%	IC 95%	
Totale	893	100,0	319	35,7	32,6-39,0	
Calzature inadeguate						0,824
No	578	64,7	208	36,0	32,1-40,0	
Si	315	35,3	111	35,2	30,0-40,8	
Problemi con le sponde del letto						0,498
No	719	80,5	253	35,2	31,7-38,8	
Si	174	19,5	66	37,9	30,7-45,6	
Illuminazione carente						0,019*
No	756	84,7	258	34,1	30,7-37,6	
Si	137	15,3	61	44,5	36,0-53,3	
Elementi di inciampo						0,087
No	822	92,0	287	34,9	31,7-38,3	
Si	71	8,0	32	45,1	33,2-57,3	
Problemi con gli ausili						0,094
No	839	94,0	294	35,0	31,8-38,4	
Si	54	6,0	25	46,3	32,6-60,4	
Pavimento bagnato						0,755
No	859	96,2	306	35,6	32,4-38,9	
Si	34	3,8	13	38,2	22,2-56,4	

(*) p-value $\leq 0,05$

(Tabella 2). Delle schede che indicavano la presenza di fattori contribuenti, il 36,5% (309/847) riportava danni conseguenti alla caduta. In ordine di frequenza, sono stati documentati: deficit motori nel 49,5% dei casi (492/995), deterioramento cognitivo/confusione nel 37,7% (375/995), cadute pregresse nel 34,5% (343/995), assunzione di farmaci associati a un aumentato rischio di caduta nel 28,1% (280/995), urgenza minzionale/evacuativa nel 14,3% (142/995), instabilità della pressione arteriosa/frequenza cardiaca nel 9,5% (94/995), presenza di drenaggi/sonde/cateteri nel 9,5% (94/995) e alterazioni della vista e/o dell'udito nel 7,1% (71/995). Non sono state riscontrate differenze rilevanti ponendo in relazione i fattori di rischio intrinseci con i danni conseguenti alle cadute.

Sul totale delle 1.001 schede di segnalazione, 893 sono state compilate nella sezione dedicata ai fattori estrinseci contribuenti alla caduta, con dati mancanti pari al 10,8%. Di queste, 377 schede (42,2%) non riportavano alcun fattore (modalità di risposta: nessuno), mentre 516 (57,8%) indicavano i fattori estrinseci (Tabella 3). Di queste ultime, il 38,0% (196/516) riportava danni conseguenti alla caduta. L'utilizzo inadeguato delle calzature (aperte o paziente scalzo) rappresenta il fattore più segnalato (35,3%; 315/893), seguito da incongruo utilizzo delle sponde del letto (19,5%; 174/893), illuminazione carente (15,3%; 137/893), presenza di elementi d'inciampo (8,0%; 71/893), problemi con ausili per la deambulazione (6,1%; 54/893) e pavimento

bagnato (3,8%; 34/893). In particolare, le cadute che hanno riportato danni in seguito a problemi con gli ausili per la deambulazione sono state il 46,3% (25/54), rispetto al 35,0% (294/839) delle cadute avvenute senza tale fattore contribuyente ($p = 0,094$). Sono state segnalate lesioni nel 44,5% (61/137) delle schede riportanti illuminazione carente, rispetto al 34,1% (258/756) dei pazienti senza tale condizione di rischio ($p = 0,019$). Infine, il 45,1% (32/71) delle schede segnalanti elementi di inciampo ha riportato danni, rispetto al 34,9% (287/822) delle schede che non riportavano tale fattore di rischio ($p = 0,087$).

Discussione

Nel triennio 2019-2021 presso l'Ospedale Santa Chiara di Trento sono state registrate 1.001 cadute, con una distribuzione relativamente uniforme tra gli anni e una media di circa 334 cadute all'anno, considerando che il numero di giorni di degenza è rimasto sostanzialmente stabile nei tre anni oggetto di studio. Il *fall rate* e il *fall rate con danno* osservati, pari rispettivamente a 1,93 e 0,69 per 1.000 giorni di degenza, si collocano nella parte inferiore degli intervalli riportati in letteratura (0,4-16,9 e 0,4-2,4 per 1.000) (3, 8). Questo indica una performance relativamente positiva rispetto ad altre strutture ospedaliere. Tra i pazienti coinvolti nelle cadute, l'età media è risultata di 68,6 anni, in linea con i dati della letteratura (3, 4). Tuttavia, non è stata rilevata una correlazione significativa tra genere e gravità delle lesioni, contrariamente a studi precedenti (30, 31).

Il 35,9% delle cadute ha causato danni, il 77,2% dei quali erano di lieve entità. Questi risultati sono coerenti con la letteratura, che indica che la maggior parte delle cadute non provoca danni gravi (6, 11). Il 13,6% delle cadute ha causato danni maggiori, evidenziando la necessità di interventi mirati per prevenire lesioni gravi, in particolare nei pazienti più anziani (≥ 75 anni) e vulnerabili (32).

Le cadute sono avvenute più frequentemente nei primi giorni di degenza (mediana al 5° giorno), confermando studi precedenti che suggeriscono un aumento del rischio di cadute nei momenti iniziali della permanenza in ospedale (3, 9). Pertanto, gli interventi preventivi dovrebbero essere intensificati all'ammissione dei pazienti. Inoltre, le differenze di incidenza tra le varie aree evidenziano la necessità di sviluppare e implementare strategie di prevenzione su misura per ciascun setting di cura.

L'analisi delle dinamiche delle cadute ha rivelato che la maggior parte degli eventi è avvenuta nella stanza di degenza del paziente. È stata osservata una correlazione significativa tra le cadute avvenute durante le attività in bagno o doccia e i conseguenti danni, confermando i risultati di studi precedenti che indicano un rischio aumentato in ambienti scivolosi e ad alta umidità (23). Le cadute dovute a inciampo, capogiro o perdita di equilibrio sono state frequentemente associate a danni, suggerendo che fattori intrinseci come il deterioramento cognitivo e la perdita di forza, e fattori estrinseci come l'ambiente fisico, giocano un ruolo cruciale nella gravità delle lesioni (11, 14).

È stato osservato un incremento delle cadute nel primo trimestre del 2021 durante la pandemia di COVID-19, coerentemente con studi recenti che segnalano un aumento delle cadute durante le emergenze sanitarie (12, 13). Questo evidenzia la necessità di pianificare misure preventive anche in contesti di emergenza sanitaria.

Un altro aspetto rilevante è la percentuale di soggetti caduti ripetutamente durante lo stesso ricovero (11,4%), confermando la necessità di un monitoraggio intensivo per i pazienti con cadute pregresse (6, 10).

L'elevata percentuale di trattamenti sanitari necessari dopo una caduta (68,5%) sottolinea l'importanza di intervenire tempestivamente e gestire adeguatamente le conseguenze delle cadute per ridurre il rischio di complicazioni e limitare i costi sanitari associati (18).

In sintesi, i risultati del nostro studio confermano l'importanza di una valutazione continua e di misure preventive per ridurre l'incidenza e la gravità delle cadute ospedaliere. Le raccomandazioni includono una maggiore attenzione nella gestione dei pazienti ad alto

rischio, l'ottimizzazione dell'ambiente ospedaliero per ridurre i rischi estrinseci e l'implementazione di protocolli di monitoraggio intensivo per i pazienti con anamnesi di cadute ripetute. La formazione continua del personale e l'adozione di tecnologie avanzate per la prevenzione delle cadute possono ulteriormente migliorare gli esiti e ridurre la gravità degli eventi.

Limiti dello studio

La presenza di una piccola quota di dati mancanti sui fattori di rischio associati alle cadute rappresenta un limite dello studio. L'uso di schede cartacee per la segnalazione delle cadute potrebbe aver contribuito all'incompletezza dei dati. Inoltre, la valutazione dei farmaci associati al rischio di caduta, discrezionale per il personale sanitario, ha introdotto variabilità nei dati. La mancanza di informazioni sulla durata della degenza dei pazienti caduti rappresenta un ulteriore limite.

Infine, i dati sono stati raccolti in un solo ospedale per acuti, limitando la possibilità di generalizzare i risultati a contesti ospedalieri differenti.

Conclusioni

I risultati di questo studio delineano un quadro complesso delle cadute ospedaliere che sono spesso sottostimate, poiché potrebbero non essere sempre segnalate (33, 34), confermando come rappresentino un grave problema di sanità pubblica, in particolare per i pazienti anziani. Emerge la necessità di sviluppare strategie di prevenzione basate su una comprensione approfondita delle dinamiche delle cadute e dei fattori di rischio, orientando le risorse verso gli ambiti in cui le cadute sono più frequenti e verso i pazienti a maggior rischio di subire danni.

Sulla base di questo studio, non è possibile fornire linee guida chiare su quali caratteristiche del paziente possano identificare un paziente che cadendo subisce lesioni. Le lesioni sono in gran parte imprevedibili e sono necessarie ulteriori ricerche per determinare come prevenire le lesioni nei pazienti a rischio di caduta. Tuttavia, le informazioni raccolte possono orientare studi futuri.

Citare come segue:

Cozzio M, Lenzi J, Alessandrini M, Lever S, Allegretti MG. Tassi di caduta e fattori di rischio nella struttura ospedaliera per acuti di Trento: studio retrospettivo 2019-2021. *Boll Epidemiol Naz* 2025;5(3):19-28.

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. Ministero della Salute. Raccomandazione per la prevenzione e la gestione della caduta del paziente nelle strutture sanitarie. Raccomandazione n. 13, novembre 2011. (aggiornata al 1 dicembre 2011). www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1639_allegato.pdf; ultimo accesso 8/1/2025.
2. World Health Organization. Falls. 26 aprile 2021. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls#:~:text=Falls%20are%20the%20second%20leading,greatest%20number%20of%20fatal%20falls; ultimo accesso 8/1/2025.
3. Bouldin EL, Andresen EM, Dunton NE, Simon M, Waters TM, Liu M, et al. Falls among adult patients hospitalized in the United States: prevalence and trends. *J Patient Saf* 2013;9(1):13-7. doi: 10.1097/PTS.0b013e3182699b64
4. Kobayashi K, Imagama S, Inagaki Y, Suzuki Y, Ando K, Nishida Y, et al. Incidence and characteristics of accidental falls in hospitalizations. *Nagoya J Med Sci* 2017;79(3):291-8. doi: 10.18999/nagjms.79.3.291
5. Trinh LTT, Assareh H, Wood M, Addison-Wilson C, Sathiyaseelan Y. Falls in Hospital Causing Injury. *J Healthc Qual* 2020;42(1):1-11. doi: 10.1097/JHQ.0000000000000179
6. Hitcho EB, Krauss MJ, Birge S, Claiborne Dunagan W, Fischer I, Johnson S, et al. Characteristics and circumstances of falls in a hospital setting: a prospective analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19(7):732-9. doi: 10.1111/j.1525-1497.2004.30387.x
7. Joint Commission International. International Patient Safety Goals. <https://www.jointcommissioninternational.org/standards/international-patient-safety-goals/>; ultimo accesso 8/1/2025.
8. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Interventions for the Prevention of Falls in Older Adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2004;328(7441):680. doi: 10.1136/bmj.328.7441.680
9. Williams T, Szekendi M, Thomas S. An analysis of patient falls and fall prevention programs across academic medical centers. *J Nurs Care Qual* 2014;29(1):19-29. doi: 10.1097/NCQ.0b013e3182a0cd19
10. Zhao YL, Kim H. Older Adult Inpatient Falls in Acute Care Hospitals: Intrinsic, Extrinsic, and Environmental Factors. *J Gerontol Nurs* 2015;41(7):29-43; quiz 44-5. doi: 10.3928/00989134-20150616-05
11. Ghosh M, O'Connell B, Afrifa-Yamoah E, Kitchen S, Coventry L. A retrospective cohort study of factors associated with severity of falls in hospital patients. *Sci Rep* 2022;12(1):12266. doi: 10.1038/s41598-022-16403-z
12. Liang SC, Wei PC, Ma HL, Hsiao SH. Higher Fall Rate of Admitted Patients During the Ongoing COVID-19 Epidemic: Is It Coincidence or Not? *J Patient Saf* 2021;17(1):e45-e46. doi: 10.1097/PTS.0000000000000794
13. Gawronska K, Lorkowski J. Falls as One of the Atypical Presentations of COVID-19 in Older Population. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2021;12:2151459321996619. doi: 10.1177/2151459321996619. eCollection 2021
14. Schmid AA, Wells CK, Concato J, Dallas MI, Lo AC, Nadeau SE, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of poststroke falls in acute hospital setting. *J Rehabil Res Dev* 2010;47(6):553-62. doi: 10.1682/jrrd.2009.08.0133
15. Hendrich A, Nyhuis A, Kippenbrock T, Soja ME. Hospital falls: development of a predictive model for clinical practice. *Appl Nurs Res* 1995;8(3):129-39. doi: 10.1016/s0897-1897(95)80592-3
16. de Carle AJ, Kohn R. Risk factors for falling in a psychogeriatric unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(8):762-7. doi: 10.1002/gps.407
17. Regione Toscana. La prevenzione delle cadute in ospedale. I quaderni delle campagne per la sicurezza del paziente, n. 4. Pisa: Edizioni ETS; 2011. https://www.valoreinrsa.it/images/strumenti_di_lavoro/cadute/raccomandazioni/quadernoprevenzionedellecaduteweb.pdf; ultimo accesso 8/1/2025.
18. Guirguis-Blake JM, Perdue LA, Coppola EL, Bean SI. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2024;332(1):58-69. doi: 10.1001/jama.2024.4166
19. Dunne TJ, Gaboury I, Ashe MC. Falls in hospital increase length of stay regardless of degree of harm. *J Eval Clin Pract* 2014;20(4):396-400. doi: 10.1111/jep.12144
20. Morello RT, Barker AL, Watts JJ, Haines T, Zavarsek SS, Hill KD. The extra resource burden of in-hospital falls: a cost of falls study. *Med J Aust* 2015;203(9):367. doi: 10.5694/mja15.00296
21. Mele F, Leonardelli M, Duma S, Angeletti C, Cazzato G, Lupo C, et al. Requests for Compensation in Cases Involving Patients' Falls in Healthcare Settings: A Retrospective Analysis. *Healthcare (Basel)* 2023;11(9):1290. doi: 10.3390/healthcare11091290
22. Yaita S, Tago M, Katsuki NE, Nakatani E, Oda Y, Yamashita S, et al. A Simple and Accurate Model for Predicting Fall Injuries in Hospitalized Patients: Insights from a Retrospective Observational Study in Japan. *Med Sci Monit* 2023;29:e941252. doi: 10.12659/MSM.941252
23. Heinrich S, Rapp K, Rissmann U, Becker C, König HH. Cost of Falls in Old Age: a systematic review. *Osteoporos Int* 2010;21(6):891-902. doi: 10.1007/s00198-009-1100-1

24. Hartholt KA, Polinder S, Van der Cammen TJ, Panneman MJ, Van der Velde N, Van Lieshout EM, et al. Costs of Falls in an Ageing Population: a nationwide study from the Netherlands (2007-2009). *Injury* 2012;43(7):1199-203. doi: 10.1016/j.injury.2012.03.033
25. Oliver D, Daly F, Martin FC, McMurdo MET. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systematic review. *Age Ageing* 2004;33(2):122-30. doi: 10.1093/ageing/afh017
26. Callis N. Falls prevention: Identification of predictive fall risk factors. *Appl Nurs Res* 2016;29:53-8. doi: 10.1016/j.apnr.2015.05.007
27. Lindberg DS, Prosperi M, Bjarnadottir RI, Thomas J, Crane M, Chen Z, et al. Identification of important factors in an inpatient fall risk prediction model to improve the quality of care using EHR and electronic administrative data: A machine-learning approach. *Int J Med Inform* 2020;143:104272. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104272
28. The Joint Commission. Specifications Manuals for National Hospital Inpatient Quality Measures. Anno 2021. <https://www.jointcommission.org/measurement/specification-manuals/>; ultimo accesso 8/1/2025.
29. Hebb A, Souto K, Stasko I, D'Antonio I, Peters J. Leveraging technology to drive the NDNQI prevalence and incidence study. *Nurs Manage* 2023;54(7):14-20. doi: 10.1097/nmg.0000000000000027
30. Timsina LR, Willetts JL, Brennan MJ, Marucci-Wellman H, Lombardi DA, Courtney TK, et al. Circumstances of Fall-Related Injuries by Age and Gender among Community-Dwelling Adults in the United States. *PLoS One* 2017;12(5):e0176561. doi: 10.1371/journal.pone.0176561
31. Johansson J, Nordström A, Nordström P. Greater Fall Risk in Elderly Women Than in Men Is Associated With Increased Gait Variability During Multitasking. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(6):535-40. doi: 10.1016/j.jamda.2016.02.009
32. James SL, Lucchesi LR, Bisignano C, Castle CD, Dingels ZV, Fox JT, et al. The global burden of falls: global, regional and national estimates of morbidity and mortality from the Global Burden of Disease Study 2017. *Inj Prev* 2020;26(Suppl 1):i3-i11. doi: 10.1136/injuryprev-2019-043286
33. Krakau K, Andersson H, Dahlin ÅF, Egberg L, Sterner E, Unbeck M. Validation of nursing documentation regarding in-hospital falls: a cohort study. *BMC Nurs* 2021;20(1):58. doi: 10.1186/s12912-021-00577-4
34. Haines TP, Massey B, Varghese P, Fleming J, Gray L. Inconsistency in Classification and Reporting of In-Hospital Falls. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(3):517-23. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02142.x

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	Materiale Aggiuntivo ALLEGATO 9 SCHEMA DI SEGNALAZIONE DELLE CADUTE	Procedura aziendale per la prevenzione e gestione delle cadute
		Revisione 01
		21 dicembre 2018
		Pagina 1 di 2

Cognome e Nome:	Data di Nascita:	Genere
Ospedale/Area Territoriale:	U./O./Servizio	Sede

MEDICO/PERSONALE PROFESSIONI SANITARIE	REGIME ASSISTENZIALE		
	Data evento	Ora evento	Rischio di caduta
	LUOGO DELL'EVENTO		
	CADUTO DA		
	AZIONE AL MOMENTO DELLA CADUTA		
	DINAMICA DELL'EVENTO		
	DESCRIZIONE DELL'EVENTO		
	FATTORI INDIVIDUALI CHE POSSONO AVER CONTRIBUITO ALL'EVENTO	cadute pregresse (ultimi 3 mesi) deficit motori / instabilità andatura / equilibrio assunzione farmaci che aumentano rischio caduta deterioramento cognitivo / confusione / agitazione ciabatte aperte scalzo altro	alterazione vista / udito instabilità PAO e FC urgenza minzionale / evacuativa presenza di drenaggi / sonde / cateteri abbigliamento nessuno
	FATTORI AMBIENTALI CHE POSSONO AVER CONTRIBUITO ALL'EVENTO	spondine abbassate ausili per movimentazione mal funzionanti sistema chiamata non accessibile presidi con ruote non bloccate altro	spondine alzate ausili per movimentazione non utilizzati illuminazione ridotta elementi di inciampo nessuno
	NECESSITÀ DI VALUTAZIONE MEDICA?		
DATA	QUALIFICA	Operatore	

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari		Materiale Aggiuntivo ALLEGATO 9 SCHEMA DI SEGNALAZIONE DELLE CADUTE		Procedura aziendale per la prevenzione e gestione delle cadute Revisione 01 21 dicembre 2018 Pagina 2 di 2
--	--	--	--	---

MEDICO	A. VALUTAZIONE AL MOMENTO DELLA CADUTA			
	Accertamenti diagnostici richiesti:			
	nessuno			
	RX	TAC	RMN	ECOGRAFIA
	visite specialistiche			
	altro			
	Trattamenti:			
	nessuno		rifiuto trattamento terapeutico	
	osservazione clinica		ghiaccio	medicazione ferita
	sterilstrip		sutura	immobilizzazione (bendaggio, doccia, tutore, ecc.)
terapia farmacologica				
intervento chirurgico				
trasferimento in altra U.O.		invio in P.S.		
altro				
Conseguenze anche alla luce dei referti degli eventuali accertamenti:				
nessuna lesione obiettivabile		escoriazione		
contusione, ematoma				
ferita				
trauma cranico commotivo				
frattura				
altro				
DATA		MEDICO		

MEDICO	B. RIVALUTAZIONE A 24 ORE DALL'EVENTO			
	(o rivalutazione al momento della dimissione se dimesso prima delle 24 ore dall'evento caduta)			
	si conferma la prima valutazione post-caduta		riscontrate ulteriori lesioni rispetto alla prima valutazione	
	Ulteriori accertamenti diagnostici richiesti:			
	nessuno			
	RX	TAC	RMN	ECOGRAFIA
	visite specialistiche			
	altro			
	Ulteriori Trattamenti:			
	nessuno		osservazione clinica	immobilizzazione (bendaggio, doccia, tutore, ecc.)
terapia farmacologica				
intervento chirurgico				
trasferimento in altra U.O.				
altro				
Conseguenze ulteriori:				
contusione, ematoma				
frattura				
trauma cranico commotivo				
altro				
DATA		MEDICO		

I risultati del sistema di sorveglianza nazionale della legionellosi coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, anno 2023

Jessica Iera, Andrea Cannone, Giulia Fadda, Roberta Urciuoli, Stefania Giannitelli, Antonio Sciurti, Maria Cristina Rota*, Maria Grazia Caporali*, Fabiola Mancini, Patrizio Pezzotti, Antonino Bella, Maria Scaturro, Maria Luisa Ricci

Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

*già Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

Results from the national Legionnaires' Disease Surveillance System in Italy: 2023 data

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 (LD). LD is subject to mandatory reporting in Italy and laboratory tests are required to confirm the diagnosis. This report summarises the results from the national LD Surveillance System (2023 data), coordinated by the Infectious Diseases Department of the National Health Institute (Istituto Superiore di Sanità - ISS), and microbiological surveillance data from the National Reference Laboratory for Legionellosis.

Materials and methods

The surveillance report forms submitted to the national LD surveillance system are analyzed for clinical presentation, etiological assessment and possible sources of infection. Cases are classified according to: i) the 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; ii) the World Health Organization (WHO) definitions for epidemiological monitoring (*Legionella* and the prevention of legionellosis, 2007).

Results

In 2023, 3,911 LD report forms were submitted to the national surveillance system. The overall incidence of the disease was 66,3 cases per 1.000.000 population. Approximately 15,6% of patients reported an at-risk exposure during the 10 days before symptoms onset. Urinary antigen test was the most used diagnostic test (96%). Case-fatality ratio was 15,1% for community-acquired cases and 56% for hospital-acquired cases. Out of 3,911 cases, 307 (7,8%) were related to domestic travel, 125 (3,2%) were healthcare associated, 106 (2,7%) were related to closed communities, 54 (1,4%) were travel abroad related and 17 (0,4%) had other exposure.

Conclusions

In 2023, the highest annual incidence rate of LD to date in Italy was observed, with a 25% increase compared to the previous year (52,8/1.000.000). As previously reported, the majority of the cases were considered to be community-acquired, incidence rates were heterogeneous across Italian Regions with a north-south gradient and males aged 50 years and above were the most affected group. In order to improve LD diagnosis, the use of more than one diagnostic test is highly recommended.

Key words: *Legionella*; legionellosis; surveillance

jessica.iera@iss.it

Introduzione

La malattia dei legionari, comunemente nota come legionellosi, è una forma di polmonite interstiziale che in genere viene contratta tramite inalazione di aerosol (ad esempio, generato da docce, nebulizzatori, vasche idromassaggio o torri evaporative per impianti di climatizzazione, fontane, apparecchiature per terapia inalatoria) o, meno frequentemente, tramite aspirazione di acqua contaminata da batteri del genere *Legionella*.

L'infezione da *Legionella* non viene trasmessa da persona a persona, sebbene in letteratura sia stato descritto un caso acquisito con tale modalità (1). È una malattia soggetta a obbligo di notifica sia in Italia che in molti Paesi europei.

Tra tutti i patogeni presenti nell'acqua, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), *Legionella* è quello che causa il maggior

onere sanitario nell'Unione Europea. Lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) raccomanda, infatti, di porre in essere opportune misure di controllo degli impianti idraulici con l'obiettivo di prevenire i casi di legionellosi nei contesti di comunità, come ospedali e strutture di ricezione turistica (2).

In Italia i casi di legionellosi vengono notificati dalle Aziende Sanitarie Locali/Regioni/Province Autonome (PA) al sistema di sorveglianza nazionale che viene coordinato dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Tra gli obiettivi di tale sorveglianza, vi è il monitoraggio della frequenza dei casi di legionellosi sia dal punto di vista epidemiologico che clinico, con particolare attenzione ai fattori di rischio per l'acquisizione della malattia e l'identificazione di eventuali variazioni nell'andamento della malattia.

Scopo di questo lavoro è quello di presentare i risultati dell'analisi dei dati relativi ai casi di legionellosi verificatisi sia in cittadini italiani che stranieri ricoverati in Italia durante l'anno 2023 e notificati al sistema di sorveglianza. Vengono, inoltre, riportati i dati relativi ai casi per i quali il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle (LNR) 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

Attivo dal 1983, raccoglie informazioni specifiche sul quadro clinico, l'accertamento eziologico e la possibile fonte di infezione per ogni caso di legionellosi diagnosticato sul territorio nazionale.

Il medico che accerta la diagnosi di legionellosi ha l'obbligo di compilare la relativa scheda di sorveglianza, inviandola alla ASL di competenza territoriale (3).

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).

Registrazione e conservazione di ceppi, campioni clinici e ambientali

L'LNLR riceve ceppi e campioni clinici riferiti a casi singoli e cluster, da laboratori regionali di riferimento per la diagnosi clinica di legionellosi o da altri laboratori ospedalieri. I laboratori di riferimento per la diagnosi ambientale inviano ceppi isolati dall'ambiente, soprattutto quando associati a cluster, ma anche nell'ambito di monitoraggi ambientali per richiedere accertamento diagnostico. In collaborazione con le ASL e le Regioni/PA, interviene in caso di cluster o epidemie che si verificano nel territorio nazionale, analizzando anche campioni d'acqua ed effettuando tutte le analisi di confronto tra i ceppi ambientali e clinici per risalire all'origine dell'infezione.

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

Analisi di laboratorio: metodo culturale

I campioni di origine umana vengono analizzati mediante esame culturale secondo quanto riportato nell'Allegato 2 delle linee guida per la prevenzione e il controllo della legionellosi

(3), mentre quelli di origine ambientale sono analizzati in accordo con la norma ISO 11731: 2017 (5).

Analisi di laboratorio: Real Time PCR

Le secrezioni respiratorie ricevute nel corso del 2023 sono state analizzate 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) (6).

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 fenotipica con anticorpi monoclonali (MAb typing) e tipizzazione genomica basata su sequenza (Sequence Based Typing, SBT)

I ceppi di *L. pneumophila* sierogruppo 1 isolati sono stati tipizzati mediante anticorpi monoclonali per la determinazione del sottogruppo monoclonale, in accordo con il protocollo riportato da Helbig e colleghi, mentre la tipizzazione basata su SBT è stata eseguita in base al protocollo realizzato da membri dell'ESGLI (7-9).

La determinazione del singolo sierogruppo è stata eseguita mediante immunofluorescenza indiretta, utilizzando anticorpi monoclonali specifici.

Analisi di laboratorio: diagnosi in campioni di urine e siero

Campioni di siero sono stati analizzati per la determinazione del titolo anticorpale mediante immunofluorescenza indiretta. Campioni di urine sono stati analizzati per la presenza dell'antigene solubile di *Legionella* mediante test immunocromatografico.

Risultati

Nel 2023 sono pervenute al Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS 3.911 schede di sorveglianza relative ad altrettanti casi di legionellosi, secondo la definizione europea di caso del 2018 (4). Prima di procedere con l'analisi dei dati, è stato inviato a ogni Regione/PA l'elenco dei casi notificati nel corso del 2023, con la richiesta di verificare la completezza delle segnalazioni e di inviare le eventuali schede mancanti.

Il 74,9% dei casi è stato notificato da 6 Regioni: Lombardia, Emilia-Romagna, Toscana, Veneto, Lazio e Piemonte, e il 25,1% dalle rimanenti 15 Regioni/PA.

L'incidenza grezza della legionellosi in Italia nel 2023 è risultata pari a 66,3 casi per milione di abitanti, con un incremento rispetto all'anno

precedente (52,8/1.000.000), superiore anche ai valori precedenti la pandemia (**Figura 1**). L'incidenza aggiustata per età e sesso (con riferimento alla popolazione europea standard del 2013) conferma lo stesso trend di quella grezza, anche se con valori inferiori. Tuttavia, si continua a osservare un gradiente Nord-Sud con valori di incidenza grezza pari a 96,6 casi per milione al Nord, 67,5 per milione al Centro e 19,9 per milione al Sud. L'età media dei pazienti è di 68 anni (DS=15,4), con un range tra 6 e 102 anni. L'analisi basata sulla distribuzione per età dimostra che oltre il 70% dei casi ha almeno 60 anni. Il 69,2% dei casi è di sesso maschile e il rapporto maschi/femmine è di 2,2:1. Il numero di casi e il tasso di incidenza per fascia d'età e sesso viene riportato nella **Tabella 1**.

Fattori di rischio e possibili esposizioni

Un'esposizione a rischio nei 10 giorni precedenti l'esordio della sintomatologia è stata riportata nel 15,5% dei casi. Dei 3.911 casi notificati, 307 (7,8%) presentavano almeno un pernottamento in luoghi diversi dall'abitazione abituale (alberghi, campeggi, navi, abitazioni private), 125 (3,2%) erano stati ricoverati in ospedale, 106 (2,7%) appartenevano a comunità chiuse (case di riposo per anziani, residenze sanitarie assistenziali, strutture di riabilitazione), 54 (1,4%) avevano viaggiato e soggiornato all'estero, mentre 17 (0,4%) hanno presentato altro tipo di esposizione (**Figura 2**). L'84,4% (n. 3.302) dei casi è stato classificato come di origine comunitaria, cioè di origine non nota: durante il periodo di incubazione della malattia non è

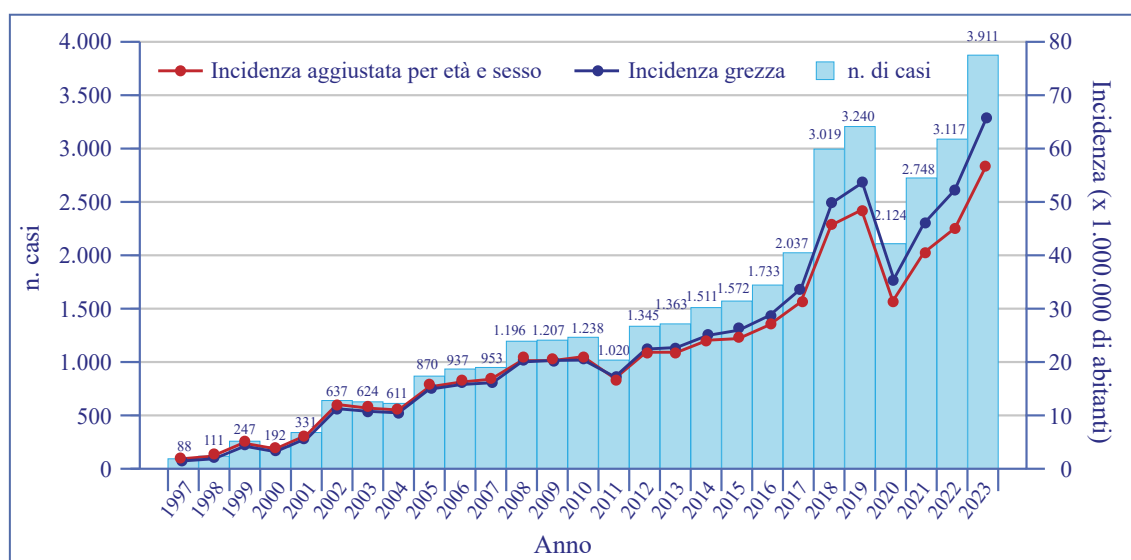


Figura 1 - Numero di casi e tasso di incidenza della legionellosi. Italia, 1997-2023. Incidenza aggiustata per età e sesso calcolata per fasce d'età decennali utilizzando come riferimento la popolazione europea standard al 2013

Tabella 1 - Numero di casi di legionellosi e tasso di incidenza per fascia d'età e sesso. Italia, 2023

Classe di età	Maschi		Femmine		Totale	
	n. casi	Tasso (n./milione)	n. casi	Tasso (n./milione)	n. casi	Tasso (n./milione)
0-19	3	0,6	1	0,2	4	0,4
20-29	25	8,1	5	1,8	30	5,1
30-39	87	26,0	13	4,0	100	15,1
40-49	227	55,0	55	13,2	282	34,1
50-59	545	115,3	169	34,7	714	74,4
60-69	595	159,5	259	64,2	854	111,0
70-79	594	212,4	311	94,9	905	149,0
80-89	515	346,1	286	130,0	801	217,2
90+	109	465,9	105	179,5	214	261,3
Non nota	5		2		7	
Totale	2.705	93,7	1.206	39,9	3.911	66,2

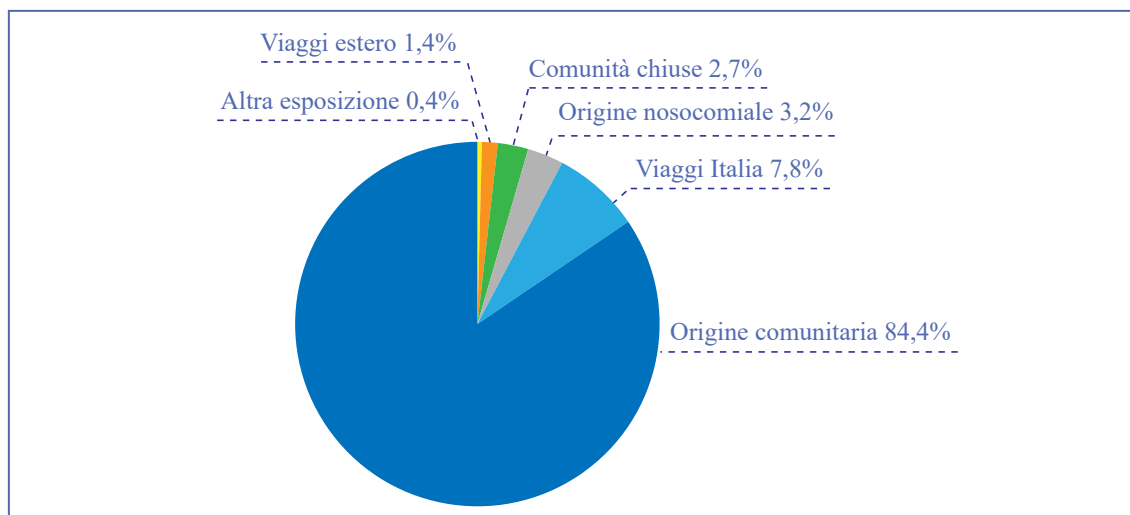


Figura 2 - Distribuzione percentuale dei casi di legionellosi per potenziale esposizione all'infezione. Italia, 2023

stato riportato alcun soggiorno al di fuori della propria abitazione. Il 66% dei pazienti presentava comorbidità, prevalentemente di tipo cronico-degenerativo (61,1%: diabete, ipertensione arteriosa, broncopneumopatia cronica ostruttiva), neoplastico (11,5%), autoimmune (2,6%), trapianti

(1,6%), infettivo (0,5%) e altre patologie (22,7%). Il numero di casi, la percentuale per esposizione e i valori di incidenza/1.000.000 per Regione/PA è riportato in **Tabella 2**. La **Figura 3** mostra l'incidenza grezza e aggiustata per età e sesso per Regione/PA: i valori più elevati sono stati registrati

Tabella 2 - Numero di casi di legionellosi e percentuale per esposizione e incidenza per milione di abitanti per Regione/Provincia Autonoma (PA). Italia, 2023

Regione/PA di notifica	Origine comunitaria		Origine nosocomiale		Viaggi estero		Viaggi Italia		Comunità chiuse		Altre esposizioni		Totale n.
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	
Abruzzo	64	86,5	2	2,7	1	1,4	7	9,5	0	0,0	0	0,0	74
Basilicata	5	83,3	0	0,0	0	0,0	1	16,7	0	0,0	0	0,0	6
PA di Bolzano	36	69,2	2	3,8	1	1,9	10	19,2	3	5,8	0	0,0	52
Calabria	14	93,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	6,7	15
Campania	94	83,2	10	8,8	0	0,0	7	6,2	2	1,8	0	0,0	113
Emilia-Romagna	335	79,2	14	3,3	8	1,9	49	11,6	13	3,1	4	0,9	423
Friuli Venezia Giulia	122	85,3	6	4,2	1	0,7	7	4,9	7	4,9	0	0,0	143
Lazio	235	81,0	15	5,2	2	0,7	22	7,6	13	4,5	3	1,0	290
Liguria	102	81,0	7	5,6	0	0,0	8	6,3	9	7,1	0	0,0	126
Lombardia	1.033	92,0	3	0,3	23	2,0	59	5,3	4	0,4	1	0,1	1.123
Marche	84	78,5	6	5,6	1	0,9	4	3,7	12	11,2	0	0,0	107
Molise	9	90,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10
Piemonte	256	80,5	10	3,1	5	1,6	32	10,1	14	4,4	1	0,3	318
Puglia	100	76,9	12	9,2	0	0,0	15	11,5	3	2,3	0	0,0	130
Sardegna	48	78,7	1	1,6	1	1,6	10	16,4	0	0,0	1	1,6	61
Sicilia	11	68,8	0	0,0	1	6,2	4	25,0	0	0,0	0	0,0	16
Toscana	328	84,8	17	4,4	3	0,8	32	8,3	5	1,3	2	0,5	387
PA di Trento	49	81,7	2	3,3	2	3,3	3	5,0	2	3,3	2	3,3	60
Umbria	43	81,1	2	3,8	0	0,0	8	15,1	0	0,0	0	0,0	53
Valle d'Aosta	11	68,8	1	6,2	0	0,0	3	18,8	1	6,2	0	0,0	16
Veneto	323	83,2	14	3,6	5	1,3	26	6,7	18	4,6	2	0,5	388
Totale	3.302	84,4	125	3,2	54	1,4	307	7,8	106	2,7	17	0,4	3.911

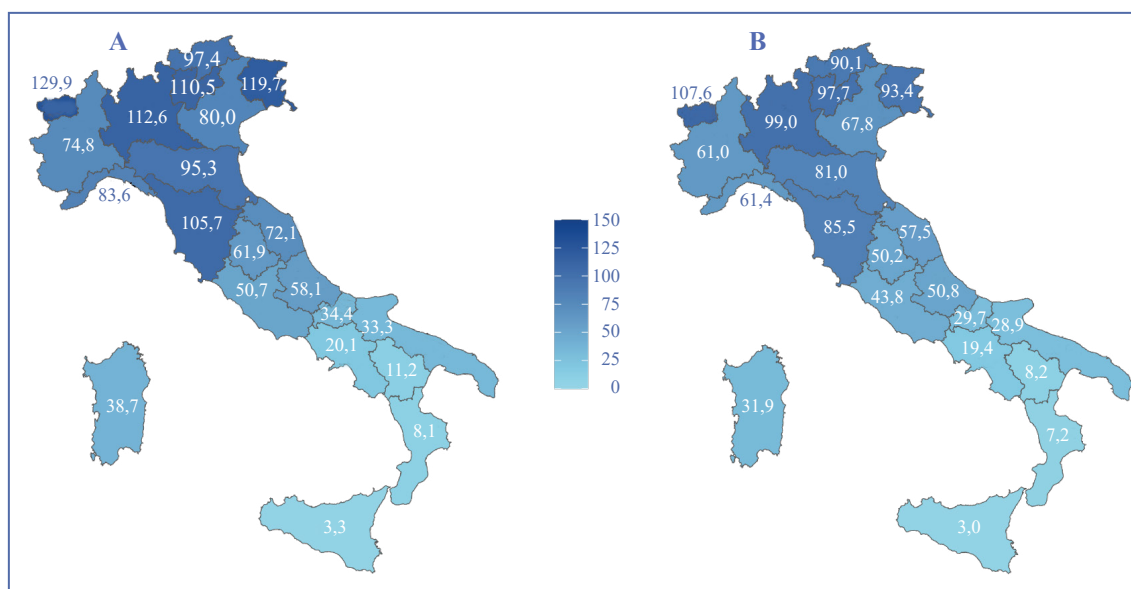


Figura 3 - Incidenza grezza (A) e aggiustata per età e sesso (B) di casi di legionellosi per milione di abitanti per Regione/Provincia Autonoma. Italia, 2023

in Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia, Lombardia e PA di Trento, mentre quelli meno elevati in Sicilia, Calabria, Basilicata e Campania.

Stagionalità

Nella **Figura 4** vengono riportati i casi di legionellosi per mese, suddivisi per Regione/PA di notifica. Sebbene vi siano delle oscillazioni tra le varie Regioni/PA, è possibile notare come la maggior parte dei casi sia concentrata nel periodo giugno-dicembre, mentre nel restante periodo dell'anno i casi siano nettamente inferiori. La **Figura 5** offre una panoramica sull'andamento a livello nazionale paragonato al quadriennio precedente (2019-2022). Nel 2023 si osserva un maggior numero di casi per mese nella prima metà dell'anno e una diminuzione nella seconda metà rispetto al quadriennio precedente.

Infezioni nosocomiali

Nel 2023 sono stati segnalati 125 casi nosocomiali (3,2% dei casi totali notificati), di cui 113 (90,4%) di origine nosocomiale confermata e 12 (9,6%) di origine nosocomiale probabile. La **Figura 6** riporta l'andamento dei casi di legionellosi di origine nosocomiale confermata o probabile dal 1997 al 2023.

Toscana, Lazio, Emilia-Romagna, Veneto, Puglia, Campania e Piemonte hanno notificato il 73,6% dei casi nosocomiali. Il numero di casi di origine nosocomiale confermata o probabile per Regione/PA di notifica è riportato in **Figura 7**.

L'età media dei casi nosocomiali è di 72,3 anni (intervallo: 41-97 anni); le patologie alla base del ricovero sono prevalentemente di tipo cronico-degenerativo (44,0%), seguite da neoplasie (25,6%) e altre patologie (19,2%).

Durata del ricovero ed esito della malattia

La durata del ricovero ospedaliero è nota per il 25,1% dei casi ed è stata in media di 10,4 giorni (intervallo 0-79, DS 8,8), escludendo i casi nosocomiali.

L'esito della malattia è noto per il 30% (n. 1.173) di tutti i pazienti; di questi, nell'84,2% (n. 988) dei casi è stata segnalata guarigione o miglioramento, mentre nel 15,8% (n. 185) dei casi l'esito riportato è stato il decesso.

Criterio diagnostico

Da quanto riportato nelle schede di sorveglianza, il 98,1% dei casi è stato diagnosticato mediante un singolo test di laboratorio, il rimanente 1,9% tramite due test. Il metodo diagnostico più utilizzato è stato la rilevazione dell'antigene solubile urinario di *L. pneumophila* (94,2%), seguito nel 2% dei casi dalla PCR, nell'1,2% da singolo titolo elevato, nello 0,4% da esame colturale e nello 0,2% da immunofluorescenza.

Presso l'LNRS sono stati inviati complessivamente 68 campioni clinici, includendo 57 ceppi isolati, 3 campioni respiratori, 5 campioni di urine e 3 campioni di siero. I ceppi isolati, ricevuti da Piemonte, Lazio, PA Bolzano, Marche e Umbria, appartenevano tutti alla specie *L. pneumophila* di cui: 48 sierogruppo 1 (Lp1), tre sierogruppo 2, due

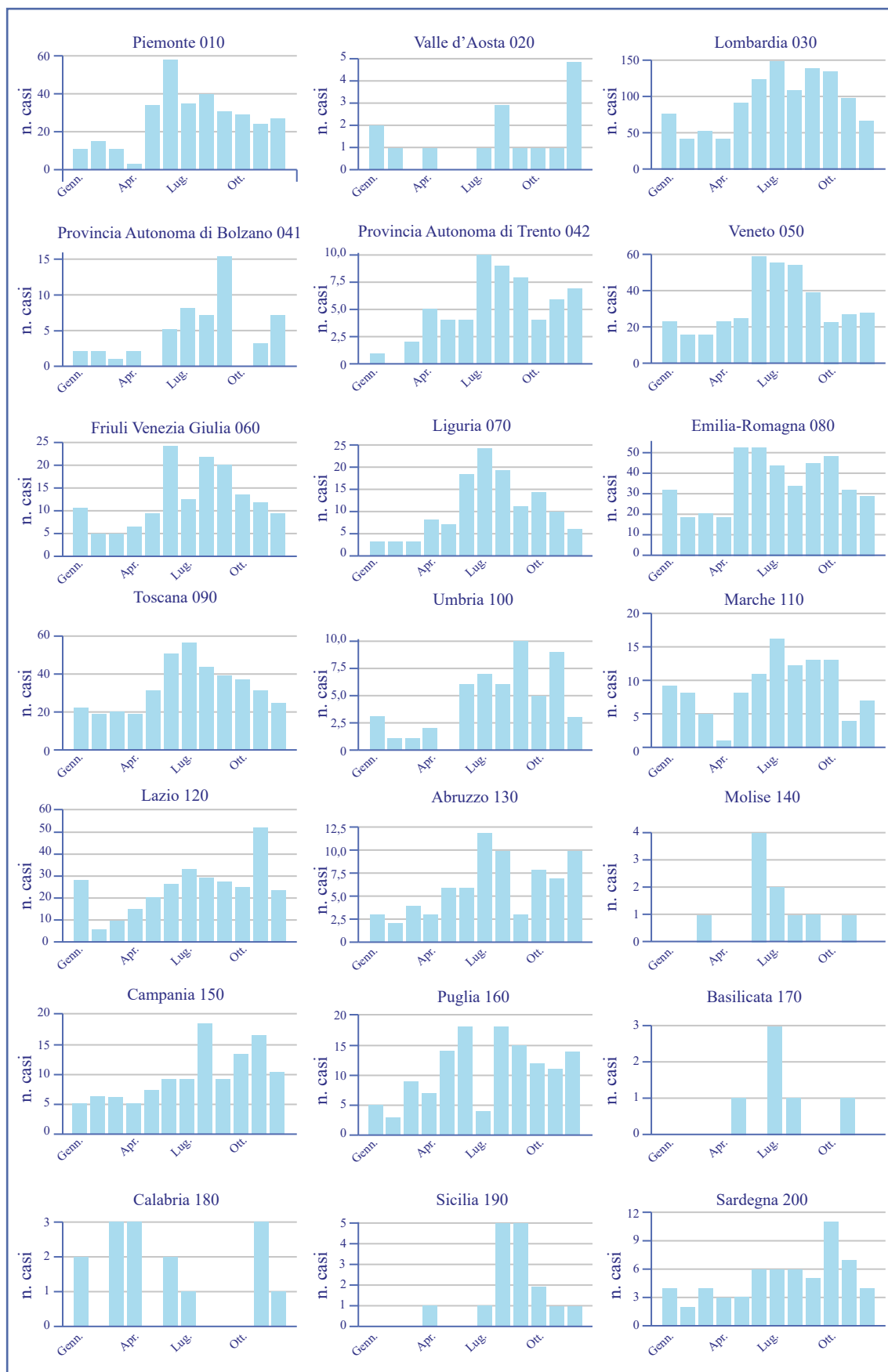


Figura 4 - Numero di casi di legionellosi per mese e Regione/Provincia Autonoma di notifica. Italia, 2023

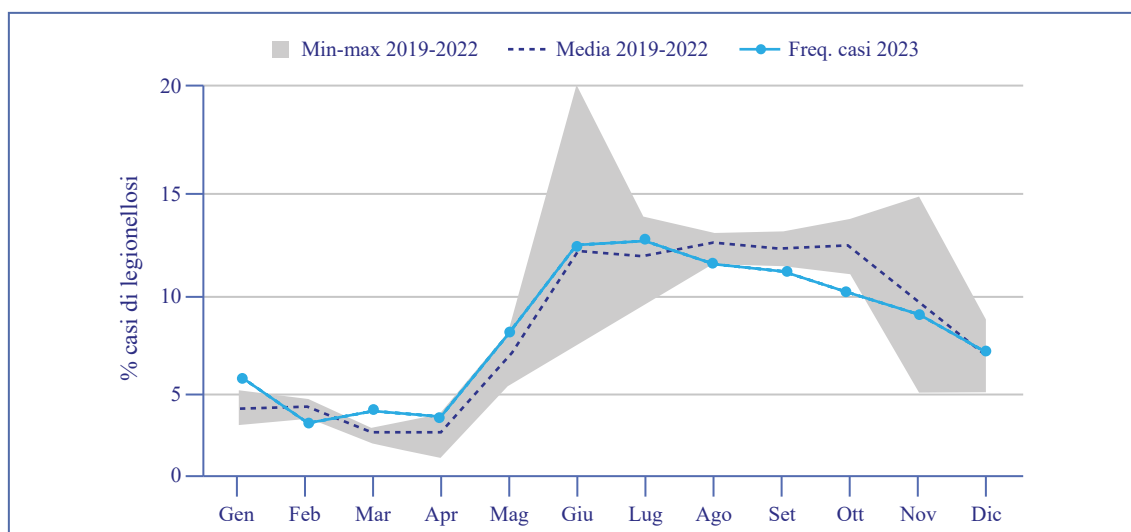


Figura 5 - Percentuale di casi di legionellosi per mese. Italia, 2019-2022 e 2023

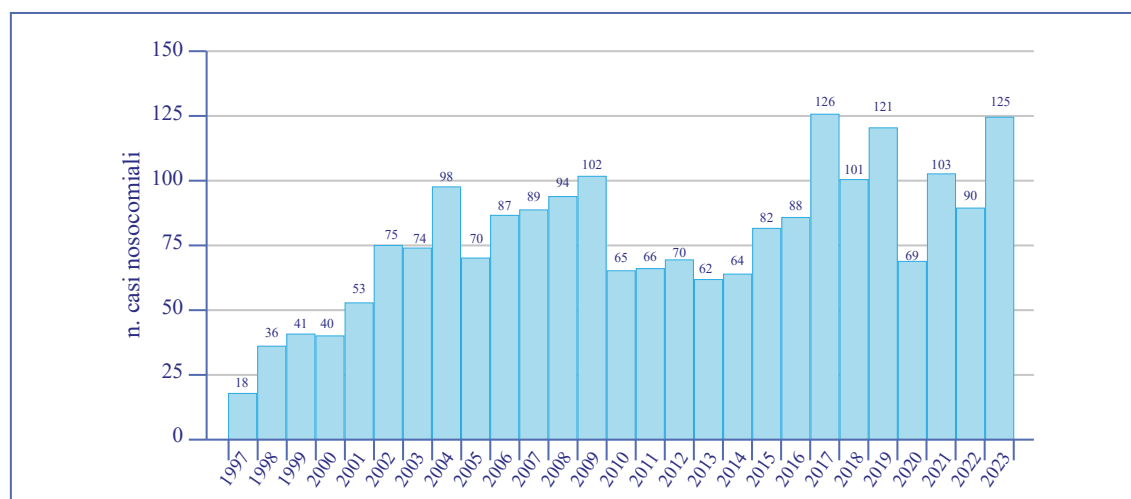


Figura 6 - Casi di legionellosi di origine nosocomiale. Italia, 1997-2023

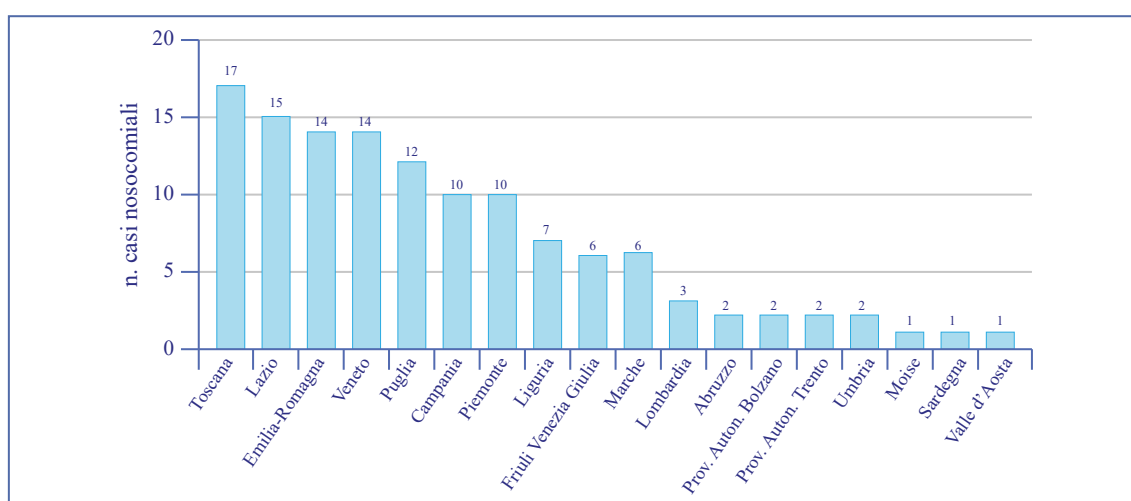


Figura 7 - Casi nosocomiali notificati per Regione/Provincia Autonoma. Italia, 2023

sierogruppo 10, due sierogruppo 6, un sierogruppo 3 e un sierogruppo 8. Tra i ceppi Lp1 sono stati individuati i seguenti sottogruppi: Philadelphia (n. 14), Benidorm (n. 10), France/Allentown (n. 8), Knoxville (n. 7), Olda (n. 5), Heysham (n. 2), Oxford (n. 1) e Camperdown (n. 1).

La tipizzazione basata su sequenza, eseguita su 54 dei 57 ceppi pervenuti, ha rilevato i seguenti sequence type (ST): ST23 (n. 7), ST1 (n. 7), ST37 (n. 2), ST84 (n. 2), ST143 (n. 2), ST20, ST39, ST40, ST42, ST59, ST82, ST94, ST120, ST146, ST435, ST436, ST476, ST700, ST701, ST973, ST1361, ST1362, ST1455, ST1717, ST1853, ST2042, ST2226, ST3138, ST3163, ST3247, ST3271. In 9 ceppi il profilo è risultato incompleto e non è stato possibile determinare l'ST.

L'LNRR ha, inoltre, ricevuto 419 ceppi di origine ambientale dai Laboratori di riferimento regionali: ARPA Campania, Lazio, Toscana, Veneto, Sicilia, Piemonte, Marche, Abruzzo, Emilia-Romagna, isolati a seguito di indagini effettuate per segnalazione di casi o di possibili cluster. Gli isolati di *L. pneumophila* sono stati identificati come appartenenti al sierogruppo 1 (n. 253) e sierogruppo 2-16 (n. 87) e i restanti appartenevano a specie non-*pneumophila* (n. 72).

Casi associati a viaggio diagnosticati in Italia

I casi associati a viaggi diagnosticati in Italia sono stati complessivamente 348 (8,9%). Tra questi, la maggior parte ha viaggiato in Italia (n. 294, 85,5%), mentre nel 15,5% (n. 54) dei casi la meta del viaggio è stata una località straniera.

L'età media dei casi associati a viaggio e diagnosticati in Italia è stata di 64,8 anni (DS = 14,4). Le Regioni/PA che hanno segnalato il maggior numero di casi sono state Lombardia (21,8%), Emilia-Romagna (16,4%), Piemonte (10,1%) e Toscana (9,5%). Il tempo medio di soggiorno è stato di 6,7 giorni.

Conclusioni e raccomandazioni

Nel 2023 sono stati segnalati complessivamente all'ISS 3.911 casi di legionellosi, con un incremento del 25% rispetto al precedente anno (10). Si conferma, quindi, il trend in aumento osservato negli ultimi anni (a eccezione del decremento osservato nel 2020, a causa della pandemia da COVID-19), nonostante la legionellosi sia considerata un'infezione sottostimata e in alcune Regioni/PA non si possa ancora escludere una sottotifica dei casi (11). Tale andamento si osserva anche a livello europeo, come evidenziato dall'ECDC (12).

Numerosi studi, inoltre, hanno descritto la presenza di un'associazione tra aumento delle temperature ambientali e incidenza dei casi di legionellosi, sottolineando l'impatto del cambiamento climatico anche sul rischio di proliferazione di *Legionella* negli ambienti idrici, che si amplifica in condizioni di gestione inadeguata degli edifici sia pubblici che privati (13, 14).

Il numero elevato di casi di legionellosi registrato in Italia impone una serie di considerazioni in termini di prevenzione e controllo. Con il Decreto Legislativo 23 febbraio 2023, n. 18, l'Italia ha recepito la direttiva UE 2020/2184 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2020, riguardante la qualità delle acque destinate al consumo umano (16). In questo decreto, per la prima volta nel nostro Paese, è stato introdotto il monitoraggio obbligatorio di *Legionella* nelle acque potabili degli impianti idrici degli edifici prioritari.

A supporto dell'attuazione del decreto, sono stati pubblicati due documenti:

- il rapporto tecnico "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" (17), il cui obiettivo è quello di fornire indirizzi, elementi di conoscenza e strumenti operativi per la gestione dei sistemi idraulici in contesti specifici, al fine di valutare, individuare e controllare le potenziali fonti di pericoli chimici e microbiologici, nonché sviluppare programmi di ispezione/verifiche per specifici parametri, come piombo e *Legionella*;
- un secondo rapporto tecnico sulle "Linee guida nazionali per l'implementazione dei Piani di Sicurezza dell'Acqua", il cui obiettivo è quello di assicurare che il processo di implementazione dei Piani di Sicurezza dell'Acqua risulti adeguato agli scopi di prevenzione sanitaria collettiva, sostenibile per i sistemi di gestione idrica, armonizzato e controllato in tutto il Paese (18).

È in fase di aggiornamento e revisione un ulteriore documento di rilevanza nazionale, le "Linee Guida per la prevenzione e controllo della legionellosi", approvate in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 7 maggio 2015.

Un ultimo rapporto tecnico sui Metodi per la rilevazione di microrganismi presenti nell'acqua potabile è in fase di elaborazione.

Il Decreto Legislativo 23 febbraio 2023 n. 18 (art. 23) prevede, per gli inadempienti, sia il reato che l'applicazione di sanzioni. Si dovrà tuttavia attendere il 2029, anno in cui la direttiva dovrà essere pienamente attuata, con l'applicazione dei piani di sicurezza dell'acqua

negli ospedali e con i piani di autocontrollo negli altri edifici prioritari, per valutare gli effetti della nuova normativa.

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, considerando che dei tre metodi di diagnosi che confermano il caso (coltura, antigene urinario e sierologico) nessuno è specifico e sensibile al 100%. La Real Time PCR, infatti, come dimostrato da alcuni studi, aumenta del 18%-30% la rilevazione di casi di legionellosi (19, 20). Quando la Real Time PCR dà un esito positivo è importante eseguire sempre la coltura della secrezione respiratoria saggiata per poter isolare il ceppo clinico ed effettuare il confronto genomico con i ceppi ambientali possibilmente responsabili dell'infezione.

Ringraziamenti

Si ringrazia A. Girolamo per il contributo alle attività del Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle.

Citare come segue:

Iera J, Cannone A, Fadda G, Urciuoli R, Giannitelli S, Sciurti A, Rota MC, Caporali MG, Mancini F, Pezzotti P, Bella A, Scaturro M, Ricci ML. I risultati del sistema di sorveglianza nazionale della legionellosi coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, anno 2023. *Boll Epidemiol Naz* 2024;5(3):29-38.

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

- 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
- 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).
- Ministero della Salute. Linee guida per la prevenzione ed il controllo della legionellosi. 7 maggio 2015. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2362_allegato.pdf; ultimo accesso 14/1/2025.
- 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. Official Journal of the European Union, 6/7/2018. eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN; ultimo accesso 14/1/2025.
- International Organization for Standard. ISO 11731:2017. *Water quality - Enumeration of Legionella*. Geneva, Switzerland: ISO; 2017.
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Rota MC, Caporali MG, Scaturro M, Girolamo A, Andrianou X, Ricci ML. *Legionella pneumophila* and SARS-COV-2 co-infection: the importance of laboratory diagnosis. *Letter. Ann Ist Super Sanita* 2021;57(3):199-200. doi: 10.4415/ANN_21_03_01
- European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=30>; ultimo accesso 14/1/2025.
- Montagna MT, Brigida S, Fasano F, Leone CM, D'Ambrosio M, Spagnuolo V, et al. The role of air temperature in *Legionella* water contamination and legionellosis incidence rates in southern Italy (2018-2023). *Ann Ig* 2023;35(6):631-40. doi: 10.7416/ai.2023.2578

14. Walker JT. The influence of climate change on waterborne disease and Legionella: a review. *Perspect Public Health* 2018;138(5):282-6. doi: 10.1177/1757913918791198
15. 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.
16. 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 14/1/2025.
17. 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).
18. Gruppo Nazionale di lavoro per la redazione delle Linee guida nazionali per l'implementazione dei PSA. *Linee guida nazionali per l'implementazione dei Piani di sicurezza dell'acqua*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. (Rapporti ISTISAN 22/33).
19. Ricci ML, Grottola A, Fregni Serpini G, Bella A, Rota MC, Frascaro F, et al. Improvement of Legionnaires' disease diagnosis using real-time PCR assay: a retrospective analysis, Italy, 2010 to 2015. *Euro Surveill* 2018;23(50):1800032. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.50.1800032
20. Avni T, Bieber A, Green H, Steinmetz T, Leibovici L, Paul M. Diagnostic Accuracy of PCR Alone and Compared to Urinary Antigen Testing for Detection of Legionella spp.: a Systematic Review. *J Clin Microbiol* 2016;54(2):401-11. doi: 10.1128/JCM.02675-15

L'INTERVENTO

Dall'Organizzazione Mondiale della Sanità una nuova visione e una nuova governance per la ricerca clinica interventistica

Cristina Morciano

Centro per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

World Health Organization: a new governance for interventional clinical research

The fundamental role of clinical research for the prevention and treatment of diseases has become even more evident during the COVID-19 pandemic. With the aim of strengthening the of interventional clinical research system, in 2022, the World Health Organization (WHO) adopted resolution number 75.8 Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence on health interventions and improve research quality and coordination. To implement the principles set out in the resolution, WHO, after extensive consultations with Member States and non-states stakeholders has developed a guidance for interventional clinical trials and clinical trials research ecosystem in 2024. This article illustrates and discusses premises, principles and aims of the WHO resolution and guidance.

Key words: clinical research; clinical trial; research prioritization

cristina.morciano@iss.it

La risoluzione sulla ricerca clinica interventistica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Il ruolo fondamentale della ricerca clinica per la prevenzione e la cura delle patologie si è reso ancor più evidente nel corso della pandemia COVID-19.

Il contesto pandemico ha però anche posto in risalto diverse criticità del sistema ricerca, criticità che la commissione Lancet sul COVID-19 ha analizzato in uno degli articoli della rivista pubblicati nel febbraio 2022 (1). Uno degli aspetti discussi è stato il proliferare di trial clinici interventistici che non hanno prodotto prove di efficacia di qualità, come nel caso di inutili duplicazioni di studi sottodimensionati che la commissione attribuisce allo scarso coordinamento tra gruppi di ricerca (1). Anche lo sbilanciamento netto a favore della ricerca clinica interventistica per valutare l'efficacia dei trattamenti terapeutici anziché preventivi è un indizio dei limiti nelle capacità di "fare rete" nella scelta dei quesiti di ricerca e nei sistemi di prioritizzazione della ricerca stessa (1, 2).

È dimostrabile, invece, al contempo che il coordinamento della ricerca e una maggiore collaborazione tra gruppi di ricerca era, ed è, possibile in una situazione di emergenza sanitaria. Lo rivelano una serie di azioni collaborative intraprese con successo nel corso della pandemia, quali l'esperienza del DisCoVeRy e PRICIPLE trial condotti, rispettivamente, in pazienti ospedalizzati e domiciliati affetti da COVID 19.

Sebbene queste problematiche siano state enfatizzate nel corso della pandemia COVID-19 non ne sono tuttavia esclusive. Il tema degli "sprechi" nella ricerca e delle misure volte al contrasto (o con approccio ottimista, il tema della valorizzazione della ricerca e delle misure volte alla sua promozione) è da lungo tempo oggetto di discussione nella comunità di ricerca. Il fenomeno degli sprechi nella ricerca non si limita solo alle situazioni emergenziali, come quelle pandemiche, ma è anche proprio della governance della ricerca in situazioni di non emergenza, per patologie non trasmissibili e in contesti di ricerca sia dei Paesi ad alto che a basso e medio reddito. Le possibili ricadute sono la mancata identificazione e utilizzo di interventi sicuri ed efficaci e il continuato utilizzo di interventi inefficaci e insicuri.

Con queste premesse e con lo scopo di rafforzare il sistema della ricerca clinica interventistica, nel 2022, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha adottato la risoluzione numero 75.8 "Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence on health interventions and improve research quality and coordination" (3).

Alcuni paragrafi della risoluzione, alla cui stesura, ha collaborato anche il Centro per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità insieme al Ministero della Salute, puntano al concetto di promozione dell'equità nella ricerca clinica interventistica. Cosa si intende per equità nella ricerca clinica interventistica? Si intende che i

Paesi Membri, e in modo particolare i Paesi in via di sviluppo, debbano adottare misure per aumentare la propria capacità di fare ricerca clinica interventistica e implementare sistemi per generare e prioritizzare quesiti di ricerca importanti per la salute della popolazione. Ad esempio, creare o rafforzare le competenze del personale di ricerca per disegnare e condurre trial clinici secondo gli standard internazionali di qualità ed eticità e anche creare competenze e infrastrutture per riuscire a “fare rete” conducendo, se necessario, trial clinici multinazionali. Al contempo, rafforzare anche il coordinamento e la collaborazione sulla condivisione dei temi di ricerca per evitare duplicazioni inutili e generare interventi utili per la salute in ambiti ancora negletti a livello nazionale e/o internazionale per tipologie di interventi, patologie e sottogruppi di popolazione.

La risoluzione indica anche l'importanza dell'implementazione dei risultati della ricerca attraverso l'elaborazione di linee guida per la pratica clinica e la sanità pubblica, due ecosistemi, ricerca clinica e linee guida, tutt'ora spesso non comunicanti e non parimenti finanziati.

Le nuove linee guida dell'OMS per la ricerca clinica interventistica

Ai fini dell'attuazione dei principi enunciata nella risoluzione, l'OMS ha elaborato una linea guida per la ricerca clinica interventistica con un approccio allo sviluppo di tipo consultivo che ha coinvolto i rappresentanti degli Stati membri e altri stakeholder pubblici e privati. Successivo a una serie di consultazioni, nel tardo autunno

del 2023, si è svolto il “WHO Global Clinical Trials Forum” (4) e, nel 2024, è stata pubblicata la linea guida *Guidance for best practices for clinical trials* (5).

Il documento è strutturato in due sezioni principali: una dedicata alle raccomandazioni di tipo etico e scientifico/metodologico per la pianificazione e la conduzione di trial e l'altra dedicata alle raccomandazioni per “l'ecosistema della ricerca clinica interventistica” (Tabella).

Le raccomandazioni sono rivolte a tutti coloro che si occupano di trial clinici interventistici a vario titolo: chi svolge ricerca, chi la finanzia, chi si occupa degli aspetti etici e regolatori, chi è coinvolto come partecipante; non intendono sostituire quelle già esistenti, come quelle del Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS (cioms.ch/) o dell'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH (www.ich.org/) ma piuttosto integrarle. Propongono, tra le altre novità, il modello per le competenze professionali di coloro che sviluppano trial clinici. Alcune delle raccomandazioni sono anche rivolte al contrasto per le inefficienze del sistema trial clinici interventistici, quale l'armonizzazione delle procedure di autorizzazione allo studio e la riduzione della tempistica; senza per questo porre limitazioni alla validità delle valutazioni.

Jeremy Farr, direttore scientifico dell'OMS, nel suo messaggio introduttivo alla linea guida, scrive, in sintesi, che uno dei ruoli chiavi dell'OMS è quello

Tabella - Elementi che definiscono l'ecosistema di ricerca proprio dei trial clinici interventistici

Il coinvolgimento, a partire dalla pianificazione dello studio, di coloro sui quali i risultati della ricerca avranno un impatto: i pazienti, cittadini e le comunità coinvolte
Il sostegno a lungo termine e lo sviluppo continuo delle competenze per la pianificazione, lo svolgimento e l'interpretazione dei trial clinici interventistici, in particolare nei contesti con risorse limitate e nei paesi a basso e medio reddito
I principi di equità e giustizia, con particolare attenzione alle popolazioni sottorappresentate e ai paesi con un elevato impatto di patologie
Finanziamenti con programmi continui e dedicati alla ricerca clinica interventistica, sovvertendo la logica del finanziamento a progetto
La supervisione di/il collegamento con gli organismi regolatori e cioè comitati etici, autorità di valutazione delle tecnologie sanitarie e altre autorità nazionali competenti
Il coordinamento e la collaborazione a livello locale, nazionale e internazionale, con partenariati di ricerca equi e inclusivi
La condivisione di pratiche, lezioni apprese, competenze e risorse
L'inclusione della prospettiva di coloro che sviluppano revisioni sistematiche, meta-analisi e linee guida basate sulle evidenze
La ricerca sull'implementazione dei risultati della ricerca clinica interventistica nella pratica clinica
La necessità che la ricerca clinica interventistica e l'assistenza sanitaria siano maggiormente integrate nella cultura della società

Fonte: Traduzione da *Guidance for best practices for clinical trials*. Geneva: World Health Organization; 2024

di sostenere il potenziamento delle competenze di ogni Paese nel settore della salute; potenziare ricerca e sviluppo (R&S) e rendere disponibili gli interventi che da questi derivano significa migliorare la salute stessa della popolazione e il benessere economico; i trial clinici interventisti sono una parte importante della ricerca e dello sviluppo di ogni Paese.

Sarà importante capire quali saranno i passi successivi alla pubblicazione della nuova linea guida; quali Paesi Membri analizzeranno il proprio sistema ricerca e troveranno utile e fattibile adottare le raccomandazioni dell'OMS e se opereranno soltanto per alcune oppure non saranno in grado di adottarle. Sarà anche interessante capire se l'OMS si renderà disponibile, e con quali strumenti, a sostenere i Paesi Membri nel processo di implementazione delle raccomandazioni e se svilupperà un sistema di monitoraggio.

Citare come segue:

Morciano C. Dall'Organizzazione Mondiale della Sanità una nuova visione e una nuova governance per la ricerca clinica interventistica. Boll Epidemiol Naz 2024;5(3):39-41.

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

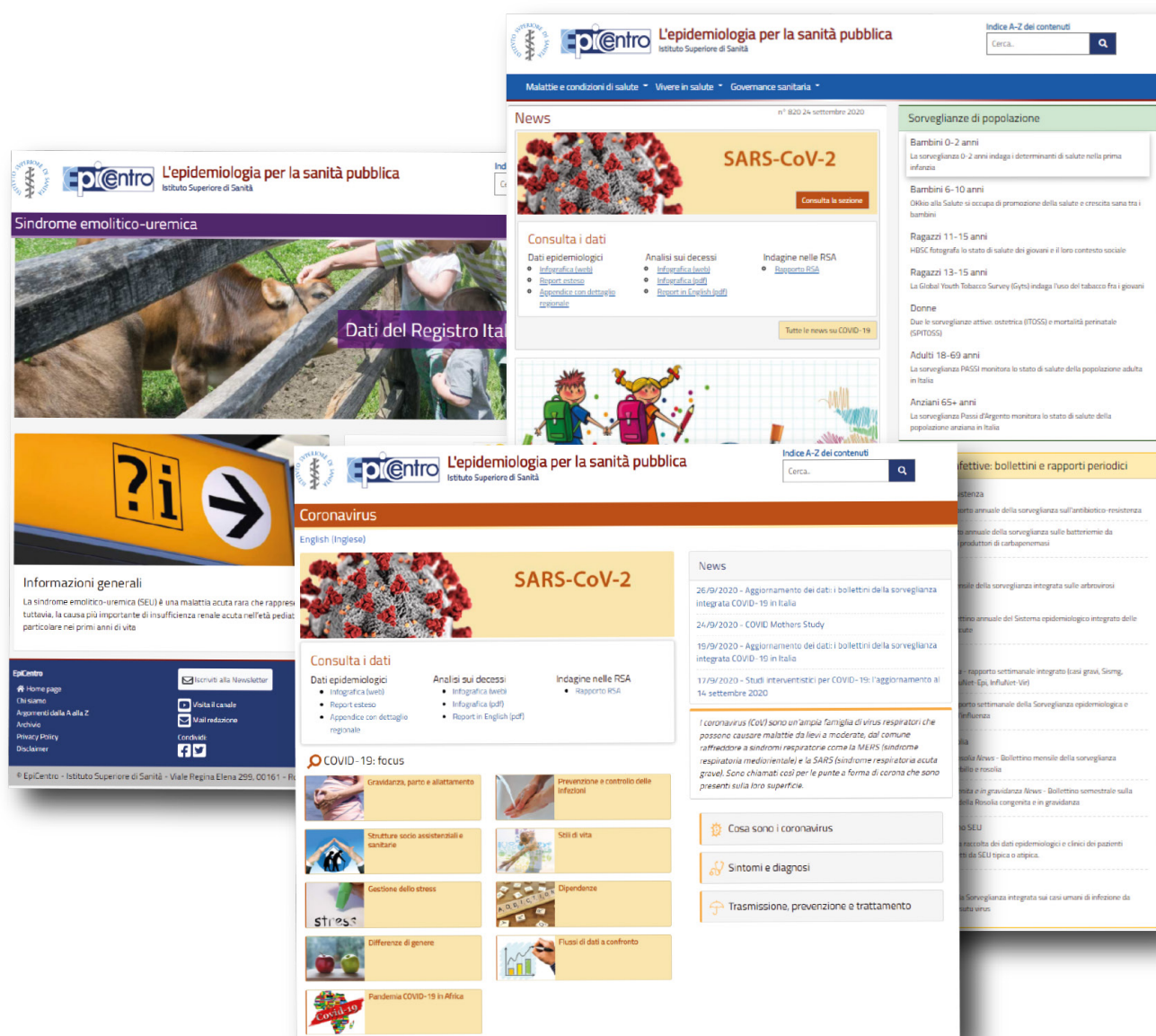
1. Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2022;400(10359):1224-80. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01585-9
2. Puopolo M, Morciano C, Buoncervello M, De Nuccio C, Potenza RL, Toschi L, et al. Drugs and convalescent plasma therapy for COVID-19: a survey of the interventional clinical studies in Italy after 1 year of pandemic. *Trials* 2022;23(1):527. doi: 10.1186/s13063-022-06474-8
3. World Health Organization. HWA 75.8 Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence on health interventions and improve research quality and coordination. 2022. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha75/a75_r8-en.pdf; ultimo accesso 7/2/2025.
4. World Health Organization. First WHO Global Clinical Trials Forum puts forward a global vision for sustainable clinical research infrastructure. <https://www.who.int/news/item/29-11-2023-first-who-global-clinical-trials-forum-puts-forward-a-global-vision-for-sustainable-clinical-research-infrastructure>; ultimo accesso 7/2/2025.
5. World Health Organization. *Guidance for best practices for clinical trials*. Geneva: WHO; 2024.



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>



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

