

SINTESI DEI RISULTATI OTTENUTI DELLE RICERCHE SANITARIE FINALIZZATE FINANZIATE NELL'ANNO 2003

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 115/03

Responsabile Scientifico Angelini Annalisa – Ente Proponente Azienda Ospedaliera di Padova

“Progetto di ricerca interfacoltà e interaziendale. Modelli preclinici ed applicazioni cliniche dell'utilizzo di cellule staminali da midollo osseo, sangue cordonale, muscolo scheletrico, liquido amniotico e villi coriali nella terapia dell'ischemia miocardica e nelle patologie del muscolo scheletrico”

Il programma di ricerca prevedeva l'articolazione in più fasi con una parte indirizzata alla messa appunto dei protocolli di isolamento e differenziazione delle diverse popolazioni cellulari staminali da midollo osseo, sangue cordonale, muscolo scheletrico, liquido amniotico e villi coriali da uomo e da topo transgenico GFP positivo con valutazione in vitro dei diversi potenziali differenziativi in senso muscolare scheletrico e cardiaco. Per quanto riguarda la parte muscolare si intendeva allestire i modelli di danno muscolare scheletrico nell'arto inferiore del topo BCL57/6.

Per la parte cardiaca si intendeva allestire: i modelli di ischemia di tipo sia acuto che cronico con la legatura della coronaria discendente anteriore nel maiale e nel ratto nudo per ragioni di opportunità economica, di miniaturizzazione e di salvaguardia dell'integrità immunologica del trapianto cellulare; e i modelli di ipertrofia ventricolare destra e sinistra nel ratto. Si intendeva altresì valutare l'efficacia terapeutica delle diverse popolazioni cellulari nei modelli animali preclinici di danno muscolare cardiaco e scheletrico ed in modo particolare la popolazione cellulare rappresentata dalle cellule muscolari satelliti come linea cellulare particolarmente plastica alla differenziazione in senso miocitario e adipocitico. Era prevista una fase di sperimentazione clinica nell'uomo: con l'arruolamento di soggetti affetti da cardiopatia ischemica acuta e cronica nei quali effettuare la somministrazione di cellule staminali autologhe per studiarne l'homing e l'outcome clinico; e con studio del fenomeno del chimerismo vale a dire della colonizzazione del grafico cardiaco del donatore femmina da parte dei cardiomiociti del ricevente maschio

LINEA MUSCOLO SCHELETRICO

1. Le cellule muscolari satelliti rappresentano una popolazione di cellule staminali "committed" responsabile della crescita post-natale e della rigenerazione del muscolo scheletrico. Esperimenti condotti su modelli animali hanno dimostrato che le cellule muscolari satelliti sono in grado di differenziare in opportune condizioni in adipociti e osteociti, suggerendo un certo grado di "plasticità" all'interno della linea differenziativa mesenchimale, e ponendo nuovi interrogativi circa l'origine dell'infiltrazione di massa adiposa all'interno del muscolo presente in molte condizioni patologiche (miopatie, obesità etc.).

Abbiamo ricavato biopsie muscolari scheletriche dal muscolo solco di ratti geneticamente obesi (fa/fa) in confronto con ratti magri di controllo. Le cellule muscolari satelliti sono state isolate secondo la metodica descritta da Partidge TA (J Celi Biol 2000; 151:1221-1234) e messe in coltura in terreno di proliferazione miogenico e in terreno adipogenico. Durante il corso del differenziamento è stata eseguita una valutazione morfologica ed un'analisi dell'espressione genica mediante RT-PCR dei principali marcatori di adipogenesi miogenesi.

Quando coltivate in terreno miogenico le cellule muscolari satelliti hanno dato origine a cellule a morfologia simil-adipocita nel ratto geneticamente obeso e in qualche caso isolato anche nel ratto di controllo. La quantità di cellule che acquisiscono il fenotipo simil-adipocita è peraltro piccola rispetto alla popolazione cellulare totale, verosimilmente perché in queste condizioni colturali solo una piccola parte delle cellule satelliti può modificare il suo pattern di espressione. In tali condizioni non è possibile evidenziare mediante RT-PCR l'espressione dei geni tipici del processo di adipogenesi. Quando il differenziamento in senso adipogenico è stato favorito dall'aggiunta di opportuni additivi alle colture abbiamo assistito ad un rilevante sviluppo di cellule a morfologia simil-adipocita con espressione di marcatori specifici per il processo di adipogenesi.

L'analisi eseguita con tecnica di immuno fluorescenza per la leptina ha confermato trattarsi adipociti maturi. E' in corso un'analisi quantitativa mediante Real Time PCR di tali marcatori per evidenziare differenze significative tra i due ceppi studiati. Inoltre stiamo valutando, sempre in real time PCR,

l'espressione del Wnt 10b e della miostatina, due fattori che potrebbero giocare un ruolo chiave nei delicati rapporti esistenti tra tessuto muscolare e tessuto adiposo.

2. L'ingegneria tissutale e la terapia cellulare si propongono di risolvere difetti muscolari, in particolare distrofie muscolari e altre patologie ereditarie.

Sono stati condotti molti studi per valutare la miglior fonte cellulare ma non sono stati conseguiti risultati soddisfacenti in vivo. Secondo i nostri risultati preliminari, per ottenere un buon risultato nella terapia cellulare è fondamentale avere un sistema di veicolo cellulare.

L'iniezione cellulare comporta diversi svantaggi, poiché solo un numero limitato di cellule può essere iniettato attraverso un ago, inoltre sono necessarie molteplici iniezioni e le cellule rimangono localizzate nel sito di iniezione. Nel nostro laboratorio abbiamo recentemente considerato la possibilità di impiantare in un sito muscolare danneggiato cellule satelliti veicolate da un polimero sintetico.

Cellule satelliti isolate da singole fibre di topi GFP positivi (C57BL/6) sono state seminate su polimeri sintetici costituiti di PLGA (acido poliglicolico) che sono stati impiantati in vivo in tibiali di topi isogenici wild type. I muscoli impiantati con polimero sono stati analizzati a diversi time points (1, 2, 4 settimane). Risultati preliminari consentono di confermare che il polimero mantiene l'attività miogenica delle cellule e che, mediante l'utilizzo del polimero, si può veicolare in vivo un elevato numero di cellule. Inoltre, l'integrazione delle cellule così veicolate ricopre in vivo una maggior area muscolare, anche distante dall'area di impianto del polimero.

Questo approccio potrebbe essere utile per una possibile applicazione clinica, aprendo nuove strade per approcci terapeutici in pazienti affetti da patologie muscolo degenerative.

Le cellule muscolari satelliti rappresentano una popolazione di cellule staminali multipotenti, responsabili della crescita post-natale e della rigenerazione del muscolo scheletrico.

Vari studi condotti su modelli animali dimostrano la capacità di tali cellule di differenziare, oltre che in miociti, anche in adipociti e osteociti maturi.

Abbiamo pertanto isolato cellule muscolari satelliti dal muscolo retto addominale di soggetti sani normopeso, studiando il loro potenziale differenziativo. Le cellule satelliti sono state poste in terreni di coltura stimolanti il processo di miogenesi, adipogenesi e osteogenesi. Abbiamo inoltre valutato gli effetti del rosiglitazone (PPAR γ agonista) sul processo di differenziazione adipogenica.

Gli esperimenti da noi condotti mediante analisi morfologica, studi di espressione con PCR quantitativa e mediante tecniche di immunocistochemica, hanno portato all'isolamento di una popolazione di cellule che possiede tutti i marcatori fenotipici dalle cellule muscolari satelliti e che è in grado di differenziare, in opportune condizioni, in miofibre, adipociti e osteociti.

L'aggiunta di rosiglitazone attiva l'espressione del PPAR γ , stimolando in misura significativa l'espressione di una serie di adipokine e il processo di adipogenesi solo in aggiunta al medium adipogenico, e non nelle altre condizioni sperimentali.

Le cellule adipose ottenute dalle satelliti sono state inoltre comparate con adipociti ottenuti dalla frazione vascolo-stromale di tessuto adiposo viscerale umano, ottenendo un profilo morfologico e di espressione analogo.

Abbiamo inoltre studiato il possibile coinvolgimento di alcuni geni nel processo di differenziazione adipocitaria delle cellule satelliti ed in particolare il ruolo del Wnt 10b e della miostatina. Abbiamo osservato un decremento del wnt 10b ed una up-regolazione della miostatina, apparentemente indipendenti dalla stimolazione con rosiglitazone. In conclusione abbiamo isolato nell'uomo le cellule muscolari satelliti, caratterizzandole fenotipicamente nel loro processo differenziativo a miofibre e abbiamo chiaramente dimostrato anche nell'uomo, come le cellule muscolari satelliti possiedano un potenziale adipogenico. Tale potenziale potrebbe spiegare la presenza di tessuto adiposo all'interno del muscolo scheletrico, fenomeno evidente in alcune condizioni quali ad esempio la distrofia età correlata, il diabete, l'obesità. Abbiamo gettato inoltre le basi per uno studio dei possibili geni candidati a svolgere un ruolo nel processo di differenziamento delle cellule muscolari satelliti, ipotizzando un loro coinvolgimento in alcune patologie caratterizzate dalla presenza di grasso intramuscolare. A tal riguardo inoltre stiamo conducendo una caratterizzazione di tali processi in soggetti obesi e diabetici vs soggetti sani e normopeso.

LINEA MUSCOLO CARDIACO

3. È stato sviluppato un modello di scompenso cronico ed ipertrofia cardiaca. In 15 ratti Fischer (peso 225-250 gr) (singenici) abbiamo iniettato monocrotalina (60 mg/kg) allo scopo di provocare ipertensione polmonare irreversibile e scompenso cardiaco destro. Dopo monitoraggio ecocardiografico, una volta che

l'ipertrofia e la dilatazione delle camere destre era stata ottenuta (terza settimana), abbiamo iniettato a livello intracardiaco cellule staminali mesenchimali marcate con GFP. Abbiamo studiato anche una popolazione di controllo. Gli animali sono stati sacrificati dopo due settimane dall'iniezione delle cellule staminali. Abbiamo prelevato i muscoli solco, EDL e tibiale anteriore allo scopo di vedere se la perdita di cellule muscolari che si verifica nello scompenso cronico di cuore era controbilanciata da "housing" da parte di cellule staminali mesenchimali.

4. Nella prima fase del programma abbiamo provveduto all'allestimento del modello di danno miocardico nel ratto prendendo in considerazione la legatura della coronaria discendente sx del ratto Fisher 344 adulto per via chirurgica e in alternativa la cryoinjury. A vari tempi dagli interventi (7, 15, 30 giorni) abbiamo studiato la risposta al danno sia dal punto di vista istopatologico che immunoistochimico, usando in questa circostanza un pannello di anticorpi in grado di identificare miofibroblasti, cellule endoteliali e muscolari lisce, e cardiomiociti. In seguito ai risultati ottenuti abbiamo optato per la cryoinjury, sostanzialmente per la riproducibilità del danno e della risposta conseguente al danno inferto. A questo punto abbiamo studiato gli effetti che le cellule staminali mesenchimali (MSC) di ratto Fisher 344 di tipo singenico potevano produrre sulla rigenerazione di strutture miocardiche e vascolari danneggiate dalla cryoinjury a tempi diversi rispetto all'induzione della lesione. Abbiamo nella circostanza esaminato il trapianto al tempo 0 (e cioè MSC introdotte per via chirurgica circa 5 minuti dopo avere inferto il danno) e dopo 10 giorni (e cioè MSC introdotte per via transtoracica ed ecoguidata). Le MSC sono state rintracciate grazie alla marcatura con il colorante fluorescente CMTMR che sviluppa una colorazione rossa quando le cellule vengono esaminate con il microscopio a fluorescenza. La differenziazione raggiunta dalle MSC in vitro prima del trapianto e in vivo a 7, 15 3 30 giorni dalla loro introduzione nella zona periferica all'area danneggiata è stata esaminata con anticorpi diretti contro antigeni di tipo embrionale, ematopoietico e specifici per i lignaggi cellulari di tipo endoteliale, muscolare liscio e cardiomiocitario usando, rispettivamente, preparati di cytopins e criosezioni di cuore trapiantato con MSC. Dallo studio del materiale raccolto si è evidenziato che il trapianto a 10 giorni dal danno determina la formazione di un numero di vasi (per neoangiogenesi e arteriogenesi) nettamente superiore a quelli ottenuti con le MSC iniettate al tempo 0. Inoltre mentre con il primo tipo di procedura qualche MSC si differenziava a cardiomiocita, con la seconda procedura questo processo era più limitato.

5. Studio del fenomeno del chimerismo vale a dire della colonizzazione del graft cardiaco del donatore femmina da parte dei cardiomiociti del ricevente maschio. Lo studio sui cuori da autopsia provenienti dall'archivio del Servizio di Patologia Cardiovascolare ha evidenziato l'inadeguatezza del materiale da troppo tempo conservato in formalina con una variabilità di risultati troppo elevata. La nostra attenzione si è rivolta, pertanto, verso l'analisi di biopsie di monitoraggio per rigetto post-trapianto di pazienti che presentavano mismatch legato al sesso. A questo scopo è stata utilizzata una sonda(XY)per ibridazione in situ capace di identificare i cromosomi sessuali, con particolare attenzione al cromosoma Y . In questo modo è stato possibile identificare i cardiomiociti del ricevente maschio nel miocardio del graft del donatore femmina. Su biopsie endomiocardiche si è testata l'efficacia della sonda nel marcare il cromosoma Y nel miocardio umano, e la riproducibilità del metodo. A tale fine sono stati utilizzati anche casi di controllo positivi e negativi. I controlli positivi sono rappresentati da biopsie diagnostiche di cuore umano maschile mentre i controlli negativi consistono in biopsie diagnostiche di cuore umano femminile. Di ciascun tipo di controllo (positivo e negativo) sono stati presi in considerazione cinque casi, per un totale di dieci biopsie da analizzare. Sei sezioni seriate di ciascuna biopsia sono state sottoposte a reazione di ibridazione in situ. Successivamente alla reazione la sonda è stata sviluppata con un sistema di rivelazione sia colorimetrica che a fluorescenza allo scopo di rendere il protocollo applicabile e riproducibile ad ogni situazione. L'analisi in colorimetrico è stata opportunamente accostata all'analisi in fluorescenza in modo da avere un riscontro dei due metodi nella conta dei cardiomiociti marcati per cromosoma Y. La riproducibilità del metodo e l'affidabilità di questo si è basata sul raggiungimento di una percentuale significativa di nuclei positivi per l'ibridazione. La sensibilità del protocollo per il cromosoma Y in questo studio è di circa il 42-45% come riferito anche in letteratura. Lo studio ha permesso di individuare la cinetica di colonizzazione di cellule del ricevente nel graft di donatore femmina e il meccanismo attraverso il quale questo fenomeno si manifesta. Con le tecniche riportate sopra, sono state studiate 39 biopsie endomiocardiche di trapiantati maschi con mismatch legato al sesso. I risultati hanno dimostrato che cardiomiociti Y-chromosome positivi, quindi di derivazione maschile, erano presenti in 16 su 17 pazienti in una percentuale dello 0.60 ± 0.87 , che questi cardiomiociti erano singoli, non in clusters, in regioni di miocardio indenne e con markers di differenziazione cellulare in senso cardiomiocitario. Il

dato più interessante ha dimostrato che era presente un aumento del numero di questi miociti nel tempo con una percentuale di colonizzazione di 0.062 ± 0.03 per mese, suggerendo un continuo reclutamento e transdifferenziazione nel tempo. Erano assenti fenomeni di fusione. Esiste una correlazione diretta tra cardiomiociti Y chromosome positivi e indice di rigetto suggerendo che la colonizzazione può essere più pronunciata quando il danno miocardio immunomediato è più severo. I risultati raggiunti sono stati presentati a numerosi congressi nazionali ed internazionali, inseriti in pubblicazioni e inviati per la pubblicazione definitiva come original paper a Circulation.

Studio dell'integrazione di cellule staminali nel miocardio umano sottoposto ad insulto ischemico e successiva rivascolarizzazione. Durante lo svolgimento della ricerca sono deceduti due pazienti che avevano ricevuto iniezioni transepatiche di cellule staminali durante il by-pass aorto-coronarico: un paziente a distanza di 2 mesi e mezzo dall'iniezione, un secondo a distanza di alcune ore.

Lo studio anatomico-patologico del cuore dopo riscontro autoptico ha evidenziato l'assenza di teratogenesi nel primo caso nel quale tuttavia sono state individuate solo alcune cellule staminali (c-kit+, MDR1+) la cui origine resta indeterminata (cellule progenitrici residenti?, cellule extracardiache differenziate?). Nel secondo caso il dato più significativo è risultato essere la presenza di cellule staminali vitali nella zona di iniezione (indice apoptotico <10%). (Int J Cardio! 2004;96:499-504).

Il Ministero della Sanità ha vietato il proseguimento della sperimentazione nell'uomo.

Studio dell'utilizzo di cellule staminali nel maiale.

Questo obiettivo ha richiesto una lunga fase di organizzazione e di coordinamento per l'utilizzo di un modello animale di grossa taglia con la necessità di standardizzazione della area ischemica sulla quale poi effettuare l'innesto. Il nostro compito è stato quello di verificare l'estensione dell'area ischemica. E' emersa una grande variabilità dell'albero coronarico con ramificazioni che coinvolgono rami a partenza dalla discendente anteriore verso l'efflusso ventricolare destro e con area ischemica diversa per estensione. La creazione di un'ampia area ischemica produce una instabilità aritmica molto marcata che richiede un attento monitoraggio e trattamento. In alcuni di questi animali si è anche proceduto alla verifica della vitalità delle cellule iniettate attraverso aghi di calibro variabile. Verificata la riproducibilità del modello di infarto miocardico ottenuto per via percutanea, si è iniziata la seconda fase della sperimentazione volta a provare l'efficacia delle cellule staminali nel sostituire le cellule miocardiche andate incontro a necrosi. A tale scopo sono stati utilizzati 12 maiali sottoposti alla procedura precedentemente descritta. Le cellule staminali mesenchimali sono state ottenute al momento della nascita, avvenuta con parto cesareo, dal fluido amniotico dell'animale in cui sarebbero state successivamente iniettate. Dopo la raccolta delle cellule mesenchimali derivate dal fluido amniotico ne è stata indotta l'espansione in vitro mediante l'uso di terreni di coltura selettivi e di substrati naturali. Per valutare il grado di differenziazione raggiunto, le colture sono state caratterizzate tramite microscopia ottica. Infine, per identificare le cellule staminali nel miocardio ricevente, tali cellule sono state marcate con clorometil fluoresceina diacetato. Sette giorni dopo l'induzione dell'infarto miocardico l'animale è stato sottoposto ad intervento cardiocirurgico allo scopo di iniettare in tale sede le cellule staminali. La sede di iniezione è stata individuata grazie ad una ventricolografia che evidenziava le regioni miocardiche acinetiche e quindi infartuate.

Un mese dopo l'iniezione in sede epicardica delle cellule mesenchimali i maiali sono stati sacrificati per valutare l'avvenuta colonizzazione del miocardio necrotico da parte delle cellule staminali. Della quota iniziale di cellule somministrate ne sono sopravvissute il 5%. La maggior parte delle cellule staminali sono state trovate in lunghe colonne vicine al tessuto fibroso neofornato in seguito all'infarto. Tali cellule sono state ritrovate molto raramente in sedi adiacenti al tessuto miocardico sopravvissuto ai confini con la zona infartuale. Inoltre, i marker delle cellule staminali embrionali sono risultati spesso ridotti, con l'eccezione degli antigeni per le cellule muscolari lisce ed endoteliali. Al contrario, non vi è stata alcuna evidenza dell'espressione di troponina I cardiaca. Le conclusioni tratte sono che le cellule mesenchimali derivate dal fluido amniotico erano in grado di differenziarsi verso linee cellulari di tipo vascolare ma non di tipo cardiaco. Il lavoro è stato pubblicato sull' Eur J Cardiothorac Surg 2005;28:677-84. Epub 2005 Sep 26.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 116/03

Responsabile Scientifico Burra Patrizia – Ente Proponente Azienda Ospedaliera di Padova

“Utilizzo delle cellule staminali umane da cordone ombelicale nello studio delle prospettive terapeutiche per le malattie acute e croniche del fegato e per l'epatocarcinoma”

I campioni di cordone ombelicale processati entro 24 ore dal parto mediante tre metodiche - incanalazione della vena ombelicale, digestione totale, espianto dalla gelatina di Wharton - hanno dato origine a colture cellulari di morfologia fibroblastoide caratterizzate dall'espressione di marcatori per linee già indirizzate, kdr, vW per la linea endoteliale, CD40 per la linea ematica, Sma per la linea dei miofibroblasti, alfafetoproteina per la linea epatica e inoltre dall'espressione di marcatori di linea mesenchimale indifferenziata quali CD90, CD105, CD73, nestina come evidenziato dall'analisi immunocitochimica. Da tale popolazione eterogenea sono state isolate varie sottopopolazioni mediante immunoseparazione magnetica ottenuta con uso di biglie condizionate con anticorpi specifici contro antigeni di membrana. Una sottopopolazione cellulare ha dimostrato caratteristiche simili a staminali mesenchimali per fenotipo, capacità proliferativa e plasticità. All'analisi immunocitochimica tale sottopopolazione è risultata positiva per marcatori di linea mesenchimale indifferenziata quali CD105, CD90, CD73, CD166, CD54, nestina e negativa per marcatori di linea endoteliale, con buona capacità proliferativa raggiungendo circa 30 raddoppiamenti della numerosità cellulare in 16 passaggi. Sottoposta a differenziamento per linee di derivazione mesodermica, tale sottopopolazione ha dimostrato potenzialità differenziativa verso le linee adipogenica, osteogenica e miogenica. Dopo 12 giorni in terreno miogenico le cellule esprimevano Myf5 e MyoD e comparivano alcuni elementi multinucleati. Dopo 9 giorni in terreno adipogenico la maggior parte delle cellule conteneva gocce lipidiche positive per Oil-O-Red, colorante specifico per i trigliceridi. Dopo una settimana in terreno osteogenico le colture cellulari esprimevano Cbfa 1 e presentavano depositi di sali di calcio rivelati dal saggio di von Kossa. Considerando la plasticità delle cellule della sottopopolazione, si è indotto il differenziamento epatocitario utilizzando sia supporto di Matrigel e terreno contenente specifici fattori induttivi, che cocoltura con cellule di epatoma umano.

Nel caso di coltura in terreno differenziativo le cellule a 14 giorni dall'induzione esprimevano alfafetoproteina (marcatore di rigenerazione epatica) e HNF4alfa (marcatore precoce di differenziamento epatico), mentre dopo 30 giorni esprimevano albumina (marcatore di sintesi epatica) e c-met (recettore per il fattore di crescita epatico). Cellule in cocoltura hanno mostrato cambiamento di morfologia, con formazione di "isole" di cellule poligonali in mezzo a cellule fibroblastoidi già a 15 giorni dall'inizio della cocoltura, con positività per albumina a 14 e 28 giorni di cocoltura. Si è proceduto quindi alla preparazione di matrice acellulare da campione di fegato umano ottenuto da biopsia dopo aver messo a punto il protocollo su fegato di ratto Wistar. Il trattamento detergente-enzimatico si è dimostrato piuttosto invasivo, tuttavia la colorazione ematossilina-eosina ha evidenziato assenza della componente cellulare; successivamente è stata evidenziata presenza di fibre collagene, reticolari ed elastiche tramite specifica colorazione (Tricromica). Sono stati anche disegnati e testati primers per amplificazione di geni umani per HNFa-alfa, albumina, c-met e alfafetoproteina utilizzando RNA estratto da cellule di epatoma umano.

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

I principali obiettivi ottenuti sono i seguenti:

- a) Sono state messe a punto 3 metodiche per l'ottenimento di cellule da cordone ombelicale;
- b) E' stata individuata una sottopopolazione di cellule simili a cellule staminali mesenchimali da midollo osseo, per fenotipo, capacità proliferativa e differenziativa. Tale sottopopolazione ha mostrato plasticità in senso epatocitario esprimendo marcatori di differenziamento epatico, sia precoci che tardivi;
- c) E' stata ottenuta matrice acellulare da fegato umano la quale ha dimostrato di mantenere la composizione in fibre elastiche e di collagene;
- d) Sono stati creati primers per l'analisi molecolare del differenziamento epatico.

Ricadute per il servizio sanitario regionale:

a partire dalla sottopopolazione di cellule da cordone ombelicale umano che ha mostrato capacità differenziativa in senso epatico si può considerare la possibilità di ottenere delle cellule simil-epatiche da utilizzare in terapia cellulare. Tali cellule potrebbero essere usate per manipolazioni genetiche e terapie specifiche di malattie epatiche, oppure per studi di farmacologia o addirittura in futuro come trapianti cellulari. Per valutare il potenziale per future

applicazioni cliniche, tali cellule potrebbero essere seminate su supporto di matrice acellulare omologa, e quindi valutate le loro caratteristiche morfologiche e funzionali. Una volta confermate queste caratteristiche, le cellule con la loro matrice potrebbero essere impiantate in un modello animale per valutare la loro potenzialità curativa sia in cirrosi che in epatocarcinoma indotti negli animali.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 118/03

Responsabile Scientifico Chiozza Maria Laura – Ente Proponente Azienda Ospedaliera di Padova

“La certificazione UNI EN ISO 9001:2000 come modello di risk management nell'area dell'urgenza”

L'attività di ricerca, che ha preso avvio il 1 Gennaio 2004, si è conclusa il 2 Febbraio 2006 ed ha coinvolto le seguenti 3 Unità Operative del Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) di Pediatria:

1. Pronto Soccorso Pediatrico - Reparto Pediatria d'Urgenza (PSP)
2. Terapia Intensiva Pediatrica (TIPED)
3. Terapia Intensiva e Patologia Neonatale (TIN)

Il 30 e 31 Maggio 2005 si è svolta la Verifica Ispettiva da parte dell'Ente di Certificazione Certiquality che ha confermato il certificato 5074 per il PSP, già certificato nel 2003, ed ha esteso il certificato alla TIPED ed alla TIN.

Il progetto di certificazione intrapreso dal DAI di Pediatria nasce dalla volontà della Direzione Strategica dell'Azienda Ospedaliera - Università di Padova e dalla Direzione del DAI di Pediatria di avviare un processo di miglioramento della qualità dei servizi erogati in ambito pediatrico attraverso una riorganizzazione dei processi caratteristici secondo i requisiti della norma internazionale UNI EN ISO 9001:2000. L'implementazione del Sistema di Gestione per la Qualità ha come obiettivo quello di fornire al Dipartimento in generale e alle 3 UU.OO. che si occupano al suo interno di urgenza un supporto concreto alle attività assistenziali ed organizzative svolte. A tal proposito, la Direzione del DAI di Pediatria ha costituito il Servizio Qualità e Risk Management formato da un medico strutturato dedicato esclusivamente a tale attività e da 3 unità infermieristiche distaccate dall'attività assistenziale.

Il processo di certificazione, la documentazione prodotta, le innovazioni introdotte nella pratica clinica si intersecano, inoltre, con il concetto di risk management con la finalità di definire strategie volte ad aumentare la sicurezza del sistema ed a ridurre eventuali errori e/o eventi avversi.

L'analisi dei processi ha permesso, pertanto, l'individuazione dei cosiddetti "gaps", ovvero dei momenti di discontinuità dei processi stessi. Questo ha consentito di attuare una serie di interventi per colmare le lacune tra gli esiti desiderati, conformi alle conoscenze e alle risorse disponibili, e i risultati attualmente ottenuti.

L'approccio a questo processo di è svolto in modo graduale secondo le seguenti fasi:

1. identificazione del **campo di applicazione del Sistema Gestione Qualità**. La Direzione ha individuato i seguenti processi da sottoporre a certificazione:

- PSP: Processo assistenziale di diagnosi e cura in regime di urgenza e di ricovero;
- TIPED: Processo di diagnosi e cura del paziente in Terapia Intensiva Pediatrica;
Gestione delle emergenze extra Terapia Intensiva Pediatrica;
Dimissione del paziente con bisogni speciali;
- TIN: Processo di diagnosi e cura del neonato in Terapia Intensiva e Patologia Neonatale;
Processo di diagnosi e cura del neonato al Nido;
Trasporto del neonato critico.

I processi sono stati descritti sotto forma di flusso di attività, definendo le responsabilità per ogni ambito di attività e il corpo documentale di riferimento. A tale proposito, per le UU.OO. TIPED e TIN sono state individuate le seguenti Procedure Organizzative (PO), Procedure Mediche (PM), Procedure Tecnico-Assistenziali (PT), Percorsi Diagnostici Terapeutici di "riferimento" (PDT) e Istruzioni Operative (IO):

PSP:

COD	TITOLO	REV.
PO PSP 003	Organizzazione dell'attività medica di reparto	3
PO PSP 004	Organizzazione dell'attività infermieristica	3
PO PSP 005	Programma di lavoro OSS	2
PO PSP 006	Gestione Cartella Clinica di reparto	4
PO PSP 015	Gestione Cartella Clinica di Pronto Soccorso	3

PM PSP 1	Visita pediatrica in Pronto Soccorso	0
PM PSP 2	Assistenza al bambino critico (codice rosso)	1

PT PSP 1	Triage	2
PT PSP 2	Misurazione della saturazione dell'ossigeno	0
PT PSP 4	Urocoltura	0
PT PSP 5	Prelievo per emocoltura	0
PT PSP 6	Prescrizione e somministrazione di (armaci in reparto	1
PT PSP 7	Richiesta trasfusionale	0
PT PSP 8	Applicazione sondino naso gastrico e gastrolusi	0
PT PSP 9	Accesso vascolare	0
PT PSP 10	Eparinizzazione della cannula venosa periferica	0
PT PSP 12	Iniezione	1
PT PSP 13	Medicazione di contusione, abrasione, ferita	0
PT PSP 14	Clistere evacuante e sondino rettale	0
PT PSP 16	Somministrazione di vaccini in ambiente protetto	1
PT PSP 17	Esame impedenzometrico	0
PT PSP 19	Rachicentesi	0
PT PSP 20	Puntura arteriosa	0
PT PSP 21	SARS	0

PDT PSP 1	Manuale di triage	0
PDT PSP 4	Trauma cranico	0
PDT PSP 5	Trauma dentario	0
PDT PSP 9	Trauma oculare	0
PDT PSP 10	Politrauma	0
PDT PSP 11	Ingestione di corpo estraneo	0
PDT PSP 12	Inalazione di corpo estraneo	0
PDT PSP 13	Ingestione di sostanze tossiche	0
PDT PSP 14	Ingestione di sostanze caustiche	0
PDT PSP 16	Corpo estraneo nell'occhio	0

PDT	PSP	19	Morsi di animale	1
PDT	PSP	20	Immunoprofilassi antitetanica per bambini con ferite	1
PDT	PSP	21	Sublussazione della testa del radio	0
PDT	PSP	22	Ferita	0
PDT	PSP	26	Febbre nei primi tre anni di vita	0
PDT	PSP	27	Infezione vie urinarie	0
PDT	PSP	28	Meningite	1
PDT	PSP	29	Otite media acuta	0
PDT	PSP	31	Faringotonsillite	0
PDT	PSP	32	Sinusite acuta	0
PDT	PSP	33	Cellulite orbitaria	0
PDT	PSP	34	Broncopolmonite	0
PDT	PSP	35	Malaria	0
PDT	PSP	36	Malattia di Kawasaki	0
PDT	PSP	37	Linfoadenopatia	0
PDT	PSP	38	Laringite ipoglottica	0
PDT	PSP	39	Bronchiolite	0
PDT	PSP	40	Accesso asmatico acuto	0
PDT	PSP	41	Otomastoidite acuta	0
PDT	PSP	43	Diarrea/vomito	0
PDT	PSP	44	Disidratazione iso e iponatriemica	0
PDT	PSP	45	Disidratazione ipernatriemica	0
PDT	PSP	46	Iponatriemia	0
PDT	PSP	47	Diselettrolitemia	0
PDT	PSP	49	Ipoglicemia	0
PDT	PSP	52	Orticaria-angioedema acuti	0
PDT	PSP	53	Anafilassi	0
PDT	PSP	54	Shock	0
PDT	PSP	55	Sincope e lipotimia	0
PDT	PSP	56	Tachicardia parossistica sopraventricolare	0
PDT	PSP	59	Cefalea	0
PDT	PSP	60	Dolore addominale acuto	0
PDT	PSP	61	Dolore toracico	0
PDT	PSP	62	Dolore agli arti e zoppia	0
PDT	PSP	63	Dolore e tumefazione scrotale	0
PDT	PSP	67	Vertigini	0
PDT	PSP	68	Stato di male epilettico	0
PDT	PSP	69	Paralisi del nervo facciale	0
PDT	PSP	70	Coma e depressione dello stato di coscienza	0
PDT	PSP	73	Sanguinamenti gastrointestinali	0
PDT	PSP	74	Sanguinamenti uterini anomali	0
PDT	PSP	76	Sindrome uremico emolitica	0
PDT	PSP	77	Porpora di Schonlein Henoch	0
PDT	PSP	78	Porpora trombocitopenia	0
PDT	PSP	81	Arrossamento oculare	0
PDT	PSP	82	Dermatite atopica	0

PDT	PSP	83	Crisi di ansia	0
PDT	PSP	85	Sospetto di maltrattamento	0

IO	PSP	1	Prescrizione di farmaci e/o esami esterni	2
IO	PSP	2	Attivazione di un ricovero in PS	0
IO	PSP	3	Consegne medici di Reparto -> medico di guardia	0
IO	PSP	4	Consegne medico-infermieristiche di reparto	0
IO	PSP	5	Compilazione referti e denuncia all'autorità giudiziaria	0
IO	PSP	6	Compilazione denuncia INAIL	0
IO	PSP	7	Segnalazione di malattia infettiva	1
IO	PSP	8	Ripristino crash computer PS	0
IO	PSP	9	Gestione amministrativa del decesso	1
IO	PSP	10	Risposta telefonica agli operatori del 118	0
IO	PSP	11	Proseguimento di ricovero	0
IO	PSP	12	Scarico della visita e pagamento del ticket	3
IO	PSP	13	Gestione delle consulenze specialistiche di Reparto	0
IO	PSP	14	Gestione degli accertamenti strumentali richiesti dal Reparto	0
IO	PSP	16	Accettazione amministrativa	1
IO	PSP	17	Trasporto del paziente	2
IO	PSP	18	Dimissione protetta	0
IO	PSP	19	Permesso di uscita temporanea	0
IO	PSP	20	Compilazione diario infermieristico	3
IO	PSP	21	Movimentazione farmaci stupefacenti tra diverse U.O.	0
IO	PSP	22	Somministrazione di ossigeno in urgenza	0
IO	PSP	23	Assistenza all'intubazione	0
IO	PSP	24	Controlli infermieristici parametri vitali pazienti ricoverati	3
IO	PSP	25	Rilevazione peso corporeo	0
IO	PSP	26	Allestimento prese vuoto, aria, ossigeno	1
IO	PSP	27	Gestione/registrazione "device"	0
IO	PSP	28	Comportamento in caso di contestazioni da parte dell'utenza	0
IO	PSP	29	Gestione carrello delle emergenze	1
IO	PSP	30	Disinfezione umidificatori ossigeno	0
IO	PSP	31	Scadenza medicinali/prodotti in uso	1
IO	PSP	32	Ricovero e accettazione informatizzata	1
IO	PSP	34	Decontaminazione, invio alla Centrale di sterilizzazione e gestione dei ferri chirurgici	4
IO	PSP	35	Applicazione Ernia	0
IO	PSP	37	Uso aspiratore tiralatte	0
IO	PSP	41	Prelievo capillare da tallone per bilirubina ed ematocrito	0
IO	PSP	48	Scotch test	0
IO	PSP	50	Controllo giacenze e scadenze	4
IO	PSP	51	Gestione bombola di ossigeno	1
IO	PSP	52	Ordinazione vaccini	0

TIPED:

PO	TIP	002	Organizzazione dell'attività medica di reparto	2
PO	TIP	003	Organizzazione dell'attività infermieristica	2
PO	TIP	005	Gestione cartella clinica di reparto	1
PO	TIP	006	Trasporto	2
PO	TIP	007	Gestione del database medico	1
PO	TIP	010	Programma di lavoro OSS	2

PM	TIP	1	Visita del paziente in TIPED	1
PM	TIP	2	Consulenza TIPED	2
PM	TIP	3	Stabilizzazione del paziente critico	2
PT	TIP	1	Disostruzione da corpo estraneo	0
PT	TIP	2	Defibrillazione e cardioversione sincronizzata	1
PT	TIP	3	Ventilazione con Pallone e maschera	0
PT	TIP	4	Intubazione	0
PT	TIP	5	Cricotirotonomia di emergenza	0
PT	TIP	6	Drenaggio pleurico	0
PT	TIP	7	Drenaggio del pneumotorace in emergenza	0
PT	TIP	9	Protocolli di ventilazione meccanica neonatale e pediatrica	0
PT	TIP	10	Posizionamento e gestione di accesso intraosseo	0
PT	TIP	11	Posizionamento del catetere venoso centrale	0
PT	TIP	12	Posizionamento linea arteriosa	0
PT	TIP	13	Maschera laringea	0
PT	TIP	14	Ossido nitrico per via inalatoria	0
PT	TIP	15	Broncoaspirazione	0
PT	TIP	16	ECMO	0
PT	TIP	17	Richiesta trasfusionale	1
PT	TIP	19	Sedazione ed analgesia	0
PT	TIP	20	Protocolli di svezzamento dalla ventilazione meccanica	0
PT	TIP	22	Ventilazione HFVO	0
PT	TIP	25	Cateterismo vescicale	0
PT	TIP	26	Gestione CVC e monitoraggio PVC	0
PT	TIP	27	Gestione linea arteriosa e monitoraggio pressione invasiva	0
PT	TIP	28	Clistere evacuante e sondino rettale	0

PDT	TIP	1	Coma e depressione stato di coscienza	0
PDT	TIP	2	Trauma cranico grave	2
PDT	TIP	3	Meningite	0
PDT	TIP	4	Stato di male epilettico refrattario	0
PDT	TIP	5	Morte cerebrale e prelievo d'organi	1
PDT	TIP	6	Semiannegamento	0
PDT	TIP	7	Emofiltrazione	1
PDT	TIP	10	Arresto cardiaco	2
PDT	TIP	11	Aritmia	0
PDT	TIP	12	Neonato dotto dipendente	1
PDT	TIP	14	ARDS	0

PDT	TIP	15	Ostruzione alle alte vie respiratorie	0
PDT	TIP	16	Ostruzione alle basse vie respiratorie	0
PDT	TIP	21	Insufficienza epatica acuta	1
PDT	TIP	22	Management del paziente post trapianto di fegato	0
PDT	TIP	23	Scompenso metabolico acuto neonatale da iperammoniemia	0
PDT	TIP	25	Insufficienza renale acuta	0
PDT	TIP	28	Sospetto di maltrattamento	0
PDT	TIP	29	Ustione grave	0

IO	TIP	1	Consegne medico-infermieristiche in TIPED	0
IO	TIP	2	Monitoraggio del paziente in TIPED	0
IO	TIP	3	Richiesta di consulenza specialistica	1
IO	TIP	4	Richiesta di esame strumentale	1
IO	TIP	5	Risposta telefonica agli operatori 118	0
IO	TIP	6	Contatto con il reperibile	1
IO	TIP	7	Somministrazione di ossigeno in urgenza	0
IO	TIP	8	Modalità prescrizione farmaci da diluire	2
IO	TIP	9	Gestione amministrativa del decesso	0
IO	TIP	10	Esecuzione ACTH e HMC	0
IO	TIP	11	Attivazione Comitato Etico	0
IO	TIP	12	Inserimento dati paziente nel database	0
IO	TIP	13	Allestimento ventilatore Siemens	0
IO	TIP	14	Allestimento ventilatore Evita	0
IO	TIP	15	Movimentazione farmaci stupefacenti	0
IO	TIP	16	Allestimento culla da trasporto	0
fO	TIP	17	Cambio circuiti	0
IO	TIP	18	Accoglimento, primo contatto coi genitori e dimissione del paziente	2
IO	TIP	19	Monitoraggio O2 e CO2 transcutanea	0
IO	TIP	20	Lavaggio delle mani	0
IO	TIP	21	Farmaci dell'emergenza	0
IO	TIP	22	Rilevazione pressione intracranica	0
IO	TIP	23	Terapia farmacologica	0
IO	TIP	24	Esecuzione emogasanalisi	1
IO	TIP	25	Compilazione della documentazione infermieristica	2
IO	TIP	26	Gestione carrello delle emergenze	1
IO	TIP	27	Scadenza medicinali/prodotti in uso	0
IO	TIP	29	Controllo scorte e scadenze	1
IO	TIP	30	Rilevazione peso corporeo	0
IO	TIP	31	Igiene del neonato e del bambino	0
IO	TIP	32	Primo colloquio con i genitori	1
IO	TIP	33	Accorgimenti posturali, ambientali e consolatori per il benessere del bambino	0
IO	TIP	34	Monitoraggio ETCO2	0
IO	TIP	36	Controllo bombola ossigeno	0
IO	TIP	37	Gestione apparecchiatura per erogazione ed evacuazione ossido nitrico	1
IO	TIP	38	Gestione incubatrice ed Infant Warmer	1

IO	TIP	39	Utilizzo del sistema monokit aspiratore	0
IO	TIP	40	Nutrizione enterale del neonato	1
IO	TIP	41	Pulizia, disinfezione e sterilizzazione di: strumentazione, apparecchiature, materiale e ferri chirurgici	2
IO	TIP	42	Uso aspiratore tiralatte	1
IO	TIP	43	Preparazione del posto letto	0
IO	TIP	44	Fissaggio tubo endotracheale	0
IO	TIP	46	Gestione ileo e colostomia	1
IO	TIP	47	Applicazione della fototerapia	1
IO	TIP	48	Gestione e cura della tracheotomia	1
IO	TIP	49	Dialisi peritoneale	1

TIN

PO	TIN	003	Organizzazione dell'attività medica di reparto	1
PO	TIN	004	Organizzazione dell'attività infermieristica	0
PO	TIN	005	Organizzazione dell'attività degli 0-T.A.A.	0
PO	TIN	006	Gestione Cartella Clinica di reparto	4
PO	TIP	002	Organizzazione dell'attività medica di reparto	2

PM	TIN	1	Visita Neonatologica e di follow-up	1
PM	TIN	2	Assistenza al neonato critico e non critico	2
PM	TIN	3	Rianimazione primaria nel neonato	0
PM	TIN	4	Ventilazione meccanica convenzionale nel neonato	0
PM	TIN	5	Ossido nitrico per via inalatoria	0
PM	TIN	6	La gestione dei fluidi	0
PM	TIN	7	La nutrizione parenterale nel neonato	0
PM	TIN	8	La nutrizione enterale nel neonato	0
PM	TIN	9	L' antibioticoterapia nel neonato	0
PM	TIN	10	Ventilazione ad alta frequenza HFOV	0
PM	TIN	11	Visita Cardiologica Neonatale	0

PT	TIN	1	Puntura da tallone	0
PT	TIN	2	Venipuntura ed incannulazione vena periferica	0
PT	TIN	3	Incannulazione venosa centrate e percutanea	0
PT	TIN	4	Cateterismo dei vasi ombelicali	0
PT	TIN	5	Rachicentesi	0
PT	TIN	6	Posizionamento drenaggio pleurico	0
PT	TIN	7	Posizionamento drenaggio peritoneale o catetere per dialisi peritoneale	0
PT	TIN	8	Intubazione tracheale	0
PT	TIN	9	Iniezioni intramuscolari e sottocutanee	0
PT	TIN	10	Legatura chirurgica del PDA	1
PT	TIN	11	Atriosettostomia secondo Raskind ecoguidata	0
PT	TIN	12	Pericardiocentesi	0
PT	TIN	13	Crioterapia per ROP	0
PT	TIN	14	Sedazione per esami neuro radiologici	0
PT	TIN	15	Assistenza al post-operatorio	0

PT	TIN	16	Exanguinotrasfusione	0
PT	TIN	17	Ecografia Cerebrale	0
PT	TIN	18	Posizionamento sondino gastrico	0
PT	TIN	19	Cateterismo vescicale	0
PT	TIN	20	Neonato terminale-gestione della morte	0
PT	TIN	21	Broncoaspirazione	0

PDT	TIN	1	Ernia diaframmatica congenita	1
PDT	TIN	2	Ipertensione polmonare persistente (PPHN)	0
PDT	TIN	3	Sindrome da inalazione di meconio (MAS)	0
PDT	TIN	4	Displasia broncopolmonare	0
PDT	TIN	5	Apnea del Neonato	0
PDT	TIN	6	Cardiopatie Congenite	0
PDT	TIN	7	Persistenza del Dotto Arterioso di Botallo	1
PDT	TIN	8	Aritmie Neonatali	0
PDT	TIN	9	Sedazione ed analgesia nel neonato in TIN	0
PDT	TIN	10	Sindrome da astinenza neonatale (SAN)	0
PDT	TIN	11	Iperbilirubinemia nel Neonato	0
PDT	TIN	12	Malattia emorragica neonatale	0
PDT	TIN	13	Anemia	0
PDT	TIN	14	Policitemia	0
PDT	TIN	15	Trombosi neonatale	0
PDT	TIN	16	Convulsioni neonatali	0
PDT	TIN	17	Asfissia perinatale	0
PDT	TIN	18	Neonato con emorragia intracranica ed Idrocefalo post-emorragico	0
PDT	TIN	19	Mielomeningocele	0
PDT	TIN	20	Ritardata emissione di meconio	0
PDT	TIN	21	Neonato con NEC	0
PDT	TIN	22	Ipoglicemia Neonatale	0
PDT	TIN	23	Iperglicemia Neonatale	0
PDT	TIN	24	Iposodiemia	0
PDT	TIN	25	Ipersodiemia	0
PDT	TIN	26	Ipocalcemia neonatale	0
PDT	TIN	27	Ipercalcemia	0
PDT	TIN	28	Insufficienza renale nel neonato	0
PDT	TIN	29	Ipertensione arteriosa nel neonato	0
PDT	TIN	30	Emergenze chirurgiche nel neonato	0

IO	TIN	1	Allestimento ventilatore Babylog 8000 plus drager	1
IO	TIN	2	Allestimento ventilatore Babyl Log 8000 plus per ventilazione ad alta frequenza	0
IO	TIN	3	Allestimento ventilatore 3100 hfvo Sensor medic's	1
IO	TIN	4	Montaggio sistema Infant Flow	0
IO	TIN	5	Gestione apparecchiatura per erogazione ed evacuazione ossido nitrico	0
IO	TIN	6	Ossigenoterapia mediante Cannule Nasali	0
IO	TIN	7	Ossigenoterapia con cappa	1

IO	TIN	8	Aspirazione faringea e broncoaspirazione	1
IO	TIN	9	Gestione cateteri venosi e arteriosi	0
IO	TIN	10	Gestione ileo e colostomia	0
IO	TIN	11	Enteroclisma	0
IO	TIN	12	Applicazione della Fototerapia	1
IO	TIN	13	Dialisi peritoneale	0
IO	TIN	14	Raccolta urine nel neonato	0
IO	TIN	15	Cure posturali del neonato a termine e pretermine in T!N	0
IO	TIN	16	Handbook Farmaci Neonatologia	0
IO	TIN	17	Diluizione e somministrazione farmaci d'emergenza	0
IO	TIN	18	Modalità infusione Farmaci	0
IO	TIN	19	Applicazione EMLA	0
IO	TIN	20	Accoglimento del neonato	2
IO	TIN	21	Ricovero ed accettazione informatizzata nel neonato	0
IO	TIN	22	Gestione richieste esami di laboratorio	0
IO	TIN	23	Trasporto" interno" del neonato	2
IO	TIN	24	Gestione amministrativa del decesso	0
IO	TIN	25	Gestione carrello urgenze	0
IO	TIN	26	Igiene del neonato	0
IO	TIN	27	Gestione incubatrice ed Infant Warmer	1
IO	TIN	28	Pulizia, disinfezione e sterilizzazione di: dispositivi medici e attrezzature	2
IO	TIN	29	Lavaggio delle mani	2
IO	TIN	30	Screening neonatale della fibrosi cistica e delle malattie metaboliche	1
IO	TIN	31	Allestimento materiale per intubazione endotracheale	0
IO	TIN	32	Rimozione cateteri	0
IO	TIN	33	Controllo scorte e scadenze	2
IO	TIN	34	Monitoraggio cardiorespiratorio	1
IO	TIN	35	Gestione e cura della tracheotomia	0
IO	TIN	36	Cura del moncone ombelicale	0
IO	TIN	37	Nutrizione enterale del neonato	1
IO	TIN	38	Bilancio idrico	0
IO	TIN	39	Dimissione del neonato	0
IO	TIN	40	Compilazione documentazione infermieristica	1
IO	TIN	41	Ventilazione manuale con pallone autoinsufflante	0
IO	TIN	42	Scadenza medicinali/prodotti in uso	0
IO	TIN	43	Osteogenesi imperfetta	0
IO	TIN	44	Chiusura SDO	0

Tutte le procedure sopracitate nonché quelle del PSP sono disponibili nella rete dipartimentale in formato Acrobat Reader in modalità "sola lettura" e stampa. Questo ha permesso la diffusione e l'accessibilità di tutto il materiale documentale del Sistema Gestione per la Qualità anche in considerazione della "vocazione" universitaria delle Dipartimento all'interno del quale opera personale medico in formazione. La circolazione del materiale riferito al Sistema di Gestione per la Qualità ha avuto come risultato una maggiore conoscenza delle PO e dei PDT da parte di tutto il personale medico ed infermieristico riscontrata anche in occasione delle Verifiche Ispettive da parte dell'Ente Certificatore.

2. descrizione della **Politica per la Qualità**. La Direzione ha indicato in questo documento, dopo una breve descrizione del reparto, la propria mission, gli obiettivi e gli indirizzi di carattere generale relativi alla qualità.

3. individuazione degli **obiettivi di dettaglio legati alla Politica per la Qualità** nonché dei relativi **indicatori di risultato** necessari per verificare lo stato di raggiungimento degli obiettivi stessi.

4. definizione **dell'organigramma di U.O.** La Direzione ha definito la struttura organizzativa di ogni reparto nonché la gerarchia e le responsabilità di tutti coloro che lavorano all'interno delle singole UU.OO

5. individuazione degli **indicatori di processo** necessari per monitorare i processi identificati verificandone in maniera costante l'andamento. Sono state definite, inoltre, le regole per la raccolta degli indicatori sia di processo che di **risultato** (frequenza, criteri e modalità di misura, responsabilità della raccolta ed analisi dei dati) e, quando possibile, si è fatto riferimento a **standards individuati** dai dati forniti dalla letteratura.

6. censimento della modulistica presente in reparto. Le coordinatrici infermieristiche hanno raccolto tutti i documenti di registrazione che circolavano nei rispettivi reparti. Tali moduli sono stati codificati per facilitarne la rintracciabilità ed analizzati per determinare la fattibilità del loro utilizzo. In alcuni casi sono stati rivisti, in altri ne sono stati creati alcuni ex novo in base alle esigenze dei reparti.

7. introduzione del **concetto di "non conformità"**. Tale strumento si pone come elemento necessario per la rilevazione di eventuali errori e/o eventi avversi nonché per migliorare aspetti di tipo organizzativo quali approvvigionamento, supporti tecnici/amministrativi, rapporti con i fornitori (es. Laboratorio, Radiologia). Dalla rilevazione delle non conformità e dall'analisi delle relative cause è emersa, in alcuni casi, l'esigenza di predisporre azioni correttive modificando alcuni aspetti dei processi per i quali si è riscontrata una più non conformità.

8. gestione dell'approvvigionamento e delle apparecchiature.

- Approvvigionamento: ogni U.O. ha redatto check lists con l'indicazione di tutto il materiale presente in reparto e la relativa ubicazione. Ha definito, inoltre, la scorta minima stabilendo il ripristino del materiale stesso in prossimità del raggiungimento della relativa soglia. Inoltre, sono state descritte in apposite IO le modalità di controllo delle scorte e scadenze nonché le relative responsabilità.

- Apparecchiature/strumenti di misura: è stato effettuato un censimento in collaborazione con il Servizio Interaziendale Ingegneria Clinica. Attualmente risultano in dotazione presso le 3 UU.OO. le seguenti apparecchiature/strumenti:

PSP:	55 apparecchiature	13 strumenti di misura
TIPED:	177 apparecchiature	07 strumenti di misura
TIN:	218 apparecchiature	?? strumenti di misura

Il Servizio Qualità e Risk Management ha tenuto una serie di incontri con l'Ingegneria clinica durante i quali si è deciso di acquisire la procedura aziendale di questo servizio sulla gestione delle apparecchiature secondo le seguenti modalità di gestione:

- predisposizione di un elenco completo e definitivo delle apparecchiature da parte dell'Unità Operativa;

- invio dell'elenco all'Ingegneria Clinica per una verifica dei criteri di manutenzione e per la definizione delle periodicità correlate;

» ritorno dell'elenco, con inseriti i criteri/periodicità di manutenzione, all'Ufficio Qualità per la stampa delle schede tecniche apparecchiatura e la consegna delle stesse all'Unità Operativa;

- per le nuove apparecchiature si dovrà conservare presso TUO il rapporto di collaudo ed il manuale d'uso, in sostituzione della scheda tecnica;

- il governo delle attività di manutenzione rimane di esclusiva pertinenza dell'Ingegneria Clinica.

Inoltre, ogni U.O. ha definito per ogni apparecchiatura i range di accettabilità dell'errore compatibili con le esigenze delle UU.QO.

9. sicurezza sul posto di lavoro: si è deciso di far riferimento alle procedure del Servizio Prevenzione e Protezione dell'Azienda Ospedaliera

10. **rilevazione della customer satisfaction.** Il PSP ha effettuato indagini sulla soddisfazione del paziente attraverso la somministrazione di questionari di gradimento sia in Pronto Soccorso che in Reparto con la collaborazione del Servizio Qualità e Risk Management per l'elaborazione dei dati mentre la Tin si è avvalsa della collaborazione dell'URP, Presso ogni U.O. e, inoltre, disponibile il modulo Reclami/suggerimenti.

11. definizione dei **requisiti minimi e dei percorsi formativi**. Ogni U.O. ha provveduto a dichiarare i requisiti minimi necessari per operare in reparto per tutte le figure professionali. Sono stati creati appositi percorsi formativi per il personale medico in formazione e per il personale infermieristico. Tali percorsi definiscono una graduale acquisizione di competenze nonché di assunzioni di responsabilità cliniche. Sono stati identificati percorsi di 1° livello per i medici in formazione del 1°-2°-3° anno in rotazione, un 2° livello per i medici in formazione del 4°-5° anno e un 3° per i frequentati dei Master. Si parte dalla gestione di problemi diagnostici "semplici" e senza carattere di urgenza e si arriva via via ad affrontare condizioni cliniche critiche e complesse sempre con la supervisione di un medico responsabile/reperibile.

In TIN sono state identificate 3 aree di competenza per il personale infermieristico: assistenza al neonato in predimissione, neonato ricoverato in area semiintensiva e neonato ricoverato in area intensiva.

12. **Manuale Qualità del DAI di Pediatria**. Il Manuale Qualità è stato rivisto con l'introduzione dei flussi delle nuove realtà certificate e la descrizione delle attività in esso svolte.

13. **Riesame della Direzione**. In vista della Certificazione di Maggio 2005 e a fine anno 2005 sono stati effettuati i riesami della Direzione in tutte e 3 le UU.OO: Tale documento riassume tutta l'attività effettuata, i risultati delle verifiche ispettive, l'analisi della customer satisfaction, delle non conformità, la descrizione delle azioni correttive e preventive intraprese, i risultati del monitoraggio parco apparecchiature e i risultati dell'attività di formazione. Vengono descritti, inoltre, i miglioramenti del Sistema di Gestione per la Qualità e dei suoi processi.

In un'ottica di gestione proattiva del rischio finalizzata a identificare ex ante le aree di vulnerabilità proprie dei sistemi organizzativi nei confronti del rischio clinico, particolare enfasi è stata data da tutte e 3 le UU.OO. coinvolte nel progetto alla **procedura di somministrazione farmaci e terapia**.

In PSP, infatti, è stata introdotta la PT PSP 006 "**Preparazione e somministrazione farmaci in reparto**" che standardizza la modalità di preparazione e somministrazione dei farmaci individuandone una classe ad altissimo rischio per la quale la somministrazione deve essere minuziosa ed accurata.

In **TIPED** è stata introdotta la IO TIP 008 "**Modalità di somministrazione di farmaci da diluire**" e sono stati redatti 8 moduli relativi alla diluizione standard dei principali farmaci in infusione continua endovenosa e il modulo M0d TIP 012 "Farmaci in urgenza" che viene utilizzato durante le emergenze in reparto nel quale sono definiti i dosaggi dei farmaci principali già calcolati pro/kg rispetto al paziente. Tale modulo si trova a disposizione del personale sanitario presso il letto del malato fornendo così ogni indicazione utile nella fase di rianimazione ed ottimizzando la gestione del rischio.

In **TIN** è stata introdotta la IO TIN 017 "**Diluizione e somministrazione farmaci d'emergenza**" e la scheda "Terapia giornaliera" eliminando, così, inutili trascrizioni di prescrizioni mediche da parte del personale infermieristico prevenendo eventuali errori di lettura/dosaggio.

Sempre per quanto riguarda la sicurezza del paziente, è stato introdotto, in un primo tempo in PSP e poi esteso a tutta la Clinica Pediatrica, un **segnale di alert** da apporre nella cartella medica nel caso vengano segnalate pregresse allergie a farmaci e/o alimenti segnalati dai familiari dei piccoli pazienti in modo da prevenirne involontarie somministrazioni.

Un altro aspetto tenuto sotto controllo dalle 3 UU.OO. riguarda la cartella clinica. Ogni reparto ha stilato una **PO sulla "Gestione della Cartella Clinica"** dimostrando la volontà di uniformare al proprio interno questo processo e di **assimilare di "Diario infermieristico"** quale **parte integrante della cartella stessa** come segno tangibile dell'integrazione tra attività medica ed infermieristica sul paziente. Lo sforzo maggiore è stato quello di rendere la cartella clinica un documento più funzionale, preciso e conforme alle regole della buona pratica clinica.

In **TIPED** è stato "ristrutturato" il cartolaio della cartella clinica: in esso è presente, inoltre, il Mod. TIP/049 "Istruzioni cartella" che riassume le modalità per la corretta compilazione della cartella clinica indicando l'ordine di inserimento di tutti i fogli che vanno a comporre la cartella e che sono divisi da separatori colorati.

In **TIN** è stata migliorata la documentazione anamnestica del neonato che ora consente una raccolta guidata dei dati perinatali utili per un corretto inquadramento clinico e una maggiore facilità di sintesi al momento della stesura della lettera di dimissione.

In **PSP** è stato avviato un importante progetto relativo alla gestione della cartella clinica di Pronto Soccorso in collaborazione con il Dipartimento Interaziendale Information Technology per la messa a punto di un programma informatizzato relativo alla gestione delle attività cliniche ed amministrative del PS e l'allineamento con gli altri servizi dell'Azienda (Laboratorio Urgenze, Microbiologia, Radiologia, Neuroradiologia). Tale programma andrà a sostituire quello attualmente in uso riguardante la sola fase di triage.

Questo lavoro si è svolto secondo le seguenti fasi:

- analisi del programma utilizzato dal Pronto Soccorso Centrale e suo adattamento alla realtà pediatrica (Settembre - Dicembre 2005)
- prima formazione del personale (Dicembre 2005)
- messa in uso in fase sperimentale del programma (Gennaio - Febbraio 2006)

Per i mesi successivi è previsto:

- revisione del programma (Marzo - Giugno 2006)
- ulteriore formazione del personale (Marzo - Giugno 2006)
- integrazione con gli altri servizi aziendali,

L'implementazione del nuovo programma avrà come conseguenza una radicale revisione di alcune PO, PT e IO che intercettano il Processo di diagnosi e cura del paziente in Pronto Soccorso nonché del manuale di triage.

Tale programma permetterà la risoluzione di 2 delle maggiori cause di non conformità riscontrate relativamente allo smarrimento delle cartelle cliniche di Pronto Soccorso e del frequenti blackout del sistema informatico attualmente presente.

Sempre in un'ottica di prevenzione del rischio, una importante novità derivante dal nuovo programma è l'automatica attribuzione del codice di triage in funzione dei parametri vitali del paziente rilevati all'ingresso o in fase di rivalutazione. Questo permette di risolvere il problema della sottostima dei codici rossi attribuiti per lo più a una erronea interpretazione dell'alterazione critica dei parametri cardiorespiratori del paziente in funzione dell'età.

In tutti i reparti, inoltre, è stato "stressato" il concetto di rintracciabilità degli operatori sottolineando l'importanza della firma e/o sigla di ogni documento di registrazione compilato.

Un'ulteriore strategia per la gestione del rischio è il **potenziamento della formazione del personale**.

Sono stati implementati corsi di Pediatrie Basic Life Support (PBLs) per i medici in formazione del 1° e 2° anno e per gli infermieri, nonché corsi Pediatrie Advanced Life Support (PALS) per quelli del 3°-4° anno.

Il PSP ha implementato il corso di triage, la TIN il corso di "rianimazione neonatale" e il corso su "dolore sul neonato".

La frequenza nei reparti di cure intensive ha permesso ai medici in formazione l'acquisizione di competenze relative alla gestione del paziente critico. Risultano, pertanto, incrementate le abilità procedurali con acquisizione di "skills" più complessi, quali esecuzione di rachicentesi, ventilazione in maschera e pallone, prelievo arterioso.

Tutto il personale infermieristico e gli OSS del DAI di Pediatria hanno partecipato al corso organizzato dalla Struttura Interaziendale Formazione e Progetti Internazionali e il

Servizio Qualità e Risk Management della Pediatria al corso "Le radici di un percorso qualità nel processo clinico assistenziale". Gli obiettivi del corso sono stati quelli della divulgazione di conoscenze generali dei modelli di sviluppo della qualità in sanità; della presentazione di tecniche e strumenti di analisi, misura e impostazione del miglioramento dei processi, dello sviluppo della consapevolezza di modalità di applicazione dei concetti presentati.

Un altro aspetto "presidiato" da tutte le UU.OO, è il carrello delle urgenze per il quale è stata predisposta dalle 3 UU.OO. una apposita Istruzione Operativa con la definizione delle modalità di gestione del carrello relativamente alla fase di ripristino dopo l'uso, dei relativi controlli nonché delle responsabilità. E' stata, inoltre, creata una check list con l'indicazione e l'ubicazione del materiale che deve essere presente nel carrello e la scorta minima. Uniformare la collocazione di materiale strumentale e farmaci ha come obiettivo la riduzione dei tempi per reperire il materiale necessario ed evitare confusione inutile in momenti critici prevenendo, in tal modo, il rischio di errore procedurale e farmacologico.

Sempre nell'ottica della gestione del paziente, è stata redatta dalla TIPED la **PO "Gestione delle emergenze" all'interno del Reparto TIPED e nell'ambito del Dipartimento** che ha rappresentato un indubbio cambiamento di cultura per tutti gli operatori del Dipartimento stesso in quanto, ora, il trattamento di un evento così rilevante e critico è affrontato in maniera condivisa ed uniforme. In tale procedura sono stati definiti i ruoli e le responsabilità di tutti gli attori coinvolti nell'ambito dell'emergenza ed è stato individuato come "team leader" il 1° medico di guardia della TIPED. La procedura richiede una fase di condivisione con gli altri reparti che si esplicherà (riunioni pianificate, momenti formativi del personale) nei prossimi mesi e che sfrutterà il processo di implementazione del Sistema Qualità a carico delle altre U.U.O.O.

Sempre per quanto riguarda la gestione delle emergenze, è emersa l'esigenza di un sistema di comunicazione diretto ed esclusivo tra la TIPED e le restanti U.U.O.O. per cui nella seconda metà di Gennaio 2006 è stato installato un **sistema citofonico** a tal scopo.

Il processo di certificazione implementato presso il DAI di Pediatria è già in fase di revisione secondo il modello POCA. Rilevante è il lavoro sul versante della modifica delle procedure organizzative la cui finalità è quella di pianificare in modo ottimale l'uso della risorsa tempo così da poterla reinvestire nell'ambito assistenziale e relazionale intensificando l'attività di caring.

Inoltre, si vuole arrivare a una gestione condivisa in tutto il Dipartimento delle procedure che sono trasversali alle varie UU.OO. mantenendo, ove necessario, la peculiarità della gestione del paziente nel reparto di afferenza. A tal proposito è stato stilato il primo PDT dipartimentale "Chetoacidosi diabetica".

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 119/03

Responsabile Scientifico D'Amico Davide – Ente Proponente Azienda Ospedaliera di Padova

“Utilizzo della perfusione normotermica continua nella preservazione epatica per trapianto: studio mediante biopsia ottica, istopatologia e biologia molecolare in un modello porcino e su fegati umani espianati”

I costanti progressi fatti registrare, nell'ultimo decennio, in ambito trapiantologico, hanno consentito un netto miglioramento della sopravvivenza dopo trapianto. Tale dato ha fatto lievitare la richiesta di trapianto creando una netta discrepanza tra la richiesta di organi e la risorsa di donazioni. Il ricorso ai così detti organi “marginali”, con steatosi maggiore al 60%, potrebbe consentire di ampliare in maniera sensibile il pool degli organi disponibili per trapianto. L'impiego di questi fegati, però, potrebbe innalzare il rischio di stentata ripresa funzionale del graft dopo trapianto (PDF - Primary Dysfunction) come risultato del danno secondario alla preservazione tradizionale a 4°C. Si apre un'interessante area di ricerca verso l'utilizzo di metodiche alternative alla preservazione convenzionale ipotermica: i numerosi studi pubblicati in letteratura ci hanno spinto ad approfondire questo affascinante tema di ricerca. La preservazione del graft con Machine Perfusion, in condizioni di moderata ipotermia, potrebbe offrire vantaggi sia nella preservazione del graft ideale che nella preservazione del graft marginale (steatosico e da donatori a cuore non battente): la preservazione del fegato mediante PERFUSIONE MECCANICA consente un adeguato apporto di ossigeno, la somministrazione di nutrienti e il monitoraggio in tempo reale della funzionalità dell'organo stesso, fornendo dati importanti in merito alla sua trapiantabilità. La complessità del progetto ha reso necessario la collaborazione interdisciplinare di diverse competenze che, nell'insieme, hanno permesso di ottenere informazioni suggestive e di implementare i risultati ottenuti. Il gruppo di ricerca di Pavia (Dr.ssa Vairetti), insieme al gruppo di Padova (Prof. Cillo), si occupa dello studio delle condizioni ottimali da adottare per la preservazione del fegato mediante perfusione meccanica ed ha il merito di aver fornito informazioni chiave sulle condizioni ottimali da adottare al fine di consentire l'utilizzo dei fegati marginali. Di particolare rilevanza si è dimostrato il parametro temperatura: i nostri dati sperimentali dimostrano, per la prima volta, che la temperatura subnormotermica (20°C) garantisce una buona preservazione dell'organo dopo l'espianato, in particolare nei fegati con accumulo di grassi (piccolo animale). La cold storage tradizionale induce un danno elevato ai fegati steatosici di circa tre volte superiore rispetto ai fegati di controllo. L'effetto riguarda sia le cellule parenchimali, con una riduzione della necrosi fino a quattro volte, sia le cellule non parenchimali quali i colangiociti e le cellule di Kupffer. La ricerca condotta in questo anno di studio ha approfondito questi risultati supportando i vantaggi correlati alla preservazione del fegato mediante perfusione meccanica, condotta a 20°C. I nuovi esperimenti del gruppo di Pavia sono stati condotti utilizzando ratti Zucker obesi (fa/fa) (350-450g) (statosi >45%) e, come gruppo di controllo, animali Zucker non obesi (Lean, fa/-). Questa unità ha messo a punto ed ha utilizzato un sistema chiuso di perfusione di fegato isolato di ratto. Durante la perfusione del fegato la quantità di ossigeno presente nel medium è stata continuamente monitorata mediante un elettrodo per l'ossigeno con pO₂ maggiore di 350 mmHg. Il fegato è stato posto in un contenitore termostato e sono stati monitorati a) temperatura del medium e della camera di preservazione; b) pH della soluzione di perfusione; c) pressione del perfusato intraepatico. Gli esperimenti hanno confrontato il danno indotto dalla preservazione statica rispetto alla perfusione meccanica preservando i fegati a diverse temperature (4°C, 8°C e 20°C): nei Lean il danno epatico al termine della riperfusione non differiva significativamente; solo la preservazione statica condotta a 20°C ha rivelato un danno elevato dopo 6 ore e

2 ore di riperfusione Al contrario negli animali obesi la perfusione meccanica a 20°C si è rivelata il miglior metodo di preservazione dei fegati steatosici: la perfusione meccanica a 4 e 8°C ha indotto un danno epatico statisticamente superiore rispetto ai 20°C (°° e ** vs MP 20°C p<0.05), ma inferiore alla preservazione statica. Infatti, il danno epatico era più marcato nei fegati preservati mediante preservazione statica soprattutto se condotta a 20°C. I risultati dimostrano come i fegati steatosici preservati mediante cold storage condotta a 4°C e a 8°C siano sensibili alle basse temperature in quanto presentano un danno elevato. La perfusione meccanica condotta a 4°C e 8°C migliora la funzionalità del fegato ma l'organo è meglio preservato se si evitano le basse temperature. La perfusione meccanica a 20°C risulta la tecnica migliore per preservare l'organo steatosici (le basse temperature sembrano evitare l'alterazione dei grassi a livello delle membrane). Inoltre, la preservazione statica dei fegati a 20°C dimostra come i fegati steatosici, oltre ad essere più vulnerabili al danno ipotermico, siano anche maggiormente sensibili al danno ipossico: a parità di tecnica di preservazione i fegati di controllo preservati mediante preservazione statica a 20°C presentavano un danno marcatamente ridotto rispetto a quelli steatosici. La maggiore vulnerabilità dei fegati steatosici è correlata anche alla riduzione delle riserve di ATP: i mitocondri di questi organi sono infatti meno efficienti rispetto a quelli di organi non steatosici. La produzione biliare è migliore ed il danno ai colangiociti ed alle cellule di kupffer è ridotto a 20°C a 4°C ed 8°C. Anche l'aspetto macroscopico degli organi al termine della riperfusione differiva in modo marcato a seconda del metodo di preservazione utilizzato: il fegato steatosico preservato mediante cold storage convenzionale a 4° presentava un elevato edema mentre quello perfuso a 20°C mediante perfusione meccanica aveva un aspetto omogeneo e non rigonfio. Questi risultati sono convalidati dai quelli ottenuti dal gruppo di Siena e dal gruppo degli Istologi di Pavia a cui sono state mandate biopsie ottenute da questi fegati. I dati del gruppo di Siena hanno sostanzialmente confermato i precedenti: Contestualmente, il gruppo di Pavia (Prof. bucata Sande De Freitas), ha valutato l'aspetto ci ed istopatologico dei campioni di tessuti inviati. Il loro lavoro si è in particolare rivolto ai seguenti aspetti: AUTOFLUORESCENZA, PARAMETRO IN TEMPO REALE DELLA RISPOSTA DEL FEGATO AD ISCHEMIA-RIPERFUSIONE Sono state messe a punto metodiche basate sull'analisi di autofluorescenza in relazione con le attività metaboliche del fegato in diverse condizioni funzionali. Sono stati presi in considerazione: 1) metabolismo energetico; 2) accumulo di lipidi; 3) definizione di parametri utili e di algoritmi per una applicazione "user friendly". La risposta di autofluorescenza alla modulazione dell'ossigenazione (ischemia seguita ripristono del circolo) è stata investigata nei fegati di ratto in uno stato ipermetabolico associato a ipertiroidismo (aumento del metabolismo epatocitario coinvolgente sia il NAD che il NADP). A) Nel soggetto ipertiroidico l'aumento di NAD(P)H (non è ossidato dalla catena respiratoria), è in accordo con l'aumento di risposta allo stress ossidativo -via GSH- e con l'aumento di biosintesi riduttiva - lipogenesi- associati all'ipertiroidismo. Da segnalare un decremento temporaneo del segnale di autofluorescenza del NAD(P)H; ciò suggerisce un processo di ossidazione del coenzima provocato dalla vasodilatazione fisiologica temporanea di compensazione di stati ischemici. B) E' stata valutata la fattibilità dell'analisi di autofluorescenza per valutare l'accumulo di lipidi nel tessuto epatico. Come modello si è considerato un fegato normale dopo un periodo di digiuno che provoca un temporaneo accumulo sia di lipidi che di retinoidi. La colocalizzazione di lipidi e di vitamina A e il loro incremento a seguito di digiuno sono stati dimostrati su sezioni di tessuto epatico (tecniche istochimiche). I risultati hanno evidenziato la distribuzione del segnale fotolabile: il tessuto epatico di ratti a digiuno ha un comportamento fotofisico diverso dai ratti nutriti normalmente, con allargamento della forma spettrale a lunghezze d'onda maggiori e un maggior decremento di segnale in risposta all'irraggiamento continuo (fotodecomposizione); queste differenze sono state attribuite essenzialmente alla diversa presenza di vitamina A (analisi di fitting spettrale). RISPOSTA DEL FEGATO MAGRO E OBESO ALLA PRESERVAZIONE MECCANICA SUBNORMOTERMICA a 20°C (MP20) RISPETTO ALLA PRESERVAZIONE A FREDDO CONVENZIONALE (CS): VALUTAZIONI ISTOCHIMICHE E ULTRASTRUTTURALI Modelli: Fegato di ratti Zucker obesi e magri a preservazione a freddo tradizionale (Cold Storage, CS) o a perfusione meccanica continua con mezzo ossigenato (Machine perfusion) a temperatura subnormotermica (MP20) seguita da riperfusione (Unità 3). Sono state utilizzate tecniche di istochimica enzimatica per dimostrare la presenza di grassi neutri, glicogeno, "Reactive Oxygen Species" (ROS), 3-idrossibutirrato deidrogenasi (3-HBDH) e catalasi. I ROS aumentano in situazioni di ipossia; vengono prodotti nei processi di (auto)fagocitosi. La 3- HBDH indica se i lipidi sono metabolizzati a corpi chetonici. La catalasi di solito aumenta l'attività per fare fronte ad aumentate attività ossidasiche nei perossisomi che producono H2O2; la più significativa, nei campioni obesi, è la 3--ossidazione degli acidi grassi a catena (molto)lunga. FEGATI MAGRI: La CS porta a deplezione di glicogeno mentre dopo

MP20 il glicogeno viene in gran parte mantenuto: dopo MP20 hanno ancora riserve energetiche (dato in accordo con le valutazioni di ATP ottenute dalle Unità 3 e 4). I grassi neutri aumentano e vengono in parte persi nel lume dei vasi dopo CS, mentre non subiscono variazioni di rilievo dopo MP20. I ROS aumentano dopo CS. La 3HBDH aumenta sia dopo CS che MP20, suggerendo che parte dei lipidi è stata convertita in corpi chetonici. La catalasi sembra diminuire d'intensità dopo CS e di rimanere simile ai controlli dopo MP20. FEGATI GRASSI: La CS induce danno agli epatociti nella mid-zone (MZ) e zona pericentrale (PC), con perdita di grasso che si ritrova parzialmente nel lume dei vasi. La MP preserva meglio il parenchima con diminuzione di grassi neutri, che si ritiene siano stati metabolizzati. Dopo CS vi è aumentata produzione di ROS in epatociti macrosteatosici e nelle cellule sinusoidali; dopo MP vi è una zonazione di ROS paragonabile al controllo, ma con intensità più bassa. L'attività chetogenica (3-HBDH), bassa nei fegati di controllo, aumenta significativamente dopo CS (perdita di enzima dalle cellule danneggiate) ma soprattutto dopo MP20. I controlli hanno attività catalasica molto intensa in PP; dopo MP20 vi è intensa attività catalasica in tutto il lobulo e soprattutto lungo i canalicoli biliari, compatibile con il metabolismo degli acidi biliari a livello perossisomiale e in accordo con l'aumentata produzione di bile in questi animali, rilevata dall'Unità 3 (Dr.ssa Vairetti) **RICERCA DI MARCATORE ENZIMATICO PER I CANALICOLI BILIARI**. Le strutture biliari sono estremamente vulnerabili allo stress da ischemia-riperfusion. Si è cercato un marcatore per i canalicoli biliari dei fegati obesi, poiché nei topi Zucker obesi non c'è attività per il marcatore standard, la fosfatasi alcalina (attiva nei fegati normali). Una tecnica istoenzimatica appositamente migliorata ha dimostrato attività canalicolare della dipeptidil peptidasi IV (DPPIV, CD26) nel fegato di ratti obesi, seppure meno regolare nei canalicoli rispetto agli animali normali. **ANALISI ULTRASTRUTTURALE** su fegato di ratto Zucker obeso sottoposto a CS o a MP20 seguita da riperfusion: Il fegato steatosico sottoposto a CS è altamente edematoso e fibrotico e mostra mitocondri rigonfi, vacuoli di autofagocitosi, canalicoli biliari dilatati e residui cellulari nel lume dei sinusoidi. Dopo MP20 vi è una buona preservazione degli epatociti, anche steatosici, migliore integrità dei mitocondri, e minore grado di fibrosi negli spazi di Disse. In conclusione, i dati istochimici e ultrastrutturali, sostenuti dai dati biochimici ottenuti dalle Unità 3 e 4, rafforzano l'ipotesi che il sistema MP20 abbia una grande potenzialità per un eventuale utilizzo del fegato steatosico come donatore nel trapianto d'organo. Sulla base dei dati forniti dalla recente letteratura ed in collaborazione con gli altri gruppi, il team coordinatore (Prof. D'Amico) abbiamo sviluppato ed ulteriormente implementato il nostro modello sperimentale di Machine Perfusion sul grande animale, analizzando la bontà di tale sistema a temperature e tempi differenti. Sono stati utilizzati 24 maiali Landrace di peso corporeo compreso tra 20 e 24 Kg sottoposti ad epatectomia totale. Gli animali sono stati suddivisi in tre gruppi di 8 ciascuno: nel primo gruppo (Gruppo C) il fegato è stato prelevato e conservato in Cold Storage per 8 ore a 4°C. Nel secondo gruppo (Gruppo N) il fegato prelevato è stato preservato per 8 ore in Machine Perfusion a 37°C, nel terzo gruppo (Gruppo I) la perfusione in Machine Perfusion è stata condotta ad una temperatura costante di 20° sempre per otto ore. Tutti i 24 graft, sono stati sottoposti a due ore di rewarming a 37°C per valutare la risposta alla riperfusion. Durante tutte le dieci ore dell'esperimento sono stati raccolti campioni ematici e istologici. La funzionalità epatica è stata valutata mediante il test dell'indocianine green. Per la valutazione della funzionalità epatica nel grande animale abbiamo preso in considerazione parametri ematochimici e istopatologici, quantificazione della produzione biliare e test funzionale al verde di Indocianina. a. Parametri ematochimici: il dosaggio delle AST è stato maggiore nel gruppo C rispetto ai gruppi N e I. In particolare la differenza è stata statisticamente significativa tra gruppo C e gruppo N a 30' (p=0,022), a 60' (p < 0,0001) e a 120' (p < 0,0001) dal rewarming e tra gruppo C e gruppo I a 30' (p=0,003), a 60' (p < 0,0001) e a 120' (p < 0,0001). Il dosaggio delle ALT è stato maggiore nel gruppo C rispetto ai gruppi N e I. In particolare la differenza è stata statisticamente significativa soltanto a 120' dal rewarming (p=0,002) tra gruppo C e gruppo N e tra gruppo C e gruppo I. Il comportamento dell'acido lattico è rimasto stazionario nel gruppo I e N sia durante la Machine Perfusion che alle due successive ore di rewarming. Nel gruppo C l'elevato valore di acido lattico riscontrato alla fine delle 8 ore di Cold Storage ha subito un calo significativo al termine dei 120' di rewarming. Il valore dell'LDH è stato significativamente maggiore nel gruppo C rispetto ai gruppi N e I a 120' dal rewarming (p < 0,0001). b. Parametri istopatologici: i campionamenti bioptici eseguiti su tessuto sono stati valutati mediante biopsia ottica tradizionale valutando come parametri di danno la presenza di congestione, edema, necrosi, carica glicogenica e vacuolizzazione nei vari preparati istopatologici. Tra i parametri più sensibili per determinare il danno da ischemia-riperfusion abbiamo preso in considerazione la presenza di necrosi e congestione valutati secondo parametri semiquantitativi. In nessuno dei cinque animali del gruppo I è stata documentata la presenza di

necrosi. Nel gruppo N in un solo animale è stato osservato un focolaio di necrosi a 120' dalla riperfusione. Nel gruppo C, infine, compare necrosi già a 60' e 120' dal rewarming. Analogo sembra essere il comportamento della congestione che è pressoché assente nel gruppo I, compare progressivamente nel gruppo N ed è ancora maggiore nel gruppo C soprattutto a 120' dal rewarming. c. Produzione biliare: analogamente a quanto osservato negli esperimenti condotti nel piccolo animale la produzione biliare ha assunto un comportamento temperatura dipendente. Al termine delle 8 ore di preservazione è stata nulla nel gruppo C, 0,4 nel gruppo I. Nella successiva fase di ± 1 ml nel gruppo N e $1,6 \pm 15,5$ rewarming, mentre nel gruppo N la produzione di bile rimane costante, aumenta progressivamente nel gruppo C e nel gruppo I. d. Test funzionale al verde di 1 nel gruppo C, \pm indocianina: la clearance del verde di indocianina è stata di 59 ± 2 nel gruppo N, ± 3 nel gruppo I e di 124 ± 115 . Queste evidenze sperimentali mettono in rilievo l'efficacia di una preservazione con macchina a perfusione continua a 20°C sul grande animale. Sia dal punto di vista biochimico che istologico, la Machine Perfusion in moderata ipotermia è di beneficio nella preservazione del graft. Su questa base siamo portati a pensare che, sia su fegati steatosici altamente sensibili alla ipotermia severa, che di donatori a cuore non battente, questo tipo di setting potrebbe significativamente ridurre l'incidenza di dysfunction del graft post trapianto. Le fasi successive di questo studio consisteranno nell'approfondimento delle problematiche connesse con la conservazione degli organi marginali e in particolar modo di quelli steatosici. Se su fegati normali sia dal punto di vista biochimico che istologico si è dimostrato come la Machine Perfusion in moderata ipotermia sia di valido beneficio nella preservazione del graft, induttivamente, siamo portati a pensare che, sia su fegati steatosici che di donatori a cuore non battente, questo tipo di setting potrebbe funzionare dando risultati altrettanto soddisfacenti. Quindi i passi successivi della nostra ricerca consisteranno nell'approfondimento delle problematiche connesse alla conservazione degli organi marginali e in particolar modo di quelli steatosici. Dati preliminari di uno studio ancora in corso, in collaborazione con l'Università di Pavia, su fegati steatosici di ratti Zucker, conferma i risultati ottenuti con la preservazione in Machine Perfusion a 20°C. L'ingegnerizzazione del nostro modello e il passaggio alla fase clinica sono altri punti che dovranno essere sviluppati nel tentativo di ottenere un sistema di Machine Perfusion trasportabile e di facile impiego come quelle già esistenti in commercio per la preservazione del graft cardiaco. **CONCLUSIONE** Il danno presente nei fegati ottenuti dai ratti obesi e preservati mediante cold storage convenzionale a 4°C conferma l'elevata vulnerabilità di questi organi alla preservazione statica ipotermica. Al contrario, i fegati steatosici preservati mediante perfusione meccanica a 20°C presentano un danno che non differisce in modo significativo da quello presente nei fegati privi di steatosi. Il miglioramento osservato è da attribuire sia alla eliminazione del periodo di ipossia tipico della preservazione statica convenzionale sia all'eliminazione del danno da basse temperature responsabile del danno alle membrane degli organi steatosici: a 20°C il consumo di ossigeno tissutale è ridotto e l'apporto fornito dal medium di perfusione continuamente ossigenato è sufficiente alla richiesta metabolica epatica. Questi risultati fanno ben sperare per un futuro utilizzo dei fegati marginali, quali quelli con elevati livelli di steatosi, fino ad ora non utilizzati per il trapianto.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 120/03

Responsabile Scientifico Scipioni Antonio – Ente Proponente Azienda Ospedaliera di Padova

“Realizzazione di un organismo a supporto dell'Agenda Regionale Socio Sanitaria della Regione Veneto, con attività di assistenza e consulenza per: -la definizione di opportuni processi di accreditamento istituzionale delle strutture sanitarie, socio-sanitarie e sociali pubbliche e private; -la gestione delle attività di auditing presso le strutture per verificare il rispetto dei requisiti dell'accREDITAMENTO regionale secondo una logica di gestione per processi e favorendo l'integrazione tra servizi di assistenza, ricerca e didattica; - la definizione di requisiti ulteriori e qualificati per l'accREDITAMENTO di attività specifiche, con particolare riguardo agli studi clinici e non clinici spontanei;”

Con la realizzazione del presente progetto, l'Azienda Ospedaliera di Padova, in collaborazione con l'Università di Padova, ha contribuito a definire, in seno al percorso di accreditamento istituzionale, le linee guida per la gestione controllata del processo di accreditamento e gli indirizzi per la definizione di requisiti aggiuntivi per gli studi clinici spontanei.

Quindi, i risultati a cui approda il progetto sono di due tipi:

- la definizione di opportune procedure per l'accreditamento regionale delle strutture sanitarie, socio-sanitarie e sociali pubbliche e private, con particolare riferimento ai processi di conduzione e gestione dell'auditing volte a verificare il rispetto, presso le strutture della Regione Veneto, dei requisiti generali e particolari dell'accreditamento regionale;
- la definizione e validazione, mediante applicazione sperimentale, dei requisiti tecnici minimi che garantiscano la conduzione in qualità degli studi clinici, con particolare riferimento all'analisi dei fattori di rischio per malattie dell'apparato urogenitale sessualmente e al confronto fra diverse metodiche di indagine per la ricerca di trichomonas vaginalis.

Sintesi dei risultati relativi alla definizione di opportune procedure per l'accreditamento regionale per la conduzione e gestione del processo di audit.

Con riferimento alla gestione del processo di accreditamento regionale e delle attività di audit relative, è stata condotta una analisi comparata delle modalità di gestione di tale processo definite dalla Regione Veneto rispetto alle modalità definite da altre regioni d'Italia. Da tale confronto sono emersi interessanti suggerimenti che possono essere ripresi dalla stessa Agenzia Regionale per l'integrazione e l'aggiornamento dei propri requisiti.

Inoltre, è stata condotta un'analisi ragionata anche per mettere a confronto la struttura del processo di accreditamento sanitario regionale e delle attività di audit in esso comprese con i principali modelli di verifica e valutazione di conformità riconosciuti a livello nazionale ed internazionale, anche in campo sanitario, come lo standard ISO 19011 contenente i requisiti per la conduzione degli audit dei sistemi di gestione per la qualità e l'ambiente. I risultati di tali confronti hanno reso possibile la stesura di un documento contenente le linee guida per la gestione dell'intero processo di accreditamento, precisando le fasi attraverso cui si sviluppa tale processo e richiamando quelli che sono i compiti dell'Agenzia Regionale e delle singole strutture sanitarie. Nel documento, inoltre, sono specificate alcune indicazioni che possono utilmente integrare e/o chiarire i requisiti già definiti a livello regionale, come i criteri di valutazione, le competenze degli auditore, gli indicatori di prestazione.

Sintesi dei risultati relativi alla la definizione e validazione dei requisiti tecnici minimi che garantiscano la conduzione in qualità degli studi clinici

L'attività di ricerca condotta nel presente progetto in relazione alla definizione di requisiti ulteriori e qualificanti per gli studi clinici e non clinici spontanei si è rilevata particolarmente impegnativa nella formulazione dei requisiti ma anche nella sperimentazione/applicazione degli stessi ad uno studio spontaneo.

Il progetto è giunto alla formulazione di un protocollo di studio per l'analisi dei fattori di rischio per malattie dell'apparato urogenitale sessualmente e per il confronto fra diverse metodiche di indagine per la ricerca di trichomonas vaginalis.

Il protocollo di studio ed i relativi allegati (Scheda Raccolta Dati, Consenso Informato, Foglio informativo per il paziente) sono stati approvati dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova nel dicembre 2004.

Per la sperimentazione dei requisiti tecnico-scientifici è stato scelto uno studio epidemiologico realizzato presso il Servizio di Microbiologia e Virologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Sulla base dei requisiti elaborati nella prima parte del progetto e formalizzati nelle documento "Linee guida per la definizione di studi spontanei" sono state realizzate le attività per la definizione e conduzione dello studio epidemiologico.

L'applicazione dei requisiti nell'ambito di attività di ricerca scientifica condotta con studi spontanei (non sponsorizzati) ha messo in luce i seguenti aspetti:

1. le fasi critiche di uno studio sono la corretta definizione del protocollo e la precisa valutazione dei risultati; mentre per gli studi sponsorizzati è molto chiaro qual è la finalità dello studio, per gli studi spontanei risulta molto difficile definire concretamente gli obiettivi dello studio in relazione alle finalità della ricerca;
2. la qualità dei dati raccolti è legata alla disponibilità di strumenti di supporto idonei alla registrazione e verifica delle informazioni acquisite; infatti, l'utilizzo di strumenti e/o applicazioni specifiche sviluppate ad hoc per la registrazione consente un grado di controllo elevato sulla qualità dei dati raccolti;
3. per gli studi di tipo epidemiologico l'acquisizione del consenso informato per i soggetti coinvolti può rappresentare una grossa limitazione che si ripercuote sulla rappresentatività dei dati raccolti.

I risultati che si sono ottenuti dalla realizzazione del progetto sono riportati nel dettaglio nei documenti allegati alla presente relazione.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 121/03

Responsabile Scientifico Girelli Domenico – Ente Proponente Azienda Ospedaliera di Verona

“Aspetti epidemiologici e basi molecolari delle malattie da sovraccarico marziale. Genomica applicata alle malattie rare del metabolismo del ferro”

In relazione agli obiettivi che il progetto di ricerca si prefiggeva, i risultati di maggiore rilevanza scientifica si sono ottenuti per quanto riguarda una migliore comprensione delle basi molecolari delle malattie da sovraccarico marziale. I risultati raggiunti vengono riassunti di seguito per punti.

- Uno studio eseguito in collaborazione con altri due centri italiani (Ospedale San Raffaele di Milano e Ospedale San Gerardo di Monza) e con ricercatori dell'Università della California, ci ha permesso di approfondire il meccanismo patogenetico del deficit di epcidina nei pazienti affetti da emocromatosi ereditaria HFE-correlata (Piperno A et al, *Blood* 2007). Ciò è stato verificato valutando la risposta epcidinica all'assunzione orale di una singola mini-dose ferro in 94 pazienti e 24 controlli sani. I dosaggi dell'epcidina urinaria basale e 24 ore dopo l'assunzione di ferro hanno infatti evidenziato negli emocromatosici una incapacità di produrre epcidina dopo stimolo marziale, al contrario del fisiologico feed-back che avviene nei soggetti sani. Più in dettaglio, si è visto che nei pazienti con emocromatosi ereditaria HFE-correlata il valore basale di epcidina era inappropriatamente basso rispetto a quanto atteso in relazione al grado di sovraccarico marziale. A 24 ore dall'assunzione del ferro non si osservava un incremento significativo dei livelli di epcidina in circa il 75% dei pazienti, indipendentemente dal valore di epcidina basale, al contrario di quanto accadeva nella grande maggioranza dei controlli. L'incapacità di aumentare l'epcidina in risposta alle variazioni dell'apporto dietetico di ferro appare quindi come un importante elemento fisiopatologico dell'emocromatosi HFE-correlata. Inoltre, questo studio ci ha permesso di valutare i pazienti in momenti diversi rispetto al loro percorso di agnostico-terapeutico, essendo stati arruolati casi sia alla diagnosi, che dopo ferro-deplezione mediante salassoterapia. L'analisi separata di questi due gruppi ha messo in evidenza che la terapia condotta secondo le linee guida ancora in vigore non solo non migliora il deficit epcidinico già presente, ma tende a peggiorarlo ulteriormente. Ciò suggerisce l'opportunità di rivedere, alla luce delle attuali conoscenze, l'intensità dei protocolli terapeutici utilizzati per la ferodeplezione, evitando di indurre una carenza di ferro (mantenendo in pratica livelli "target" di ferritina superiori ai 50 $\mu\text{g/l}$ attualmente consigliati).

- Mediante l'utilizzo della tecnica DHPLC per lo screening di vari geni candidati, sono stati identificati, nuovi casi di emocromatosi di "tipo 4" secondo la più recente classificazione, associata cioè ad alterazioni sul gene della ferroportina. In particolare sono state trovate due mutazioni nuove (L233P e I152F), mai descritte in precedenza in letteratura. E' stato quindi analizzato il significato funzionale di tali mutazioni mediante l'analisi di costrutti Fpn-GFP (ferroportina legata a Green Fluorescent Protein, vale a dire un peptide fluorescente) transfettati in diversi tipi cellulari in coltura, tra cui i macrofagi. In tale modo si è potuto valutare la capacità delle varianti proteiche mutate di localizzarsi propriamente sulla membrana cellulare, nonché la capacità di legare l'epcidina e di trasportare il ferro. Le due mutazioni sono inoltre state espresse in un modello animale (zebrafish) per studiarne il loro impatto sull'eritropoiesi, I risultati di tale studio hanno permesso di approfondire i meccanismi molecolari della "Malattia della Ferroportina" in relazione alla nota eterogeneità di presentazione clinica che si osserva in tale condizione. Essi verranno presentati al prossimo congresso della Società Americana di Ematologia (Girelli D et al., ASH 2007, Atlanta).

- Un particolare impegno è stato profuso nella ricerca di un metodo adeguato per il dosaggio dell'epcidina, alla luce del ruolo fondamentale che riveste tale ormone nella regolazione del metabolismo del ferro. Nonostante infatti il grande interesse potenziale, a tutt'oggi non è ancora disponibile su larga scala un test per la determinazione dell'epcidina. Solamente un gruppo di ricerca al mondo (Prof. T. Ganz e dott.ssa E. Nemeth, University of California, Los Angeles), ha sviluppato sinora un metodo immunochimico semiquantitativo per la rivelazione dell'epcidina urinaria. Tale metodo tuttavia non è stato mai riprodotto per la difficoltà ad ottenere anticorpi funzionali, essendo l'epcidina altamente conservata tra le diverse specie. Inoltre, esso risulta estremamente laborioso e non è pertanto applicabile nella pratica clinica di routine. Recentemente, l'utilizzo di tecniche di spettrometria di massa si è rivelato come potenziale valida alternativa ai metodi immunochimici. In particolare, tra le varie possibilità, l'utilizzo della SELDI-TOF-MS (Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry) appare come la metodica più promettente. Essa infatti permette di analizzare simultaneamente un grande numero di

campioni biologici in quantità minime (pochi ul), non necessita di anticorpi, è ideale valutare il rapporto massa/carica (m/z) di peptidi di piccole dimensioni quali l'epcidina, e permette infine di individuare non solo la forma di 25 aminoacidi ma anche le forme più piccole di 20 e 22 aminoacidi che si ritrovano nelle urine. In tal senso sono stati pubblicati negli ultimi due anni risultati più che incoraggianti (Kemna E et al *Clin Chem* 2007). Il nostro gruppo di ricerca, si è dotato da circa un anno dell'apparecchiatura SELDI-TOF-MS. L'analisi di un buon gruppo di pazienti affetti da emocromatosi ereditaria HFE-correlata (57 omozigoti C282Y e 23 eterozigoti composti C282Y/H63D) ci ha permesso di validare la metodica dimostrando la netta separazione tra controlli normali e soggetti con emocromatosi ereditaria HFE-correlata. In questi ultimi infatti si sono potuti documentare livelli urinari di epcidina significativamente ridotti, in linea con le premesse fisiopatologiche ed i dati sinora disponibili in letteratura mediante metodo immunochimico. Tali risultati sono stati recentemente presentati e pubblicati in forma di abstract (Atti del Congresso della Società Internazionale per lo Studio del Ferro in Biologia - Bioiron - Kyoto 1-6 Aprile 2007) e sono attualmente oggetto di un manoscritto *in extenso* in fase di valutazione (Bozzini C et al., *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2007, submitted). Inoltre, ancor più recentemente abbiamo ottenuto risultati preliminari soddisfacenti anche per quanto riguarda il dosaggio dell'epcidina nel siero, modificando opportunamente le condizioni analitiche sulla falsariga del protocollo pubblicato da Kemna e colleghi.

- Risultati significativi sono stati raggiunti anche riguardo al contributo del fenomeno della cosiddetta "eredità digenica" nella penetranza clinica dell'emocromatosi genetica classica, vale a dire HFE-correlata. Abbiamo infatti studiato una coorte di soggetti omozigoti per la mutazione C282Y sul gene HFE o eterozigoti composti C282Y/H63D, andando contemporaneamente a ricercare mediante metodica DHPLC la presenza mutazioni su geni modificatori candidati, quali ad esempio il gene per l'epcidina. Quest'ultimo è infatti notoriamente associato, quando mutato in omozigosi, ad alcuni casi di emocromatosi giovanile, cioè ad un fenotipo ad alta espressività clinica (Roetto A, et al., *Nature Genetics* 2003; lavoro del nostro gruppo citato tra le references del progetto originale). L'ipotesi di partenza era che alterazioni del gene dell'epcidina in eterozigosi potessero costituire un fattore favorente l'espressione clinica delle classiche mutazioni sul gene HFE, la quale è di per sé notoriamente bassa. In effetti abbiamo descritto alcune nuove mutazioni sul gene dell'epcidina, tra cui la -72OT, associate ad una maggiore espressione fenotipica (Biasiotto G, et al. *Blood Cells, Molecules and Disease* 2004). Il ruolo di altre mutazioni epcidiniche relativamente frequenti, tra cui la G71D, appare al momento non del tutto definito, essendo tali mutazioni associate solo in alcuni casi a maggiore penetranza, perlomeno in senso biochimico (Girelli D, et al. *Blood* 2004). Sempre per quanto attiene all'eredità digenica, è stato valutato anche il possibile ruolo dell'ultimo tra i geni causali dell'emocromatosi ad essere stato scoperto in ordine di tempo, vale a dire *HJV* (codificante per la proteina denominata "Hemojuvelin"), Anche nella nostra casistica retrospettiva tale gene è risultato importante. Abbiamo descritto infatti una nuova mutazione (N196K) sul -gene *HJV* in un paziente con emocromatosi grave ad esordio precoce, fino ad ora caratterizzato semplicemente come eterozigote composto C282Y/H63D (Biasiotto G, et al. *Blood Cells, Molecules and Disease* 2004). Infine, il nostro gruppo di ricerca ha descritto una nuova mutazione sul gene della L-ferritina, di grande interesse speculativo in quanto situata a livello del codone iniziale ATG (Cremonesi L, et al. *Journal of Medical*

Genetics 2004).

- Per quanto attiene ai rapporti tra ferro e Sindrome Metabolica (SM), abbiamo condotto uno studio di prevalenza di un sovraccarico marziale clinicamente significativo in pazienti affetti da SM. Come noto, la SM, di cui l'insuline-resistenza costituisce il substrato patogenetico, è una condizione ampiamente diffusa nelle popolazioni "occidentali", con una prevalenza fino al 25% dopo i 50 anni. Dopo le prime segnalazioni, nel 1997, di una condizione di sovraccarico marziale epatico ad alto rischio di evoluzione in fibrosi e cirrosi epatica, correlabile all'insulino-resistenza (denominata "Insulin-Resistance associated Hepatic Iron Overload, o IR-HIO), si sono moltiplicate le segnalazioni in letteratura sui rapporti tra alterazioni metaboliche e ferro. L'IR-HIO viene di solito diagnosticata in centri specialistici di terzo livello per le malattie da sovraccarico marziale, in pazienti selezionati per il riscontro di segni o sintomi specifici avanzati. L'IR-HIO è attualmente considerata come l'estremo di uno spettro di condizioni analoghe, meno gravi ma potenzialmente evolutive, la cui prevalenza non è nota. Il nostro studio (Bozzini et al. *Diabetes Care* 2005) ha analizzato per la prima volta il fenomeno da un punto di vista opposto, che interessa tuttavia un numero rilevante di medici nella pratica clinica, data l'alta prevalenza della SM nella popolazione generale. In una popolazione sufficientemente ampia (479 soggetti) abbiamo potuto dimostrare che segni di sovraccarico marziale potenzialmente rilevante sono

presenti nel 15% dei soggetti con SM (contro l'8% rilevato nei controlli; $P=0.03$). I nostri risultati suggeriscono di fatto la ricerca di segni di sovraccarico marziale (mediante dosaggio perlomeno della ferritinemia) in tutti i pazienti con SM quale parte della loro valutazione "routinaria", onde identificare e trattare precocemente i soggetti a rischio di IR-HIO conclamata, prevenendone in tal modo l'evoluzione fibro-cirroga.

- Infine, per quanto attiene agli aspetti epidemiologici, vengono sintetizzati di seguito i risultati dell'attività del nostro Ambulatorio per la Diagnosi e la Cura delle Malattie da Sovraccarico Marziale, accreditato come Centro Regionale di Riferimento per la certificazione di Malattie Rare. La figura riassume le caratteristiche dei pazienti valutati per iperferritinemia a partire dall'anno 2003, suddivisi in base alla diagnosi.

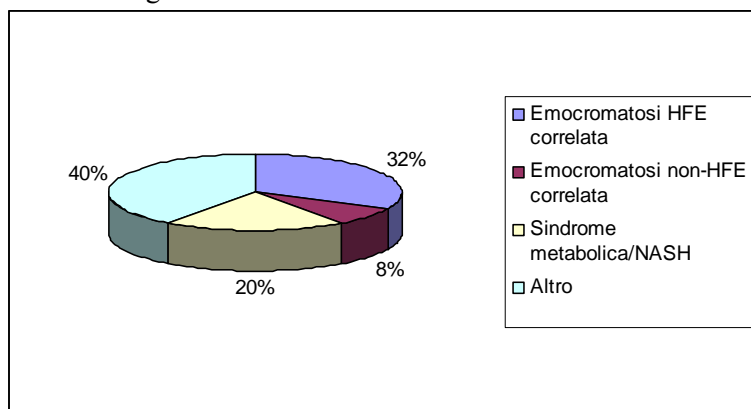


Figura 1. Rappresentazione delle principali cause di iperferritinemia riscontrate nei pazienti afferenti all'Ambulatorio per la Diagnosi e la Cura delle Malattie da Sovraccarico Marziale presso il Policlinico G.B. Rossi a partire dall'anno 2003 (totale Pazienti 295). Per "altro" si intendono sovraccarichi marziali non geneticamente determinati quali quelli secondari a trasfusioni, epatopatie cirroga, abuso etilico.

Come si può notare, nel vasto ambito delle iperferritinemie valutate una quota significativa (40%) è risultata essere dovuta effettivamente a mutazioni su geni-chiave nella regolazione del metabolismo del ferro. L'8% di questi casi è stato identificato mediante tecniche analitiche particolarmente raffinate (DHPLC dei geni HAMP, HJV, TFR2, FPN), senza le quali sarebbe sfuggito ad un corretto inquadramento diagnostico. L'impatto dell'emocromatosi ereditaria si conferma pertanto importante in termini di salute pubblica.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 122/03

Responsabile Scientifico Mazzucco Alessandro – Ente Proponente Azienda Ospedaliera di Verona

“Studio di espressione genica con la tecnica del DNA microarray in coronarie umane per la individuazione di geni coinvolti nella aterosclerosi”

L'obiettivo del progetto era di evidenziare il profilo di espressione genica delle coronarie con aterosclerosi. Per questo scopo si è deciso di sottoporre le coronarie di individui con aterosclerosi ad un'analisi di espressione genica comparata con coronarie di individui di controllo. Lo studio prevedeva la raccolta di una ventina di campioni. Sono stati raccolti un totale di 19 campioni biologici, costituiti da frammenti di coronaria Discendente Anteriore Sinistra prelevati da pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Per classificare il grado di occlusione coronarica, tutti i pazienti erano stati previamente valutati con esame coronarografico.

Dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco 6 avevano patologia stenotante (aterosclerosi) e costituivano il gruppo dei "casi", mentre i restanti 13, essendo affetti da cardiomiopatia dilatativa, presentavano coronarie senza placche ateromatose e sono stati considerati "controlli". Da tutti i campioni raccolti è stato estratto l'RNA, è stato quantificato e ne è stata valutata la qualità con elettroforesi capillare (Agilent 2100 Bioanalyzer). È stato creato un pool dei 10 migliori campioni di RNA di controllo per essere utilizzato per l'analisi comparativa di tutti gli RNA dei casi da valutare.

Per la comparazione sono state utilizzate piattaforme di microarray costituite da 22000 geni umani. Ad oggi sono stati ibridati 8 microarray con i campioni di RNA (4 casi e 1 pool di 10 controlli) retrotrascritti, amplificati e marcati con fluorescenza. Per minimizzare l'errore dovuto alla diversa emissione di fluorescenza dei 2 fluorofori (Cy3 e Cy5) è stata utilizzata la tecnica dello "swap" cioè l'utilizzo di entrambe le marcature per i casi e i controlli ed è per questo che per l'analisi di 4 casi occorrono 8 microarray. Dopo aver effettuato la scansione dei microarray per la rilevazione della fluorescenza, si è proceduto con la quantificazione e la normalizzazione utilizzando software adeguati (ScanArray della Perkin Elmer e MIDAS, programma open source fornito dall'Istituto per la Ricerca Genomica, il TIGR).

E' stata poi condotta un'analisi statistica mediante il programma SAM (Significance Analysis of Microarray) che utilizza un t-test modificato. E' un software che è stato sviluppato alla Stanford University nel 2001 e correla i dati di espressione genica con vari parametri clinici o categorie diagnostiche. Nel nostro caso si è impostato il programma sulla base delle repliche di espressione di ogni gene per evidenziare i geni differenzialmente espressi in ogni coronaria con aterosclerosi, rispetto a quelle del pool di controllo. Utilizzando la Gene Ontology si può valutare se i geni/ individui sono in qualche modo correlati tra loro, per esempio se fanno parte della stessa via/n metabolica o classe funzionale. E' stata anche valutata la probabilità che i geni di una determinata classe funzionale fossero risultati espressi solo per caso, utilizzando un hyper geometrie test. I geni considerati sovra o sottoespressi nei 4 casi sono quelli che hanno mostrato, alla fine, valori di espressione differenziale superiori a 2 o inferiori a -2.

In questo modo sono state rilevate 6 classi di geni differenzialmente espressi nei 4 casi (la significatività statistica è indicata tra parentesi mediante il "p-value"): processi metabolici (0.018), processi fisiologici (0.04), processi biologici (0.005), componenti cellulari (0.025), funzioni molecolari (0.012), geni specifici del tessuto (0.02).

Tra i geni differenzialmente espressi si riportano di seguito alcuni esempi:

i geni PLA2G2A [phospholipase A2, group IIA] e ALOX5AP [5-lipoxygenase-activating protein] risultano sovraespressi di 3 volte nelle coronarie con aterosclerosi rispetto alle coronarie senza aterosclerosi

i geni CTSS [cathepsin S] e FCGR3A [Fc fragment of IgG, low affinity lila, receptor] risultano sovraespressi di 4.5 volte nelle coronarie con aterosclerosi rispetto alle coronarie senza aterosclerosi.

Dopo aver completato l'analisi dei restanti 2 casi, se le elaborazioni statistiche confermeranno gli stessi geni e classi funzionali della valutazione precedente, l'espressione genica differenziale verrà quantificata con Real Time PCR quantitativa (casi vs controlli).

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 124/03

Responsabile Scientifico Pizzolo Giovanni – Ente Proponente Azienda Ospedaliera di Verona

“Attivazione di una rete tra strutture oncologiche per lo sviluppo della sieroproteomica nella Regione Veneto”

Il progetto di ricerca finanziato si proponeva di esplorare la trasferibilità della sieroproteomica per la diagnosi precoce dei tumori nel network IOV. Lo studio prevedeva una articolazione in due fasi da attivarsi contemporaneamente. La prima con l'obiettivo di creare una rete in grado di raccogliere secondo procedure standard campioni biologici su tutto il territorio della regione Veneto; la seconda prevedeva un percorso formativo finalizzato all'acquisizione delle competenze necessarie allo sviluppo ed alla gestione della tecnologia per la sieroproteomica. Ambizione del progetto era quella di porre le basi per l'introduzione nelle Aziende Ospedaliere della Regione Veneto della metodica sieroproteomica a fini diagnostici e di ricerca.

La prima fase del progetto è stata rivolta alla standardizzazione di tutte le fasi del processo analitico (preanalitica, analitica e postanalitica). L'attività del primo anno è stata indirizzata prevalentemente a quest'aspetto fondamentale ed è esitata nell'organizzazione di un articolato corso su più giornate rivolto al personale addetto alla raccolta e analisi dei campioni di formare le competenze necessarie a ridurre la variabilità della metodica dipendente dall'operatore. Tale corso si è svolto a Mestre il 26-27 Gennaio 2006 con il coinvolgimento di esperti di primo piano (vedi appendice 1). Anche l'obiettivo della costituzione di

una rete regionale incentrata sulla condivisione di procedure finalizzate alla raccolta e alla gestione dei campioni, dopo un faticoso avvio, è approdata alla costituzione di un comitato scientifico e nell'inizio, che appare ora consolidato, dell'operatività. Gli "end-points" dello studio prevedevano inoltre la validazione dell'efficacia dell'analisi sieroproteomica in particolari categorie di pazienti nell'ambito di quelli affetti da Cancro della mammella e da linfoma. Nell'ambito di tali patologie sono stati individuati e precostituiti cluster di pazienti, il cui materiale biologico è stato raccolto e conservato secondo principi standardizzati, avvalendosi della pregressa competenza della Divisione di Ematologia del Policlinico GB Rossi di Verona, la quale già disponeva di un'ampia sieroteca in quotidiana espansione rispondente ai criteri di standardizzazione di cui sopra si è detto. Tale attività ha assorbito gran parte dei fondi stanziati per questa fase del progetto.

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Le fasi operative del progetto prevedevano 6 task che sono state realizzate e concluse, come di seguito indicato, nel periodo previsto 2004-2005 con un prolungamento a tutto Ottobre 2006 a seguito della proroga concessa all'inizio del 2006.

Task 1. Formazione del Comitato scientifico di Progetto -Tempi: mesi 0-2

Tutti i responsabili scientifici delle Aziende Ospedaliere e Sanitarie che presentarono la proposta facevano parte del Comitato Scientifico di Progetto. Il Prof Mario Lise ne era inizialmente il coordinatore. Il Comitato Scientifico di Progetto si è occupato della allocazione delle risorse, ha redatto il project planning del progetto e monitorato l'aderenza allo stesso nel corso dei lavori.

Task 2. Reclutamento delle risorse umane - Tempi: mesi 2-8

Il Comitato Scientifico di Progetto ha delegato a due componenti il compito di prendere contatti con le Università (Padova, Verona, Venezia) per mettere a punto una strategia finalizzata ad identificare e selezionare le risorse umane necessario al progetto (7 infermieri di ricerca, 4 tecnici di laboratori, 2 chimici). Il Comitato Scientifico di Progetto ha identificato il ricercatore senior a cui sono state affidate le funzioni di tutor.

Task 3. Formazione delle risorse umane - Tempi: mesi 8-14

Il Comitato Scientifico di Progetto ha disegnato, assieme alle Università ed agli Uffici Formazione delle Aziende Ospedaliere e Sanitarie partecipanti, un programma di formazione che ha previsto:

- una parte teorica
- una parte pratica da svolgersi come stage presso altre istituzioni di eccellenza, identificate dal Comitato Scientifico di Progetto

Task 4. Arruolamento della casistica - Tempi: mesi 12-18

La casistica necessaria allo svolgimento del progetto pilota di validazione metodologica -addestramento delle risorse umane è stata raccolta nelle Aziende Ospedaliere e Sanitarie partecipanti, dagli infermieri di ricerca in formazione con procedure standardizzate e monitorizzate.

Task 5. Analisi dei campioni ed elaborazione dei dati - Tempi: mesi 18-24, prorogati a 36

I materiali biologici raccolti sono conservati allo scopo di essere analizzati dai tecnici e dai chimici in formazione coordinati dal tutor e con la supervisione del Comitato Scientifico del progetto (vedi task 1), operando presso istituzioni dove le apparecchiature necessarie sono residenti (si è rilevato che tutte le strutture afferenti allo IOV sono dotate delle attrezzature necessarie per l'esecuzione di indagini di sieroproteomica di primo livello. Le indagini di secondo livello saranno eseguite presso strutture che già collaborano a progetti di sieroproteomica con i proponenti).

Task 6. Analisi di fattibilità per un centro IOV - Tempi mesi 20-24

Nell'ultimo trimestre di svolgimento del progetto, il Comitato Scientifico di Progetto ha analizzato i risultati raggiunti in termini di formazione e di validazione metodologica. Confrontando tali risultati con un'analisi di mercato sul ruolo diagnostico della proteomica, ha ritenuto, pur valutando positivamente l'opportunità di attivare un centro per tale tipologia diagnostica in seno allo IOV, di soprassedere temporaneamente alla preparazione di un piano di fattibilità.

La principale ricaduta per il Servizio Sanitario Regionale è rappresentata dall'avvenuta formazione di operatori esperti nella gestione dell'approccio operativo alla sieroproteomica, dalla sistematica raccolta prospettica dei campioni, dalla validazione su un progetto condiviso della fattibilità di progetti di rete. Collateralmente, parte del finanziamento ha contribuito a rendere realizzabili progettualità di ricerca strettamente collegate a quelle oggetto del progetto iniziale.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 125/03

Responsabile Scientifico Rigotti Gino – Ente Proponente Azienda Ospedaliera di Verona

“Neoproduzione di tessuto adiposo di riempimento mediante utilizzo di cellule staminali autologhe coltivate direttamente in vivo in camera tridimensionale modellata da motore idrodinamico”

MATERIALI E METODI, MODALITÀ' E TEMPI DI ESECUZIONE

Posizionamento della camera tridimensionale di cultura

Dieci ratti sono stati anestetizzati mediante Equitesina intraperitoneale e sono stati operati. Al di sotto del muscolo latissimus dorsi è stata approntata una tasca ed una speciale apparecchiatura in silicone è stata posizionata a contatto con il piano costale dorsale.

Questa apparecchiatura è costituita da una doppia membrana in silicone ad architettura preformata, fornita di valvola a distanza, in grado di sollevarsi e di assumere la forma di campana variamente modellata mediante il suo gonfiaggio con soluzione fisiologica introdotta attraverso la valvola.

Nel postoperatorio l'apparecchiatura è stata gonfiata con lo scopo di farle ottenere la forma finale di campana.

Prelievo ed inoculo delle cellule staminali adipose

Durante il medesimo intervento chirurgico di posizionamento della apparecchiatura di silicone, in 5 degli animali (che hanno costituito il **primo gruppo** sperimentale) sono stati prelevati, mediante una incisione cutanea inguinale, i depositi sottocutanei adiposi inguinali bilateralmente. Per isolare le cellule staminali provenienti dalla frazione vascolo stromale del tessuto adiposo, il tessuto prelevato dagli animali del primo gruppo è stato digerito con collagenasi, filtrato per mezzo di 2 nylon meshes (rispettivamente di 250 e 25 micron) ed assemblato in pellets mediante centrifugazione. Aliquote dei pellets sono state fissate e processate per la microscopia ottica ed elettronica a trasmissione TI resto è stato risospeso ed in parte re-iniettato, dopo 7 giorni, nell'animale al quale è stato effettuato il prelievo. In parte coltivato in vitro per ottenere una moltiplicazione delle cellule staminali. A distanza di ulteriori 4 giorni, 8 e 12 giorni le cellule fatte crescere in vitro sono state re-iniettate nell'animale al quale è stato effettuato il prelievo. L'iniezione è stata effettuata, in ogni caso, attraverso la cupola dell'apparecchio di silicone posizionato in sede sottomuscolare toracica.

Nei 5 animali del **secondo gruppo** sperimentale non sono invece stati eseguiti prelievi di tessuto adiposo. Ogni 2 giorni, a partire dalla settimana giovedì nata postoperatoria, gli animali sono stati sottoposti a controlli durante i quali sono stati sgonfiati gli apparecchi di silicone tramite la aspirazione dell'aria e del siero presenti all'interno della cavità della camera e all'interno del tubo di silicone. Tramite questa procedura ripetuta regolarmente, è stato mantenuto un effetto di suzione da vuoto sui tessuti siti alla base dell'apparecchio.

Esami in vivo mediante risonanza magnetica nucleare

A tempi fissi, di 10 giorni, 30 giorni, 60 giorni e 6 mesi gli animali dei 2 gruppi sperimentali sono stati sottoposti a RM (Biospec Tomograph System (Biuker, Karlsruhe, Germany) equipaggiato con un magnete orizzontale (Oxford Ltd. Oxford, U.K.) con le seguenti caratteristiche: 33 cm bore e gradient power di 20 Gauss/cm) dopo anestesia indotta mediante 5% isoflurane seguito da 1-2% isoflurane.

I dati sono stati esaminati mediante un Silicon Graphics O2 computer. I 3D data sets sono stati processati usando il software Amira (TGS, inc. San Diego, CA). Nel corso degli esperimenti sono state acquisite immagini T1W e T2W (RARE). H-Localized spectra sono stati acquisiti usando una sequenza Stimulated-Echo con i seguenti parametri TR = 2500 ms, TM = 8.9 ms, TE = 22 ms, voxel size 3x3x3 mm³, NEX = 128. Il voxel è stato posizionato sul tessuto neoformato e gli spettri permetteranno di valutare il grado di accumulo adiposo a tale livello.

Controlli istologici ed ultrastrutturali

A distanza di 6 mesi, i 5 animali del primo gruppo e i 5 animali del secondo gruppo sperimentale sono stati sacrificati in anestesia generale ed il tessuto neoformato è stato rimosso e processato per la microscopia ottica ed elettronica.

Il tessuto è stato fissato in glutaraldeide 2% in tampone fosfato, è seguita una postfissazione in osmio tetrossido 1% ed una disidratazione in alcohol a concentrazione crescente. L'inclusione è stata effettuata con una miscela di resine epossidiche (Epon-Araldite). Le sezioni semifini per la microscopia ottica è state colorate con blu di toluidine. Le sezioni fini per la microscopia elettronica sono state colorate con piombo citrato ed uranile acetato ed osservate al microscopio elettronico EM 10(Zeiss).

Risultati

• Primo gruppo (iniezione di cellule staminali)

Il tessuto neoformato nella sede di inoculo delle cellule staminali al di sotto della camera di silicone è stato di modesta entità. Il volume di tale tessuto è compreso, nei 5 animali, tra 1 cmcubico e 1.5 cm cubici. L'esame in microscopia ottica ed elettronica ha rivelato la presenza di un tessuto neoformato al cui interno l'esame istologico ha rivelato una complessa stratificazione

il tessuto neoformato presenta una organizzazione che può essere in qualche modo ricondotta alla struttura di un vaso linfatico di grandi dimensioni. Sono stati evidenziati tre strati (Strato superficiale o neo-intimale, Strato intermedio o del connettivo a fasci paralleli, Strato profondo o avventiziale) che possono essere ricondotti alla organizzazione presente in tali compartimenti (intima, media ed avventizia). Peraltro ognuno di tali strati presenta al suo interno una ulteriore stratificazione che testimonia la complessità dei processi in atto. Tra tali fenomeni, il più significativo è la marcata angiogenesi che si riscontra negli strati avventiziali ed in conseguente processo di adipogenesi che si innesca a partire dalle pareti dei vasi neoformati. La presenza di strutture connettivali di contenimento riscontrabili a vario grado in tutti gli strati testimonia come il gradiente presso rio possa avere un'importanza morfogenetica notevole nel guidare tali fenomeni. Il tessuto neoformato appare presentare una sostanziale normalità ed appare ben adattato a delimitare lo spazio neoformato ed a contenere il gradiente pressorio.

• Secondo gruppo

Negli animali il tessuto neoformato nella sede di applicazione dell'aspirazione, alla base della camera di silicone, è stato esaminato in microscopia ottica ed elettronica " Il grasso si presenta normale. L'aspetto più interessante è la presenza di aree periferiche con preadipociti in differenziazione (possibili aree neoformative). Si nota anche una robusta fascia connettivale al confine del muscolo con lobuli adiposi."

Conclusioni

Nel complesso i risultati dimostrano l'elevata plasticità del tessuto adiposo e la sua possibilità di adattamento a condizioni estreme.

La base morfostrutturale di tale processo sarebbe costituita dalla possibilità di up-regolare i fenomeni adipogenetici a partenza dal compartimento staminale situato in sede perivascolare. Il presente lavoro suggerisce pertanto che la risposta differenziativa sia sostenuta in prima fase da una proliferazione di gettoni vascolari che porti alla neo-formazione di un microcircolo sul contorno dello strato di contenimento. Successivamente il fenomeno appare caratterizzato dallo sviluppo dei processi adipogenetici che condurrebbe alla formazione di un tessuto con caratteristiche mai descritte in precedenza per la contemporanea presenza di un elevato grado di vascolarizzazione e di evidenti fenomeni di proliferazione adiposa.

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

L'obbiettivo della creazione di tessuto autologo di riempimento ed è stato raggiunto grazie allo sviluppo di un tessuto neoformato nella sede di inoculo e proliferazione delle cellule staminali. I risultati ottenuti sono, ovviamente, preliminari ma sembrano far pensare che, in seguito ad ulteriori modifiche delle tecniche utilizzate sperimentalmente, si possa applicare la tecnica anche su soggetti umani per il trattamento dei difetti volumetrici a carico del tessuto sottocutaneo in genere, con estensione ai deficit volumetrici muscolari.

Una applicazione sicuramente straordinaria, potrebbe essere la ricostruzione mammaria post mastectomia con tessuto autologo creato in loco.

La metodica potrebbe in ultima analisi, sostituire le tecniche di ricostruzione mammaria attualmente in uso con un risparmio economico, di interventi chirurgici e di rischio sanitario correlato, per il Paziente e con un risparmio economico e di impegno delle strutture, per il sistema sanitario regionale.

Queste ultime considerazioni si evincono dall'iter terapeutico delle Pazienti mastectomizzate e ricostruite con protesi in silicone: quasi sempre tali Pazienti debbono sottoporsi ad ulteriori interventi per modellare, per ovviare a contratture capsulari periprotetiche, per sostituire le protesi danneggiate, per ovviare a processi infettivi...

La ricostruzione ottenuta *con* tessuto autologo creato in loco, in ultima analisi, non crea patologia secondaria nella zona donatrice e, teoricamente, dovrebbe essere definitiva ed unica nella vita della Paziente.

La creazione di tessuto autologo di riempimento nella stessa sede ove questo si rende necessario permetterebbe di ridurre gli svantaggi delle tecniche utilizzate oggi, cioè la patologia secondaria della zona donatrice, il numero e l'invasività degli interventi chirurgici, i tempi di cura, le complicanze legate all'utilizzo di materiali alloplastici.

I riscontri non sarebbero perciò limitati al miglioramento delle cure per i pazienti ma anche ad una riduzione dei costi terapeutici complessivi.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 126/03

Responsabile Scientifico Schiavon Francesco – Ente Proponente Azienda ULSS 1 Belluno

“Studio collaborativo europeo per la stesura di un protocollo di consulenza per esposizione a radiazioni ionizzanti in corso di gravidanza”

In totale sono stati ottenuti i seguenti dati relativi ad esposizioni a radiografie nel corso di gravidanza: 492 (Roma), 46 (Olanda), 600 (Padova), 175 (Israele), 159 (Lione), per un totale di 1472 donne in gravidanza.

Le schede con i dati sono pervenute nel corso del primo semestre 2006, per cui l'analisi dei dati è ancora parziale. Peraltro, la prima analisi ha riguardato la frequenza grezza di malformazioni nel campione studiato.

In totale 36 neonati hanno presentato malformazioni per una frequenza del 2.45%, non significativamente differente dalla frequenza della popolazione generale.

Non vi sono pattern di malformazioni specifiche.

I dati di frequenza confermano i dati bibliografici raccolti peraltro su popolazioni selezionate e retrospettivi, mentre i dati raccolti in questo studio sono prospettici.

I dati verranno analizzati nei prossimi mesi per valutare:

-durata della gravidanza

-parametri neonatali (peso, lunghezza, circonferenza cranica)

-complicazioni neonatali.

In particolare verranno analizzate le esposizioni del primo trimestre e confrontati gli outcome gravidici con le esposizioni del secondo e terzo trimestre.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 127/03

Responsabile Scientifico Ornella Milanese – Ente Proponente Azienda ULSS 2 Feltre

“Rete integrata per la diagnosi e cura delle cardiopatie congenite”

PARTE 1°: MODALITA' DI LAVORO E CRONISTORIA DELLE AZIONI INTRAPPRESE

Il progetto in oggetto iniziato dopo l'approvazione nel Febbraio 2004, se è concluso nella sua parte progettuale il 1° Febbraio u.s.

Il metodo di lavoro utilizzato è stato quello del consenso tra pari sulle proposte predefinite da un ristretto gruppo tecnico di lavoro, composto da persone e rappresentanti di tipologie di ospedali diverse e di competenze professionali dissimili.

Preliminarmente si sono presentati gli scopi generali del lavoro e le modalità, i tempi e i prodotti che si intendevano raggiungere a tutti i partecipanti al progetto che costituiscono l'intera rete oggi esistente in regione che tratta i neonati, lattanti e bambini affetti da cardiopatia congenita richiedente correzione cardiocirurgica. Ottenuto l'assenso generale agli obiettivi da perseguire e ai metodi che si intendevano utilizzare, si è costituito il gruppo tecnico ristretto formato da cardiologi e cardiocirurghi del centro coordinatore e di 2 ospedali periferici, da un epidemiologo, un informatico analista di sistema e da uno statistico. Questo gruppo ha prodotto l'istruttoria tecnica di ogni aspetto, istruttoria che è stata sempre oggetto di successive riunioni plenarie. In questo modo ogni contenuto ed ogni decisione presa è stata condivisa da tutti i partecipanti al progetto. Ciò ha consentito di standardizzare le procedure cliniche e di contestualizzare le azioni sul concreto della organizzazione dei reparti nella regione. Ad esempio si è preliminarmente verificato che in ogni Reparto interessato fosse presente un terminale di comodo accesso con collegamento alla rete intranet regionale e dotato al minimo dei seguenti requisiti: Internet Explorer 5.5, piattaforma Windows successiva alla versione 98, Acrobat Reader, connessione a banda larga.

Accertata la disponibilità del hardware minimo nelle sedi dei partecipanti al progetto si è proceduto ad

effettuare una serie di incontri, che si sono svolti a Padova, presso il Dipartimento di Pediatria, ai quali sono stati invitati i referenti delle sedi regionali coinvolte nella Rete. Durante tali riunioni sono state condivise con il gruppo aderente alla rete le linee programmatiche ipotizzate dal responsabile scientifico e dai tecnici e si è successivamente iniziato ad affrontare concretamente i punti programmatici per la stesura dei contenuti del software gestionale. A questo riguardo tutti i partecipanti hanno convenuto sulla necessità di estrema sintesi dei contenuti in modo che, soprattutto in una prima fase di start-up, il programma in rete sia facilmente aggiornabile senza eccessivo dispendio di energie e risorse umane.

Gli informatici hanno suggerito due strade possibili da intraprendere: la prima prevede una “scheda a posteriori” di basso costo di esecuzione ma che ha lo svantaggio di dover impiegare più risorse umane allo scopo, e di non poter contare comunque su dati aggiornati in tempo reale. La seconda strada prevede invece la costruzione di un database in tempo reale con alti costi di realizzazione ma che ha almeno due vantaggi significativi: 1) i dati sono sempre in tempo reale 2) è possibile sostituire tutta la parte cartacea attraverso una semplice stampa “report” della vita clinica del paziente che si andrà a sostituire ai vari cartellini, letture esami ecc..

In occasione di un evento significativo nella vita clinica del paziente sarà infatti sempre possibile aprire una maschera sintetica e poi produrne una stampa. La seconda opzione ha avuto l’approvazione della maggioranza degli interessati.

Si è quindi continuato con le tappe successive per la realizzazione di un primo database di base quasi totalmente implementabile in un successivo momento:

- 1) codificazione delle diagnosi secondo una standard riconosciuto in modo univoco a livello internazionale
- 2) definizione dei campi anagrafici del paziente
- 3) definizione dell’anamnesi familiare di base
- 4) definizione della diagnostica e sindromi di vario tipo
- 5) definizione della scheda intervento, anestesiologicala e chirurgica
- 6) definizione della scheda di rianimazione e post-operatoria
- 7) esito: questa parte sarà aggiornabile ogni volta che il paziente verrà rivisto.
- 8) definizione dei segni-sintomi
- 9) Convertire diagnosi da formato europeo a ICD 9.
- 10) Individuazione del metodo con il quale il sistema rileva dati palesemente incongruenti
- 11) Individuare i campi “note” o “testo libero”
- 12) Scheda di follow-up
- 13) Eventualmente scale di autonomia e qualità della vita, scale comportamentali
- 14) Definizione di cosa salvare in modalità provvisoria e e cosa in modalità definitiva
- 15) Individuazione della sequenza con la quale aggiornare i campi
- 16) Definizine del formato standard per il documento

PARTE 2°: RISULTATI E PRODOTTI OTTENUTI

Premessa

Il lavoro prodotto per condurre il presente progetto di ricerca ha comportato l’approccio e la risoluzione di numerosi e diversi problemi attinenti:

- 1) gli aspetti contenutistici della futura cartella cardiologia,
- 2) quelli logici e formali di come organizzare, classificare e codificare l’informazione che si intendeva raccogliere,
- 3) quelli di analisi funzionale del sistema che si intendeva implementare,
- 4) quelli infrastrutturali, logici e fisici, conseguenti alle scelte innanzi decise.

Il contesto in cui questi problemi andavano affrontati era poi quello concreto della attuale condizione della rete ospedaliera del Veneto, organizzazione dei reparti, disponibilità infrastrutturali e legislazione nazionale in tema del trattamento dei dati personali e sensibili.

In seguito si relazionerà sinteticamente sul lavoro svolto per ciascuno dei punti sopraenunciati, sottolineando in particolare i risultati e i prodotti ottenuti dalle soluzioni di volta in volta adottate, prodotti che in gran parte sono ora disponibili per l’intero sistema sanitario veneto, anche al di là del tema specifico trattato.

I Contenuti Clinici

Per primo abbiamo affrontato il tema di quali dovessero essere i contenuti clinici di quanto andavamo costruendo e in premessa quale dovesse essere l’unità statistica di rilevamento, ovvero quale l’entità attorno alla quale andava raccolta tutta l’informazione. Contrariamente alla struttura dei flussi informativi

correnti oggi attivi in Regione, in cui l'unità statistica è costituita dalla prestazione o dall'evento assistenziale, ad esempio ricovero, abbiamo deciso che essa dovesse essere, nel sistema che andavamo costruendo, la persona. Questa decisione ha comportato conseguenze non banali, come ad esempio quella che andava di fatto costruita una intera cartella clinica condivisa potenzialmente da tutti gli ospedali e unità operative che in sequenza temporale o contemporaneamente si sarebbero occupate dell'assistenza allo stesso individuo. Il concetto di cartella clinica comporta poi che l'oggetto informativo del sistema dovesse essere il percorso assistenziale del paziente e che gli utilizzatori e produttori dell'informazione dovessero essere in prima istanza i medici che coinvolti in questo percorso clinico. Ciò ha implicato la necessità di privilegiare la struttura logica, le sequenze di atti previste, il linguaggio e i prodotti in uscita del sistema tipici della dimensione clinica assistenziale, utili per sopportare il lavoro quotidiano sul paziente e funzionali e facili per un livello e tipologia di competenza informatica ed informativa media del personale medico ed infermieristico.

Si è quindi deciso di definire l'informazione riguardanti i seguenti contenuti:

- identificativo univoco del soggetto
- storia personale
- iter che ha portato alla definizione del problema clinico e sua descrizione
- azioni messe in atto
- evoluzione nel tempo
- esito

Queste parti hanno acquisito la dizione tipica dell'ambiente clinico e ugualmente è avvenuto per lo sviluppo dei contenuti specifici al loro interno. La sequenza così individuata delle parti costituenti è la seguente:

A) Anagrafica

Essa comprende le informazioni standard previste dall'anagrafica regionale con 3 identificativi della persona (nome, cognome e data, luogo di nascita; codice sanitario; codice fiscale) fissi e non modificabili se non con procedure specifiche, accessibili solo a particolari superutenti e previa autorizzazione. Oltre a queste informazioni ne sono previste altre, come residenza, domicilio, numero di telefono, ecc, utili per la gestione quotidiana del paziente. Tutte queste sono naturalmente modificabili con procedura prevista aperta per ogni utilizzatore del sistema, che lascia traccia evidente e personale del cambiamento eseguito.

B) Anamnesi

Essa comprende informazioni sulla familiarità, sui sintomi e segni e sul timing della loro comparsa, sugli accertamenti eseguiti precedentemente alla attuazione dell'assessment diagnostico che ha definito il caso, sui precedenti trattamenti e sul iter assistenziale precedente (es. ricoveri, ecc.).

C) Iter diagnostico

Esso comprende la descrizione e refertazione di tutti gli accertamenti bioumorali, strumentali, di diagnostica per immagini e di interventi clinici che hanno portato alla definizione diagnostica del caso.

D) Diagnosi

In questa sessione è prevista una diagnosi principale ed una serie di diagnosi accessorie descrittive le comorbidità.

E) Intervento

Questa sezione descrive la tipologia e le caratteristiche essenziali dell'intervento cardiocirurgico attuato, oltre che le principali informazioni circa l'andamento post chirurgico immediato. Una particolare attenzione sarà riservata alla descrizione delle complicanze maggiori e minori e dei trattamenti rilevanti che hanno caratterizzato la fase post intervento.

F) Controlli

In questa sezione vengono riportate tutte le informazioni ricavate dal follow up del paziente, nel corso delle visite, DH o ricoveri che verrà a fare. Tali informazioni potranno essere sempre riportate alle sottosezioni di raccordo anamnestico, segni e sintomi, accertamenti, trattamenti, prescrizioni e programmi futuri.

G) Esiti

In questa sezione verrà riportato lo stato in vita del paziente ed eventualmente la data e le cause del decesso, lo stato funzionale cardiovascolare e generale, la qualità della vita.

La logica della raccolta dell'informazione e i sistemi di classificazione e codifica utilizzati

I contenuti informativi descritti nel paragrafo precedente sono stati organizzati intorno ad entità principali, quali pazienti, segni, sintomi, trattamenti farmacologici, trattamenti chirurgici, diagnosi, ecc, ognuno dei quali poteva essere collegati agli altri secondo relazioni generalmente di tipo molti a molti. In più di un

caso ci si è trovati costretti a definire relazioni complesse ad albero, come ad esempio nel caso delle diagnosi. L'entità principale è stata il paziente, con i suoi attributi definiti dalla sezione anagrafica. Le altre entità sono state collegate ad essa ed ogni informazione in esse registrata è stata definita dal tempo in cui è stata rilevata. In questa maniera è stato possibile ricostruire l'informazione secondo due diversi punti di vista: quello trasversale che consente di recuperare tutta l'informazione disponibile in ogni campo nel tempo t, e quello longitudinale che consente di verificare l'andamento nel tempo di un determinato campo o specifica informazione. I dati riferiti ad una stessa entità, anche se raccolti in sezioni diverse, sono stati riportati all'interno della stessa tabella del data base. Pertanto ad esempio si ha una sola tabella sintomi, indipendentemente se registrati nella anamnesi principale, nel raccordo anamnestico o nella definizione diagnostica. E' la definizione temporale che mi consentirà di ricercare e recuperare l'informazione nell'evento che l'ha generata. Questa organizzazione logica dell'informazione consentirà una rapida ed efficace ricerca ad esempio dei sintomi, delle diagnosi, dei trattamenti e quant'altro nel singolo soggetto e nell'intera casistica.

Per rendere più accettabile lo strumento dai clinici si è deciso di prevedere dei testi liberi che permettano una descrizione non precondizionata di alcuni elementi ritenuti importanti. Per agevolare l'uso dell'intera casistica che si andrà a raccogliere ad esempio per scopi di ricerca clinica, si è dovuto però ricorrere anche a sistemi di classificazione dell'informazione più rilevante e di relativa codifica. Per rendere omogeneo il sistema che si andava a definire con il resto del mondo informativo già esistente in sanità, si è deciso di utilizzare le classificazioni internazionali già in vigore, ad esempio l'ICD 9 CM per quanto attiene la classificazione di malattie o i codici del prontuario per quanto attiene le prestazioni e gli interventi. Questa scelta ha comportato due limiti: il primo è che le categorie comprese in questi sistemi di classificazione sono troppo generiche per gli scopi del sistema che si intende implementare, il secondo che non esistono classificazioni internazionali per il sistema di segni e sintomi.

Per ovviare ai punti sopra descritti si è deciso di legare ad ogni diagnosi e relativo codice oppure ad ogni intervento e relativo codice una o più espansioni date da sottodiagnosi o sottointerventi secondo un albero di relazioni. In questa maniera il clinico definisce la diagnosi o l'intervento di dettaglio e il sistema in base alle relazioni predefinite, fornisce sia il codice specifico di dettaglio che il corrispondente macrogruppo di appartenente definito secondo le classificazioni internazionali o nazionali in vigore. Si trattava ora di scegliere la classificazione di dettaglio. Per la possibile condivisione con altri centri italiani ed esteri, si è deciso di utilizzare come codifica delle diagnosi la "long list" della "Association for European Pediatric Cardiology", che ha il pregio di essere completa e interfacciata alle altre più importanti codifiche diagnostiche esistenti, quella proposta dall' "European Congenital Heart Surgeons Society", quella proposta dal Hospital for Sick Kids di Toronto e quella della Congenital Heart Surgeons Society degli Stati Uniti. Questa codifica diagnostica presenta inoltre il pregio di essere corredata dei codici ICD9 relativi alle varie diagnosi, sia anatomiche, che di procedure.

Data la necessità di avere un "print out" in italiano che funga da referto per il paziente, a queste decisioni è seguito un lungo periodo di lavoro, durante il quale il responsabile scientifico ha provveduto alla traduzione delle migliaia di diagnosi che corrispondono alla definizione della malformazione, delle procedure, delle complicanze, dei possibili esiti.

La stessa fonte è stata utilizzata per creare uno specifico sistema di classificazione dei segni e sintomi.

Le Funzioni

Il sistema così ideato svolgerà la funzione principale di raccogliere e rendere sempre disponibile tutta l'informazione clinica di ciascun paziente. Per tale ragione è necessario definire le regole di accesso alla cartella clinica in modo che ciascun partecipante possa disporre dell'informazione che ha immesso nel sistema, ma non di quella immessa dagli altri, ad eccezione del caso in cui egli debba seguire un paziente fino ad allora seguito da un altro centro. In questo caso il nuovo partecipante al sistema potrà accedere a tutta l'informazione disponibile sul caso anche se immessa da altri centri, solo se il paziente stesso l'autorizzerà tramite il suo codice segreto individuale. Il paziente infatti riceverà direttamente a domicilio, tramite raccomandata, un codice individuale, generato dal sistema stesso e chiave d'accesso al file clinico individuale. Ogni partecipante al sistema potrà in ogni caso cercare tra tutta l'informazione che ha immesso ed esportare i dati relativi. La rete dei centri potrà utilizzare invece per scopi di ricerca tutta l'informazione anonima presente. Come abbiamo già premesso l'informazione è raccolta dal sistema con la logica della cartella clinica. Gli outcome principali e correnti ottenibili saranno quelli di una cartella. Il medico del centro partecipante potrà cercare, o caricare ex novo, un paziente già visto, potrà consultare i dati clinici di interesse precedenti o secondo la logica trasversale del controllo ad un dato tempo o secondo

quella longitudinale dell'andamento nel tempo di un dato. Naturalmente sarà possibile passare da un approccio all'altro, ad esempio aprire la cartella e verificare a quella data tutte le informazioni cliniche, strumentali, di trattamento od altro presenti, e poi andare a vedere come si è arrivati nel tempo ad un dato valore in uno specifico, ad esempio, accertamento. Egli potrà inoltre inserire i dati riferentesi a ciò che sta eseguendo o predisponendo in quel momento e memorizzare la nuova informazione. In uscita potrà ricavare la stampa cartacea, ad esempio, del controllo, raccogliendola se serve in una cartella cartacea, oppure quella del referto di un accertamento che ha eseguito, potendo consegnarlo ad esempio al paziente. Ugualmente per gli abilitati sarà sempre possibile esportare in formati standard tutti i dati o lanciare cerca su parte o tutti i contenuti del data base. In questa maniera tutti i partecipanti al sistema regionale della cardiologie e cardiochirurgia pediatrica potranno lavorare in tempo reale come se collaborassero intorno allo stesso paziente nella stessa struttura, senza alcuna limitazione data dall'essere inseriti in unità operative localizzate in luoghi diversi, anche con distanze di qualche centinaia di chilometri. Nello stesso tempo il paziente si troverà ad essere il vero proprietario assoluto della propria informazione, potendo decidere chi e perché la deve conoscere ed utilizzare. Poiché tutti i contenuti della cartella hanno richiesto per la loro definizione di un lungo lavoro preliminare di selezione, analisi e condivisione, le procedure e l'orientamento clinico che essi presuppongono è stato standardizzato e diffuso, rendendo il sistema a rete non solo più efficiente, ma anche di qualità più omogenea e migliore.

Le Infrastrutture

Gli aspetti infrastrutturali sia logici che fisici utilizzati dalla rete che si è inteso attivare con il presente progetto di ricerca sono stati curati dall'Osservatorio della Patologia in Età Pediatrica della regione e riutilizzano, in una corretta condizione di ammortamento delle risorse, parte delle disponibilità presenti in questo centro. Per tale ragione gli apparati descritti successivamente e grossa parte delle risorse tecnologiche e umane utilizzate per la creazione della rete per la cardiologia non derivano interamente dalle risorse erogate come finanziamento per il presente progetto, ma bensì dalle risorse interne al centro regionale "Osservatorio Pediatrico"

Ciononostante le soluzioni proposte, gli accorgimenti tecnici adottati e lo sviluppo dei sistemi previsto sono stati specificamente prodotti per il progetto Rete Cardiologica e come tali possono essere considerati come un'applicazione originale e specifica del progetto.

Descrizione tecnica del sistema e piattaforma prevista

La progettazione del sistema regionale della Patologia Cardiologica e Cardiochirurgica Pediatrica è stata articolata secondo quattro ambiti logici, ben definiti al loro interno e allo stesso tempo interconnessi fra di loro:

- analisi, verifica, e implementazione del collegamento alla rete Intranet Regionale degli ospedali delle unità operative afferenti alla rete e del Centro di Coordinamento Osservatorio Pediatrico
- realizzazione di una applicazione disponibile sulla rete e con livelli diversi di accesso;
- tecnologia e piattaforma informatica da utilizzare per garantire un servizio efficiente;
- studio e attuazione di un piano di sicurezza infrastrutturale che garantisca inoltre il rispetto delle normative vigenti in materia.

La realizzazione di prodotti di ciascun filone è stata costantemente validata in relazione alle esigenze e alle indicazioni degli altri aspetti.

Rete

Le peculiarità fornite del servizio fornito per la Rete Cardiologica obbligano a una scelta forzata rispetto a tutte quelle possibili per rendere disponibile una applicazione su un'area geografica ampia ma dai contorni definiti. Questo servizio ha la particolarità di dover essere facilmente accessibile ma allo stesso tempo sicuro poiché vi deve essere la certezza che chi ci accede è esattamente chi è autorizzato a farlo. Vedremo in seguito che le politiche di sicurezza saranno implementate a tutti i livelli. Il primo livello è dato dall'infrastruttura di collegamento fisico, nel quale la sicurezza e la disponibilità del servizio sono rese possibili dall'utilizzo della Rete Intranet Regionale e dalla sua implementazione verso altri *collegamenti sicuri*.

La Rete Intranet Regionale è una rete speciale che collega "privatamente" buona parte delle Aziende ULSS del Veneto, o perlomeno i CED di queste strutture, in modo tale che gli "utenti" generici Internet non siano in grado di "vedere" e quindi di accedere a questo collegamento e a quanto reso disponibile su questa rete. Il Centro di Coordinamento Rete Cardiologica Pediatrica fornisce il servizio agli utenti appoggiandosi a questa infrastruttura di rete, la quale permette il collegamento con il sistema ed è gestita dal Centro Tecnico della Regione Veneto.

Software

Le scelte tecniche effettuate relativamente al software, che rappresenta tutto l'insieme degli applicativi disponibili sul mercato per realizzare una applicazione Web, si possono suddividere in due ambiti tecnici distinti: il primo relativo al software di base che risulta un necessario appoggio per eseguire l'applicazione e il secondo relativo al software utilizzato per realizzare l'applicazione informatica e quindi il sistema Rete Cardiologico stesso entrambi comunque sono stati scelti sulla base di caratteristiche di sicurezza e robusta con uno sguardo ai costi.

Dopo una ricerca di mercato relativamente ai sistemi operativi maggiormente in uso presso le Pubbliche Amministrazioni e tra quelli con le caratteristiche su esposte, la scelta è caduta su Linux. Questo sistema operativo perfettamente compatibile e certificato per l'hardware acquisito, oltre alle caratteristiche su dette, è anche disponibile gratuitamente e in grado di supportare al meglio i software utilizzati per lo sviluppo del Sistema Rete Cardiologico e Cardiochirurgico Pediatrico.

Per quanto riguarda invece i software con cui è stato realizzato il Registro si possono distinguere, come vedremo poi per l'hardware, tre livelli:

1. applicativo software per la gestione del servizio Web;
2. applicativo software per la gestione dell'applicazione,
3. applicativo software per la gestione della memorizzazione dei dati.

In merito al primo punto è stato scelto come application/web server Tomcat/Apache, che fa parte di un progetto mondiale di sviluppo gratuito e che risulta essere il software più sicuro e robusto, compatibile con Linux e che permette di eseguire codice java via Web e quindi un servizio raggiungibile da tutta la rete Intranet. Infatti riguardo al secondo punto, la piattaforma di sviluppo dell'applicazione e quindi del servizio di gestione della Rete Cardiologica e Cardiochirurgica Pediatrica, è stato scelto java, anch'esso con le stesse caratteristiche su menzionate.

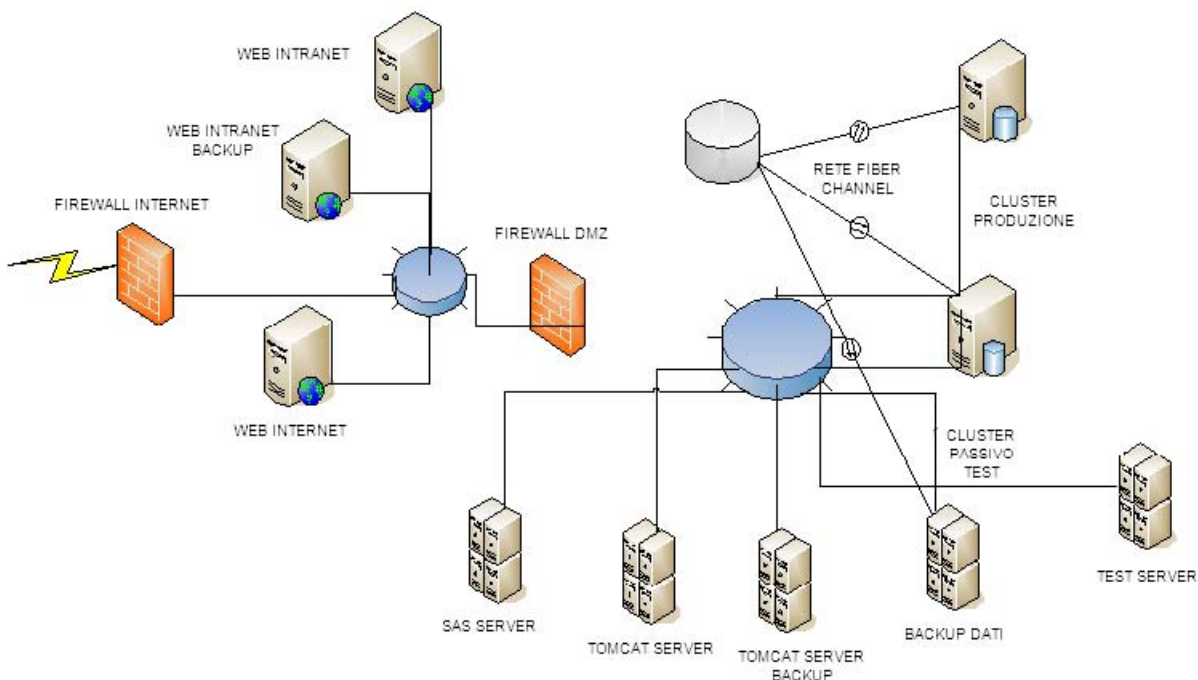
Infine la scelta del software per la memorizzazione dei dati è caduta su Oracle che, come del resto anche le due precedenti scelte, è stata mutuata, oltre che per robustezza e sicurezza, dalla volontà di uniformità con le basi dati della Regione Veneto Sanità. Anche l'applicativo LDAP (X500) che gestisce la sicurezza dei profili utente (per ulteriori dettagli sulla sicurezza si veda il paragrafo apposito) è stato scelto in base a questi parametri.

La progettazione della profilatura degli utenti è stata oggetto di particolare attenzione a causa della complessa articolazione dei livelli di autorizzazione di ambito diverso per gli incaricati con funzioni definite e configurate in modo da limitare l'accesso ai soli dati necessari per effettuare le operazioni di trattamento autorizzate.

Hardware

Anche le scelte degli elaboratori che devono sostenere e offrire il servizio fornito dall'Osservatore Regionale per la Patologia in Et  Pediatrica , sono state fatte in base, oltre che alle normali stime di carico date dal rapporto tra la potenza della macchina e del numero di utenti contemporanei mediato dalla stima del numero complessivo di transazioni quotidiane, in base anche alla necessit  di garantire l'integrit  dei dati e la loro sicurezza. L'architettura scelta   organizzata a tre livelli, articolata ma integrabile con le varie componenti che permettono il recupero e la conservazione dei dati come previsto dalle norme vigenti in particolare dall'allegato B del Testo Unico del 30.06.2003, e con una netta separazione degli ambienti dedicati alla produzione e quelli dedicati allo sviluppo e test, ambienti connessi in rete, ma anche fisicamente distanti tra loro.

La struttura della produzione pu  essere rappresentata in base allo schema seguente:



Come si evince dalla figura gli apparati server sono distinti su tre livelli:

- i doppi server ridondati che forniscono i servizi Web (Intranet e Internet) e che quindi ricevono la richiesta dell'applicazione dal computer dell'utente e verificano che sia abilitato per l'applicazione;
- il server applicativo anch'esso ridondato che recepisce la richiesta dai server Web e che attiva i programmi collegati all'applicazione in oggetto;
- i server ridondati biprocessore del database che recepiscono i nuovi inserimenti o le modifiche di dati che vengono passati dai server applicativi.

I server applicativi e del database, per memorizzare i programmi gli uni e i dati gli altri, usano dei dischi esterni montati su una struttura ad hoc così da avere una capacità di immagazzinamento espandibile aggiungendo semplicemente altre unità. Inoltre la struttura che contiene i dischi è collegata in fibra ottica ai server in modo da avere una velocità di passaggio dell'informazione molto elevata.

Questa architettura, già raddoppiata al suo interno, è stata arricchita con un'ulteriore apparecchiatura di Backup che permette di registrare dati e applicazioni su supporti DLT (sette cassette che si alternano automaticamente) in modo da poter ripristinare il servizio e i dati nel caso in cui dovesse risultare necessario. Il meccanismo descritto è stato potenziato ulteriormente rendendolo automatico attraverso un applicativo acquistato appositamente dall'IBM.

Il sistema di gestione dell'applicazione e dei dati necessita inoltre di alimentazione elettrica continua e stabilizzata ed è quindi stato necessario acquisire anche un'unità di alimentazione alternativa che al tempo stesso stabilizzi l'alimentazione delle apparecchiature, che essendo molto sensibili rischiano dei danneggiamenti se sottoposte a black-out o a sbalzi della tensione fornita normalmente.

Sicurezza

La sicurezza è un argomento molto ampio che si compenetra a fondo con tutti e tre gli aspetti visti finora e che può essere affrontata su livelli diversi: innanzitutto va separata la sicurezza fisica e logica delle reti che garantisce i collegamenti tra le diverse unità operative appartenenti agli ospedali coinvolti nella Rete Regionale Cardiologica e Cardiochirurgica Pediatrica e il centro di coordinamento sostituito dall'Osservatorio in Età Pediatrica che mantiene in produzione il servizio e ne cura lo sviluppo e la manutenzione.

Il primo aspetto, la sicurezza delle reti Intranet Regionale, viene garantito dalle apparecchiature di rete che vengono utilizzate per il collegamento e la trasmissione dei dati. Tali apparecchiature, che sono aggiornate al livello 3 di trasmissione e che verificano anche a livello fisico le credenziali degli utenti che tentano il collegamento al servizio agendo al contempo come ripetitori del segnale in una modalità più efficiente da garantire un accesso più veloce ai fruitori del servizio, sono state configurate in modo da

realizzare una rete speciale che in gergo tecnico viene definita VPN (Virtual Private Network): una rete MPLS che risulta essere privata in quanto la relativa appartenenza è limitata a un insieme predeterminato di utilizzatori finali, ognuno dei quali può essere una rete LAN o un singolo computer. Inoltre il collegamento viene effettuato attraverso il protocollo https che è una versione cifrata del protocollo standard http.

Il secondo aspetto viene invece normato dal Disciplinare tecnico che è inserito in appendice al Codice della Privacy (allegato B).

Gli articoli da 33 a 36 del nuovo Codice sulla riservatezza sono dedicati alle “misure minime di sicurezza”. La novità introdotta dal testo unico è la presenza di un Disciplinare Tecnico in materia di misure minime di sicurezza, che sostituisce il Regolamento delle misure minime di sicurezza: l’attuale DPR 318/99.

L’articolo 33 (misure minime) individua le misure minime di sicurezza in quelle “misure volte ad assicurare un livello minimo di protezione dei dati personali”. Il seguente articolo 34 prende in considerazione i trattamenti con strumenti elettronici, mentre l’articolo 35 prende in considerazione i trattamenti senza l’ausilio di strumenti elettronici.

Nello specifico del caso del sistema regionale di cardiologia e cardiocirurgia pediatrica, che poteva rientrare secondo la normativa precedente nel caso “elaboratori accessibili da altri elaboratori solo attraverso reti non disponibili al pubblico”, ma che il nuovo Testo Unico non distingue più dal caso di “elaboratori accessibili mediante una rete di telecomunicazioni disponibili al pubblico”, è l’articolo 34 che definisce le misure minime di sicurezza. Queste vengono esplicitate nei punti che interessano la componente informatica nei modi previsti dal disciplinare tecnico in:

- a) autenticazione informatica;
- b) adozione di procedure di gestione delle credenziali di autenticazione;
- c) utilizzazione di un sistema di autorizzazione;
- d) protezione degli strumenti elettronici e dei dati rispetto a trattamenti illeciti di dati, ad accessi non consentiti e a determinati programmi informatici;
- e) adozione di procedure per la custodia di copie di sicurezza, il ripristino della disponibilità dei dati e dei sistemi;
- f) adozione di tecniche di cifratura o di codici identificativi per determinati trattamenti di dati idonei a rivelare lo stato di salute o la vita sessuale effettuati da organismi sanitari.

I punti a) e b) sono stati realizzati prevedendo l’assegnazione agli incaricati di credenziali di autenticazione, cioè di codici per l’identificazione associati ad una parola chiave riservata; il punto c) invece trova piena applicazione nella definizione di profili di autorizzazione di ambito diverso per gli incaricati, individuati e configurati in modo da limitare l’accesso ai soli dati necessari per effettuare le operazioni di trattamento attraverso il database di gestione LDAP collegato all’applicazione che gestisce la rete di cardiologia e cardiocirurgia pediatrica.

Il punto d) viene garantito basandosi in parte sulla sicurezza data dalla Intranet Regionale attraverso l’acquisizione e la configurazione degli apparati di rete già menzionati, e in parte sugli apparati di rete detti “firewall” che bloccano fisicamente l’accesso all’architettura dei server vista al paragrafo precedente. Anche il punto e) è garantito dall’hardware definito al paragrafo precedente aggiungendo che tutti gli apparati sono ridondati come vuole la definizione di un sistema “High availability” e cioè raddoppiati in tutte le componenti fisiche necessarie per la garanzia del servizio; inoltre è stata acquisita una cassaforte ignifuga per la custodia delle copie di sicurezza nonché predisposto un meccanismo per la conservazione ottica dei dati.

Infine il punto f) è stato preso in considerazione ancora a livello di progettazione del database prevedendo la cifratura nella memorizzazione dei dati anagrafici separatamente da quella dei dati sensibili.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 128/03

Responsabile Scientifico Dal Pozzolo Giovanni – Ente Proponente Azienda ULSS 3 Bassano del Grappa

“Progettazione e implementazione, all'interno del Gruppo Operatorio del Presidio Ospedaliero "San Bassano", di un sistema di gestione della qualità secondo le norme UNI EN ISO 9001:2000, in un'ottica di risk management”

Il Gruppo Operatorio risulta un contesto operativo ad alto rischio, per gli aspetti organizzativi e le risorse impegnate, sia per il paziente che per l'operatore sanitario. A fronte di un aumento della domanda di interventi chirurgici ed in particolare di quelli oncologici, e tenendo presente la carenza di risorse umane e tecnologiche a disposizione, si è reso indispensabile rivedere l'organizzazione del Gruppo Operatorio per migliorarne la gestione a parità di risorse.

In ragione di questo è stata individuata la necessità di implementare un sistema di gestione della qualità secondo le norme UNI EN ISO, idoneo a garantire un maggior controllo nello svolgimento delle attività, al fine di migliorare la qualità delle prestazioni e gestire in sicurezza il paziente.

Tramite l'implementazione di questo sistema ci si attende un miglioramento del sistema di governo del percorso di cura dei pazienti che accedono al Gruppo Operatorio, dal momento della presa in carico del paziente fino al suo rientro nel reparto di appartenenza.

Per la realizzazione degli obiettivi prefissati sono state portate a termine le seguenti azioni:

1. Formazione di base sul Sistema di Gestione Qualità.

Sono stati effettuati presso l'Azienda Sanitaria U.L.S.S. n.3 nel 2004-2005 corsi di formazione su: Qualità e Norme ISO, definizione delle azioni per la stesura del Manuale, gestione del programma QSA (qualità sicurezza ambientale) per la gestione delle "non conformità", al fine di intraprendere delle "azioni correttive" e delle "azioni preventive" per migliorare i livelli di performance in termini di efficienza ed efficacia.

2. Costituzione di gruppi di lavoro specifici per specialità e trasversali al Gruppo Operatorio che, individuate tutte le attività erogate, distinte per livello di criticità, hanno preparato le relative istruzioni operative e procedure; è stato nominato il Responsabile Assicuratore Qualità (AQ).

3. stesura del Manuale Qualità (MQ) del Gruppo Operatorio completo di tutti gli elaborati relativi a procedure, istruzioni operative e modulistica delle attività svolte nelle singole specialità e trasversali a queste.

4. installazione del software per la gestione del Sistema qualità presso il Gruppo Operatorio su sei stazioni in rete.

5. Sviluppo di un sistema di visualizzazione delle immagini radiologiche direttamente dal sistema PACS della Struttura Complessa di Radiologia in sala operatoria, con notevole miglioramento nella gestione degli interventi. Sono state predisposte allo scopo n. 3 postazioni fisse per le sale operatorie del Dipartimento di Chirurgia *Generale e d'Urgenza* (Chirurgia *Generale*, Chirurgia Vascolare, Ortopedia); altre 3

stazioni sono state predisposte su carrello per l'utilizzo nelle rimanenti sale. Tali stazioni, dovendo entrare in un ambiente particolarmente critico come quello delle sale operatorie, sono state individuate tra quelle certificate come attrezzature medicali idonee all'uso presso la sala operatoria.

6. individuazione della piattaforma per la gestione informatizzata del gruppo operatorio come estensione della soluzione già adottata presso la Struttura Complessa di Cardiologia del Presidio Ospedaliero "San Bassiano", allo scopo di monitorizzare in modo continuo e in tempo reale l'attività del gruppo operatorio mediante un data- base opportuno, con lo scopo di :

a) conoscere il volume e la tipologia delle prestazioni che vengono effettuate;

b) registrare l'attività di ogni SC chirurgica e di ogni operatore;

c) redigere il registro operatorio;

d) conoscere le caratteristiche dei pazienti trattati;

e) registrare i tempi di utilizzo delle SO;

f) conteggiare i consumi di materiale e gestire il magazzino;

g) valutare l'utilizzo del personale infermieristico;

h) registrare la cartella anestesiologicala;

i) conoscere dati clinici di vario tipo come le complicanze, i reinterventi, le caratteristiche delle varie urgenze, l'esito.

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

1. La descrizione di tutte le attività effettuate in Gruppo Operatorio relativamente alle singole specialità e trasversali a queste, ha reso possibile l'identificazione e l'analisi dei fattori critici e delle componenti di rischio correlati al percorso chirurgico per i pazienti e gli operatori, che il Responsabile del Gruppo Operatorio e il Responsabile Assicuratore Qualità dovranno monitorare costantemente per garantire il rispetto dei requisiti prefissati.

2. Il Sistema di Gestione della Qualità tramite la gestione della documentazione consente il controllo delle attività correlate agli interventi chirurgici in modo tale da evidenziare gli eventi avversi o "non

conformità" per mettere in atto azioni per correggerli e prevenirli.

3. La documentazione relativa alle attività svolte in Gruppo Operatorio costituisce un valido strumento da utilizzare per la formazione del personale infermieristico che verrà inserito in questa struttura.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 129/03

Responsabile Scientifico Axerio Marines – Ente Proponente Azienda ULSS 4 Thiene

“Indagine propedeutica per la definizione dei criteri e delle modalità di applicabilità del metodo CCHSA di accreditamento di eccellenza, scelta dalla Regione e adottato dall'ARSS, al Dpt. Di Prevenzione di una ULSS”

La Ricerca Sanitaria Finalizzata (RSF) si è configurata come uno studio di pre-fattibilità per l'applicazione al Dipartimento di Prevenzione (DP) del Programma di accreditamento di eccellenza secondo il modello fatto proprio dalla Regione Veneto. Finalità della RSF sono:

- Verificare la "preparazione" del DP delle Aziende ULSS della Regione Veneto all'accREDITamento di eccellenza secondo il modello sperimentato per l'Assistenza Ospedaliera e l'Assistenza Domiciliare e fatto proprio dall'Agenzia Regionale Socio Sanitaria (ARSS) e dalla Giunta Regionale.

Il modello veneto di accREDITamento di eccellenza è stato definito adattando allo specifico contesto regionale il modello del Canadian Council on Health Services Accreditation (CCHSA), accREDITato a livello internazionale dalla International Society for Quality in Health Care (ISQua).

- Fornire le informazioni necessarie per la definizione della sezione di standard di eccellenza per il DP.

I principali risultati della ricerca sono:

- Partecipazione ed impegno di tutti gli attori coinvolti nella RSF: Direttore e Responsabili dei Servizi del DP dell'Azienda ULSS n. 4 Alto Vicentino e Direttore Generale e Direttore Sanitario della stessa.

- Opportunità fornita dalla RSF per una riflessione collettiva su cultura, natura, ruolo, funzioni, organizzazione e operatività del DP attraverso il confronto con gli elementi chiave del modello veneto di accREDITamento di eccellenza.

- Comprensione del valore dell'accREDITamento di eccellenza. I partecipanti alla RSF si sono pienamente riconosciuti nel quadro di riferimento concettuale del modello di accREDITamento e hanno dato un giudizio positivo sulla applicabilità degli standard di eccellenza al DP, fornendo anche suggerimenti per un migliore adattamento al DP.

- Il CCHSA ha espresso un giudizio molto positivo sulla "preparazione" del DP all'accREDITamento di eccellenza sottolineando similitudine e coerenza di contesto, funzioni di salute pubblica, struttura di responsabilità e approccio di sistema con il quadro di riferimento concettuale e con la situazione specifica (Canada) in cui è stato sviluppato e viene applicato il modello di accREDITamento del CCHSA.

- Coinvolgimento ed interesse dimostrato dai Direttori dei Dipartimenti di Prevenzione delle altre Aziende ULSS del Veneto e dalla Direzione Prevenzione della Segreteria Regionale Sanità e Sociale.

- L'ARSS ha apprezzato i risultati positivi della RSF riconoscendo che costituiscono un ulteriore conferma dell'importanza strategica dell'accREDITamento di eccellenza per sviluppare, insieme alla certificazione e all'accREDITamento istituzionale, la completa ed articolata politica regionale per la qualità del Servizio Socio Sanitario Regionale. I risultati della RSF costituiscono uno stimolo a completare il Programma Regionale per l'accREDITamento di eccellenza del SSSR.

Obiettivi specifici conseguiti dalla RSF

- Elaborazione di un Rapporto su Profilo istituzionale, funzionale, organizzativo ed operativo del DP che fornisce gli elementi conoscitivi necessari per la definizione degli standard di eccellenza per il DP coerenti con il modello veneto per l'accREDITamento di eccellenza.

- Diffusione di conoscenza e cultura della qualità nell'assistenza sociale e sanitaria, in particolare su obiettivi, processo e risultati dell'accREDITamento di eccellenza, attraverso la comunicazione e la formazione. In particolare sono stati realizzati:

- 2 incontri di informazione e formazione cui hanno partecipato Direttore, Responsabili di Servizio e altri operatori del DP dell'Azienda ULSS n, 4

- 12 incontri del Responsabile scientifico con Direttore e singoli Responsabili di Servizio del DP dell'Azienda ULSS n. 4 per l'elaborazione del Rapporto rispondendo alla batteria di domande del

CCHSA

- 1 incontro con Direttore ARSS, Dirigente Regionale Direzione Prevenzione, Direttori di DP di tutte le Aziende ULSS, Vice Presidente del CCHSA e tutti gli attori della RSF per la presentazione di processo e risultati della RSF.

- Realizzazione di scambio di conoscenze fra i DP del Veneto e un ente di accreditamento di eccellenza riconosciuto a livello internazionale.

Si sottolinea che la definizione di standard di eccellenza per il DP non costituiva un obiettivo della RSF.

Ricadute per il Servizio Socio Sanitario Regionale

Sono sostanzialmente di due tipi:

- *Ricadute sui contenuti:*

- L'analisi di pre-fattibilità realizzata con la RSF costituisce uno strumento conoscitivo essenziale per la definizione della sezione di standard di eccellenza per il DP, garantendo la coerenza degli stessi con il contesto istituzionale, organizzativo e operativo specifico dei DP della Regione Veneto.

- La metodologia di lavoro adottata basata sul coinvolgimento attivo del management di un DP regionale e sullo scambio di conoscenze e di esperienze con un ente internazionale di accreditamento garantisce la definizione comune e condivisa della sezione di standard di eccellenza per il DP, attraverso il recepimento delle proposte e dei suggerimenti dei diretti interessati.

- *Ricadute sulla pratica:*

- La rilettura di ruolo, funzioni, organizzazione ed operatività del DP in funzione dei principi e dei concetti alla base del modello di accreditamento di eccellenza ha fornito indicazioni ed è stata uno stimolo per il cambiamento nel senso del miglioramento della qualità contestualmente alla fase speculativa.

- L'incontro allargato conclusivo ha stimolato il dialogo e il confronto fra i diversi DP e con i rappresentanti del governo regionale favorendo una maggiore omogeneità nella comprensione della politica regionale per la qualità del SSSR.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 130/03

Responsabile Scientifico Tognoni Giovanni – Ente Proponente Azienda ULSS 4 Thiene

“Epidemiologia assistenziale in medicina generale. Percorsi assistenziali e valutazione degli esiti nel grande anziano”

Vengono individuati due tipi di risultati: di processo e di contenuto.

Dal punto di vista del processo, la ricerca finalizzata ha dimostrato la possibilità di collegare con successo i grandi anziani descritti da un esteso e dettagliato studio trasversale effettuata tramite la medicina generale (questionario "Osservare per Conoscere") ai loro esiti clinici ed assistenziali, rilevati nelle banche dati di interesse sanitario implementate in 6 diverse Aziende ULSS (anagrafica per rilevazione dello stato in vita, scheda di morte per rilevazione della causa di morte, dataset SDO per la rilevazione degli episodi e dei costi di ricovero ospedaliero). Il record linkage è stato effettuato nel rispetto della normativa sulla privacy utilizzando un codice arbitrario precedentemente assegnato ad ogni tessera sanitaria.

La fase di raccolta dati ha coinvolto differenti servizi (CED/UCG, Dipartimento di Prevenzione, Distretti Socio-Sanitari) e diverse figure professionali (medici, informatici, statistici, amministrativi) permettendo di sperimentare o - dove già esistenti - di consolidare l'organizzazione di équipes aziendali in grado di estrarre ed interpretare dati amministrativi per finalità cliniche e di assistenziali. A ciascuna ULSS è stato restituito il dataset anonimizzato relativo al follow-up dei propri assistiti

La fase di raccolta dati può essere così riassunta:

	Questionari di valutazione Multidimensionale	Record linkage	
		Anagrafica	%di successo
4	2,183	2,172	99.5%
6	549	545	99.3%
7	3,387	3,381	99.8%
8	3,356	3,345	99.7%
14	1,463	1,463	100.0%
20	793	756	95.3%
<i>Totale</i>	11,731	11,662	99.4%

Dal punto di vista del contenuto la ricerca finalizzata ha consentito di documentare in maniera prospettica con un follow-up di 4 anni il carico assistenziale di 11,622 anziani ultrasettantacinquenni (l'10% della popolazione di riferimento di pari età): ogni anno il 6,9% muore ed il 65,8% viene ricoverato, generando un costo medio annuo pro-capite per ricoveri pari a Euro 1,115.

Rispetto agli esiti considerati il follow-up ha evidenziato - per la prima volta in Italia -la rilevanza di descrittori non clinici (ed in particolare non legati a patologie singole) nella valutazione dello stato di salute della popolazione anziana. Limitandosi alla mortalità, a parte lo scontato gradiente di gravità clinica e gravosità assistenziale associato all'età (75-79 anni: HR 1 ; 80-84 anni HR 1.6; 85-89 anni HR 2.7; >=90 anni HR 4.6) ed al sesso (F: HR 1; M HR 1.5), i fattori più importanti risultano essere la comorbidità, la dipendenza motoria (confinamento a letto o in carrozzella) o cognitiva grave e la presa in carico da parte dei servizi domiciliari. A fianco di questi fattori che possono essere definiti primari, specifiche condizioni di deprivazione socio-economica e culturale o di isolamento territoriale mostrano pure un impatto - di minore grado , ma documentabile - su questo indicatore classicamente ritenuto di rilevanza più strettamente clinica.

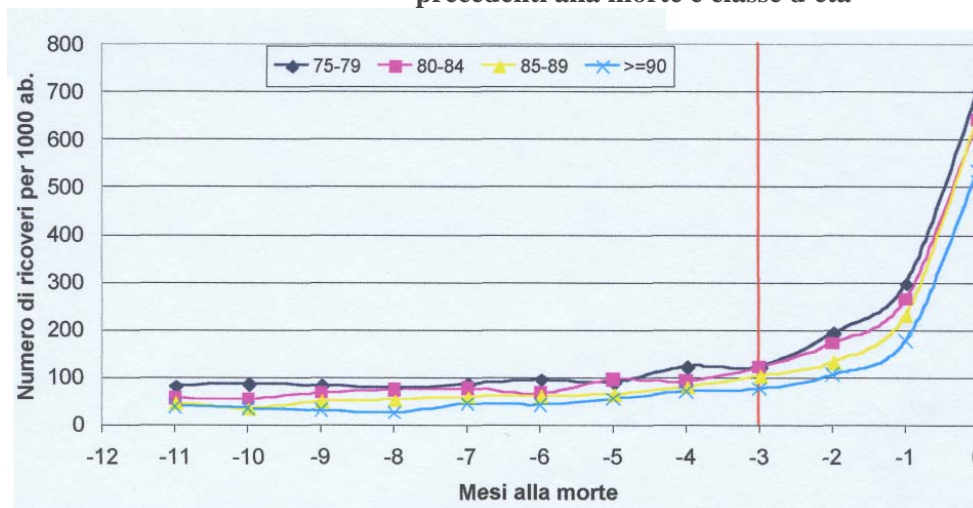
Fattore	Prevalenza	Rischio relativo (HR)	Frazione attribuibile	
<i>Comorbidità (Charlson's index)</i>	0	31%	1	0.0%
	1	18%	1.7	11.2%
	2	20%	2.3	20.6%
	3	11%	2.8	16.5%
	4	19%	3.8	34.7%
<i>Grave deficit motorio</i>	6%	4.4	16.9%	
<i>Grave deficit cognitivo</i>	6%	3.4	12.6%	
<i>Presenza in carico MMG</i>	20%	2	16.7%	
<i>Presenza in carico IP</i>	5%	2.4	6.5%	
<i>Presenza in carico Ass. Domiciliare</i>	1%	1.9	0.9%	
<i>Agricoltore, operaio, casalinga</i>	78%	1.1	7.2%	
<i>nessuna Elementare Scolarità Medie Professionali Laurea</i>	3%	1.8	2.3%	
	79%	1.5	28.3%	
	7%	1.4	2.7%	
	5%	1.2	1.0%	
	2%	1	0.0%	

Lontananza dall'Ambulatorio MMG	21%	1.1	2.1%
Segni di indigenza	6%	1.4	2.3%

La deprivazione socio-culturale (scolarità elementare o nessuna) ha un impatto più negativo in presenza di patologie (tipicamente il diabete mellito) che richiedono una elevata capacità di autogestione sia nella terapia sia nella cura complessiva della persona (n=1,447; HR2.1)

L'effetto della rete di protezione familiare - che viene attivata specificamente in concomitanza con la rottura dell'equilibrio clinico/funzionale e della conseguente ridefinizione dei carichi e dei progetti assistenziali può essere apprezzata nell'analisi multivariata: ad esempio le persone con presenza di un familiare in grado di prestare le cure (78%) mostrano - a parità di comorbidità e disabilità - un rischio più basso di decesso. La prossimità al decesso è associata - anche nella popolazione di età avanzata ad un aumento esponenziale del consumo di risorse ospedaliere a partire dal 3° mese precedente il decesso, fino a raggiungere livelli 10 volte più elevati di consumo di risorse rispetto al baseline.

OSSERVARE PER CONOSCERE: Numero di ricoveri in pazienti deceduti per numero di mesi precedenti alla morte e classe d'età



La sottopopolazione definita "in assistenza domiciliare" dal MMG all'atto della valutazione iniziale ha una dimensione cospicua (22%) ed è caratterizzata da una gravità clinica (Comorbidità, prossimità al decesso) e gravosità assistenziale (età, capacità funzionale) marcatamente più elevate, denotando un rischio di decesso più elevato (HR 2.5); una volta tenute in considerazione le variabili di gravosità e gravità sopra richiamate permane una gravità residua (HR 1.3), mentre non si rileva alcun aumento del consumo di fattori (numero di ricoveri, giornate di degenza) e dei costi tariffari di ricovero.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 131/03

Responsabile Scientifico Grandi Claudio – Ente Proponente Azienda ULSS 5 Arzignano

“Ottenimento e caratterizzazione in vitro di sostituti tracheali”

La ricerca si proponeva di verificare, in un modello *in vitro*, se matrici tracheali porcine decellularizzate potessero funzionare come un valido supporto per un costrutto tessutale ingegnerizzato con cellule epiteliali tracheali e condrociti autologhi. A tale scopo sono stati allestiti i seguenti studi:

1. Isolamento e ottenimento di colture di cellule epiteliali tracheali e di condrociti da orecchio di maiale;
2. Caratterizzazione fenotipica dei condrociti mediante metodo citochimico (colorazione Alcian blue) e delle cellule epiteliali tracheali mediante metodo immunocitochimico ;
3. Ottenimento di matrici tracheali da maiale adulto e neonato mediante i metodi detergente enzimatico (Meezan et al., 1975) e fissativo immunosoppressivo (Jacobs et al., 2001);
4. verifica della perdita di antigenicità delle matrici trattate;
5. Valutazione dell'adesione e della proliferazione di condrociti e cellule epiteliali tracheali su

entrambi i tipi di scaffold mediante studi istologici e di microscopia elettronica a scansione.

MATERIALI E METODI

Coltura di condrociti.

Le colture sono state ottenute da orecchio di maiale (neonato e adulto) mediante digestione enzimatica (collagenasi B 0,1%) (Boering) a 37° C per 3 h; le colture e subculture sono state mantenute in un terreno preparato con DMEM/F12, 10% siero bovino fetale (FBS), 1%, antibiotico-fungizone (AF), idrocortisone (OHC), tossina colerica (TC), insulina (INS), adenina (ADE), apo-transferrina, 3, 3', 5-triiodo-L-tironina e fattore di crescita epidermico (EGF).

Coltura di cellule epiteliali.

L'estrazione delle colture primarie è stata eseguita per sminuzzamento della mucosa tracheale e successiva incubazione dei frammenti a 37° C in terreno specifico di proliferazione costituito da DMEM/F12, 10% siero bovino fetale (FBS), 1% antibiotico-fungizone (AF), idrocortisone (OHC), tossina colerica (TC), insulina (INS), acido retinoico (RA), apo-transferrina, 3, 3', 5-triiodo-L-tironina e fattore di crescita epidermico (EGF). Dopo tre giorni dalla semina, la coltura è stata trattata con terreno di coltura privo di siero per impedire un arresto della crescita cellulare.

Caratterizzazione fenotipica dei condrociti mediante immunofluorescenza. Lo studio eseguito per verificare l'espressione dei marker tipici del tessuto cartilagineo quali le proteine COMP e SPARC ha previsto l'utilizzo di anticorpi primari mono e policlonali (anti-COMP, anti-SPARC) e anticorpi secondari legati a fluorocromi (FITC). Le cellule sono state fissate in paraformaldeide 4% a 4° C per 10 minuti e dopo due lavaggi con PBS sono state conservate in PBS/AF a 4° C. E' stato necessario sottoporre le colture ad un trattamento con una soluzione di saponina allo 0.05% per permeabilizzare le cellule e permettere agli anticorpi di diffondere nel citoplasma e legarsi ai siti specifici intracellulari. Per evidenziare i nuclei, è stata usata una soluzione di Hoechst, colorante fluorescente.

Caratterizzazione fenotipica dei condrociti mediante colorazione citochimica Il fenotipo delle colture di condrociti è stato ulteriormente confermato utilizzando una soluzione colorante di Alcian blue (pH 2,5) . Questo metodo è indicato per l'evidenziazione di mucopolisaccaridi acidi, componente principale della matrice extracellulare. Il colorante Alcian si lega ai polianioni dei mucopolisaccaridi acidi per mezzo di ponti salini. I polianioni con i quali reagisce sono costituiti da radicali solforici e carbossilici, di conseguenza reagiscono solo le mucine acide. Quindi a pH 2,5 vengono ionizzate la maggior parte delle mucine acide e la coltura si presenta colorata in blu-turchese in corrispondenza dei mucopolisaccaridi acidi e in rosso in corrispondenza dei nuclei

Caratterizzazione fenotipica delle cellule epiteliali tracheali mediante immunocitochimica

Le colture primarie di cellule epiteliali tracheali sono state fissate per 10 minuti a temperatura ambiente in acetone freddo per 5 minuti a 4°C. Dopo un lavaggio in soluzione fisiologica tamponata, le cellule sono state trattate per 6 minuti a temperatura ambiente con una soluzione di Triton 1% preparata in acqua. Le cellule fissate e permeabilizzate sono state trattate per 40 minuti al buio con una soluzione di 15% H₂O₂ in PBS per disattivare le perossidasi endogene. Dopo un lavaggio di 5 minuti in acqua distillata sono stati bloccati i siti aspecifici con una soluzione di PBS contenente il 10% di HS (Horse Serum) per 60 minuti a temperatura ambiente. I campioni sono stati poi incubati a temperatura ambiente per un'ora in camera umida con l'anticorpo primario anti-citocheratina 18 (Sigma) diluito (1:50) in una soluzione di PBS contenente il 3% di HS. Dopo incubazione in camera umida per 30 minuti con anticorpo secondario diluito in PBS contenente 1,5% di HS, le cellule sono state lavate in PBS e poi incubate per 30 minuti in camera umida a temperatura ambiente con una soluzione A/B del kit ABC (A=avidina, B=perossidasi biotinilata) (Vector). Tale soluzione è stata preparata con 2 gocce del reagente A e 2 gocce del reagente B in 5 ml di PBS 1X e lasciata riposare per 30 minuti prima dell'uso. Successivamente le cellule sono state lavate per tre volte con PBS 1X, prima dell'aggiunta della soluzione rivelatrice (cromogena) contenente diaminobenzidina (DAB) (Vector) preparata utilizzando 100 µl di buffer, 200 µl di DAB e 100 µl di H₂O₂ al 3% e 5 ml di acqua distillata. La reazione enzimatica è stata seguita al microscopio ottico e poi bloccata dopo 10 minuti per aggiunta di acqua distillata. La colorazione di contrasto nucleare è stata eseguita trattando per 1 minuto le colture con una soluzione di ematossilina (Merk). Dopo un lavaggio veloce in acqua distillata e un lavaggio di 6 minuti in acqua di fonte, il vetrino è stato montato con il montante acquoso Acquovitrex (Carlo Erba).

Ottenimento della matrice tracheale mediante il metodo detergente enzimatico (Meezan et al., 1975)

La matrice tracheale acellulare è stata ottenuta sottoponendo la struttura a 8 cicli del seguente trattamento: 72h in acqua distillata, 4h in sodio deossicolato 4% e 2h in una soluzione di Dnasi I (2000U, Sigma) in NaCl 1M. L'allontanamento della componente cellulare è stato confermato dallo studio istologico

(ematossilina-eosina) e le matrici sono state conservate a 4° C in PBS e AF.

Ottenimento della matrice tracheale mediante il metodo fissativo immunosoppressivo (Jacobs et al., 2001).

Le trachee sono state trattate con formalina 4% e lattato di sodio 0,5% (Sigma) per 14 gg, con una soluzione di thimerosal (4g/l) (Sigma) in PBS per 56 gg state conservate in acetone.

Valutazione dell'antigenicità delle matrici

La perdita degli antigeni di istocompatibilità (MHC-I e MHC-II) è stata valutata mediante il metodo immunostochimico. Dopo ciascun trattamento effettuato sulle trachee, campioni di circa 1 cm² di superficie sono stati fissati in formalina (10%) per almeno 24 ore e inclusi in paraffina dopo un trattamento di disidratazione con la scala ascendente degli alcoli. Successivamente, sulle sezioni microtomiche tracheali di 5 ∞m di spessore sono state eseguite le indagini di immunostochimica che hanno previsto l'utilizzo di anticorpi primari monoclonali anti MHC-I e MHC-II (diluiti 1:50) e anticorpo secondario biotinilato (Vector) come indicato nel protocollo sopraindicato.

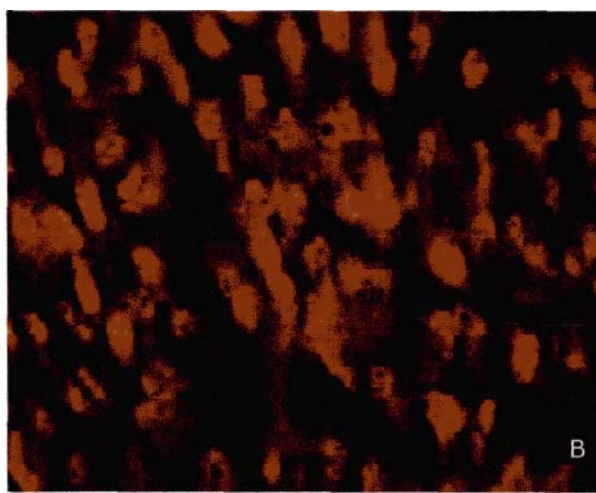
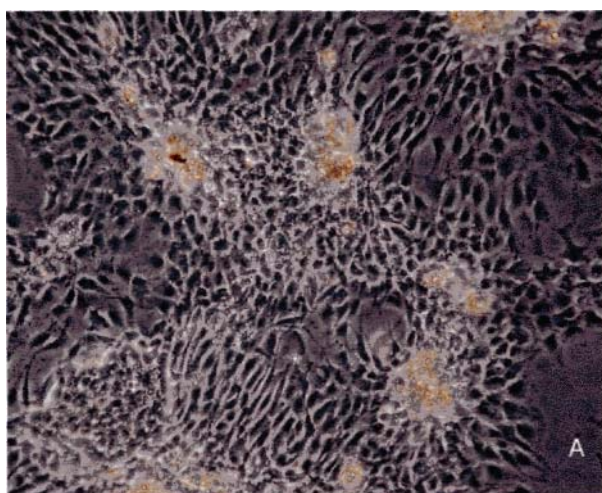
Coltura di cellule epiteliali e condrociti su matrici trattate Colture primarie di cellule epiteliali tracheali o condrociti sono state coltivate (5x10⁵/cm²) sulla superficie interna e sul lato esterno della matrice, rispettivamente. Le cellule sono state mantenute in coltura come precedentemente descritto. Per quantificare l'adesione cellulare, a 24 e 48h dopo la semina, le matrici sono state fissate con gluteraldeide al 3% preparata in tampone cacodilato 0,1 M (pH 7,2). Dopo disidratazione critical point, le colture sono state osservate al microscopio elettronico a scansione (Stereoscan-250 S, Cambridge, UK). In parallelo sono state analizzate come controllo le matrici su cui non è stata eseguita alcuna semina cellulare.

RISULTATI

Isolamento e ottenimento di colture di cellule epiteliali tracheali e di condrociti da orecchio di maiale

La procedura di estrazione seguita ha consentito l'ottenimento di condrociti da orecchio di maiale e cellule epiteliali da mucosa tracheale con minime contaminazioni di altri tipi cellulari.

I condrociti dopo 72h dalla semina hanno formato numerosi cluster di proliferazione in cui le cellule, di forma poligonale, con nucleo ben evidente e numerose vescicole a livello citoplasmatico, si sono organizzate a formare un monostrato continuo (Fig 1A). Si osservava reattività positiva all'anticorpo antiCOMP dopo 8 giorni di coltura in vitro (Fig. 1B). All'analisi citochimica mediante colorazione Alcian blue, si evidenziava la presenza di mucine acide nella matrice extracellulare di colture primarie e subcolture (Fig. 1C).



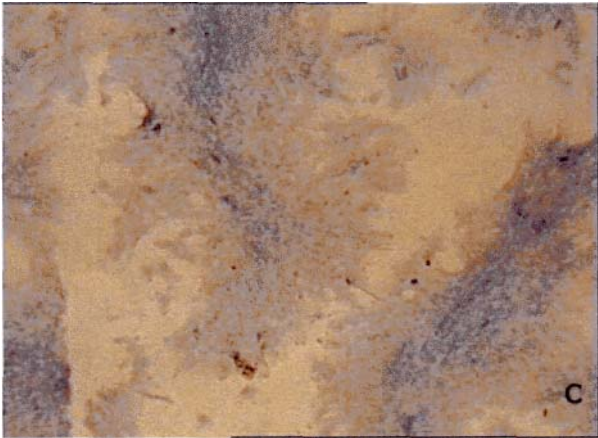


Fig 1: (A) Coltura primaria di condrociti dopo 72h dalla semina (40x); (B) Espressione di proteina COMP dopo 8 giorni di coltura; (C) Colorazione Alcian blue in subcoltura III

Dopo tre giorni dalla semina, le cellule tracheali epiteliali migravano fuori dall'espianto al terzo giorno dopo la semina, mostravano la tipica forma colonnare con ciglia vibratili (Fig. 2A) ed esprimevano la citocheratina 18 (Fig. 2B). Mantenate in coltura per circa 10 giorni in assenza di siero, le cellule hanno mostrato la tendenza a perdere i contatti con il substrato proliferando in sospensione.

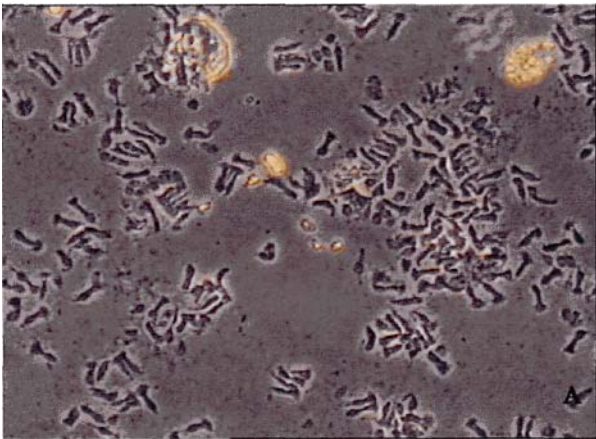


Fig 2: (A) Cellule epiteliali tracheali dopo 72h dalla semina (100x); (B) Espressione di citocheratina 18 (400x)

Ottenimento di matrice tracheale da maiale mediante i metodi detergente enzimatico e fissativo immunosoppressivo.

Otto cicli di trattamento *detergente enzimatico* non sono stati efficaci per una decellularizzazione completa dei campioni (Fig 3 A: controllo; Fig 3 B: trattato). All'analisi istologica, numerosi condrociti erano ancora visibili all'interno degli anelli cartilaginei; risultavano, invece, completamente rimosse le cellule epiteliali e ghiandolari. Come mostrato in Tabella 1, i campioni ottenuti con numeri maggiori di cicli (22) i campioni completamente decellularizzati presentavano una ridotta integrità strutturale.

Lo studio istologico eseguito sulle matrici trattate con il metodo *fissativo immunosoppressivo* evidenziava integrità strutturale e permanenza della componente cellulare (Fig 3 C).

Dopo 18 cicli di trattamento detergente-enzimatico e un ciclo di trattamento fissativo-immunoenzimatico, non si osservava reattività dei campioni agli anticorpi contro gli antigeni di istocompatibilità MHC classe I e classe II (Fig. 3D).

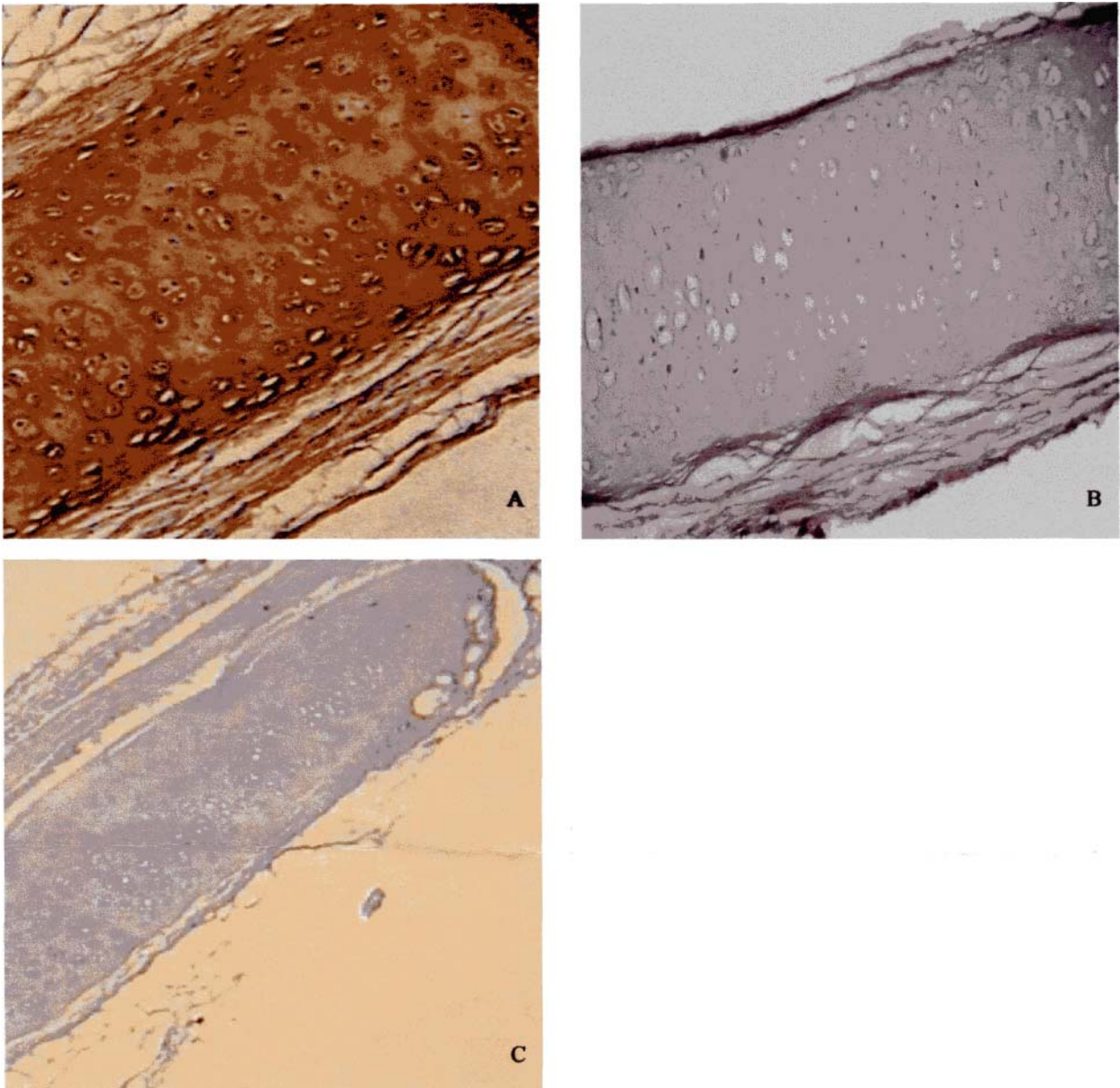


Fig 3. Espressione di antigeni MHC classe II medisu matrice tracheale nativa (400x)(A); dopo 18 cicli di trattamento detergente enzimatico (metodo Meezan) (400X) (B); dopo trattamento fissativo-immunosoppressivo (metodo Jacobs) (IOOx) (C)

Numero dei nuclei	Numero dei nuclei/10 ⁵ um ² ±SD
0	311 ± 32
6	220 ± 27
12	123 ± 42
18	29 ± 7
22	0

Tabella 1. Numero di nuclei osservati nelle matrici tracheali prima e dopo il trattamento detergente enzimatico.

COLTURE IN VITRO DI CONDROCITI O CELLULE EPITELIALI TRACHEALI SU MATRICE TRACHEALE OMOLOGA: ANALISI MEDIANTE MICROSCOPIA ELETTRONICA A SCANSIONE

A 24 h le matrici ottenute con il metodo detergente enzimatico mostravano numerosi condrociti rotondeggianti (Fig. 4A). A 48h, le cellule erano più allungate e per la maggior parte ricoprivano la superficie di supporto (Fig. 4 B). Al contrario, nelle trachee trattate con il metodo fissativo immunoenzimatico solo poche cellule erano visibili dopo 24h dalla semina (Fig. 4C) e dopo altre 24h il loro numero diminuiva ulteriormente (Fig. 4D). Analoghi risultati sono stati ottenuti sui campioni seminati con cellule epiteliali tracheali: si osservavano, infatti, cellule citiate con morfologia tipica e adese alle matrici trattate con il metodo detergente enzimatico (Fig. 5A) mentre solo poche e rotondeggianti cellule si osservavano sulle matrici trattate con il metodo fissativo-immunoenzimatico, con evidenti i segni di apoptosi cellulare (Fig. 5B).

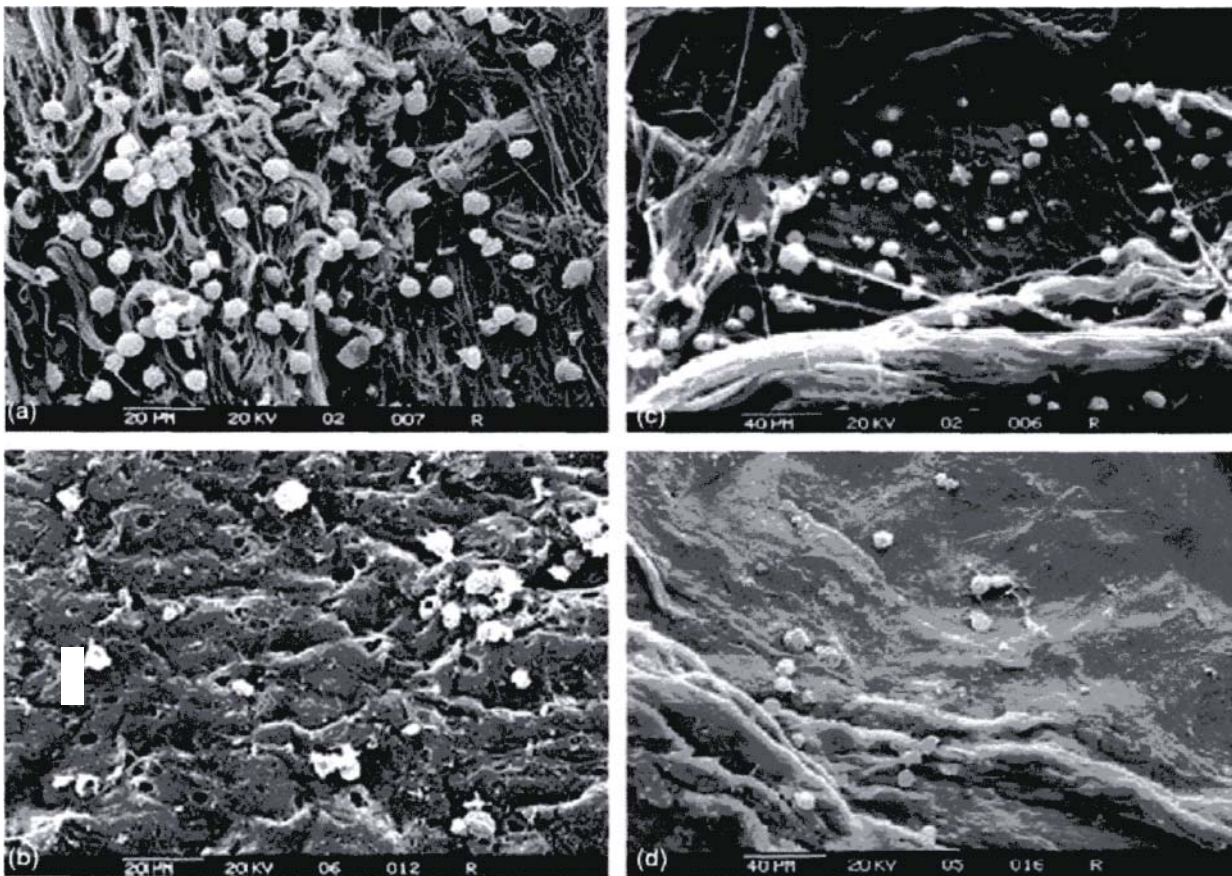
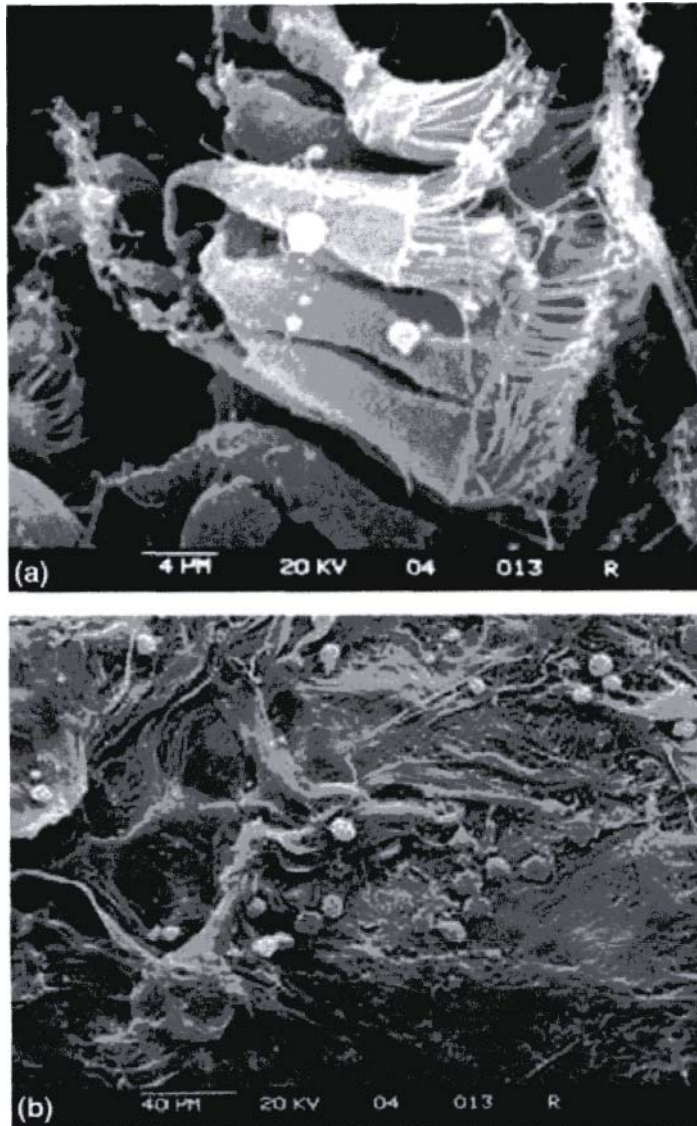


Fig 4: Microscopia elettronica a scansione su matrici tracheali trattate con il metodo detergente enzimatico (a, b); metodo fissativo-immunoenzimatico (c, d) a 24h (a, c) e 48h (b, d) dalla semina cellulare

Fig. 5: Microscopia elettronica a scansione su matrici tracheali trattate con il metodo detergente enzimatico (a); metodo fissativo-immunoenzimatico (b) a 48h dalla semina di cellule epiteliali



SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 132/03

Responsabile Scientifico Castaman Giancarlo – Ente Proponente Azienda ULSS 6 Vicenza

“Sviluppo della diagnostica per l'emofilia e le altre malattie ereditarie della coagulazione del sangue con caratterizzazione clinica e molecolare delle coagulopatie congenite severe in Albania, in collaborazione con il Centro e l'Associazione per l'Emofilia di Tirana”

Gli obiettivi principali della ricerca possono essere così riassunti:

- 1) Identificazione dei coagulopatici nella popolazione albanese: E' stato iniziato un registro computerizzato comprendente i pazienti con emofilia seguiti presso il Centro di Tirana
- 2) Caratterizzazione clinica e di laboratorio del grado di severità della coagulopatia negli emofilici albanesi e dell'eventuale presenza di inibitore. Sono stati testati 57 emofilici (47 emofilia A e 10 emofilia B) e 7 donne possibili portatrici. 35 sono risultati affetti da forma grave, 8 moderata e 14 lieve. Un paziente presenta verosimile inibitore.
- 3) Monitoraggio dei marcatori per infezione HIV, HBV e HCV. Questo obiettivo non è stato implementato.

4) Implementazione della diagnostica di laboratorio per le sindromi emorragiche moderate/lievi. E' stata eseguita una visita di 9 giorni presso il Centro di Tirana nell'aprile 2005. Durante questa visita con un tecnico di laboratorio, è stato implementato presso il Laboratorio di Chimica-Clinica dell'Ospedale Universitario di Tirana la metodologia necessaria allo screening dei difetti coagulativi e dosaggio dei fattori. Le metodiche sono state inserite nell'apparecchio ACL9000 automatizzato e standardizzato. Tutte le successive valutazioni di tipo e severità del difetto sono state eseguite su questo apparecchio, con ottimi risultati. Il personale tecnico e medico del Laboratorio di Tirana è stato istruito sul modo d'uso dell'apparecchio.

5) Caratterizzazione dei difetti molecolari del gene del FVIII o del FIX negli emofilici albanesi. Sinora sono stati identificati i difetti molecolari in 43 pazienti (37 con emofilia A e 6 con emofilia B) ed è stato possibile identificare 3 portatori su 8 donne familiari di pazienti emofilici che hanno richiesto tale indagine. Nel complesso sono state identificate 13 nuove mutazioni da inserire nel database internazionale. I risultati di queste analisi sono state presentate a congressi nazionali ed internazionali (vedi allegati). E' stato inoltre pubblicato sulla rivista internazionale "Haemophilia" lo studio genetico sui pazienti con emofilia A mentre un secondo studio sui pazienti con emofilia B è in corso di pubblicazione (vedi allegati).

6) Caratterizzazione dei difetti rari della coagulazione e depistaggio dei portatori asintomatici. Questo obiettivo non è stato implementato.

7) Creazione di fasce di priorità di intervento dei bisogni sanitari nella popolazione emofilia albanese. Durante lo stage di aprile 2005 sono stati visitati 39 pazienti con emofilia e sono state visionate o eseguite radiografie osteoarticolari nella maggior parte dei pazienti. Sono stati identificati pazienti che per la complessa problematica ortopedica necessitano di interventi con copertura di fattori della coagulazione e condizioni di sicurezza da infezioni virali attualmente non possibili in Albania. Inoltre, durante il 2004 sono stati eseguiti un intervento di allungamento del tendine d'Achille e un intervento di chirurgia generale in due pazienti ospitati presso il Centro di Vicenza. Nel 2006 sono stati sottoposti con successo ad interventi di chirurgia plastica e neurochirurgia due pazienti con gravi fistole arterovenose del capo dovute a pregressi ematomi non trattati adeguatamente. Il progetto inoltre è stato discusso con il Ministro della Sanità Albanese Dott. Leonardo Solis, con particolare riguardo alla possibilità di acquisto di concentrati dal CRCC della Regione Veneto.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 133/03

Responsabile Scientifico Zappin Fabio – Ente Proponente Azienda ULSS 6 Vicenza

“Accompagnamento al cambiamento dei servizi sociali e socio sanitari del distretto di Vicenza dell'Azienda ULSS n. 6 Vicenza”

Il percorso avviato a Vicenza promosso dall'Azienda ULSS n. 6 "Vicenza", in collaborazione con il Comune di Vicenza, l'IPAB Proti Salvi Trento, il Consorzio Prisma ed i principali gestori dei servizi socio-sanitari del territorio e realizzato dall'agenzia formativa emme&erre di Padova, era finalizzato ad sostenere i referenti delle strutture partecipanti nel valutare la propria posizione rispetto ai requisiti richiesti dalla recente normativa regionale in tema di autorizzazione al funzionamento ed accreditamento dei servizi. L'obiettivo da raggiungere consisteva nell'accompagnare le strutture ad identificare i propri ambiti critici e a definire un piano di miglioramento che individuasse le azioni di sviluppo da attivare per poter richiedere l'autorizzazione e l'accreditamento.

Il presente report presenta i risultati relativi alla fase di valutazione dei servizi, ovvero di giudizio sulla distanza tra quanto esistente e quanto richiesto dai requisiti, sia per l'autorizzazione al funzionamento, sia per l'accreditamento.

1. Premessa metodologica

I passi compiuti per accompagnare le strutture ad autovalutarsi sono stati essenzialmente tre:

- o Accompagnamento dei partecipanti a collocare l'unità di offerta all'interno della classificazione regionale ed individuazione dei requisiti di riferimento sia per l'autorizzazione, sia per l'accreditamento
- o Supporto alla raccolta delle informazioni necessarie per valutare il grado di risposta ai requisiti
- o Accompagnamento all'autovalutazione

Ciascuno di questi passaggi è stato effettuato mediante l'utilizzo di strumenti a supporto che potessero aiutare i partecipanti ad individuare la propria unità di offerta, a raccogliere le informazioni necessarie sulla stessa, a valutarne l'adeguatezza. In particolare, per sostenere l'autovalutazione i partecipanti hanno redatto due diversi strumenti:

- strumento di rilevazione: messo a disposizione da emme&erre per raccogliere informazioni analitiche rispetto alla presenza/assenza nel servizio di quanto richiesto negli standard. Tale strumento è stato utilizzato dalle strutture per raccogliere tutti gli elementi che potevano essere utili ai fini del giudizio di autovalutazione sui requisiti da esprimere nella check list;
- check list: strumento messo a disposizione dall'Agenzia Regionale Socio-sanitaria, nel quale ciascuna struttura è chiamata ad esprimere un giudizio sulla propria capacità di risposta ai requisiti di autorizzazione (indicando SI = requisito soddisfatto oppure NO = requisito non soddisfatto) e di accreditamento (indicando 0 = requisito non soddisfatto, 60 = requisito soddisfatto almeno a sufficienza, 100 = requisito soddisfatto pienamente).

L'utilizzo di questi due strumenti ci permette nelle analisi di fare alcuni confronti rispetto ai dati ed ai risultati dell'autovalutazione, paragonando, ad esempio, il giudizio espresso su un requisito con i dati raccolti nello strumento di rilevazione. Vanno tuttavia poste alcune premesse:

- per le analisi sono sempre stati usati come riferimento i dati dell'autovalutazione (check list), al fine di valutare il grado di adeguatezza ai requisiti delle diverse tipologie di servizio, sia per l'autorizzazione, sia per l'accreditamento;
- i dati raccolti mediante lo strumento di rilevazione sono stati utilizzati per produrre indicatori di sintesi in grado di fornire un supporto alla lettura dei dati di autovalutazione, indicando i casi dove potenzialmente le strutture possono essersi valutate in modo eccessivamente positivo o negativo rispetto ad una rilevazione più oggettiva. Tali indicatori possono essere utilizzati soltanto come possibili tracce, in quanto nell'esprimere un giudizio di sintesi devono essere tenuti presenti molti elementi. Vi sono inoltre alcuni elementi che possono aver distorto le elaborazioni, quali:

- la presenza di molti dati mancanti, poiché non tutte le strutture hanno compilato in modo completo tutti gli strumenti
- la difficoltà, espressa da parte di alcuni partecipanti, di raccogliere in modo corretto dati analitici (numero di ore degli operatori, mq dei bagni o delle camere)

Va infine considerato che, pur nella ricerca dell'oggettività, la valutazione comporta sempre l'espressione di un giudizio che può mantenere degli elementi soggettivi (adeguatezza della pulizia, dell'articolazione degli spazi, adeguatezza delle modalità di coordinamento), influenzandone l'esito.

2. I risultati dell'autovalutazione

2.1.L'individuazione delle "unità di offerta"

Il primo passo compiuto verso l'autovalutazione è consistito nell'individuazione delle unità di offerta. Ciascun partecipante al percorso ha individuato un servizio di riferimento, rientrante all'interno della classificazione regionale tra i servizi sociali o socio-sanitari, ed ha individuato quindi l'unità di offerta di appartenenza, in base al target di riferimento (servizi per disabili, anziani, minori in difficoltà, prima infanzia, tossicodipendenti, utenti psichiatrici), alla finalità dell'intervento (riabilitative, educative, assistenziali, a carattere diurno o residenziali) ed alla numerosità degli utenti accolti. Di seguito sono indicate le unità di offerta che sono state valutate:

Tabella 1 - Unità di offerta che sono state valutate:

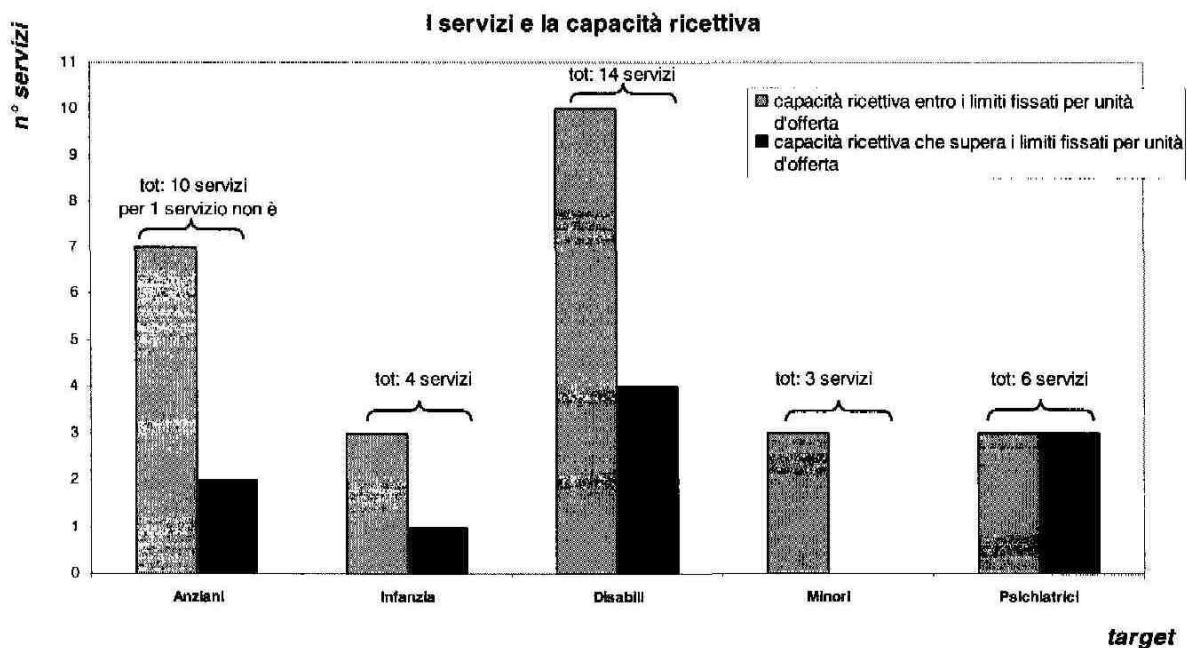
target	unità d'offerta	servizi partecipanti
Anziani	Casa di riposo/rsa	10
Infanzia	Asilo Nido	4
Disabili	Comunità alloggio per persone con disabilità	3
	Comunità residenziale per disabili gravi	3
	RSA per persone con disabilità	1
	Centro diurno per persone con disabilità	7
Minori	Comunità educativa per minori	2
	Comunità educativa per minori con p.a.	1
Psichiatrici	Comunità alloggio per malati psichiatrici	6
Dipendenze	Servizio residenziale di tipo A	1
	Servizio residenziale di tipo B	1

Servizio residenziale di tipo C	1
Servizio ambulatoriale	1
totale	41

Nell'effettuare tale attività, sono state riscontrate alcune criticità:

- un primo problema è stato riscontrato relativamente ai servizi per anziani, prevalentemente case di riposo, che hanno messo in evidenza come, a fronte di una classificazione regionale che prevede una netta distinzione tra nuclei con anziani autosufficienti e nuclei con anziani non autosufficienti, di fatto la situazione delle case di riposo consista nella presenza di numerosi nuclei composti da "casi misti" (ovvero da alcuni anziani autosufficienti ed altri non autosufficienti). Come vedremo nel seguito, ciò ha comportato anche la difficoltà da parte di alcuni nel valutare il proprio livello di adeguatezza rispetto ai requisiti per l'autorizzazione al funzionamento.
- Un secondo livello di difficoltà è legato all'indicazione, per ciascuna unità di offerta, di una capacità ricettiva massima di utenza. Alcune strutture infatti, come si può vedere dal grafico 1, hanno ad oggi un numero di utenti ospitati superiore a quello previsto dalla classificazione delle unità di offerta. Anche questo elemento, come il precedente, comporta notevoli livelli di difficoltà per la valutazione dell'adeguatezza del servizio rispetto ai requisiti (si pensi sia al rispetto dei rapporti personale/utenti, sia al rispetto degli standard legati agli spazi ed in modo particolare alle camere per i servizi residenziali). Come si può notare dal grafico, questo problema è sentito prevalentemente nei servizi per disabili e per gli utenti psichiatrici.

Grafico 1 - i servizi e la capacità ricettiva



2.2. Gli esiti dell'autovalutazione rispetto all'autorizzazione al funzionamento

Ciascuna unità di offerta deve rispondere, per poter essere autorizzata e accreditata, sia ai requisiti trasversali, applicabili a tutte le unità di offerta rientranti nelle categorie C (servizi socio-sanitari) e D (servizi sociali) della classificazione dei servizi, sia ai requisiti specifici per la propria struttura. I requisiti sono sostanziati da standard di riferimento (numerici o linguistici) che specificano gli elementi di adeguatezza per ciascuna unità di offerta.

Il livello di adeguatezza delle strutture rispetto ai requisiti per l'autorizzazione è di seguito presentato cercando di fornire una lettura complessiva, che possa permettere di individuare le aree potenzialmente critiche, sia nel complesso, sia nella specificità delle tipologie di servizio.

I requisiti per l'autorizzazione sono i seguenti :

- **Requisiti trasversali**, applicabili a tutte le unità di offerta rientranti nelle categorie C e D della classificazione:

- i. L'esplicitazione della mission del servizio
- ii. La redazione e diffusione della carta dei servizi

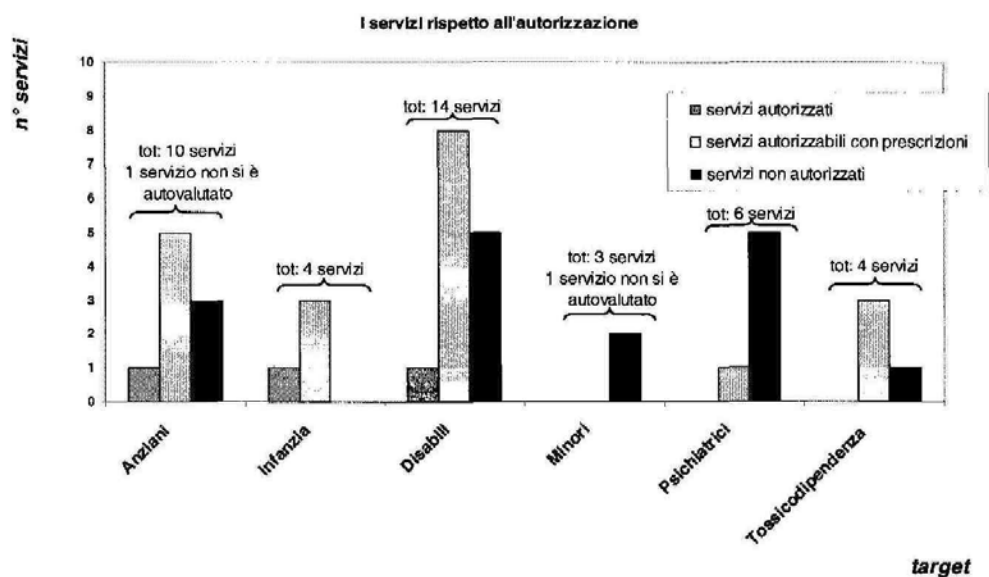
- **Requisiti specifici**, applicabili solo all'unità di offerta di riferimento. Poiché i requisiti specifici possono essere diversi per ciascuna unità di offerta, al fine di dare un'illustrazione complessiva della situazione dei servizi rispetto all'autorizzazione, tali requisiti sono stati raggruppati per appartenenza. Ad esempio, quando si fa riferimento al personale si valuta il livello di adeguatezza delle unità di offerta ai propri requisiti e standard, relativi al rapporto numerico operatori utenti ed alle specifiche qualifiche previste per ciascuna unità di offerta (educatori, ausiliari, addetti all'assistenza, infermieri, ..)

I requisiti specifici per l'autorizzazione sono molti. Al fine di facilitare la lettura e la comparazione dei dati tra le strutture possono essere raggruppati in:

- i. Requisiti funzionali: personale, coordinamento, supervisione
- ii. Requisiti strutturali: barriere architettoniche, localizzazione della struttura, spazi e funzioni, camere, bagni, spazio esterno
- iii. Requisiti tecnologici: ausili e mezzi di trasporto
- iv. Requisiti organizzativi: normative sull'igiene e la sicurezza, trasparenza dei costi, registro presenti, integrazione con la rete del territorio, progettazione educativa.

Ciascuna unità di offerta si è attribuita un giudizio di adeguatezza rispetto ai propri requisiti e standard, indicando sulla check list SI = requisito soddisfatto oppure NO = requisito non soddisfatto. Il grafico di seguito mostra quanti servizi sarebbero ad oggi autorizzabili in base ai giudizi che si sono dati:

Grafico 2 - servizi autorizzabili



Il grafico mostra, per ciascun target:

- i servizi autorizzabili, che sono adeguati a tutti i requisiti richiesti (in verde)
- i servizi autorizzabili con prescrizioni, che sono adeguati ad almeno l'80% dei requisiti richiesti (in giallo)
- i servizi non autorizzabili, che presentano difficoltà su più del 20% dei requisiti.

Tali servizi in genere rispondono a circa il 70% dei requisiti, con punte di inadeguatezza maggiori (attorno al 60%) in alcuni servizi per utenti psichiatrici e per minori (in colore rosso).

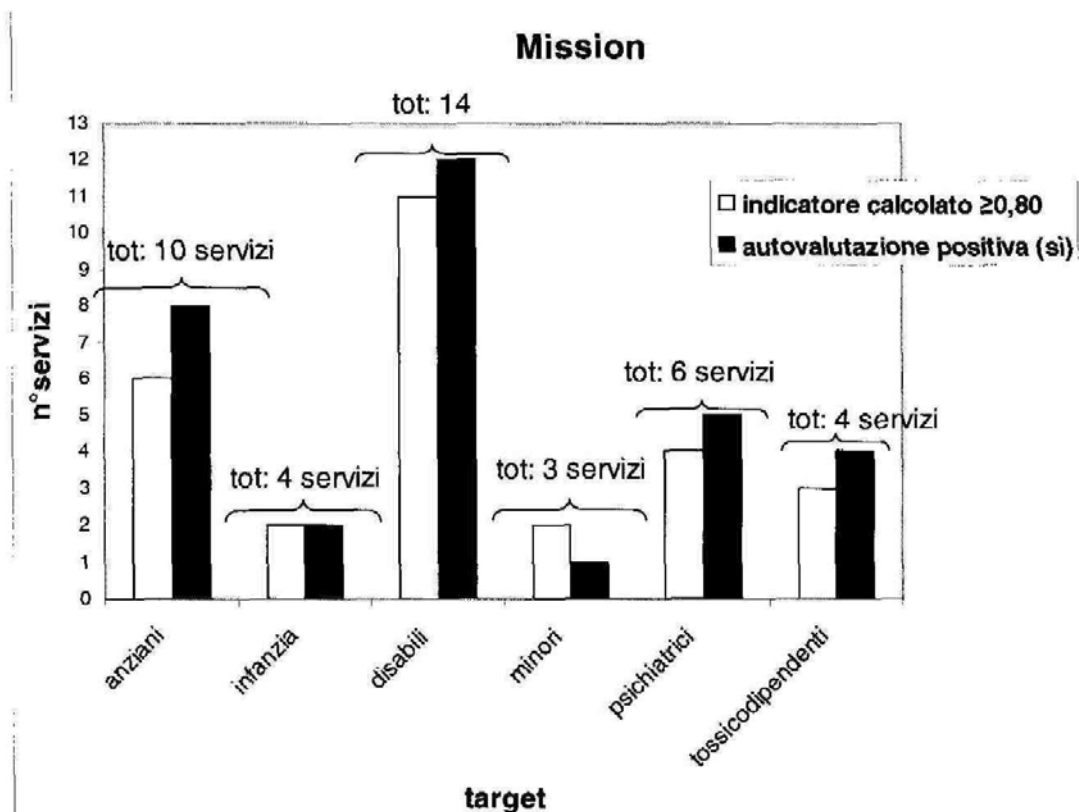
2.2.1.1 requisiti trasversali per l'autorizzazione al funzionamento.

A partire da questo primo dato, si tratta di capire quali sono, trasversalmente, le aree critiche, ovvero quei requisiti che per la maggioranza dei servizi rappresentano uno scoglio verso l'ottenimento dell'autorizzazione al funzionamento.

I grafici che seguono rappresentano la situazione rispetto ai **requisiti trasversali**, indicando, per i servizi relativi a ciascun target, la percentuale di servizi che si dichiara almeno sufficientemente adeguata a

quanto richiesto dal requisito e dai relativi standard, in base a quanto dichiarato con l'autovalutazione. È inoltre indicato il valore dell'indicatore calcolato in base ai dati raccolti con gli strumenti di rilevazione, che indica la percentuale di servizi che possiedono, in base ai dati raccolti, almeno l'80% di quanto richiesto dal requisito e dal relativo standard.

Grafico 3 - percentuale di servizi che rispettano il requisito "definizione della mission"

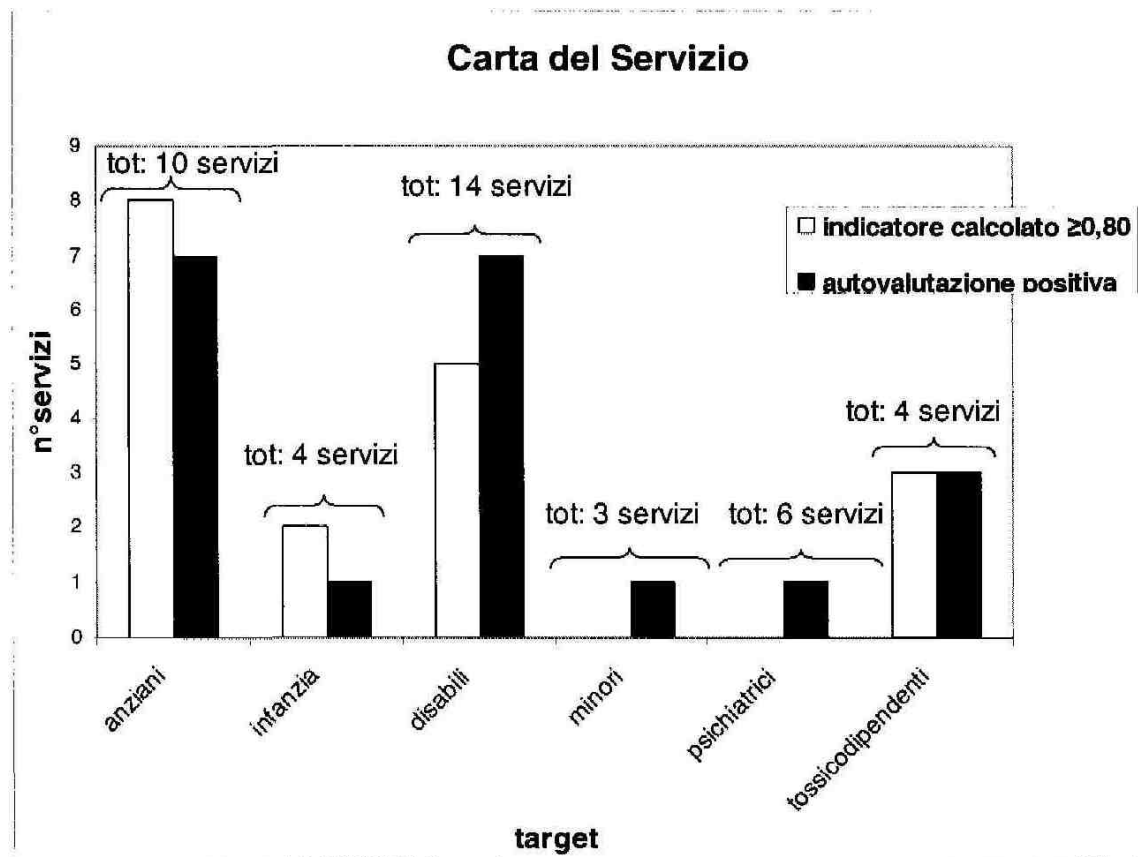


Come si può notare, per quanto riguarda l'esplicitazione della mission del servizio, non vi sono grosse difficoltà da parte dei servizi; quasi tutti i servizi si dichiarano già adeguati a quanto richiesto anche se la valutazione effettuata sulla base dei dati raccolti con gli strumenti di rilevazione (espressa in colore giallo) evidenzia una situazione leggermente più critica rispetto a quanto emerge dall'autovalutazione (colore blu). Per quanto riguarda i servizi per minori va considerato che alcune unità di offerta (due su tre) non hanno compilato completamente gli strumenti e pertanto i risultati riportati sono distorti per effetto dei dati mancanti. Tutte e tre le strutture hanno comunque definito la propria mission, in due casi sarà necessario apportare alla stessa ulteriori specificazioni.

Tutti i servizi hanno quindi definito la propria mission, alcuni non hanno specificato all'interno della stessa alcuni elementi richiesti dallo standard, quali ad esempio l'individuazione delle strategie di sviluppo o dei servizi di riferimento.

Il secondo requisito trasversale per l'autorizzazione al funzionamento riguarda la definizione e diffusione della carta dei servizi. Il grafico 4 presenta gli esiti dell'autovalutazione rispetto a tale requisito.

Grafico 4 - percentuale di servizi che rispettano il requisito "definizione e diffusione della carta dei servizi"



Per quanto riguarda la carta dei servizi la situazione è piuttosto articolata. Solo una struttura (su quattro) per l'infanzia valuta di aver correttamente redatto e diffuso la carta dei servizi e vi sono altre situazioni nelle quali quasi nessun servizio è adeguato (si vedano i dati relativi ai servizi per la psichiatria). Sette case di riposo su 10 si dichiarano adeguato rispetto al requisito, sebbene l'indicatore calcolato in base ai dati raccolti con lo strumento di rilevazione dia un'indicazione ancora maggiore (ben otto) di casi adeguati. Anche nei servizi per disabili soltanto la metà valuta di aver redatto e diffuso la carta dei servizi conformemente a quanto previsto dal requisito, mentre le carte dei servizi redatte dalle tre comunità per minori non contengono tutti gli elementi richiesti dallo standard di riferimento. Le comunità per tossicodipendenti hanno redatto tutte la carta dei servizi e solo alcune di loro dovranno integrare qualche elemento mancante.

Complessivamente, meno del 20% dei servizi ha una carta dei servizi adeguata a quanto richiesto dagli standard e circa il 35% dei servizi non l'ha ancora prodotta.

La tabella sotto riportata illustra, per le carte dei servizi realizzate, la percentuale di rispondenza, nei contenuti, a quanto richiesto:

Tabella 2 - percentuale di carte del servizio prodotte che contengono gli elementi richiesti

Servizi la cui carta definisce ...	%
... i criteri di accesso al servizio	82,6%
...le modalità di funzionamento del servizio	87,0%
... le condizioni per facilitare la valutazione da parte degli utenti	47,8%
... le procedure per assicurare la tutela degli utenti finali	69,6%

Tra le carenze principali per coloro che hanno redatto la carta dei servizi vi sono l'assenza di indicazioni rispetto alle condizioni che possono permettere agli utenti/famigliari di valutare il servizio e l'assenza di procedure per assicurare la loro tutela. Si tratta di elementi importanti, orientati all'utente, che dovrebbero essere recuperati.

2.2.2.1 requisiti specifici per l'autorizzazione al funzionamento

I risultati analitici relativi ai requisiti di autorizzazione sono presentati nell'allegato 1. In questa sede ci si sofferma ad approfondire le cosiddette aree critiche, ovvero le aree per le quali la maggioranza dei servizi non risulta essere adeguata rispetto per l'ottenimento dell'autorizzazione. Nella tabella seguente sono evidenziati, per target, i requisiti che risultano essere critici per almeno il 60% dei servizi. In colore arancione sono indicate le aree critiche, in verde le aree per le quali la maggioranza dei servizi si è valutata abbastanza adeguata ai requisiti. Laddove il requisito non fosse pertinente per la tipologia di servizi ciò è stato segnalato con l'indicazione "n.p." = non pertinente. All'interno delle celle che rappresentano delle criticità (colore arancione) sono state date alcune indicazioni sintetiche sul problema che rappresentano.

Tabella 3 - le aree critiche per l'autorizzazione al funzionamento

Requisiti	Target				
	Anziani (10)	Minori (3)	Infanzia (4)	Disabili (14)	Psichiatrici (6)
Personale	Presenza di nuclei misti	Rapporto educatori/utenti	Qualifica personale ausiliario	Qualifica addetti all'assistenza	Rapporto educatori/utenti e addetti alla assist./utenti
Coordinamento					
Funzione di supervisione	n.p.		n.p.	n.p.	n.p.
Barriere architettoniche					
Localizzazione della struttura		n.p.			
Spazi e funzioni	Rapporti numerici mq/utente			Zona riposo e articolazione spazi interni	
Camere da letto	Dimensione camere		n.p.		Presenza di camere triple
Bagni	Bagni assistiti non complet. adeguati			Numerosità bagni	Numerosità bagni
Spazi esterni		n.p.			n.p.
Ausili e dotazioni strumentali		n.p.			
Mezzi di trasporto	n.p.	n.p.	n.p.	Disponibilità e gestione mezzi	n.p.
Normative (sicurezza e HACCP)					
Trasparenza dei costi a carico	Carenza di comunicazione sulle rette	n.p.	n.p.	n.p.	Carenza di comunicazione sui costi
Registro presenti					Non Presente o non adeguato

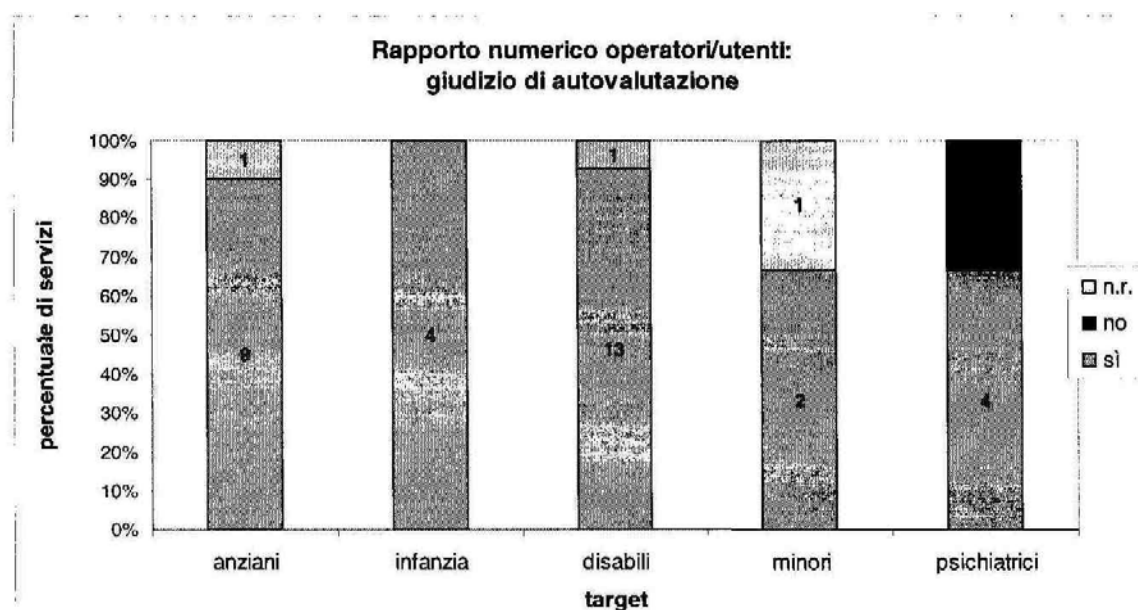
Adempimento obblighi Giudiziari	n.p.		n.p.	n.p.	n.p.
Progettazione Educativa	n.p.			n.p.	n.p.

Come si può notare, vi sono delle aree che sono critiche quasi per tutte le tipologie di servizio, altre invece che rappresentano un problema per alcuni servizi e non per altri. Di seguito sono specificati i contenuti delle aree critiche, ovvero "cosa non è adeguato rispetto ai requisiti ed agli standard di riferimento". Per avere un maggiore dettaglio è possibile vedere l'allegato 1, che mostra in modo analitico la situazione di ciascun target rispetto ai requisiti di autorizzazione e accreditamento.

Personale: i requisiti relativi al personale fanno riferimento sia agli standard numerici (rapporto operatori/utenti in base alle qualifiche), sia alle qualifiche che devono essere possedute dalle persone che svolgono le attività educative, assistenziali, ausiliarie o specialistiche all'interno dei servizi. Si può indicare come primo elemento trasversale il fatto che l'autovalutazione compiuta dai servizi tende ad essere migliore rispetto alla valutazione compiuta in base ai dati raccolti con gli strumenti di rilevazione. Va sottolineata, a tale proposito, la difficoltà di alcuni servizi ad identificare in modo chiaro le ore lavorate per ciascuna tipologia di utenza e, oltre a ciò, la difficoltà a valutare i rapporti numerici in tutti i casi in cui essi siano ancorati al livello di "gravità" dell'utente, per l'assenza di una modalità di valutazione dell'utente condivisa e strutturata. Tali problematiche hanno influenzato la qualità del dato raccolto e pertanto gli indicatori costruiti sulla base degli strumenti di rilevazione sono da considerarsi, soprattutto per questo requisito, puramente indicativi.

Il grafico numero 5 presenta il giudizio di autovalutazione rispetto al rapporto numerico operatori/utenti.

Grafico 5 - giudizio di valutazione rispetto al rapporto numerico operatori utenti



Nel grafico sono evidenziati, per ciascun target, in verde la percentuale (ed il numero) di servizi che si è valutato adeguato rispetto al requisito, in rosso i servizi non adeguati ed in grigio i servizi che non si sono autovalutati.

Entrando nel merito della situazione, si può dire che nei servizi per anziani la situazione sembra essere abbastanza positiva, a parte la difficoltà di alcuni servizi (emersa con l'analisi dei dati raccolti) a valutare correttamente ed a rispettare i rapporti numerici, soprattutto nei casi in cui siano presenti in struttura nuclei misti di utenti "auto" e "non autosufficienti". Qualche servizio inoltre fatica a rispettare gli standard previsti per le figure specialistiche (psicologo, fisioterapista, logopedista,..) - Nelle autovalutazioni delle comunità per minori vi sono molti dati mancanti che compromettono la possibilità di dare una valutazione certa del servizio. Nei servizi per l'infanzia l'unico problema rilevante è legato al personale ausiliario che, in tre servizi su quattro, non possiede la qualifica prevista dal requisito.

Maggiormente critica è invece la situazione per quanto riguarda i servizi per i disabili e gli utenti psichiatrici. Nei servizi per disabili, a fronte di un'autovalutazione piuttosto positiva da parte della maggioranza dei servizi/ l'analisi fa emergere alcune carenze che riguardano prevalentemente la qualifica degli operatori, in particolare degli addetti all'assistenza e, soprattutto per i centri diurni, anche degli educatori. Nei servizi per pazienti psichiatrici sono almeno due i casi che, ad oggi, non sono adeguati ai rapporti numerici previsti, sia per la presenza degli addetti all'assistenza, sia per la presenza degli educatori; gli operatori presenti hanno invece qualifiche rispondenti agli standard in quasi tutti i servizi.

Spazi interni e funzionalità: l'articolazione degli spazi presenta numerose specificità legate alle diverse tipologie di unità di offerta (si pensi solo alla differenza tra un diurno ed un residenziale, ad un servizio per bambini e per adulti). I servizi che riscontrano maggiori difficoltà a rispondere adeguatamente agli standard di riferimento per gli spazi interni sono quelli per anziani e per disabili. I primi hanno in molti casi rapporti numerici mq/utenti inferiori a quelli previsti dagli standard, sia per quanto attiene alle aree collettive, sia per quanto riguarda gli spazi personali (camere). Nei servizi per disabili, invece, a rappresentare una difficoltà sono soprattutto la zona riposo nei centri diurni, che in alcuni servizi non risulta essere sufficientemente adeguata, ed il giudizio espresso sull'articolazione complessiva degli spazi interni, che non sempre è valutata completamente adeguata agli standard.

Camere: nelle comunità alloggio per pazienti psichiatrici alcuni servizi hanno camere triple, che invece non sono contemplate nello standard (prevede camere singole o doppie); le camere, inoltre, hanno una superficie utile inferiore a quella prevista in almeno tre casi. In qualche caso, anche nelle comunità per disabili la dimensione delle stanze da letto non è adeguata. Nei servizi per anziani gli standard dimensionali per camere singole, doppie e triple sono in molti casi minori a quelli minimi previsti negli standard.

Bagni: sebbene la maggioranza delle case di riposo per anziani si valuti abbastanza adeguata agli standard, i dati raccolti mettono in luce che molti servizi non giudicano completamente adeguati i bagni assistiti di nucleo, né i servizi a supporto delle camere da letto. In alcuni servizi per disabili i bagni sono presenti in numero minore rispetto a quanto previsto nello standard e sono valutati non completamente adeguati. Anche nei servizi per la psichiatria gli standard legati ai bagni rappresentano un problema per buona parte delle strutture, mentre nei servizi per minori, soltanto un servizio sembra non essere adeguato ai rapporti numerici n° bagni/utenti previsti negli standard. La situazione è comunque molto diversificata tra le strutture, ognuna delle quali ha caratteristiche di "inadeguatezza" differenti: numero di bagni non adeguato, assenza del bagno assistito, posizione dei bagni non adiacente o prossima alle camere da letto, eccetera.

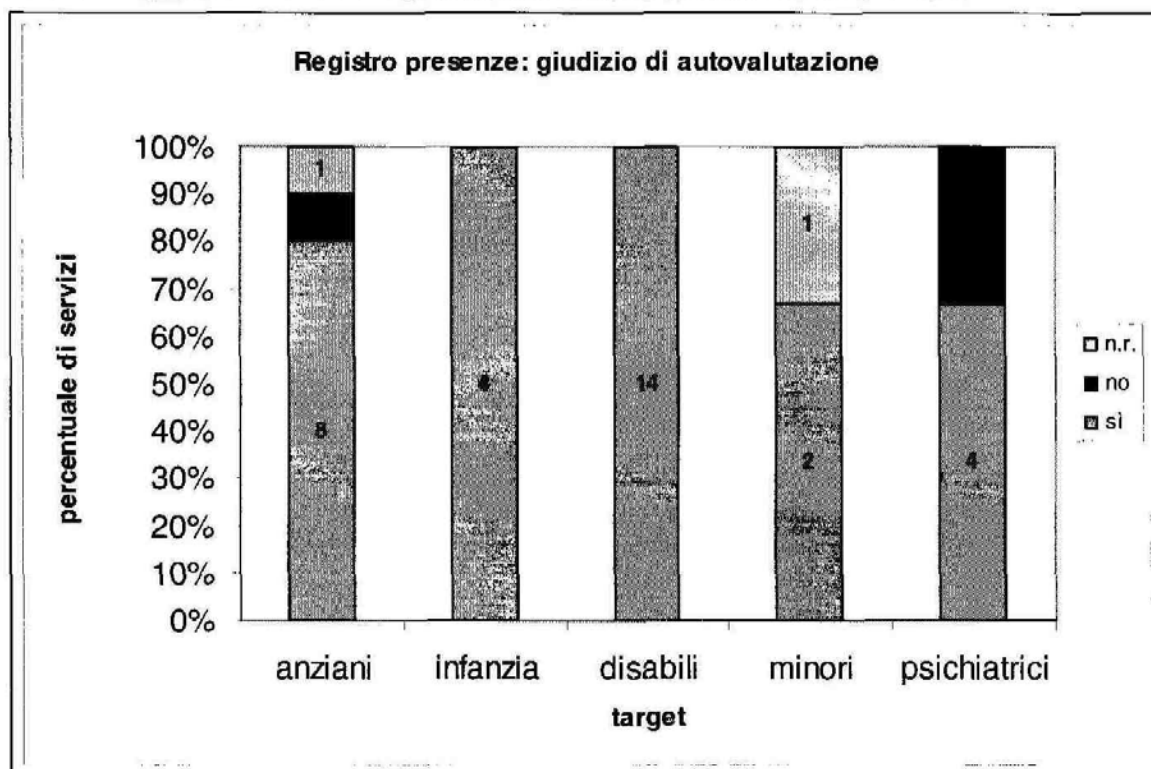
Mezzi di trasporto: nei servizi per disabili gli standard prevedono la presenza o la disponibilità di accesso a mezzi di trasporto attrezzati per la disabilità. Tale requisito è assolto da quasi tutti i servizi sebbene in alcuni casi i mezzi di trasporto non siano messi a disposizione da parte del gestore del servizio. Risulta invece poco strutturata l'attività di manutenzione dei mezzi. Vi sono alcune potenziali criticità legate alla figura dell'accompagnatore durante il trasporto che, dovendo essere garantita in funzione della gravità dell'utenza, non è facile da valutare e per una migliore comprensione dovrebbe essere ulteriormente approfondita.

Trasparenza dei costi a carico degli utenti: nei servizi per gli anziani e per gli utenti psichiatrici i requisiti per l'autorizzazione richiedono che vi siano modalità trasparenti di comunicazione dei costi e delle rette a carico degli utenti. Sebbene quasi tutti i servizi per anziani si valutino positivamente in tal senso, in due casi non vi è nessuna documentazione in merito ed in altri 4 casi non sono definite modalità precise di comunicazione delle rette agli utenti/famigliari. Quasi tutti i servizi per psichiatrici inoltre non hanno predisposto alcuna documentazione per informare l'utenza sulle rette e su eventuali costi accessori a loro carico.

Registro presenti: il registro presenze è predisposto da quasi tutti i servizi. Soltanto nei servizi residenziali per pazienti psichiatrici tale registro non è predisposto (in 2 casi su 6), oppure non contiene tutte le informazioni previste dal relativo standard (in 3 casi su 6) quali ad esempio il nominativo ed i recapiti degli ospiti.

Il grafico numero 6 presenta il giudizio di adeguatezza espresso nell'autovalutazione, indicando in verde i servizi che si dichiarano adeguati, in rosso coloro che non si dichiarano adeguati ed in grigio le risposte mancanti.

Grafico 6 – giudizio di autovalutazione rispetto alla presenza del registro presenze



2.2.3. Conclusioni sull'autorizzazione al funzionamento

A parte le specificità di ciascun servizio e di ciascun target, si può rilevare come le criticità maggiori per l'ottenimento dell'autorizzazione, in termini di sforzo per l'adeguamento, siano riferibili in parte al personale, in parte agli adeguamenti strutturali. Per il primo si tratta di verificare l'adeguatezza dei rapporti numerici (soprattutto per i servizi per minori e per pazienti psichiatrici) e delle qualifiche professionali (in particolare per i servizi per disabili); per gli adeguamenti strutturali vanno invece considerati con attenzione soprattutto i servizi residenziali che hanno precisi standard di riferimento rispetto alla tipologia ed alle dimensioni di camere (singole, doppie, triple,..) e bagni (assistiti, attrezzati, ...). Un altro elemento critico è rappresentato dalla definizione e dalla diffusione della carta dei servizi che, come si è visto, in molti casi non è stata prodotta o non è completamente adeguata. Non presentano invece problemi il rispetto delle normative relative alla sicurezza, all'igiene ed alle barriere architettoniche, almeno per quanto riguarda l'autovalutazione compiuta dai servizi.

2.3. Gli esiti dell'autovalutazione rispetto all'accreditamento.

Anche per l'accreditamento sono previsti requisiti trasversali, validi per tutte le unità di offerta sociali e socio-sanitarie, e requisiti specifici, relativi a ciascuna unità di offerta.

I requisiti trasversali sono:

- Formazione del personale
- Pulizia degli ambienti
- Rilevazione della soddisfazione di utenti/committenti/famiglie

Per i requisiti specifici invece, tutti organizzativi, per poter confrontare i dati sono state individuate delle aree trasversali riportate nella tabella 4 nelle pagine seguenti. I dati specifici relativi al livello di adeguatezza di ciascuna tipologia di servizio sono presentati nell'allegato 1. Per l'accreditamento ciascuna unità di offerta si è attribuita nelle check list un punteggio, compreso tra 0 e 100, che prevede tre soglie:

- 0 = requisito non soddisfatto
- 60 = requisito soddisfatto almeno sufficientemente
- 100 = requisito pienamente soddisfatto

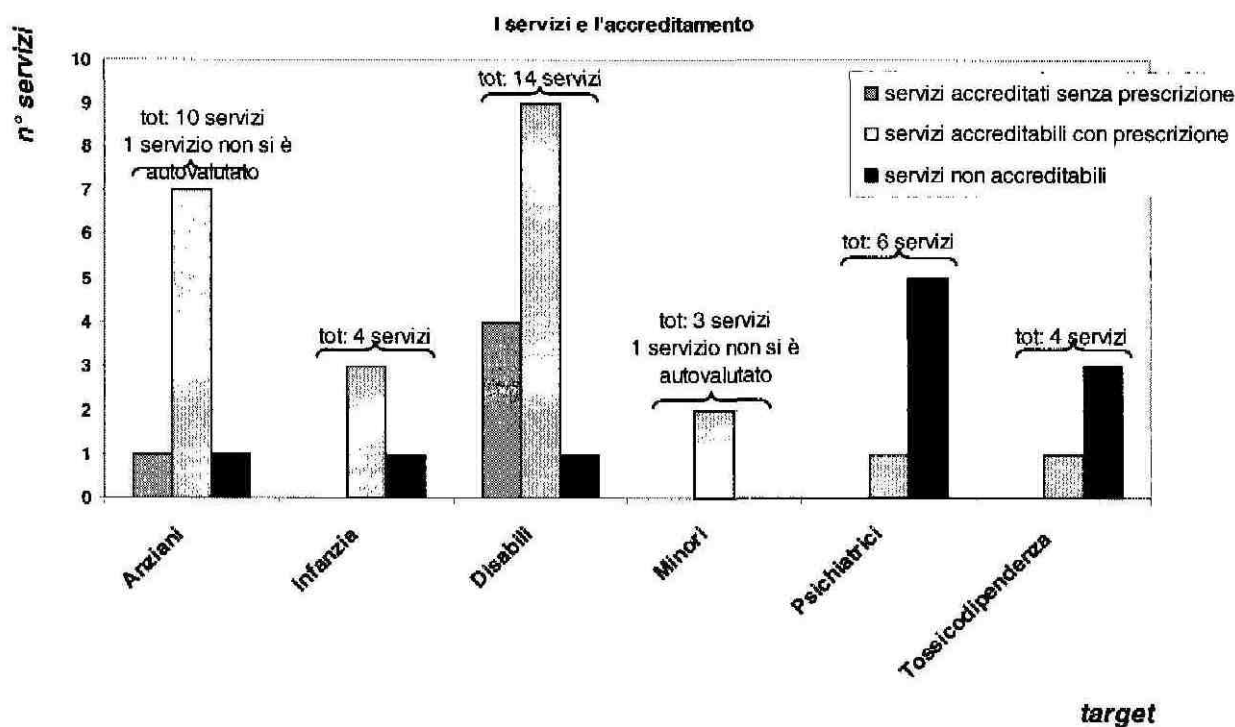
Gli strumenti di rilevazione hanno supportato la raccolta delle informazioni necessarie per potersi attribuire un punteggio a soglia su ciascun requisito.

Il grafico seguente mostra i servizi accreditabili, in base ai giudizi che gli stessi si sono attribuiti nell'autovalutazione. Per ciascun target:

- in verde sono indicati i servizi che non hanno nessun requisito con punteggio inferiore a 60 (accreditabili)
- in giallo i servizi che hanno una media del punteggio dei requisiti superiore a 60 (quindi rispettano almeno il 60% di quanto richiesto complessivamente) ma non sono adeguati su qualche requisito (hanno qualche requisito con punteggio pari a zero) - accreditabili con prescrizioni
- in rosso sono indicati i servizi con media complessiva di punteggio inferiore a 60 - non accreditabili

Come si può notare dal grafico, vi sono alcuni servizi (in particolare per i disabili) che, in base alla propria autovalutazione, potrebbero già richiedere l'accreditamento poiché rispettano già tutti i requisiti previsti. La maggioranza dei servizi invece si trova in una posizione intermedia: pur avendo un punteggio medio sufficiente presenta dei requisiti non adeguati e deve quindi attivare delle azioni di miglioramento. Infine, vi sono alcuni servizi per i quali le aree critiche sono molteplici, in particolare, come si nota dal grafico, nei servizi per utenti psichiatrici.

Grafico 7 – servizi accreditabili in base ai giudizi di autovalutazione



Come per l'autorizzazione, pochi servizi (solo 5) sono completamente rispondenti ai requisiti e molti invece si trovano in una posizione intermedia (accreditabili con prescrizioni).

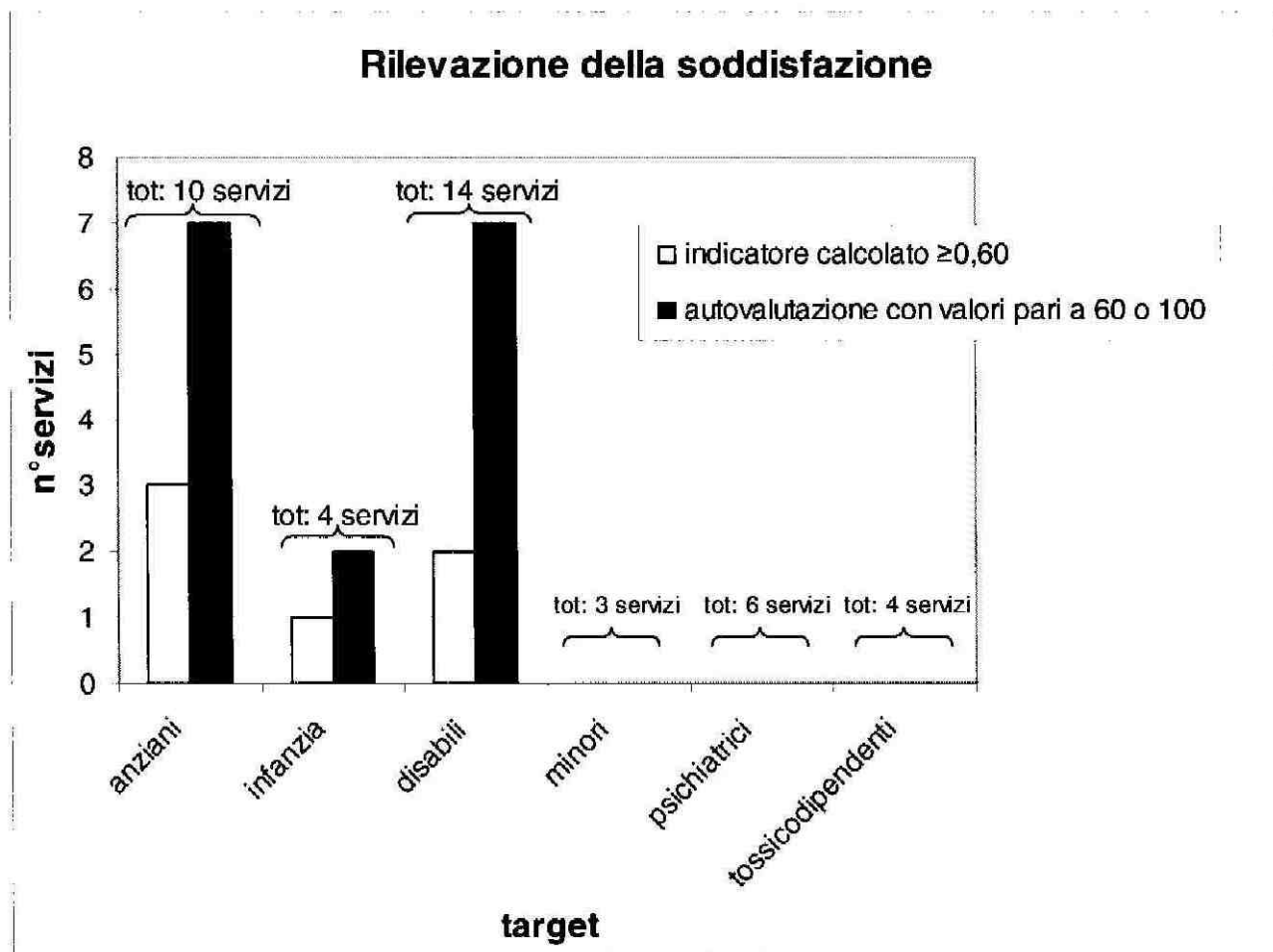
Anche in questo caso, come fatto per l'autorizzazione, è utile cercare di individuare le aree che presentano le principali difficoltà, analizzando prima i requisiti trasversali e successivamente quelli specifici.

2.3.1. I requisiti trasversali per l'accreditamento.

I grafici di seguito presentati mostrano la situazione dei servizi, complessiva e distinta per target, rispetto ai tre requisiti trasversali di accreditamento, ovvero:

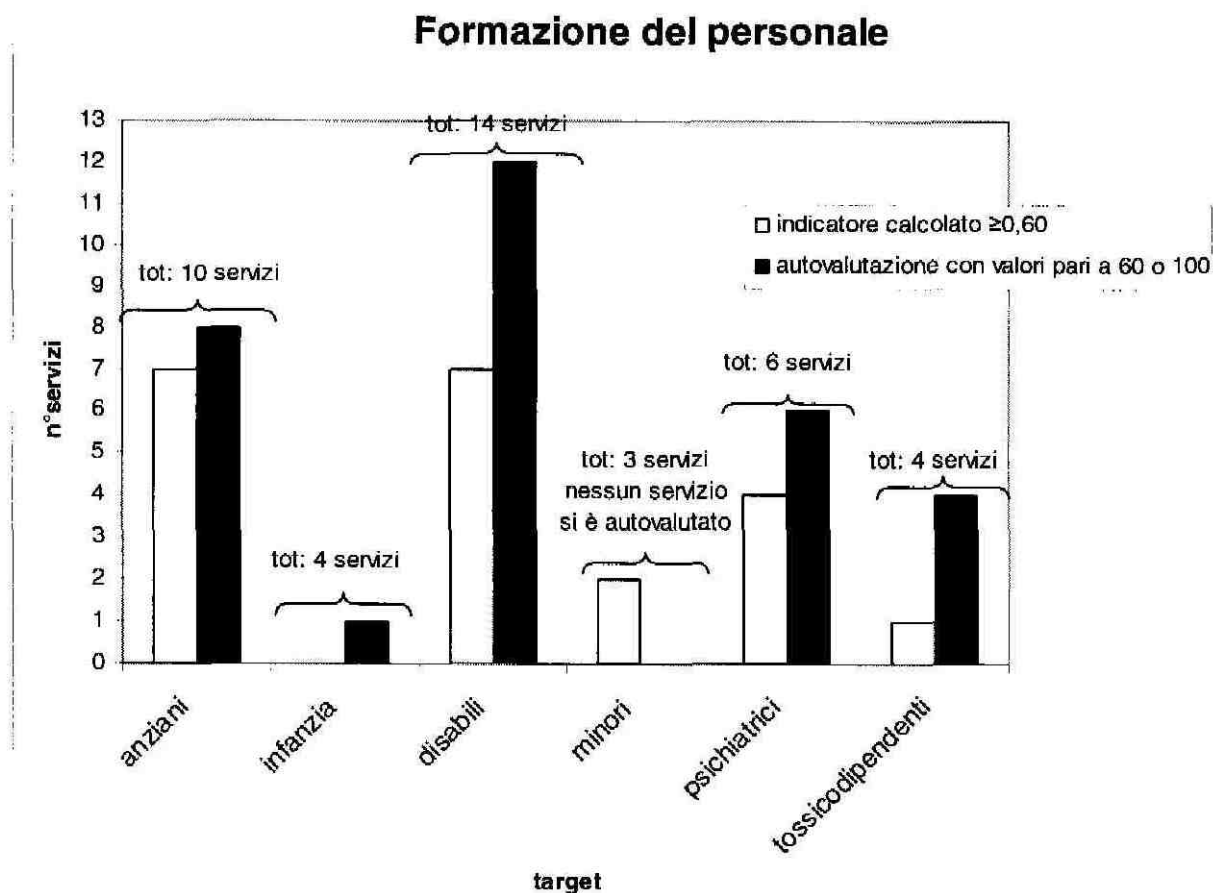
- la formazione del personale,
- la pulizia degli ambienti
- la valutazione della soddisfazione dei committenti, degli utenti e delle famiglie

Grafico 8 – numero di servizi che si valutano adeguati rispetto al requisito "valutazione della soddisfazione"



Rispetto ai requisiti trasversali, il problema più consistente è relativo alla valutazione della soddisfazione dei committenti, degli utenti e delle famiglie. Nessuno dei servizi per i minori, per la psichiatria e per i tossicodipendenti ha adottato modalità sistematiche di rilevazione della soddisfazione, mentre i servizi per gli anziani ed i disabili, ed in parte quelli per l'infanzia, sembrano aver strutturato modalità per la valutazione della customer satisfaction. Va sottolineato come le rilevazioni analitiche compiute con lo strumento di rilevazione mettano in evidenza criticità maggiori rispetto a quelle espresse con l'autovalutazione, evidenziando la carenza di strumenti strutturati per rilevare ed analizzare periodicamente la soddisfazione dei diversi stakeholders dei servizi, che spesso viene raccolta in modo informale e non documentato.

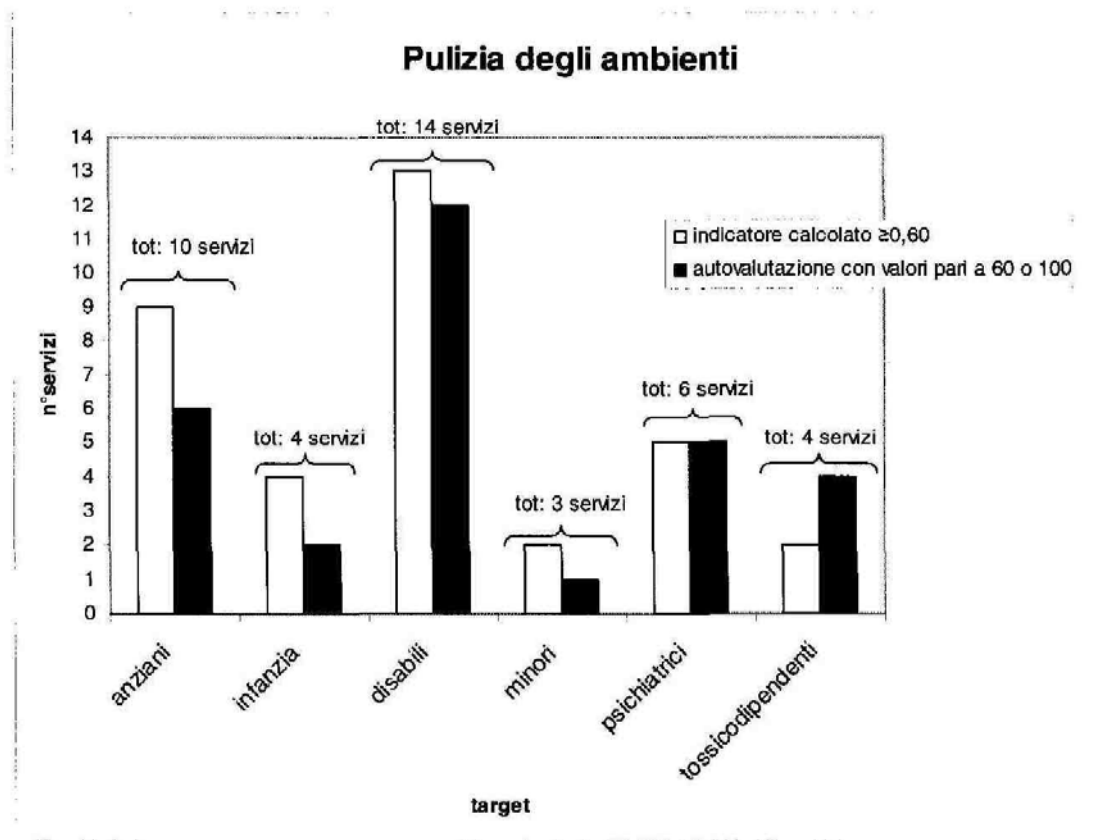
Grafico 9 – numero dei servizi che si dichiarano adeguati rispetto al requisito "formazione del personale"



Meno problematica risulta essere la situazione rispetto alla formazione del personale, per la quale la maggioranza dei servizi per anziani, disabili, tossicodipendenti e psichiatrici dichiara di rispondere agli standard, raggiungendo almeno la sufficienza. Nei servizi per minori e per l'infanzia vi sono troppi dati mancanti nell'autovalutazione per poter esprimere dei giudizi di sintesi, anche se i dati raccolti con lo strumento di rilevazione indicano un livello di adeguatezza almeno per due comunità per minori. Gli elementi che trasversalmente risultano essere poco presidiati sono relativi all'analisi dei fabbisogni formativi del personale, che spesso non è condotta o è effettuata in modo poco strutturato, e la vantazione dell'efficacia della formazione, ovvero la verifica che i corsi di formazione attuati abbiano effettivamente prodotto un aumento delle competenze e delle conoscenze degli operatori. Un elemento poco presidiato riguarda inoltre la documentazione di quanto fatto, sia per quanto attiene al piano di formazione, sia per quanto attiene alla registrazione degli interventi formativi ed alla valutazione della loro efficacia.

Il grafico 10 infine presenta la situazione rispetto alla gestione della "pulizia degli ambienti", che non sembra essere un problema molto diffuso per le strutture, molte delle quali si dichiarano (almeno sufficientemente) adeguate. Fanno eccezione i servizi per anziani, nei quali 4 strutture si dichiarano non adeguate.

Grafico 10 – servizi che si valutano adeguati rispetto al requisito "pulizia degli ambienti"



2.3.2. I requisiti specifici per l'accreditamento

Poiché ciascuna unità di offerta ha dei requisiti specifici per l'accreditamento, sono state individuate delle aree trasversali, rispetto alle quali si è valutato il livello di adeguatezza dei servizi. Ad esempio, quando si fa riferimento alla "personalizzazione" degli interventi si valuta il livello di adeguatezza delle unità di offerta ai propri requisiti e standard: relativi al progetto assistenziale individualizzato per gli anziani, alla progettazione educativa per i minori, al progetto personalizzato per i disabili e così via. Vi sono inoltre dei requisiti che sono applicabili solo ad alcuni target, quali, ad esempio, la "gestione delle emergenze" che fa riferimento soltanto ai servizi per minori in difficoltà.

I risultati analitici relativi ai requisiti di accreditamento sono presentati nell'allegato 1. In questa sede ci si sofferma ad approfondire le cosiddette aree critiche. Nella tabella seguente sono evidenziati, per target, i requisiti che risultano essere critici per almeno il 60% dei servizi. In colore arancione sono indicate le aree critiche, in verde le aree per le quali la maggioranza dei servizi si è valutata abbastanza adeguata ai requisiti. Laddove il requisito non fosse pertinente per la tipologia di servizi ciò è stato segnalato con l'indicazione "n.p." = non pertinente. All'interno delle celle che rappresentano delle criticità (colore arancione) sono state date alcune indicazioni sintetiche sul problema che rappresentano.

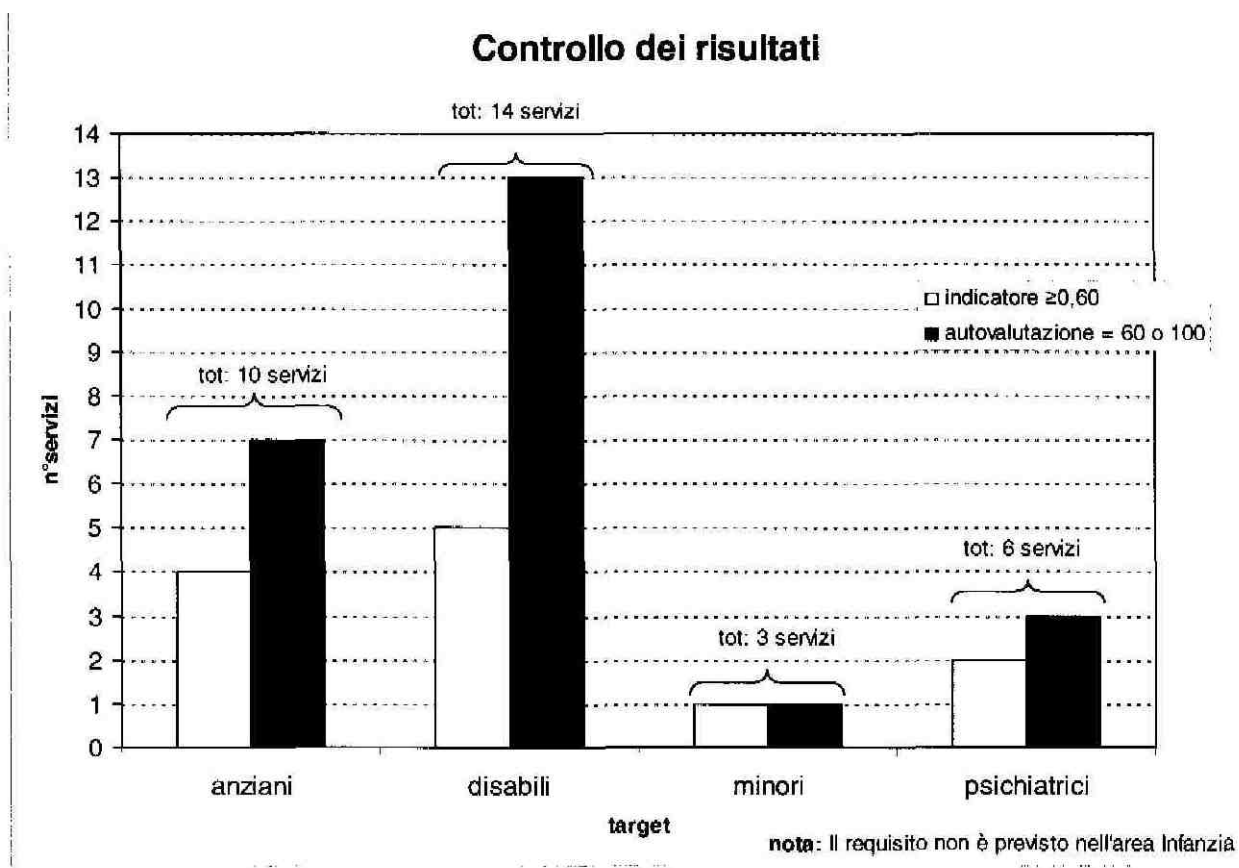
Tabella 4 – le aree critiche per l'accreditamento

Requisiti	Target				
	Anziani (10)	Minori (3)	Infanzia (4)	Disabili (14)	Psichiatrici (6)
Obiettivi del servizio	n.p.		n.p.	n.p.	n.p.
Programmazione					Difficoltà a redigere documento di programmaz.
Gestione delle emergenze	n.p.		n.p.	n.p.	n.p.
Controllo di gestione e dei risultati	Difficoltà nel controllo dei risultati	Difficoltà nel monitoraggio e nel controllo dei risultati	n.p.	Difficoltà nel monitoraggio e nel controllo dei risultati	Difficoltà nel monitoraggio e nel controllo dei risultati
Condivisione interna	n.p.	n.p.			
Unità operative interne al servizio (UOI)		n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Definizione ruoli interni		n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Integrazione con la rete					Scarso accesso ai servizi del territorio
Volontariato	Integrazione volontari poco strutturata		n.p.	n.p.	n.p.
Personalizzazioni e degli interventi	Difficoltà di documentazione	Difficoltà a definire con i servizi sociali il prog. quadro			Progetti personalizzati inadeguati
Cartella personale	n.p.		n.p.	Cartella non aggiornata	n.p.
Coinvolgimento famiglia	Poca evidenza			Scarso strutturazione del coinvolgimento delle famiglie	Scarso strutturazione del coinvolgimento delle famiglie
Clima e spazi interni famigliari			n.p.		
Sanificazione ambienti	n.p.	n.p.		n.p.	n.p.

Come si può notare, vi sono delle aree che sono critiche quasi per tutte le tipologie di servizio, altre invece che rappresentano un problema per alcuni servizi e non per altri. Di seguito sono specificati i contenuti delle aree critiche, ovvero "cosa non è adeguato rispetto ai requisiti ed agli Standard di riferimento".

Controllo di gestione e dei risultati: la maggior parte dei servizi per anziani e disabili, nell'effettuare l'autovalutazione, dichiara di possedere strumenti sufficienti per il controllo di gestione e per la valutazione dei risultati raggiunti. Buona parte dei servizi tuttavia non possiede strumenti a supporto; i dati analitici raccolti fanno emergere un quadro d'insieme potenzialmente critico su tali elementi. Nei servizi per i minori, due servizi su tre non hanno strumenti per valutare i risultati raggiunti sull'utenza, mentre metà dei servizi per psichiatrici si giudica non adeguato sia per quanto attiene al controllo di gestione, sia per quanto attiene alla valutazione dei risultati raggiunti.

Grafico 11 - servizi che si valutano adeguati rispetto al controllo dei risultati



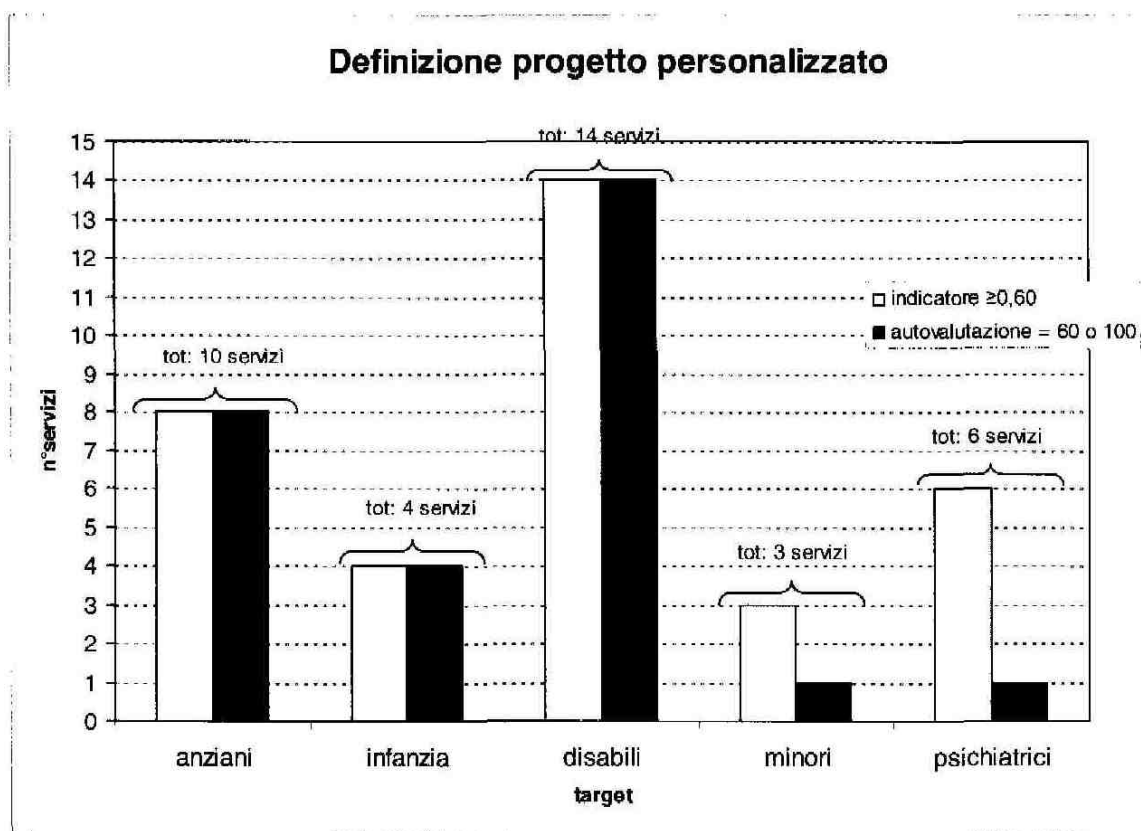
Integrazione con il territorio: nell'autovalutazione la maggior parte dei servizi si reputa adeguata rispetto a quanto richiesto dagli standard, che prevedono l'integrazione della struttura con i servizi socio-sanitari del territorio, l'accesso da parte degli utenti delle risorse territoriali e/o lo svolgimento di attività in rete con altri servizi. La rilevazione analitica dei dati mostra tuttavia una potenziale criticità nei servizi per la psichiatria, in quanto circa metà dei servizi non hanno nessuna evidenza dell'uso da parte degli utenti dei servizi del territorio.

In misura minore, tale potenziale criticità è presente anche nei servizi per i disabili e per gli anziani.

Volontariato: nei servizi per minori e per anziani i requisiti per l'accreditamento prevedono di possedere modalità di integrazione dei volontari nella struttura qualora l'ente gestore si avvalga della loro presenza. Solo il 30% dei servizi per anziani si valuta "non adeguato" rispetto alle richieste dello standard, tuttavia la rilevazione analitica dei dati fa emergere una difficoltà dei servizi nel rispondere adeguatamente, non avendo modalità definite di integrazione dei volontari nei processi di gestione del servizio.

Il grafico seguente presenta la situazione dei servizi rispetto alla definizione del progetto personalizzato.

Grafico 12 - servizi che si dichiarano adeguati nella definizione dei progetti personalizzati

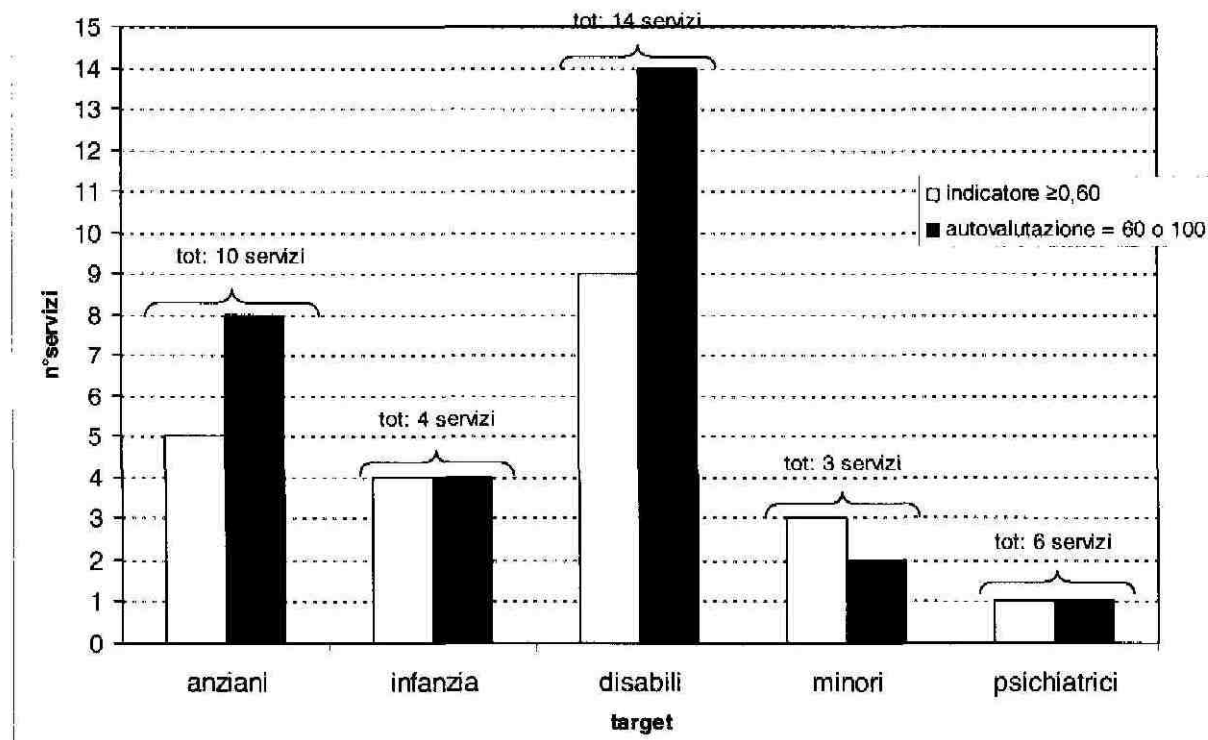


Personalizzazione interventi: il tema della personalizzazione degli interventi è molto articolato, in quanto per ciascuna tipologia di servizio vi sono standard di riferimento specifici sia per quanto attiene alle caratteristiche dei progetti (individualizzati, di sezione, progetto quadro) sia per quanto attiene alle esigenze di condivisione dei progetti verso l'esterno (servizi inviati).

Complessivamente la maggior parte dei servizi per l'infanzia si valuta adeguato nella strutturazione del progetto e nella sua documentazione; anche i servizi per disabili si valutano adeguatamente, sebbene con notevoli margini di miglioramento rispetto alla documentazione dei progetti (la metà dei servizi non documenta adeguatamente i progetti degli utenti).

Grafico 13 - servizi che si dichiarano adeguati nella documentazione personalizzati dei progetti

Documentazione progetto personalizzato



Un po' più critica è la situazione per quanto riguarda i servizi per gli anziani, nei quali il 40% dei servizi dichiara di strutturare progetti non completamente adeguati (attribuendosi punteggio pari a 60); le valutazioni compiute sulla base dei dati raccolti evidenziano una difficoltà ancora maggiore nella documentazione dei progetti, che giunge a riguardare circa la metà dei servizi per anziani.

Soltanto un servizio per psichiatrici invece si valuta positivamente (punteggio 100) sulla personalizzazione degli interventi, mentre tutti gli altri non definiscono progetti personalizzati adeguati e documentati.

Infine, una caratteristica particolare è legata alla personalizzazione degli interventi nei servizi per minori, per i quali la difficoltà maggiore sembra essere legata alla possibilità di definire un progetto quadro del minore assieme ai servizi sociali.

Cartella utente: tutti i servizi per minori e disabili possiedono una cartella utente. In circa la metà dei servizi per disabili i dati rilevati indicano che la cartella utente non contiene tutte le informazioni previste dal relativo standard che spesso sono disponibili in struttura all'interno di altri documenti.

Coinvolgimento della famiglia: in tutti i servizi per l'infanzia le famiglie sono adeguatamente coinvolte ed anche i servizi per minori hanno definito le modalità di coinvolgimento dei famigliari (o dei tutori) dei minori accolti in comunità. Nei servizi per anziani, a fronte di un'autovalutazione positiva da parte di tutti i servizi (quasi tutti si sono posizionati su punteggio 60), i dati raccolti indicano che solo metà dei servizi hanno definito e documentato le modalità di coinvolgimento dei famigliari. Nei servizi per disabili la maggioranza dei servizi si dichiara abbastanza adeguato nel coinvolgimento dei famigliari sebbene solo due servizi abbiano definito e formalizzato modalità di programmazione congiunta. Infine, nei servizi per psichiatrici nessun servizio ha definito e formalizzato le modalità di rapporto con i famigliari degli utenti, il cui coinvolgimento sembra essere nel complesso poco strutturato.

2.3.3. Conclusioni sull'accreditamento

La situazione complessiva dei servizi rispetto all'accreditamento mostra come vi siano delle aree critiche trasversali tra le diverse tipologie di servizi. Esse riguardano in particolare la valutazione della soddisfazione degli utenti, delle famiglie e dei committenti, che rappresenta una criticità per la quale sembra esistere anche poca consapevolezza da parte dei servizi. Anche relativamente ai processi di

gestione molti servizi sono in difficoltà nell'adottare modalità strutturate per il controllo di gestione e per la vantazione dei risultati raggiunti. Tali elementi, spesso affrontati in modo poco strutturato e con scarsi strumenti a supporto, rappresentano aree sulle quali è possibile immaginare percorsi di crescita anche culturali degli operatori. Infine un ulteriore elemento critico, estremamente importante nel sistema dei servizi alla persona, è legato alla personalizzazione degli interventi. I servizi si trovano scoperti non solo perché documentano poco, ma spesso anche perché i contenuti dei progetti non sono sufficientemente articolati, monitorati e verificati. Questo elemento si aggancia chiaramente agli aspetti del controllo dei risultati e dell'assenza generalizzata di strumenti di supporto nella gestione di queste attività.

Un ultimo elemento migliorabile riguarda i processi di coinvolgimento delle famiglie, che trovano pochi riscontri oggettivi nella all'interno dei servizi a fronte di dichiarazioni e percezioni diverse da parte degli operatori. Si tratta in questo caso di capire se e come potenziare tale aspetto, se soltanto sotto il profilo della "tracciabilità" oppure anche relativamente alle modalità con le quali è immaginato e gestito il coinvolgimento dei famigliari degli utenti nella vita del servizio.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 134/03

Responsabile Scientifico Baffoni Andrea – Ente Proponente Azienda ULSS 7 Pieve di Soligo

“Progetto pilota del Centro di Fisiopatologia della riproduzione nella gestione integrata della coppia sterile - ospedale civile di Conegliano”

I risultati ottenuti con il presente progetto di ricerca clinica si possono così riassumere (si vedano i lavori prodotti - e citati più avanti - per un'idea statistica e scientifica dei risultati):

- 1) Comprensione attenta di tutte le problematiche che la coppia sterile esprime nel vivere la sterilità;
- 2) Analisi ed espressione dei fattori che esprimono la sub-fertilità e le problematiche psicologiche causanti la sterilità (da qui il raggiungimento di buoni risultati con l'applicazioni di protocolli di PMA di I° livello senza dover ricorrere a protocolli di PMA di II° livello);
- 3) Supporto clinico alle coppie non solo dal punto di vista medico ma anche psicologico con relativa formulazione del protocollo PMA+I (Procreazione Medicalmente Assistita + Integrato): cioè un protocollo clinico integrato medico-psicologico (con conseguente sua pubblicazione su riviste specializzate);
- 4) Supporto psicologico agli operatori del Centro PMA dove è stato eseguito il protocollo di ricerca;
- 5) Integrazione tra vari Centri e Ospedali interessati sia su territorio nazionale che regionale;
- 6) La sterilità viene considerata non solo "malattia" ma una situazione globale che interessa aspetti personaligici, psicologici, sociali, relazionali, maturativi, di progettazione;
- 7) Grazie ai risultati ottenuti e al protocollo di PMA+I sono stati prodotti diversi lavori originali che hanno avuto un discreto successo internazionale (che rientrano nel tema della Psicopatologia Clinica Ospedaliera, della Psicologia e Qualità di Vita in Ospedale, della Psicopatologia dell'Età Evolutiva e della Genitorialità);
- 8) Sono stati organizzati Corsi di Formazione, Congressi, Giornate di Studio, sia per gli operatori ospedalieri che del territorio (con riconoscimento ECM)
- 9) E' stato ottenuto un modello di approccio clinico integrato validato da indicatori scientifici e sperimentali;
- 10) Si è individuato un Questionario d'ingresso al Centro PMA che ha messo in evidenza come le coppie sterili (nel 75%, prima ancora di eseguire un trattamento specifico) richiedano un protocollo (diagnosi e cura) globale (medico, psicologico, sociologico, ecc.): da qui la possibilità di aver trattato un valore del 50% di coppie con procedure cliniche non invasive (in due anni di sperimentazione).

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Si è garantito alla coppia un percorso clinico umano e psicologico (oltre che medico e biologico) ragionevole nel affrontare tali terapie ad alta tecnologia. Ciò è servito a garantire una maggiore esperienza e capacità nella lettura della problematica della sterilità di coppia e nel fornire agli operatori le motivazioni sia tecniche, sia umane, sia psicologiche nello sviluppare tali metodiche, che comunque garantiscono basse percentuali di successo. Nei due anni di applicazione di tale progetto ci si è attestati ai risultati internazionali (20-30%) con picchi del 40% (non significativi da un punto di vista scientifico ma sicuramente da un punto di vista clinico). Nei due anni di progettazione sono state seguite più di 500 coppie, per un totale di più di 400 interventi di PMA di I° livello e più di 200 interventi di PMA di II° livello.

Le stesse procedure integrate medico-psicologiche e lo stesso modello di protocollo (modificato in modo specifico) è stato applicato anche all'Ostetricia, alla Ginecologia e alla Ginecologia Oncologica dando vita ad un Ambulatorio Divisionale di Psicologia ostetrico-ginecologica (con applicazione nei settori: della gravidanza, il puerperio, la preparazione e l'assistenza agli interventi chirurgici, l'oncologia ginecologica, ecc.). Nei due anni di progettazione sono stati seguiti più di 500 casi in questo settore. La ricaduta maggiore al Servizio Sanitario Regionale (al di là della messa in opera di un servizio integrato medico-psicologico ospedaliero) è stata una riduzione dei costi poiché molti casi precedentemente seguiti solamente con metodologie mediche sono stati trattati con procedure e metodologie tipicamente psicologiche e con l'interessamento (e la conseguente presa a carico integrata) della medicina di famiglia.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 135/03

Responsabile Scientifico Benazzi Francesco – Ente Proponente Azienda ULSS 7 Pieve di Soligo

“Razionalizzazione & ingegnerizzazione dei processi di tecnostruttura e di supporto delle ULSS (CUP, Gestione Informativa e due Aree Clinico - Diagnostiche / Terapeutiche ospedaliere e Territoriali) a livello territoriale finalizzate a ricercare economie di scala su base locale, provinciale e regionale con identificazione del metodo e degli strumenti di valutazione più adatti”

I risultati conseguiti con la ricerca sanitaria finalizzata regionale possono ritenersi soddisfacenti, grazie anche al clima di condivisione e collaborazione che siamo riusciti a creare tra l'azienda Ulss 7, 8, 9. Ogni proposta e step del progetto, infatti, sono sempre stati condivisi, attraverso incontri, interviste e riunioni, sia le Aziende Ulss sia con la Regione. Il coinvolgimento di tutti questi attori e la successiva condivisione di attività e risultati riteniamo sia stata e continuerà ad essere un'attività fondamentale per il buon esito dell'intera operazione.

Dal lato tecnologico sono già iniziati i test di cooperazione relativi alle funzionalità di prenotazione, erogazione; per il momento le fasi di test sono stati avviati tra le Aziende Ulss 8 e 9 ma appena l'Azienda di Pieve di Soligo apporterà gli adeguamenti informatici verranno replicati anche presso la stessa. A tal proposito Ulss 7 si è impegnata a rispettare le scadenze concordate nel piano e sta avviando le azioni necessarie, al fine di reperire la documentazione tecnica ed economica necessaria per acquisire la porta applicativa.

Dal lato organizzativo la proposta delineata rappresenta un sistema di gestione informatizzata che consente di rispondere in maniera flessibile al modello organizzativo delle singole Aziende, non richiedendo modifiche alla struttura organizzativa e gestionale delle stesse. Tuttavia è opportuno rilevare che le richieste di prenotazioni nel medio lungo periodo potranno evidenziare della necessità di riorganizzare i punti di offerta presenti nel territorio provinciale, creando delle aree di specializzazione.

Il Cup provinciale, infatti, può contribuire al bilanciamento della domanda di prestazioni sulle strutture erogatrici presenti sul territorio, intercettando i fenomeni più significativi per l'organizzazione dell'offerta sanitaria ed allocando la domanda, laddove può essere più tempestivamente soddisfatta, migliorando così, il servizio offerto ai cittadini.

Dal lato delle anagrafiche delle prestazioni sono state analizzate tutte le prestazioni gestite attualmente dal Cup di ogni singola Azienda e dal call-center, evidenziando l'impatto delle mobilità passiva generata tra le tre Aziende. Da questa analisi sono state escluse tutte le prestazioni che presentano modalità di prenotazione diverse, modalità di preparazione diverse, accesso diretto, ecc., individuando, così, un sottoinsieme di prestazioni da inserire in fase di test entro il 31 dicembre.

Dal lato delle valutazioni dell'impatto economico sull'organizzazione dell'Azienda Ulss 7 possono essere differenti a seconda si opta sin da subito alla ridefinizione dell'intero sistema informativo (ad oggi un po' vecchio rispetto agli standard richiesti) oppure si scelga per il brevissimo periodo una soluzione transitoria. La scelta aziendale sembra sia orientata ad acquisire una soluzione transitoria che prevede l'acquisizione della porta applicativa e i collegamenti con le altre realtà, attraverso la rete regionale; ed è in base a questa scelta che si è orientata la nostra valutazione.

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Gli obiettivi conseguiti dalla ricerca possono considerarsi buoni e hanno riguardato principalmente:

la creazione di solide basi di collaborazione tra le tre aziende grazie ad un'attività di program-management, che ha visto il pieno coinvolgimento e condivisione delle attività e dei risultati conseguiti.

La creazione di gruppi di lavoro sia per l'analisi degli aspetti tecnologici, che medico che amministrativi dell'intera operazione.

La definizione e condivisione della soluzione tecnologica- informatica di Cup integrato provinciale tra le tre Aziende coinvolte.

L'analisi e la definizione delle prestazioni da inserire nella fase di test, nonché dei presupposti per definire l'elenco delle prestazioni, che potranno a regime essere inserite nel Cup provinciale.

Analisi dell'impatto organizzativo ed economico, che la soluzione tecnologica scelta avrà sull'azienda Ulss 7.

Le ricadute che il sistema di Cup provinciale potrà avere nel sistema sanitario del Veneto sono rivolte ad un miglioramento dell'efficienza e dell'efficacia e soprattutto della qualità del servizio offerto all'utenza.

Il sistema di Cup integrato provinciale può contribuire:

- al bilanciamento della domanda di prestazioni sulle strutture erogatrici presenti sul territorio intercettando i fenomeni significativi per l'organizzazione dell'offerta sanitaria ed allocando la domanda laddove può essere più tempestivamente soddisfatta.

- alla ripartizione equilibrata dei carichi erogativi e dei tempi di attesa fra servizi omogenei presenti in Provincia,

- all'integrazione diretta del medico prescrittore / farmacista con l'aggiornamento in tempo reale dell'anagrafica provinciale degli assistiti, delle prestazioni, delle strutture di erogazione, nonché dei relativi tempi di attesa.

- al miglioramento del servizio fornendo al cittadino in tempo reale la situazione dei punti di offerta per tipologia di prestazione presente in provincia e il tempo di attesa previsto per l'erogazione della prestazione, nonché informazioni adeguate in merito alle prestazioni erogabili, agli orari di erogazione delle stesse, ai tempi medi di attesa delle unità erogatrici (specialisti), ecc.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 136/03

Responsabile Scientifico Salzani Fulvia – Ente Proponente Azienda ULSS 08 Asolo

“Gestione integrata del paziente diabetico di tipo 2 attraverso lo sviluppo e l'applicazione di una rete informatica che collega Centro Specialistico, Distretto Socio Sanitario e Medici di Medicina Generale”

Si è partiti da una collaborazione tra medici di ospedale e territorio, medici di medicina generale (mmg) e diabetologi, per costruire e strutturare un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (POTA) che potesse assicurare un'assistenza integrata ai pazienti diabetici di tipo 2 non complicati.

I passaggi fondamentali che hanno caratterizzato il percorso hanno sempre tenuto conto degli obiettivi che erano stati fissati nella stesura del testo della Ricerca Sanitaria Finalizzata.

Nel corso di questo ultimo anno a seguito dei già descritti incontri e temi trattati durante il 2004, è stata avviata una partnership con il CERGAS dell'Università Bocconi orientata a dare maggiore controllo, appropriatezza ed evidenza scientifica al progetto e mirata al confronto tra il costo assistenziale dei pazienti inseriti nella sperimentazione e la spesa sostenuta dal servizio sanitario per un gruppo controllo.

Da poco tempo i programmi di gestione della cartella clinica integrata sono fruibili. In una prima fase, conclusi i protocolli di gestione, gli aspetti cartacei formali e la formazione, è stato usato il software già in dotazione al cad completando l'informatizzazione delle cartelle cliniche dei pazienti di entrambi i servizi e mettendo a regime le procedure anche con l'aiuto di un medico specialista dedicato. Successivamente l'utilizzo via web di questo programma ha permesso ai mmg di conoscerne le caratteristiche e di suggerire le modifiche per un miglioramento. Sono state fornite indicazioni alla software house per costruire il prodotto di interfaccia richiesto secondo gli standard regionali al fine di poter estendere in futuro l'applicativo sia ai mmg in possesso di proprio software gestionale sia via web in forma diretta. Ora è possibile gestire con un sistema orientato il paziente affetto da diabete mellito.

Il programma gestionale infatti ricorda al mmg le scadenze, quali esami richiedere e quali misurazioni effettuare secondo il protocollo condiviso, evitando possibili dimenticanze ma permettendo sempre comunque la scelta da parte del medico curante. Questo software poi invia tutti gli elementi registrati al data-base in funzione presso il cad dell'azienda, divenendo così strumento di condivisione del contenuto della cartella via web.

Con il mese di agosto sono cominciate le prime visite dei pazienti arruolati ed è stato fatto un primo test del lavoro fino ad allora strutturato. La non condivisione degli archivi ha comportato inserimento dei dati

in entrambe le cartelle informatizzate; inoltre la lentezza dei collegamenti ha evidenziato la necessità dell¹ utilizzo di una linea digitale (ADSL) per la condivisione della cartella in rete che lascia libera la linea telefonica per le chiamate dei pazienti.

Certamente una valutazione tecnica obiettiva necessita di un'ulteriore periodo di verifica, ma i primi risultati sulla compliance dei pazienti, sulla condivisione di protocolli e di percorsi, sullo scambio continuo di informazioni e sull'utilizzo del mezzo informatico è senza dubbio positivo.

La ricerca ha permesso la costruzione di un gruppo di lavoro attivo e propositivo teso a migliorare tutti gli aspetti che compongono la gestione integrata ed appropriata del paziente diabetico.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 137/03

Responsabile Scientifico Frezza Daniele – Ente Proponente Azienda ULSS 9 Treviso

“Progetto pilota di teletrasmissione ECG e teleconsulto per l'ottimizzazione della diagnosi precoce e del trattamento dell'infarto miocardico acuto nella provincia di Treviso (ULSS n. 7, n. 8 e n. 9)”

E' stato realizzato un protocollo provinciale condiviso per la gestione del paziente con dolore toracico.

E' stato creato un software integrato con l'applicativo gestionale della Centrale Operativa SUEM 118 in grado di monitorare tutte le fasi della gestione extra ed intra ospedaliera del paziente con IMA con ST sopraslivellato.

E' stato modificato il protocollo di dispatch della Centrale SUEM 118 al fine di aumentarne sensibilità e specificità nelle chiamate per dolore toracico.

E' stato adottato un protocollo per la gestione del trasporto secondario al fine di rendere più rapido l'accesso al centro di emodinamica per i pazienti con indicazione all'angioplastica primaria che si presentano spontaneamente al Pronto Soccorso.

Tutte le Unità di Terapia Intensiva Cardiologica sono state dotate degli strumenti atti a ricevere l'ECG dalle ambulanze del territorio.

Tutte le ambulanze con equipaggio professionale sono state dotate della possibilità di inviare l'ECG alle UTIC.

Tutto il personale medico ed infermieristico è stato formato all'applicazione del protocollo ed alla teletrasmissione dell'ECG

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

- Il protocollo provinciale si è dimostrato idoneo alla gestione dei pazienti
- Il protocollo di dispatch della Centrale SUEM 118 ha dimostrato adeguata sensibilità e specificità
- Sono stati ridotti i tempi del trasporto secondario per i pazienti con indicazione all'angioplastica primaria
- Le diagnosi effettuate sui tracciati teletrasmessi si sono rivelate affidabili
- Tutto il personale medico ed infermieristico ha dimostrato adeguata compliance nei confronti del protocollo di gestione
- L'accesso diretto al Centro di Emodinamica dei pazienti soccorsi dal SUEM con indicazione all'angioplastica primaria è divenuto lo standard di riferimento
- Il modello sperimentato con la ricerca è stato successivamente adottato dalla Regione Veneto per la rete regionale per l'Infarto Miocardico Acuto

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 138/03

Responsabile Scientifico Rigoli Roberto – Ente Proponente Azienda ULSS 9 Treviso

“Ambito di collaborazione Regione Veneto - Regione Timis; Città di Treviso- Città di Timissoara: sviluppo di applicazioni di telemedicina”

Dopo aver partecipato al consolidamento e allo sviluppo dei rapporti istituzionali, sulla base degli accordi firmati tra la Regione Veneto e la Regione di Timis, si è passati nel gennaio 2004 alla fase operativa.

L'avvio delle attività operative è stato preceduto da un'attività preliminare di “Pianificazione ed

Organizzazione del Progetto”, che ha visto il coinvolgimento di un gruppo di lavoro misto, formato da interlocutori italiani e rumeni, per l’identificazione di attività e tempistiche.

Nel marzo 2004 è stata effettuata una prima ricognizione delle strutture sanitarie presenti nella città di Timisoara, con l’obiettivo di conoscere le tipologie e lo stato delle tecnologie hardware e software necessarie per la realizzazione del progetto.

Sulla base delle considerazioni emerse durante la ricognizione, è stata predisposta una proposta di progetto per la definizione di un modello di funzionamento delle applicazioni di telemedicina tra l’Ospedale di Treviso e una struttura sanitaria, provvisoriamente chiamata Poliambulatorio Italia, da allestire a Timisoara. Sono stati inoltre avviati dei primi contatti con imprenditori e associazioni di imprenditori trevigiani, particolarmente interessati a un simile progetto vista la numerosa presenza di aziende italiane nella regione di Timis.

Nel marzo 2005 è stata effettuato un secondo viaggio in Romania, durante il quale sono state installate all’Ospedale di Timisoara le prime apparecchiature per le analisi di laboratorio e sono stati formati all’uso delle stesse gli operatori rumeni. Nel corso del soggiorno, è emersa una nuova ipotesi progettuale, che preveda sia il collegamento tra il Poliambulatorio Italia e l’Ospedale di Treviso, che il collegamento tra il poliambulatorio e le altre strutture sanitarie presenti a Timisoara. Tale ipotesi si è poi concretizzata nella presentazione del Progetto SAN.TIM.E., presentato al Dott. Bertinato, responsabile del Servizio per i Rapporti Socio-Sanitari Internazionali della Regione Veneto, in data 15 marzo 2005.

Le succitate missioni e i successivi contatti hanno evidenziato la necessità di estendere l’analisi di fattibilità già svolta per la diagnostica di laboratorio, ad applicazioni di telemedicina che coinvolgano l’ambito epidemiologico, allo scopo di promuovere e migliorare il monitoraggio delle malattie infettive, anche in vista dell’imminente entrata della Romania nell’Unione Europea. Per tal motivo, è stata richiesta e ottenuta una proroga della stessa RSF al 31/07/2007.

Come già sottolineato nel rapporto progressivo presentato ad aprile 2005, l’analisi della situazione corrente metteva in luce la necessità di informatizzare e modernizzare le unità operative di Microbiologia visitate a Timisoara. Pertanto, in concomitanza con l’avvio del Progetto Growing Together, è stata avviata l’acquisizione di un lettore antibiogramma e del relativo materiale di consumo per il monitoraggio delle infezioni ospedaliere. Lo strumento è stato installato a Timisoara alla fine di dicembre 2006 e i laboratoristi rumeni sono stati formati all’uso dello strumento e hanno cominciato ad effettuare gli antibiogrammi a gennaio 2007.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 139/03

Responsabile Scientifico Roberti Giorgio – Ente Proponente Azienda ULSS 9 Treviso

“URP Integrato - Percorsi di accesso dei cittadini ai servizi socio-sanitari”

Analisi della Carta dei Servizi:

La CdS aziendale, così come le carte specifiche dei singoli servizi, necessitano di uniformità e standardizzazione nella modalità di presentazione delle informazioni ai cittadini; per questo per due anni si è lavorato con l’obiettivo di realizzare un coordinamento tra gli uffici URP della Regione Veneto, al fine di giungere alla stesura di un documento uniforme e integrale (Carta dei Servizi Socio-Sanitari della Regione Veneto).

Se è fondamentale il coordinamento e la gestione unitaria è altrettanto indispensabile seguire con flessibilità il modificarsi di questi documenti che sono soggetti a continui momenti di verifica, miglioramenti e integrazioni a seconda delle condizioni locali, di questa o quella unità operativa.

Le analisi presentate ci consentono una serie di riflessioni conclusive:

1. una buona CdS va ad incidere su tutte e tre le dimensioni di analisi aziendale: i processi, i meccanismi operativi e il rapporto con l’utente;
2. pur essendo molte, per non dire tutte, le aziende sanitarie che si sono dotate di carte, poche contengono standard misurabili e risultano accessibili e comprensibili alla popolazione. Gli standard dovrebbero seguire i seguenti criteri: rilevanza, significatività, impegno, semplicità, misurabilità, monitorabilità, pubblicizzazione e revisione;
3. è fondamentale superare i limiti di un approccio top-down, considerando anzitutto gli “utenti”, consultandoli e coinvolgendoli non solo nel modo in cui vengono erogati i servizi, ma anche in cosa viene erogato, e responsabilizzandoli nei loro doveri;

4. occorre migliorare la coerenza delle carte al percorso che l'utente segue nel contatto con l'azienda, assicurando ad esempio che gli standard non si focalizzino solo sul processo, ma anche sulla qualità degli output;

5. bisogna puntare molto nel coinvolgimento del personale che lavora presso i servizi, dato che le iniziative bottom-up hanno dimostrato maggiore incisività e adesione alle proposte avanzate (es.: stimolare i distretti a svolgere indagini di qualità percepita promosse dall'URP aziendale);

6. è auspicabile che la CdS venga sviluppata pensandola non solo come strumento di tutela, ma anche di promozione dei diritti e delle responsabilità dei cittadini;

7. è bene favorire strategie di informazione rivolte sia al singolo cittadino, sia alla comunità, con particolare attenzione ai mass-media. I mezzi di comunicazione come giornali, radio, televisione, internet, possono rappresentare utili strumenti per la diffusione di messaggi informativi delle aziende sanitarie;

8. si segnala l'esigenza di uno sviluppo di CdS per ciascun servizio, cioè per ciascuna unità operativa considerando l'eventuale logica dipartimentale se attiva e utilizzata anche per la discussione del budget.

Analisi progettuale del nuovo sito:

Considerate le criticità emerse dalla gestione del precedente sito, è stata avanzata una nuova proposta di sviluppo del portale condivisa dal Coordinamento Regionale degli Urp con la partecipazione dalla Regione Veneto.

I maggiori obiettivi di questo nuovo disegno saranno:

- Trasferimento e la centralizzazione sull'Intranet Regionale tutti gli attuali collegamenti tra i server URP delle aziende ULSS e parallelamente rendere accessibile il server URP centrale dalla Intranet Regionale in modo che possano essere effettuate con maggiore affidabilità i collegamenti necessari all'aggiornamento dei database delle Aziende ULSS ;
- Unificare in un unico sito il portale del Coordinamento regionale degli URP (www.urpanita.it) e quello del progetto ministeriale URP Integrato (www.urpsanita.org);
- Avere uno strumento operativo più flessibile e di conseguenza più facilmente aggiornabile;
- Mantenere omogeneità di informazione al cittadino a livello regionale.

Il sito sarà strutturato in 3 aree specifiche:

- Area cittadino;
- Area operatore pubblica;
- Area operatore riservata.

Area cittadino:

Guida ai servizi

- Link alla Home Page di tutte le Aziende Sanitarie o alle Guide dei servizi;
- Possibilità di implementare con informazioni relative agli Uffici Relazione con il Pubblico di ogni Azienda Sanitaria

Percorsi del cittadino

Sarà creata una tabella preimpostata con i 3 campi fissi per permettere alle aziende sanitarie l'inserimento dei contenuti.

Inoltre, ogni Urp potrà scegliere quale ordine dare ai diversi percorsi.

Sono stati individuati 13 diversi Percorsi del cittadino, ogni percorso è strutturato in tappe e passi (vedi allegato):

1. Scegliere o cambiare MMG o PLS;
2. Ticket e spese sanitarie;
3. Assistenza sanitaria all'estero (Turismo nei paesi UE - Turismo nei paesi extra UE con accordi bilaterali con l'Italia - Lavoro in paesi UE e assimilati - Lavoro in Paesi extra UE con accordi bilaterali con l'Italia - Lavoro in Paesi extra UE senza accordi bilaterali con l'Italia - Studio in Paesi della UE - Estensione delle norme cee per i cittadini non appartenenti all'UE)
4. Assistenza sanitaria per cittadini non italiani (Appartenenti all'UE – Non appartenenti all'UE);
5. Donazione organi e tessuti;
6. Prenotazione di prestazioni specialistiche;
7. Certificazioni rilasciate dai distretti;
8. Cure sanitarie all'estero (Cure in forma diretta – Cure in forma indiretta - Cure neuroriabilitative per "portatori di handicap in situazione di gravità");
9. Richiesta protesi e ausili (Ausili per incontinenti – Protesi ed altri presidi);

10. Richiesta copia cartella clinica;
11. Invalidità e medicina legale (Invalidità civile - Stato di portatore di handicap - Accertamento della condizione di disabile in età lavorativa - Richiesta riconoscimento della condizione di sordità prelinguale - Richiesta riconoscimento della condizione di cieco civile - Visite fiscali - Accertamento idoneità psico-fisica alla mansione lavorativa - Richiesta riconoscimento della presenza di gravi patologie);
12. Accesso agli atti amministrativi;
13. CUP sedi e prenotazioni.

Farmacie

Creazione di un archivio con tutte le anagrafiche delle farmacie del territorio.

Utilizzando la tabella Anagrafe farmacie l'operatore aziendale costruisce l'archivio turni indicando i periodi e le farmacie di turno.

I turni compresi fra due date (inizio e fine) scelte dall'utente si potranno duplicare fino al raggiungimento di una terza data (limite - anche questa scelta dall'utente).

Dalla selezione di una data, o di un periodo, il cittadino avrà la possibilità di vedere tutte le farmacie disponibili sul territorio:

- possibilità di visualizzare i turni DA A una certa data anche con selezione delle Zone;
- possibilità di visualizzare i turni per zona;
- Inoltre, considerato il periodo selezionato, avrà la possibilità di stampare il turno giornaliero o settimanale delle farmacie.

Inserimento dei turni per l'operatore aziendale:

- possibilità di stabilire una data "DAL" e una data "AL" e spuntare le farmacie che devono essere associate a tale turno;
- possibilità di replicare un turno ogni X settimane;
- possibilità di selezionare una farmacia per inserire/cancellare i singoli giorni di turno;
- possibilità di selezionare un giorno o un range temporale per inserire/cancellare le singole farmacie di turno.

Reportistica per gli operatori (sempre da sito, senza area protetta):

- possibilità di visualizzare i turni DA A una certa data anche con selezione delle Zone, anche in PDF protetto;
- possibilità di visualizzare i turni per zona, anche in PDF protetto;
- possibilità di vedere i turni per farmacia, anche in PDF protetto;

Questo sistema flessibile consentirà di tenere in considerazione i differenti sistemi di turnistica fra le varie aziende sanitarie, **es:** le farmacie della città di Treviso hanno turno bi-giornaliero: ogni farmacia effettua 2 giorni consecutivi di turno (1 notte compresa) ogni 22 giorni; mentre per le farmacie del territorio dell'Ulss 1 i turni vanno dal venerdì al venerdì della settimana successiva.

Prestazioni particolari

Creazione di un archivio contenente le prestazioni particolari e di elevata complessità fornite da ciascuna azienda che dovrà essere implementato e aggiornato dall'utente aziendale per la parte di sua competenza. Per l'identificazione delle strutture si utilizzano le tabelle di riferimento. Per prestazioni particolari si intende ad esempio: Meningoencefalite da morso di zecca.

Per prestazioni di elevata complessità si intendono le prestazioni che necessitano di strumentazioni o conoscenze professionali particolari e quindi erogabili solo in specifiche strutture ad esempio: intervento di neurochirurgia

Area Operatore riservata

L'area, alla quale ogni operatore vi avrà accesso tramite una username ed una password sarà così strutturata:

- Creazione di un Forum a disposizione degli operatori che funga da luogo virtuale per discussioni e condivisione di materiale;
- Creazione di un archivio documentale;
- Creazione di un Data Base Regionale contenente tutte le segnalazioni delle Aziende sanitarie;
- Revisione dei criteri e delle modalità di classificazione dei contenuti delle segnalazioni.

In tema di segnalazioni a tutt'oggi si evidenziano disparità di glossario e modalità operative tra i vari Uffici Relazioni con il Pubblico delle aziende sanitarie della Regione Veneto e non vi sono indicazioni in

merito sul fronte regionale. Pertanto le definizioni che qui riportiamo sono frutto di una rivisitazione della più recente letteratura scientifica in tema di tutela e partecipazione del cittadino in sanità.

L'universo di tutti i contatti dell'Ufficio Relazioni con il Pubblico può far riferimento proprio all'unità elementare del "contatto", esso comprende il complesso sistema delle azioni informative mosse da parte aziendale e l'insieme delle segnalazioni che pervengono da un qualunque soggetto privato o pubblico, esterno od interno all'azienda sanitaria e che, come vedremo, possono essere suddivise in 5 categorie.

Si riportano qui di seguito le definizioni della terminologia utilizzata.

CONTATTO: evento relazionale con l'Ufficio Relazioni con il Pubblico o altre interfacce organizzative (punti informativi, portinerie, CUP, ...) che genera un'informazione, utile per l'utente e/o l'organizzazione sanitaria, e successivamente una sequenza comunicativa.

SEGNALAZIONE: informazioni raccolte dall'Ufficio Relazioni con il Pubblico o da altre interfacce organizzative aziendali, relative a comportamenti delle organizzazioni sanitarie, provenienti da cittadini/utenti, associazioni, organizzazioni o istituzioni. Le segnalazioni si distinguono in: Reclami, Rilievi, Elogi (ringraziamenti, apprezzamenti), Proposte (Suggerimenti) e Segnalazioni improprie.

- **RECLAMO:** per reclamo si intende ogni comunicazione del cittadino, presentata in qualsiasi forma e modalità a qualsiasi ufficio dell'azienda sanitaria, con la quale viene segnalato che qualcosa non è coerente con le sue aspettative, in merito ad un servizio o in generale ad una prestazione erogata presso una delle strutture dell'azienda sanitaria. Un Reclamo è quindi una qualunque espressione di insoddisfazione degli utenti e degli operatori sanitari o di operatori che lavorino in strutture sanitarie.

- **RILIEVI:** indicazioni/segnalazioni di disservizio che si risolvono con un'eventuale risposta di cortesia, con un colloquio e per i quali comunque non si renda necessaria l'attivazione della procedura tipica del reclamo.

- **ELOGIO:** per apprezzamento/ringraziamento/elogia si intende un'espressione/segnalazione di soddisfazione del cittadino/utente, presentata sotto qualsiasi forma scritta (documentabile), al soggetto erogatore del servizio (all'azienda o nei giornali).

- **SUGGERIMENTO:** per suggerimento/proposta si intendono le segnalazioni dei cittadini/utenti che hanno lo scopo di fornire delle indicazioni esplicite al soggetto erogatore affinché fornisca un servizio più vicino alle loro esigenze.

- **SEGNALAZIONI IMPROPRIE:** è una segnalazione riferita ad un evento che non è imputabile alla responsabilità dell'Azienda Sanitaria.

Con lo stesso strumento si gestiscono anche le richieste di informazioni, che risulta appunto un contatto. Si tratta di richieste che comunemente pervengono all'Ufficio per le Relazioni con il Pubblico da parte del cittadino (ad es. richiesta di informazioni relative ad orari, documenti, procedure burocratiche, ubicazione dei servizi, ecc.)

Le modalità di inoltro sono:

- scritta (modulo prestampato dall'AZIENDA, lettera, fax, e-mail);
- verbale (di persona, telefonicamente, su segreteria telefonica).

Le segnalazioni scritte possono pervenire secondo le seguenti modalità:

- compilate e/o consegnate ad uno degli sportelli autorizzati ad accogliere segnalazioni;
- recapitate attraverso servizio postale ad una qualsiasi delle organizzazioni aziendali;
- via fax;
- via e-mail, purché successivamente confermata da una versione cartacea in cui sia riportata la firma del cittadino.

Tutte le segnalazioni sono valutate, ma condizioni essenziali affinché sia avviata un'istruttoria sono la presenza nella segnalazione dei seguenti elementi:

- dati identificativi del cittadino che effettua la segnalazione; i dati devono essere comprensibili e comprendere: nome, cognome, residenza ed eventualmente (non è indispensabile) un contatto telefonico.
- la firma dello scrivente.

Gli sportelli/punti autorizzati a recepire segnalazioni scritte sono:

- Ufficio Relazioni con il Pubblico (varie sedi)
- Direzione Generale
- Ufficio Protocollo
- Direzioni Mediche di Presidio
- Ufficio Convenzioni
- Sedi del CUP

- Sedi distrettuali
- Servizi Sociali

E' fondamentale registrare inoltre le seguenti informazioni

- Data di protocollo aziendale della comunicazione
- Data di protocollo della lettera di risposta all'utente
- Struttura-Servizio-Ufficio interessato

Classificazione delle segnalazioni (tenendo conto che una segnalazione può coinvolgere più aspetti)

La proposta avanzata dal Coordinamento Urp alla Regione è che questa fase sia realizzata in collaborazione con l'Agenzia regionale dei servizi sanitari (ARSS) al fine di centralizzare questo tipo di informazioni che interessano anche gli organismi strategici della sanità regionale.

Area operatore pubblica

Una parte pubblica del sito dedicata all'operatore, ma in realtà consultabile anche dal cittadino, contenente:

Attività degli URP: una raccolta delle iniziative più importanti, potrebbe essere articolato in:

- Progetti come iniziative interaziendali realizzate o in cantiere – URP area vasta;
- Qualità Percepita: progetti di rilevazione della soddisfazione dell'utenza.

News: notizie, convegni, pubblicazioni riguardanti la comunicazione nella Pubblica Amministrazione ed in particolare nelle aziende sanitarie;

Link: riportanti gli indirizzi Internet di altri siti utili in materia di sanità e istituzioni.

Rassegna stampa: a cura della redazione, un archivio delle principali notizie riguardanti gli URP veneti;

Normativa: un archivio delle normative d'interesse e dei relativi aggiornamenti.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 141/03

Responsabile Scientifico Scaramagli Simonetta – Ente Proponente Azienda ULSS 10 Veneto Orientale

“L'assistenza domiciliare ai pazienti neoplastici terminali: analisi prospettica dei fattori determinanti la richiesta di cure”

Obiettivi

Il progetto di ricerca ha lo scopo di identificare i fattori individuali ed ambientali che determinano la richiesta di cure da parte di pazienti neoplastici assistiti a domicilio, in particolare nella fase terminale della malattia. Si è inoltre cercato di verificare se il servizio di cure domiciliari possa facilitare la permanenza del paziente a domicilio sino alla morte, qualora questo fosse il desiderio della persona assistita.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato condotto nell'Azienda socio sanitaria locale (Assl) 10 (popolazione 205000 abitanti). Per ciascun paziente sono stati raccolti dati relativi a: condizioni socio demografiche; condizioni cliniche; prestazioni sanitarie erogate; condizioni psicofisiche; giudizi sulla rispondenza delle cure erogate percepita rispetto ai bisogni; preferenza riguardo al luogo di morte. È stata prevista inoltre la rilevazione dei bisogni del paziente, eseguita con l'ausilio di scale di valutazione delle condizioni psicofisiche e della qualità di vita, validate in pazienti neoplastici. E' stato chiesto inoltre ai famigliari un giudizio in merito alla rispondenza delle cure erogate rispetto ai bisogni del loro congiunto e la preferenza riguardo al luogo di morte.

Risultati

Nel periodo compreso tra settembre 2005 e giugno 2006 sono stati segnalati dai Servizi infermieristici di Assistenza domiciliare dell'Assl 10 O 67 pazienti assistiti in regime ADIMED di cui 46 pazienti (27 maschi, 19 femmine) hanno accettato di partecipare allo studio. Di questi 24 appartenevano al distretto di San Dona di Piave, 11 a quello di desolo e 11 a quello di Portogruaro. Fra le diagnosi è prevalsa il cancro del colon-retto (19.57%), seguita dal tumore della testa collo (17.39%) e polmone (15.22%). L'età media alla diagnosi è risultata di 65 anni (DS 11.3; range: 40-92).

Il giudizio dei pazienti e dei loro famigliari in merito all'assistenza erogata ai bisogni del malato è risultato essere positivo sia nei riguardi dell'assistenza ospedaliera (molto /del tutto soddisfatti: 77% dei pazienti, 67% dei famigliari) che dell'assistenza domiciliare (molto /del tutto soddisfatti: 71% dei pazienti e dei famigliari). Le risposte fornite da famigliari e pazienti sono state messe a confronto; il coefficiente

K di Cohen è risultato pari a 0.59 per quanto riguarda l'assistenza ospedaliera e di 0.83 per l'assistenza domiciliare. Giudizi più positivi sono stati espressi dai pazienti del distretto di San Dona di Piave, dai pazienti che avevano un grado maggiore di disabilità misurato dalle scale di Karnofsky e dalla Symptom Distress Scale, e tra coloro che trovavano nel Medico di Medicina Generale la loro figura medica di riferimento. Non influenzava il giudizio lo stadio clinico della neoplasia.

Il luogo di morte desiderato è risultato l'ospedale per 14 pazienti (35.90%), mentre 23 avrebbero preferito il domicilio (58.97%). I famigliari preferivano che la morte del loro congiunto avvenisse in ospedale in una percentuale maggiore rispetto ai pazienti (46.15%).

Nel gruppo di pazienti più critici secondo la scala Karnofsky, la percentuale di chi preferiva il domicilio come luogo di morte è risultata pari al 85.71%, mentre pazienti seguiti da un oncologo hanno mostrato una preferenza ampiamente maggiore a morire in ospedale rispetto a quelli seguiti dal medico di base.

I pazienti più soddisfatti (molto/del tutto) dell'assistenza ospedaliera hanno mostrato una percentuale maggiore di preferenza di morire in ospedale (46.43%) rispetto ai meno soddisfatti (poco/sufficientemente, 30.00%). Non vi sono invece differenze tra il giudizio sull'assistenza domiciliare rispetto al luogo di morte.

Dei 46 pazienti 27 sono deceduti: 5 (18,52%) a domicilio, 20 (74,07%) in ospedale, 2 (7,41%) in hospice. Il tempo medio trascorso dalla diagnosi al momento della morte è di 30 mesi (DS 29.7;Min 2.66; Max 115.25). Il tempo medio trascorso dall'intervista è di tre mesi circa.

Conclusioni

Non vi è in letteratura un consenso sul significato e sul concetto di bisogni. Spesso in campo sanitario per bisogni si intendono le necessità del paziente a cui i servizi sanitari possono dare una risposta, rischiando di considerare solo i bisogni espressi, che portano alla domanda di cure. È noto tuttavia che i bisogni riguardano tutte le sfere dell'individuo: fisica, sociale, psicologica, spirituale...; e che i bisogni non soddisfatti, di qualsiasi natura essi siano, possono portare alla formulazione di domande improprie che sono rivolte ai servizi socio-sanitari. Nell'ambito delle cure palliative, molte sono le ricerche tese alla definizione dei bisogni del paziente oncologico. Il paziente chiede che vi sia il controllo dei sintomi, che sia conservata la propria autonomia per quanto possibile, che vi sia un buon rapporto con i professionisti sanitari, di essere trattato con rispetto e dignità, di sentirsi protetto, di potersi fidare dell'equipe che lo segue, di essere aiutato a gestire la paura, di essere aiutato ad accettare il cambiamento del suo aspetto. I dati raccolti confermano queste esigenze ed evidenziano come le condizioni che generano maggiore stress nel paziente siano dovute principalmente alla percezione da parte del malato, del proprio cambiamento nell'aspetto, al dolore legato alla perdita dell'autonomia, alla preoccupazione per il futuro.

Emerge dunque il bisogno di un supporto anche psicologico e non solo sanitario. I professionisti sanitari, dal canto loro, oltre che adoperarsi per raggiungere il migliore controllo dei sintomi fisici, possono alleviare le sofferenze del paziente cercando di non limitare ulteriormente la sua autonomia. Ad esempio non costringendolo a letto durante il giorno per la somministrazione dell'alimentazione parenterale o non posizionando un catetere quando ancora, anche se a fatica, il paziente si può spostare.

Per quanto concerne i bisogni dei famigliari, lo studio ha limitato la loro rilevazione solo ad alcuni aspetti, dai quali emerge tuttavia la difficoltà a gestire l'assistenza di questi malati che versano in condizioni fisiche e psicologiche critiche. In questa situazione alcuni famigliari si sentono inadeguati ed insicuri ed il loro stato emotivo è dominato dall'ansia. Anche in questo caso si configura l'esigenza di un intervento sul piano psicologico. Inoltre un maggiore supporto della famiglia da parte delle figure sanitarie, volto ad istruire e rassicurare i famigliari potrebbe aumentare la loro autostima e la loro sensazione di sicurezza. Questo cambiamento nei famigliari si rende necessario per raggiungere l'obiettivo di aumentare il numero di decessi a domicilio, di pazienti neoplastici, nel rispetto del loro desiderio. Perché ciò si realizzi non si può tuttavia prescindere dall'assicurare la continuità assistenziale, che permette ai famigliari di non sentirsi abbandonati. Importante in questo senso è la figura del MMG, la sua continuità nell'assistenza al malato oncologico terminale, si è dimostrata correlata ad una maggiore percentuale di morti a domicilio di questi pazienti.

Una limitazione dello studio è rappresentata dalla mancata rilevazione dei bisogni dell'equipe. L'OMS evidenzia in questo caso la necessità di un supporto sia sul piano psicologico che spirituale che permetta di evitare il burn-out. Va segnalato tuttavia che gli infermieri coinvolti nel progetto hanno espresso spontaneamente l'esigenza che vi sia un sostegno psicologico dell'equipe territoriale e non solo del paziente e dei famigliari.

In conclusione lo studio ha raccolto il consenso dell'equipe, dei pazienti e dei famigliari. Ha permesso di definire le modalità operative più adeguate per l'arruolamento dei pazienti e la rilevazione dei dati. Ha fornito indicazioni utili per la programmazione del secondo colloquio con i pazienti arruolati, previsto dal progetto di ricerca per la fase di follow-up.

I primi dati raccolti descrivono i pazienti oncologici seguiti in regime ADIMED come critici. Nonostante l'assistenza sia giudicata buona dai pazienti, non è in grado di rispondere ai loro bisogni. I pazienti giudicano negativamente la loro qualità di vita e lamentano sintomi che in gran parte sono legati alla sfera psicologica e richiederebbero la presenza costante nell'equipe territoriale della figura dello psicologo.

In merito alla preferenza del luogo di morte, il 59% indica il domicilio ma questa preferenza viene rispettata solo in una minoranza dei casi (31%). La scelta finale del luogo di morte appare condizionata fortemente dalle volontà dei famigliari che devono gestirne gli aspetti pratici, e dalle circostanze della morte.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 142/03

Responsabile Scientifico Gion Massimo – Ente Proponente Azienda ULSS 12 Veneziana

“Attivazione di una rete tra strutture oncologiche per lo sviluppo della sieroproteomica nella Regione Veneto”

Il progetto fu disegnato nell'ottica di avviare fra le quattro aziende ospedaliere e sanitarie afferenti all'Istituto Oncologico Veneto (IOV) un percorso unitario nelle modalità di sviluppo di una nuova tecnica diagnostica (proteomica) particolarmente promettente in oncologia, ma nel contempo esposta a importanti rischi di imprecisione ed inaccuratezza.

Questo progetto si integra con progetti caratterizzati da obiettivi analoghi e da un simile piano di azione, presentati dalle Aziende Ospedaliere di Padova e Verona e dall'Azienda ULSS 9 di Treviso, tutti approvati e finanziati dalla Regione Veneto.

Nell'ottica dell'integrazione fra i diversi progetti, i responsabili per tale ricerca delle quattro Aziende hanno concertato un percorso unitario per la pianificazione e la gestione delle attività. Allo scopo si sono svolti quattro incontri collegiali. Si è inoltre costituito un *Comitato Tecnico Scientifico di Progetto (CTS)* cui è stata delegata la responsabilità di armonizzare le quattro unità di ricerca.

Per l'obiettivo di attuare sul territorio regionale i presupposti per la creazione di una rete in grado di raccogliere e stoccare materiale biologico in maniera standardizzata e di eseguire saggi di proteomica in maniera adeguata agli standard di qualità richiesti nella pratica clinica, sono stati raggiunti i seguenti risultati:

- sono state formate competenze professionali finalizzate all'applicazione ed all'interpretazione delle tecniche di proteomica in istituzioni afferenti all'Istituto Oncologico Veneto mediante un corso di aggiornamento;
- sono state ottimizzate e standardizzate le procedure operative per la raccolta, il trattamento, la conservazione e la preparazione dei campioni biologici;
- è stato avviato un processo di raccolta di materiale biologico da pazienti affetti da malattie oncologiche.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 143/03

Responsabile Scientifico Orrù Giorgio – Ente Proponente Azienda ULSS 12 Veneziana

“Definizione sperimentale dei criteri per l'istituzione di un osservatorio della qualità dell'aria negli ambienti confinati (INDOOR)”

Lo studio, nel suo insieme, ha interessato 222 locali in cui, in funzione degli indicazioni emerse dalla compilazione del questionario conoscitivo, sono state eseguite, per la durata media di 3 giornate consecutive di misura:

- 68 campagne di campionamento per la determinazione di Composti Organici Volatili (C.O.V. : Benzene, Toluene, Etilbenzene, Isopropilbenzene, Trimetilbenzene, Xiloli, n-C6, MTBE, C7-C12 e Idrocarburi Totali)
- 95 campagne di campionamento per la determinazione di Composti Organici ossigenati (C.O.O.)
- 36 campagne di campionamento per la determinazione di Composti Policondensati (I.P.A: Benzo(a)Antracene, Crisene, 5MetilCrisene, Benzo(j)Fluorantene, Benzo(b)

Fluorantene **Benzo(k)Fluorantene**, **Benzo(a)Pirene**, diBenzo(aI)Pirene, diBenzo(ah)Antracene, Benzo(ghi)Perilene, Indeno(123cd)Pirene, diBenzo (ae)Pirene, Idrocarburi Policiclici Aromatici Totali

- 18 campagne di campionamento per la determinazione di Particolato Fine (PM₅ e PM₁₀)
- 5 campagne di campionamento per la determinazione dell'aerosol di Nicotina
- 68 campagne di campionamento per la determinazione di Composti Organici Clorurati (C.O.C.=TetraCloroEtilene)

Il tutto ha comportato il riconoscimento di circa 2400 sostanze aerodisperse nei vari ambienti confinati.

L'insieme di tutti questi dati è stato elaborato e presentato su grafici (dal n°1 al n°10) rappresentativi del valore medio di ciascuna tipologia di destinazione d'uso (*scuole, abitazioni, locali pubblici*), per confronto con il rispettivo valore dell'ambiente esterno.

COMMENTO DEI SINGOLI GRAFICI (Presenti presso la Segreteria Regionale Sanità e Sociale):

Grafici n° 1 e 2 - COV in Locali Pubblici e Scuole: l'elaborazione svolta per l'indicatore benzene descrive valori medi contenuti, sia all'esterno che all'interno, entro cioè il valore di tutela della salute umana - cioè 5 µg/m³ (DM 60/02 entro il 01.01.2010) - per tutte le situazioni; solo in un caso, nella fattispecie un locale a piano terra, limitrofo ad una strada caratterizzata da sostenuti flussi di traffico veicolare, all'esterno sono risultati valori di concentrazione di benzene prossimi al limite ambientale di 10 µg/m³ (DM 60/02 fino al 3^{1.12.2005} relativo agli *Obiettivi di Qualità dell'Aria*), cioè valori simili a quelli normalmente rilevabili presso strade con analoghe caratteristiche.

Per l'intera categoria degli idrocarburi totali si osserva, in generale, che i valori di concentrazione più elevati si presentano all'interno più che all'esterno dei locali. Il complesso degli idrocarburi si è dimostrato, per le singole situazioni, ben correlato con il decadimento della qualità dell'aria interna causa la presenza negli ambienti confinati di attività, materiali, sostanze, o composti indotti a rilasciare COV in ambiente. Si conferma così che i valori di qualità dell'aria interna di 300 µg/m³ (ASHRAE) vogliono rappresentare solo un limite di comfort sensoriale. Si evidenzia il caso della scuola materna che presenta valori di COV 100 volte superiori rispetto all'esterno, attribuibili all'utilizzo di una grande quantità di prodotti per pittura ed incollaggio associato a un insoddisfacente ricambio dell'aria;

risultano valori interni di Idrocarburi totali pari alla metà del limite di accettabilità di 3000 µg/m³ (ASHRAE)

Grafici n°,3 e 4 - COV in Abitazioni: l'indicatore benzene dimostra valori medi contenuti, all'interno del valore di tutela della salute umana di 5 µg/m³(DM 60/02 entro il 01.01.2010), per tutte le situazioni; in qualche caso emergono valori di benzene di poco superiori in ambiente interno rispetto all'esterno a causa della presenza di focolari o stufe o di abitudine al fumo da parte di qualche occupante.

La città di Venezia non dimostra valori medi diversi dalla terraferma, mentre si notano le due situazioni di periferia e di ambiente montano nelle quali la concentrazione del benzene in esterno è inferiore a 1 µg/m³

Per la categoria degli idrocarburi totali si osserva, in modo ancora più accentuato rispetto agli ambienti non abitativi, che questo parametro presenta valori di concentrazione più elevati all'interno che all'esterno dei locali, salvo un sola eccezione (si tratta di abitazione a piano terra limitrofa ad una strada ad intenso traffico veicolare sia leggero che pesante). Il complesso degli idrocarburi si è dimostrato, anche in questo caso, quindi, ben correlato a rappresentare l'*invecchiamento* dell'aria interna e la correlazione con la presenza di attività o materiali soggetti ad emettere COV in ambiente. Si conferma ancora una volta come i valori di qualità dell'aria interna di 300 µg/m³ (ASHRAE) vadano intesi solo come limite di comfort sensoriale. Nei grafici ben si evidenziano inoltre i casi delle punte di concentrazione attribuibili alla presenza nei locali di fumatori e/o di stufe o focolari a legna.

Grafici n° 5 e 6 - IPA e PM₅ in Abitazioni: I grafici sintetizzano le caratteristiche delle singole tipologie di ambienti monitorati. Idrocarburi Policiclici Aromatici e Polveri Fini sono tra loro intercorrelati, ma assumono comportamenti anche in apparenza contraddittori se non esaminati in funzione del rispettivo contesto territoriale e delle specificità delle azioni che vengono svolte nei singoli locali confinati. Il caso più eclatante è quello registrato nell'ambiente montano (nelle intenzioni usato come parametro di confronto tra aria cittadina e

aria ritenuta non inquinata). In montagna le polveri all'esterno sono estremamente basse così come pure gli IPA; all'interno invece i valori balzano su concentrazioni che non sono state rilevate neppure in ambito abitativo urbano. In questo caso il riscaldamento a legna, associato a causa delle condizioni microclimatiche esterne a insufficiente ricambio dell'aria, è il vero responsabile del decadimento della qualità dell'ambiente.

Il confronto tra i due casi in studio di Mestre, uno in quota e l'altro a piano terra, evidenziano da un lato l'omogeneità della distribuzione del particolato aerodisperso nell'ambiente esterno e dall'altro il maggior arricchimento in IPA del particolato dell'ambiente indoor posto a piano terra. In generale però, per tutte le situazioni monitorate, è invece evidente e confermato l'effetto accumulo degli inquinanti in ambiente confinato

Grafico n°7 - COO in Locali Vari: Il confronto è tra Abitazioni, Locali Pubblici e Scuole rispetto agli indicatori Formaldeide e Aldeidi totali. Come già illustrato nella parte introduttiva la formaldeide appartiene alla categoria dei

Composti Organici Ossigenati volatili, ma merita una trattazione separata in quanto è la più semplice e comune aldeide, nonché la più irritante e sospetta di cancerogenità sia per l'essere umano che per gli animali. Per gli ambienti interni è previsto il valore soglia di $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ (30 minuti, limite WHO per effetti irritativi); in questi ambienti la formaldeide deriva principalmente da arredamenti, materiali da costruzione, cattiva combustione e dal fumo di tabacco. La formaldeide è anche presente in quantità più contenute nell'aria dell'ambiente esterno, in quanto componente consistente nelle emissioni da traffico unitamente a tutte le altre sostanze della stessa famiglia la cui sommatoria fa riferimento alla concentrazione delle Aldeidi totali. Dall'esame del grafico di sintesi emerge la conferma che le attività antropiche svolte in ambiente confinato sono le prime cause della presenza di questa famiglia di sostanze.

Grafico n°8 - Abitazioni con fumatori (nicotina, benzene e particolato ,fine a confronto): Lo studio sviluppato nelle tre abitazioni in cui un componente è dedicato al fumo, evidenzia valori di nicotina compresi tra 1,5 e $2,8\mu\text{g}/\text{m}^3$. Questo intervallo di variabilità può essere riconducibile sia all'ampiezza dei locali, sia alla quantità di sigarette fumate, ma non consente di fare un confronto con limiti/obiettivi di qualità dell'aria in quanto questi non sono mai stati specificati sia a livello di legislazione nazionale che internazionale; l'unica possibilità di confronto è quella riferita al limite previsto dall' ACGIH per gli ambienti di lavoro - TLV-TWA di $500\mu\text{g}/\text{m}^3$ - associato ad un rischio per assorbimento cutaneo con effetti sul sistema cardiovascolare

e gastrointestinale. Le concentrazioni rilevate sarebbero quindi, nel peggiore, casi collocabili nella fascia del rischio non significativo.

Il grafico segnala inoltre scarse possibilità di mettere in relazione la nicotina con il particolato fine ed il benzene, anche perché questi due ultimi indicatori sono anche collegati a origini diverse.

Analoghe misure eseguite in una sala da gioco accessibile ai fumatori, in periodo antecedente la applicazione della legge 3/2003 e del DPCM 23.12.2003, può essere utile per una valutazione critica dei dati reperiti presso le abitazioni. Nei locali monitorati in quell'occasione, a fronte di un livello medio di particolato fine di $175\mu\text{g}/\text{m}^3$ e di benzene di $2,93\mu\text{g}/\text{m}^3$, la nicotina si attestava mediamente intorno a $16,19\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Grafico n° 9 - CO2 andamento temporale in scuole e locali pubblici: Il grafico illustra tre situazioni a confronto, la peggiore delle quali, almeno rispetto al valore di $1800\text{mg}/\text{m}^3$ previsto dall'ASHRAE per il mantenimento di una buona qualità dell'aria, è quella che si registra presso la scuola media. Nell'arco della giornata di lezione (dalle 8 alle 13,30) si evidenziano due picchi di anidride carbonica, di cui il primo molto elevato, che superano rispettivamente di 3 e 2 volte l'indicatore di qualità dell'aria. Causa di ciò, nel caso più critico, è l'azione combinata dell'emissione di bioeffluenti da parte delle persone presenti in aula con la mancanza di ricambio d'aria nell'ambiente.

Nell'altro caso nel quale si verifica un superamento, benché più contenuto, si tratta sempre di un'aula scolastica dove a fine giornata si verifica un accumulo critico di bioeffluenti.

Grafico n°10 - COC in Abitazioni, Locali Pubblici e Scuole: La caratterizzazione del tetracloroetilene rappresenta un buon indicatore associabile più alle attività antropiche svolte all'interno degli ambienti confinati, piuttosto che al traffico e alle ricadute di origine industriale. Le sostanze organiche a base di cloro infatti pur essendo presenti in modeste quantità anche nell'ambiente esterno, assumono particolare interesse per l'uso che ne viene fatto negli ambienti indoor come solvente per grassi e colle nel campo della deterzione. Il

caso relativo all'esercizio pubblico ne rappresenta un attendibile esempio, probabilmente causato da un uso consistente di prodotti per pulizia.

Nel grafico sono evidenziati valori medi comunque molto contenuti, ben al di sotto del valore di riferimento WHO (250 µg/m³); si nota inoltre come nella maggior parte delle situazioni la concentrazione per gli ambienti interni sia maggiore rispetto a quella della qualità dell'aria dell'esterno.

CONSIDERAZIONI FINALI

Nel redigere questo elaborato, la difficoltà maggiore è stata reperire delle linee guida universalmente riconosciute: le linee guida ed i valori di riferimento proposti negli anni dalle varie organizzazioni, in seguito alle differenti ricerche, sono diventati oggetto di norma in Europa solo alla fine degli anni '90. In questa fase intenzione della Commissione Europea è quella di allargare il novero delle sostanze poste sotto stretta sorveglianza, cercando di fissarne valori di esposizione di *Attenzione* e di *Allarme*.

Elenco delle sostanze individuate dal D. Lgs. 351/99 sulle quali intervenire in via prioritaria

Inquinanti Atmosferici su cui intervenire in via prioritaria	
Inquinanti già disciplinati dalla normativa vigente	Inquinanti non ancora disciplinati dalla normativa vigente
Biossido di zolfo	Cadmio
Biossido di azoto	Arsenico
Particolato (incluso PM ₁₀)	Nickel
Piombo	Mercurio
Ozono	
Benzene	
IPA	
Monossido di carbonio	

Per quanto riguarda i locali non lavorativi, le abitazioni ed i centri ricreativi, non vi è ancora una normativa precisa ed i controlli, come si è visto in questo studio, sono molto più difficili da attuare. Sta, però, alla coscienza dei singoli individui, anche alla luce di sufficienti conoscenze scientifiche nel campo, ricordarsi che, come sostiene l'Organizzazione Mondiale della Sanità, tutti, in particolare gli anziani, i bambini, gli allergici hanno diritto alla salute, vista non come uno stato di assenza di malattia, ma come uno "*Stato di completo benessere psicofisico*" (A.A.V.V., 2002).

La normativa specifica è recente (1994), soprattutto quella italiana, anche se già nel 1956, con il DPR 303/56, si parla di "Norme generali per l'igiene del lavoro".

Osservando la successiva tabella, in cui viene riportata, per alcuni tra i più frequenti inquinanti aerodispersi, una valutazione quantitativa dell'impatto sulla salute della popolazione italiana e dei costi diretti per l'assistenza sanitaria attribuibili ogni anno agli inquinanti degli ambienti confinati, emerge quanto questo sia un problema importante, non solo dal punto di vista etico e legale, ma anche economico.

Nel caso in cui sia possibile tratteggiare una relazione attendibile fra ambiente e salute, se per ambiente si intende il complesso dei luoghi frequentati dalla persona nell'arco di una vita e non soltanto l'ambiente esterno, la ricerca di correlazione fra i dati sperimentali raccolti negli ambienti indagati, le abitudini di vita e di lavoro con lo stato di salute delle persone coinvolte, rappresenta un punto fermo per evidenziare le anomalie e suggerire eventuali elementi mitigatori dei disagi lamentati.

Valutazione quantitativa dell'impatto sulla salute della popolazione italiana			
Inquinante	Malattia	Impatto sanitario	Costi diretti (€)
Fumo di tabacco ambientale (fumo passivo)	Asma bronchiali (bambini/adolescenti)	> 30.000 casi prevalenti /anno	> 15 milioni
	Infezioni acute delle vie aeree inferiori e superiori	> 50.000 nuovi casi/anno	Non valutabile
	tumore del polmone	> 500 decessi/anno	> 9 milioni
	infarto del miocardio	> 900 decessi/anno	> 7,5 milioni
Benzene	Leucemia	36 - 190 casi/anno	0,5 - 3,5 milioni
Monossido di Carbonio (CO)	Intossicazione acuta da CO	> 200 decessi/anno	0,5 milioni
(A.A.V.V., 2002)			

In generale le ipotesi più accreditate circa le cause dell'inquinamento interno attribuiscono la maggiore responsabilità ai materiali da costruzione e allo stile di vita.

Tuttavia in nessun paese europeo, compreso il nostro, si dispone di una RACCOLTA DATI SISTEMATICA atta a confermare tale ipotesi.

Sono quindi attuali questo tipo di studi per l'istituzione di un *Osservatorio della Qualità dell'Aria Interna*, la cui funzione sia quella di agire da BANCA di DATI relativi all'esposizione globale della popolazione alle varie tipologie di inquinanti presenti nell'aria indoor.

Il Servizio Sanitario Regionale si potrebbe giovare, quindi, della disponibilità di una esauriente Banca Dati, aggiornabile di volta in volta ed arricchita di nuove esperienze. Ciò permetterebbe di valutare eventuali rapporti causa-effetto fra patologie e ambiente. In questo senso l'istituzione di un Osservatorio permanente, si qualificerebbe come:

iniziativa preliminare nell'ambito della prevenzione per la salute della popolazione

mezzo interpretativo per eventuali situazioni di lamentato disagio

strumento operativo per intervenire con provvedimenti mirati sulle cause che concorrono al deterioramento della qualità dell'aria negli ambienti di vita confinati

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 144/03

Responsabile Scientifico Pellegrini Graziella – Ente Proponente Azienda ULSS 12 Veneziana

“Correzione del difetto genico della distrofia maculare corneale di tipo II in pazienti con opacità corneale”

Costruzione di una linea di packaging Aml2/L(CHST6-IRES-GFP)SN

Il vettore che abbiamo deciso di utilizzare per la trasduzione genica di cellule provenienti da pazienti con Distrofia Maculare Corneale di tipo II (MCD II) è un vettore di tipo retro virale. Il motivo è da imputare all'esperienza accumulata dal nostro gruppo con questo tipo di vettori per la trasduzione di cellule staminali epiteliali (Mathor et al, 1998; Dellambra et al., 2000; Pellegrini et al., 2004). I cheratinociti infatti vengono trasdotti tramite co-cultura in un feeder-layer misto di 3T3-J2 e di cellule di packaging letalmente irradiate. Questo permette di ottenere efficienze di trasduzione del 100% senza però perturbare quello che è il potenziale clonogenico delle cellule staminali. Il cDNA del gene CHST6 (N-acetylglucosamine-6-sulphotransferase) è stato perciò donato all'interno di un vettore plasmidico retrovirale. A valle del cDNA per la CHST6 abbiamo donato un gene marcatore (Green Fluorescent Protein o GFP) che rendesse possibile l'identificazione delle cellule esprimenti il transgene. Il vettore è stato quindi impacchettato in cellule anfotropiche (GP+envAm 12) e i cloni ottenuti mediante clonaggio

per "limiting dilution" analizzati sia per titolo virale (da un minimo di 10^6 ad un massimo di 10^7 IU/ml), per la mancanza di riarrangiamenti del provirus inserito e per il numero di copie di provirus integrate nel genoma (mediamente di 1-2 copie).

Biopsia limbo-corneale da paziente con MCD II e isolamento dei cheratinociti corneali

Abbiamo ottenuto una biopsia limbo-corneale da un paziente con MCD II. Le cellule ottenute dopo la tripsinizzazione (circa 8000-10000) sono state piastrate su un feeder-layer di 3T3-J2 in modo da essere amplificate. A 12 giorni dal piastramento la corrispettiva CFE (Colony Forming Efficiency assay), indicativa della capacità proliferativa delle cellule ha dato dei buoni risultati, suggerendo quindi che il difetto genico non sembrerebbe aver compromesso la capacità proliferativa delle cellule. Questa è la prima volta che vengono isolati cheratinociti da una biopsia limbo-corneale di un paziente con MCD II.

Allestimento di un saggio per la determinazione del keratan solfato

Il gene CHST6 codifica per un enzima chiamato N-acetylglucosamine-6-sulphotransferase. Tale enzima è una sulfotransferasi in grado di trasferire gruppi solfato al keratan solfato (KS). Il KS è uno zucchero che normalmente viene attaccato al "core" proteico di un proteoglicano durante la maturazione che avviene nel reticolo endoplasmatico e nel Golgi. L'attività del gene CHST6 può dunque essere valutata sulla base della quantità di KS prodotto dalle cellule. In collaborazione con il Prof. N Volpi dell'Università di Modena abbiamo quindi messo a punto dei saggi enzimatici per la quantificazione sia del KS che di altri glicosaminoglicani (GAG) che in letteratura sono riportati essere alterati nella MCDII. Due sono state le tecniche utilizzate: high-performance liquid chromatography (HPLC) e fluorophore-assisted carbohydrate electrophoresis (FACE). Come si può dedurre dalla Figura 5 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale entrambe le tecniche si sono dimostrate ugualmente efficaci nella determinazione del KS. La messa a punto di questo saggio si potrebbe dimostrare molto importante per la determinazione dei GAG da cellule di pazienti e potrebbe avere anche dei risvolti molto importanti nel campo diagnostico. A tale proposito abbiamo provato ad *analizzare* il keratan solfato presente nel siero di un soggetto normale. Nella pratica normale la determinazione di KS nel siero (anche per la valutazione dei tipi di MCD presente, tipo I o tipo II) avviene mediante saggio ELISA. Come mostrato nella Figura 6, i risultati ottenuti mediante HPLC sono altrettanto soddisfacenti e riescono ad individuare il KS anche da piccolissime quantità di siero. Rispetto ai metodi tradizionali basati su saggi ELISA inoltre, questo metodo ha anche il vantaggio di poter determinare le quantità di monosaccaridi e disaccaridi, permettendo quindi una valutazione non solo quantitativa ma anche qualitativa del KS.

I cheratinociti esprimono bassi livelli di KS

Il punto di partenza del nostro lavoro è stato un articolo pubblicato nel 2000 su Nature Genetics da Akama (Akama et al., 2000) in cui veniva mostrato che i cheratinociti dell'epitelio corneale producevano CHST6 e KS. A questo scopo quindi abbiamo voluto valutare se le nostre colture di cheratinociti producessero KS nel terreno di coltura. Con nostra sorpresa però ci siamo resi conto che il KS prodotto era trascurabile, mentre invece le cellule 3T3-J2 che formano il feeder-layer su cui i cheratinociti crescono producevano elevate quantità di KS. Poiché le 3T3-J2 sono fibroblasti murini, siamo andati a valutare che cosa succedesse quando veniva analizzato il KS prodotto non tanto dai cheratinociti dell'epitelio, ma quanto dai cheratociti (fibroblasti) dello stroma che nella cornea si trovano nella zona sottostante l'epitelio. Come mostrato nella Tabella I, mentre i cheratinociti non producono quantità rilevanti di KS (e quindi una differenziazione tra cheratinociti di tipo MCD II o normali diventa molto difficile) i cheratociti ne producono moltissimo. Da notare come i cheratociti provenienti da un paziente con MCD II ne producano di meno dei loro corrispettivi normali proprio a causa delle delezioni/alterazioni genetiche presenti.

TABELLA I

4S+OS ng/ml/milione	R	KS ng/ml/milione	R
1307.6	26.2	3224.2	1.16
1096.5	26.2	2607.7	1.15
2826.9	16.7	1198.3	1.07
3584.6	13.9	1076.2	1.06
3425	17.7	1153.4	1.10
2488.2	24.5	913.7	1.12
394.9	16.7	362.4	1.11

Medium Keratociti Normali	1307.6	26.2	3224.2	1.16
	1096.5	26.2	2607.7	1.15
	1125.7	26.0	2897.4	1.17
	1278.9	26.1	3156.7	1.16
Mean	1202.2	26.1	2971.5	1.16
SD	106.5	0.1	280.5	0.01
CV%	8.9	0.4	9.4	0,70
Max	1307.6	26.2	3224.2	1.17
Min	1096.5	26.0	2607,7	1.15
n	4	4	4	4
Medium Keratociti MCDII	2826.9	16.7	1198.3	1.07
	3584.6	13.9	1076.2	1.06
	3425	17.7	1153.4	1.10
	2488.2	24.5	913.7	1.12
Mean	3081.2	18.2	1085.4	1.09
SD	512.5	4.5	125.1	0,03
CV %	16.6	24.7	11.5	2.53
Max	3584.6	24.5	1198.3	1.12
Min	2488.2	13.9	913.7	1.06
N	4	4	4	4
Medium G Keratinociti MCDII	328.4	15.8	326.7	1.10
Medium Keratinociti LE369	394.9	16.7	362,4	1.11

Il KS è espresso nello stroma corneale, ma non nell'epitelio corneale

Per escludere che quanto osservato (produzione di KS da parte dei cheratociti stromali, ma non dei cheratinociti epiteliali) non fosse un artefatto dovuto alle condizioni di coltura delle cellule analizzate, siamo andati ad analizzare il KS in tessuti corneali. Cornee provenienti dalla Fondazione Banca degli Occhi del Veneto sono state incluse in OCT, sezionate al criostato e testate per la presenza di KS con un anticorpo monoclonale (5D4, Caterson et al., 1983) che è lo stesso utilizzato nei test ELISA normalmente condotti per definire se un paziente con MCD sia di tipo I o II. (Come mostrato nelle Figure 7 e 8 agli atti presso la Segreteria Regionale Sanità e Sociale) Cornee provenienti da soggetti normali esprimono il KS solamente ed esclusivamente nello stroma, mentre l'epitelio risulta totalmente non immunoreattivo. Questo dimostrerebbe che il KS non è prodotto o comunque non è presente nei cheratinociti dello strato epiteliale confermando quindi i dati ottenuti *in vitro* mediante HPLC.

La porzione proteica dei proteoglicani a cui è legato il KS è prodotta dai cheratociti e non dai cheratinociti.

Il KS è la porzione glucidica di molecole più complesse note come proteoglicani, ossia proteine a cui sono associate diverse ramificazioni di zuccheri. Lo stroma corneale è noto produrre una grandissima quantità di proteoglicani la cui interazione precisa con le fibre di collagene permette l'ottenimento della trasparenza tipica della cornea. Modificazioni di tali interazioni producono una alterata idratazione e danno origine a fenomeni di opacità, proprio come nel caso della MCD II in cui la formazione di opacità nello stroma porta per l'appunto a cecità. A questo punto però abbiamo voluto valutare se anche le proteine a cui è legato il KS fossero prodotte dai cheratociti stromali o dai cheratinociti dell'epitelio. Abbiamo quindi estratto l'RNA da cheratinociti o da cheratociti e valutato l'espressione di tre tipici proteoglicani corneali: keratocano, mimecano e lumecano. (Come si può vedere dalla Figura 9 agli atti presso la Segreteria Regionale Sanità e Sociale) Solamente i cheratociti producono tali proteine, mentre cheratinociti sia del limbus (con caratteristiche meno differenziate e più proliferative) che della cornea centrale (con caratteristiche più di cellule differenziate) non producono tali proteine. E' interessante notare inoltre come il keratocano sia prodotto *in vitro* solamente in condizione di coltura in cui sia assente il siero. Questa è una condizione che viene riportata da molti gruppi essere fondamentale per il mantenimento dello stato biosintetico di cheratociti il più simile possibile a ciò che si osserva in vivo in una cornea fresca.

Valutazione di vettori virali di trasferimento genico alternativi ai retrovirus

Abbiamo testato vettori virali di trasferimento genico alternativi ai vettori retrovirali. Recentemente i vettori retrovirali sono stati al centro di numerose critiche perché la loro integrazione nel genoma della cellula ospite pare non essere "random", ma localizzata in prossimità della regione promotore/attivatore di geni attivi dal punto di vista trascrizionale. Questo ovviamente potrebbe portare all'attivazione di geni con potenziale oncogenico. Per questo motivo abbiamo testato due nuovi vettori: (i) i vettori ibridi adenovirus/adenoassociati (Ad/AAV, Recchia et al., 2004) e (ii) i vettori lentivirali. Sia i vettori Ad/AAV che quelli lentivirali trasducono i cheratinociti con efficienze molte elevate (70-90%). Tuttavia i vettori Ad/AAV non riescono ad integrare il transgene con elevate efficienze e quindi una volta che le cellule staminali cominciano a replicarsi il gene terapeutico verrebbe perso. I vettori lentivirali invece sono molto efficienti e in grado di integrare il loro transgene in tutte le cellule tradotte, permettendo quindi l'espressione del gene terapeutico a lungo termine. I vettori lentivirali quindi potrebbero rappresentare una valida alternativa ai retrovirus per il trasferimento genico a cellule staminali epiteliali.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 145/03

Responsabile Scientifico Terrini Alberto – Ente Proponente Azienda ULSS 12 Veneziana

“Valutazione della volemia e del contenuto di acqua extracellulare nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico in circolazione extracorporea”

Nel periodo compreso tra il 20 Ottobre 2005 ed il 20 Gennaio 2006 112 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico presso T.U.O. di Cardiocirurgia dell'Ospedale "Umberto I" di Mestre. Tra questi, 27 pazienti hanno acconsentito all'arruolamento nello studio in oggetto. Si trattava di 16 pazienti di sesso maschile ed 11 di sesso femminile, di età media di 68.7 ± 9.64 anni (limiti 51 - 81 anni). Il protocollo di studio è stato preventivamente sottoposto all'attenzione del Comitato Etico dell'Ospedale. Tutti i pazienti hanno sottoscritto un apposito modulo di consenso informato in cui venivano chiaramente spiegati gli scopi e le modalità di effettuazione dello studio.

I pazienti oggetto dello studio sono stati sottoposti ad intervento di rivascularizzazione miocardica isolata in 5 casi, intervento di riparazione o sostituzione di una singola valvola cardiaca in 10 casi, di due o più valvole cardiache in 9 casi e di intervento di rivascularizzazione miocardica associato a procedura chirurgica sulle valvole cardiache in 3 casi. Tutti gli interventi sono stati effettuati mediante circolazione extracorporea (CEC).

Un paziente (3.7%) è deceduto durante il periodo postoperatorio per infarto miocardico perioperatorio.

Durante la conduzione dell'intervento 7 pazienti (25.93%) sono stati sottoposti ad emotrasfusione. Si trattava di 5 pazienti di sesso maschile e 2 pazienti di sesso femminile. Sono stati confrontati i risultati degli esami ottenuti da questi pazienti (Gruppo I) con quelli ottenuti dai pazienti non sottoposti ad emotrasfusione (Gruppo II).

Il valore di ematocrito preoperatorio dei pazienti del Gruppo I era di 31.8 ± 3.64 (limiti: 31,8 - 35,9), mentre nei pazienti del Gruppo II questo valore era di 37.58 ± 3.76 (limiti: 31.0-44.6) ($p= 0.002$).

Il valore della volemia preoperatoria dei pazienti, determinato con metodica di diluizione dell'indicatore Evans Blue, era pari a $3111,3 \pm 469.98$ ml (limiti: 2574,56 - 4066,89) nei pazienti del Gruppo I e 3612.83 ± 709.47 (limiti: 2683,55 - 5726,59) nei pazienti del Gruppo II. Nonostante i pazienti del Gruppo I abbiano presentato nella media valori di volemia preoperatoria più bassi rispetto a quelli dei pazienti del Gruppo II tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($p: n.s.$), forse a causa delle ridotte dimensioni del campione.

L'andamento della pressione colloidale (COP), misurata con apparecchio Gonotec Osmomat 050, ha dimostrato un abbassamento durante la CEC in entrambi i gruppi, con un ritorno a valori vicini ai preoperatori nel periodo postoperatorio o durante la degenza in reparto. In particolare la COP è risultata essere pari a 18.09 ± 2.10 cm/H₂O (limiti: 16.1 - 22.5) nei pazienti del gruppo I e 19.37 ± 1.98 cm/H₂O (limiti: 16.5 -24.0) nei pazienti del gruppo II ($p: n.s.$) nell'immediato preoperatorio, si è ridotta fino a 13.41 ± 3.29 (limiti: 9.9 - 20.3) nei pazienti del Gruppo I e 12.83 ± 2.48 (limiti: 8.40 - 17.80) nei pazienti del Gruppo II durante la CEC ($p: n.s.$) ed è risultata successivamente 16.28 ± 1.36 (limiti: 15.3 - 18.6) nei pazienti del Gruppo I e 16.74 ± 1.39 (limiti: 14.1 - 19.3) al termine dell'intervento chirurgico ($p: n.s.$).

Nella presente esperienza l'unico dato preoperatorio predittivo di un possibile evento trasfusionale si è rivelato essere il valore dell'ematocrito, che, come si evidenzia dalla fig. 1, dovrebbe essere preferibilmente superiore a 35 per ridurre la probabilità di trasfusione.

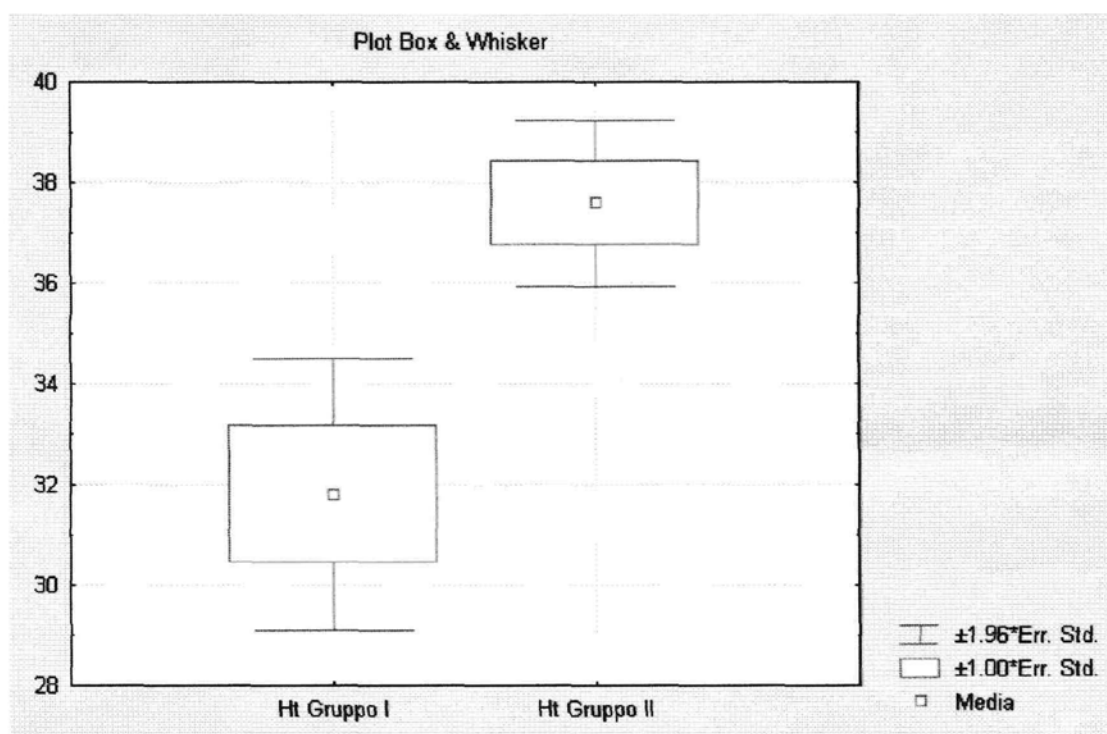


Fig. 1: distribuzione dei valori di ematocrito nei due gruppi.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 146/03

Responsabile Scientifico Gianotti Nicolò – Ente Proponente Azienda ULSS 13 Mirano

“Ipotesi di alimentazione dati e informazioni dal livello locale (ULSS e AO) al Centro (ARSS) per la predisposizione di una relazione annuale regionale sulla qualità del SSSR”

Finalità della presente RSF è fornire un quadro progettuale per l'individuazione di metodi, strumenti e processi più adatti per alimentare i flussi tra livello locale (Aziende ULSS e Ospedaliere) e livello centrale (Agenzia Regionale Socio Sanitaria - ARSS) al fine della predisposizione del Rapporto Annuale Regionale sulla Qualità del SSSR (d'ora in poi indicato come Rapporto), per cui è stato definito un apposito Indice degli argomenti da parte dell'ARSS. Di seguito sono indicati i principali risultati della RSF:

- Per ognuna delle aree tematiche del Rapporto sono state individuate le fonti (chi detiene dati ed informazioni) e gli strumenti informativi (documenti che contengono dati ed informazioni). In particolare le fonti dei dati sono:
 - ARSS
 - Direzioni afferenti alla Segreteria Regionale Sanità e Sociale
 - Servizio Epidemiologico Regionale (SER)
 - Aziende ULSS e Ospedaliere.
- Sono stati definiti alcuni questionari per la raccolta di dati ed informazioni non fornite dai SI regionale e/o aziendale, quali:
 - Questionario per la raccolta di dati ed informazioni su struttura, risorse, funzioni, attività e progettualità degli Uffici / Servizi Qualità aziendali (Questionario "Uffici Q").
 - Questionario per la raccolta di dati ed informazioni utili per valutare come le aziende stanno al passo con i cambiamenti che intervengono nell'ambiente in cui operano (Questionario "Integrazione e Cambiamento del Sistema").
 - Questionario per la raccolta di informazioni sulla soddisfazione dei pazienti (Questionario "Soddisfazioni Pazienti").

- Gli strumenti informativi individuati e/o definiti sono stati discussi con esperti a livello centrale-regionale e locale-aziendale al fine di verificarne l'applicabilità e di provvedere alla loro modifica ed integrazione per il loro migliore adattamento al contesto culturale, istituzionale, organizzativo ed operativo del Veneto. Sono emersi livelli diversi di applicabilità, riconducibili a due fattispecie generali:
 - Applicabilità immediata (senza risorse aggiuntive, senza o con impegno di tempo delle Aziende, senza o con condizioni).
 - Applicabilità sperimentale (immediata o a medio termine, senza o con risorse aggiuntive).
- Sono stati progettati due moduli formativi (uno di illustrazione generale del Rapporto e di metodi, processi e strumenti per la sua alimentazione e uno specifico di metodi e strumenti di knowledge management) rivolti ai referenti centrali e aziendali che dovranno collaborare con l'ARSS per la realizzazione del Rapporto.
- È stato proposto, discusso e concordato con FARSS un percorso progettuale per la messa a regime del Rapporto che prevede tre tappe fondamentali:
 - Elaborazione di un primo Rapporto riferito al 2004, anche se incompleto rispetto al modello definito dall'ARSS.
 - Realizzazione di uno studio di fattibilità per la messa a regime dell'Indagine di soddisfazione dei pazienti.
 - Completamento ed aggiornamento di indicatori / misure del sistema di reporting.

Infine, risultati importanti collegati al processo adottato per la realizzazione della RSF sono:

- Tutti coloro che sono stati coinvolti nella RSF hanno riconosciuto il valore culturale del confronto con le esperienze nazionali e internazionali e dell'adozione di un modello tra i più avanzati e sperimentati di reporting sulla qualità di un sistema sanitario a livello regionale.
- Il modello di reporting adottato e i relativi metodi e strumenti per l'alimentazione sono stati giudicati positivamente con riferimento sia alla validità scientifica sia alla applicabilità al contesto culturale, organizzativo e normativo del SSSR del Veneto.
 - I referenti delle Aziende ULSS e Ospedaliere per la qualità hanno apprezzato l'iniziativa, confermando la disponibilità a collaborare con l'ARSS sia per la raccolta di dati ed informazioni a livello aziendale sia per contribuire all'elaborazione del Rapporto.
 - Il metodo di lavoro adottato, basato sul coinvolgimento di referenti esperti per le diverse aree contenutistiche del Rapporto a livello sia regionale sia aziendale, da una parte, ha favorito una più ampia condivisione dell'iniziativa e, dall'altra, ha consentito di recepire i diversi punti di vista e istanze centrali e locali, garantendo una maggiore applicabilità e fruibilità degli strumenti e dei metodi proposti.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 147/03

Responsabile Scientifico Noventa Donatella – Ente Proponente Azienda ULSS 13 Mirano

“Progetto interaziendale per la definizione di un modello organizzativo multidisciplinare nell'ambito della prevenzione primaria, secondaria e terziaria delle principali patologie cronico-degenerative, a supporto della popolazione che pratica o intende praticare attività fisica e sportiva”

La pratica dell'attività fisica e sportiva ha assunto un ruolo fondamentale per la protezione, della salute diventando uno dei fattori principali della prevenzione.

Promuovere un'attività fisica moderata ma regolare è diventato un compito di tutti gli operatori della sanità, della scuola e dello sport. Conoscere chi svolge attività fisica, in che modo e per quale motivo questa viene praticata è importante al fine di svolgere un'azione preventiva mirata ed efficace.

Questi presupposti hanno motivato lo svolgimento della nostra ricerca che è stata condotta per studiare le caratteristiche socio-demografiche, le abitudini, gli atteggiamenti e i comportamenti di coloro che praticano attività fisica.

Sono state realizzate due differenti indagini: una sugli utenti abituali delle palestre e l'altra su chi pratica sport all'aria aperta; le due indagini sono state svolte in due territori diversi: Padova e dintorni, Noale e dintorni.

I nostri dati dimostrano che l'attività fisica è più praticata dagli uomini, dalle persone con meno problemi di conciliazione tra lavoro e famiglia, e da quelli con maggior grado di istruzione.

La pratica di attività fisica, sia all'interno delle palestre che all'aria aperta, sembra abbinarsi a stili di vita tendenzialmente più sani (corretta alimentazione, normopeso, non fumo).

Coloro che svolgono attività fisica sembrano essere più attenti al proprio stato di salute rispetto al resto della popolazione e tra quelli gli utenti delle palestre sembrano più attenti al controllo del peso corporeo mentre coloro che praticano attività fisica all'aperto sono molto più attenti al fumo.

E' ormai noto come l'attività fisica praticata con regolarità abbia un ruolo fondamentale nella prevenzione e cura di molte patologie di tipo cronico-degenerativo (malattie cardiovascolari, osteoarticolari e metabolico nutrizionali).

I medici hanno un ruolo importante nel promuovere questo tipo di attività tra i loro pazienti. In molte patologie, l'attività fisica può avere un effetto terapeutico, alla stessa stregua della terapia farmacologica e, alla pari di questa, essa deve essere prescritta in giusta dose (intensità, frequenza, durata) e deve essere rigorosamente personalizzata, ovvero specifica per ogni paziente.

I nostri dati evidenziano però che l'abitudine di rivolgersi ad un medico prima di iniziare l'attività fisica non è ancora consolidata e che, a tutt'oggi, la prescrizione di attività fisica da parte dei medici non è pratica diffusa. E' stato infatti evidenziato che, tra i frequentatori delle palestre e tra coloro che praticano attività fisica all'aperto solamente un esiguo e non significativo numero di pazienti risulta affetto da patologie che possono beneficiare dell'esercizio fisico.

Infatti la maggior parte dei soggetti che frequentano le palestre dichiarano di essere sani e di praticare questa attività per migliorare il proprio aspetto fisico. Essi scelgono la palestra dove andare in base al tipo di attività che questa offre, alla vicinanza al luogo di residenza e/o di lavoro, al costo dell'abbonamento e alle condizioni igienico-sanitarie. Nessuno degli intervistati va in palestra per contrastare o curare una patologia cronica che può beneficiare dell'esercizio fisico, e solamente un esiguo numero, dichiara di aver scelto la palestra come luogo per fare della rieducazione motoria, in particolare dopo un evento traumatico.

Anche la maggior parte di coloro che praticano sport all'aria aperta dichiara di essere sana e di essere attratta soprattutto dall'aspetto ludico di questa attività (piacere, divertimento).

Tra questi, le donne sono quelle maggiormente convinte che questa attività faccia bene alla propria salute in generale.

In conclusione la scelta di praticare attività fisica in palestra o all'aria aperta è influenzata dal consiglio di amici e conoscenti mentre solo un esiguo numero degli intervistati, prima di praticare queste attività, chiede un consiglio al proprio medico di fiducia.

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Questa ricerca ci ha permesso di conoscere la tipologia (età, genere, stato civile, titolo di studio) e la "salute percepita" di coloro che abitualmente praticano attività fisica nelle palestre e all'aria aperta nonché i fattori determinanti e le motivazioni che stanno alla base della scelta di praticare queste attività.

I nostri dati evidenziano che questo tipo di attività è praticata prevalentemente da una popolazione sana, per lo più su consiglio di amici e conoscenti.

Le evidenze scientifiche sul ruolo protettivo dell'attività fisica nei confronti delle patologie cardio e cerebrovascolari, di quelle osteoarticolari (in particolare l'osteoporosi), di quelle metaboliche (in particolare il diabete) che rappresentano il 60% delle cause di morte, di alcune malattie neoplastiche (colon, prostata e mammella) sembrano non essere ancora percepite dalla popolazione che solo in bassissima percentuale sceglie di praticare questa attività per migliorare la propria salute e prevenire queste patologie. Un ragionamento analogo potrebbe essere fatto anche per i medici che, nell'esercizio della loro professione, ancora oggi non prescrivono l'attività fisica quale presidio terapeutico delle patologie di cui sopra. Questa convinzione deriva dal fatto che dallo studio si rileva una pressoché totale assenza di portatori di patologie croniche tra gli abituali frequentatori di palestre o tra coloro che praticano attività fisica all'aperto.

Evidenze scientifiche dimostrano che la spesa sanitaria dei soggetti affetti da patologie croniche che potrebbero beneficiare dell'esercizio fisico è tripla rispetto ai non affetti e comprende i costi di ospedalizzazione, di cure mediche, delle assenze lavorative e morte. In Italia, secondo i dati del Ministero della Salute del 2000, essa costituisce circa il 5-6% della spesa sanitaria nazionale.

L'adozione di stili di vita sani in cui l'attività fisica ha un ruolo determinante e la prescrizione mirata di questa nelle diverse patologie potrebbe sicuramente prevenire l'aggravamento e le complicanze di queste e quindi concorrere alla riduzione della spesa sanitaria anche nella nostra Regione. A nostro parere, il perseguimento di questo obiettivo richiede l'individuazione di efficaci strategie ed interventi di promozione dell'attività fisica e sportiva sia nella popolazione sana che in quella affetta da patologie, operando fattivamente per la formazione dei MMGG e dei Pediatri di LS e attivando collaborazioni e reti di collegamento con enti locali, imprese, industrie, organizzazioni sportive, agenzie regionali, nazionali ed internazionali. La promozione dell'attività fisica dovrà necessariamente accompagnarsi allo sviluppo di infrastrutture sportive di base quali palestre, piste ciclabili, percorsi attrezzati ed itinerari

escursionistici ma anche all'inserimento di spazi idonei sia nelle aziende ospedaliere che nel territorio per favorire l'attività fisica come mezzo terapeutico, al di fuori dei programmi strettamente riabilitativi, spesso qualitativamente insufficienti e assai costosi. Sarà inoltre necessario ed urgente sviluppare competenze e professionalità specifiche per questo settore, in particolare dei laureati in scienze motorie e favorire la formazione e l'aggiornamento dei medici dello sport che hanno la preparazione specialistica più vicina a queste competenze. Per la realizzazione in particolare dei programmi terapeutici attraverso l'attività fisica dovrà essere riconosciuta dalla Regione la figura professionale di coloro che sono in possesso della Laurea Magistrale (cinque anni) in attività motoria preventiva ed adattata, che potranno operare all'interno delle strutture sanitarie e di quelle sportive qualificate in stretta relazione con i medici dello sport e, attraverso questi, con i medici curanti per la prescrizione dell'attività fisica personalizzata (per tipo, intensità, frequenza e durata).

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 148/03

Responsabile Scientifico Dall'Ora Alessandro – Ente Proponente Azienda ULSS 14 Chioggia

“Sviluppo di un sistema di controllo strategico nell'Azienda ULSS n. 14 utilizzando la metodologia balanced scorecard (BSC)”

I principali risultati della ricerca possono essere così riassunti:

1. Riallineamento delle strategie aziendali

Nel corso dei diversi incontri con la Direzione strategica, i responsabili del Dipartimento di Prevenzione, del Dipartimento di Salute Mentale, dei Distretti di Chioggia e Piove di Sacco, sono stati presi in esame l'Atto aziendale, i Documenti di direttive e gli altri documenti interni di programmazione e, anche alla luce delle direttive regionali, si è proceduto a verificare la coerenza interna di questi documenti, eventualmente meglio allineandoli tra di loro. Da questa attività sono emerse quattro macro strategie per il periodo 2005-2006 per l'azienda 14:

- Completezza dell'offerta territoriale
- Promozione delle qualità
- Fiducia della popolazione
- Equilibrio economico - finanziario.

2. Rilettura e completamento degli obiettivi strategici in relazione alle 5 prospettive di analisi individuate

Una volta riallineate le strategie aziendali, si è proceduto ad una loro rilettura secondo le 4+1 prospettive individuate, per verificare se implicitamente tutte le dimensioni considerate nel modello BSC proposto fossero effettivamente considerate. Ne è emerso come le quattro prospettive classiche dell'Utente, dei Processi interni, dell'Innovazione ed Economico-finanziaria effettivamente fossero considerate nei documenti interni di programmazione. Non sono emerse invece indicazioni rilevanti per la quinta prospettiva introdotta dalla sperimentazione: quella del Benessere sociale. Si è proceduto, quindi, ad integrare gli obiettivi aziendali anche con alcuni rilevanti per la prospettiva del benessere sociale: sviluppare le relazioni istituzionali con i soggetti del territorio, espandere i rapporti economici con le cooperative sociali e altri enti non profit, informare i portatori di interesse...

3. Collegamento delle strategie generali con gli obiettivi budgetari per le 6 Unità Operative pilota (Chirurgia Chioggia, Chirurgia Piove di Sacco, Patologia clinica, Farmacia Ospedaliera, UO Interdistrettuale per la Disabilità; Information Technology)

Una volta definite e completate le strategie e gli obiettivi strategici ed individuate le Unità operative pilota in cui introdurre il sistema BSC, si è proceduto a verificare la coerenza delle indicazioni strategiche con gli obiettivi annuali budgetari per ciascuna Unità Operativa. Anche in questo caso si è proceduto ad allineare gli obiettivi budgetari per l'anno 2006 agli obiettivi strategici aziendali.

4. Individuazione di una mappa completa di indicatori (KPI – Key Performance Indicators) per le Unità Operative pilota in relazione a obiettivi e prospettive rilevanti

Per misurare il grado di realizzazione degli obiettivi strategici declinati lungo le 5 prospettive rilevanti, in collaborazione con i responsabili delle UO pilota, si è proceduto ad individuare un set di indicatori di performance distinti in indicatori di tendenza e indicatori di risultato. I primi mirano a valutare gli output intermedi degli obiettivi selezionati; i secondi ad evidenziare i risultati finali (cioè gli esiti/outcome) degli stessi obiettivi. Dal punto di vista teorico metodologico, l'individuazione degli indicatori di

risultato si è rivelata più difficoltosa di quanto non sia accaduto riguardo a quelli di tendenza.

5. Calcolo degli indicatori selezionati

Una volta definiti i KPI dal punto di vista teorico, si è analizzato il sistema informativo aziendale per verificarne la possibilità di calcolo. Dal modulo AHRQ del datawarehouse SAS si sono rilevati gli indicatori di natura sanitaria; per tutti gli altri, non inseriti in un data base aziendale, si è dovuto impostare una procedura di rilevazione ad hoc.

6. Prima valutazione dei risultati per le Unità pilota

Il valore degli indicatori per Unità pilota ha consentito alla Direzione generale di esprimere delle prime valutazioni sulle loro performance in relazione strategie e prospettive rilevanti, valutazioni che dovranno essere completate con i valori 2006, al fine di conoscere il loro andamento temporale.

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Dai risultati indicati al punto precedente è possibile derivare il conseguimento dei seguenti obiettivi:

1. Verifica di compatibilità e coerenza delle strategie aziendali

L'aver discusso a livello di alta direzione allargata e poi di responsabili di UO pilota l'impianto strategico per il biennio 2005-2006 ha portato ad una più chiara e coerente individuazione degli obiettivi aziendali, consentendo una loro ridefinizione più compatibile con il contesto organizzativo, le risorse tecnico professionali ed i vincoli della programmazione regionale. In questo senso uno degli obiettivi fondamentali del sistema delle BSC, e quindi del progetto di ricerca sanitaria finalizzata, quello di riallineare le strategie, si può dire effettivamente conseguito.

2. Maggiore condivisione interna delle strategie

Il processo di verifica e rideterminazione delle strategie aziendali, essendo stato realizzato coinvolgendo diversi livelli decisionali interni (dall'alta direzione ai responsabili dei Dipartimenti e dei Distretti a quelli delle UUOO pilota) ha consentito una maggiore condivisione degli indirizzi programmatici e gestionali nonché una maggiore diffusione delle informazioni che ha permesso di sviluppare un maggiore senso di appartenenza alla struttura e di corresponsabilizzazione sui risultati da conseguire.

3. Ampliamento della base conoscitiva e delle prospettive di valutazione dei risultati con superamento delle mere valutazioni economico-finanziarie

L'approccio di programmazione e valutazione dei risultati adottato, di tipo multidimensionale, ha permesso di superare la semplice valutazione economica dei risultati aziendali, negli ultimi tempi particolarmente stressata ma del tutto inadeguata a valutare appieno le performance di un'azienda socio-sanitaria pubblica. La necessità di individuare indicatori in grado di catturare risultati relativi alla soddisfazione del paziente, allo sviluppo dei processi interni ed alla capacità dell'organizzazione di essere innovativa, ha trovato ampio consenso nei diversi professionisti impegnati nella struttura, culturalmente più inclini ad occuparsi di queste dimensioni piuttosto di quelle, già ben presidiate, di tipo economico finanziario. Da questo punto di vista, quindi, il sistema BSC si è rivelato molto più idoneo di altri approcci a catturare le diverse e più rilevanti dimensioni di successo di un'azienda socio-sanitaria con un più diretto consenso degli operatori.

4. Ritaratura del sistema informativo aziendale

Conseguenza evidente di quanto appena sostenuto è la consapevolezza della necessità di completare il sistema informativo aziendale, ad oggi in grado di monitorare la dimensione economica e quella legata alle prestazioni ospedaliere ambulatoriali e di ricovero, rendendolo idoneo a catturare anche altre informazioni fondamentali per una valutazione a 360 gradi. In questo caso l'obiettivo raggiunto dalla ricerca è una piena evidenza di questa necessità. Nel corso del progetto, per mancanza di risorse finanziarie, non si è stati tuttavia in grado di risolvere il problema, per il quale esistono alcune soluzioni tecnologiche adeguate, anche se permangono carenze strumentali per quanto riguarda il monitoraggio delle attività territoriali e più di contenuto sociale o socio-sanitario.

Il raggiungimento di questi primi obiettivi rende anche evidente quali possono essere le ricadute dell'introduzione di un sistema di BSC per il SSR. Queste vengono riassunte sinteticamente di seguito:

- a) impiego di un metodo più completo per valutare i risultati del SSR;
- b) una maggiore razionalità e coerenza nella definizione degli obiettivi aziendali;
- c) una maggiore partecipazione e condivisione dei professionisti nello sviluppo di sistemi di programmazione e controllo meno tradizionali, come invece si presenta attualmente il sistema budgetario;
- d) l'evidente necessità di investire nello sviluppo di sistemi informativi più completi ed integrati che facciano della rilevazione della customer satisfaction e della qualità dei risultati clinici ed assistenziali lo scopo ultimo delle rilevazioni.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 149/03

Responsabile Scientifico Peruzzi Pio – Ente Proponente Azienda ULSS 14 Chioggia

“Studio clinico-genetico per la ricerca di polimorfismi di suscettibilità alla schizofrenia e al disturbo bipolare/schizoaffettivo nella città vecchia di Chioggia”

INTRODUZIONE: Numerosi studi hanno evidenziato come i fattori genetici giochino un ruolo importante sia nei Disturbi Schizofrenici (SZ) che in quelli Bipolari (BP) con una ereditabilità pari all'80% (Owen et al., 2003; Berrettini, 2002). Tuttavia i disturbi dello spettro SZ e BP, compreso il disturbo schizoaffettivo (SA), non seguono una segregazione mendeliana ma sono caratteri complessi che vedono coinvolti più geni di suscettibilità (Gershon, 2000). Per quanto riguarda l'eziopatogenesi di tali disturbi è stato proposto un modello di trasmissione poligenico con effetto a soglie multiple (Kelsoe, 2002), per il quale la suscettibilità a sviluppare il disturbo sarebbe distribuita in un continuum, con il contributo sia della genetica che dell'ambiente. Alcuni studi più recenti sui disturbi SZ e BP hanno effettuato l'analisi concomitante di pedigree SZ, BP e misti ad elevata familiarità per testare l'ipotesi che alcuni geni di suscettibilità possano essere condivisi da SZ e BP, mentre altri sono specifici delle due patologie. Sul piano clinico recentemente sono state riviste le classificazioni rigidamente dicotomiche ed è stato introdotto il concetto di spettro allargato sia per la SZ che per il BP comprendendo tutti i disturbi che non soddisfano completamente i criteri diagnostici di SZ e BP ma ne condividono i sintomi, le cause e i fattori di rischio.

Il progetto effettuato presso il Centro di Salute Mentale (CSM) dell'Ospedale di Chioggia in collaborazione con il Dipartimento di Biologia (prof.ssa ML Mostacciolo) e la Clinica Psichiatrica (prof.ssa G. Perini) dell'Università di Padova ha avuto lo scopo di effettuare uno studio clinico-genetico per la ricerca di polimorfismi di suscettibilità alla schizofrenia e al disturbo bipolare/schizoaffettivo in un ampio campione di soggetti psichiatrici residenti nella città vecchia di Chioggia. La scelta di tale campione è stata effettuata sulla base di dati epidemiologici già disponibili (Patarnello et al., 1997) e delle caratteristiche socio-culturali della città di Chioggia che rendono tale realtà territoriale un punto di riferimento per studi di genetica molecolare umana e di popolazione. Recentemente più ricerche hanno infatti evidenziato che lo studio di piccole popolazioni per le quali vengono postulati pochi fondatori (founder populations) rappresenti il presupposto ideale per studi di mappaggio (Peltonen et al., 2000).

METODOLOGIA: È stato avviato uno studio multistep clinico-storico-genetico per la valutazione di pedigree con elevata familiarità per disturbi SZ, BP o misto nella città vecchia di Chioggia, città della laguna di Venezia con alto tasso di endogamia ed elevata incidenza di disturbi psicotici.

Sono stati valutati 400 soggetti seguiti dal Dipartimento di Salute Mentale di Chioggia per SZ, BP o SA, di cui 230 appartenenti a 41 nuclei familiari residenti a Chioggia da almeno 4 generazioni e 170 casi sporadici, selezionando inoltre un campione di controllo di 150 soggetti sani omogenei per sesso ed età.

Per la selezione delle famiglie sono stati utilizzati Restricted Criteria (RC) per i quali vi è almeno un genitore affetto del figlio affetto o almeno 3 fratelli affetti, e Broad Criteria (BC) con almeno 2 figli affetti o un nonno e più di un nipote affetti, o familiari di genitori sani di figli affetti. Ciascuna famiglia è stata classificata in base alla frequenza della diagnosi di SZ o BP nei familiari dei probandi in 3 classi di pedigree: 1) "SZ puro" con più dell'85% dei soggetti affetti da SZ o disturbi dello spettro schizofrenico; 2) "BP puro" con più dell'85% dei soggetti affetti da BP o disturbi dello spettro bipolare; 3) "Pedigree misto" in cui SZ, BP e SA sono egualmente rappresentati. Per la raccolta dei dati storico-anagrafici sono stati consultati i registri degli archivi comunali e parrocchiali di Chioggia per l'identificazione e la riorganizzazione dei pz in alberi genealogici per visualizzare lo svolgersi delle generazioni e gli eventuali legami tra gruppi parentali diversi. Ciascuna diagnosi è stata formulata secondo i criteri del DSM-IV (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali), sulla base di due interviste cliniche da parte di due diversi psichiatri (per valutare l'affidabilità e la concordanza della diagnosi), utilizzando l'intervista semistrutturata M.I.N.I.-plus (Mini International Neuropsychiatric Interview) di Sheehan (1994), che fornisce una diagnosi attuale e/o lifetime di Disturbo in Asse I secondo il DSM-IV. Successivamente sono state effettuate le scale psicometriche SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) e SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) per l'inquadramento dei sottotipi di schizofrenia a sintomi positivi e negativi, l'HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) e la YRS (Young Rating Scale for Mania) per la valutazione dei sintomi affettivi.

All'interno della definizione del campione è di fondamentale importanza la caratterizzazione fenotipica accurata dei soggetti affetti, sia per quanto riguarda la suddivisione in sottotipi diagnostici omogenei all'interno dello spettro considerato che dal punto di vista delle alterazioni cognitive prefrontali,

attualmente considerate marker fenotipici "intermedi" sia nella schizofrenia che nel disturbo bipolare (Tuuilio- Henriksson, 2003).

Recenti studi, per ovviare alle limitazioni dovute all'eterogeneità fenotipica dei disturbi bipolari, delineano possibili endofenotipi "candidati" per il disturbo bipolare, sia funzionali (deficit attentivi e nell'apprendimento verbale, deficit della memoria, instabilità dei ritmi circadiani, deficit cognitivi dopo deplezione di triptofano) che strutturali, quali la riduzione del volume del cingolato anteriore e anomalie della sostanza bianca ad esordio precoce (Hasler G., Drevets W.C. et al., 2005).

Negli ultimi decenni, molti studi hanno riportato che i danni neuropsicologici sono un punto fondamentale nella schizofrenia perché possono essere prevalenti, severi e non secondari a terapie o istituzionalizzazioni. Possono essere presenti in fase preclinica o all'inizio della malattia, sono soprattutto stabili nel tempo (Tabares- Seisdedos et al., 2003).

Dal punto di vista anatomico nel disturbo schizofrenico, le aree maggiormente danneggiate sono in primis la corteccia prefrontale, quindi la corteccia temporale e parietale, il cervelletto, lo striato e il talamo.

Il danno è riscontrabile attraverso tecniche di neuroimaging e consiste in dilatazione dei ventricoli cerebrali, atrofia corticale e cerebellare, riduzione delle attività metaboliche nelle aree cerebrali frontali.

Pochi studi invece, hanno esplorato in dettaglio le funzioni cognitive di pazienti con disturbo bipolare e schizoaffettivo; classicamente i deficit cognitivi sono stati considerati transitori e limitati agli episodi affettivi, nuovi studi suggeriscono invece la persistenza di disfunzioni cognitive anche durante le fasi intercritiche.

Inoltre, i pochi studi incrociati che si propongono di comparare la cognitività in entrambi i disordini concludono che i due gruppi mostrano un profilo di patterns simili ma più grave per gli schizofrenici.

Secondo alcuni autori vi possono essere specifiche differenze qualitative, poiché i pazienti schizofrenici mostrano deficit severi nella working memory, mentre i pazienti con disturbo bipolare hanno prestazioni peggiori in prove che implicano i processi visuo-motori (Goldberg, 1999). L'origine del disturbo neurocognitivo è ancora sconosciuto, sebbene la presenza di bassi risultati ai test da parte di adulti non-psicotici, familiari di schizofrenici e bipolari, suggerisca la presenza di un substrato genetico.

I pazienti schizofrenici falliscono nei compiti che richiedono l'attivazione delle aree prefrontali, dimostrando una compromissione a livello delle funzioni esecutive (pianificazione, programmazione di strategie, giudizio, stima, astrazione, controllo degli impulsi, comportamento sociale e sessuale).

I danni peggiori nei pazienti schizofrenici e bipolari sono riportati nella memoria, nell'attenzione, nella coordinazione visuo-motoria, in modo particolare nelle loro componenti esecutive (working memory e attenzione selettiva per difficoltà di inibizione o di programmazione di strategie).

Il danno nella working memory (difficoltà di immagazzinamento verbale e spaziale) risulta fondamentale perché peggiora l'intero quadro cognitivo.

Tenuto conto dei precedenti studi e dei danni neuropsicologici caratteristici di questi disturbi psichiatrici è stata impostata una batteria di test allo scopo di indagare le funzioni presumibilmente maggiormente colpite. Per la valutazione della memoria a breve termine sono stati utilizzati il Digit Span (memoria verbale), il Test di Memoria con interferenza 10" e 30"; per la memoria a lungo termine il Test di memoria di prosa immediata e differita. L'attenzione è stata valutata con il TMT-A e TMT-B (Attenzione selettiva), il coordinamento dei processi Visuo-motori con il Digit Symbol. Per il riconoscimento è stato utilizzato il Test delle Figure Aggrovigliate, per la capacità di giudizio le stime cognitive, per la pianificazione il test dell'orologio, infine per valutare l'astrazione, la fluenza fonemica, la programmazione, la sensibilità all'interferenza, il controllo inibitorio e l'autonomia ambientale è stato applicata la FABit (Frontal Assessment Battery).

Dopo la conclusione della raccolta dei dati clinico-anamnestici e psicometrici il protocollo prevedeva l'analisi molecolare atta ad individuare il coinvolgimento di geni responsabili di schizofrenia e disturbo bipolare nei soggetti per i quali era stato raccolto il DNA.

Sulla base di tali premesse vengono ora riportati i risultati nel secondo anno di ricerca a conclusione del progetto regionale n. 149/03.

RISULTATI CLINICI: Dei 180 soggetti affetti individuati nei 35 pedigree, 131 hanno ricevuto diagnosi all'interno dello spettro SZ e BP (secondo i criteri del DSM-IV TR) : 79 (60,3%) appartengono allo spettro SZ, 38 (29%) a quello BP, 14 sono SA (10,7%). Una elaborazione preliminare dei punteggi alle scale psicometriche per la valutazione dei sintomi positivi e negativi della schizofrenia e dei sintomi affettivi per i disturbi dello spettro bipolare indicano una correlazione positiva con la durata di malattia dei pazienti.

I dati (anch'essi preliminari) riguardanti i test neuropsicologici indicano risultati al test alterati in ogni gruppo diagnostico, con il danno maggiore riscontrato nella categoria della schizofrenia, ove vi è anche la più bassa percentuale di risultati nella norma. Il gruppo di pz schizofrenici con lunga storia di malattia

riporta i risultati peggiori in assoluto, in particolar modo nei test per la valutazione dell'attenzione selettiva (TMT-B), della memoria a lungo termine (Test di memoria di prosa immediata e differita), e in quelli di coordinamento dei processi visuo-motori (Digit symbol). Tali dati sembrano confermare i risultati degli studi incrociati tra schizofrenici e bipolari-schizoaffettivi secondo i quali i danni neuropsicologici sono uguali per i diversi gruppi ma si riscontrano performance peggiori nel gruppo degli schizofrenici.

RISULTATI MOLECOLARI: Sono state attuate due linee di ricerca basate su studi di linkage e caso-controllo.

1) STUDI DI LINKAGE

Gli studi di linkage vengono effettuati quando sono disponibili ampie famiglie nelle quali segregano nelle diverse generazioni più individui affetti. Nello studio da noi compiuto sono stati raccolti i DNA di 63 individui appartenenti a 18 famiglie con disturbo psichiatrico, tutte originarie della città vecchia di Chioggia. Su tali famiglie è stata eseguita una analisi su tutto il genoma (*genome-wide-search* GWS) utilizzando 488 microsatelliti fluorescenti equamente distribuiti sui diversi cromosomi. In tale modo è possibile fare una buona copertura sia delle regioni del genoma nelle quali erano già stati individuati possibili loci di suscettibilità per la schizofrenia/disturbo bipolare che delle regioni per le quali non vengono segnalati dati degni di nota. L'analisi di linkage è stata effettuata sia con approccio parametrico (modello di dominanza e recessività) che non parametrico, tenuto conto del fatto che la schizofrenia/disturbo bipolare sono da considerarsi patologie complesse e per le quali si ritiene essere coinvolti più geni con effetto additivo. Per tale scopo nella elaborazione dei dati si è ritenuto utile utilizzare il programma *GENEHUNTER* che appare a tutt'oggi lo strumento più idoneo per effettuare l'analisi di linkage sia parametrica (PL) che non parametrica (NPL). Per tale analisi sono stati considerati i soli individui affetti, ricercando fra essi i segmenti cromosomici condivisi. Sulla base dei valori di LOD score ottenuti per ogni marcatore e mediante l'analisi *multipoint* sono state individuate alcune regioni cromosomiche che appaiono di grande interesse.

Vengono di seguito riportate le regioni in linkage con relativi valori di LOD score:

1) CROMOSOMA 1: per la regione 1q43-44, con modello NPL è stato individuato un picco di positività con valori di LOD-score >2 per i marcatori D1S2670, D1S2785, D1S842, D1S423 e D1S2836 che complessivamente coprono un intervallo di circa 19 cM. È interessante notare che la regione 1q42.2 è già stata individuata come candidata per la schizofrenia in quanto in uno studio eseguito in una famiglia con schizofrenia e disturbo bipolare, era stata evidenziata una traslocazione bilanciata (1;11) (q42.1; q!4.3) (Kato, 2001).

2) CROMOSOMA 3: relativamente alla regione 3q24-26.1, con il modello NPL sono stati ottenuti valori di LOD-score di 2,5 in un intervallo di circa 17 cM e compreso tra i marcatori D3S1569 e D3S3668. È importante ricordare che uno studio condotto da Cichon su 75 famiglie con disturbo bipolare originarie della Germania, Israele e Italia, era stato rilevato mediante un analogo GWS un linkage nella stessa posizione di mappa (Cichon et al, 2001).

3) CROMOSOMA 4: l'analisi dei marker localizzati nella regione 4p15.3-4p13.2, ha permesso di individuare un picco di linkage ($Z_{max}=2.19$ in prossimità del marker D4S405) in un tratto cromosomico di 48.52 cM mediante modello non parametrico. Tale dato appare nuovo nel panorama dei lavori finora pubblicati e pertanto da rivalutare mediante un ampliamento del campione di famiglie

4) CROMOSOMA 15: il dato che emerge da tale studio appare quello maggiormente degno di nota. Nella regione telomerica 15q26.2, in un intervallo 17,43 cM, tra i marker D15S130 e N15S1Q è stato ottenuto un valore di LOD-score max di 3,05 con approccio NPL. Tale dato appare suggestivo di un linkage in quanto in un studio recentemente pubblicato da Maziade e relativo alla popolazione del Quebec, è stato individuato in un più ampio campione con schizofrenia/disturbo bipolare, un valore di LOD-score max multipoint di 4.55 (Maziade et al., 2004).

In conclusione i dati ottenuti in questa sezione appaiono estremamente interessanti e da ampliare mediante una più fine indagine che permetta di aumentare il numero dei marcatori nelle regioni in linkage al fine di definire l'intervallo critico in cui mappa il gene/i di suscettibilità. Un dato che non va sottovalutato riguarda la correttezza del metodo adottato. L'utilizzo della strategia proposta ha permesso di ottenere dati interessanti sia con modelli PL che NPL, confermando come il campione di Chioggia appaia idoneo per uno studio di linkage. Il fatto di ottenere valori di LOD score suggestivi pur con un campione seppur limitato di famiglie, fa ritenere che la strada intrapresa sia quella più idonea per raggiungere l'obiettivo proposto.

2) STUDI CASO-CONTROLLO

Per eseguire uno studio caso-controllo bisogna utilizzare un campione omogeneo di individui sani (controlli) per sesso e per età contro un analogo campione di affetti (casi) Tale studio ha lo scopo di

valutare il possibile coinvolgimento nella malattia di polimorfismi di suscettibilità in geni definiti candidati per caratteristiche funzionali e posizione di mappa. I marcatori di elezione in questo tipo di analisi sono rappresentati dai polimorfismi di singoli nucleotidi (SNPs) che, per la loro frequenza nel genoma rappresentano un utile strumento in ambito genetico. Attraverso il test del χ^2 è possibile individuare eventuali scostamenti significativi tra le frequenze alleliche e genotipiche negli individui affetti e nei controlli; sulla base della significatività statistica di tale scostamento va valutata la possibilità di accettare o rigettare l'ipotesi di associazione tra i singoli polimorfismi e la patologia oggetto di studio. Al fine di confermare una possibile associazione con i polimorfismi di suscettibilità già descritti in letteratura e relativi ai geni **COMT**, **RGS4** e **NRG1**, si è proceduto valutando un campione chioggiotto costituito da 46 individui con schizofrenia/disturbo bipolare e 46 individui sani, non imparentati tra loro ed esenti da parentele con pazienti psichiatrici. Per ognuno dei geni indagati si riportano in dettaglio i risultati ottenuti.

COMT (*Catecol-O-metiltransferasi*) codifica per un enzima deputato alla degradazione della dopamina; secondo la teoria "iperdopaminergica", il meccanismo patogenetico della schizofrenia consisterebbe in una alterazione della neurotrasmissione mediata da questa molecola.

Il campione da noi raccolto è stato genotipizzato per gli SNP rs4680 e rs737865, localizzati, rispettivamente, nell'esone 4 e nell'introne 1 del gene. In particolare, lo SNP rs4680 rappresenta una promettente variante di suscettibilità per le sue implicazioni funzionali; infatti, è dimostrato che la presenza della variante allelica G determina una sostituzione aminoacidica (val/met) ed un aumento della attività e della stabilità dell'enzima.

Relativamente ai due SNP indagati non sono state tuttavia evidenziate differenze statisticamente significative per le frequenze alleliche e genotipiche osservate negli affetti e nei controlli (rs737865: $P_{\text{freq.all}}=0.3045$; $P_{\text{freq.gen}}=0.3624$); (rs4680: $P_{\text{freq.all}}=0.5530$; $P_{\text{freq.gen}}=0.6250$).

Considerando che nel lavoro di Shifman e colleghi i polimorfismi studiati fanno parte di un unico aplotipo di rischio (Shifman et al., 2002), si è ritenuto opportuno anche valutare la frequenza degli aplotipi per ogni cromosoma, in base alla combinazione degli alleli ricavati dall'analisi degli SNP rs4680 e rs73786 ottenendo tuttavia anche in questo caso esito negativo ($P=0.4630$).

Ne deriva che, relativamente al campione in esame, si può escludere l'ipotesi di associazione tra gli SNP del gene COMT e la schizofrenia/disturbo bipolare.

Per quanto riguarda il **gene RGS4**, si è ritenuto pertinente sottoporre ad indagine molecolare i polimorfismi rs10917670 (SNP1), rs951439 (SNP4), rs951436 (SNP7) e rs2261319 (SNP18). Tali SNP sono stati recentemente indicati come possibili varianti di suscettibilità in un lavoro condotto da Chowdari (Chowdari et al., 2002) su campioni etnicamente distinti, reclutati dalle popolazioni caucasica ed indiana; in questo studio, gli aplotipi costituiti da tali SNP sono risultati fortemente associati con la schizofrenia, i disturbi schizoaffettivi ed il disturbo bipolare ($P=0.0019$). Al fine di confermare tali dati si è ritenuto di procedere con la genotipizzazione del campione sopra descritto aggiungendo ai 4 polimorfismi già noti del gene RGS4 anche lo SNP rs2661347 (SNP5). I risultati ottenuti per gli SNP1 e SNP7, considerati singolarmente consentono di escludere il loro diretto coinvolgimento nello sviluppo della schizofrenia/disturbo bipolare in quanto, applicando il test statistico del χ^2 , non si ottengono valori P statisticamente significativi (SNP1: $P_{\text{freq.all}}=0.1801$; $P_{\text{freq.gen}}=0.1409$; SNP 7: $P_{\text{freq.all}}=0.0734$; $P_{\text{freq.gen}}=0.1218$).

L'analisi delle frequenze alleliche e genotipiche relative agli SNP 4, 5 e 18 ha invece rivelato una associazione significativa con la schizofrenia (SNP 4: $P_{\text{freq.all}}=0.0006$; $P_{\text{freq.gen}}=0.0034$); (SNP 5: $P_{\text{freq.all}}=0.0045$; $P_{\text{freq.gen}}=0.0123$), (SNP 18: $P_{\text{freq.all}}=0.0179$; $P_{\text{freq.gen}}=0.0373$).

In generale, gli aplotipi costituiti dai cinque marcatori in questione sono risultati distribuiti, nei sani e negli affetti, con una differenza statisticamente significativa ($P=0.0000001$).

Il gene NRG1 mappa in una regione risultata in linkage con la schizofrenia in molteplici studi condotti in popolazioni differenti (Straub et al., 2002).

Per tale scopo gli individui del campione sono stati genotipizzati per due marcatori micro satelliti (420M9-1395 e 478B14-848) e per lo SNP8NRG221533 il cui coinvolgimento nella suscettibilità alla schizofrenia sembra confermato in diverse indagini (Stefansson et al., 2002; Stefansson et al., 2003; Williams et al., 2003).

L'analisi delle frequenze alleliche e genotipiche rilevate per ciascun polimorfismo, considerato singolarmente, indicano una differenza statisticamente significativa tra controlli ed affetti solo per il microsatellite 478B14-848 ($P=0.0093$).

Poiché i tre polimorfismi indagati fanno parte di un unico aplotipo di rischio, definito "*core at-risk haplotype*", si è ritenuto opportuno valutare se nel campione in esame ci fosse una differenza

statisticamente significativa tra le frequenze alplotipiche dei sani e degli affetti; questa analisi, tuttavia, non ha rilevato alcun dato significativo ($P=0.0164$).

Si noti che, sebbene dall'analisi dei singoli polimorfismi e degli alplotipi si ottengano risultati contrastanti, si osservano, in entrambi i casi, valori P che non si discostano molto dal valore soglia dell'1%.

I dati a disposizione non consentono, quindi, di accettare o rigettare in modo conclusivo l'ipotesi di associazione tra il gene NRG1 e la schizofrenia/disturbo bipolare.

In conclusione, i risultati ottenuti per i tre geni in esame dovrebbero essere riconfermati allargando l'analisi ad un campione più esteso di affetti e di controlli. Inoltre, poiché la predisposizione genetica alla schizofrenia è il risultato dell'azione sinergica di più alleli di suscettibilità in geni differenti, sarebbe risultato interessante estendere tale studio a polimorfismi presenti in altri geni candidati (vedi progetto originale), che tuttavia per la limitazione dei fondi erogati non è stato possibile attuare.

Infine, va tenuto presente che la definizione delle effettive varianti di suscettibilità alla schizofrenia potrebbe consentire, nel prossimo futuro, di stabilire una relazione tra l'assetto genetico di ciascun paziente ed il profilo di risposta ai farmaci, nella prospettiva ultima di ottenere, per il trattamento della schizofrenia, terapie farmacologiche personalizzate.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 150/03

Responsabile Scientifico Minicuci Nadia – Ente Proponente Azienda ULSS 15 Cittadella

“Speranza di vita in buona salute: valutazioni regionale e confronti internazionali tra Italia, Bulgaria, Canada, America Latina e Porto Rico”

Dagli indicatori di salute ricavati dalla armonizzazione degli strumenti utilizzati negli studi internazionali, per quanto riguarda la popolazione anziana (65-85 anni), si può evincere quanto segue:

1. La percentuale di soggetti anziani che riporta uno stato di salute "cattiva" (poor, bad, very bad) varia dal 4% dell'Argentina al 32% della Bulgaria;

2. Le patologie cardiache sono maggiormente presenti in Cile ed a Cuba (34%), l'ipertensione in Brasile (57%), il diabete in Messico (23%), l'ictus in Bulgaria ed a Cuba (circa 10%) ed il cancro in Italia e Uruguay (6%).

3. La disabilità fisica, misurata attraverso le cinque comuni attività quotidiane (ADL) eccetto per il Canada, vede la popolazione bulgara come la meno indipendente, con un 72% di soggetti che dichiara di non avere nessuna difficoltà, verso il 90% della popolazione delle Barbados.

4. L'utilizzo delle attività quotidiane, congiuntamente a quelle strumentali (IADL), possibile solo per l'Italia e l'America Latina, ha rilevato come l'Argentina sia il paese con la percentuale più bassa di soggetti indipendenti (17%), rispetto alle Barbados (81%) ed a Cuba (76%) che invece presentano le percentuali più alte.

5. La percentuale più alta di soggetti anziani con disturbo cognitivo, misurato attraverso il Mini Mental State Examination in Italia ed una sua versione ridotta in America Latina, si osserva in Italia (17%). In America Latina le percentuali variano dal 3% delle Barbados all'11% per il Messico. Tuttavia la presenza di due diverse scale richiede estrema cautela nella interpretazione della misura armonizzata.

6. Il rapporto DFLE/LE, (**Disability Free Life Expectancy /Life Expectancy**), per i maschi di età 65-69 anni, presenta le percentuali più basse di vita media rimanente libera da disabilità in Bulgaria ed in l'Italia (73% e 74%, rispettivamente), mentre per Barbados e Uruguay si registrano le percentuali più alte (89%). Tra le femmine della stessa fascia d'età, i soggetti residenti in Bulgaria e Cile vivranno mediamente meno anni liberi da disabilità (63% e 69%, rispettivamente), mentre ancora una volta Barbados e Uruguay presentano le percentuali DFLE/LE più elevate (79% per entrambi).

7. La percentuale di vita rimanente che il soggetto vivrà in una condizione libera da disturbo cognitivo (rapporto **CogImpFLE/LE**), per soggetti con età compresa tra i 65 e gli 69 anni, sia tra i maschi sia tra le femmine, è la più bassa in Italia ed in Messico (82% e 83%, rispettivamente, tra i maschi; 74% e 77%, rispettivamente, tra le femmine). Le percentuali più alte relative a CogImpFLE/LE sfiorano il 100% sia per i maschi che per le femmine residenti a Barbados e in Uruguay.

8. I risultati sopra citati sono stati presentati dal responsabile scientifico del progetto al Workshop organizzato dal REVES: "Population health and health expectancy-Policy implications" a Pechino nel 2004 come presentazione orale dal titolo: "Disability and cognitive impairment free life expectancies: results from epidemiological surveys in Bulgaria, Canada, Italy and Latin America".

A livello regionale, possiamo invece sintetizzare i risultati principali in quanto segue:

1. Lo studio di fattibilità condotto presso la ASL 15 "Alta Padovana" per il calcolo del **DALY** (Disability Adjusted Life Years) per la **BPCO** mostra le potenzialità nella stima di questo indicatore a livello regionale.

Un primo risultato presenta come in una popolazione pari a 1000 persone, gli uomini perderebbero 5,2 anni di vita a causa della BPCO; di questi 2,8 anni (54,9%) dovuti alla mortalità precoce e 2,3 anni (45,1%) vissuti con disabilità. Le donne invece perderebbero 2,9 anni di vita, di cui il 55,4% dovuti alla mortalità precoce ed il 44,6% vissuti con disabilità.

2. La stima del **DFLE** per la Regione Veneto, usando dati di prevalenza delle ADL ed il metodo di Sullivan, indica che una donna di 65 anni può mediamente vivere 13,8 anni di vita senza disabilità (65,4%) e 7,3 anni con disabilità; analogamente per un maschio della medesima età si può attendere una vita media senza disabilità pari a 12,7 (77,4%) anni e con disabilità pari a 3,7 anni.

A livello nazionale, possiamo sintetizzare i risultati principali in quanto segue:

3. La stima del **Dementia Free Life Expectancy** (DemFLE), usando dati di prevalenza della demenza ed il metodo di Sullivan, indica che una donna di 65 anni può mediamente vivere il 74,8% della sua vita senza demenza mentre per un maschio ci si può attendere un 83,5% di vita senza demenza.

4. La stima del **DFLE**, usando dati di incidenza delle ADL ed il Multistate Life Table Method, indica che una donna di 65 anni può mediamente vivere il 69% della sua vita senza disabilità mentre per un maschio ci si può attendere un 75,8% di vita senza disabilità.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 151/03

Responsabile Scientifico Argenti Gianni Paolo – Ente Proponente Azienda ULSS 16 Padova

“Definizione di un modello di raccolta e valutazione di attività sanitarie e socio-sanitarie quale strumento di programmazione delle cure primarie: Budget di Distretto”

Il progetto è stato avviato inizialmente nell'ambito della sperimentazione denominata "Budget di Distretto", nella quale le Aziende Ulss 16 di Padova, Ulss 4 di Thiene e l'Ulss 7 di Pieve di Soligo hanno sviluppato gli indirizzi operativi per lo sviluppo di un modello di Budget per i diversi Livelli Essenziali di Assistenza. Dopo una prima fase di collaborazione ogni Azienda ha messo in atto all'interno della stessa gli indirizzi concordati.

Nel corso del progetto sono stati raggiunti una serie di obiettivi che possono essere classificati rispetto a due macro filoni di progetto:

1. Analisi e miglioramento della reportistica di distretto:

- La reportistica è stata condivisa con i Medici di Medicina Generale, i Direttori dei Distretti S.S. e la Direzione Strategica.

- La reportistica contiene dati confrontati con le relative soglie concordate tra i MMG e la Direzione Aziendale, nell'ambito del patto Aziendale.

- Ai Direttori dei Distretti Socio-Sanitari sono stati forniti i dati, per ogni MMG del proprio Distretto.

Le informazioni caricate e già disponibili relative agli assistibili dell'U.L.S.S. 16 di Padova, per le analisi di competenza e la produzione dei report su indicati, secondo i diversi livelli di lettura (MMG, GTO, Distretto, Direzione Aziendale) sono relative a:

- ricoveri (numero, valore, ed informazioni recuperabili dalle SDO)

- specialistica (numero, valore, branca, codice prestazione, erogatore,...)

- farmaceutica (spesa, farmaci prescritti, distribuzione diretta, ATC, medici prescrittori,..)

- protesi, ausili e ossigeno (quantità, tipologia del prodotto, tempi di noleggio, costo giornaliero noleggio,...)

Assistenza Domiciliare Integrata e Residenzialità/Semiresidenzialità (verrà completato il caricamento entro la fine del mese di febbraio 2006).

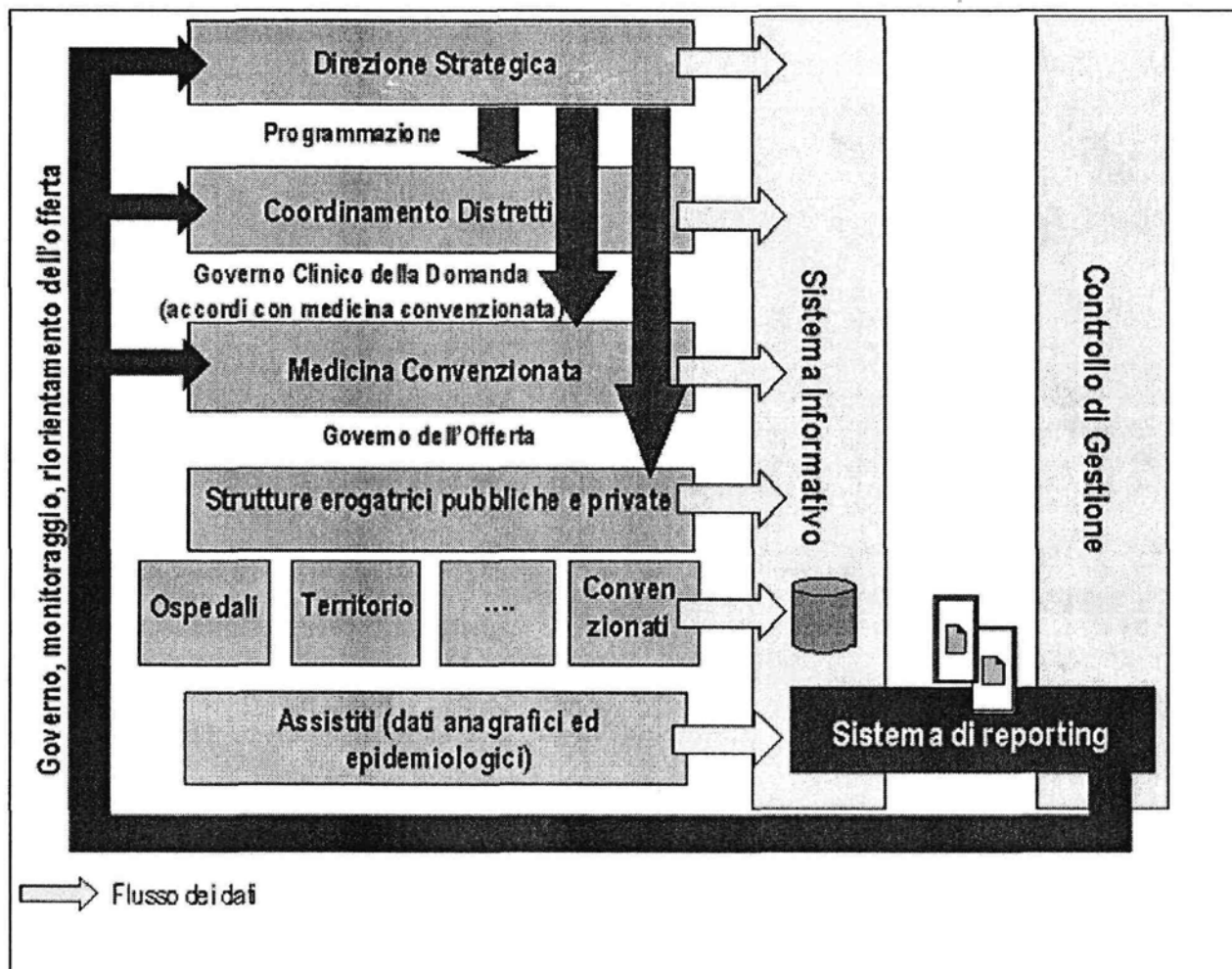
2. Realizzazione del supporto tecnologico integrato (dettagliato nelle macrofasi di progetto);

Il percorso svolto per la realizzazione del progetto è descritto nell'Allegato 2 (Relazione intermedia agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale) e vengono di seguito riepilogati con evidenza dei passaggi. Tale percorso ha consentito di:

- consolidare il modello predisposto con il progetto precedente;

- estendere il monitoraggio (oltre alle prestazioni specialistiche, ai ricoveri e alla Farmaceutica) all'assistenza domiciliare, alla protesica, alla residenzialità, alla semiresidenzialità;
- produrre uno strumento che permetta di:
 - individuare ed esaminare eventuali correlazioni esistenti tra percorsi terapeutici (specialistici, ospedalieri, farmaceutici) e l'assistenza domiciliare.
 - analizzare la spesa delle patologie in esenzione (diabete mellito, ipertensione, neoplasie, malattie cardiache,...).

Il sistema così realizzato pone in evidenza i due strumenti principali utilizzati, il governo clinico e il sistema informativo (si veda figura seguente):



OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Realizzare un efficace strumento di supporto per il governo del sistema socio-sanitario sul territorio. Superando il tradizionale concetto di sistema informativo finalizzato alla sola rendicontazione, ciò che si è ottenuto è un sistema informativo che, oltre ad aggregare per singolo assistito tutte le informazioni sui servizi sanitari, socio-sanitari e sociali erogati in ambito ospedaliero e/o territoriale da soggetti pubblici e privati, fornisce informazioni sul suo potenziale bisogno di assistenza (patologie, invalidità, ecc).

Fornire informazioni complete e tempestive alla direzione strategica per la programmazione del sistema di offerta ed agli operatori sanitari per il governo clinico dei processi assistenziali.

Le ricadute per il servizio sanitario sono:

- Riduzione del costo per caso trattato per alcune patologie rilevanti
- Incremento dell'appropriatezza dell'ambito di cura dei pazienti
- Miglioramento nell'erogazione dei servizi per gli utenti e conseguente crescita della qualità percepita
- Crescita professionale dei MMG/PLS e diffusione della medicina basata sulle prove di efficacia
- Integrazione dei percorsi ospedale-MMG/PLS, socio-sanitario-MMG/PLS, socio assistenziale-MMG/PLS.
- Incremento dell'appropriatezza dei L.E.A

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 153/03

Responsabile Scientifico Ivis Stefano – Ente Proponente Azienda ULSS 17 Este

“Sperimentazione di un modello di assistenza domiciliare rivolto al paziente fragile, in quattro aziende socio sanitarie venete”

SINTESI

- 1) Stesura di criteri condivisi di riconoscimento della fragilità a domicilio e in Ospedale
- 2) Stesura di un *Glossario condiviso* tra i gruppi
- 3) Miglioramento delle abilità comunicative dei professionisti aderenti alla ricerca, con *maggior uso della comunicazione efficace e della conoscenza delle tecniche di counselling*
- 4) Identificazione per ogni azienda di *difficoltà dagli standard dell'azienda capofila*
- 5) Indagine sulla *soddisfazione e insoddisfazione dei professionisti* coinvolti nei processi di ADI delle Az. aderenti
- 6) Definizione di *cartella diario clinico per ADI* orientata all'assistenza del paziente fragile
- 7) *Analisi organizzativa* dell'esperienza ADI per il paziente fragile dell'Azienda Capofila, alla luce della teoria della complessità
- 8) Traduzione *indicatori gruppo Rand*
- 9) Avvio della *diffusione dei risultati* comunicazione al Wonca (Fi)
- 10) Riuscire a concludere una ricerca finalizzata di area vasta, che ha integrato grandi numeri di Medici di famiglia con i professionisti delle Az. ULSS della Regione Veneto.

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Circa l'obiettivo generale di sperimentare un modello assistenziale che:

1. "...consenta di riconoscere il paz. Fragile" il gruppo ha condiviso una tabella con i criteri di riconoscimento della fragilità a domicilio ed in occasione di ricovero. Tali criteri sono già stati concretamente utilizzati ed applicati negli accordi collettivi per la MG del Veneto, Sarebbe opportuno che la diffusione e applicazione di tali criteri, attraverso il coinvolgimento delle Direzioni Sanitarie, fosse inserita negli obiettivi divisionali e Aziendali al fine di poter meglio intercettare i pazienti fragili ricoverati e migliorare le dimissioni attraverso una modalità e una organizzazione specifica che il gruppo ha definito "protetta"

2 "...garantisca miglior cura e assistenza", sono state eseguite:

a. una intervista agli opinion leader dell'ADI (Medici di organizzazione, Infermieri professionali, M.M.G.) che ha permesso di censire nelle Aziende partecipanti la percezione sulle problematiche connesse con l'assistenza del paz. Fragile domiciliare. Tale indagine ha permesso di riprodurre con precisione la vision professionale degli intervistati identificando ambiti di criticità e di miglioramento su cui progettare interventi correttivi

b. una analisi organizzativa, con il supporto di esperti del management della complessità, che confrontando le esperienze della Azienda capofila dove il progetto è stato applicato compiutamente con altre venete e nazionali, ha permesso di evidenziare e condividere in un seminario alcuni ambiti strategici su cui concentrare l'intervento nella eventuale fase di diffusione. Essi sono:

- Formalizzazione delle più importanti procedure d'interfaccia Ospedale-Distretto- MMG
- Istituzione di una specifica ADI dedicata al paziente fragile e alla sua complessità, caratterizzata da standard assistenziali più elevati
- Istituzione specifiche Unità Ospedaliere di Ammissione e Dimissione protetta
- Annessione delle stesse al Distretto Socio-sanitario
- Cogestione delle stesse da parte di personale Dipendente e convenzionato (MMG)
- Istituzione di un sistema informativo
- Istituzione di un gruppo di monitoraggio e governo clinico degli obiettivi di salute predefiniti

c. "..coinvolga la famiglia del paziente fragile": è stato effettuato un percorso che grazie all'ausilio di esperti, ha permesso di migliorare le capacità comunicative dei vari operatori, permettendo loro di utilizzare alcune tecniche di counselling con le famiglie dei pazienti e tra i membri dell'equipe soggetti ad elevato rischio di burn-out

d. "..riconsiderare una politica di riorganizzazione e investimenti tra ospedale e territorio": è stata eseguita una mappatura dell'attivazione dell'ADI nelle aziende aderenti identificando, alcuni preziosi indicatori di processo che possono essere applicati in una eventuale fase di diffusione.

e. "..costruire un sistema qualità dell'intero processo": (vedi punto 2 B)

f. "..implementare un percorso formativo univoco tra le aziende aderenti": i

ricercatori hanno esteso un glossario orientato all'ADI al paziente fragile ed ispirato al proprio vissuto professionale. I componenti del glossario rappresenteranno le basi sulle quali costruire gli interventi formativi nelle fasi di diffusione

g. "..garantisca attraverso le dimissioni protette e l'assistenza domiciliare integrata la risposta assistenziale più appropriata in tutte le situazioni ad elevato rischio d'instabilità clinica che caratterizzano la fragilità complessa": (vedi 2 a-b-c-d-e-f-g)

h. "..assicurare la collaborazione tra le cure di primo e secondo livello attraverso la condivisione di obiettivi, linguaggi e percorsi predefiniti tra ospedale, distretto e territorio": (vedi 1-2)

i. "..progettare uno strumento di rilevazione distrettuale che permetta la presenza in tempi reali di reports sui quali costruire un monitoraggio della performance di qualità su obiettivi predefiniti": i ricercatori hanno condiviso una cartella clinica orientata per problemi e all'equipe che permetterà di costruire un sistema informativo in grado di documentare l'efficacia degli interventi eseguiti. Tale cartella è già stata proposta per utilizzo diffuso a livello regionale

j. "...Iniziare il processo di implementazione del sistema qualità nelle cure primarie, partendo dalla revisione del progetto sulla fragilità": I ricercatori propongono una procedurazione della sequenza operativa che disciplina l'operato dei MMG per quanto attiene l'ADI complessa. Inoltre in una eventuale fase di diffusione del progetto appare utile la certificazione della cartella\diario clinico domiciliare.

In sintesi, il progetto:

- ha fatto emergere la necessità di uniformare le diversità culturali, organizzative presenti nell'ambito dell'Adi al paziente fragile della Regione Veneto ed ha fornito indicazioni e strumenti sui quali intervenire.
- ha permesso di focalizzare l'utilità di alcune procedure, che vanno contestualizzate localmente e che possono essere utilizzate per ottenere migliori standard di qualità assistenziale per i pazienti fragili trattati a domicilio.
- ha testato una modalità di partecipazione condivisione interprofessionale finalizzata a supportare e stabilizzare l'innovazione in ambito di assistenza territoriale
- ha permesso di capire come è possibile beneficiare dell'esperienza dei MMG nei progetti di ricerca finalizzata e quali strumenti utilizzare per poterli utilmente coinvolgere per periodi prolungati.
- Ha definito alcune raccomandazioni finali utilizzabili per riprodurre le esperienze esaminate e ritenute valide
- Ha dimostrato concretamente l'utilità di una continua connessione tra il livello programmatico Regionale e professionale e gli sviluppi della ricerca operativa.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 154/03

Responsabile Scientifico Bernardi Annamaria – Ente Proponente Azienda ULSS 18 Rovigo

“Dipartimento interprovinciale - Area Vasta - di nefrologia emodialisi e nutrizione clinica”

Rete geografica nefro- dialitica e di nutrizione clinica informatizzata

Il forte incremento della attività nefrologico-dialitica ha reso necessario fin dal '99 la messa in rete dei centri dialisi per conoscere in tempo reale la situazione clinica del paziente attraverso una cartella clinica computerizzata sempre aggiornata e attraverso il controllo diretto della seduta dialitica e delle apparecchiature in uso.

Anche la nutrizione clinica specie artificiale, ha avuto negli ultimi anni un notevole incremento nel territorio tale da richiedere un monitoraggio continuo delle prestazioni e della situazione clinica del paziente, usufruendo della rete geografica già esistente per la Nefrologia, trasferendola, riveduta e corretta anche per la Nutrizione Clinica.

Nella società di oggi l'informazione rappresenta un patrimonio molto importante e la rapidità con cui può essere acquisita, elaborata ed archiviata ha assunto un ruolo determinante in ogni settore. La risorsa di questa rivoluzione in atto è rappresentata da Internet, dalla diffusione della telefonia mobile o in generale dall'incremento dei sistemi di comunicazione e di trasmissione dati.

Il sistema sanitario ha recepito l'importanza strategica dei sistemi informatici tuttavia esiste tuttora un gap tecnologico tra settore industriale e quello sanitario, o dei servizi in generale, che non permette l'impiego immediato delle risorse tecnologiche.

La Regione Veneto, con legge Regionale del 10/4/98 ha disciplinato la nutrizione artificiale domiciliare (NAD) e il 27/7/99 ha prodotto "Approvazione di linee guida sulla nutrizione artificiale domiciliare"

delineando un modello organizzativo che prevede una forte integrazione tra servizi territoriali e presidi ospedalieri di riferimento.

Il modello organizzativo ed operativo-professionale di base per la NAD è quello dell'Assistenza Domiciliare Integrata(ADI), e in particolare nella tipologia indicata come ADIMED dalle linee guida applicative della Regione Veneto (delib.5273 del 29/12/98). L'attività rientra tra quelle erogabili dal Distretto Socio-Sanitario (DSS) sotto la responsabilità clinica del Medico di Medicina Generale e del Pediatra di libera scelta (MMG/PLS): in aggiunta a tale struttura organizzativa, per rilevata specializzazione richiesta, si prevede l'intervento di un gruppo multidisciplinare di operatori di riferimento esperti in NA, definito "TEAM NUTRIZIONALE"

La partecipazione (con TN e i DSS) alla strutturazione del sistema di qualità, volto alla ottimizzazione della NAD richiede il controllo di processi quali:

- segnalazione dei casi
- Selezione dei pazienti
- Definizione tempi di dimissione e accoglimento a domicilio
- Fornitura di materiali
- Assistenza clinico-infermieristica
- Addestramento dell'utenza e supporto familiare
- Grado di integrazione delle strutture coinvolte
- Pianificazione dell'intervento nutrizionale
- Monitoraggio
- Garanzia di assistenza e soluzione rapida complicitanze

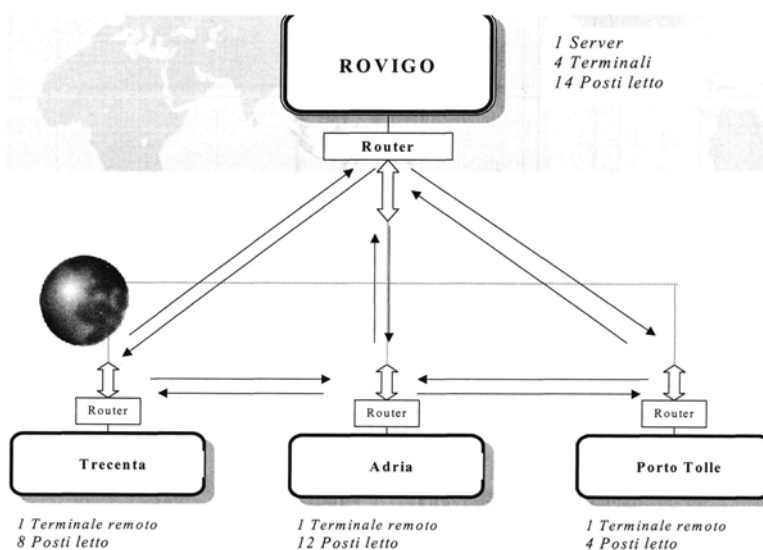
L'esperienza positiva fatta nella gestione telematica delle sedute dialitiche in una rete geografica interconnessa ci ha stimolato a **trasferire** lo stesso sistema di gestione dei pazienti in NUTRIZIONE ARTIFICIALE DOMICILIARE usufruendo della rete nefro-dialitica territoriale già esistente e da anni operativa e collaudata.

Sistema informatizzato per la gestione in Rete Geografica del Controllo della Nutrizione Artificiale Domiciliare (NAD) e dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) sul territorio della ULSS 18 di Rovigo

IL Sistema Informatico è costituito da:

Un software Client/Server di Cartella Clinica per la raccolta dei dati dei pazienti sul territorio, afferente ad un **SERVER UNICO** già esistente per la Nefrologia.

Nel sistema sono compresi **PC palmari** dotati di **Docking station** per lo scarico sul Server dei dati raccolti a domicilio del paziente.



Sviluppo della rete geografica per il controllo della dialisi

Necessità di disporre in tempo reale di informazione completa e aggiornata

SVILUPPO DI SISTEMI DI RETE :

da circa 6 anni è in uso presso la U.O, di Nefrologia una Cartella Clinica elettronica per i pazienti nefropatie) in terapia conservativa predialitica, dialitica extracorporea e peritoneale e per i trapiantati renali.

Sono inoltre attivi 38 monitors per Emodialisi interfacciabili con PC, le cui caratteristiche informatiche e diagnostiche (biosensori) danno il controllo on-line dei parametri paziente.

Sfruttando le caratteristiche della cartella elettronica e quelle dei monitors è stata istituita una rete telematica di collegamento tra i 4 Centri dislocati sul territorio provinciale.

Sistema informatizzato per la gestione in Rete Geografica del Controllo della Nutrizione Artificiale Domiciliare (NAD) e dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) sul territorio della ULSS 18 di Rovigo

- Il sistema permette di rilevare:

- Dati anagrafici del paziente
- Terapia richiesta (inizio, fine, tipo dieta, quantità, tipo set, costo giornaliero)
- Dati sui consumi mensili e progressivi
- Date di attivazione, consegna, assistenza tecnica (data di consegna, quantità diete consegnate, numero di lotto, quantità diete ritirate, quantità set consegnati o ritirati e numero di lotto)
- Possibilità di realizzare statistiche e grafici, di avere informazioni su costi globali e del singolo paziente ecc.

Telemedicina in Polesine

Le vigenti normative prevedono per le ULSS modelli di gestione a:

BUDGET per centri di costo

FATTURAZIONE periodica delle prestazioni ambulatoriali per ottenere i rimborsi sulla base delle tariffe previste per il SSN.

per la Nefrologia e Dialisi

per la Nutrizione Clinica e del Territorio (NAD)

ESIGENZE DA AFFRONTARE CON UTILIZZO DI SISTEMI INFORMATICI

Il progetto di Dialisi telematica era stato completo con i fondi regionali della RSF n. 888/06/99. Il progetto di controllo telematico della Nutrizione Artificiale Domiciliare (NAD) è stato completato con i fondi di questa RSF.

Considerazioni Conclusive

- IL buon funzionamento del sistema permette di "VEDERE" da ogni punto di assistenza i dati della Cartella Elettronica di ogni paziente, e richiamando il programma dialitico o nutrizionale del paziente in quel momento in trattamento, conoscere in tempo reale i dati della seduta dialitica o i parametri ematochimici tramite il PC palmare e dare o avere indicazioni per la modifica dei parametri.
- Con questo sistema il nefrologo, il dietologo, il Responsabile OCA e ADIMED o l'operatore Sanitario, in qualunque punto di assistenza si trovino ad operare, e in qualunque posto sia il paziente, sono in grado di dare risposte assistenziali in tempo reale e in modo sempre aggiornato.

RISULTATI e RICADUTE sul SSN e SSR

- Il sistema consente di automatizzare e unificare tra loro diverse procedure che in passato occupavano separatamente e ripetitivamente il personale addetto con evidente vantaggio in termine non solo di costi e di migliore impiego di risorse umane, ma anche di completezza e di sicurezza dei dati e delle elaborazioni.
- Integrazione del lavoro delle varie professionalità
- Risposta in tempo reale ai bisogni del paziente.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 155/03

Responsabile Scientifico Conconi Maria Teresa – Ente Proponente Azienda ULSS 18 Rovigo

“Utilizzo di nanobiomateriali per la costruzione di sostituti cutanei ed ossei”

Per l'ottenimento di sostituti cutanei complessi, ossia costituiti sia da derma che da epidermide, è stata valutata la capacità del PuraMatrix Peptide Hydrogel di sostenere l'adesione e la crescita dei principali tipi cellulari costituenti la cute: cheratinociti, fibroblasti e cellule endoteliali. Il PuraMatrix Peptide

Hydrogel è un gel peptidico autoassemblante di recente ideazione. È costituito da triplette di aminoacidi idrofilici ed idrofobici alternati lungo la sequenza (RAD16-I: Arginina, Alanina, Acido Aspartico) e dal 99% di acqua. In condizioni fisiologiche (pH=7.4 ed in presenza di sali), la componente aminoacidica si organizza in un idrogel tridimensionale, trasparente e relativamente fragile, avente pori del diametro medio di 50-200nm. È biocompatibile e viene completamente assorbito se impiantato *in vivo*. È condizionabile con alcuni costituenti della matrice extracellulare, fattori di crescita e citochine. L'idrogel si è dimostrato in grado di promuovere la differenziazione di precursori di cellule epatiche, di cellule di feocromocitoma (PC12) e di neuroni isolati dall'ippocampo. Sulla base dei risultati ottenuti in questa ricerca, si può affermare che il PuraMatrix Peptide Hydrogel può rappresentare un promettente supporto per l'ottenimento di sostituti dermici formati da fibroblasti e cellule endoteliali. Infatti, l'incapsulazione delle cellule endoteliali nel gel peptidico allo 0.5% non ne modificava il fenotipo, ne stimolava la proliferazione e la formazione di cordoni cellulari che si anastomizzavano originando maglie chiuse, suggerendo un'iniziale organizzazione in abbozzi vascolari. Sebbene i fibroblasti presentassero fino al terzo giorno di coltura una vitalità crescente che nei giorni successivi diminuiva gradualmente, essi mantenevano la capacità di sintetizzare i componenti della matrice extracellulare, quali collagene tipo I e III. Di conseguenza, i tempi di coltura devono essere calibrati in base al tipo cellulare e sono, in ogni caso, limitati da una perdita delle caratteristiche meccaniche del gel, che si evidenzia a partire dalla seconda settimana di coltura *in vitro*.

Inoltre, dai dati sperimentali è emerso che il PuraMatrix Peptide Hydrogel, come tale, non è un substrato adatto per l'ottenimento di sostituti epidermici caratterizzati da un rivestimento continuo di cellule epiteliali. All'analisi mediante microscopia ottica si osservava la tendenza dei cheratinociti ad organizzarsi sul gel in cluster, all'interno dei quali iniziavano a stratificare. Tale comportamento potrebbe essere dovuto alla composizione del PuraMatrix Peptide Hydrogel. Sebbene la sequenza RAD contenuta sia simile alla sequenza RGD, responsabile dell'adesione di molti tipi cellulari, essa non rappresenta un segnale idoneo per la migrazione dei cheratinociti sulla superficie di crescita. Per realizzare, quindi, un sostituto epidermico sarà necessario modificare le caratteristiche della superficie del gel, tramite adsorbimento o legame chimico di componenti della membrana basale, al fine di ottenere un rivestimento cellulare continuo, senza soluzioni di continuità.

Poiché la rigenerazione cutanea dipende fortemente dalla vascolarizzazione, è stato studiato un sistema di gel di silice a rilascio controllato di VEGF, uno tra i più importanti fattori angiogenici utilizzati nell'ingegneria tessutale. La conformazione e la bioattività del VEGF non vengono alterati dalla sua internalizzazione nella matrice di gel di silice, i cui prodotti di degradazione sono privi di tossicità. Per quanto riguarda il processo di rilascio, la velocità diminuisce all'aumentare del contenuto di SiO₂ nel gel. Infine, per tutte le formulazioni valutate (4%, 12% e 20%), il rilascio proteico e l'erosione della matrice sono praticamente sovrapponibili; questo dimostra che l'erosione della matrice è l'elemento guida responsabile del rilascio proteico, in accordo con le ricerche precedenti.

Per l'ottenimento di sostituti ossei è stato sintetizzato il poli[(etil fenilalanato)_{1,4} (etil glicinato)_{0,6} fosfazene] (PPheGlyP), che si è dimostrato in grado di sostenere *in vitro* una buona adesione e crescita degli osteoblasti. I polifosfazeni sono polimeri formati da una catena principale composta da atomi di azoto e fosforo alternati, con catene laterali legate all'atomo di fosforo. Le caratteristiche chimico-fisiche del polimero, quali velocità di degradazione e idrofilicità, possono essere modulate variando i sostituenti laterali. Come altri derivati fosfazenicici sostituiti con esteri di amminoacidi, i prodotti di degradazione di PPheGlyP non sono tossici e il polimero, come dimostrato dai saggi *in vivo*, è biocompatibile. Inoltre, può essere utilizzato in associazione all'acido polilattico e al policaprolattone, già utilizzati da tempo nell'ingegneria tessutale, poiché è in grado di tamponare l'acidità derivante dai prodotti di degradazione di questi ultimi.

Per migliorare l'ottenimento *in vitro* di sostituti ossei, è stato identificato SDF (stromal-derived factor)-1 β , frammento C-terminale di SDF-1, come molecola in grado di potenziare l'adesione degli osteoblasti sul supporto di crescita. SDF-1 è una proteina che induce, tramite interazione con il recettore CXCR4, presente sulla superficie cellulare, motilità, risposte chemiotattiche, adesione e secrezione di fattori angiogenici. Viene prodotto in 3 forme: 1 α , 1 β e 1 γ , tramite splicing alternativo di un singolo gene localizzato nel cromosoma 10. SDF-1 β differisce dal tipo α per la presenza di 4 aminoacidi addizionali alla regione C-terminale. È noto che il dominio carbossi-terminale si lega ai glicosaminoglicani (GAG) presenti sulla cellula o sulla matrice extracellulare tramite interazione elettrostatica tra i gruppi solfato e i carbossili carichi negativamente dei GAG e i residui carichi positivamente della proteina: questo facilita l'adesione cellulare. L'utilizzo di proteine, in campo sperimentale e terapeutico, risulta spesso limitato dalla loro scarsa stabilità, dall'elevato costo e, a volte, dalle loro proprietà immunogeniche. Per tale motivo, la peptide-mimicry offre la possibilità d'individuare frammenti delle proteine native in grado

d'indurre la risposta biologica propria delle proteine intere, ovviando agli svantaggi connessi all'uso di queste ultime. Su queste basi, per migliorare l'adesione degli osteoblasti al substrato di coltura sono stati sintetizzati 2 peptidi, SDF-1 α (IDPKLKYYIQEYLEKALNK) e SDF-1 β (IDPKLKYYIQEYLEKALNKRFRKM), riproducenti le sequenze naturali del terminale carbossilico delle 2 forme di splicing dell'SDF-1. I saggi *in vitro* hanno evidenziato che SDF-1 β è in grado di migliorare l'adesione degli osteoblasti rispetto a quanto osservato nelle colture di controllo su polistirene, mentre SDF-1 α si è rivelato inefficace. Questi risultati hanno dimostrato che la presenza dei 4 aminoacidi addizionali alla regione C-terminale gioca un ruolo importante nel modulare le proprietà adesive del peptide.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 156/03

Responsabile Scientifico Manzato Enzo – Ente Proponente Azienda ULSS 18 Rovigo

“Determinanti dello sviluppo di diabete, delle complicanze cardiovascolari e di disabilità nella popolazione del progetto veneto anziani (anziani residenti nelle ussl di Rovigo e Camposampiero)”

Il Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) è uno studio osservazionale sulla popolazione di età ≥ 65 anni di due aree geografiche del Veneto (Camposampiero e Rovigo). I soggetti dello studio Pro.V.A. sono stati scelti dalla popolazione generale, senza alcun criterio di esclusione, stratificati per età e sesso. Il campione dello studio risulta formato da 3099 persone che rappresentano circa il 10% della popolazione generale di età ≥ 65 anni delle due aree geografiche (1).

Nello studio Pro.V.A. per la diagnosi di diabete sono stati considerati l'uso di antidiabetici orali e di insulina, glicemia a digiuno ≥ 140 mg/dl, test da carico orale di glucosio positivo, HbA1c $\geq 6,5\%$, precedente diagnosi di diabete, storia e documentazione inequivocabili di retinopatia, neuropatia, piede diabetico. La diagnosi di Malattie Cardiovascolari quali angina, infarto del miocardio, ictus, arteriopatia periferica è stata fatta sulla base di informazioni cliniche (anamnesi e sintomatologia), dati bioumorali, un elettrocardiogramma eseguito al momento della visita e valutazione dell'indice caviglia/braccio.

Negli anziani dello studio Pro.V.A. il diabete è diagnosticato in 309 soggetti, con una prevalenza di malattia diabetica pari al 10% del campione totale, di cui l'8% sono uomini e l'11,3% sono donne. Nella fascia di età 65-74 anni la prevalenza di diabete è di 8,8%, nella fascia 75-84 anni è di 11,5% e nella fascia di età superiore ad 85 anni è di 10,2%. Considerando la prevalenza di diabete stratificata per sesso e per fasce di età, essa aumenta nelle fasce di età più avanzata in particolare nelle donne. Considerando come diagnostica una glicemia a digiuno superiore a 126 mg/dl, emergono 207 nuovi casi di diabete tra tutti quei soggetti che non avevano precedente diagnosi di diabete, pari al 7,5% di uomini ed 7,6% di donne non a conoscenza di avere tale patologia. Per quanto riguarda le caratteristiche antropometriche e bioumorali, i soggetti diabetici pesavano di più rispetto ai non diabetici, avevano un indice di massa corporea più elevato, un rapporto vita/fianchi maggiore, la pressione sistolica più elevata e la diastolica più bassa dei non diabetici. I soggetti diabetici erano meno fumatori, avevano livelli di colesterolo totale, delle LDL e delle HDL più bassi, ma di trigliceridi più elevati rispetto ai non diabetici.

I soggetti diabetici presentavano una prevalenza sempre significativamente maggiore di tutte le patologie cardiovascolari rispetto ai non diabetici: 7,4% vs 3,9% di angina, 6,2% vs 4,5% di infarto del miocardio, 10,7% vs 6,6% di insufficienza cardiaca, 7,4 vs 4,5% di ictus cerebrali, 24% vs 14,3% di arteriopatia periferica.

Nel campo della ricerca geriatrica è stato recentemente identificato il concetto di fragilità, che definisce la condizione di estrema “vulnerabilità” in cui si trova l'anziano che ne è affetto e che lo espone ad un declino della salute associata ad un elevato rischio di disabilità (2). Nello Studio Pro.V.A. la fragilità “fisica” è stata valutata, come definito da Gill nel NEJM del 2002 (3), in base al test di velocità del cammino (< 0.6 m/sec) e/o alla difficoltà ad alzarsi da una sedia senza l'aiuto delle braccia. La fragilità veniva definita moderata quando era presente difficoltà in uno solo dei due test, mentre era definita severa quando era presente una difficoltà in entrambi i tests. Nei soggetti diabetici la prevalenza di fragilità moderata era 29,1% e di fragilità severa era 16,2% ed esse erano più elevate che nei soggetti non diabetici. Le donne, sia diabetiche che non, erano sempre significativamente più fragili degli uomini, soprattutto nelle fasce di età più avanzate.

Fragilità e disabilità sono condizioni assai spesso associate, l'una non è però sinonimo dell'altra. L'anziano disabile non è necessariamente fragile e viceversa, anche se la fragilità rappresenta un

importante fattore di rischio di disabilità. (2)

Nello Studio Pro.V.A. sono state valutate sia la disabilità nelle comuni attività della vita quotidiana o Basic Activities of Daily Living (BADL) come alzarsi dal letto o dalla sedia, camminare in una stanza, lavarsi, vestirsi, mangiare, usare il bagno), e la disabilità nelle attività strumentali della vita quotidiana o Instrumental Activities of Daily Living (IADL) come usare il telefono, fare la spesa, preparare i pasti, fare i lavori di casa, fare il bucato, assumere le medicine, fare i conti, usare i mezzi di trasporto.

I diabetici di entrambi i sessi risultavano più disabili rispetto ai non diabetici: in particolare le donne diabetiche raggiungevano una prevalenza di disabilità in 2 o più BADL del 37,3% mentre gli uomini presentavano una prevalenza di 29,9%. Nelle IADL le donne diabetiche presentavano inoltre una prevalenza di disabilità in 2 o più IADL del 51,7% rispetto al 34,0% degli uomini.

Uno dei compiti principali della ricerca epidemiologica è quello di identificare nuovi fattori di rischio per le malattie e le persone esposte a questo maggiore rischio, come ad esempio il rischio di caduta e di frattura di femore, che rappresenta un importante determinante sia di disabilità che di fragilità. Un campione di 820 soggetti anziani è stato sottoposto ad una accurata valutazione dello stato di salute e funzionale con approfonditi esami clinici, strumentali e radiologici, tra cui una risonanza magnetica cerebrale. Dopo un lungo periodo di osservazione è stato possibile dimostrare che coloro che presentavano lesioni cerebrali diffuse della sostanza bianca (anche senza segni o sintomi di malattie neurologiche) erano a maggior rischio di caduta e di frattura di femore. Questa associazione tra lesioni cerebrali e rischio di frattura di femore, era presente e significativa tra le persone di età < agli 80 anni. La presenza di queste lesioni può costituire un importante strumento per individuare le persone anziane a maggior rischio di cadute e di frattura e per la prevenzione delle complicanze che ne conseguono. (4)

Concludendo i dati disponibili negli anziani dello studio Pro.V.A. ci mostrano una elevata prevalenza di diabete con una importante quota di malattia non diagnosticata, in linea con quanto accade nel resto dell'Europa. Si conferma l'impatto del diabete sulle malattie cardiovascolari, in particolare nelle donne diabetiche. La fragilità e la disabilità nelle BADL e IADL risultano maggiori nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici e sono soprattutto le donne che con l'invecchiamento vanno incontro ad una maggior probabilità di trovarsi in condizioni di maggior vulnerabilità e di disabilità.

In un campione dello studio Pro.V.A. le lesioni cerebrali diffuse della sostanza bianca individuate con la risonanza magnetica cerebrale sono risultate un importante strumento per individuare le persone anziane a maggior rischio di cadute e di frattura.

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

E' stata descritta la prevalenza di diabete mellito tipo 2 nella popolazione anziana dello studio Pro.V.A. E' importante sottolineare che è emersa una quota significativa di soggetti con diabete non a conoscenza di avere la malattia. Questo dato, che è in linea con i risultati di recenti indagini epidemiologiche in numerosi studi di coorte a livello europeo, impone una maggiore attenzione da un lato alla diagnosi della malattia diabetica anche in età geriatrica e dall'altro alla prevenzione del diabete anche in età avanzata.

Abbiamo potuto osservare come anche le prevalenze dei fattori di rischio di malattia cardiovascolare associati alla malattia diabetica siano aumentate, in particolare le caratteristiche antropometriche, i valori pressori, il profilo lipidico, che bisognerà tenere in considerazione al fine di poter attuare misure preventive per ottenere una riduzione di eventi cardiovascolari in questa popolazione già ad elevato rischio.

E' stata descritta la prevalenza di disabilità nelle comuni attività della vita quotidiana e nelle attività strumentali e la frequenza della fragilità associate al diabete al fine di poter ottenere efficaci misure di prevenzione per migliorare la qualità di vita nei soggetti anziani.

In un campione dello studio Pro.V.A. le lesioni cerebrali diffuse della sostanza bianca individuate con la risonanza magnetica cerebrale sono risultate un importante strumento per individuare le persone anziane a maggior rischio di cadute e di frattura di femore, la cui prevenzione mirata aiuterà a ridurre i costi sanitari di questi eventi nonché a migliorare la qualità dell'invecchiamento della popolazione.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 157/03

Responsabile Scientifico Rizzato Enzo– Ente Proponente Azienda ULSS 18 Rovigo

“Introduzione dei profili di cura di tipo SAC tm e creazione dei PCA nell'ambito del sistema informativo territoriale e del Medico di base”

I risultati conseguiti con questa ricerca sanitaria finalizzata hanno riguardato:

1. Sperimentazione di profili di cura di tipo SACTM relativi al diabete mellito da parte dei Medici di Medicina Generale del distretto 1 e 2 dell' ULSS di Rovigo, per definire I PCA (profili di cura aziendali), che esprimono i percorsi effettivamente seguiti dagli stessi MMG, durante la loro pratica clinica.

2. Predisposizione e condivisione con i MMG dei due distretti dell'Azienda ULSS di Rovigo e uno specialista ospedaliero di 9 profili di cura del Diabete Mellito in particolare:

- Screening del diabete mellito
- Diagnosi del diabete mellito
- Trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2
- Mantenimento in salute (follow-up) dei pazienti con diabete mellito
- Mantenimento in salute (follow-up) dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 r
- Screening della nefropatia
- Screening dell'iperlipidemia
- Trattamento della ridotta tolleranza al glucosio r
- Trattamento dell'iperlipidemia

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Gli obiettivi conseguiti con la ricerca hanno riguardato:

A) La definizione di profili di cura aziendali (PCA), attraverso la condivisione degli operatori (in questo caso un campione di medici di base) della proposta elaborata da uno specialista di settore di origine ospedaliera;

B) La formalizzazione di 9 PCA scelti dai MMG alla metodologia di rappresentazione del tipo SACTM

C) L'inserimento dei PCA definiti nel Data base, che della GPS srl è stato messo a disposizione della ULSS e dei suoi operatori, che partecipano alla sperimentazione, ai fini di poter testare all'interno della più generale ricerca ex art. 12 i PCA

Il progetto è stato coordinato dalla Direzione sanitaria dell'ULSS con il coinvolgimento della direzione della medicina territoriale.

E' necessario tenere presente che, data la riduzione delle risorse rispetto alle richieste è stata tralasciata la parte relativa alla definizione di uno studio di massima per l'integrazione dei PCA nell'architettura del sistema informativo aziendale. La condivisione e definizione di profili di cura tra direzioni ospedaliere e territoriali rappresentano un elemento importante che può contribuire allo sviluppo dell'integrazione tra ospedale e territorio. Inoltre, la definizione e condivisione di PCA ha delineato un modello, che potrebbe essere replicato a livello regionale per consolidare una prassi di "Audit" clinico delle attività delle aziende ospedaliere ovvero della medicina territoriale, fondato sull'analisi di comportamenti clinici.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 158/03

Responsabile Scientifico Noce Francesco – Ente Proponente Azienda ULSS 19 Adria

“Progetto EPICURO: Medici di Famiglia, adolescenti, sostanze d'abuso”

SINTESI

1) Formazione dei Medici di Famiglia (MMG) nel campo dell'uso di sostanze psicoattive illecite in particolare da parte degli adolescenti : un quasi totale coinvolgimento dei MMG del territorio dell'Az. ULSS di Adria (49 su 55) e di circa 1/5 dei MMG del territorio dell' Az. ULSS di Rovigo. Sono state organizzate due giornate di formazione dei MMG coinvolti (4 ore ciascuna) tenutesi il 30 settembre e l'11 novembre 2004, presso l'Aula Convegni del Centro "Il Porto" di Adria. Si è trattato di riunioni di aggiornamento, obbligatorie per i MMG della Az. ULSS 19 e facoltative per i MMG della Az. ULSS 18 : hanno complessivamente partecipato 49 MMG della ULSS di Adria e 34 della ULSS di Rovigo. Il livello di apprendimento, verificato tramite questionari a risposta multipla al termine della formazione, è stato ottimale per tutti i partecipanti.

2) Hanno formalmente aderito, con sottoscrizione, al progetto 22 MMG dell' Az. ULSS di Adria e 38 dell'Az. ULSS di Rovigo. I MMG effettivamente coinvolti e ricontattati al dicembre 2006 sono stati complessivamente 35. 15 su 35 medici contattati (43%) hanno eseguito almeno un test rapido fra gli adolescenti in carico.

3) Sono stati testati nel corso dell'anno 71 adolescenti (in media 4-5 per ogni Medico coinvolto, variando da un minimo di 1 ad un massimo di 11 adolescenti per singolo medico). Fra gli adolescenti testati 19 (27%) sono risultati positivi ad una delle sostanze ricercate (tutti per THC, uno anche per cocaina). Nei

successivi monitoraggi 11 soggetti sui 19 (58%) individuati hanno cessato il consumo di sostanze; dei restanti ulteriori 4 hanno cessato l'uso in un tempo variabile fra 3 e 9 mesi, 3 hanno perso il contatto; un soggetto persistente nel consumo di sostanze (cocaina) è stato inviato al servizio specialistico territoriale. Complessivamente si può quindi definire come positivo l'esito con il solo intervento del Medico di Famiglia per 15 casi su 19 (79%).

4) Sono stati svolti i seguenti incontri territoriali: 4 incontri con le Scuole e 10 incontri con la popolazione generale ed i rappresentanti istituzionali locali tenutisi presso i rispettivi Comuni. Ulteriori incontri di sensibilizzazione sono stati svolti presso alcuni reparti ospedalieri dell'Ospedale di Adria e presso la Casa di Cura Madonna della Salute di porto Viro (in questo ultimo caso è stato coinvolto l'intero personale di servizio).

5) Sono stati elaborati due sussidi informatici: il primo per la formazione dei medici di famiglia, il secondo per la rilevazione dei dati della ricerca e la loro trasmissione in rete.

OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

1) Il progetto ha dimostrato come il Medico di Famiglia, opportunamente formato e supportato, sia riuscito ad individuare precocemente un certo numero di adolescenti consumatori di sostanze psicoattive illecite, e di effettuare una prevenzione secondaria dell'abuso/dipendenza dalle sostanze illecite più comunemente sperimentate in questa popolazione. Fondamentale è risultato il ruolo di supporto, coordinamento ed effettivo coinvolgimento di tutti gli attori(in particolare dei MMG) che il Distretto Socio Sanitario è in grado di mettere in gioco.

Il monitoraggio, durato alcune settimane, ha consentito di contrastare lo sviluppo di comportamenti di abuso o dipendenza in oltre la metà dei casi individuati. Nelle situazioni in cui, nonostante il monitoraggio, l'adolescente ha persistito nell'assunzione di sostanze illecite, il Medico di Famiglia ha continuato, e crediamo continuerà a rappresentare, un prezioso punto di riferimento per le famiglie e, ove necessario, per l'invio ai servizi specialistici territoriali.

2) La formazione del medico di famiglia ha interessato le seguenti tematiche:

- sostanze psicoattive più comunemente utilizzate dagli adolescenti e loro effetti:
 - o alcol e nicotina
 - o cannabinoidi (THC)
 - o amfetamine, metamphetamine ed altri eccitanti sintetici
 - o cocaina
- tecniche di comunicazione e motivazione dell'adolescente consumatore di sostanze psicoattive
- utilizzo dei test rapidi per la determinazione dei metaboliti delle sostanze psicoattive nelle urine e loro impiego nel monitoraggio e nella motivazione dell'adolescente alla cessazione dall'uso.

La verifica di apprendimento al termine del corso ha dimostrato un apprendimento ottimale in tutti i partecipanti.

Aspetti medico legali relativi al contatto con adolescenti tra i 14 e i 17 anni, capacità del consenso degli stessi e coinvolgimento dei loro genitori.

3) Programma informatico per la registrazione dei dati e la loro trasmissione. Implementazione di un sussidio multimediale (CD-ROM) per la formazione dei Medici di Famiglia diffusibile a livello regionale.

4) Sensibilizzazione e modificazione dell'atteggiamento culturale della popolazione generale (conferenza stampa in Prefettura a Rovigo, coinvolgimento delle più importanti testate giornalistiche e televisive come la Rai Regionale, incontri di sensibilizzazione presso tutte le scuole superiori di Adria e Rovigo tramite il Provveditorato degli Studi, un convegno tenutosi ad Adria per illustrare il progetto, i primi risultati conseguiti e le maggiori difficoltà incontrate ecc.).

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 159/03

Responsabile Scientifico Burti Lorenzo – Ente Proponente Azienda ULSS 20 Verona

“I disturbi dell'umore dell'area veronese: variabili neurobiologiche, neuropsicologiche e clinico terapeutiche”

Obiettivi 1.2 e 3:

Sono stati selezionati pazienti con disturbi dell'umore, per precisione con diagnosi di disturbo bipolare in carico presso i Servizi Psichiatrici 1°, 2° e 3° di Verona per ottenere una coorte di soggetti "epidemiologicamente rappresentativa" delle popolazioni di pazienti psichiatrici con tali disturbi nell'area

di Verona. A questo fine, tutti i pazienti con sintomatologia bipolare del Registro Psichiatrico dei Casi (raggruppamento 2) (Tansella and Burti, 2003) sono stati selezionati. La diagnosi di disturbo bipolare è stata validata attraverso Pltem Group Checklist della Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (IGC-SCAN) (World Health Organization, 1992). L'ICG-SCAN è una checklist semistrutturata che permette di ottenere una diagnosi secondo l'ICD-10 sulla base delle informazioni raccolte dalle cartelle cliniche ed stata effettuata da psicologhe cliniche addestrate a somministrare l'ICG-SCAN e con elevata esperienza nel farlo, Codesta diagnosi è stata poi confermata tramite consulto con lo psichiatra curante. Successivamente sono stati esclusi i pazienti con diagnosi di disturbo bipolare, ma con co-diagnosi per altre malattie psichiatriche, abuso/dipendenza di sostanze/alcol e ritardo mentale. Ciascun paziente che rispettava i criteri di inclusione è stato contattato per partecipare alla ricerca. Coloro che hanno accettato, dopo aver firmato il consenso informato, sono stati sottoposti ad una valutazione delle condizioni psicopatologiche, della disabilità, del grado di aderenza ai trattamenti e della qualità di vita. Venivano eseguite le seguenti valutazioni:

I DISTURBI DELL'UMORE DELL'AREA VERONESE: VARIABILI NEUROBIOLOGICHE, NEUROPSICOLOGICHE E CLINICO-TERAPEUTICHE

Strumento	Ambito
CSSRI-EU (per integrare le variabili della scheda raccolta dati)	Caratteristiche socio-demografiche e trattamento/Costi
Oldfield questionnaire for handedness	Uso preminente della mano
BPRS-24	Psicopatologia
Hamilton Depression Rating Scale	Depressione
Bach-Rafelsen Mania Scale	Mania
GAP	Funzionamento Globale
Strauss and Carpenter Outcome Scale	Outcome
WHO-DAS	Disabilità
SAI-E	Insight
MANSA	Qualità della vita
SF-36	Qualità di Vita
EQ-5D	Percezione soggettiva dello stato di salute
Moriskey Scale	Atteggiamento verso i farmaci
DAI	Atteggiamento verso i farmaci
Scala UKU	Effetti collaterale
Scala dei Sintomi Somatici per il litio	Effetti collaterali
TAS20	Alessitimia
Barrati Impulsivity Scale (BIS)	Impulsività
Premorbid Adjustment Scale (PAS)	Funzionamento Premorbo

Successivamente all'arruolamento veniva effettuato una batteria di test neuropsicologici specifici che andavano ad esplorare le funzioni esecutive prefrontali, le capacità linguistiche, la comunicazione interemisferica e il quoziente intellettivo. Nello specifico, questi erano i test somministrati a ciascun paziente:

TEST	OGGETTO DELLA VALUTAZIONE	STRUTTURA COINVOLTA
TEST COMPUTERIZZATI		
Continuous Performance Task	Abilità processuali del contesto	Cingolato

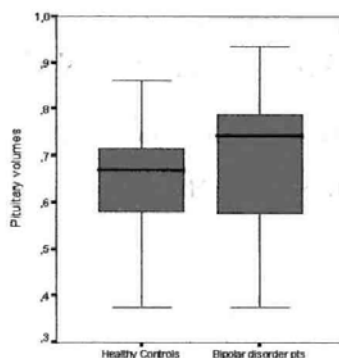
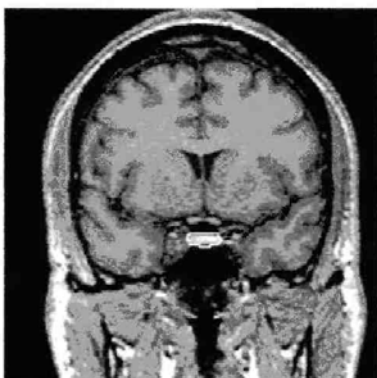
Iowa Gambling	Capacità decisionale	Corteccia prefrontale
Wisconsin Card Sorting test	Problem-solving	Corteccia prefrontale
N-back	Working memory	Corteccia prefrontale dorsolaterale
SPAN test	Attenzione sostenuta	
Test Comprensione Grammaticale - adulti modified version	Comprensione grammaticale	Emisfero sinistro
Test di Poffenberger Associative learning test	Comunicazione interemisferica	Corpo Calloso
	Apprendimento	Corteccia prefrontale-temporale e parietale
TEST CARTACEI		

I DISTURBI DELL'UMORE DELL'AREA VERONESE: VARIABILI NEUROBIOLOGICHE, NEUROPSICOLOGICHE E CLINICO-TERAPEUTICHE

TIB test d'intelligenza breve	QI pre-morboso	Emisfero destro e sinistro
Matrici di Raven	Efficienza intellettiva	Emisfero destro e sinistro
MiniMental	Deterioramento cognitivo	Emisfero destro e sinistro
Test Papagno	Comprensione non letterale del linguaggio metafore e idiomi	Emisfero destro
REGISTRAZIONE VOCALE		
Storia del Nido	Analisi dell'eloquio	Lobi Prefrontali

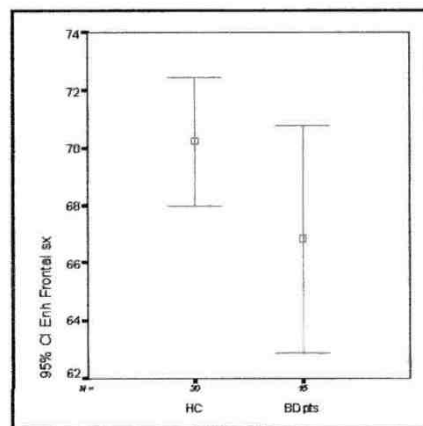
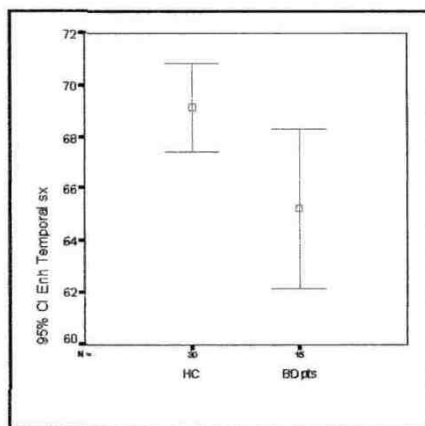
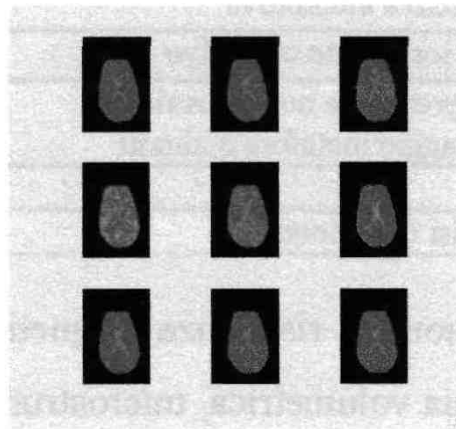
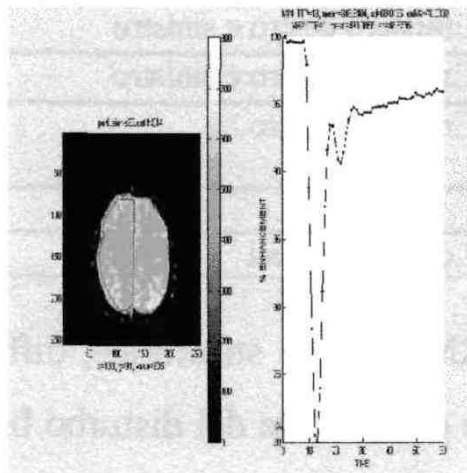
Inoltre, veniva effettuata una sessione di risonanza magnetica (RM) di tipo strutturale, diffusiva e perfusiva per l'analisi dell'anatomia volumetrica, microstrutturale e vascolare del disturbo bipolare. Questi sono esempi di analisi che sono state fatte o sono in via di elaborazione presso il nostro centro, in vista della pubblicazione dei risultati.

Le prime indagini si sono focalizzate sulla volumetria dell'ipofisi nel disturbo bipolare ed indicano una normalità anatomica di questa struttura nel nostro campione. Questo dato è significativo, poiché in precedenza un altro studio aveva dimostrato una diminuzione significativa dell'ipofisi rispetto ai controlli sani nel disturbo bipolare (Sassi et al. 2001). Tale struttura gioca un ruolo chiave nella regolazione ormonale e nella risposta allo stress nell'uomo; è clinicamente molto utile sapere che funziona regolarmente nel nostro campione di osservazione, poiché ci permette di sapere che tali pazienti non avranno risposte ipofisarie anomale rispetto ad eventuali futuri episodi di malattia ed hanno attualmente un buon funzionamento ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi. Questi dati vennero presentati in via preliminare a Pittsburgh all'International Conference on Bipolar Disorder e a Vienna al congresso della World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Brambilla et al. 2005a,b). Il relativo paper da spedire a riviste scientifiche internazionali è in via di stesura. Nelle figure sotto è illustrato il tracing dell'ipofisi e l'assenza di differenza tra controlli e pazienti.



Inoltre, abbiamo esplorato l'anatomia vascolare dei pazienti con disturbo bipolare, rilevando un'aumentata perfusione dell'emisfero di sinistra relativamente ai lobi frontale e temporale. Questo potrebbe correlare con gli stati di eccitamento maniaco di cui soffrono tali soggetti. Queste aree sono per di più fondamentali per la regolazione delle emozioni. Questi significativi dati sono stati presentati in via preliminare a due diversi congressi internazionali (ECNP, Stanley meeting) (Brambilla et al. 2006, Bellani et al. 2006) e sono rappresentati nelle sottostanti figure

DISTURBI DELL'UMORE DELL'AREA VERONESE: VARIABILI NEUROBIOLOGICHE, NEUROPSICOLOGICHE E CLINICO-TERAPEUTICHE



Stiamo infine studiando l'anatomia volumetrica dei pazienti con disturbo bipolare correlando il dato strutturale a quello cognitivo per avere una dettagliata descrizione del funzionamento cognitivo di questi soggetti.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 160/03

Responsabile Scientifico Valsecchi Massimo – Ente Proponente Azienda ULSS 20 Verona

“Verifica implementazione e valutazione di modelli di prevenzione basata sull'evidenza scientifica”

Scopo della ricerca era analizzare le ricadute sul sistema sanitario regionale e sulle condizioni di salute degli abitanti della Regione Veneto della scelta della regione stessa di abolire autonomamente sei provvedimenti nazionali a carattere preventivo con la propria legge 41/2003.

L'analisi si è concentrata sugli esiti di due di queste abolizioni:

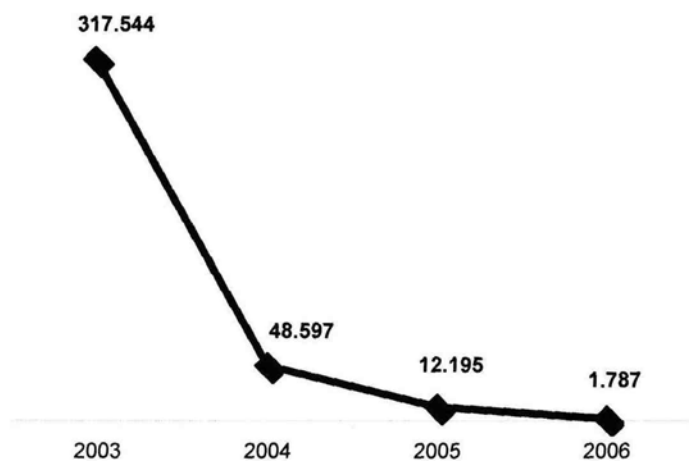
*** Analisi della ricaduta sanitaria dell'abolizione dei Lisa**

La raccolta dei dati tramite questionario ha consentito di appurare che, tramite la Legge, è stato possibile abolire nel 2005, rispetto al 2003, (nelle 19 ULSS che hanno risposto al questionario): 293.770 accertamenti sanitari il che ha comportato un risparmio di:

- 25.080 ore/lavoro di personale medico pari a 3.300 giornate lavorative;
- 22.261 ore/lavoro di assistenti sanitari pari a 3.092 giornate lavorative;
- 7.043 ore/lavoro di personale amministrativo pari a 978 giornate lavorative.

Fig. n. 1:

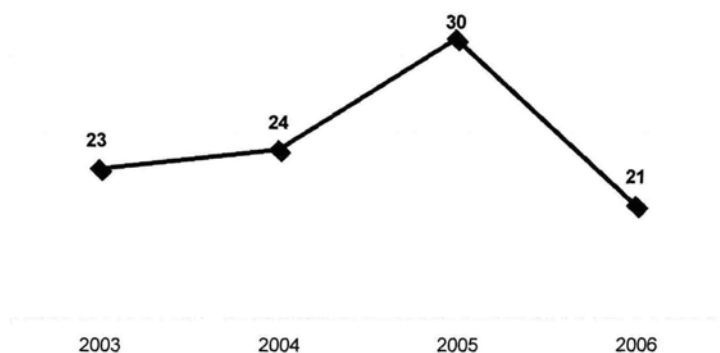
numero assoluto di LISA rilasciati dalle ULSS della Regione Veneto negli anni 2003, 2004, 2005, 2006.



A fronte di questa riduzione di accertamenti, il numero di focolai accertati di tossinfezioni alimentari nei quattro anni esaminati evidenzia la totale inutilità dei LISA nel proteggere la salute pubblica.

Fig. n.2:

Numero di focolai accertati di tossinfezioni alimentari in luoghi pubblici e/o industrie alimentari nella Regione Veneto negli anni 2003, 2004, 2005, 2006.



SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 161/03

Responsabile Scientifico Campedelli Antonio – Ente Proponente Azienda ULSS 21 Legnago

“Valutazione dell'esito nei dipartimenti di salute mentale. Utilizzo di indicatori di efficacia nelle strutture residenziali e semiresidenziali per migliorare la qualità dell'assistenza e l'utilizzo delle risorse”

Valutare l'appropriatezza degli interventi terapeutico riabilitativi nell'area della salute mentale è un compito difficile, in quanto continua ad essere controversa in letteratura la scelta di indicatori e di criteri ai quali fare riferimento. Per quanto difficile, tuttavia, non si può prescindere da un'attività di valutazione se si vuole migliorare la capacità di presa in carico dell'utenza e ottimizzare le risorse impiegate.

Il presente lavoro promuove questa cultura, focalizzandosi sulla valutazione degli esiti nell'unica struttura residenziale e in una delle tre strutture semiresidenziali del Dipartimento di Salute Mentale dell'ULSS 21.

Il metodo che è stato impiegato è lo *studio naturalistico di esito* ed i parametri considerati i seguenti:

1. *Multidimensionalità*
2. *Multiassialità*
3. *Longitudinalità*

In particolare per quanto riguarda il primo parametro le dimensioni indagate sono state:

- *Psicopatologia*
- *Consapevolezza della malattia*
- *Autostima*
- *Abilità sociali*
- *Qualità della vita*
- *Bisogni di cura*

In riferimento a tali aree sono state privilegiate scale di valutazione, di seguito elencate, la cui validità è riconosciuta e condivisa a livello internazionale:

1. *Matrici Progressive di Raven*
2. *Positive and Negative Syndrome Scale*
3. *Beck Depression Inventory*
4. *Lancashire Quality of Life Profile*
5. *Life Skills Profile*
6. *Schedule for the Assessment of Insight*
7. *Camberwell Assessment of Need*

Per quanto riguarda il secondo parametro sono stati presi in considerazione il *punto di vista dell'utente*, riconosciuto quindi quale persona che ha un ruolo attivo ed influente sulla propria malattia, e il *punto di vista degli operatori* delle equipe curanti.

Per quanto riguarda il terzo parametro le valutazioni sono state condotte in tre momenti diversi:

- *Ottobre 2004*
- *Marzo 2005*
- *Ottobre 2005*

Il campione, selezionato con criterio “*random*”, è rappresentato da *otto utenti*, quattro maschi e quattro femmine, con diagnosi di disturbo schizofrenico secondo i criteri dell'ICD10 e del DSM IV, di cui quattro in regime di residenzialità e quattro in regime di semiresidenzialità. Si tratta di utenti in carico alle due strutture da un periodo medio di 5 anni, ma il cui esordio di malattia risale in media a 15 anni fa. Ai fini delle analisi condotte non sono stati presi in considerazione le variabili sesso, età, stato civile e livello di scolarità.

Si ricorda inoltre che i programmi terapeutico-riabilitativi previsti all'interno delle due strutture sono in gran parte sovrapponibili, ferme restando le differenze riconducibili al loro diverso regime.

I dati raccolti sono stati analizzati mediante analisi della varianza per misure ripetute (test ANOVA) con l'applicazione inoltre di un test d'interazione. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative, come d'altronde ci si aspettava, data la bassa numerosità del campione.

L'analisi è stata conseguentemente condotta mediante *statistica descrittiva senza inferenze*.

Le variabili prese in considerazione, in riferimento alle dimensioni e alle scale sopra indicate, sono in totale 31.

Il primo dato che si evince è quello di una differente collocazione dei due gruppi, residenziale e semiresidenziale, rispetto a queste variabili. In particolare il primo denota, nell'arco temporale specificato, un peggioramento in 18 variabili, un miglioramento in 9 e una invarianza del dato iniziale in

4, contro un peggioramento in 9, un miglioramento in 15 e una invarianza in 7 del secondo gruppo. Approfondendo l'esame dei dati raccolti, è da sottolineare come il miglioramento per gli utenti semiresidenziali riguardi indicatori rilevanti rispetto alle funzionalità individuali e sociali e alla psicopatologia generale, indicatori che negli utenti residenziali registrano invece un peggioramento. Si evidenzia, ad esempio, che i semiresidenziali migliorano rispetto al prendersi cura di sé, nelle relazioni interpersonali ed in generale rispetto al numero di bisogni che ritengono essere soddisfatti, mentre per gli utenti residenziali aumentano il senso di isolamento sociale, il numero di bisogni insoddisfatti e la trascuratezza della cura di sé.

Accanto al miglioramento in aree significative, si rileva per i semiresidenziali un aumento della consapevolezza della malattia e un calo dell'autostima nella dimensione accettazione di sé. Per i residenziali il peggioramento è accompagnato dalla minore consapevolezza di malattia e dall'aumento della autostima, soprattutto nella dimensione senso di competenza. Tale andamento, tanto per gli uni quanto per gli altri, emerge sia nei test di autovalutazione sia nei test somministrati dagli operatori.

Si coglie inoltre una contrapposizione rispetto alla sintomatologia positiva fra i pazienti residenziali, che migliorano, e i pazienti semiresidenziali, che peggiorano.

Si rileva ancora una differenza interessante rispetto alla percezione individuale della propria situazione abitativa: sempre più insoddisfatti i residenziali, stabili i semiresidenziali.

Fra i parametri invariati i due gruppi condividono solo la soddisfazione verso la propria salute fisica. Infine tanto gli uni quanto gli altri esprimono un miglioramento del parametro "vita migliore possibile" e la convinzione di non aver bisogno di un aiuto ulteriore da parte del Servizio rispetto a quello già ricevuto.

Si è già precisato che le differenze rilevate non sono statisticamente significative, ma riteniamo comunque di poterci basare sulla tendenza espressa dai dati per formulare alcune considerazioni.

Il peggioramento evidenziato per gli utenti in regime di residenzialità si configura complessivamente come un "ritiro", favorito, sembrerebbe, da un atteggiamento di passività.

Ipotizziamo che la residenzialità, se pure ricca di stimoli, quando si protrae per tempi eccessivamente lunghi, non favorisca più il mantenimento, o in alcuni casi la costruzione, di un "identità propositiva" e soprattutto alimenti la demotivazione.

In particolare è verosimile che la permanenza prolungata finisca con il favorire un *indebolimento dei ruoli familiari e sociali* e non consenta, d'altra parte, di costruire una nuova identità, basata anche sulla appropriazione di un ambiente abitativo, in quanto quello comunitario è valutato sempre come istituzionale.

L'unico aspetto propositivo espresso dagli utenti residenziali sembra poggiare su una percezione soggettiva di competenza, contraddittoria rispetto ad altri indicatori, che porta a non accettare la dipendenza dall'istituzione.

Per gli utenti in regime di semiresidenzialità, la natura del miglioramento rilevato sembra abbinarsi ad una *volontà di sganciamento dal Centro Diurno* e ad un desiderio di rivestire un ruolo lavorativo, forse sulla base della convinzione di aver funzionato in maniera maggiormente autonoma nell'anno di valutazione. Ciò si verifica però a fronte di un peggioramento della sintomatologia clinica positiva e dell'accettazione di sé, di cui sembrano non tener conto.

È ipotizzabile che ritengano sufficienti il sostegno dell'ambito familiare, la cui percezione è migliorata, e l'esistenza di un proprio ambiente nel quale identificarsi.

L'analisi condotta conferma la necessità di una prospettiva allargata di valutazione, in quanto è emerso come l'utente, quando ne abbia la possibilità, sia in grado di far sentire la propria voce rispetto al progetto che lo vede coinvolto, *esprimendo esigenze e desideri* di fondamentale importanza per la propria vita.

Tenendo conto di questo, si dovrà far ricorso ad un approccio pragmatico che includa programmi articolati su obiettivi non solo utili e personalizzati, ma anche condivisibili e misurabili. Ciò dovrà tradursi per entrambe le strutture in *trattamenti o progetti terapeutico-riabilitativi a termine* basati su *protocolli modulari*.

In modo particolare, la necessità di prevedere tempi determinati per il raggiungimento degli obiettivi è fondamentale per le strutture residenziali, in quanto il prolungamento indeterminato del trattamento risulta avere effetti iatrogeni.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 163/03**Responsabile Scientifico Bonfanti Francesco – Ente Proponente Azienda ULSS 22 Bussolengo****“Indagine di prevenzione primaria su soggetti quarantenni dei comuni di Isola della Scala, Trevenzuolo ed Erbe (VR) per valutare l'incidenza di fattori di rischio cardiovascolare modificabili”**

All'11 gennaio 2006 abbiamo controllato in Ospedale 760 soggetti per la prima visita, 627 per la seconda e 346 per la terza; alcuni soggetti sono stati sottoposti a più visite, dato il loro elevato rischio cardiovascolare, come dimostra in modo analitico la prima tabella

	1°	2°	%	3°	%	4°	%	5°	%	6°	%	7°	%	8°	%	TOTALI
ISOLA DELLA SCALA	539	449	84,08	325	60,3	73	13,54	15	2,78	6	1,11	1	0,19	0	0	1402
TREVENZUOLO	120	100	83,33	12	10	1	0,83	0	0	0	0	0	0	0	0	233
ERBE'	101	78	77,23	9	8,91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	188
11-gen-06	760	627	82,5	346	45,53	74	9,74	15	1,97	6	0,79	1	0,13	0	0	1823

La seconda tabella mostra il confronto tra i 343 soggetti che sono stati sottoposti a tre visite di controllo al 31 dicembre 2005.

	Primo controllo	%	Secondo controllo	%	Terzo controllo	%
Pressione sistolica >140 mmHg	52	15,16	55	16,03	52	15,16
Pressione diastolica > 90 mmHg	51	14,87	50	14,58	58	16,91
Fumo di sigaretta	67	19,53	65	18,95	60	17,49
Colesterolo totale > 240 mg/dl	57	16,62	66	19,24	67	19,53
Colesterolo HDL < 40 mg/dl	27	7,87	30	8,75	29	8,45
Colesterolo LDL >140 mg/dl	152	44,31	117	34,11	114	33,23
IMC > 25,00	178	51,89	171	49,85	170	49,56
Glicemia > 126 mg/dl	8	2,33	8	2,33	12	3,50
Rischio globale > 10	45	13,12	41	11,95	42	12,24

MEDIE DELLE VARIABILI NEI TRE CONTROLLI

	Primo controllo	Secondo controllo	Terzo controllo
Pressione sistolica	123,8	124,2	123,8

Pressione diastolica	78,6	79,1	79,4
Colesterolo totale	209,8	211,5	213,9
Colesterolo HDL	62,6	60,2	61,2
Colesterolo LDL	138,9	129,9	130,9
IMC	25,8	25,5	25,7
Glicemia	96,4	94,9	96,7
Sigarette/die	3,4	3,2	2,6
Rischio globale	4,82	5,19	5,12

Come si può vedere il risultato più evidente al terzo controllo è la diminuzione, o meglio il mancato, fisiologico aumento del coefficiente di rischio. Tale risultato si deve soprattutto ai soggetti di sesso femminile che al terzo controllo presentano un coefficiente medio di rischio più basso di quelle al primo controllo. Altro, iniziale risultato è la diminuzione (7) del numero di fumatori e disunite sono anche le sigarette fumate. Per questi soggetti, nel 2006, verrà attuato il Sottoprogetto "Fumo e funzione respiratoria". Relativamente agli altri parametri si osserva una lieve diminuzione del colesterolo LDL e dell'indice di massa corporea; manca inoltre il fisiologico aumento della pressione arteriosa sistolica. L'ultima tabella presenta invece i risultati della prima visita di controllo su 760 soggetti.

	Primo controllo	%
Pressione sistolica >140 mmHg	109	14,34
Pressione diastolica > 90 mmHg	114	15,00
Fumo di sigaretta	143	18,81
Colesterolo totale > 240 mg/dl	142	18,68
Colesterolo LDL > 130 mg/dl	57	53,77
IMC >25,00	400	52,63
Glicemia >111 mg/dl	63	8,29
Rischio globale > 10	17	16,04

Per tutti i soggetti sono stati attivi nel 2005 tre sottoprogetti:

- 1) **Fumo di sigaretta:** tutti i fumatori sono invitati a partecipare ad un percorso di assistenza psicologica a agopuntura, in collaborazione con il SERI di Villafranca, situato nella stessa azienda: un problema spero in via di soluzione è l'esenzione della partecipazione alla spesa sanitaria per questi soggetti.
- 2) **Educazione alimentare:** i soggetti che presentano alla visita di controllo o alla prima visita un indice di massa corporea > 25,00 e/o una dislipidemia associata, vengono) invitati a partecipare a questo sottoprogetto, in collaborazione con il Servizio di Dietologia.
- 3) **Diagnosi precoce:** tutti i soggetti a rischio moderato-alto che si mantiene elevato alla terza visita vengono programmati un test da sforzo al cicloergometro e un ecodoppler dei vasi epiaortici.

Il risultato più gratificante ottenuto, che ci ha permesso praticamente, senza presunzione di sorta, di "salvare una vita" è rappresentato da:

un soggetto che alla prima visita presentava queste caratteristiche:

■ Maschio, 50 anni;

* Familiarità positiva ipertensione arteriosa (genitori)

* Fuma 30 sigarette al dì

* Pressione arteriosa 164/106 mmHg

- * Colesterolo totale 272 mg /di, LDL 206 mg/dl
- * Glicemia (108 mg /di) e i.m.c. (24,57) ai limiti di norma
- * Coefficiente di rischio elevato

E che al controllo dopo 3 mesi:

- * Non si osservava nessuna apprezzabile variazione dei fattori di rischio
- * Riferisce la recente insorgenza di sintomatologia anginosa
- * Presenta un ECG significativamente modificato, per cui viene avviato ad un ricovero urgente e la coronarografia dimostra la stenosi del 90% della coronaria discendente anteriore per cui viene apposto uno stent.

Al successivo controllo il soggetto era asintomatico, l'elettrocardiogramma era normale, ma aveva corretto tutti i fattori di rischio modificabili.

Altri soggetti hanno presentato inoltre alcune anomalie che possiamo così riassumere:

- F, 48: presenta grave ipertensione arteriosa ricoverata >terapia medica
- M, 46: multirischio: ecocardiogramma, scintigrafia miocardica (positivi)
- M, 48: test da sforzo positivo>terapia medica>test da sforzo negativo 9 M, 48: multirischio: test da sforzo positivo > coronarografia negativa
- M, 51: fumatore, dislipemico, obeso: ecocardiogramma positivo (acinesia)
- M, 48: fumatore, dislipemico: eco carotidi: stenosi 40% seno carotideo
- F, 52: multirischio: test da sforzo positivo: scintigrafia miocardica negativa

Per tutti i partecipanti è operativo sulle 24 ore il n° di telefono 0456648529 (con segreteria telefonica) al quale, oltre chiedere eventualmente informazioni, ciascuno dei partecipanti può rivolgersi per eventuali urgenze. E' inoltre presente una casella di posta elettronica (isola2002@ulss22.ven.it).

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 164/03

Responsabile Scientifico Bortoli Antonio – Ente Proponente Azienda ULSS 22 Bussolengo

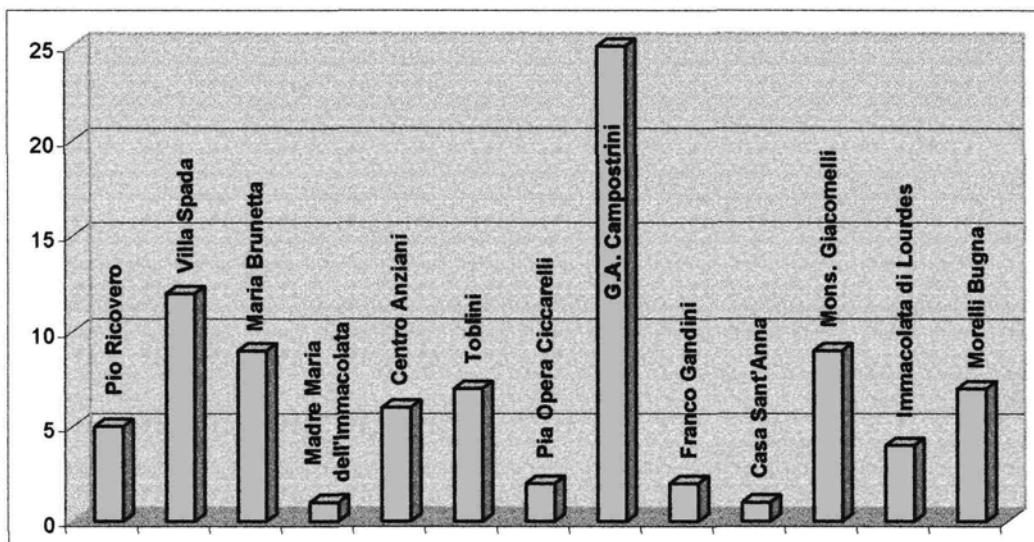
“Progetto sperimentale per un servizio integrato di telemedicina tra servizio di cardiologia ospedaliera e servizi e strutture territoriali per la prevenzione, il monitoraggio, la diagnosi e il trattamento nelle patologie cardiovascolari”

A causa del ridotto finanziamento concesso, l'attività di ricerca si è limitata, per il periodo previsto all'utilizzo del servizio di telecardiologia alle case di riposo dell'ULSS 22.

(L'azienda intende condurre a termine, con risorse proprie, la sperimentazione nel corso dell'anno 2005.)

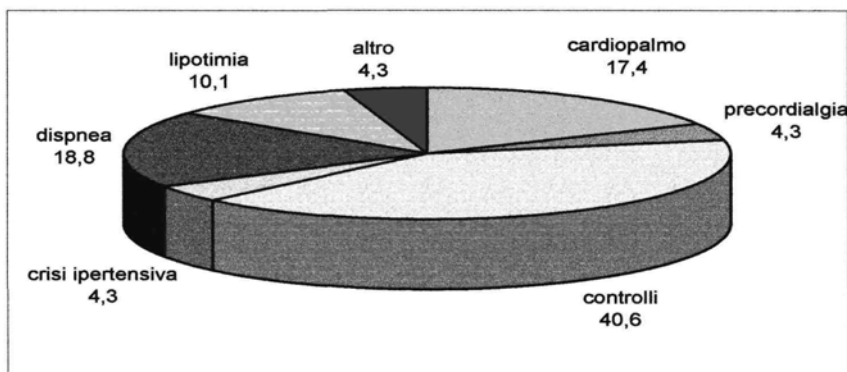
Le chiamate pervenute da maggio a dicembre 2004 sono state 99 e tredici delle ventidue case di riposo hanno effettuato in questo periodo almeno una chiamata (fig. 1).

Figura 1. Provenienza delle chiamate maggio-dicembre 2004



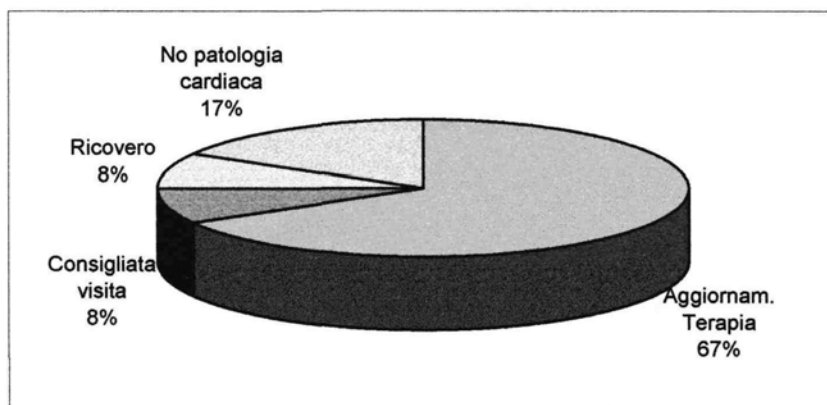
Sulla base dei dati pervenuti finora dalle Case di Riposo che hanno preso parte al progetto, su un campione di 69 casi il 40,6% delle chiamate al Servizio di Telecardiologia mediante il cardiotelefono è stato effettuato al fine di controlli su pazienti cardiopatici o su nuovi pazienti; nel restante 59,4% dei casi, invece, l'elettrocardiogramma è stato eseguito e poi trasmesso al Servizio di Telecardiologia per una qualche sintomatologia presentata dal paziente che potesse far pensare ad un episodio cardiaco sospetto: in particolare, nel 18,8% dei casi il paziente presentava una sintomatologia dispnoica; nel 17,4% dei casi si trattava di una sintomatologia di tipo aritmico (aritmia, fibrillazione atriale, cardiopalmo, ecc.); nell'10,1% dei casi di episodi lipotimici o sincopali; nel 4,3% dei casi si trattava di una crisi ipertensiva, e in un altro 4,3 % dei casi era presente una sintomatologia dolorosa precordiale (fig. 2).

Figura 2. Motivazione delle chiamate al servizio di Telecardiologia



Come si può vedere, nella maggior parte dei casi in cui il paziente presentava una sintomi significativi si è trattato principalmente di una sintomatologia dispnoica o di tipo aritmico. Le chiamate per aritmia, fibrillazione atriale o cardiopalmo sono state 12 pari al 29,3% dei casi in cui il paziente presentava sintomi sospetti (casi che in tutto sono 41). Nessuna patologia cardiaca è stata rilevata dopo l'esecuzione dell'ECG nel 16,7% dei pazienti che presentavano tali sintomi, mentre nel 66,7% dei casi è stato sufficiente somministrare al paziente una terapia farmacologia o aggiornare quella già in corso; nell'8,3% dei casi si è consigliata una visita cardiologica, senza urgenza, nei giorni successivi e nel restante altro 8,3% si è reso necessario un ricovero (fig. 3).

Figura 3. Le chiamate per sintomatologia di tipo aritmico



OBIETTIVI CONSEGUITI E RICADUTE PER IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

I casi in cui dopo l'esecuzione dell'ECG non è stata alcuna patologia cardiaca, nonostante la sintomatologia che presentava il paziente (8 casi su 41 pari a circa il 20%), non dimostrano che per questi pazienti la trasmissione degli elettrocardiogramma e l'attivazione del servizio di Telecardiologia siano stati inutili, bensì indicano che in molti casi la sola consulenza cardiotelefonica ha chiarito il problema diagnostico e non è stato necessario quindi che il paziente fosse trasportato al Pronto Soccorso.

Altro dato ancora più significativo è rappresentato dal numero di "urgenze vere", ossia dal numero di richieste che hanno reso necessario il ricovero ospedaliero, caso che nel nostro campione si è verificato una sola volta (in percentuale circa il 2%). Ciò significa, in altri termini, che nella quasi totalità dei pazienti che presentavano una qualche sintomatologia che poteva essere connessa ad episodi cardiaci patologici si è trattato di "false urgenze" (circa il 98%): questi pazienti non hanno perciò dovuto usufruire dell'assistenza del Pronto Soccorso, non affollando quindi inutilmente questa struttura sanitaria.

L'esperienza fatta ha consentito di testare sia l'affidabilità di una diagnosi su tracciato da remoto, la facilità del dialogo medico curante della struttura e specialista ospedaliero.

Per quel che riguarda la prima fase del progetto, quella che ha visto la collaborazione delle case di riposo, dopo i primi otto mesi di sperimentazione si è deciso di inviare dei questionari ai soggetti coinvolti nel progetto al fine di valutare il grado di soddisfazione dell'utente e di mettere in luce gli aspetti problematici incontrati finora. Tali questionari sono stati impostati come strumento di verifica della futura fattibilità operativa della nuova metodica nell'ambito della prassi medica, e di conseguenza anche come strumento utile per rilevare gli aggiustamenti da operare nel sistema al fine di una sua ottimizzazione in tale senso.

Il questionario è stato inviato al personale delle case di riposo e ai medici specialisti della stazione repertante. Tale questionario è suddivisibile in otto sezioni miranti ad indagare:

1. i motivi di utilizzo della metodica;
2. le difficoltà principalmente incontrate nell'introduzione della nuova metodica;
3. l'impatto organizzativo;
4. i vantaggi rilevati;
5. l'adeguatezza della formazione del personale;
6. l'impatto tecnologico;
7. le prospettive dell'introduzione del servizio nella prassi routinaria;
8. la valutazione complessiva del servizio.

SINTESI RICERCA SANITARIA FINALIZZATA 165/03

Responsabile Scientifico Cardone Ennio – Ente Proponente Azienda ULSS 22 Bussolengo

“Ipertensione arteriosa associata ad inappropriata secrezione di aldosterone: analisi di prevalenza, studio di farmacosenibilità e caratterizzazione genetica in una coorte di soggetti rappresentativa della popolazione generale della ASL n. 22 - un possibile esempio qualificato di "primary care" e di collaborazione tra medici di medicina generale, strutture sanitarie territoriali ed università”

Obiettivi

Il progetto, nato da una collaborazione tra Medici di Medicina Generale (MMG) operanti nel territorio dell'ASL 22, Direzione Sanitaria - Servizio di Epidemiologia dell'ASL 22, e Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Medicina Interna, dell'Università di Verona, era articolato in due fasi, con i seguenti obiettivi:

• obiettivi della prima fase del progetto:

a) *stima della prevalenza di ipertensione arteriosa nella popolazione generale residente nel territorio della ASL 22 assistita dai MMG, nella classe d'età 35-74 anni;*

b) *stima della prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare associati all'ipertensione;*

c) *stima della prevalenza di ipertensione associata ad inappropriata secrezione di aldosterone su un campione di popolazione rappresentativo della popolazione dell'intera ASL 22, cioè in condizioni di "primary care".*

obiettivi della seconda fase del progetto:

d) *verifica, mediante uno studio di intervento farmacologico controllato, della sensibilità all'azione degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone in quei soggetti individuati da un elevato ARR;*

e) creazione di una genoteca di tutti i soggetti ipertesi identificati, in vista di un suo possibile fruttuoso utilizzo per l'identificazione delle anomalie genetiche responsabili di questa e/o di altre forme di malattia ipertensiva. In particolare, in prima istanza, valutare su questi soggetti la presenza della variante -344C/T sul gene CYP11B2,

f) Individuazione di un "background genetico" per la sensibilità all'azione degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone (analisi farmacogenomica).

FASE1

Materiati e Metodi

Scelta e selezione del campione

La metodologia di campionamento scelta è stata quella del campionamento random semplice, che garantisce, per studi di popolazione di questo genere, la massima affidabilità. Il campione è stato estratto in modo casuale dalla popolazione degli assistibili di età compresa tra i 35 e i 74 anni in carico ai 59 MMG aderenti allo studio. La popolazione di assistibili d'età 35-74 anni nell'ASL 22 al 31-12-2001 era pari a 124.991 (62.576 maschi e 62.415 femmine); non vi sono documentati motivi per ritenere che la distribuzione degli assistibili dei medici aderenti allo studio sia diversa da quella dell'intera ASL.

Il criterio guida per il dimensionamento del campione è stato quello di garantire una stima di elevata attendibilità dei valori di prevalenza nella popolazione di riferimento delle patologie o dei fattori di rischio in studio: a tal proposito si è scelto un coefficiente di "reliability" pari all'8%, identificando quindi una dimensione ottimale del campione pari a 1506 soggetti, circa 26 per ciascun medico.

Formazione del dataset

I dati effettivamente raccolti si riferiscono a 1.462 pazienti (estratti in modo casuale) dei 59 MMG aderenti al progetto.

Sono state ritenute condizioni necessarie per rientrare nel dataset oggetto di successiva elaborazione:

- presenza di almeno 2 misurazioni della pressione sistolica e della pressione diastolica;
- età del paziente effettivamente compresa tra 35 e 74 anni.

Con tali restrizioni il campione 'validato' è risultato di 1.348 pazienti. Di ciascun paziente sono stati registrati:

- dati anagrafici, grado di istruzione e professione;
- BMI;
- abitudini tabagiche;
- eventuale familiarità per malattie cardiovascolari precoci;
- numero e qualità (intesa come classe farmacologia: diuretici tiazidici e non, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, alfa-litici, anti-adrenergici, ACE-inibitori, sartanici) dei farmaci ipotensivi assunti;
- valori della pressione sistolica (RAS) e diastolica (PAD);
- eventuale diagnosi di ipertensione formulata dal MMG.

I soggetti sono stati definiti ipertesi secondo la definizione dell'OMS:

soggetti con RAS \geq 140 mm Hg e/o PAD \geq 90 mm Hg (con PAS e PAD calcolate come la media di due misurazioni effettuate a distanza di 5 minuti o la media di 3 misurazioni nel caso le prime due differissero tra loro di oltre 5 mm) + soggetti ipertesi noti, in terapia farmacologica antiipertensiva.

Sulla base di tale criterio sono stati esclusi 163 record in quanto mancanti;

- della terza misurazione della pressione nel caso le prime due misurazioni differissero di più di 5 mm hg;
- dell'indicazione della terapia e/o della diagnosi di ipertensione da parte del medico curante.

Ogni soggetto riconosciuto come iperteso è stato invitato ad effettuare un prelievo ematico per acquisire dati su:

- colesterolo totale,
- HDL colesterolo;
- trigliceridi;
- glicemia;
- potassio;
- renina;
- aldosterone.

Non è stato possibile, tuttavia, effettuare il prelievo del sangue su tutti i soggetti ipertesi: pertanto i soggetti sui quali è stato effettuato il calcolo del rapporto AARR è risultato pari a 294.

Elaborazione dei dati

Le elaborazioni statistiche sono state eseguite utilizzando il software Stata 7 (Stata Corporation).

L'associazione tra ipertensione, età del soggetto, sesso e grado di istruzione è stata esplorata calcolando il valore del Chi-quadrato di Pearson; sono stati altresì calcolati i rapporti tra proporzioni di ipertesi (PPR = Prevalence Proportion Ratio), grezzi ed 'aggiustati', per le seguenti covariate; sesso, età, scolarità, BMI e familiarità. Per ottenere i valori 'aggiustati', evitando la sovrastima legata all'impiego dei valori di OR (Odds Ratio) prodotti dalla regressione logistica nel caso di elevati valori di prevalenza dell'evento di risposta, si è utilizzata la regressione di Poisson con correzione 'robusta' degli errori standard.

Risultati

(Le caratteristiche del campione sono riportate in Tab. 1 presente agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale).

L'età media dei soggetti nel campione selezionato è pari a 51.9 + 0.6 anni.

Le distribuzioni per sesso e per classi d'età del campione (dati non riportati) rispecchiano le distribuzioni della popolazione della azienda ULSS 22.

Prevalenza di soggetti ipertesi

a) definiti come tali dal MMG (Tab. 2 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale).

394 soggetti, pari al 30.3% del campione selezionato (31.9% degli uomini e 28.9% delle donne) sono stati definiti ipertesi dal MMG

b) secondo la definizione del protocollo (Tab. 3 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale)

secondo la definizione di ipertensione prevista dal protocollo (ipertesi risultati tali alle misurazioni + soggetti ipertesi noti, in terapia farmacologica), il numero di ipertesi risulta pari a 412, corrispondente al 34.8% del campione (fig. 1 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale).

Sono risultati ipertesi il 37.3% degli uomini ed il 32.4% delle donne. Il 28.9% degli ipertesi ha più di 64 anni, il 33.3% ha 55 - 64 anni, il 26 % ha 45 - 54 anni e M 1.8% ha 35 - 44 anni. Considerando il livello di scolarità, il 46.5% degli ipertesi non ha titolo di studio o ha un titolo di livello elementare.

Il 21.1% dei 1348 osservati sono risultati in terapia antiipertensiva (Fig. 2 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale); di questi il 50% prende un solo farmaco, mentre il 33.3% ne prende due. La classe farmacologica più utilizzata è l'ace-inibitore, seguita dai diuretici (Fig. 3 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale). Considerando gli ipertesi "noti" al medico curante, 142 soggetti ipertesi (pari al 35.9%) non sono in terapia (Fig. 4 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale). Mentre considerando i soggetti in terapia, 146 pazienti (pari al 59.6%) risultano non a "goal terapeutico" (Fig. 5 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale).

Prevalenza di altri fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione in studio (Tab. 1 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale)

Sono stati considerati come fattori di rischio cardiovascolare valori elevati di BMI, l'abitudine al fumo di sigaretta e la familiarità per malattie cardiovascolari "precoci" (parente di 1° grado affetto con età < 55 anni se maschio, < 65 anni se femmina).

L'Indice di Massa Corporea (Body Mass Index, BMI) medio risulta $26.54 \pm 0.26 \text{ kg/m}^2$ negli uomini e $25.22 \pm 0.36 \text{ kg/m}^2$ nelle donne. La prevalenza di obesi ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) è del 15.1% nel campione totale, con il 14.4% degli uomini e l'15.6% delle donne. E' risultato invece in sovrappeso ($\text{BMI} > 25$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$) il 38.8% del campione (50.2% dei maschi e 28.8% delle femmine). Globalmente oltre la metà della popolazione studiata appare in sovrappeso oppure obesa.

La prevalenza dei fumatori (compresi gli ex-fumatori da meno di un anno) è del 22.5% dell'intera popolazione (il 18.6% delle donne e il 26.9% degli uomini).

La familiarità per malattie cardiovascolari "precoci" è risultata nel 20.2% dei soggetti indagati, il 19.2% degli uomini e l'21.1% delle donne.

Livelli lipidici e di glicemia, presenza di diabete, patologie associate e danni d'organo nei soggetti ipertesi (Tab. 3 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale).

Per i soli soggetti risultati ipertesi alla misurazione, sono stati considerati il profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi), glicemia, diabete, danno d'organo e presenza di patologie associate.

Il 72.8% della popolazione ipertesa presenta livelli di colesterolemia totale considerati borderline (200-239 mg/dL) od elevati ($> 240 \text{ mg/dL}$). I valori medi della colesterolemia totale sono risultati pari a $223.54 \pm 8,17 \text{ mg/dL}$ negli uomini ipertesi e $223.29 \pm 6.89 \text{ mg/dL}$ nelle donne ipertese.

Tra gli ipertesi i valori medi della colesterolemia HDL sono risultati pari a $52.74 \pm 2.50 \text{ mg/dL}$ negli uomini e $60.14 \pm 3.0 \text{ mg/dL}$ nelle donne. La percentuale di femmine con colesterolemia HDL elevata ($>60 \text{ mg/dL}$) è notevolmente più alta rispetto ai maschi (47% vs. 27.5%). La trigliceridemia media è risultata pari a $128.03 \pm 12.94 \text{ mg/dl}$ negli uomini ipertesi e $114,43 \pm 12.56 \text{ mg/dl}$ nelle donne ipertese. La percentuale di maschi con ipertrigliceridemia (trigliceridemia sierica $> 200 \text{ mg/dL}$) è notevolmente più elevata (10.8%) rispetto alle femmine (6 %).

La glicemia media è risultata pari a 106.5 ± 6.4 mg/dL negli ipertesi maschi e $100,6 \pm 5.7$ mg/dL nelle femmine.

La prevalenza del diabete risulta essere pari al 9.6% della popolazione ipertesa. Nel 13.8% degli ipertesi è concomitante una patologia associata e il 34% riporta un danno d'organo,

Associazione tra ipertensione e variabili in studio (Tab.4 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale)

Risulta iperteso il 32.4% delle donne e il 37.3% dei maschi, ma non viene evidenziata una associazione significativa tra sesso ed ipertensione. Si rileva invece una associazione significativa sia tra ipertensione ed età (i valori di PPR grezzi ed aggiustati aumentano con l'aumentare dell'età con valori di "p" sempre inferiori a 0.001) sia tra ipertensione e scolarità: aumentando il livello di scolarità diminuisce la proporzione di ipertesi. Risulta inoltre statisticamente significativa l'associazione tra ipertensione e condizione di sovrappeso e obesità, con un evidente trend ascendente nel valore dei PPR all'aumentare del valore di BMI; l'associazione tra ipertensione e familiarità per malattie cardiovascolari tende alla significatività dopo aggiustamento per le altre variabili considerate, con un PPR di 1.18 ed un valore di $p = 0.059$

Prevalenza di ipertensione da inappropriata secrezione di aldosterone (Fig. 6. Tab. 5 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale)

294 dei 412 soggetti ipertesi hanno accettato di essere sottoposti al prelievo ematico ("responso rate" del 71%), dopo quattro settimane di wash-out farmacologico in cui gli unici due farmaci anti-ipertensivi consentiti erano doxazosin e verapamil. Sono stati quindi dosati, oltre ai routinari parametri ematochimici, aldosterone e renina dopo due ore di ortostatismo. Il rapporto aldosterone-renina attiva (AARR) è stato considerato elevato se > 32 pg.mL⁻¹/pg.mL⁻¹.

Un elevato AARR è stato riscontrato nel 32.4% dei pazienti, con una maggior prevalenza nella fascia di età > 55 anni (Fig. 6 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale) e nel sesso femminile. I pazienti con elevato AARR non differiscono nelle altre caratteristiche cliniche dai pazienti con AARR normale, neppure nei livelli di potassiemia (Tab. 5 agli atti della Segreteria Regionale Sanità e Sociale).

La prevalenza di una inappropriata secrezione di aldosterone risulta quindi essere decisamente rilevante, essendo presente in circa un soggetto su tre tra gli ipertesi del campione rappresentativo della popolazione generale. Il dato ci induce ad affermare che lo screening mediante dosaggio di AARR non dovrebbe essere effettuato solo nei pazienti afferenti alle strutture specialistiche, ma in tutti gli ipertesi.

FASE 2

L'esito della fase 1 e le nuove conoscenze nel frattempo acquisite sulla base della revisione della letteratura scientifica di ultimo periodo hanno portato a definire, per la seconda fase dello studio, il razionale a seguito riassunto.

La situazione che la letteratura ha di recente delineato relativamente alla condizione di iperaldosteronismo primario appare caratterizzata da:

- 1- probabile alta prevalenza (sicuramente almeno tra pazienti afferenti a centri di tipo secondario o terziario);
- 2- assenza di sensibilità ad elementi tradizionali di sospetto (ipopotassiemia, aumento assoluto oltre i range di norma dell'aldosterone sia plasmatico sia urinario);
- 3- sostanziale assenza di informazioni a livello di prevalenza nella popolazione generale non selezionata (un solo lavoro disponibile, concernente la popolazione seguita da un unico medico di famiglia Inglese);
- 4- elevata percentuale di pazienti ipertesi non correttamente diagnosticati (underdiagnosed) con conseguente trattamento "non patogenetico".

Va tuttavia ricordato che un riscontro di elevato rapporto AARR non è di per sé elemento sufficiente e conclusivo per la diagnosi, che richiede la dimostrazione di una secrezione aldosteronica svincolata dai meccanismi di feed-back fisiologico mediante appropriati test di inibizione. D'altra parte la sensibilità diagnostica del rapporto AARR appare molto elevata nello screening sulla popolazione di soggetti ipertesi. Se si considera inoltre che pazienti ipertesi con elevato rapporto AARR potrebbero essere estremamente responsivi alla monoterapia con antagonisti recettoriali dell'aldosterone (ARA), tipo Spironolattone o Kanrenone e che tale terapia è di relativo basso costo, appare chiaro che un lavoro capillare di screening e di identificazione precoce potrebbe risultare altamente "cost-effective" sotto molti profili, non solo sanitari.

Va inoltre ricordato che a tutt'oggi non esistono studi controllati di intervento farmacologico con antagonisti recettoriali dell'aldosterone in soggetti ad alto o basso AARR. Appare pertanto quanto mai opportuno uno studio che contribuisca a chiarire se tale "impressione clinica" sia una realtà concreta da considerare nella pratica clinica corrente. Va infine segnalato che esistono:

- una rara forma di iperaldosteronismo (0.5-1%) geneticamente determinata, nota come Glucocorticoid Remediabile Aldosteronism (GRA), in cui la secrezione dell'aldosterone è controllata dall'ACTH. Il test genetico ha una sensibilità e specificità del 100% per la diagnosi di GRA, la cui prevalenza in ampie popolazioni di soggetti ipertesi non è ancora nota.

- un'altra forma di ipertensione arteriosa geneticamente determinata, causata dalla presenza di mutazioni sul gene HSD11B2, in questo caso con modalità autosomica recessiva, nota come "Apparent Mineralocorticoid Excess" (AME), nella quale il recettore mineralcorticoide (MR) è stimolato dal cortisolo anziché dall'aldosterone. La clinica è caratterizzata da uno stato di apparente iperaldosteronismo (ipertensione arteriosa, ipokaliemia, ritenzione idrica), pur con bassi livelli plasmatici di aldosterone. L'AME è rara e diagnosticata solitamente nell'infanzia e la terapia elettiva è quella con antagonisti del recettore dell'aldosterone. È stato recentemente ipotizzato che una forma lieve della sindrome, con una riduzione solo parziale dell'attività dell'enzima, sia presente in una percentuale rilevante di soggetti adulti ipertesi, che sarebbero caratterizzati da una ipertensione arteriosa a bassa renina, un rapporto THF+aTHF/THE solo modestamente elevato, e da una supposta responsività alla terapia con antialdosteronici.

E' pertanto possibile ipotizzare che, similmente ai pazienti afferenti ad "hypertension units", anche nella popolazione generale vi siano numerosi soggetti ipertesi caratterizzati:

- 1) biochimicamente, da un elevato AARR;
- 2) farmacologicamente, da una particolare suscettibilità ad antagonisti recettoriali dell'aldosterone (spironolattone, kanrenone, epleronone).

Alcuni di questi soggetti potrebbero presentare delle forme geneticamente determinate di ipertensione arteriosa (GRA o AME).

I risultati dello studio di prevalenza (Fase 1) ci hanno consentito di identificare 2 gruppi di pazienti ipertesi: un gruppo, più numeroso, caratterizzato da un valore di AARR normale-basso (≤ 32 pg-ml/pg-ml) ed un secondo gruppo con AARR elevato (> 32 pg-ml/pg-ml). Un'ipotesi di lavoro è che quest'ultimo si differenzi dal primo per una diversa sensibilità all'azione dei farmaci antagonisti recettoriali dell'aldosterone. Per dimostrarlo, tutti i pazienti ipertesi che hanno dato il consenso sono stati trattati con tali farmaci, secondo il protocollo allegato: i pazienti con AARR normale sono stati utilizzati come "controlli". Va sottolineato che l'antialdosteronico è un farmaco già approvato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa; tuttavia ad oggi non è disponibile un dato di diversa sensibilità al farmaco sulla base dell'AARR.

Materiali e Metodi

ARRUOLAMENTO DEI SOGGETTI

Lo studio è stato condotto da 32 MMG che avevano già partecipato alla prima fase del progetto e che hanno aderito anche alla seconda fase.

Ad ogni MMG che ha aderito allo studio è stata inviata la lista dei suoi pazienti recitabili che erano risultati ipertesi nella fase 1, distinti con l'indicazione dei valori di AARR. Ogni medico ed ogni paziente è stato indicato con un codice da riportare nella scheda di rilevazione.

Sono stati esclusi i soggetti per i quali era controindicato sospendere la terapia farmacologica in corso o assumere un antagonista dell'aldosterone. In particolare hanno costituito criterio di esclusione.

1. la presenza di gravi malattie cardiovascolari o condizioni ad alto rischio cardiovascolare, quali: infarto miocardico nei 5 anni precedenti, angina pectoris, scompenso cardiaco, ipertensione severa con valori $> 170/110$, iperkaliemia, insufficienza renale, instabilità elettrica per aritmie maggiori come FA, FLA, WPW, blocchi AV superiori al *T* grado, sindrome bradi/tachicardia);
2. malattie che comportano una prognosi infausta a breve scadenza;
3. impedimento a fare i controlli ematochimici previsti;
4. la gravidanza; le donne in età fertile che aderivano allo studio acconsentivano ad evitare una gravidanza durante i due mesi di somministrazione; prima dell'inizio dello studio veniva comunque escluso lo stato di gravidanza sulla base di un dosaggio ormonale.

Un assenso scritto mediante modulo di consenso informato è stato ottenuto da ciascun candidato allo studio dopo dettagliata spiegazione. La sperimentazione è stata condotta nel rispetto dei criteri definiti dalla dichiarazione di Helsinki.

INTERVENTO FARMACOLOGICO E MONITORAGGIO DEI PAZIENTI

Lo studio ha previsto un periodo di "run-in" seguito da un trattamento con antagonisti specifici dell'aldosterone con titolazione della dose fino a raggiungimento di valori pressori adeguati. Sono stati previsti i tempi a seguito riportati:

- T0:

- arruolamento dei pazienti, misurazione dei valori pressori (secondo le modalità già definite nella fase 1) e sospensione di eventuali terapie in atto interferenti sull'asse renina-aldosterone;
- 15 gg. per il periodo di "run-in", in cui i pazienti sono stati trattati con farmaci neutrali sull'asse renina-aldosterone (verapamil e/o alfa-litici, con dosaggi ritenuti opportuni dal singolo sanitario in funzione dei valori di TA); trattamento analogo a quello effettuato nel periodo antecedente i dosaggi ormonali nella fase 1;
- sono stati eseguiti dosaggi ematochimici al fine di escludere dal protocollo pazienti con significativa iperkaliemia o insufficienza renale. Oltre al prelievo ematico sono state raccolte le urine delle 24 ore per il dosaggio degli steroidi urinari;
 - T1: dopo 15 gg (a seguire), misurazione della pressione e inizio del trattamento attivo con kanrenoato 50 mg/die (fornito direttamente dal medico sperimentatore); il medico ha provveduto a prescrivere una potassiemia, al fine di monitorare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali, il cui esito è stato comunicato agli sperimentatori;
 - T2: vantazione al 45° giorno (30 giorni dopo l'inizio del trattamento attivo) con monitoraggio dell'andamento pressorio, degli elettroliti sierici (Na, K), della creatinemia e degli eventuali effetti collaterali; possibile titolazione a 100 mg/die di kanrenoato in caso di insufficiente risposta pressoria oppure, in alternativa, sospensione dei farmaci addizionali (verapamil e/o alfa-litici) a giudizio del curante;
 - T3: salvezza conclusiva di efficacia e di tollerabilità al secondo mese di terapia; misurazione della pressione.

In ogni momento, in caso di effetti indesiderati, sintomi attribuibili ad ipotensione o ipertensione o comunque attribuibili al trattamento, il paziente poteva rivolgersi al proprio MMG che a sua volta poteva decidere di sospendere o continuare la somministrazione del farmaco, sentito il parere consultivo (non vincolante) del Comitato degli Investigatori.

I criteri per il dosaggio del kanrenoato nelle diverse fasi dello studio in rapporto ai valori di pressione e del potassio erano indicati in dettaglio nelle schede di monitoraggio e relativo promemoria appositamente predisposti dal Comitato degli Investigatori.

Il medico ha valutato la compliance al trattamento verificando l'assunzione delle compresse di kanrenoato. Gli eventuali eventi avversi venivano segnalati dal MMG al responsabile dello studio entro 5gg.

ANALISI STATISTICA

Lo studio prevede di testare l'efficacia del trattamento proposto nei due gruppi di soggetti (quelli con AARR elevato e quelli con AARR normale/basso).

La numerosità minima del campione occorrente per rilevare come significativa una differenza nei valori pressori di 10 mmHg campione una potenza statistica del 90% è pari a 100 (50 per gruppo).

L'ipotesi di progetto prevede di confrontare i valori pressori nei due gruppi prima e dopo la somministrazione del farmaco antagonista specifico dell'aldosterone in aggiunta al trattamento 'di base' con farmaci neutrali sull'asse renina-aldosterone.

Si è tenuto conto della correlazione tra soggetti, utilizzando quindi test statistici per dati appaiati, nel caso di semplice confronto tra medie, od utilizzando tecniche statistiche per misure ripetute (longitudinal data analysis). Le elaborazioni statistiche sono state eseguite utilizzando il pacchetto statistico Stata 8 (Stata Corporation).

GESTIONE DATI: TUTELA DELLA PRIVACY

I dati ricavati da questo studio sono stati utilizzati in forma anonima e per sole finalità scientifiche, nell'osservanza delle vigenti norme sulla tutela della riservatezza (legge 675/96).

Per ogni paziente è stato mantenuto il codice numerico anonimo assegnato nella fase 1. La chiave di decodifica del sistema, e di conseguenza, la possibilità di collegare lo specifico campione biologico al singolo individuo, era custodita dai responsabili dello studio che si curavano di proteggere la confidenzialità e l'accesso ai risultati.

Al paziente veniva data la possibilità in qualsiasi momento di ritirare il proprio consenso di partecipazione allo studio, senza obbligo di motivarne la decisione.

Risultati

I MMG che hanno aderito alla seconda fase dello studio sono stati 32 (54% del totale dei MMG che hanno partecipato alla prima fase). I pazienti aderenti a questa fase sono stati 108 (37% dei soggetti ipertesi che hanno accettato di essere sottoposti a prelievo ematico nella prima fase): la tabella 6 descrive in dettaglio le caratteristiche del campione di Fase 2.

Al fine di valutare le differenze della pressione sistolica e diastolica tra il momento del wash-out (T1) e la seconda visita, dopo due mesi di terapia (T3), sono stati eseguiti i relativi t-test sui valori pressori nei

due gruppi di soggetti (AARR < 32 pg-ml/pg-ml e AARR >32 pg-ml/pg-ml): le tabelle 7-10 ne riportano i risultati.

La figura 7 agli atti presso la Segreteria Regionale Sanità e Sociale mostra l'andamento della pressione sistolica nel corso delle tre visite (wash-out, prima visita e seconda visita). Il grafico evidenzia una netta diminuzione della pressione sistolica nelle tre visite in entrambi i gruppi: nei soggetti con AARR basso tale diminuzione è pari a 14 mm/Hg mentre nei soggetti con AARR alto la differenza è pari a 16 mm/Hg. Anche utilizzando una divisione in quartili dei valori di AARR (figura 8 agli atti presso la Segreteria Regionale Sanità e Sociale), o utilizzando come variabile di risposta il 'successo' terapeutico (tabella 11 agli atti presso la Segreteria Regionale Sanità e Sociale), tali risultati non vengono modificati.

Nelle tabelle 12-15 agli atti presso la Segreteria Regionale Sanità e Sociale sono riportati i risultati delle analisi eseguite sui valori differenziali (riduzione dei valori di RAS e di PAD tra il tempo T1 ed il tempo T3) tra i due gruppi (AARR alto e basso).

I test risultano essere non significativi, sia utilizzando il t-test per dati appaiati, sia utilizzando un modello statistico appropriato per dati longitudinali (panel o longitudinal data), che tiene conto della correlazione dei dati intra-soggetto, sebbene le stime puntuali rilevino un calo più elevato nel gruppo di soggetti con ARR elevato.

Dall'esame combinato delle tabelle e figure sopra citate è quindi possibile evidenziare;

- a) una notevole variabilità sia dei valori pressori al tempo T1-wash-out (effetto casuale-intercette nelle tabelle 14 e 15 agli atti presso la Segreteria Regionale Sanità e Sociale) sia del rateo di riduzione dei valori pressori ai tempi successivi (effetto casuale-slope nelle stesse tabelle);
- b) valori medi di partenza più alti nel gruppo con valore di AARR normale-basso; tale rilievo è peraltro coerente con la natura dello studio, di tipo osservazionale e non randomizzato;
- e) consistente e significativo calo dei valori pressori in entrambi i gruppi, già al tempo T2 ed ancor più marcato al tempo T3; non è distinguibile, nel nostro campione, un maggior effetto nel gruppo con AARR alto, seppure se ne colga una suggestione per una più marcata discesa dei valori pressori tra i tempi T2 e T3

Nel corso dello studio è stata altresì creata una genoteca di 277 pazienti ipertesi. Sui campioni di DNA raccolti è stato valutato il polimorfismo -344CT sul promotore del gene dell'aldosteron-sintasi (noto come CYP11B2), in quanto tale variante polimorfica era stata associata, in alcuni studi, ad ipertensione con elevato AARR. Nella nostra popolazione questo dato non si conferma, non essendo state riscontrate differenze significative (Test Chi quadrato di Pearson) nella frequenza delle tre varianti atletiche (CC, CT e TT) tra pazienti con AARR elevato e pazienti con AARR normale, come riportato in tabella 16.

Su questa popolazione è stato ricercato anche il gene chimerico responsabile di una forma di iperaldosteronismo familiare, il Glucocorticoid Remediable Aldosteronism (GRA). Nessun paziente è risultato affetto da GRA.

Si ritiene che i risultati del presente lavoro portino a sottolineare -in particolare- le seguenti considerazioni.

Una prima considerazione riguarda il metodo di ricerca adottato; abbiamo dimostrato concretamente la possibilità di mettere a punto una ricerca di tipo epidemiologico sul territorio che veda la collaborazione tra Medici di Medicina Generale e Aziende Sanitarie Locali. Non solo, ma è stato possibile anche il coinvolgimento (in un rapporto "tra pari") dell'Università, con ciò realizzando un modello di lavoro a nostro giudizio innovativo e, riteniamo, esportabile in altre realtà.

Si è dell'avviso che la rilevazione e la produzione di dati epidemiologici "locali" circa la prevalenza di importanti fattori di rischio (nel caso specifico prevalentemente di tipo cardiovascolare), siano una necessità reale ed una condizione essenziale al fine di programmare qualunque tipo di strategia di intervento. La Medicina del Territorio e quella Generale, in particolare, hanno certamente le potenzialità per produrre dati epidemiologici di grande interesse, se non altro per il semplice fatto che possono studiare popolazioni di entità rilevante.

Una seconda considerazione si riferisce alla "sostanza" dei dati osservati, il nostro studio evidenzia come l'ipertensione arteriosa colpisca circa un terzo dei pazienti adulti (34,8% nel nostro campione, senza differenze significative legate al sesso) che afferiscono agli studi dei Medici di Medicina Generale, confermando l'impatto rilevante di questo fattore di rischio nella pratica medica quotidiana. Molto rilevante anche il dato di prevalenza dell'ipertensione nella fascia più 'giovane' (35-44 anni) della popolazione in studio (13%).

Dall'analisi dei dati di prevalenza degli altri fattori di rischio cardiovascolare indagati emerge la frequenza con la quale essi si associano tra loro nello stesso paziente.

Nel nostro studio, infatti, il 57,9 % dei soggetti obesi (che sono risultati il 15.1% dell'intero campione) è iperteso, così come lo è il 38.5% dei soggetti con familiarità per malattie cardiovascolari.

Il 72.8% degli ipertesi ha una colesterolemia che supera i 200 mg/100 ml ed il 9.6% è diabetico.

In proposito è ben nota l'importanza, nel singolo soggetto, della contemporanea presenza di più fattori di rischio, tanto che il "rischio cardiovascolare complessivo" rappresenta il parametro essenziale dalla cui stima e misurazione dipendono tutte le strategie operative (sia farmacologiche che non) inerenti la prevenzione cardiovascolare.

Il nostro studio viene dunque a rappresentare un'importante fonte di conoscenza, basata su dati derivati dalla popolazione che "realmente" viene assistita, permettendo quindi di individuare e programmare interventi, basati su evidenze 'concrete', concordati tra Medicina del Territorio e Azienda Sanitaria in materia di prevenzione cardiovascolare.

Per quanto riguarda il dato di prevalenza di "inappropriata secrezione di aldosterone" tra gli ipertesi del nostro studio, il 32,4% dei soggetti ipertesi ha un rapporto aldosterone/renina alterato, possibile espressione appunto di "iperaldosteronismo mascherato". Il dato assume una particolare importanza sia dal lato conoscitivo, in quanto conferma quanto segnalato in studi effettuati su popolazioni di ipertesi selezionate afferenti a strutture dedicate specialistiche (e non, come nel nostro studio, sulla popolazione generale), sia da quello economico, ove si consideri che il trattamento di questa particolare categoria di ipertesi si baserebbe sull'impiego di un farmaco di bassissimo costo, lo spironolattone, sia da quello gestionale del paziente iperteso, per il quale risulterebbe opportuna l'effettuazione di routine dell'accertamento mirato (rapporto aldosterone/renina).

Con riferimento ai risultati della Fase due dello studio, sono possibili le ulteriori seguenti considerazioni:

- su 294 pazienti ipertesi che hanno partecipato in modo completo alla prima fase dello studio, solo 108 hanno aderito anche alla fase due, che prevedeva l'assunzione dell'antagonista dell'aldosterone. Su questi pazienti la distribuzione del polimorfismo -344CT non ha dimostrato predire la risposta allo spironolattone, tuttavia la relativa scarsa numerosità del campione così formatosi non consente di trarre conclusioni definitive.

- l'effetto della somministrazione di kanrenoato per un periodo di gg 60 dopo wash-out si è dimostrato in grado di ridurre mediamente la pressione sistolica di circa 15 mm/hg e la pressione diastolica di circa 7 mm/hg, senza differenze significative nei due gruppi di pazienti (AARR elevato vs. AARR basso).

Il tipo di studio effettuato disponeva di un campione di numerosità tale da evidenziare come significativo un differenziale di abbassamento dei valori pressori per effetto del kanrenoato nei due gruppi di soggetti (AARR elevato e basso) pari a 10 mm/Hg. Nello studio tale effetto differenziale, definito dal termine di interazione nel modello di regressione, è risultato pari a 1.6 mm/Hg per la pressione sistolica e a 1.4 mm/Hg per la pressione diastolica e non ha raggiunto la significatività statistica.

- va comunque sottolineato il dato dell'importante riduzione dei valori pressori ottenuta in entrambi i gruppi con l'utilizzo del kanrenoato, riduzione di entità paragonabile (se non addirittura superiore) a quella riportata per i comuni farmaci antiipertensivi.

Si ritiene che, in particolare nel contesto della Medicina Generale, tale dato possa avere delle ricadute di non poco conto, soprattutto in considerazione della tollerabilità e del basso costo del kanrenoato, che verrebbe dunque ad assumere, stando ai risultati del presente lavoro, "pari dignità" rispetto ai farmaci normalmente impiegati per il controllo dell'ipertensione.