ISSN 2724-3559

bollettino epidemiologico nazionale

Rivista peer reviewed dell'Istituto Superiore di Sanità

Volume 7 (2) 2026

Indice

1 Metodi per la stima dei pazienti potenzialmente eleggibili a nuove terapie in ambito oncologico: l'esempio del pembrolizumab nel carcinoma polmonare non a piccole cellule

11 Le collezioni di campioni biologici del Progetto CUORE: una risorsa nazionale e trentennale per la ricerca epidemiologica e la medicina preventiva

19 Il controllo ufficiale per *Trichinella* in Europa: analisi del decennio 2014-2023 e proposte di intervento future in ottica One-Health con focus sull'Italia

26 Evoluzione del consumo di tabacco e nicotina in Italia: uso esclusivo e combinato di sigarette e prodotti emergenti secondo il sistema di sorveglianza PASSI

36 L'intervento
Integrazione tra intervista telefonica e autocompilata via web: una possibile risposta alla sostenibilità della sorveglianza PASSI?

www.epicentro.iss.it/ben

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

Responsabile istituzionale area editoriale: Antonio Mistretta

Direttore scientifico: Antonino Bella

Direttore editoriale: Carla Faralli

Comitato scientifico
Giovanni Baglio, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma (Italia)
Valeria Belleudi, ASL Roma 1 - Regione Lazio, Roma (Italia)
Salvatore De Masi, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze (Italia)
Chiara Donfrancesco, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)
Pirous Fateh-Moghadam, Azienda provinciale per i servizi sanitari, Trento (Italia)
Donato Greco, già Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)
Ilaria Lega, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)
Cristina Morciano, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)
Luigi Palmieri, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)
Valentina Possenti, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)
Caterina Rizzo, Università di Pisa, Roma (Italia)
Stefania Salmaso, già Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)
Stefania Spila Alegiani, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)
Angela Spinelli, già Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)
Marina Torre, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Comitato editoriale: Antonino Bella, Carla Faralli, Sandra Salinetti

Redazione: Ilaria Luzi, Paola Luzi, Giovanna Morini

Progetto grafico: Lorenzo Fantozzi

Webmaster: Pierfrancesco Barbariol

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

Data di pubblicazione: ottobre 2026

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

Art. 3 bis
Semplificazioni per periodici web di piccole dimensioni

1. Le testate periodiche realizzate unicamente su supporto informatico e diffuse unicamente per via telematica ovvero on line, i cui editori non abbiano fatto domanda di provvidenze, contributi o agevolazioni pubbliche e che conseguano ricavi annui da attività editoriale non superiori a 100.000 euro, non sono soggette agli obblighi stabiliti dall'articolo 5 della legge 8 febbraio 1948, n. 47, dell'articolo 1 della legge 5 agosto 1981, n. 416, e successive modificazioni, e dall'articolo 16 della legge 7 marzo 2001, n. 62, e ad esse non si applicano le disposizioni di cui alla delibera dell'Autorità per le garanzie nelle comunicazioni n. 666/08/CONS del 26 novembre 2008, e successive modificazioni.
2. Ai fini del comma 1 per ricavi annui da attività editoriale si intendono i ricavi derivanti da abbonamenti e vendita in qualsiasi forma, ivi compresa l'offerta di singoli contenuti a pagamento, da pubblicità e sponsorizzazioni, da contratti e convenzioni con soggetti pubblici e privati.

© Istituto Superiore di Sanità 2026
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma (Italia)

Metodi per la stima dei pazienti potenzialmente eleggibili a nuove terapie in ambito oncologico: l'esempio del pembrolizumab nel carcinoma polmonare non a piccole cellule

Michela Servadio[a]*, Sara Lopes[a]*, Ilaria Cozzi[a], Marzia Mensurati[b], Paola Michelozzi[a], Antonio Addis[a], Valeria Belleudi[a]

[a] *Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma 1, Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma*
[b] *Area Farmaci e Dispositivi Medici, Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione Lazio*

SUMMARY

Estimating patient eligibility for new cancer therapies: the example of pembrolizumab in non-small cell lung cancer

Introduction

Targeted therapies represent innovative treatments that slow or halt disease progression, particularly in oncology. Due to their high cost and complexity of management, it is essential to estimate the number of eligible patients to assess the organisational and economic impact on the healthcare system. Pembrolizumab plays a key role in the treatment of specific subgroups of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, tailored to their clinical and molecular characteristics.

Materials and methods

We estimated the number of patients in Lazio Region (Italy) who were eligible for pembrolizumab, according to the approved indications for stage IV NSCLC, and we monitored those who were treated in 2023. This estimate was obtained through an algorithm that combined literature data (e.g. annual diagnoses and stage at diagnosis) with information from the Lazio Cancer Registry, including morphology, histology, mutations and genetic tests. Through healthcare administrative flows, incident prescriptions of pembrolizumab were identified, with a focus on resident patients to describe characteristics and treatment history.

Results

The algorithm estimated 1,222 stage IV NSCLC patients (29.4% of new diagnoses) potentially eligible for first-line therapy: 24.6% for monotherapy and 75.4% for combination therapy. In 2023, 1,718 incident prescriptions of pembrolizumab were identified, of which 877 for NSCLC. The monitored cohort included 695 patients, who were predominantly male (61.9%) and had a median age of 70. The main comorbidities were cardiovascular (71.9%), respiratory (41.7%), and endocrine diseases (approximately 30%). Among first-line treatments, 55.5% received monotherapy and 44.5% combination therapy.

Discussion

This systematic approach, which integrates literature and real-world data, highlights discrepancies between expected and observed values. These discrepancies are likely due to patient clinical conditions, approval timelines and access issues. The analysis of treated cohorts supports healthcare planning and the identification of areas for intervention.

Key words: non-small cell lung cancer; pembrolizumab; patient selection

m.servadio@deplazio.it

Introduzione

Le terapie oncologiche innovative hanno profondamente trasformato il trattamento dei tumori, consentendo di agire in maniera selettiva sui meccanismi molecolari e immunologici che regolano crescita, sopravvivenza e diffusione delle cellule tumorali, riducendo gli effetti tossici sui tessuti sani (1, 2). Tra queste, le terapie a bersaglio molecolare mirano a bloccare specifiche alterazioni genetiche o molecolari presenti nelle cellule tumorali, come mutazioni o riarrangiamenti di geni chiave, che determinano la crescita incontrollata del tumore. Questo approccio consente di indirizzare la terapia solo verso le cellule tumorali, lasciando relativamente intatti i tessuti normali. Parallelamente, l'immunoterapia ha introdotto un nuovo paradigma: piuttosto che colpire direttamente la cellula tumorale, mira a riattivare la risposta immunitaria del paziente contro il tumore. In questo contesto, i checkpoint immunitari, come PD-1 (Programmed Death-1) espresso dai linfociti T, e il suo ligando PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) espresso dalle cellule tumorali, rappresentano bersagli chiave. La loro interazione permette al tumore di "spegnere" la risposta immunitaria; gli inibitori dei checkpoint immunitari, come il pembrolizumab, bloccano questa interazione e consentono ai linfociti T di attaccare le cellule tumorali (3, 4).

Il pembrolizumab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-PD-1, ha ricevuto la prima approvazione europea nel 2015 e da allora le sue indicazioni si sono progressivamente estese a

(*) Primo nome condiviso.

numerose neoplasie solide, incluso il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) (4, 5). Nel NSCLC localmente avanzato o metastatico, il farmaco è stato inizialmente approvato nei pazienti il cui tumore presenta una espressione del PD-L1 ≥1% e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico, per poi estendere l'uso in prima linea, sia in monoterapia quando PD-L1 ≥50%, sia in combinazione con chemioterapia (5-7). A oggi, il farmaco è stato approvato anche agli stadi precoci del NSCLC nei setting adiuvante e neoadiuvante (5-7). Nonostante i benefici clinici, il pembrolizumab comporta delle criticità: il costo elevato, unito alle numerose sedi tumorali per cui è indicato, ne fanno uno dei principali driver di spesa farmaceutica ospedaliera in Italia (8); nei pazienti fragili, con comorbidità o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) >2, il trattamento può comportare un rischio maggiore di eventi avversi immuno-mediati (9, 10). Infine, la presenza di farmaci concorrenti con indicazioni sovrapponibili (inibitori dei checkpoint immunitari) rende complesso definire il posizionamento ottimale del pembrolizumab nella pratica clinica.

Alla luce di questi elementi, diventa cruciale stimare la popolazione eleggibile al trattamento con pembrolizumab e monitorare i pazienti trattati, al fine di ottimizzare l'uso delle risorse e garantire un accesso equo ed efficace alle nuove terapie.

Il presente studio si propone di stimare il numero di pazienti eleggibili nella Regione Lazio al trattamento con pembrolizumab per NSCLC allo stadio IV e di monitorare la popolazione trattata, analizzandone le caratteristiche cliniche.

Materiali e metodi

Definizione del fabbisogno regionale e algoritmo teorico

Il fabbisogno teorico è stato definito sulla base delle indicazioni European Medicines Agency (EMA)/Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per il NSCLC allo stadio IV (**Figura 1**) e con il supporto di un panel di clinici ed esperti nella gestione dei dati del Registro Tumori del Lazio (RTL).

L'algoritmo parte dal numero di nuove diagnosi di carcinoma polmonare, distinguendo il tumore del polmone a piccole cellule (Small Cell Lung Cancer, SCLC) da NSCLC. All'interno del NSCLC, i casi vengono stratificati per stadio, istologia e profilo molecolare/PD-L1 per stimare i pazienti potenzialmente trattabili con pembrolizumab nel Lazio. La definizione di questo percorso di stima riflette l'approccio metodologico funnel-down (11), integrando la gerarchia delle fonti e la gestione dei parametri secondo le linee guida internazionali ISPOR (12), al fine di garantire la massima accuratezza e trasferibilità della stima al contesto regionale.

La quantificazione dei parametri è stata ottenuta tramite analisi di letteratura e documenti autorevoli per la costruzione dell'algoritmo teorico: report epidemiologici nazionali, linee guida European Society for medical Oncology (ESMO) e National Cancer Institute (NCI), studi osservazionali italiani ed europei, trial registrativi e analisi real-world (**Materiale Aggiuntivo - Tabella**). La ricerca delle fonti è stata condotta su PubMed e siti istituzionali di ESMO, NCI e Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e non ha seguito un range temporale predefinito, ma è stata orientata a identificare la versione più aggiornata e autorevole disponibile per ciascuna tipologia di documento al momento dello studio. La selezione delle fonti ha seguito una gerarchia basata sulla rappresentatività e sulla generalizzabilità dei dati rispetto al contesto regionale, considerando area geografica e tipologia di documento, e ricorrendo a evidenze internazionali in assenza di dati nazionali. In particolare, è stata attribuita Priorità 1 ai report epidemiologici locali (AIOM/Associazione Italiana Registro Tumori, AIRTUM, del Lazio); Priorità 2 agli studi osservazionali e ai registri di patologia nazionali e Priorità 3 a linee guida

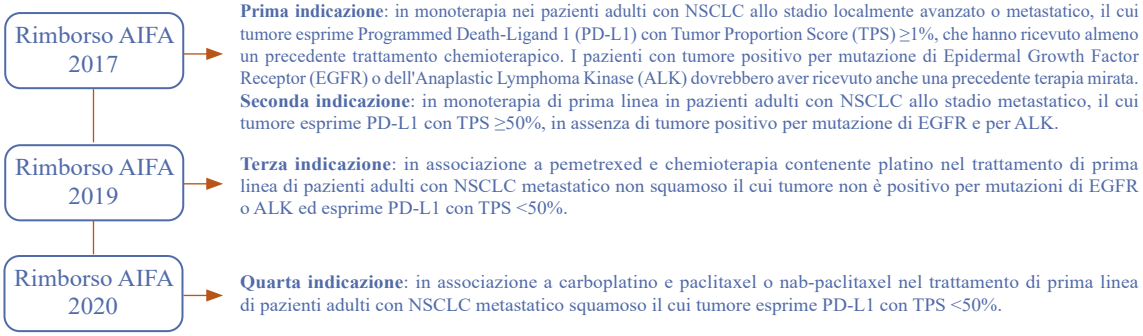


Figura 1 - Indicazioni del pembrolizumab nel Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) allo stadio IV rimborsate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

internazionali (ESMO, NCI) e documenti regolatori (EMA/European Public Assessment Report, EPAR). Si è ricorso a trial registrativi e studi real-world internazionali per quei parametri (ad esempio, distribuzione PD-L1 o tassi di trattamento) con evidenza locale frammentaria o assente.

Infine, la stima è stata ottenuta integrando ai dati di letteratura, informazioni estratte dal RTL, attribuendo priorità a quest'ultime perché rappresentative della casistica locale. Sono stati analizzati istologia, mutazioni dell'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) e dell'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) ed espressione di PD-L1, così da disporre delle caratteristiche clinico-molecolari della popolazione regionale e ottenere una stima più realistica del numero di pazienti eleggibili a pembrolizumab. A tal fine, sono stati utilizzati dati ad alta risoluzione relativi a variabili clinico-biologiche dell'RTL. La principale fonte informativa è stata il Registro dei Servizi di Anatomia Patologica (art. 9, Legge Regionale n. 7 del 12 giugno 2015), da cui sono stati estratti i referti di biologia molecolare per la determinazione dello stato mutazionale di EGFR e ALK e i referti di immunoistochimica per la valutazione dell'espressione di PD-L1.

Analisi della variabilità dei parametri

È stata svolta un'analisi di sensibilità sui principali parametri epidemiologici e clinici in grado di influenzare l'accuratezza della stima. In particolare:

- nuovi casi di carcinoma polmonare: è stato utilizzato il dato 2019 di Open Salute Lazio (13), in quanto i dati 2020-2022 risultano sottostimati a causa della mancanza del flusso di mortalità per causa;
- proporzione di pazienti allo stadio IV: è stato adottato il limite superiore del 70% (rispetto al range di letteratura 40-70%, riferimento bibliografico n. 3 in **Materiale Aggiuntivo - Tabella**) per focalizzarsi sulla fase metastatica, considerando le variabilità regionali e l'incremento di diagnosi tardive causato dalla pandemia COVID-19;
- quota di pazienti trattati allo stadio IV: per avere un'informazione di contesto regionale rispetto a questo parametro, la quota è stata stimata tramite un'analisi sul Sistema Informativo Ospedaliero XL (SIO XL) della Regione Lazio, includendo i pazienti con nuova diagnosi che hanno ricevuto chemioterapia, radioterapia o chirurgia entro sei mesi.

L'integrazione di questi fattori nell'algoritmo ha permesso di considerare le principali fonti di variabilità, fornendo una proiezione più realistica della popolazione eleggibile.

Sono stati inoltre ricercati altri farmaci immunoterapici che fra il 2017 e il 2023 hanno ottenuto il rimborso da parte di AIFA per indicazioni nel NSCLC allo stadio IV sovrapponibili, totalmente o parzialmente, a quelle del pembrolizumab. La lista dei farmaci con relative date di rimborso AIFA e indicazioni rimborsate sono indicate in **Materiale Aggiuntivo - Figura 1**. Le informazioni ottenute da questa ricerca hanno permesso di ragionare sul possibile ruolo svolto dagli altri farmaci concorrenti nell'identificazione della popolazione target.

Monitoraggio della popolazione trattata

Fonte di dati

Il monitoraggio della coorte di pazienti incidenti al pembrolizumab nel 2023 con NSCLC è stato condotto utilizzando i seguenti sistemi informativi sanitari:

- archivio regionale assistiti: contiene i principali dati anagrafici e amministrativi degli assistiti;
- registro dispensazioni farmaci: raccoglie i dati sui farmaci erogati dalle farmacie territoriali e ospedaliere a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), inclusi data di dispensazione, quantità, costo, principio attivo, nome commerciale, codice di Autorizzazione dell'Immissione in Commercio (AIC), Anatomical Therapeutic Chemical classification system (ATC) e Defined Daily Dose (DDD);
- sistema informativo ospedaliero: contiene i dati sui ricoveri ospedalieri, tra cui date di ricovero e dimissione, Diagnosis-Related Group (DRG), diagnosi e procedure codificate ICD-9-CM. Da luglio 2019 è disponibile la versione estesa SIO XL, con più variabili e dataset aggiuntivi, inclusa la stadiazione alla diagnosi di tumore, non considerata nelle analisi di monitoraggio perché non ancora validata con il RTL;
- database degli accessi in pronto soccorso: riporta le informazioni sugli accessi al pronto soccorso, incluse motivazioni, anamnesi, triage e date di ammissione e dimissione;
- database delle esenzioni dal pagamento dei servizi sanitari: registra informazioni codificate su malattie croniche o fattori socioeconomici che giustificano il rilascio dell'esenzione.

L'integrazione dei diversi archivi è stata realizzata tramite procedure di record linkage basate su codici pseudonimizzati in conformità con il Regolamento (UE) 2016/679 (Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati) e con la normativa nazionale sulla privacy. L'assegnazione di un identificativo univoco a ciascun individuo ha consentito di ricostruire longitudinalmente la storia clinica dei pazienti e di tracciare il relativo percorso assistenziale all'interno del sistema sanitario

regionale. Il presente studio è stato condotto con finalità istituzionali di monitoraggio e valutazione dell'assistenza sanitaria attribuite alla Regione Lazio, senza alcun coinvolgimento diretto dei pazienti, senza raccolta di dati clinici ad hoc, e senza un disegno sperimentale di ricerca farmacologica orientato alla valutazione di efficacia/sicurezza del farmaco. Tali caratteristiche escludono lo studio dall'ambito di applicazione della Determina AIFA n. 425/2024 relativa all'obbligo di approvazione da parte di un Comitato Etico unico e di iscrizione nel Registro degli Studi Osservazionali. In base alla Legge Regionale n. 4 del 28 giugno 2013 e alle successive disposizioni, Delibere di Giunta Regionale n. 152 del 1° aprile 2014 e n. 131 dell'8 marzo 2024, che ne hanno ampliato le funzioni, l'Ente di appartenenza degli autori è incaricato della consultazione e dell'analisi dei dati amministrativi sanitari regionali e dei dati dei Registri di Patologia, incluso quello dei Tumori, per finalità di programmazione sanitaria, ricerca epidemiologica e sanità pubblica.

Identificazione della popolazione in studio

Nel 2023 sono stati identificati gli incidenti al pembrolizumab nel Lazio tramite il flusso della farmaceutica diretta, fissando come data indice la prima dispensazione. La diagnosi associata all'uso di pembrolizumab è stata tracciata ricercando i codici ICD-9-CM del carcinoma polmonare nei ricoveri e accessi al pronto soccorso (selezionando il più vicino alla data indice) nei due anni precedenti o, in caso di assenza, nei sei mesi successivi. La stima complessiva degli incidenti al pembrolizumab con diagnosi associate di NSCLC ha incluso anche i pazienti con diagnosi stimata (non direttamente attribuibile tramite i flussi informativi). I pazienti per i quali non è stato possibile attribuire la diagnosi sono stati ridistribuiti in base alle proporzioni delle diagnosi note, al fine di stimare la numerosità complessiva della popolazione incidente.

Il monitoraggio si è invece concentrato sul sottogruppo di pazienti assistiti e di residenti nel Lazio fra quelli con diagnosi attribuibile. Sono state quindi raccolte le seguenti informazioni demografiche e cliniche: età e sesso (entrambe raccolte alla data indice), regime terapeutico associato all'uso di pembrolizumab (esclusivo o in associazione), distanza di tempo fra diagnosi e prima dispensazione di pembrolizumab e comorbilità. Per quanto riguarda la distinzione fra monoterapie o terapia in associazione, questa è stata identificata rintracciando erogazioni di pemetrexed, cisplatino, carboplatino o paclitaxel in un range temporale di ±7 giorni dalla data di erogazione del pembrolizumab. Le comorbidità sono state rintracciate in un periodo di *look-back* di cinque anni sui flussi di farmaceutica, ricoveri, pronto soccorso ed esenzioni, tramite l'impiego di specifici codici ICD-9 CM o di esenzione oppure codici ATC. Infine, sono state identificate le relative strutture erogatrici del farmaco (ospedali, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, aziende ospedaliere universitarie) con le rispettive ASL di afferenza e sono state classificate in base ai volumi cumulativi per descrivere i pattern di utilizzo territoriali.

Il 2023, è stato scelto come anno di riferimento per il monitoraggio per avere dati il più possibile aggiornati sull'uso del farmaco a livello territoriale e che provenissero da una fonte dati amministrativa consolidata. Nello specifico, l'ultima indicazione del pembrolizumab di interesse nel NSCLC è stata rimborsata nel 2020; nel 2023 è stato quindi possibile rintracciare l'uso del farmaco nel NSCLC affidandosi alle dispensazioni di pembrolizumab rimborsate dall'SSN per tutte le indicazioni di interesse.

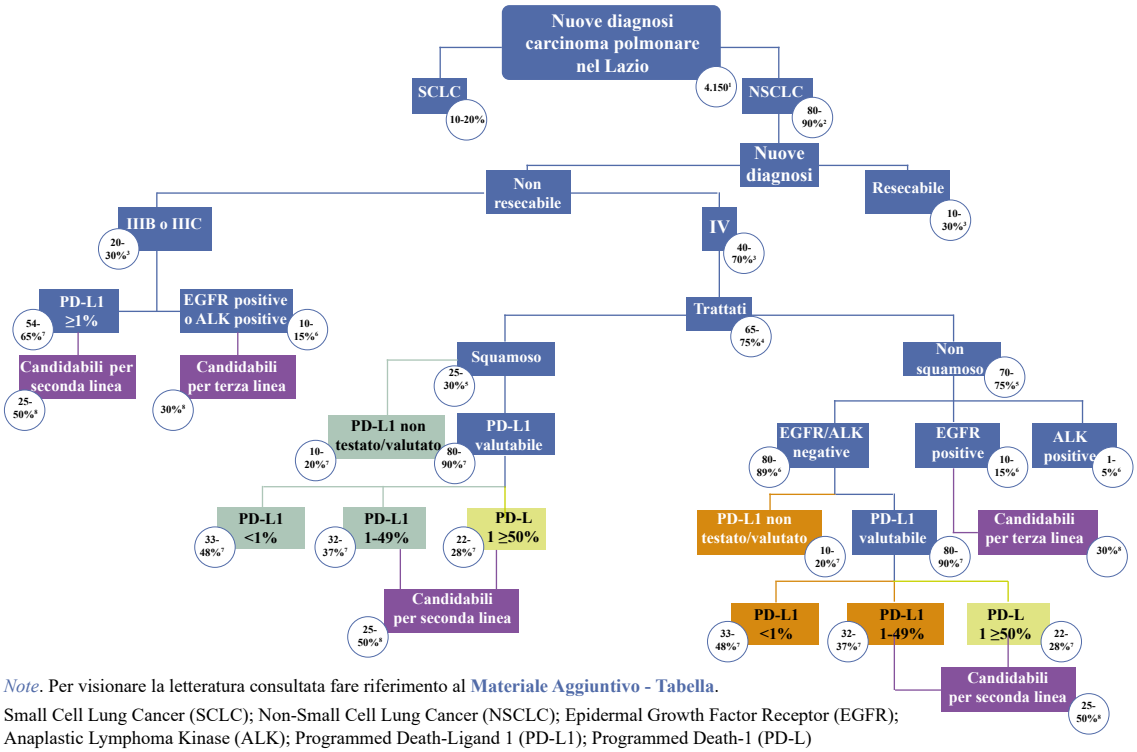
Risultati

Definizione dell'algoritmo teorico

Nella **Figura 2** è rappresentato l'algoritmo teorico ottenuto, mentre la relativa letteratura consultata si trova nel **Materiale Aggiuntivo - Tabella**.

Partendo dalle nuove diagnosi di carcinoma polmonare nel Lazio, l'algoritmo ha suddiviso i casi in base all'istologia: SCLC e NSCLC; quest'ultimo rappresenta circa l'80-90% delle nuove diagnosi. In base alla classificazione TNM (8ª edizione, TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition | UICC), la malattia può definirsi come resecabile o non resecabile. Gli stadi potenzialmente resecabili comprendono quelli dal I al IIIA, mentre sono generalmente non resecabili gli stadi IIIB-IIIC e lo stadio IV (malattia metastatica). Secondo quanto riportato in letteratura, il 10-30% delle nuove diagnosi di NSCLC si presenta in stadio resecabile, mentre la restante parte si distribuisce tra lo stadio IIIB-IIIC (20-30%) e lo stadio IV (40-70%).

Focalizzando l'analisi sullo stadio metastatico, è stato stimato che solo il 65-75% dei pazienti con nuova diagnosi NSCLC allo stadio IV riceve un trattamento chemioterapico entro sei mesi dalla diagnosi ed è quindi considerabile trattabile. Questi sono stati ulteriormente suddivisi in base al sottotipo istologico: squamoso (25-30%) e non squamoso (70-75%). Per quest'ultimo sottotipo, in linea con le indicazioni approvate, è stato integrato il profilo molecolare all'interno dell'algoritmo, suddividendo i casi in base alla prevalenza di mutazioni EGFR (10-15%) e traslocazioni ALK (1-5%). Fra i casi EGFR/ALK negativi (*wild-type*), è stata indagata la distribuzione del biomarcatore PD-L1: fra quelli valutabili (80-90%), il valore è <1% nel 33-48%, fra 1 e 49% nel 32-37% e ≥50% nel 22-



Note. Per visionare la letteratura consultata fare riferimento al **Materiale Aggiuntivo - Tabella**.

Small Cell Lung Cancer (SCLC); Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR); Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK); Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1); Programmed Death-1 (PD-L)

Figura 2 - Algoritmo teorico utilizzato per la definizione del fabbisogno regionale

28% dei casi. In accordo con le indicazioni approvate e rimborsate, per tutti questi sottogruppi allo stadio IV è prevista indicazione al pembrolizumab in prima linea, in monoterapia o associazione. Infine, relativamente ai casi di PD-L1 ≥1 EGFR/ALK negativi il pembrolizumab è indicato anche come seconda linea, mentre nei casi EGFR/ALK positivi solo a partire dalla terza linea. Dalla letteratura (**Materiale Aggiuntivo - Tabella**) è stato stimato che il 25-50% dei pazienti è candidabile a una seconda linea, mentre fra i casi EGFR/ALK positivi (mutati) si è stimato che il 30% dei pazienti risulta candidabile a una terza linea di terapia.

Stima della popolazione target con diagnosi di NSCLC in stadio IV

L'applicazione dell'algoritmo teorico, integrato con i dati del RTL, ha permesso di stimare 1.222 pazienti eleggibili al pembrolizumab nella Regione Lazio (corrispondenti al 29,4% dei nuovi casi di NSCLC), di cui 24,6% in monoterapia e 75,4% in associazione (**Figura 3**). La distribuzione per gruppi clinici è la seguente:

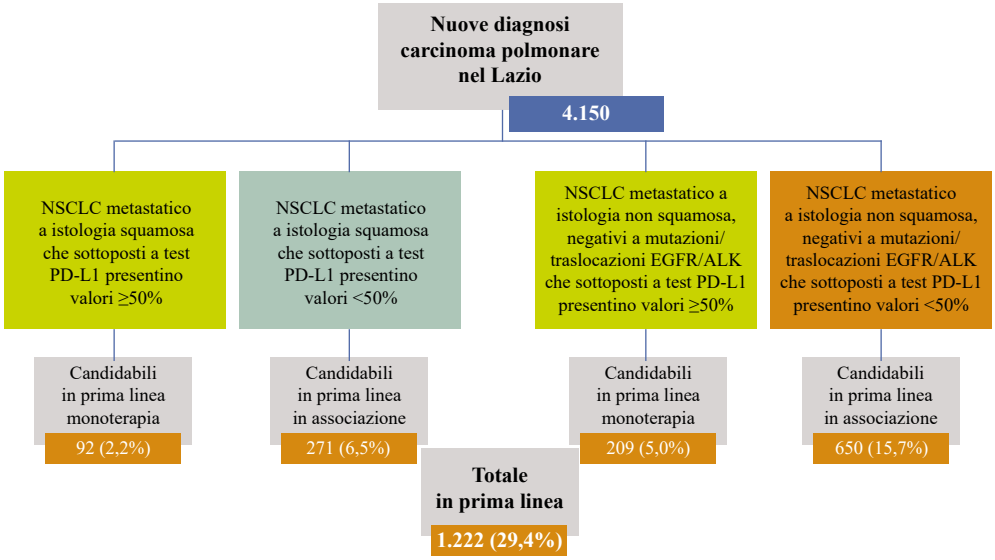
- NSCLC metastatico a istologia squamosa con PD-L1 ≥50%: 92 pazienti (2,2% del totale);
- NSCLC metastatico a istologia squamosa con PD-L1 <50%: 271 pazienti (6,5% del totale);
- NSCLC metastatico a istologia non squamosa, negativi per mutazioni/traslocazioni EGFR/ALK, PD-L1 ≥50%: 209 pazienti (5,0% del totale);
- NSCLC metastatico a istologia non squamosa, negativi per mutazioni/traslocazioni EGFR/ALK, PD-L1 <50%: 650 pazienti (15,7% del totale).

L'analisi della variabilità dei parametri principali ha evidenziato che la stima complessiva può oscillare tra 1.046 e 1.555 pazienti (25,2-37,5% del totale), a seconda della proporzione di pazienti in stadio IV, della quota di soggetti effettivamente trattati e del numero totale di nuovi casi. Nel **Materiale Aggiuntivo - Figura 2** è rappresentata la stima tenendo conto della variabilità dei parametri.

Monitoraggio della popolazione trattata

Nel 2023 1.718 pazienti erano incidenti al pembrolizumab, di cui 877 trattati per NSCLC (**Figura 4**). La stima complessiva include sia i pazienti con diagnosi attribuibile tramite i flussi informativi (n. 738), sia quelli con diagnosi stimata. In particolare, una ridistribuzione proporzionale di quelle osservate fra i pazienti con diagnosi attribuibile (n. 1.445) ha permesso di ripartire i 273 casi tra le categorie diagnostiche note, rispettando le frequenze relative osservate nei casi codificati. La ridistribuzione proporzionale ha permesso di classificare 139 casi dei 273, con diagnosi stimata di NSCLC.

Nell'analisi di monitoraggio è stato incluso il sottogruppo di 695 pazienti assistiti e residenti nel Lazio, individuati fra i 738 pazienti con diagnosi attribuibile. Questi erano prevalentemente di



Note. Assunzioni e relative fonti: nuovi casi Lazio dall' Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM); Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) 89% (dal Registro Tumori Lazio, RTL); IV Stadio 55% (letteratura); Trattati 70% (letteratura); Squamoso 25,5% (RTL); Non Squamoso 74,5% (RTL); Non squamoso senza mutazioni 81% (RTL); Non squamoso e Squamoso testato Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) 85% (letteratura); Non squamoso e Squamoso PD-L1 non testato/non valutabile 15% (letteratura); Squamoso PD-L1<1% 35,9%; 1-49% 34,4%; ≥50% 29,7% (RTL); Non Squamoso PD-L1<1% 36,0%; 1-49% 35,5%; ≥50% 28,6% (RTL)

Figura 3 - Stima della popolazione target

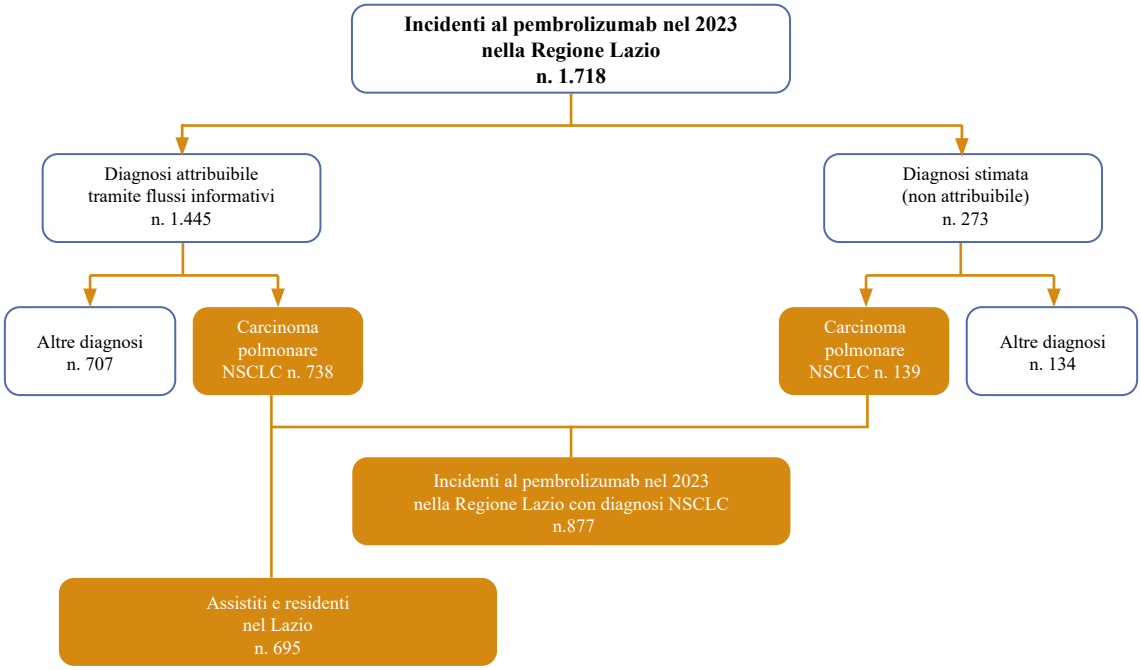


Figura 4 - Flow chart degli incidenti al pembrolizumab osservati

sesso maschile (61,9%), con un'età mediana di 70 anni (Primo Quartile: 62; Terzo Quartile: 75) e circa il 50% dei soggetti presentava un'età pari o superiore a 70 anni (Tabella). Dal punto di vista clinico le patologie più frequenti erano quelle cardiovascolari (71,9%), in particolare ipertensione arteriosa (63,6%) e scompenso cardiaco (45,9%), seguite dalle malattie respiratorie (41,7%), principalmente la broncopneumopatia cronica ostruttiva, BPCO (36,8%), e dalle patologie endocrine (29,9%), tra cui il diabete (20,0%).

Per quanto riguarda il percorso diagnostico-terapeutico, nel 60,7% dei pazienti l'intervallo tra la diagnosi e l'inizio del trattamento risultava

Tabella - Caratteristiche della coorte selezionata (n. 695)

Caratteristiche	n.	%
Sesso		
Maschi	430	61,9
Femmine	265	38,1
Classe di età		
<60	136	19,6
60-69	213	30,6
70-79	271	39,0
80+	75	10,8
Età		
Media	68,4	
Mediana	70 (Q1[a] = 62; Q3[b] = 75)	
Tempo alla diagnosi		
≤3 mesi	422	60,7
>3 mesi-1 anno	126	18,1
1-2 anni	37	5,3
>2 anni	60	8,6
6 mesi successivi	50	7,2
Malattie cardiovascolar[c]	500	71,9
Ipertensione arteriosa	442	63,6
Scompenso cardiaco	319	45,9
Ipercolesterolemie familiari e non	204	29,4
Miocardiopatia aritmica	93	13,4
Cardiopatia ischemica	76	10,9
Miocardiopatia non aritmica	62	8,9
Vasculopatia cerebrale	52	7,5
Malattie respiratorie[c]	290	41,7
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	256	36,8
Insufficienza respiratoria/ossigenoterapia	100	14,4
Malattie endocrine[c]	208	29,9
Diabete	139	20,0
Ipotiroidismo e tiroidite di Hashimoto	88	12,7
Regimi terapeutici		
Uso esclusivo di pembrolizumab	386	55,5
Uso di pembrolizumb in associazione con un altro farmaco	309	44,5
pemetrexed-L01BA04	261	37,6
paclitaxel-L01CD01	38	5,5

(a) Q1: Primo Quartile; *(b)* Q3: Terzo Quartile; *(c)* sono stati esclusi i valori con numerosità inferiore al 5%

≤3 mesi, mentre nel 18% dei casi era compreso tra più di 3 mesi e un anno. Nel trattamento di I linea, il 55,5% dei pazienti ha ricevuto pembrolizumab in monoterapia, mentre il 44,5% in associazione con chemioterapia; tra questi, il chemioterapico più somministrato è risultato il pemetrexed (37,6%).

Per quanto riguarda le principali strutture erogatrici di pembrolizumab sul territorio nel 2023, quelle appartenenti alle ASL Roma 1, Roma 2 e Roma 3 si sono distinte come le più attive nella Regione. In particolare, per la ASL Roma 1 il Policlinico Universitario Fondazione A. Gemelli, per la ASL Roma 2 l'Ospedale Regina Elena e per la ASL Roma 3 l'Ospedale San Camillo hanno registrato rispettivamente il 32% (n. 93), il 38% (n. 85) e l'88% (n. 49) del totale delle erogazioni osservate nelle rispettive ASL di appartenenza.

Discussione

Il presente lavoro offre un contributo nell'ambito della programmazione sanitaria della Regione Lazio per il NSCLC allo stadio IV, affiancando alla stima teorica della popolazione potenzialmente eleggibile al pembrolizumab, secondo le

indicazioni attualmente rimborsate da AIFA, la stima osservata tramite il monitoraggio real-world della popolazione effettivamente trattata. In particolare, seguendo una logica funnel-down che è partita da dati epidemiologici su larga scala aggiustati poi a livello locale, è stata ottenuta una stima complessiva pari a 1.222 pazienti con NSCLC allo stadio IV (29,4% del totale) potenzialmente eleggibili al trattamento con pembrolizumab nel Lazio. Il monitoraggio ha invece individuato 877 pazienti con NSCLC trattati con pembrolizumab nel 2023 nel Lazio, facendo emergere una differenza numerica rispetto al dato stimato. Questa discrepanza potrebbe essere legata a numerosi fattori, alcuni dei quali sono stati considerati nel lavoro. In primo luogo la variabilità di alcuni parametri da cui la stima deriva: è stato stimato che il numero di pazienti eleggibili al trattamento con pembrolizumab potrebbe variare da 1.046 a 1.555, ovvero dal 25,2% al 37,5% del totale di nuovi casi annui. Inoltre, secondo quanto riportato nella scheda di monitoraggio del registro AIFA relativa all'uso di pembrolizumab nei pazienti con NSCLC (14) e nei documenti EMA (4), esistono delle sottopopolazioni in cui l'uso di pembrolizumab è da evitare, come quelle con: malattia autoimmune (ad esclusione di alcune specifiche condizioni), trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroide equivalente a ≤10 mg/die di prednisone), anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale. Questi aspetti potrebbero in parte spiegare la discrepanza fra il valore atteso e quello stimato. Inoltre, occorre considerare lo stato di fragilità del paziente, il quale potrebbe compromettere la somministrazione di pembrolizumab. Infatti, i pazienti con ECOG ≥2 sono stati esclusi dai trial clinici, come riportato nei documenti prodotti dall'EMA (4), e quelli con ECOG >2 sono considerati non eleggibili al trattamento secondo le schede di monitoraggio AIFA (14). Sebbene nei database di tipo amministrativo-sanitario molte informazioni cliniche dei pazienti siano assenti, inclusi gli score che misurano il livello di frailty del paziente e l'ECOG Perfomance Status, la letteratura invece può restituire un'idea della prevalenza di tali caratteristiche. In particolare, è stato visto che in una coorte di pazienti con carcinoma polmonare al IV stadio, circa il 12% presentava anche malattie autoimmuni (15, 16). Per quanto riguarda la presenza di malattia polmonare interstiziale, studi riportano che alla diagnosi una percentuale che va dal 9% al 12% dei pazienti con NSCLC in stato avanzato presenta anche malattia polmonare interstiziale (17, 18). Infine, una percentuale che va dall'11% al 17% dei pazienti con carcinoma polmonare in stadio localmente avanzato o metastatico presenta un ECOG >2 (19, 20). Nel complesso, considerando che tali condizioni possono molto spesso coesistere nello stesso paziente, è possibile ipotizzare che una porzione che va dal 9% al 17% dei pazienti (13% in media) potrebbe non essere, per caratteristiche cliniche e complessità clinico-assistenziale (considerate proxy di fragilità), eleggibile al trattamento con pembrolizumab. A questo si aggiunge l'esistenza di altri farmaci immunoterapici come il nivolumab, l'atezolizumab e il cemiplimab con indicazioni simili a quelle del pembrolizumab rimborsate in Italia già a partire dal 2017 (**Materiale Aggiuntivo - Figura 1**), il cui utilizzo potrebbe in parte spiegare la discrepanza fra il valore stimato e quello osservato. Partendo dal febbraio 2017 (prima del pembrolizumab) il nivolumab risultava rimborsato allo stadio localmente avanzato o metastatico dalla seconda linea in monoterapia, fino ad agosto 2022 dove il cemiplimab è stato approvato al rimborso per lo stadio localmente avanzato o metastatico in prima linea in monoterapia. Inoltre, alcuni studi osservazionali nazionali mostrano che il nivolumab come il trattamento più diffuso nei pazienti con NSCLC allo stadio avanzato o metastatico, utilizzato rispettivamente nel 47% e nel 34,87% dei pazienti (21, 22).

La parte dello studio dedicata al monitoraggio dei pazienti trattati ha fornito una stima dei pazienti osservati che hanno effettivamente ricevuto pembrolizumab nel Lazio a seguito di una diagnosi di carcinoma polmonare. Inoltre, la caratterizzazione della popolazione trattata ha permesso di avere una visione più chiara del profilo degli individui esposti a pembrolizumab, permettendo in ultimo di collezionare informazioni di supporto alla pianificazione sanitaria e all'identificazione delle aree di intervento per migliorare l'assistenza. In particolare, l'accesso ai sistemi informativi sanitari della Regione ha individuato 877 pazienti con NSCLC trattati con pembrolizumab nel 2023. Secondariamente, su una porzione di 695 incidenti al pembrolizumab, è stato svolto un monitoraggio più dettagliato della storia clinica del paziente, mettendo in luce che gli individui con NSCLC al primo trattamento con pembrolizumab sono prevalentemente anziani (età mediana 70 anni) e maschi: risultati in linea con quelli di altri studi osservazionali (23-25). Inoltre, dalla caratterizzazione delle condizioni cliniche di questa popolazione si delinea un certo livello di complessità clinico-assistenziale, anche legato all'età media elevata. In particolare, le malattie cardiovascolari e quelle respiratorie sono risultate le più frequenti, in linea con precedenti studi in cui sono stati caratterizzati i pazienti simili (22, 25).

Punti di forza

La stima teorica dei pazienti eleggibili al trattamento e il monitoraggio di quelli trattati nel Lazio sono essenziali per mappare il fabbisogno territoriale, comprendere l'assistenza erogata e pianificare interventi futuri per migliorarla. Un rilevante punto di forza dello studio è l'integrazione tra dati di letteratura, RTL e flussi informativi sanitari. In particolare, il Registro Tumori ha consentito di applicare l'algoritmo di stima alla popolazione incidente regionale, valorizzando informazioni morfologiche e molecolari non disponibili nei soli flussi amministrativi correnti. Questo approccio ha permesso di ottenere una stima più aderente alla reale composizione clinico-biologica dei pazienti con NSCLC e di confrontarla con i trattamenti effettivamente osservati.

Limiti

Il monitoraggio risente della mancanza di alcune informazioni. In particolare, dati organizzativi, quali i tempi d'attesa, critici per valutare l'impatto sulla sopravvivenza. Inoltre, nei flussi amministrativi-sanitari mancano informazioni cliniche chiave come l'ECOG o le comorbidità che influenzano l'eleggibilità al trattamento, oppure come nel caso dello stadio di malattia alla diagnosi, non sono ancora presenti in forma validata. L'impossibilità di confermare la stadiazione alla diagnosi lascia un margine di incertezza rispetto all'uso in monoterapia del farmaco. Tale incertezza è tuttavia superata dai risultati di analisi ad hoc condotte dal nostro gruppo, che hanno evidenziato coerenza tra l'utilizzo osservato di pembrolizumab e le indicazioni rimborsate in prima linea per lo stadio IV. Inoltre, la storia di approvazione al rimborso delle indicazioni del pembrolizumab e delle alternative terapeutiche già disponibili dal 2017 supporta i risultati delle analisi di approfondimento. Ulteriori indagini su questo aspetto sono senz'altro auspicabili, ma non appaiono prioritarie ai fini della programmazione sanitaria, focalizzata soprattutto sugli ambiti che richiedono maggiori risorse assistenziali.

Sviluppi

Alla luce delle nuove indicazioni del pembrolizumab rimborsate da AIFA (come adiuvante e neoadiuvante), sarà importante riadattare l'algoritmo teorico tramite l'analisi della letteratura. In futuro, sarà inoltre di estremo interesse monitorare gli esiti clinici nella popolazione. Per questo motivo, l'istituzione di tavoli di lavoro multidisciplinari stabili potrebbe ridurre questo gap, favorendo una programmazione economica e sanitaria basata sulla reale epidemiologia della malattia.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Paola Giannantonio (Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma 1) per il supporto grafico fornito.

Citare come segue:
Servadio M, Lopes S, Cozzi I, Mensurati M, Michelozzi P, Addis A, Belleudi V. Metodi per la stima dei pazienti potenzialmente eleggibili a nuove terapie in ambito oncologico: l'esempio del pembrolizumab nel carcinoma polmonare non a piccole cellule. Boll Epidemiol Naz 2026;7(2):1-10.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

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

Riferimenti bibliografici

1. Shuel SL. Targeted cancer therapies: Clinical pearls for primary care. Can Fam Physician 2022;68(7):515-8. doi:10.46747/cfp.6807515.
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica. *Linee guida Neoplasie del polmone*. Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2024.
3. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). Hum Vaccin Immunother 2016;12(11):2777-89. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310.
4. European Medicines Agency. Keytruda (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda).
5. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 24 giugno 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 145, 24 giugno 2017.
6. Italia. Decreto del Ministero della Salute del 10 dicembre 2019. Approvazione delle indicazioni per l'uso di pembrolizumab in NSCLC. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 289, 10 dicembre 2019.
7. Italia. Decreto del Ministero della Salute del 16 dicembre 2020. Estensione delle indicazioni per l'uso di pembrolizumab nel trattamento del NSCLC. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 311, 16 dicembre 2020.
8. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2023*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2024.
9. Rong Y, Bentley JP, Bhattacharya K, *et al*. Incidence and risk factors of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors among older adults with non-small cell lung cancer. Cancer Med 2024;13(1):e6879. doi: 10.1002/cam4.6879

10. Meyers DE, Pasternak M, Dolter S, Grosjean HAI, Lim CA, Stukalin I, et al. Impact of Performance Status on Survival Outcomes and Health Care Utilization in Patients With Advanced NSCLC Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. JTO Clin Res Rep 2023;4(4):100482. doi: 10.1016/j.jtocrr.2023
11. Earnshaw S, Mauskopf J. Estimating the diagnosed, treated, and eligible population. In: *Budget-impact analysis of health care interventions*. Cham: Springer International Publishing; 2017.
12. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health 2014;17(1):5-14. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291
13. Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale - SSR Lazio. Open Salute Lazio: dati sullo stato di salute della popolazione residente nella Regione Lazio. https://www.opensalutelazio.it/salute/; ultimo accesso 7/10/2026.
14. Agenzia Italiana del Farmaco. Elenco dei registri di monitoraggio AIFA. https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1; ultimo accesso 7/10/2026.
15. Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options. JAMA Oncol 2016;2(11):1507-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2238
16. Patel M, Parisi M, Pelletier C, Bennett C, Georgantopoulos P. P1.06-020 Prevalence of Autoimmune Disease in US Veterans With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2017;12:S677-S678.
17. Oi H, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, et al. P2.01-037 Clinical Impact of Interstitial Lung Disease on Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2017;12:S2083.
18. Fujimoto D, Kato R, Morimoto T, Shimizu R, Sato Y, Kogo M, et al. Characteristics and Prognostic Impact of Pneumonitis during Systemic Anti-Cancer Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. PLoS One 2016;11(12):e0168465. doi: 10.1371/journal.pone.0168465
19. Ozkaya S, Findik S, Dirican A, Atici AG. Long-term survival rates of patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer treated with cisplatin plus vinorelbine or gemcitabine. Exp Ther Med 2012;4(6):1035-8. doi: 10.3892/etm.2012.714
20. Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, Shimokata K, Minami H, Wakai K, et al. Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer 2001;85(11):1634-9. doi: 10.1054/bjoc.2001.2162
21. Andreano A, Bergamaschi W, Russo AG. Immune checkpoint inhibitors at any treatment line in advanced NSCLC: Real-world overall survival in a large Italian cohort. Lung Cancer 2021;159:145-52. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.06.019
22. Liguori L, Giorgio G, Polcaro G, Pagliara V, Malandrino D, Perri F, et al. Checkpoint based immunotherapy in non-small cell lung cancer: a real-world retrospective study. Front Immunol 2024;15:1419544. doi: 10.3389/fimmu.2024.1419544
23. Hektoen HH, Tsuruda KM, Fjellbirkeland L, Nilssen Y, Brustugun OT, Andreassen BK. Real-world evidence for pembrolizumab in non-small cell lung cancer: a nationwide cohort study. Br J Cancer 2025;132(1):93-102. doi: 10.1038/s41416-024-02895-1
24. Goto Y, Tamura A, Matsumoto H, Isobe K, Ozaki T, Santorelli ML, et al. First-Line Pembrolizumab Monotherapy for Advanced NSCLC With Programmed Death-Ligand 1 Expression Greater Than or Equal to 50%: Real-World Study Including Older Patients in Japan. JTO Clin Res Rep 2022;3(9):100397. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100397
25. Facchinetti F, Mazzaschi G, Barbieri F, Passiglia F, Mazzoni F, Berardi R, et al. First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. Eur J Cancer 2020;130:155-67. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.023

Materiale Aggiuntivo - Tabella

Tabella. Letteratura alla base dell'algoritmo teorico

Riferimento	Fonte
1	**Nuove diagnosi carcinoma polmonare nel Lazio**
	I numeri del cancro in Italia - 2019
2	**Distribuzione delle nuove diagnosi di carcinoma polmonare su base morfologica (gruppi più frequenti)**
	• ESMO, Cancro del polmone non a piccole cellule, Guide ESMO per il paziente, 2019; • Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in Ann Oncol. 2019 May;30(5):863-870. doi: 10.1093/annonc/mdy474]. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275; • Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):358-376. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.013; • Spini A, Rosellini P, Bellan C, et al. Development and validation of a case-finding algorithm for the identification of non-small cell lung cancers in a region-wide Italian pathology registry. PLoS One. 2022;17(6):e0269232. Published 2022 Jun 8 doi:10.1371/journal.pone.0269232
3	**Distribuzione delle nuove diagnosi di carcinoma polmonare in base alla stadiazione**
	• Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res. 2016;5(3):288-300. doi:10.21037/tlcr.2016.06.07; • Calvo V, Aliaga C, Carracedo C, Provencio M. Prognostic factors in potentially resectable stage III non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant treatment-a narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2021;10(1):581-589. doi:10.21037/tlcr-20-515; • Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. J Thorac Oncol. 2010;5(1):29-33. doi:10.1097/JTO.0b013e3181c5920c; • NCI, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, 2023. • Tinè M, Pezzuto F, Orlandi M, et al. Real-world biomarker testing patterns: clinical-pathological portrait of early and late non-small cell lung cancer in hub and spoke North Italian centers. Transl Lung Cancer Res. 2024;13(7):1505-1517. doi:10.21037/tlcr-24-107 • Cantini L, Mentrasti G, Russo GL, et al. Evaluation of COVID-19 impact on DELAYing diagnostic-therapeutic pathways of lung cancer patients in Italy (COVID-DELAY study): fewer cases and higher stages from a real-world scenario. ESMO Open. 2022;7(2):100406. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100406 • Consonni D, Pierobon M, Gail MH, et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):djv059. Published 2015 Mar 23. doi:10.1093/jnci/djv059 • Mangone L, Minicozzi P, Vicentini M, et al. Key factors influencing lung cancer survival in northern Italy. Cancer Epidemiol. 2013;37(3):226-232. doi:10.1016/j.canep.2013.02.005 • Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer in North-West Italy: demographic and clinical trends in a hospital-based population of 1277 patients. Eur J Cancer Prev. 2003;12(6):455-461. doi:10.1097/00008469-200312000-00003
4	**Proporzione di pazienti con diagnosi di NSCLC IV stadio che ricevono trattamento**

	• Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1824-1832. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4932. • Snee M, Cheeseman S, Thompson M, et al. Treatment patterns and survival outcomes for patients with non-small cell lung cancer in the UK in the preimmunology era: a REAL-Oncology database analysis from the I-O Optimise initiative. *BMJ Open*. 2021;11(9):e046396. Published 2021 Sep 15. doi:10.1136/bmjopen-2020-046396 • Rios J, Gosain R, Goulart BH, et al. Treatment and outcomes of non-small-cell lung cancer patients with high comorbidity. *Cancer Manag Res*. 2018;10:167-175. Published 2018 Jan 24. doi:10.2147/CMAR.S151935.
5	**Distribuzione delle nuove diagnosi di carcinoma polmonare su base istologica** • ESMO, Cancro del polmone non a piccole cellule, Guide ESMO per il paziente, 2019; • NCI, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, 2023; • Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, et al. Non-small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15009. Published 2015 May 21. doi:10.1038/nrdp.2015.9; • Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(10):1563-1579. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
6	**Distribuzione delle mutazioni EGRF e delle traslocazioni ALK fra le diagnosi di NSCLC** • Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. Front Oncol. 2014;4:204. Published 2014 Aug 11. doi:10.3389/fonc.2014.00204; • ESMO, Cancro del polmone non a piccole cellule, Guide ESMO per il paziente, 2019; • Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in Ann Oncol. 2019 May;30(5):863-870. doi: 10.1093/annonc/mdy474]. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275; • Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):339-357. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.009
7	**Distribuzione dei casi di NSCLC con PD-L1 valutabile e Distribuzione dei valori di PD-L1** • Dietel M, Savelov N, Salanova R, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. Lung Cancer. 2019;134:174-179. doi:10.1016/j.lungcan.2019.06.012; • Aggarwal C, Abreu DR, Felip E, Carcereny E, Gottfried M, Wehler T, et al.Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screenedfor enrollme nt in KEYNOTE-001, -010, and -024. Ann Oncol (2016) 27:vi363.doi: 10.1093/annonc/mdw378.1433; • Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-2028. doi:10.1056/NEJMoa1501824; • Gagné A, Wang E, Bastien N, et al. Impact of Specimen Characteristics on PD-L1 Testing in Non-Small Cell Lung Cancer: Validation of the IASLC PD-L1 Testing Recommendations. J Thorac Oncol. 2019;14(12):2062-2070. doi:10.1016/j.jtho.2019.08.2503
8	**Porzione di pazienti eleggibili al trattamento con pembrolizumab a partire dalla seconda linea**

	Davies J, Patel M, Gridelli C, de Marinis F, Waterkamp D, McCusker ME. Real-world treatment patterns for patients receiving second-line and third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review of recently published studies. PLoS One. 2017;12(4):e0175679. Published 2017 Apr 14. doi:10.1371/journal.pone.0175679

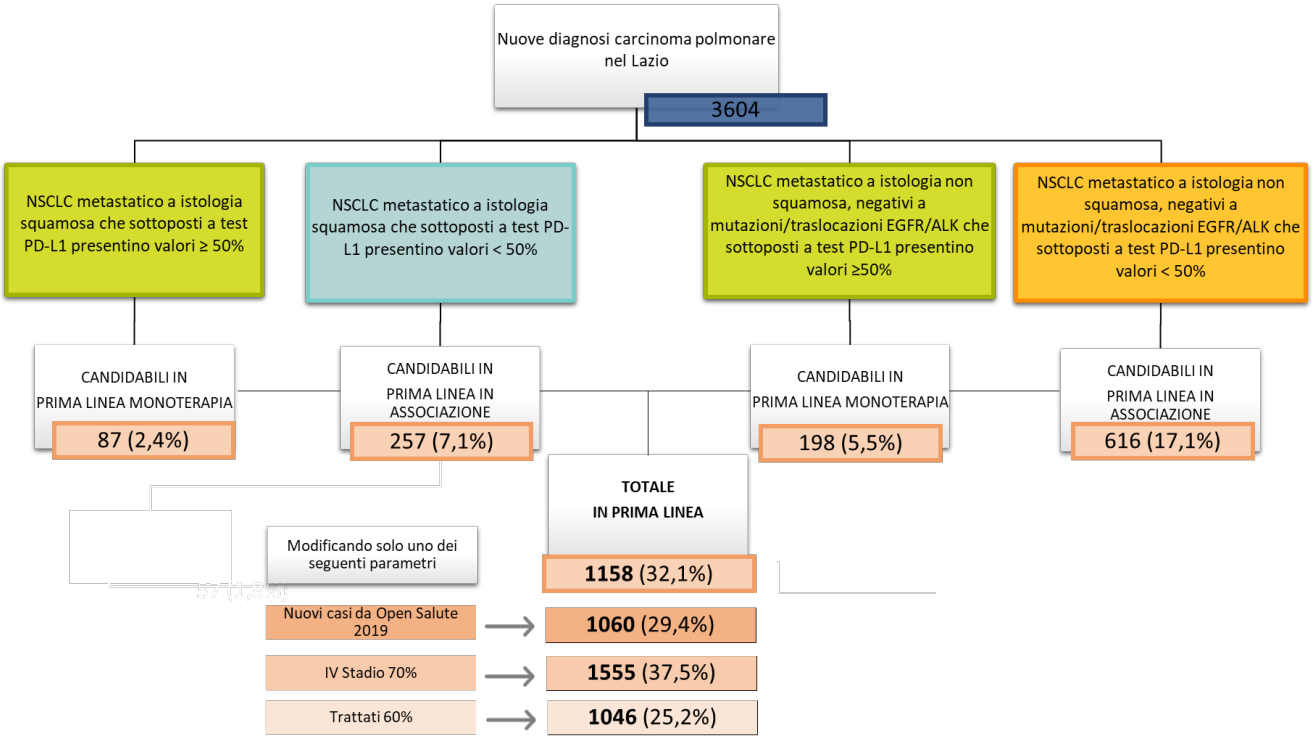
Materiale Aggiuntivo - Figura 1

Figura 1. Farmaci con indicazioni simili o sovrapponibili al pembrolizumab nel NSCLC e relativi anni di rimborso



Materiale Aggiuntivo - Figura 2

Figura 2. Stima della popolazione target tenendo conto della variabilità dei parametri



Note. Assunzioni e relative fonti: **nuovi casi Lazio 2019 (Open Salute Lazio)**; NSCLC 89% (RTL); **IV Stadio 70% (letteratura limite superiore)**; **Trattati 60% (osservato)**; Squamoso 25,5% (RTL); Non Squamoso 74,5% (RTL);Non squamoso senza mutazioni 81% (RTL); Non squamoso e Squamoso testato PD-L1 85% (letteratura);Non squamoso e Squamoso PD-L1 non testato/non valutabile 15% (letteratura); Squamoso PD-L1<1% 35,9%; 1-49% 34,4%; ≥50% 29,7% (RTL); Non Squamoso PD-L1<1% 36,0%; 1-49% 35,5%; ≥50% 28,6% (RTL).

Le collezioni di campioni biologici del Progetto CUORE: una risorsa nazionale e trentennale per la ricerca epidemiologica e la medicina preventiva

Teresa Dipol, Cinzia Lo Noce, Brigitta Buttari, Elisabetta Profumo, Benedetta Marcozzi, Alessandra Cardinale, Cecilia Damiano, Ornella Morsilli, Serena Vannucchi, Marco Silano, Luigi Palmieri, Chiara Donfrancesco
Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

The CUORE Project biospecimen collection: an Italian thirty-year resource for epidemiological research and preventive medicine

Introduction
Long-term preservation of biological samples is key for translational research, especially considering continuous advances in scientific knowledge and in analytical technologies. Within the CUORE Project of the Italian National Institute of Health, biospecimens integrated with clinical and lifestyle data have been collected. This infrastructure originates from nationwide longitudinal population studies on non-communicable diseases (NCDs), with a particular focus on cardiovascular diseases.

Materials and methods
Within the CUORE Project, seven population-based surveys have been conducted since early '80s. Blood and urine samples were collected, cryopreserved and thawed when needed. Physical examinations and information on socio-demographic characteristics, lifestyle, and medical history, were collected. Health outcomes are monitored through follow up activities. All participants provided informed consent. Standardized protocols ensure data quality.

Results
The CUORE Project biobank includes 271,000 biological samples from 36,000 participants. These resources supported studies on NCDs biomarkers, highlighting the high prevalence of hypovitaminosis D in Italy and identifying Sex Hormone-Binding Globulin as a potential novel cardiovascular biomarker. Research on cardiovascular risk assessment showed that Lipoprotein(a) is an independent risk factor that should be included in risk prediction models. Additional findings suggested that cardiovascular risk stratification could be simplified using lipid markers. Biomarker panels were also investigated as prognostic indicators of multimorbidity patterns in older adults.

Discussion and conclusions
The CUORE Project biobank supports research on the association between biomarkers, risk factors, and NCDs, improving the understanding of complex disease determinants. International collaborations strengthen the reliability and clinical relevance of findings while follow up enables the evaluation of biomarkers for risk prediction and personalized prevention strategies.
Key words: population biobank; epidemiology; non-communicable diseases

teresa.dipol@iss.it

Introduzione

Le biobanche umane consistono in collezioni organizzate di campioni biologici raccolti, processati e conservati secondo procedure standardizzate e associati a dati clinico-epidemiologici. La centralizzazione della gestione dei campioni e dei dati in un'unica infrastruttura, unitamente alla loro gestione prospettica nel lungo periodo, configura un modello di ricerca basato sulle risorse biologiche, caratterizzato da un elevato potenziale predittivo nello studio delle malattie umane (1). La conservazione dei campioni in condizioni idonee e controllate consente la pianificazione di ricerche future basate sull'impiego di nuove tecnologie e conoscenze scientifiche.

Un contributo rilevante in ambito preventivo è rappresentato dalle biobanche di popolazione, nelle quali vengono raccolti campioni biologici e dati dalla popolazione generale, consentendo di analizzare le interazioni tra molteplici fattori di rischio nello sviluppo delle patologie. Esse contribuiscono, inoltre, all'identificazione dei determinanti biochimici e molecolari delle malattie, incluse le malattie croniche non trasmissibili (MCNT) e le malattie infettive, configurandosi come una risorsa strategica per la ricerca biomedica e preventiva (2).

In Italia, diversi centri di ricerca, ospedali e università hanno deciso di investire per il futuro attraverso l'implementazione di biobanche.

Nonostante non sia ancora disponibile un registro nazionale centralizzato delle biobanche cliniche e di ricerca, alcune di esse si sono organizzate in reti strutturate. In questo contesto, grazie a un'iniziativa congiunta del Ministero della Salute e del Ministero dell'Università e della Ricerca è stata istituita un'infrastruttura nazionale composta da biobanche e centri di risorse biologiche distribuiti sul territorio (3). Tale infrastruttura costituisce il nodo italiano di BBMRI-ERIC (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure - European Research Infrastructure Consortium), l'infrastruttura europea di ricerca che integra biobanche e depositi di materiali biologici umani secondo standard etici, giuridici e sociali condivisi (4).

I campioni biologici collezionati nell'ambito delle indagini di popolazione afferenti al Progetto CUORE, coordinato dal Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-metaboliche e Invecchiamento dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), rappresentano una preziosa risorsa proveniente da uno dei piu estesi studi nazionali nell'ambito delle MCNT, con un focus particolare sulle malattie cardiovascolari (MCV) (5). I campioni biologici sono raccolti, gestiti e di proprietà dell'ISS, partner istituzionale del nodo nazionale di BBMRI-ERIC. Le indagini hanno incluso circa 36.000 persone selezionate casualmente dalla popolazione generale adulta, distribuita su tutto il territorio nazionale, che hanno partecipato tra il 1982 e il 2025, con una raccolta complessiva di circa 271.000 campioni biologici (6). In questo contesto, le risorse biologiche del Progetto CUORE rappresentano una fonte di rilievo per lo studio dei determinanti delle MCNT e per l'analisi dei loro correlati biologici a livello di popolazione.

L'affidabilità e la qualità delle risorse viene garantita dall'adozione di procedure operative standardizzate e sistemi di tracciabilità, finalizzati ad assicurare la corretta gestione dei campioni, la loro integrità nel tempo, la sicurezza delle operazioni e la comparabilità dei dati prodotti, nel rispetto delle buone pratiche applicabili. Costituite a partire dagli anni Ottanta, le collezioni hanno mantenuto nel tempo criteri rigorosi di raccolta, trattamento e conservazione dei campioni aggiornati, in relazione all'evoluzione delle conoscenze scientifiche, delle tecnologie, delle infrastrutture e del quadro normativo, anche seguendo le indicazioni sviluppate nell'ambito dell'European Health Examination Survey (EHES), preservandone qualità e valore per la ricerca.

Il presente lavoro si propone di descrivere lo stato dell'arte dei campioni biologici del Progetto CUORE e di mettere in evidenza alcuni dei principali risultati scientifici ottenuti dal loro utilizzo.

Materiali e metodi

Le indagini di popolazione condotte nell'ambito del Progetto CUORE dall'ISS sono state realizzate periodicamente nei seguenti intervalli temporali: 1983-1996, 1982-2000, 1985-2000, 1998-2002, 2008-2012, 2018-2019 e 2023-2025, con la conseguente costituzione di sette coorti di studi longitudinali (6) (**Tabella**). All'indagine hanno partecipato campioni di popolazione adulta stratificati per classi di età e sesso, selezionati in modo casuale tra i residenti dei Comuni dove si sono tenute le indagini, con raggiungimento di estensione nazionale a partire dall'indagine del 1998 (7). Le persone sono state invitate a partecipare tramite lettera postale e sono state sottoposte a esami previo ottenimento del consenso informato. Le indagini nazionali del Progetto CUORE sono incluse nel Programma Statistico Nazionale (PSN) e sono riconosciute nell'ambito dell'EHES, avviato nel 2009 (7-9). Inoltre, il Progetto CUORE partecipa a consorzi internazionali finalizzati alla valutazione del valore diagnostico e predittivo di biomarcatori consolidati ed emergenti quali Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment across Europe (BiomarCaRE) e Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC).

Nel corso delle indagini sono stati raccolti campioni biologici comprendenti siero, plasma, sangue intero, *buffy coat*, emazie e, a partire dal 2008, urine delle 24 ore (**Tabella**). I campioni sono stati processati e conservati secondo protocolli standardizzati, al fine di garantirne qualità, riproducibilità e comparabilità nel tempo e nello spazio. Dopo il prelievo ematico in condizioni di digiuno, i campioni sono stati mantenuti in condizioni controllate e sono stati sottoposti, entro tempi prestabiliti, a centrifugazione per la separazione delle frazioni biologiche. Analogamente, le urine delle 24 ore sono state sottoposte a procedure di omogeneizzazione (10). I campioni sono stati aliquotati, al fine di ridurre il numero di cicli di congelamento-scongelamento e preservarne la stabilità molecolare. Un'aliquota è stata analizzata alla linea base presso un unico laboratorio di riferimento nazionale mediante metodiche standardizzate per la determinazione di biomarcatori ematici (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, glicemia, creatinemia) e urinari (sodiuria, potassiuria, creatininuria, albuminuria) (7, 9, 10). Le restanti aliquote sono state trasferite a temperatura controllata presso l'ISS e conservate in contenitori criogenici (criotubi o paillettes) progettati per resistere a temperature estremamente basse e per garantire la stabilità a lungo termine del campione. La crio-conservazione dei campioni è avvenuta all'interno di freezer

Tabella - Stato dell'arte dei campioni biologici collezionati nell'ambito delle indagini di popolazione del Progetto CUORE

Caratteristiche	Indagini di popolazione del Progetto CUORE						
	MATISS[a]	MONICA[b]-Latina	FINE-Italy[c]	Ita-HES[d]			
Linee base (Lb)	1° Lb 1983-84 2° Lb e riesame 1986-87 3° Lb e riesame 1993-96	Lb 1982-87 Riesame 1999-2000	Lb 1985 1° riesame 1991 2° riesame 1995 3° riesame 2000	1998-2002	2008-2012	2018-2019	2023-2025
Obiettivo generale	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCV[e] attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCV[e] attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCV[e], capacità cognitiva e performance fisica attraverso misurazioni dirette sulla popolazione	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCNT[f], con focus sulle MCV[e] attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCNT[f], con focus sulle MCV[e] attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCNT[f], con focus sulle MCV[e] attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCNT[f], con focus sulle MCV[e] attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti
Popolazione	Generale	Generale	Generale	Generale	Generale	Generale	Generale
Estensione	Sub nazionale	Sub nazionale	Sub nazionale	Nazionale	Nazionale	Nazionale	Nazionale
n. partecipanti	1° Lb 3.648 2° Lb e riesame 4.827 3° Lb e riesame 5.458	Lb 1.724 riesame 802	Lb 682 1° riesame 427 2° riesame 295 3° riesame 201	9.714	9.111	2.106	4.107
Età partecipanti (anni)	20-80	25-69	65-84	35-74	35-79	35-74	35-74
Tipologia di campioni biologici disponibili	Siero, plasma, *buffy coat*, emazie	Siero, plasma, *buffy coat*, emazie	Siero, plasma, *buffy coat*, emazie	Siero, sangue intero	Siero, plasma, *buffy coat*, emazie, urine delle 24 ore	Urine delle 24 ore	Siero, plasma, urine delle 24 ore

(a) MATISS: Malattie ATerosclerotiche - Istituto Superiore di Sanità; *(b)* MONICA: Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease; *(c)* FINE: Finland Italy Netherlands Elderly Study; *(d)* Ita-HES: Italian Health Examination Survey; *(e)* MCV: malattie cardiovascolari; *(f)* MCNT: malattie croniche non trasmissibili

a -80 °C oppure in *tank*, in azoto liquido/vapori di azoto fino a circa -196 °C, condizioni che rallentano significativamente i processi degradativi e preservano nel tempo le caratteristiche biologiche e molecolari dei campioni (11). La gestione dei campioni è supportata da un sistema informatico di tracciabilità basato su codici identificativi univoci, integrato con i dati clinico-epidemiologici, oltre che con sistemi di monitoraggio continuo delle condizioni di conservazione.

Parallelamente, sono state raccolte informazioni sociosanitarie finalizzate alla valutazione dello stato di salute e dei fattori di rischio. Le misurazioni dirette hanno incluso parametri antropometrici, pressione arteriosa e frequenza cardiaca (12, 13) e, in alcune indagini, anche funzionalità respiratoria, densitometria ossea ed elettrocardiogramma (7). Questionari strutturati e standardizzati hanno rilevato caratteristiche sociodemografiche, stili di vita (abitudine al fumo, consumo di alcol, alimentazione e attività fisica) e anamnesi patologica, familiare e farmacologica riferita, inizialmente focalizzata sulle patologie cardiovascolari e successivamente estesa alla storia clinica generale (7). Nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni sono state, inoltre, incluse valutazioni della funzione cognitiva e della prestazione fisica (9).

Gli esiti di salute vengono monitorati prospetticamente mediante integrazione con fonti informative nazionali ufficiali, quali registri di mortalità, sistemi informativi delle dimissioni ospedaliere, per l'identificazione, in particolare, degli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali (14).

L'adozione di procedure standardizzate garantisce una caratterizzazione affidabile, completa e comparabile nel tempo dello stato di salute della popolazione esaminata a livello nazionale e internazionale. Tutte le indagini sono state approvate dal Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale, o dall'organismo precedente, il Comitato Etico dell'ISS, nel rispetto della normativa in materia di protezione dei dati personali.

Risultati

I campioni biologici afferenti al Progetto CUORE sono stati collezionati nell'ambito di sette indagini, condotte nell'arco di circa 30 anni sulla popolazione generale adulta italiana. Nel complesso la raccolta comprende circa 271.000 campioni biologici provenienti da circa 36.000 persone, corredati dalle relative informazioni clinico-epidemiologiche e dai dati di follow up (Tabella).

A tutt'oggi, la raccolta consente lo studio della distribuzione dei biomarcatori e delle patologie nella popolazione, nonché l'analisi delle associazioni con informazioni biologiche, cliniche e sugli stili di vita. La disponibilità di dati longitudinali di follow up permette, inoltre, di valutare l'evoluzione temporale degli esiti di salute, di stimare il peso eziologico di biomarcatori emergenti e di supportarne l'eventuale introduzione tempestiva nella pratica clinica, grazie alla possibilità di verificare le evidenze scientifiche senza dover avviare ex novo studi longitudinali dedicati.

Monitoraggio di biomarcatori delle MCNT e determinanti biologici

Il monitoraggio dei biomarcatori delle MCNT e lo studio dei loro determinanti biologici rappresentano un ambito di crescente interesse nella ricerca epidemiologica. Tra questi, la vitamina D ha destato attenzione per la sua associazione con numerose patologie croniche e per l'elevata prevalenza di insufficienza nella popolazione europea (15, 16).

I campioni della coorte MATISS (Malattie ATerosclerotiche - Istituto Superiore di Sanità) del Progetto CUORE, raccolti durante la terza linea base (1993-1996), hanno fornito una base fondamentale per lo studio dello stato della vitamina D nella popolazione italiana. Campioni biologici provenienti da 1.174 uomini e 2.274 donne, sono stati analizzati per valutare i livelli di vitamina D e la loro associazione con sesso, età e stagionalità. I risultati hanno evidenziato un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D, che aumenta con l'età, è più marcata nel sesso femminile ed è associata a una forte variabilità stagionale (17). Nel complesso, lo studio ha messo in evidenza un problema di rilevanza per la salute pubblica, supportando l'utilità di strategie di prevenzione mirate. Inoltre, i campioni biologici della coorte MATISS sono stati impiegati, nell'ambito del consorzio BiomarCaRE, in uno studio volto a valutare l'associazione tra latitudine geografica e stato della vitamina D in sei Paesi europei (18). I risultati hanno confermato la presenza di un gradiente Nord-Sud nei livelli di vitamina D in Europa, con valori più elevati nei Paesi del Nord Europa rispetto a quelli dell'Europa meridionale, evidenziando come l'Italia rientri tra i Paesi a potenziale rischio di carenza e sottolineando la necessità di definire adeguate politiche di sanità pubblica.

Un'ulteriore linea di ricerca che ha visto l'impiego dei campioni della coorte MATISS è quella riguardante l'identificazione di biomarcatori circolanti associati al rischio cardiovascolare. In particolare, uno studio sulla globulina legante gli ormoni sessuali (Sex Hormone-Binding Globulin -SHBG), principale proteina di trasporto degli ormoni sessuali (19), ha analizzato campioni provenienti da 1.176 uomini e 2.236 donne (20). I risultati hanno mostrato una variazione dei livelli sierici di SHBG con l'età secondo un andamento sesso-specifico e hanno evidenziato che bassi livelli della proteina sono associati a un profilo metabolico e lipidico

sfavorevole, soprattutto nelle donne. Questi dati suggeriscono un possibile ruolo della SHBG nella fisiopatologia delle MCV e il suo potenziale utilizzo come biomarcatore.

Evidenze su biomarcatori consolidati ed emergenti nella stima del rischio cardiovascolare: collaborazioni con consorzi internazionali

Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata sulla possibilità di migliorare la valutazione del rischio cardiovascolare. In questo contesto le collezioni di campioni biologici del Progetto CUORE sono state impiegate in studi internazionali per analizzare il ruolo di biomarcatori consolidati ed emergenti.

Nel consorzio BiomarCaRE, particolare attenzione è stata dedicata alla lipoproteina(a) [Lp(a)], una particella simile alle LDL con proprietà pro-infiammatorie e forte determinazione genetica, riconosciuta come fattore di rischio indipendente e probabilmente causale, per la malattia cardiovascolare aterosclerotica (21). I campioni della coorte MATISS, integrati con quelli di altre coorti europee, sono stati impiegati per valutare il ruolo della Lp(a) e le sue interazioni con i fattori di rischio cardiovascolare in studi prospettici (follow up 2,5-26 anni), con monitoraggio degli eventi coronarici. I risultati hanno evidenziato diversi aspetti rilevanti.

In uno degli studi del consorzio è emerso che, tra soggetti senza malattia coronarica alla linea base, livelli elevati di Lp(a) sono associati a un aumento di eventi avversi anche in individui con assenza o presenza di un solo fattore di rischio cardiovascolare tradizionale, confermandone l'indipendenza dal rischio cardiovascolare globale e sottolineando la difficoltà di ridurne l'impatto nelle popolazioni a basso rischio, con conseguente necessità di terapie mirate (22).

Un ulteriore studio ha evidenziato che l'infiammazione sistemica non modifica significativamente l'associazione tra Lp(a) e rischio di eventi coronarici nei soggetti senza malattia coronarica, mentre, nei soggetti ad alto rischio con malattia coronarica, l'interazione tra Lp(a) e infiammazione appare più complessa, suggerendo possibili implicazioni per una migliore stratificazione del rischio (23).

Infine, per quanto riguarda l'interazione della Lp(a) con altri marcatori lipidici, come l'apolipoproteina B e il colesterolo LDL - la cui quantificazione convenzionale include il colesterolo attribuibile alla Lp(a) - e la loro l'associazione con il rischio coronarico, uno studio ha dimostrato che tale associazione è modificata dai livelli di Lp(a) (≥ o <90° percentile), soprattutto nei soggetti con concentrazioni più elevate di Lp(a). Questi risultati sottolineano l'importanza di includere la Lp(a) nella valutazione del rischio lipidico (24).

Nel complesso, gli studi condotti sulla Lp(a) hanno significativamente migliorato la comprensione del suo ruolo nel rischio cardiovascolare, rafforzando l'indicazione a considerarla nella valutazione del rischio individuale.

Parallelamente, il consorzio ha esplorato anche altri biomarcatori di interesse, tra cui la vitamina D, analizzandone in questo caso l'associazione con il rischio cardiovascolare. In particolare uno studio a livello europeo ha evidenziato che livelli più elevati della vitamina sono associati a un minor rischio cardiovascolare, senza però evidenziare un ruolo dei cali stagionali nell'aumento delle MCV (25).

In linea con l'obiettivo di migliorare la stratificazione del rischio, i campioni biologici della coorte MATISS sono stati impiegati nell'ambito del consorzio ERCF in un ampio studio internazionale volto a indagare le associazioni tra principali lipidi e apolipoproteine e il rischio cardiovascolare, al fine di confrontarne il valore predittivo. Un pannello di marcatori lipidici plasmatici è stato misurato alla linea base e i partecipanti sono stati seguiti longitudinalmente per la comparsa di eventi cardiovascolari. I risultati suggeriscono nel complesso che la valutazione del rischio cardiovascolare può essere semplificata utilizzando colesterolo totale e HDL o apolipoproteine, senza necessità di digiuno e senza includere i trigliceridi nella stratificazione del rischio (26).

Approcci predittivi innovativi basati su pannelli di biomarcatori

La coorte Ita-HES (Italian Health Examination Survey) 2008-2012 del Progetto CUORE è attualmente oggetto di studio nel Progetto PNRR BIO-SIGN (Identification of Biomarker signatures of multimorbidity patterns for the development of an innovative and multidimensional tool to assess individual health risks) che ha l'obiettivo di identificare un pannello di biomarcatori come fattori prognostici misurabili di mortalità nella popolazione anziana con multimorbilità.

L'aumento dell'aspettativa di vita ha determinato una crescente diffusione della multimorbilità, definita come la coesistenza di più malattie croniche, con impatto rilevante sulla salute degli anziani (27). Per studiare la complessità dei pazienti sono necessari approcci innovativi che vanno oltre lo studio delle singole patologie, come l'analisi dei pattern di multimorbilità, ovvero di gruppi di individui che condividono combinazioni ricorrenti di malattie croniche. In questo contesto, i biomarcatori

sono strumenti promettenti e accessibili per migliorare la stratificazione del rischio e identificare meccanismi biologici condivisi o specifici (28).

All'interno del progetto BIO-SIGN, 3.695 individui della coorte del Progetto CUORE di età compresa tra 60 e 79 anni sono stati valutati sulla base delle loro caratteristiche cliniche, identificando sei pattern di multimorbilità associati a differenti tassi di mortalità dopo oltre 14 anni di follow up (29). Successivamente è stato adottato un disegno di studio caso-controllo nidificato tenendo conto dell'appartenenza ai diversi pattern di multimorbilità e considerando come casi i partecipanti deceduti per tutte le cause durante il periodo di follow up. Su un totale di 205 coppie di casi e controlli sono stati misurati i biomarcatori circolanti appartenenti a differenti domini patologici, selezionati come potenziali indicatori di specifici endofenotipi di multimorbilità e di disregolazione fisiopatologica (30).

Le fasi successive del progetto permetteranno di identificare un pannello di biomarcatori che, da solo o in combinazione con altre covariate, possa avere valore prognostico per i diversi pattern omogenei di multimorbilità negli anziani, con l'obiettivo di migliorare la stratificazione del rischio e prevenire o ridurre gli esiti avversi per la salute. I risultati attesi potranno facilitare la prognosi negli anziani con multimorbilità, supportare il processo decisionale clinico, favorire interventi personalizzati e migliorare la comprensione delle vie fisiopatologiche multifattoriali che collegano l'invecchiamento allo sviluppo e alla progressione di più malattie croniche (28).

Discussione e conclusioni

In un contesto di continuo avanzamento tecnologico e scientifico, la conservazione a lungo termine dei campioni biologici assume un ruolo fondamentale per la ricerca traslazionale. In questo scenario, le bio-risorse del Progetto CUORE, conservate presso l'ISS, afferenti a campioni rappresentativi della popolazione adulta italiana, integrate con dati clinico-epidemiologici e di follow up, costituiscono un'infrastruttura nazionale strategica, in grado di supportare l'attivazione di studi attuali e futuri sulle MCNT.

La raccolta dei campioni è nata per lo studio dei fattori di rischio cardiovascolare e più recentemente delle MCNT. Le bio-risorse sono state impiegate sia a fini descrittivi e di sorveglianza epidemiologica, sia, grazie al lungo follow up longitudinale degli esiti di salute, per lo studio di biomarcatori associati alla previsione degli eventi cardiovascolari. Numerosi studi su biomarcatori di interesse cardiovascolare e metabolico ne hanno dimostrato il valore predittivo nella stratificazione del rischio nella popolazione generale adulta, con importanti ricadute sulla medicina traslazionale e sulla prevenzione. Inoltre, la collaborazione con consorzi internazionali ha rafforzato la solidità dei risultati e la loro trasferibilità nella pratica clinica.

La raccolta di informazioni nell'ambito delle indagini del Progetto CUORE si è progressivamente ampliata fino a comprendere un ampio spettro di fattori di rischio per le MCNT. L'integrazione di dati clinici, ambientali e di stile di vita, ha permesso di approfondire le relazioni tra biomarcatori, fattori di rischio e MCNT, migliorando la ricostruzione dei determinanti complessi e dei meccanismi fisiopatologici ed eziologici. Ciò favorisce lo sviluppo di modelli predittivi sempre più accurati, con potenziali applicazioni nella medicina personalizzata, soprattutto nei contesti complessi dell'invecchiamento e della multimorbidità.

Quando è stata istituita la collezione di campioni biologici del Progetto CUORE, le iniziative di biobanking erano ancora in una fase iniziale di sviluppo. Nel panorama europeo attuale, la collezione del Progetto CUORE si colloca accanto ad altre importanti biobanche di popolazione, quali la FINRISK Biobank (Finlandia), la Tromsø Study Biobank (Norvegia), la UK Biobank (Regno Unito) e la CONSTANCES Biobank (Francia), grazie alla rappresentatività della popolazione, al numero di campioni raccolti e alla completezza della caratterizzazione clinico-epidemiologica.

A fronte dell'elevato potenziale di utilizzo del capitale biologico, la collezione nazionale di campioni biologici del Progetto CUORE, con le sue caratteristiche, consente di sostenere studi epidemiologici e traslazionali, di contribuire allo sviluppo della medicina personalizzata e di supportare politiche di prevenzione delle MCNT.

Ringraziamenti

Matilde Bocci, Claudia Meduri e Tiziana Grisetti (Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Dismetaboliche e dell'Invecchiamento, ISS) per il supporto fornito nella gestione degli aspetti burocratici e amministrativi connessi al popolamento, alla gestione e al mantenimento delle collezioni di campioni biologici afferenti al Progetto CUORE.

Citare come segue:
Dipol T, Lo Noce C, Buttari B, Profumo E, Marcozzi B, Cardinale A, Damiano C, Morsilli O, Vannucchi S, Silano M, Palmieri L, Donfrancesco C. Le collezioni di campioni biologici del Progetto CUORE: una risorsa nazionale e trentennale per la ricerca epidemiologica e la medicina preventiva. Boll Epidemiol Naz 2026;7(2):11-18.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

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

Riferimenti bibliografici

1. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E, et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. Virchows Arch 2021;479(2):233-46. doi: 10.1007/s00428-021-03151-0
2. Lieb W, Strathmann EA, Röder C, Jacobs G, Gaede KI, Richter G, et al. Population-Based Biobanking. Genes 2024;15(1):66. doi: 10.3390/genes15010066
3. Penasa S, Tomasi M. The Italian Way for Research Biobanks After GDPR: Hybrid Normative Solutions to Balance the Protection of Individuals and Freedom of Research. In: Slokenberga S, Tzortzatou O, Reichel J (Ed.). GDPR and Biobanking. Law, Governance and Technology Series, vol 43, pag. 309-22. Cham: Springer International Publishing; 2021. doi: 10.1007/978-3-030-49388-2_17
4. Roazzi P, Di Benedetto C, Bravo E, D'Agnolo G. Biobank Networking: The European Network Initiative and the Italian Participation. Biopreserv Biobank 2011;9(2):175-9. doi: 10.1089/bio.2011.0004
5. Bravo E, Napolitano M, Santoro F, Belardelli F, Federici A. The Italian Hub of Population Biobanks as a Potential Tool for Improving Public Health Stewardship. Biopreserv Biobank 2013;11(3):173-5. doi: 10.1089/bio.2012.0064
6. Istituto Superiore di Sanità. Il Progetto Cuore. La biobanca di popolazione. 2025. www.cuore.iss.it/banca/; ultimo accesso 3/7/2026.
7. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998–2012. Eur J Prev Cardiolog 2015;22(2_suppl):9-37. doi: 10.1177/2047487315589011
8. Margozzini P, Tolonen H, Bernabe-Ortiz A, Cuschieri S, Donfrancesco C, Palmieri L, et al. National health examination surveys; a source of critical data. Bull World Health Organ 2024;102(8):588-99. doi: 10.2471/BLT.24.291783
9. Marcozzi B, Lo Noce C, Di Lonardo A, Vannucchi S, Dipol T, Cardinale A, et al. Il monitoraggio dei fattori di rischio e degli stili di vita per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili: Health Examination Survey - Progetto CUORE. Boll Epidemiol Naz 2024;5(4):1-9. doi:10.53225/BEN_096
10. Donfrancesco C, Lo Noce C, Russo O, Minutoli D, Di Lonardo A, Profumo E, et al. Trend of salt intake measured by 24-h urine collection in the Italian adult population between the 2008 and 2018 CUORE project surveys. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2021;31(3):802-13. doi: 10.1016/j.numecd.2020.10.017
11. Elliott P, Peakman TC; UK Biobank. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. Int J Epidemiol 2008;37(2):234-44. doi: 10.1093/ije/dym276
12. Donfrancesco C, Di Lonardo A, Lo Noce C, Buttari B, Profumo E, Vespasiano F, et al. Trends of blood pressure, raised blood pressure, hypertension and its control among Italian adults: CUORE Project cross-sectional health examination surveys 1998/2008/2018. BMJ Open 2022;12(11):e064270. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064270
13. Donfrancesco C, Profumo E, Lo Noce C, Minutoli D, Di Lonardo A, Buttari B, et al. Trends of overweight, obesity and anthropometric measurements among the adult population in Italy: The CUORE Project health examination surveys 1998, 2008, and 2018. PLoS One 2022;17(3):e0264778. doi: 10.1371/journal.pone.0264778
14. Donfrancesco C, Palleschi S, Palmieri L, Rossi B, Lo Noce C, Pannozzo F, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases Incidence in a Low Risk Population: The MATISS Study. PLoS One 2013;8(10):e78475. doi: 10.1371/journal.pone.0078475
15. Welsh P, Sattar N. Vitamin D and chronic disease prevention. BMJ 2014;348:g2280. doi: 10.1136/bmj.g2280
16. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr 2016;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
17. Morsilli O, Guerriero R, Palmieri L, Lo Noce C, Zeller T, Blankenberg S, et al. Vitamin D Status in a Rural Italian Population. Reports 2022;5(1):1. doi: 10.3390/reports5010001
18. Oskarsson V, Eliasson M, Salomaa V, Reinikainen J, Männistö S, Palmieri L, et al. Influence of geographical latitude on vitamin D status: cross-sectional results from the BiomarCaRE consortium. Br J Nutr 2022;128(11):2208-18. doi: 10.1017/S0007114521005080
19. Szybiak-Skora W, Cyna W, Lacka K. New Insights in the Diagnostic Potential of Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG).Clinical Approach. Biomedicines 2025;13(5):1207. doi: 10.3390/biomedicines13051207
20. Buttari B, Riganò R, Palmieri L, Lo Noce C, Blankenberg S, Zeller T, et al. Sex Hormone-Binding Globulin and Its Association to Cardiovascular Risk Factors in an Italian Adult Population Cohort. Reports. 14 febbraio 2022;5(1):5. doi: 10.3390/reports5010005
21. Vinci P, Di Girolamo FG, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases:

Pathophysiology and Treatment Perspectives. IJERPH 2023;20(18):6721. doi: 10.3390/ijerph20186721

22. Arnold N, Goßling A, Bay B, Weimann J, Blaum C, Brunner FJ, et al. Lipoprotein (a) and incident coronary heart disease in the community: impact of traditional cardiovascular risk factors. Eur J Prev Cardiol 2025;zwaf340. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf340

23. Arnold N, Blaum C, Goßling A, Brunner FJ, Bay B, Ferrario MM, et al. C-reactive protein modifies lipoprotein(a)-related risk for coronary heart disease: the BiomarCaRE project. Eur Heart J 2024;45(12):1043-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehad867

24. Arnold N, Blaum C, Goßling A, Brunner FJ, Bay B, Zeller T, et al. Impact of Lipoprotein(a) Level on Low-Density Lipoprotein Cholesterol– or Apolipoprotein B–Related Risk of Coronary Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2024;84(2):165-77. doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.050

25. Oskarsson V, Salomaa V, Jousilahti P, Palmieri L, Donfrancesco C, Sans S, et al. Cardiovascular disease outcomes in relation to 25-hydroxyvitamin D and its seasonal variation: Results from the BiomarCaRE consortium. PLoS One 2025;20(4):e0319607. doi: 10.1371/journal.pone.0319607

26. Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. JAMA 2009;302(18):1993-2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619

27. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet 2012;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2

28. Langenberg C, Hingorani AD, Whitty CJM. Biological and functional multimorbidity-from mechanisms to management. Nat Med 2023;29(7):1649-57. doi: 10.1038/s41591-023-02420-6

29. Damiano C, Costanzo S, Marcozzi B, Panzera T, Donfrancesco C, Di Castelnuovo A, et al. Multimorbidity patterns and mortality in older adults: a two-cohort pooled analysis. Aging Clin Exp Res 2025;37(1):250. doi: 10.1007/s40520-025-03150-0

30. Zazzara MB, Triolo F, Biscetti L, Paparazzo E, Fiorillo M, Vetrano DL, et al. Biomarkers of multimorbidity: A systematic review. Ageing Research Reviews 2025;112:102870. doi: 10.1016/j.arr.2025.102870

Il controllo ufficiale per *Trichinella* in Europa: analisi del decennio 2014-2023 e proposte di intervento future in ottica One-Health con focus sull'Italia

Giovanna Michela Villa[a], Desirée Di Loreto[b], Miria Primavera[b], Elisa Rossi[c], Guido Tempera[d], Andrea Lombardo[e]

[a] *Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Locale Valle d'Aosta, Aosta*
[b] *Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Locale Lanciano Vasto Chieti, Chieti*
[c] *Medico veterinario, libero professionista, Perugia*
[d] *Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Territoriale Ascoli Piceno*
[e] *Unità Operativa Complessa Toscana Centro, Sezione di Firenze, Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e Toscana "M. Aleandri", Scandicci (FI)*

SUMMARY

***Trichinella* official control in Europe: analysis of the 2014-2023 decade and future intervention proposals from One-Health perspective, with a focus on Italy**

Introduction

Trichinellosis is a food-borne zoonosis estimated to result in a global number of approximately 76 disability-adjusted life years per billion population per year. Its prevalence has significantly decreased due to improvements in farm biosecurity and to the reduction of rural swine farming. However, the current regulatory framework still require significant monitoring, sampling, and analytical efforts by official veterinary services. The aim of this work is to critically analyse the data generated by the official *Trichinella* control system during the 2014-2023 surveillance period in Europe, in order to assess its effectiveness and identify potential areas for improvement or remodulation.

Materials and methods

Data on *Trichinella* in Europe, from surveillance, scientific and grey literature, have been collected by consulting official reports from government agencies and data published in indexed journals. These data have been analysed using descriptive epidemiological methods.

Results

Since 2017, no positive results have been found in any production category of pigs raised in controlled housing conditions throughout the European Union (EU). Regarding wild boar farming, all samples have been negative since 2018. In 2023, there were 76 confirmed cases of human trichinellosis resulting from the consumption of wild boar meat, corresponding to a notification rate of 0.02 cases per 100,000 inhabitants in EU.

Discussion and conclusions

The low prevalence of the infection in domestic pigs suggest that the surveillance system may need to be revised in EU. The epidemiological role of wild boar needs to be further explored to manage the risks associated with the consumption of their meat.

Key words: *Trichinella*; surveillance; food-borne

gvilla@ausl.vda.it

Introduzione

La trichinellosi è una zoonosi alimentare sostenuta da nematodi appartenenti alla famiglia *Trichinellidae*, genere *Trichinella*, che coinvolge numerose specie animali domestiche e selvatiche con attitudini onnivore, predatorie o necrofaghe (1). La trasmissione avviene per ingestione di carne cruda contenente larve L_1, che raggiungono la muscolatura striata per via linfo-ematica e penetrano nelle fibre muscolari (cosiddette cellule nutrici). Alcune specie, dette incapsulate, formano cisti muscolari con capsula di collagene, in grado di preservare per anni la capacità infettante (2, 3).

Le specie di rilevanza in Europa sono: *T. spiralis*, *T. britovi*, *T. nativa* (incapsulate) e *T. pseudospiralis* (non incapsulata) (3); *T. spiralis* risulta la principale specie coinvolta nell'infezione dei suini domestici (cosiddetto ciclo domestico) (3), mentre *T. britovi* e *T. pseudospiralis* sono implicate più frequentemente nel ciclo silvestre, con infezione di specie animali selvatiche (3-5).

La sintomatologia clinica è variabile, decorrendo generalmente in modo asintomatico negli animali e in forma più severa nell'uomo, talvolta con necessità di ospedalizzazione (6).

La trichinellosi è una patologia ubiquitaria per la quale si stima globalmente un numero di Disability-Adjusted Life Year (DALY) pari a 76 per miliardo di persone all'anno (7). Storicamente, era considerata tra le zoonosi alimentari più diffuse, associata al consumo di carne di suino, cavallo o cinghiale (5); pertanto, fin dagli anni '50 in numerosi Paesi è stato

introdotto l'obbligo del controllo parassitologico sistematico dei capi macellati. Secondo il report dello European Food Safety Authority (EFSA) del 2011 (8), le carni suine contaminate da *Trichinella* comportavano ancora un rischio considerevole e quindi era incoraggiato il mantenimento di stringenti misure di prevenzione, soprattutto per l'allevamento brado e domiciliare, riconosciuto come principale fattore di rischio. Attualmente, la malattia è ancora soggetta a controllo ufficiale (9-11), mediante analisi parassitologica dei suidi ed equidi macellati, oltre alla sorveglianza sulle carcasse dei capi rinvenuti morti appartenenti alle specie selvatiche recettive (sorveglianza passiva), come volpi, lupi, mustelidi, roditori, uccelli carnivori. Sono previste deroghe al controllo sistematico nel suino, nel caso di aziende con comprovati standard di biosicurezza (cosiddetti stabilimenti con condizioni di stabulazione controllata), ove è possibile applicare una riduzione sostanziale dei controlli (10% delle partite) (9). Per le carni di cinghiale fornite direttamente al consumatore finale, spetta agli Stati membri adottare misure di controllo locali. A tale proposito, le Regioni italiane hanno adottato piani diversificati in relazione alle peculiarità epidemiologiche del proprio territorio, prevedendo talvolta strategie di controllo a campione.

In Europa il numero di suini macellati nel triennio 2022-2024 è stato pari a 670 milioni, di cui 200 milioni di capi/anno sottoposti a controllo per *Trichinella* (12, 13). In Italia, nello stesso arco temporale, sono stati macellati e controllati circa 91.000 capi suini/anno, a cui si aggiungono circa 300.000 cinghiali/anno cacciati (14). L'attuale sistema normativo impone, quindi, un notevole sforzo per il controllo da parte dei Servizi veterinari ufficiali e dei Laboratori accreditati.

L'obiettivo del presente lavoro è quello di effettuare un'analisi dei dati prodotti dal sistema di controllo ufficiale per *Trichinella*, implementato ai sensi della normativa vigente (9), nel 2014-2023 in Europa, al fine di valutarne l'efficacia e ipotizzare elementi di miglioramento o rimodulazione, con un focus specifico sull'Italia.

Materiali e metodi

Nel mese di giugno 2025 sono stati raccolti i dati relativi al controllo ufficiale per *Trichinella* in Europa, con focus sull'Italia, nel periodo 2014-2023. In particolare, sono stati esaminati dati relativi a: 1) numero e consistenze delle aziende suinicole certificate per stabulazione controllata, 2) campioni analizzati e numero di focolai della malattia nelle diverse specie, 3) focolai notificati nell'uomo e loro origine.

Per la ricerca dei dati elencati sono state consultate le seguenti fonti ufficiali:

- siti istituzionali e report ufficiali di enti governativi, quali: EUR-Lex, EFSA e *Trichinella* story map, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Ministero della Salute, *Trichinella*-PNRR-Salute, Normattiva (portale ufficiale della normativa italiana), Vetinfo, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA), piani di controllo regionali, portale di EpiCentro e Laboratorio Nazionale di Riferimento per *Trichinella*, entrambi dell'Istituto Superiore di Sanità.

Al fine di integrare i dati ufficiali notificati all'autorità competente con eventuali dati relativi a provvedimenti locali non notificati, sono state consultate:

- riviste indicizzate, tramite ricerca su Scopus, PubMed e CABI Digital Library;
- letteratura grigia, con interrogazione di motori di ricerca generici tramite l'utilizzo delle medesime parole chiave in italiano e in inglese, al fine di individuare dati non pubblicati su rivista.

Le fonti ottenute sono state analizzate e selezionate per rilevanza, secondo il seguente flusso di lavoro:

1. ricerca mediante utilizzo di termini MeSH, in lingua inglese (trichinellosis, wild boar, swine, meat), circoscrivendo la ricerca ai Paesi dell'area geografica europea nel periodo 2014-2023. Sono stati ottenuti:
   a. PubMed: 44 articoli
   b. Scopus: 31 articoli
   c. CABI Digital Library: 57 articoli
   d. altre fonti (motore Google): 25 tra siti tematici e articoli divulgativi non peer-reviewed;
2. per gli articoli peer-reviewed è stato effettuato uno screening basato su titolo e abstract. Sono stati eliminati i duplicati e gli articoli palesemente non pertinenti, riducendo la lista a 32 articoli. Per le fonti non peer-reviewed, sono stati selezionati 4 siti tematici dal contenuto specifico;
3. sono stati esaminati i full-text dei 32 documenti selezionati, riducendoli per eligibilità a 22. I rimanenti 10 sono stati esclusi in quanto inerenti allo sviluppo o alla validazione di metodi di laboratorio (3 articoli) o la tipizzazione genetica dei parassiti (7 articoli);
4. sono stati inclusi quindi 22 articoli, a cui si aggiungono 4 siti tematici ed EFSA dashboard.

I dati raccolti sono stati analizzati con i metodi dell'epidemiologia descrittiva e organizzati per argomenti. Sono stati individuati i punti di forza e di debolezza del sistema in essere e sono stati proposti elementi di rimodulazione, in ottica One-Health.

Risultati

Suino domestico e cinghiale allevato

All'interno dei Paesi dell'Unione Europea (UE), nel periodo di riferimento non sono stati riscontrati animali positivi provenienti da allevamenti a stabulazione controllata. Sono presenti aneddotiche segnalazioni in Paesi non membri dell'area geografica europea (15-17). Negli allevamenti non certificati si riscontrano sporadiche positività, con prevalenze estremamente basse. Nel 2023, ad esempio, sono state riscontrate 46 positività in Europa, su oltre 133 milioni di suini testati (prevalenza 0,00003%). Di queste, 43 in Romania, 2 in Spagna e 1 in Croazia (18). Per quanto riguarda l'allevamento dei cinghiali, la totale negatività dei campioni si riscontra a partite dal 2018 (19).

In Italia non si registrano positività nel suino domestico; le aziende che hanno richiesto l'accreditamento per la stabulazione controllata al 31 dicembre 2023 sono 6.624 (equivalenti a circa il 7,3% delle aziende totali), di cui 2.396 accreditate e 4.228 non accreditate/in fase di accreditamento (20). Nel periodo 2014-2022 non si riscontrano positività in suini allevati in condizioni di allevamento controllato, mentre sono segnalate rare positività in suini allevati a domicilio; nel biennio 2022-2023, a fronte di 18.233.335 suini testati (di cui solo 778.193 allevati in condizioni di stabulazione controllata), il numero di capi positivi per *Trichinella* è pari a zero (**Tabella 1**). In relazione all'allevamento di cinghiali, non sono riscontrate positività nel decennio 2014-2023 (21, 22).

Solipedi

Non sono state rilevate infezioni da *Trichinella* nei solipedi domestici all'interno dell'UE (**Materiale Aggiuntivo - Tabella**).

Animali selvatici

In Europa, la percentuale di cinghiali e volpi (considerati animali indicatori della presenza del parassita nella fauna selvatica) positivi per *Trichinella* è stata rispettivamente 0,07% e 1,8% nel 2023, 0,08% e 0,95% nel 2022. Le due specie registrano le maggiori prevalenze anche nei Paesi extracomunitari dell'area geografica europea (15, 23).

In Italia, nel periodo 2019-2023, sono stati rilevati 98 casi positivi tra volpi e cinghiali selvatici, su un totale di 939.687 animali testati (0,0001%). Tra le altre specie selvatiche, nel lupo è stato osservato il numero più alto di positività: 159 animali su 1.464 testati (0,1%) (**Tabella 2**) (18, 19, 21, 22).

Casi nell'uomo

La sorveglianza delle infezioni da *Trichinella* nell'uomo è obbligatoria in quasi tutti gli Stati membri, a eccezione di Belgio e Francia che adottano sistemi di sorveglianza volontari e di Danimarca, dove la malattia non è soggetta a notifica obbligatoria. A tale proposito, nell'uomo si rileva un andamento decrescente del numero dei casi nell'UE, a partire da 324 casi segnalati nel 2014, sino a 76 casi nel 2023 notificati da 26 Stati membri (di cui oltre la metà, pari al 53%, in Romania e Spagna). Il tasso di notifica complessivo non ha superato gli 0,03 casi ogni 100.000 abitanti nel periodo 2019-2023 (18, 19, 21, 22). Nel 2023, sono stati segnalati 68 casi (89,5%) di trichinellosi con "stato di viaggio e Paese di infezione noti". Tre Stati membri (Austria, Germania e Lituania) hanno segnalato 7 casi di trichinellosi associati a viaggi, 1 contratto in Italia e 6 al di fuori dell'UE. Lo stato

Tabella 1 - Numero di suini domestici esaminati per *Trichinella* in Italia negli anni 2022-2023, suddivisi per condizioni di stabulazione (19, 21)

Anno	Condizione effettiva di allevamento	Sottogruppo/ dettaglio animali	n. di animali testati	n. di animali positivi
2023	CHC[a]		5.393.825	0
	NCHC[b]		26.739	0
	RCHC[c]	Riproduttori	94.924	0
		Ingrasso	3.445.006	0
2022	CHC[a]		5.684.567	0
	NCHC[b]		50.011	0
	RCHC[c]	Riproduttori	98.030	0
		Ingrasso	3.440.233	0
Totale			**18.233.335**	**0**

(a) Controllata, non riconosciuta dall'autorità competente (CHC, controlled housing conditions); *(b)* non controllata (NCHC, non controlled housing conditions); *(c)* controllata, riconosciuta dall'autorità competente (RCHC, recognised controlled housing conditions)

Tabella 2 - Numero di positività riscontrate nell'uomo e nelle specie animali testati nel periodo 2014-2023 nell'Unione Europea (UE) e in Italia (18-22)

Anno	Paese	Casi umani n.	Suini domestici (allevamento controllato) n.	Suini domestici (altri) n.	%	Cinghiali allevati n.	Cinghiali selvatici n.	%	Volpi n.	%	Lupi n.
2023	UE	76	0	46	0,00003	0	1.104	0,07	66	1,8	41
	Italia	12	0	0		0	15	0,007	5		31
2022	UE	41	0	71	0,00007	0	1.165	0,08	63	0,95	59
	Italia	4	0	0		0	7	0,003	14	0,65	36
2021	UE	77	0	120	0,00005	0	1.186	0,07	108	1,6	61
	Italia	0	0	-		0	14	0,01	8	0,35	40
2020	UE	117	0	179	0,00009	0	712	0,05	49	0,85	39
	Italia	79	0	Almeno 2 positivi ma dati incompleti		0	13		12		28
2019	UE	97	0	219		0	1.368	0,08	89	1,3	54
	Italia	10	0	-		0	5		5		24
2018	UE	66	0	384		0	1.306	0,09	102	1,6	-
	Italia	2	0	Almeno 8 positivi ma dati incompleti		0	7		9		-
2017	UE	168	0	224		132	1.228		79		-
	Italia	4	0	-		0	6		12		-
2016	UE	101	31	271		90	658		73		-
	Italia	5	0	-		0	9		7		-
2015	UE	155	0	176		0	600		130		33
	Italia	36	-	-		0	-		17		20
2014	UE	320	4	200		96	1.049		121		-
	Italia	4	1	-		0	4		4		-

di viaggio non è stato riportato in 2 casi (2,6%). *T. spiralis* è stata identificata come agente causale in 34 casi umani confermati (44,7%), segnalati da cinque Stati membri (18).

Sempre nel 2023, sono stati segnalati all'EFSA 31 casi di trichinellosi correlati a focolai di malattie di origine alimentare (food borne outbreaks, FBO). *Trichinella* è stata identificata in tre FBO notificati da altrettanti Stati membri: Bulgaria, Romania e Spagna. Due dei tre FBO sono stati segnalati come "FBO con forti evidenze" e hanno colpito 13 persone. Un FBO è stato segnalato dalla Spagna come "FBO con deboli evidenze", coinvolgendo 18 persone. L'"FBO con forti evidenze" in Romania è stato causato da *T. spiralis*, mentre l'agente causale dell'FBO bulgaro era sconosciuto. Uno Stato non membro (Serbia) ha segnalato due "FBO con forti evidenze" con 12 casi umani di infezione da *T. spiralis* (18).

Anche in Italia si registra un trend negativo per i casi umani nell'arco del decennio in esame (**Tabella 2**); i casi sono concentrati in focolai circoscritti, riconducibili al consumo di carne di cinghiale (24). Un focolaio esteso risale al 2015 a Genova, con 52 persone esposte a *T. pseudospiralis*, di cui 36 risultate sierologicamente positive, tra le quali 4 hanno mostrato sintomi severi con ospedalizzazione. Più recentemente, in Italia sono stati registrati casi di infezione da *T. britovi*: 10 casi nel 2019, 79 nel 2020 (di cui 20 collegati al medesimo focolaio in Val di Susa in Piemonte (13, 25, 26) e 12 casi nel 2023, di cui una decina nella provincia di Foggia (27).

Discussione

La presente indagine conferma che la trichinellosi è una malattia rara in Europa, caratterizzata da focolai isolati e in costante diminuzione. Nel corso del decennio in esame, si è verificato un significativo decremento sia del numero di infezioni umane (da 320 casi del 2014 a 76 del 2023), sia dei Paesi in esse coinvolti (11 dei 27 Stati membri nel 2023 rispetto ai 28 del 2014). La fonte di infezione più frequente è la carne di cinghiale selvatico, sottoposta a inadeguato trattamento termico. Tali evidenze suggeriscono l'importanza del ciclo silvestre per l'ecopatologia della malattia e per il rischio di contagio nell'uomo.

Durante la pandemia di COVID-19, mentre altre zoonosi subivano un netto calo in Europa, la trichinellosi ha fatto eccezione, registrando un

aumento, o una contrazione non proporzionale delle notifiche, legate al consumo di carne di cinghiale (13). È presumibile ipotizzare che l'isolamento provocato dalle restrizioni della pandemia abbia favorito l'autoconsumo di carni cacciate e, talvolta, l'elusione dei controlli veterinari obbligatori.

I dati relativi al comparto suinicolo mostrano un costante decremento dei casi, con prevalenze prossime allo zero: nel 2023, in Europa sono stati riscontrati 46 suini positivi a fronte di oltre 200 milioni di capi testati (0,00003%), di cui 43 in allevamenti familiari in Romania. Questi dati suggeriscono che il rischio legato al consumo di carne di suino sia diventato trascurabile: la malattia è ormai assente nelle aziende accreditate per la stabulazione controllata e presente in quelle non accreditate in pochi Paesi e con basse prevalenze (28). Questo andamento è imputabile al miglioramento degli standard di biosicurezza nell'allevamento, non soltanto nel comparto a stabulazione controllata, ma anche nella maggioranza degli allevamenti non formalmente certificati (28, 29); tale processo è stato probabilmente catalizzato anche da altre emergenze concomitanti del comparto suinicolo (ad esempio, peste suina africana). Il raggiungimento di tali standard potrebbe, in futuro, permettere l'accesso alla certificazione a un numero maggiore di aziende, con conseguente diminuzione del numero di capi da testare.

La presenza sporadica del parassita nel cinghiale cacciato (principalmente *T. britovi*) e la frequente associazione con casi umani di infezione, impongono un'attenzione particolare sia al controllo analitico in questa specie, che all'educazione e informazione degli operatori del comparto venatorio. In particolare, risulta fondamentale trasferire le informazioni chiave circa l'ecopatologia del parassita e la corretta gestione delle carni di cinghiale destinate all'autoconsumo (ad esempio, resistenza del parassita al trattamento termico e al congelamento) (24). La formazione diventa quindi cruciale soprattutto nelle aree maggiormente vocate alla caccia, dove il controllo parassitologico di tutti gli animali abbattuti non è applicabile e laddove l'autoconsumo e la preparazione casalinga di alimenti tipici è abitudine diffusa. Posta l'importanza del ciclo silvestre, i dati di sorveglianza passiva sono spesso incompleti e notificati in modo discontinuo da una minoranza di Stati membri, che ha implementato volontariamente sistemi strutturati di sorveglianza (in media quattro Paesi/anno notificano ufficialmente i propri dati). I dati non rispecchiano quindi la totalità del territorio europeo e verosimilmente sottostimano la diffusione di *Trichinella* in ambito silvestre. Tuttavia, la sorveglianza passiva (10) ha evidenziato la presenza del parassita in molte specie, tra cui, oltre al cinghiale, lupo, volpe, vari mustelidi, cane procione e uccelli rapaci. Le prevalenze sono significativamente superiori rispetto a quelle riscontrate nel contesto domestico (lupo: 8,7%; volpe: 0,2%, nel 2023) (18), confermando il ruolo critico dei carnivori selvatici come bioindicatori e come strumento di pianificazione dei controlli nel cinghiale. A tale proposito, studi condotti nella volpe e nel lupo suggeriscono che il numero di animali infetti e il numero di larve per individuo (cosiddetta biomassa larvale) potrebbero essere utilizzati come indicatori della contaminazione ambientale e indirizzare in maniera mirata i controlli nel cinghiale (30). A tale proposito, si potrebbe ipotizzare un ulteriore alleggerimento dei controlli parassitologici sui suini macellati, con intensificazioni mirate per i cinghiali cacciati nelle aree geografiche caratterizzate da elevata biomassa larvale. Tale rimodulazione permetterebbe una più vantaggiosa distribuzione delle risorse, indirizzando lo sforzo analitico nei confronti delle sole categorie animali a rischio e aprendo il controllo ufficiale nella filiera suina ad altre zoonosi emergenti. È stato, inoltre, ipotizzato che la conferma analitica dell'assenza di larve di *Trichinella* nelle carni di suidi possa indurre un'ingannevole percezione di sicurezza nel consumatore e incoraggiare comportamenti alimentari poco prudenti, come il consumo senza adeguato trattamento termico. Questi fattori possono aumentare di rimbalzo il rischio legato ad altri pericoli emergenti, quali *Salmonella*, *Yersinia*, *Escherichia coli* STEC, norovirus e virus dell'epatite E (17, 18).

Conclusioni

In base alla documentazione analizzata, la trichinellosi risulta a oggi una malattia rara nell'UE. Sebbene questa patologia in passato fosse collegata al consumo di carne suina, il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie degli allevamenti ha di fatto indebolito questa associazione. I rari casi di malattia nell'uomo sono ascrivibili al consumo di carne di cinghiale proveniente da attività venatoria e nessun caso riportato in Italia nel periodo in esame è collegato al consumo di carne di suino. Tuttavia, ancora oggi i principali sforzi del controllo ufficiale si concentrano nella ricerca della *Trichinella* nei suini domestici, con conseguente dispersione

delle risorse. A fronte di quanto detto, sarebbe utile ipotizzare una rimodulazione nel sistema di controllo della malattia, dedicando attenzione all'informazione degli operatori del comparto venatorio e potenziando il controllo parassitologico delle categorie animali più a rischio. I cardini del sistema di sorveglianza potrebbero comprendere: 1) alleggerimento del controllo per *Trichinella* nella filiera suina, tramite la certificazione di un maggior numero di aziende e una diminuzione generale del numero di campioni previsti; 2) intensificazione della sorveglianza passiva, potenziando la complessa rete di ricerca delle carcasse delle specie sentinella (lupi, volpi e mustelidi); questo processo permetterebbe di potenziare i controlli sul cinghiale, soprattutto nelle aree più soggette alla circolazione del parassita; 3) interruzione dei controlli nei solipedi, limitandosi ai soli animali di importazione da Paesi a rischio; 4) rimodulazione del controllo nella filiera suina, alla luce dei nuovi pericoli emergenti.

Citare come segue:
Villa GM, Di Loreto D, Primavera M, Rossi E, Tempera G, Lombardo A. Il controllo ufficiale per *Trichinella* in Europa: analisi del decennio 2014-2023 e proposte di intervento future in ottica One-Health con focus sull'Italia. Boll Epidemiol Naz 2026;7(2):19-25.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

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

Riferimenti bibliografici

1. Pozio E. The broad spectrum of *Trichinella* hosts: from cold- to warm-blooded animals. Vet Parasitol 2005;132(1-2):3-11. doi: 10.1016/j.vetpar.2005.05.024
2. Pozio E, Bruschi F. The importance of correct terminology in describing the muscular stage of *Trichinella* infection. Trends Parasitol 2001;17(8):362-3. doi: 10.1016/S1471-4922(01)01982-1
3. Zarlenga D, Thompson P, Pozio E. *Trichinella* species and genotypes. Res Vet Sci 2020;133:289-6. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.08.012
4. Gómez-Morales MA, Mazzarello G, Bondi E, Arenare L, Bisso MC, Ludovisi A, et al. Second outbreak of *Trichinella pseudospiralis* in Europe: clinical patterns, epidemiological investigation and identification of the etiological agent based on the western blot patterns of the patients' serum. Zoonoses and Public Health 2021;68(1):29-37. doi: 10.1111/zph.12761
5. Pozio E. World distribution of *Trichinella* spp. infections in animals and humans. Vet Parasitol 2007;149(1-2):3-21. doi: 10.1016/j.vetpar.2007.07.002
6. Murrell KD, Pozio E. Worldwide occurrence and impact of human *trichinellosis*, 1986-2009. Emerg Infect Dis 2011;17(12), 2194-202. doi: 10.3201/eid1712.110896
7. Devleesschauwer B, Praet N, Speybroeck N, Torgerson PR, Haagsma JA, De Smet K, et al. The low global burden of *trichinellosis*: evidence and implications. Int J Parasitol 2015;45(2-3):95-9. doi: 10.1016/j.ijpara.2014.05.006
8. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control.The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2011. EFSA J 2013;11(4):3129, 250 p. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3129
9. Unione Europea. Regolamento di esecuzione (UE) 2015/1375 della Commissione del 10 agosto 2015 che definisce norme specifiche applicabili ai controlli ufficiali relativi alla presenza di Trichine nelle carni. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 212, 11 agosto 2015.
10. Unione Europea. Regolamento (UE) 2016/429 del Parlamento europeo e del Consiglio del 9 marzo 2016 relativo alle malattie animali trasmissibili e che modifica e abroga taluni atti in materia di sanità animale. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 84, 31 marzo 2016.
11. Unione Europea. Regolamento delegato (UE) 2018/1629 della Commissione del 25 luglio 2018 che modifica l'elenco delle malattie figuranti all'allegato II del regolamento 2016/429 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alle malattie animali trasmissibili e che modifica e abroga taluni atti in materia di sanità animale. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 272, 31 ottobre 2018.
12. Commissione Europea, Eurostat. ec.europa.eu/eurostat 2025
13. European Food Safety Authority. *Trichinella*. www.efsa.europa.eu/it/microstrategy/trichinella-dashboard; ultimo accesso 21/7/2026.
14. Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale. Annuario dei dati ambientali - Edizione 2014-2015. www.isprambiente.gov.it/it/pubblicazioni/stato-dellambiente/annuario-dei-dati-ambientali-edizione-2014-2015; ultimo accesso 21/7/2026.
15. Santrac V, Nedic DN, Maric J, Nikolic S, Stevanovic O, Vasilev S, et al. The first report of *Trichinella pseudospiralis* presence in domestic swine and *T. britovi* in wild boar in Bosnia and Herzegovina. Acta Parasitol 2015;60(3):471-5. doi: 10.1515/ap-2015-0066
16. Barruet R, Devez A, Dupouy-Camet J, Karadjian G, Plavsa D, Chydériotis G, et al. A common source for a *trichinellosis* outbreak reported in France and Serbia in 2017. Euro Surveill 2020;25(24):1900527. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.24.1900527

17. Vutova K, Velev V, Chipeva R, Yancheva N, Petkova S, Tomov T, Pozio E, Robertson LJ. Clinical and epidemiological descriptions from *trichinellosis* outbreaks in Bulgaria. Exp Parasitol 2020;212:107874. doi: 10.1016/j.exppara.2020.107874

18. European Food Safety Authoritym, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2024 Zoonoses Report. EFSA Journal 2025;23(12):e9759. doi: 10.2903/j.efsa.2025.9759

19. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2023 Zoonoses Report. EFSA J 2024;22(12): e9106. doi: 10.2903/j.efsa.2024.9106

20. Ministero della Salute. Sistema Informativo Veterinario. www.vetinfo.it/; ultimo accesso 21/7/2026.

21. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. EFSA J 2023;21(12):e8442. doi: 10.2903/j.efsa.2023.8442

22. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. EFSA J 2022;20(12):e07666. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7666

23. Dmitric M, Debeljak Z, Vidanovic D, Sekler M, Vaskovic N, Matovic K, et al. *Trichinella britovi* in Game Meat Linked to Human *Trichinellosis* Outbreak in Serbia. J Parasitol 2018;104(5):557-9. doi: 10.1645/18-42

24. Troiano G, Nante N. Human *Trichinellosis* in Italy: an epidemiological review since 1989. J Prev Med Hyg 2019;60(2):E71-E75. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.2.891

25. Regione Piemonte. Casi di Trichinellosi umana in Val di Susa.10 gennaio 2020. www.catouno.it/casi-di-trichinellosi-umana-in-val-di-susa/; ultimo accesso 21/7/2026.

26. Stroffolini G, Rossi L, Lupia T, Faraoni S, Paltrinieri G, Lipani F, et al. Trichinella britovi outbreak in Piedmont, North-West Italy, 2019-2020: Clinical and epidemiological insights in the one health perspective. Travel Med Infect Dis 2022;47:102308. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102308

27. Focolaio di trichinellosi in Puglia. 14 marzo 2023. www.ceirsa.org/leggitutto.php?idrif=1030; ultimo accesso 21/7/2026.

28. Pozio E. Searching for Trichinella: not all pigs are created equal. Trends Parasitol 2014;30(1):4-11. doi: 10.1016/j.pt.2013.11.001

29. Franssen F, Swart A, van der Giessen J, Havelaar A, Takumi K. Parasite to patient: A quantitative risk model for *Trichinella* spp. in pork and wild boar meat. Int J Food Microbiol 2017;241:262-75. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2016.10.029

30. Badagliacca P, Di Sabatino D, Salucci S, De Massis F, Cocco A, Tieri EE, et al. *Trichinella britovi* Larval Biomass in Wild canids in theAbruzzi Region, Italy. Biol Life Sci Forum 2021;5(1):1. doi: 10.3390/blsf2021005001

Materiale Aggiuntivo

Tabella - Casi positivi in altre specie animali in Italia, periodo 2019-2023 (24)

Anno	Dettaglio specie animale	N animali testati	N animali positivi	Prevalenza %
2023	uccelli selvatici	526	0	0
	solipedi	21.320	0	0
	lupi	354	**31**	8,75
	tassi	550	0	0
2022	uccelli selvatici	332	0	0
	solipedi	24.344	0	0
	lupi	332	**36**	10,84
	tassi	436	0	0
2021	uccelli selvatici	343	0	0
	solipedi	28.800	0	0
	lupi	279	**40**	14,33
	tassi	521	0	0
2020	uccelli selvatici	174	**1**	0,57
	solipedi	31.311	0	0
	lupi	195	**28**	14,35
	tassi	324	0	0
2019	uccelli selvatici	348	0	0
	solipedi	35.296	0	0
	lupi	3 04	**24**	7,89
	tassi	484	0	0
Totale		**146.573**	**160**	**0,10**

Evoluzione del consumo di tabacco e nicotina in Italia: uso esclusivo e combinato di sigarette e prodotti emergenti secondo il sistema di sorveglianza PASSI

Valentina Minardi, Federica Asta, Benedetta Contoli, Valentina Possenti, Maria Masocco per il Gruppo Tecnico Nazionale di PASSI e PASSI d'Argento*

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

SUMMARY

Trends in tobacco and nicotine use in Italy: exclusive and combined use of cigarettes and emerging products according to PASSI surveillance system

Introduction

Tobacco use remains the leading cause of preventable mortality worldwide and continues to represent a major public health concern in Italy. In recent years, the introduction of new nicotine products, such as electronic cigarettes and heated tobacco products (HTPs), has substantially reshaped patterns of use, highlighting the need for integrated surveillance of exclusive and combined consumption.

Materials and methods

This study examines the prevalence, sociodemographic profiles, and temporal trends of conventional cigarette use, electronic device use, and dual or multiple product use among the adult population residing in Italy using data from the PASSI surveillance system collected between 2008 and 2024. Analyses were based on nationally representative samples of adults aged 18-69 years and include multinomial logistic regression models to assess associations with sociodemographic characteristics.

Results

According to the WHO definition, 24% of adults were classified as smokers in 2023-2024. Of these, 19.1% were exclusive cigarette smokers, 4.6% were dual users, and 3.7% reported exclusive use of electronic devices. Exclusive cigarette smoking was more prevalent among men, socioeconomically disadvantaged groups, and residents in southern Italy, whereas exclusive use of electronic devices and dual use were particularly prevalent among younger adults.

Conclusions

Trend analyses indicate a marked decline in exclusive cigarette smoking since 2014, accompanied by a substantial increase in both exclusive and combined use of electronic products. When all forms of tobacco and nicotine consumption are considered together, the declining trend observed up to 2014 levels off and reverses in recent years, especially among women and young adults. These findings suggest that the diffusion of emerging nicotine products may undermine progress toward European Union goals to reduce tobacco use, underscoring the need for comprehensive and integrated tobacco control policies that also address new products.

Key words: smoking; electronic cigarettes; population surveillance

valentina.minardi@iss.it

Introduzione

Il consumo di tabacco è riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come la principale causa di morte evitabile a livello globale, responsabile di oltre 7 milioni di decessi ogni anno (1). L'OMS definisce l'uso del tabacco come una «epidemia», che colpisce in modo particolarmente significativo le fasce più giovani della popolazione (1). Di fronte a questa emergenza sanitaria globale, i Paesi e le organizzazioni internazionali hanno avviato azioni di contrasto strutturate: l'OMS ha introdotto nel 2003 la Convenzione Quadro per la Lotta al Tabagismo (Framework Convention on Tobacco Control, FCTC), promuovendo un insieme articolato di misure regolatorie e preventive (2). In linea con i principi della FCTC, l'Unione Europea (UE) ha sviluppato un quadro normativo comune per gli Stati membri (3). Attualmente, la Commissione Europea invita gli Stati membri a rafforzare ulteriormente le politiche di controllo del tabacco, con l'obiettivo di ridurre la prevalenza dei fumatori a meno del 5% entro il 2040 (4). In questo contesto, a ottobre 2025 ha preso il via la Joint Action on Health Promotion and Disease Prevention including Smoke and Aerosol Free Environments (JA-SAFE, https://www.jasafe.org/), a seguito delle due precedenti Joint Action on Tobacco Control (JATC1) dal 2017 al 2020 e Joint action on strengthening cooperation between interested member states and the commission in the area of tobacco control (JATC2) dal 2021 al 2024 (https://jaotc.eu/). JA-SAFE riunisce 62 istituzioni di 23 Paesi europei per promuovere la

(*) L'elenco dei Membri del Gruppo Tecnico Nazionale di PASSI e PASSI d'Argento è riportato a p. 35.

prevenzione e proteggere la salute pubblica in tutta Europa. JA-SAFE immagina un'Europa che estenda in modo sistematico gli ambienti liberi da fumo e aerosol nei contesti comunitari, pubblici e sanitari, rafforzi le politiche per prevenire l'iniziazione al consumo di tabacco e nicotina tra i giovani e promuova misure efficaci per ridurre i danni correlati al consumo di alcol.

In questo scenario, l'industria del tabacco continua a immettere sul mercato nuovi prodotti, contribuendo alla diversificazione delle modalità di consumo e all'ampliamento delle quote di consumatori. L'impatto di questi nuovi comportamenti sulla salute della popolazione rappresenta una preoccupazione rilevante a livello globale e un ambito di ricerca ancora parzialmente esplorato. Il monitoraggio dell'uso dei prodotti a base di tabacco e nicotina - incluso il policonsumo, ovvero l'uso concomitante di due o più prodotti - è pertanto essenziale per descrivere le tendenze nei modelli di consumo e per stimarne le potenziali conseguenze sulla salute pubblica. Le sigarette elettroniche e i dispositivi a tabacco riscaldato, spesso presentati come alternative meno dannose per la salute rispetto al fumo di sigarette tradizionali, sono comunque associati a effetti avversi per la salute come un numero crescente di studi sta dimostrando (5-9).

Negli ultimi dieci anni, la letteratura scientifica sui modelli di consumo multiplo (uso di due o più prodotti contemporaneamente) di prodotti del tabacco nella popolazione adulta è aumentata sensibilmente. Una revisione sistematica sul doppio uso e sul consumo multiplo ha evidenziato come tali pratiche siano in crescita a livello globale, sottolineando al contempo un'elevata eterogeneità nelle definizioni adottate nel tempo (10). Sta emergendo una raccolta di evidenze che indica come in diversi Paesi, tra cui gli Stati Uniti, il doppio uso e l'uso multiplo siano più diffusi tra i giovani adulti rispetto agli adulti più anziani.

Sebbene le tendenze recenti relative al doppio uso e al consumo multiplo risultino ancora poco chiare, l'andamento dell'uso esclusivo dei singoli prodotti del tabacco nella popolazione adulta è ben documentato. Alcuni studi mostrano, ad esempio, una riduzione della prevalenza del consumo di sigarette tra giovani e adulti (11, 12).

In Italia, l'abitudine al fumo di tabacco, pur mostrando una riduzione nel lungo periodo, continua a rappresentare un rilevante problema di sanità pubblica: la prevalenza dei fumatori nella popolazione di 11 anni e più è pari al 18,6% nel 2025, dopo una fase di diminuzione fino al 2019 e una successiva inversione di tendenza (13). Parallelamente, l'utilizzo di prodotti alternativi è in crescita: la quota di persone di 11 anni e più che utilizza sigarette elettroniche e/o prodotti a tabacco riscaldato è aumentata dal 3,9% nel 2021 al 7,4% nel 2025, con prevalenze più elevate nella fascia 18-34 anni (16,5%) (14).

In un contesto caratterizzato da una rapida evoluzione dei modelli di consumo dei prodotti a base di tabacco e nicotina, appare dunque necessario e imprescindibile un monitoraggio continuo del fenomeno nella popolazione generale. Il presente studio, utilizzando i dati del Sistema di Sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) (15), raccolti nel periodo 2008-2024, analizza le prevalenze d'uso dei diversi prodotti a base di tabacco e nicotina - sigarette tradizionali, sigarette elettroniche e dispositivi a tabacco riscaldato - nonché le tendenze dell'uso esclusivo e composito di tali prodotti, con particolare attenzione ai profili sociodemografici dei consumatori.

Materiali e metodi

Fonte dei dati

PASSI è un sistema di sorveglianza in sanità pubblica che raccoglie in modo continuativo, attraverso indagini campionarie, informazioni sulla popolazione adulta residente in Italia (16, 17). Attivo dal 2008, monitora lo stato di salute e i principali fattori di rischio comportamentali associati all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili (abitudine al fumo, consumo di alcol, sedentarietà, eccesso ponderale, scarso consumo di frutta e verdura, condizioni legate al rischio cardiovascolare, quali diabete, ipertensione e ipercolesterolemia) e il grado di conoscenza e adesione dei cittadini ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione (come gli screening oncologici o le vaccinazioni).

Con il DPCM del 3 marzo 2017 sui registri e i sistemi di sorveglianza (18), PASSI è annoverato tra i sistemi di sorveglianza di popolazione di rilevanza nazionale e regionale, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). La raccolta dei dati è affidata a operatori sanitari delle ASL, appositamente formati, che conducono interviste telefoniche mediante un questionario standardizzato. Le indagini sono effettuate su campioni rappresentativi per genere ed età della popolazione residente di età compresa tra 18 e 69 anni, iscritta alle liste sanitarie di ciascuna ASL. I dati raccolti da ciascuna ASL confluiscono nel database nazionale (gestito dall'ISS); opportunamente pesati restituiscono stime di prevalenza dei fenomeni indagati rappresentative a livello aziendale, regionale e nazionale.

Pensato come un sistema flessibile e pronto a rispondere ai nuovi bisogni conoscitivi del Paese, PASSI ha iniziato a rilevare informazioni sul ricorso ai "nuovi prodotti a base di tabacco e nicotina" sin dalla loro immissione e/o diffusione nel mercato italiano. Pertanto, accanto ai dati sul consumo di sigarette tradizionali disponibili dal 2008, PASSI rileva dal 2014 informazioni sul ricorso alla sigaretta elettronica (con e senza nicotina) e dal 2018 sull'utilizzo di dispositivi a tabacco riscaldato (Heated Tobacco Products, HTP).

Indicatori

Considerato che un individuo può utilizzare contemporaneamente più prodotti a base di tabacco e nicotina (sigarette e/o dispositivi elettronici quali e-cig o HTP), sono state definite specifiche categorie di consumo, distinguendo tra uso esclusivo e uso combinato dei diversi prodotti:

- fumatore, secondo la definizione dell'OMS (19): persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di essere fumatore al momento dell'intervista o di aver smesso di fumare da meno di 6 mesi;
- consumatore esclusivo di sigarette: fumatore di sigaretta che dichiara di non utilizzare altri prodotti (e-cig o HTP);
- policonsumatore: fumatore di sigaretta che dichiara di usare anche altri prodotti (e-cig e/o HTP);
- consumatore esclusivo di dispositivi elettronici: persona che dichiara di usare esclusivamente e-cig e/o HTP, senza fumare sigarette;
- non consumatore: intervistati che non riferiscono l'uso di alcun prodotto a base di tabacco o nicotina.

Dal questionario PASSI sono inoltre ricavate informazioni relative alle principali caratteristiche sociodemografiche degli individui intervistati, tra cui: età (classificata nelle fasce 18-24, 25-34, 35-49 e 50-69 anni), sesso, difficoltà economiche riferite nel far fronte alle spese di fine mese (nessuna, qualche, molte), livello di istruzione (fino alla licenza di scuola media inferiore, licenza di scuola media superiore, laurea o titolo superiore) e macroarea di residenza (Nord, Centro, Sud e Isole).

Le analisi statistiche

Nel presente lavoro vengono riportati i risultati relativi a:

i) prevalenze e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%), di consumatori esclusivi di sigarette, policonsumatori e consumatori esclusivi di dispositivi elettronici per l'ultimo biennio disponibile (2023-2024);
ii) caratteristiche sociodemografiche delle tre categorie di utilizzo, analizzate mediante modelli di regressione multinomiale multivariata nel biennio 2023-2024;
iii) trend annuali delle prevalenze di consumo, per tipologia di consumo, per tutto il periodo 2008-2024.

Le analisi relative ai primi due punti vengono effettuate sul biennio per garantire una maggiore robustezza statistica delle stime. L'aggregazione di due anni consente, infatti, di aumentare la numerosità campionaria e ridurre l'errore casuale, ottenendo intervalli di confidenza più stretti e stime più precise e affidabili.

Per valutare l'associazione tra le caratteristiche sociodemografiche e le diverse modalità di consumo dei prodotti a base di tabacco e nicotina, è stata condotta un'analisi di regressione logistica multinomiale aggiustata per età, sesso, livello di istruzione, presenza di difficoltà economiche, cittadinanza (italiani *vs* stranieri) e macroarea di residenza. La selezione delle variabili incluse nel modello di regressione logistica multinomiale è stata effettuata a priori, sulla base delle evidenze disponibili in letteratura, del loro riconosciuto ruolo nell'associazione con il fenomeno in studio e di quanto raccolto dalla sorveglianza. Nel modello di regressione multinomiale, il gruppo di riferimento è costituito dagli intervistati che non riferiscono l'uso di alcun prodotto a base di tabacco o nicotina (non consumatori). La variabile di esito (tipologia di consumo) è stata codificata per consentire il confronto tra i non consumatori e i seguenti gruppi: consumatori esclusivi di sigarette, consumatori esclusivi di dispositivi elettronici e consumatori combinati di più prodotti (policonsumatori). I risultati del modello sono espressi come Relative Risk Ratios (RRR), con i corrispondenti IC al 95%. Gli RRR confrontano l'eccesso di rischio dell'esito (ad esempio, uso esclusivo di sigaretta, rispetto al gruppo di riferimento "i non consumatori") in un gruppo rispetto a un altro preso a riferimento (ad esempio, donne rispetto a uomini, assumendo le donne come categoria di riferimento). Pertanto, l'interpretazione degli RRR si basa sul confronto tra ciascuna categoria e la categoria di riferimento, e non consente di effettuare direttamente confronti tra le diverse categorie di consumatori. Eventuali confronti tra categorie diverse da quella di riferimento richiedono specifiche analisi statistiche.

Per valutare l'andamento nel tempo delle diverse tipologie di consumatori, consumatori esclusivi di sigarette, consumatori esclusivi di dispositivi elettronici (sigarette elettroniche e/o HTP) e consumatori combinati di più prodotti, è stata condotta l'analisi dei trend temporali

calcolando le prevalenze annuali pesate per tipologia di consumo per ogni anno disponibile dal 2008 al 2024. La significatività statistica dei trend è stata valutata mediante il relativo test per il trend considerando significativo un valore di $p<0,05$.

Tutte le analisi statistiche condotte tengono conto della pesatura delle unità campionarie: un approccio necessario per ottenere stime rappresentative. I pesi sono dipendenti dagli strati genere-età specifici diversi per ogni ASL. Le pesature nelle analisi sono state possibili utilizzando il comando Svy del software STATA 17 (StataCorp LP) con il quale sono state condotte tutte le elaborazioni.

Risultati

Il campione raccolto dalla sorveglianza PASSI nel biennio 2023-2024 è costituito da 70.604 adulti residenti nel 93% delle ASL italiane. L'indagine ha registrato un'elevata adesione, con un tasso di risposta superiore al 78% e un tasso di rifiuto sempre inferiore al 14% (20).

Delle 70.604 interviste raccolte nel periodo considerato, per 69.106 soggetti erano disponibili le informazioni su consumo di sigarette e altri prodotti a base di tabacco o nicotina, utilizzate per le analisi qui presentate.

Le caratteristiche del campione sono riportate in Tabella 1. Il campione analizzato risulta rappresentativo della popolazione adulta residente in Italia nelle Regioni partecipanti alla sorveglianza PASSI nel periodo 2023-2024.

Utilizzo esclusivo o composito di sigarette tradizionali e di dispositivi elettronici (e-cig e/o HTP) e profili sociodemografici dei consumatori

Nel biennio 2023-2024, a fronte di una prevalenza complessiva di fumatori pari al 24% tra i soggetti di età 18-69 anni, il 19,1% della popolazione riferisce un uso esclusivo di sigarette tradizionali, mentre il 4,6% dichiara un consumo combinato ovvero l'uso di sigarette tradizionali associato all'utilizzo di dispositivi elettronici

Tabella 1 - Descrizione del campione e prevalenze pesate del consumo di prodotti a base di tabacco e nicotina per caratteristiche sociodemografiche con intervalli di confidenza (IC) al 95%. PASSI 2023-2024

	Totale n. 70.604		Consumatori esclusivi di sigarette n. 13.268		Consumatori esclusivi di dispositivi elettronici n. 2.430		Policonsumatori n. 3.146	
Covariate	**%**	**IC 95%**	**%**	**IC 95%**	**%**	**IC 95%**	**%**	**IC 95%**
Sesso								
Maschi	49,8	49,6-49,9	23,1	22,5-23,7	3,6	3,3-3,8	4,8	4,5-5,1
Femmine	50,2	50,1-50,4	15,2	14,8-15,7	3,8	3,5-4,0	4,5	4,3-4,8
Classe di età								
18-24	10,6	10,3-10,8	15,7	14,6-16,7	7,7	7,0-8,5	8,6	7,8-9,4
25-34	15,7	15,4-15,9	20,3	19,4-21,3	6,1	5,5-6,7	7,6	7,0-8,3
35-49	29,4	29,3-29,6	20,5	19,8-21,2	3,6	3,3-3,9	4,7	4,3-5,1
50-69	44,3	44.2-44.5	18,6	18.1-19.2	1,9	1.7-2.1	2,6	2.4-2.8
Livello di istruzione								
Fino alle medie inferiori	26,0	25,6-26,4	25,9	25,1-26,7	2,3	2-2,6	4,0	3,6-4,4
Medie superiori	50,7	50,3-51,2	18,4	17,9-18,9	4,4	4,2-4,7	5,2	4,9-5,5
Laurea e più	23,3	22,9-23,7	13,3	12,7-14,0	3,5	3,2-3,9	4,2	3,9-4,6
Difficoltà economiche								
Molte	6,2	6,0-6,4	30,0	28,2-31,8	3,1	2,5-3,8	5,6	4,6-6,7
Qualche	34,6	34,2-35,0	22,2	21,5-22,9	3,6	3,3-3,9	4,9	4,5-5,2
Nessuna	59,2	58,8-59,7	16,3	15,9-16,7	3,8	3,5-4,0	4,4	4,2-4,7
Cittadinanza								
Italiana	94,4	94,2-94,6	19,1	18,7-19,5	3,8	3,6-4,0	4,8	4,6-5,0
Straniera	5,6	5,4- 5,8	20,8	19,4-22,3	2,2	1,7-2,9	2,4	1,9-2,9
Macroarea di residenza								
Nord	35,4	35,2-35,5	18,2	17,7-18,7	3,1	2,9-3,4	4,3	4,1-4,6
Centro	23,8	23,7-23,9	18,6	17,9-19,3	4,5	4,1-4,9	5,0	4,7-5,4
Sud e Isole	40,8	40,7-41,0	20,3	19,6-21,0	3,6	3,3-3,9	4,7	4,3-5,1

(sigarette elettroniche e/o HTP) (Tabella 1). A queste categorie si aggiunge una quota del 3,7% di individui che riferisce un uso esclusivo di dispositivi elettronici (e-cig e/o HTP), rimanendo comunque esposta sia al rischio di dipendenza da nicotina sia ai rischi residui legati alla combustione del tabacco, presente anche nei dispositivi a tabacco riscaldato.

L'uso esclusivo di sigarette tradizionali risulta più frequente:

- tra gli uomini rispetto alle donne (23,1% *vs* 15,2%);
- nelle classi di età centrali di 25-49 anni (20,3%) rispetto alle altre classi di età (15,7% fra 18-24 e18,6% tra i 50-60);
- tra le persone socialmente più svantaggiate, per difficoltà economiche (30,0% fra coloro che riferiscono di avere molte difficoltà economiche ad arrivare alla fine del mese rispetto al 16,3% tra coloro che dichiarano di non averne) o per bassa istruzione (25,9% tra chi possiede al massimo la licenza di scuola media inferiore, contro il 13,3% tra i laureati);
- tra i residenti nelle Regioni del Sud e Isole (20,3%) rispetto a quelle del Nord e del Centro, dove si registrano valori inferiori e simili tra loro (rispettivamente 18,2% e 18,6%);
- fra i cittadini stranieri (20,8%) rispetto ai cittadini italiani (19,1%).

Il profilo degli utilizzatori esclusivi di dispositivi elettronici (3,7%) si differenzia in modo sostanziale da quello dei consumatori esclusivi di sigarette tradizionali, per genere ed età e caratteristiche socioanagrafiche. In particolare, l'uso esclusivo di dispositivi elettronici risulta:

- nessuna differenza significativa tra uomini e donne (3,6% e 3,8% rispettivamente);
- più frequente fra i giovani 18-24enni (7,7%) mentre si riduce con l'età fino a raggiungere l'1,9% tra i 50-69enni;
- più frequente tra i soggetti con licenza di scuola media superiore (4,4%) rispetto ai laureati (3,5%) o fra quelli con livello di istruzione più basso (2,3%), ma senza sostanziali differenze fra gruppi diversi per risorse finanziarie;
- più frequente fra i residenti nel Centro (4,5%), rispetto a quelli di Sud e Isole (3,6%) e Nord (3,1%).
- più frequente tra i cittadini italiani (3,8%) rispetto a quelli stranieri (2,2%).

Le caratteristiche sociodemografiche dei policonsumatori (4,6%) riflettono in parte sia il profilo dei consumatori di sigarette, che rappresentano la quota più consistente di questo sottogruppo, sia quello degli utilizzatori di dispositivi elettronici; pertanto, il policonsumo:

- non mostra significative differenze di genere;
- si caratterizza per un gradiente inverso per età, con quote di policonsumatori più elevate tra i più giovani (8,6% tra i 18-24enni) e progressivamente decrescenti fino al 2,6% tra i 50-69enni;
- è più frequente tra chi possiede la licenza di scuola media superiore (5,2%) rispetto sia a chi ha un titolo di studio più basso (4,0%) sia a chi è laureato (4,2%) ed è più diffuso tra coloro che riferiscono molte difficoltà economiche rispetto a chi non ne dichiara (5,6% *vs* 4,4%);
- è più frequente fra i residenti nelle Regioni del Centro (5,0%), rispetto a quelli residenti nel Nord (4,3%) e al Sud e Isole (4,7%);
- è più elevato tra i cittadini italiani rispetto agli stranieri (4,8% *vs* 2,4%).

Alcuni dei profili emersi dalle analisi descrittive sono confermati dall'analisi multivariata ottenuta con il modello di regressione logistica multinomiale, che considera simultaneamente le caratteristiche sociodemografiche dei sottogruppi di utilizzatori dei prodotti del tabacco e di nicotina, utilizzando come gruppo di riferimento la popolazione dei non utilizzatori (Tabella 2).

I risultati del modello multinomiale multivariato mostrano:

- differenze significative per genere a sfavore degli uomini per il consumo esclusivo di sigarette (RRR 1,695; p<0,001) e per il policonsumo (RRR 1,128; p=0,010), ma non per l'uso esclusivo dei dispositivi elettronici (RRR 1,002; p=0,976);
- differenze significative per età a sfavore dei più giovani (18-24 anni) per l'uso esclusivo di dispositivi elettronici (RRR 4,336; p<0,001) e per il policonsumo (RRR 3,802; p<0,001); mentre il consumo esclusivo di sigarette tradizionali si conferma essere appannaggio delle classi di età centrali 25-34enni (RRR 1,585; p<0,001);
- gradiente socioeconomico in tutti e tre i gruppi di utilizzatori, a eccezione del gruppo dei consumatori esclusivi di dispositivi elettronici, fra i quali non si osservano differenze per disponibilità economiche (RRR 1,085; p=0,352);
- differenza significativa per cittadinanza a sfavore dei cittadini italiani (rispetto ai cittadini stranieri) fra i quali è significativamente maggiore sia l'uso esclusivo di sigarette tradizionali (RRR 1,122; p<0,001), sia l'uso esclusivo di dispositivi elettronici (RRR 1,975; p<0,001) sia il policonsumo (RRR 2,718; p<0,001).

Tabella 2 - Rate Risk Ratio (RRR) da modello multinomiale multivariato del consumo di prodotti a base di tabacco e nicotina per caratteristiche sociodemografiche con intervalli di confidenza (IC) al 95% e p-value, PASSI 2023-2024

	Consumatori esclusivi di sigarette *vs* non consumatori n. 13.268			Consumatori esclusivi di dispositivi elettronici *vs* non consumatori n. 2.430			Policonsumatori *vs* non consumatori n. 3.146		
Covariate	**RRR**	**IC 95%**	**p-value**	**RRR**	**IC 95%**	**p-value**	**RRR**	**IC 95%**	**p-value**
Sesso									
Maschi	1,695	1,611-1,784	<0,001	1,002	0,906-1,108	0,976	1,128	1,029-1,237	0,010
Femmine	1,000		-	1,000		-	1,000		-
Classe di età									
18-24	1,022	0,931-1,121	0,649	4,336	3,737-5,031	<0,001	3,802	3,294-4,388	<0,001
25-34	1,585	1,469-1,710	<0,001	3,860	3,315-4,496	<0,001	3,973	3,455-4,569	<0,001
35-49	1,342	1,264-1,425	<0,001	2,146	1,864-2,472	<0,001	2,187	1,923-2,487	<0,001
50-69	1,000		-	1,000		-	1,000		-
Livello di istruzione									
Fino alle medie inferiori	2,173	2,010-2,349	<0,001	1,125	0,941-1,345	0,196	1,488	1,275-1,736	<0,001
Medie superiori	1,455	1,357-1,561	<0,001	1,416	1,240-1,617	<0,001	1,343	1,191-1,515	<0,001
Laurea e più	1,000		-	1,000		-	1,000		-
Difficoltà economiche									
Molte	1,963	1,778-2,167	<0,001	1,085	0,966-1,218	0,352	1,714	1,396-2,106	<0,002
Qualche	1,374	1,299-1,453	<0,001	1,120	0,882-1,424	0,169	1,243	1,119-1,380	<0,001
Nessuna	1,000		-	1,000		-	1,000		-
Cittadinanza									
Italiana	1,222	1,105-1,351	<0,001	1,975	1,504-2,594	<0,001	2,718	2,134-3,462	<0,001
Straniera	1,000		-	1,000		-	1,000		-
Macroarea di residenza									
Nord	0,970	0,915-1,029	0,312	0,929	0,822-1,051	0,241	1,034	0,926-1,155	0,550
Centro	1,014	0,951-1,082	0,671	1,371	1,204-1,562	<0,001	1,226	1,089-1,381	0,001
Sud e Isole	1,000		-	1,000		-	1,000		-

Trend temporali dell'utilizzo esclusivo e composito di sigarette tradizionali e di dispositivi elettronici (e-cig e/o HTP)

Il trend che si osserva dal momento in cui PASSI ha iniziato a indagare l'uso dei nuovi dispositivi elettronici (e-cig e/o HTP) mostra una riduzione costante della quota di chi utilizza esclusivamente sigarette tradizionali (dal 25% del 2014 al 18% del 2024 - p per il trend <0,001) e un contemporaneo aumento della quota di coloro che fanno uso composito di sigarette tradizionali e dispositivi elettronici (che passa dall'1,5% del 2014 al 4,8% del 2024 - p per il trend <0,001) e della quota di coloro che utilizzano esclusivamente dispositivi elettronici (dallo 0,4% del 2014 al 4,0% del 2024 - p per il trend <0,001) (**Figura 1A**). Questo è particolarmente vero fra le donne e fra i più giovani, in particolare fra i 18-24enni (**Figura 1B e 1C**), anche per questi trend il test effettuato conferma la significatività con un p <0,001.

Fra le donne il ricorso ai dispositivi elettronici è oggi uguale a quanto osservato fra gli uomini, quando invece le differenze di genere nel fumo sono sempre state a loro favore (**Materiale Aggiuntivo - Figura 1**).

Fra i più giovani di 18-24enni il ricorso ai dispositivi elettronici sta diventando velocemente tanto frequente quanto il ricorso al fumo di sigaretta tradizionale: nel 2024 fra i 18-24enni il 14% è fumatore esclusivo di sigarette tradizionali, il 9% fuma sigarette tradizionali ma utilizza anche i dispositivi elettronici, l'8% fa un utilizzo esclusivo di dispositivi elettronici, cioè non fuma sigarette tradizionali (**Materiale Aggiuntivo - Figura 2**).

Discussione

I risultati evidenziano come i dispositivi elettronici stiano ampliando il mercato dei prodotti a base di tabacco e nicotina, attirando nuovi consumatori anche tra i non fumatori, in particolare tra i giovani e

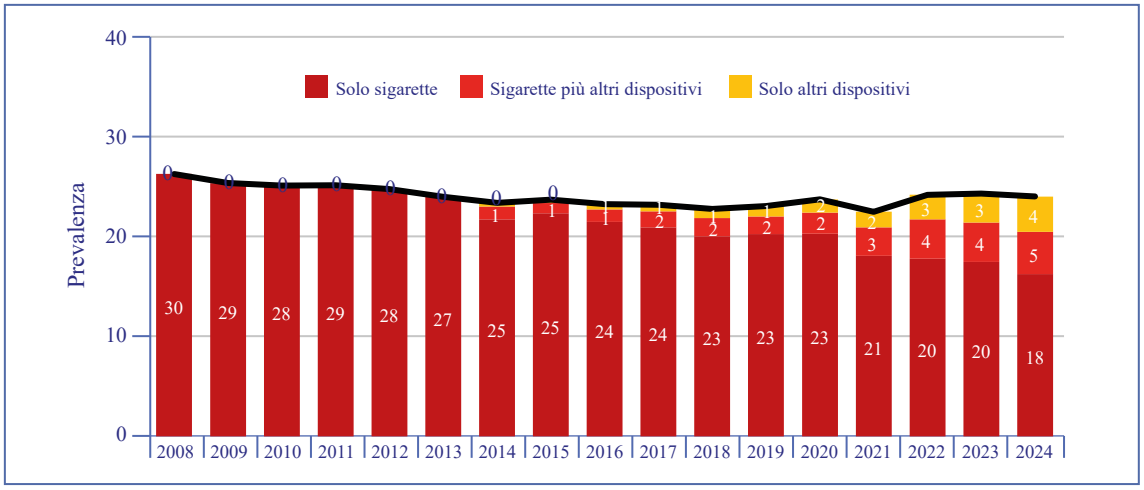


Figura 1A - Prevalenza di uso esclusivo o composito di sigarette tradizionali o dispositivi elettronici per anno PASSI 2008-2024

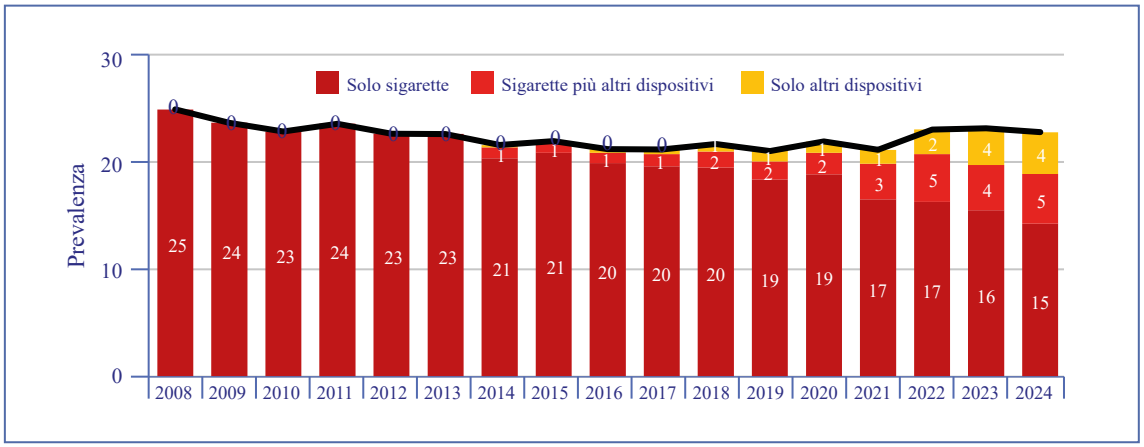


Figura 1B - Prevalenza di uso esclusivo o composito di sigarette tradizionali o dispositivi elettronici nelle donne per anno. PASSI 2008-2024

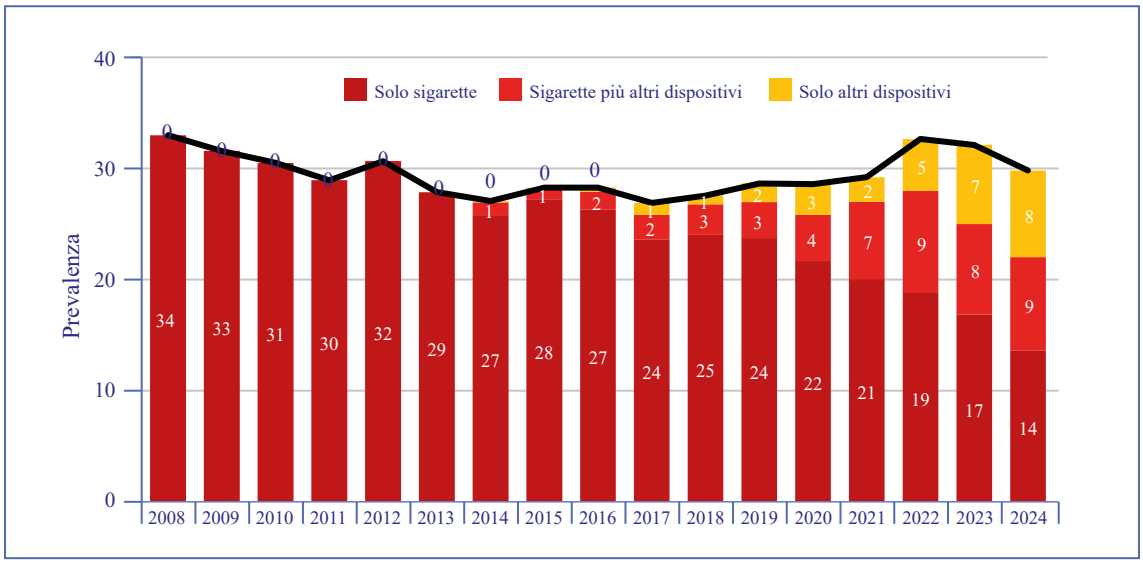


Figura 1C - Prevalenza di uso esclusivo o composito di sigarette tradizionali o dispositivi elettronici nei 18-24 anni per anno. PASSI 2008-2024

le donne. Parallelamente, tra i fumatori, tali dispositivi non sembrano essere utilizzati prevalentemente come strumenti per cessare il consumo di sigarette tradizionali, ma piuttosto nell'ambito di un uso combinato. Questo fenomeno porta a riconsiderare in modo meno favorevole il trend decennale di riduzione del fumo: se da un lato diminuisce la quota di fumatori di sigarette convenzionali, dall'altro non si riduce il numero complessivo di consumatori di prodotti contenenti nicotina. La presenza di forme di consumo combinato e la diffusione di nuovi prodotti evidenziano inoltre la necessità di monitorare nel tempo i diversi profili di consumo e la relativa esposizione a rischi "combinati" associati sia al tabacco combusto sia alle sostanze chimiche derivanti dalla vaporizzazione sia all'inalazione degli aromi molto spesso presenti in questi nuovi prodotti immessi sul mercato.

I cittadini stranieri mostrano una prevalenza grezza di consumo esclusivo di sigarette leggermente più elevata rispetto agli italiani; tuttavia, nel modello multivariato, tale differenza si inverte. Sebbene questa inversione possa apparire a prima vista come una discrepanza, essa è plausibilmente attribuibile al controllo dei potenziali fattori di confondimento: il modello aggiustato confronta infatti i due gruppi a parità delle altre caratteristiche considerate. La diversa direzione delle stime grezze e aggiustate riflette quindi la diversa composizione dei gruppi rispetto alle covariate. Le stesse considerazioni valgono per la macroarea di residenza per la quale il Nord non risulta più significativamente associato al consumo esclusivo di sigarette né al policonsumo a differenza del dato grezzo.

L'assenza di un gradiente socioeconomico osservata nel gruppo degli utilizzatori esclusivi di dispositivi elettronici appare coerente con studi recenti che non hanno rilevato un'associazione sistematica tra status socioeconomico e uso di e-cigarette. Al contempo, le evidenze internazionali suggeriscono che le disuguaglianze economiche nel consumo di prodotti contenenti nicotina non siano uniformi e possano variare significativamente in funzione del contesto sociale e geografico (21). Questo quadro rafforza l'ipotesi che, nel caso dei dispositivi elettronici, la prevenzione debba considerare non solo la vulnerabilità socioeconomica, ma anche fattori ambientali, sociali e di esposizione digitale, sempre più rilevanti nel comportamento dei giovani.

L'uso composito dei prodotti da fumo rappresenta una sfida complessa per la salute pubblica, perché non si può escludere che l'uso composito di sigarette tradizionali e dispositivi elettronici, con o senza nicotina, si traduca in aumento del rischio per la salute sia per la possibile esposizione a livelli più alti di nicotina sia per l'esposizione a una maggiore varietà di sostanze chimiche nocive contenute nei dispositivi elettronici (22, 23).

Anche nel contesto della letteratura scientifica, emerge come le sigarette elettroniche, fin dalla loro introduzione nel 2006, abbiano suscitato un crescente interesse come possibili alternative percepite come meno dannose o come strumenti per smettere di fumare. Tuttavia, a distanza di oltre un decennio, le evidenze sulla sicurezza a lungo termine restano limitate, soprattutto per quanto riguarda l'uso combinato con altri prodotti a base di nicotina. Studi recenti suggeriscono che il policonsumo possa essere associato a rischi per la salute pari o superiori rispetto al fumo tradizionale, a causa della possibile esposizione a livelli più elevati di nicotina e a una maggiore varietà di sostanze chimiche nocive (24-26).

Per quanto riguarda la cessazione, le evidenze indicano che le sigarette elettroniche con nicotina possono risultare efficaci principalmente se utilizzate in contesti clinici strutturati, come evidenziato dalla revisione Cochrane del 2022 (27). Al di fuori di tali contesti, l'uso delle e-cig è spesso caratterizzato da persistenza nel tempo: una quota rilevante di utenti continua a utilizzarle anche dopo aver smesso di fumare, mantenendo la dipendenza da nicotina e aumentando il rischio di ricaduta (28). Inoltre, i dati più recenti mostrano che la maggioranza dei fumatori in Italia rimane fedele alle sigarette tradizionali e che oltre la metà dei consumatori di prodotti innovativi continua a fumare anche sigarette convenzionali, suggerendo che l'adozione dei nuovi dispositivi non si traduce, nella maggior parte dei casi, in un percorso di cessazione, ma piuttosto in una diversificazione delle modalità di consumo (29). Tali dinamiche hanno importanti implicazioni per la salute pubblica e per il raggiungimento degli obiettivi dell'Unione Europea, che mirano a una prevalenza di consumo di tabacco inferiore al 5% entro il 2040. La riduzione del fumo tradizionale osservata negli ultimi anni appare infatti controbilanciata dalla crescente diffusione dei nuovi prodotti, con il rischio di una rinnovata normalizzazione dell'uso di nicotina, soprattutto tra le nuove generazioni, in assenza di politiche di controllo integrate.

Tra i limiti dello studio va considerata la natura auto riferita dei dati, raccolti tramite interviste telefoniche. I dati non possono essere validati mediante misure oggettive, ad eccezione del sesso e dell'età, e le informazioni raccolte potrebbero essere soggette a distorsioni, generando sottostime o sovrastime. Si deve anche fare presente un possibile rischio di bias di desiderabilità sociale, in particolare per il comportamento di fumo. Tuttavia, i dati auto-riferiti mostrano una robusta coerenza

e sensibilità e rappresentano informazioni valide e utili considerando che gli intervistatori PASSI sono operatori sanitari appositamente formati, appartenenti ai Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende Sanitarie Locali (ASL). Un ulteriore limite riguarda la mancata partecipazione alla sorveglianza da parte della Regione Lombardia nel periodo analizzato, che potrebbe ridurre la piena rappresentatività nazionale; tuttavia, dati provenienti da altre fonti indicano una prevalenza del fumo in Lombardia comparabile a quella delle altre regioni del Nord Italia. Nonostante il tasso di sostituzione nella sorveglianza PASSI sia inferiore al 20%, è importante far presente, tra i limiti dello studio, che le stime ottenute potrebbero risentire di un piccolo bias di selezione del campione dovuto alle sostituzioni.

Un elemento di forza dello studio è rappresentato dall'elevata qualità e solidità metodologica del sistema di sorveglianza PASSI, che garantisce campioni rappresentativi della popolazione adulta residente nelle regioni partecipanti. L'alto tasso di risposta, favorito da procedure standardizzate di contatto e richiamo, contribuisce a ridurre il rischio di bias di selezione, aumentando l'affidabilità delle stime prodotte. La raccolta continua dei dati che caratterizza PASSI lo rende uno strumento fondamentale per valutare i trend non solo nel breve periodo, ma anche nel medio e lungo periodo, relativamente ai comportamenti e ai loro fattori prognostici e rappresenta un ulteriore punto di forza di questo studio.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il gruppo della rete PASSI dei Dipartimenti di Prevenzione delle ASL, compresi gli intervistatori, i coordinatori e i referenti a livello locale e regionale.

Gli autori ringraziano Susanna Lana (ISS) per il supporto fornito in materia tecnica e amministrativa.

Citare come segue:
Minardi V, Asta F, Contoli B, Possenti V, Masocco M per il Gruppo Tecnico Nazionale di PASSI e PASSI d'Argento*. Evoluzione del consumo di tabacco e nicotina in Italia: uso esclusivo e combinato di sigarette e prodotti emergenti secondo PASSI. Boll Epidemiol Naz 2026;7(2):26-35.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

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

Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2025: Warning About the Dangers of Tobacco. 23/6/2025. www.who.int/publications/i/item/9789240112063; ultimo accesso 25/9/2026.
2. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Geneva: WHO; 2003. iris.who.int/server/api/core/bitstreams/264104b3-241a-4e48-88f9-aa7120779ffc/content; ultimo accesso 15/10/2026.
3. European Union. Directive 2014/40/EU of the European Parliament and of the Council of 3 April 2014 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products and repealing Directive 2001/37/EC. Official Journal of the European Union L127/1, 29/4/2014. eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32014L0040; ultimo accesso 15/10/2026.
4. European Commission. News Article. Commission proposes to extend the coverage of smoke-free environments. commission.europa.eu/news-and-media/news/commission-proposes-extend-coverage-smoke-free-environments-2024-09-17_en; ultimo accesso 15/10/2026.
5. Malvi A, Khatib MN, Ganesan S, Kaur M, Srivastava M, Barwal A, et al. Assessing the impact of electronic nicotine delivery systems on chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Respir Med 2025;241:108059. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108059
6. Sgai MG, Robleto E, Shafazand S, Jackson RM, Shehadeh LA. The Impact of e-cigarettes versus traditional cigarettes on long-term cardiopulmonary outcome. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2025; 329(2):H554-H571. doi: 10.1152/ajpheart.00272.2025
7. Allbright K, Villandre J, Crotty Alexander LE, Zhang M, Benam KH, Evankovich J, et al. The paradox of the safer cigarette: understanding the pulmonary effects of electronic cigarettes. Eur Respir J 2024;63(6):2301494. doi: 10.1183/13993003.01494-2023
8. Zong H, Hu Z, Li W, Wang M, Zhou Q, Li X, Liu H. Electronic cigarettes and cardiovascular disease: epidemiological and biological links. Pflugers Arch 2024;476(6):875-88. doi: 10.1007/s00424-024-02925-0
9. Andreozzi P, Gussoni G, Sesti G, Montano N, Pietrangelo A, Italian Society of Internal Medicine (SIMI) Council Member Group. Impact of electronic cigarettes (e-cigs) and heat-not-burn/heated tobacco products (HnB/HTP) on asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a viewpoint of the Italian Society of Internal Medicine. Intern Emerg Med 2024;19(7):1829-37. doi: 10.1007/s11739-024-03648-x
10. Chen DT, Girvalaki C, Mechili EA, Millett C, Filippidis FT. Global Patterns and Prevalence of Dual and Poly-Tobacco Use: A Systematic Review. Nicotine Tob Res 2021;23(11):1816-20. doi: 10.1093/ntr/ntab084

11. Meza R, Jimenez-Mendoza E, Levy DT. Trends in Tobacco Use Among Adolescents by Grade, Sex, and Race, 1991-2019. JAMA Netw Open 2020;3(12):e2027465. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27465
12. Mattingly DT, Hirschtick JL, Meza R, Fleischer NL. Trends in prevalence and sociodemographic and geographic patterns of current menthol cigarette use among U.S. adults, 2005-2015. Prev Med Rep 2020;20:101227. doi: 10.1016/j.pmedr.2020.101227
13. Istituto Nazionale di Statistica. Fattori di rischio per la salute: peso, sedentarietà, fumo e alcol – Anno 2025. Report_Fattori-di-rischio-per-la-salute-peso-sedentarieta-fumo-e-alcol_Anno-2025.pdf; ultimo accesso 15/10/2026.
14. Istituto Nazionale di Statistica. Sigaretta elettronica e prodotti a tabacco riscaldato, un consumo in lento aumento. - Anno 2021. TODAY-Sigaretta-elettronica-tabaccoriscaldato.pdf; ultimo accesso 15/10/2026.
15. Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Sorveglianza PASSI. www.epicentro.iss.it/passi; ultimo accesso 15/10/2026.
16. Baldissera S, Campostrini S, Binkin N, Minardi V, Minelli G, Ferrante G, et al. Features and initial assessment of the Italian Behavioral Risk Factor Surveillance System (PASSI), 2007-2008. Prev Chronic Dis 2011;8(1):A24. PMID 21159236
17. Baldissera S, Ferrante G, Quarchioni E, Minardi V, Possenti V, Carrozzi G, et al. Field substitution of nonresponders can maintain sample size and structure without altering survey estimates-the experience of the Italian behavioral risk factors surveillance system (PASSI). Ann Epidemiol 2014;24(4):241-5. doi: 10.1016/j.annepidem.2013.12.003
18. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 109, 12 maggio 2017.
19. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998. https://iris.who.int/handle/10665/42049; ultimo accesso 15 ottobre 2026.
20. The American Association for Public Opinion Research. *2023 Standard Definitions: Final Dispositions of Case Codes and Outcome Rates for Surveys*. 10th edition. AAPOR.
21. Glantz SA, Nguyen N, Oliveira da Silva AL. Population-Based Disease Odds for E-Cigarettes and Dual Use versus Cigarettes. NEJM Evid 2024;3(3):EVIDoa2300229. doi: 10.1056/EVIDoa2300229
22. Glantz SA, Oliveira da Silva AL. Comparison of e-Cigarette and Cigarette Use and Dual Use Associations With Disease: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Public Health Rep 2026;141(4):509-23. doi: 10.1177/00333549251403349
23. Herzog C, Jones A, Evans I, Raut JR, Zikan M, Cibula D, et al. Cigarette Smoking and E-cigarette Use Induce Shared DNA Methylation Changes Linked to Carcinogenesis. Cancer Res 2024;84(11):1898-914. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-2957
24. Mohapatra S, Tiwari A, Kandala A, Winayak R, Ghose A, Das R, et al. The risk of lung cancer from vaping or e-cigarette usage: a systematic review. ESMO Open 2025;10(12):105910. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105910
25. Stewart BW, Marshall H, Bonevski B, Griffin HJ, Hopkins AM, Itchins M, et al. The carcinogenicity of e-cigarettes: a qualitative risk assessment. Carcinogenesis 2026;47(1):bgag015. doi: 10.1093/carcin/bgag015
26. Lindson N, Butler AR, McRobbie H, Bullen C, Hajek P, Wu AD, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2025;1(1):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub9
27. Barufaldi LA, Guerra RL, de Albuquerque RCR, Nascimento A, Chança RD, de Souza MC, et al. Risk of smoking relapse with the use of electronic cigarettes: A systematic review with meta-analysis of longitudinal studies, Tob Prev Cessat 2021; 29:29. doi: 10.18332/tpc/132964
28. Carreras G, Minardi V, Lugo A, Gallus S, Masocco M, Spizzichino L, et al. Italians are still loyal to conventional cigarettes, despite novel tobacco products. Ann Ist Super Sanita 2022;58(4):264-8. doi: 10.4415/ANN_22_04_06

(*) Membri del Gruppo Tecnico Nazionale di PASSI e PASSI d'Argento

Maria Masocco, Benedetta Contoli, Valentina Minardi (*Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute, ISS, Roma*); Nicoletta Bertozzi (*Dipartimento di Sanità pubblica AUSL Romagna, Cesena*); Stefano Campostrini (*Dipartimento di economia, Università Ca' Foscari, Venezia*); Giuliano Carrozzi (*Dipartimento di sanità pubblica, Ausl Modena*); Marco Cristofori (*Unità Operativa Sorveglianza e Promozione della Salute, Ausl Umbria 2, Orvieto*); Angelo D'Argenzio (*UOC Epidemiologia e Prevenzione, ASL Caserta*); Amalia Maria Carmela De Luca (*UOSD Epidemiologia e Sorveglianza di Popolazione - ASP Cosenza*); Pirous Fateh-Moghadam (*Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento*); Mauro Ramigni (*Dipartimento di Prevenzione, Aulss 2 Marca Trevigiana, Treviso*); Massimo Oddone Trinito (*Dipartimento di Prevenzione, Asl Roma 2*); Stefania Vasselli (*Ministero della Salute, Roma*).

Materiale Aggiuntivo – Figura 1A

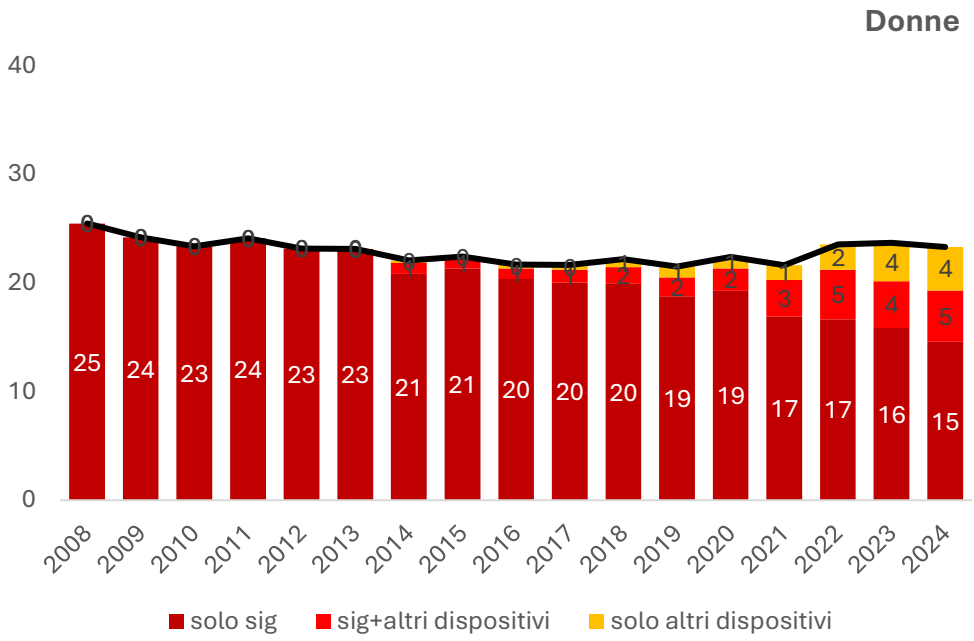


Figura 1A - Prevalenza di uso esclusivo o composito di sigarette tradizionali o dispositivi elettronici per anno nelle donne. PASSI 2008-2024

Materiale Aggiuntivo – Figura 1B

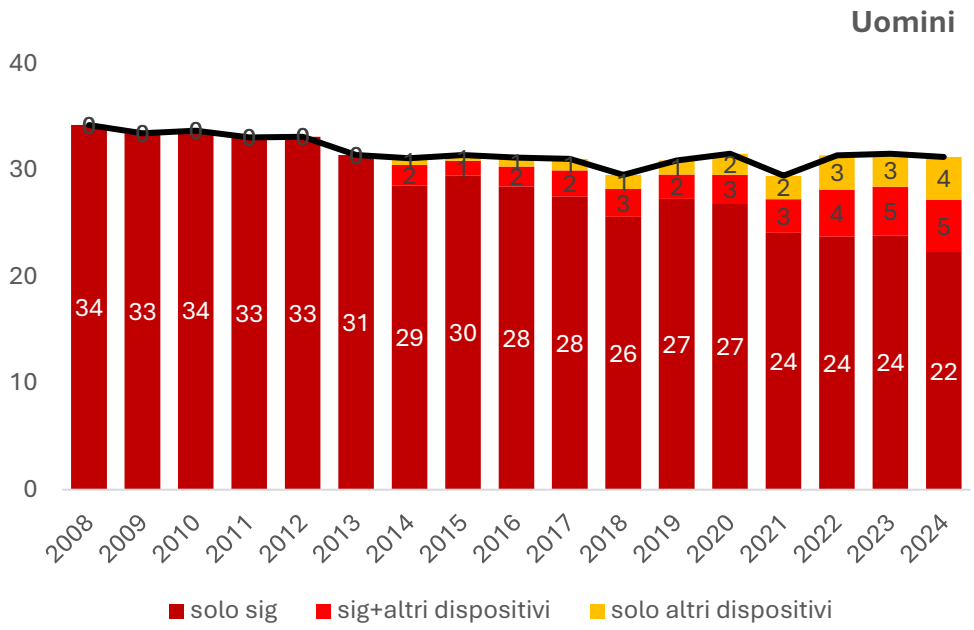


Figura 1B - Prevalenza di uso esclusivo o composito di sigarette tradizionali o dispositivi elettronici per anno negli uomini. PASSI 2008-2024

Materiale Aggiuntivo – Figura 2A

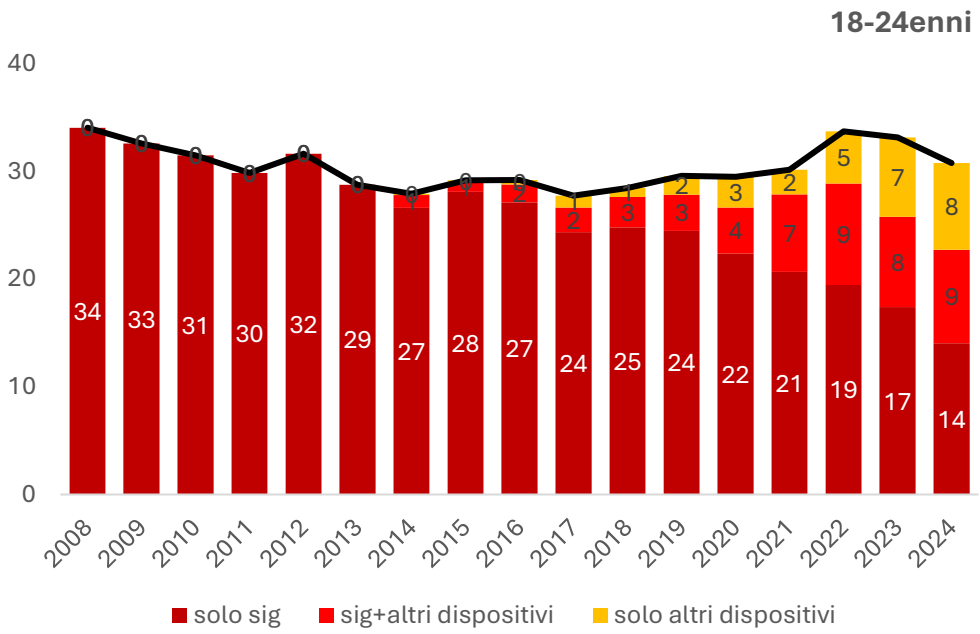


Figura 2A - Prevalenza di uso esclusivo o composito di sigarette tradizionali o dispositivi elettronici per anno nei 18-24enni. PASSI 2008-2024

Materiale Aggiuntivo – Figura 2B

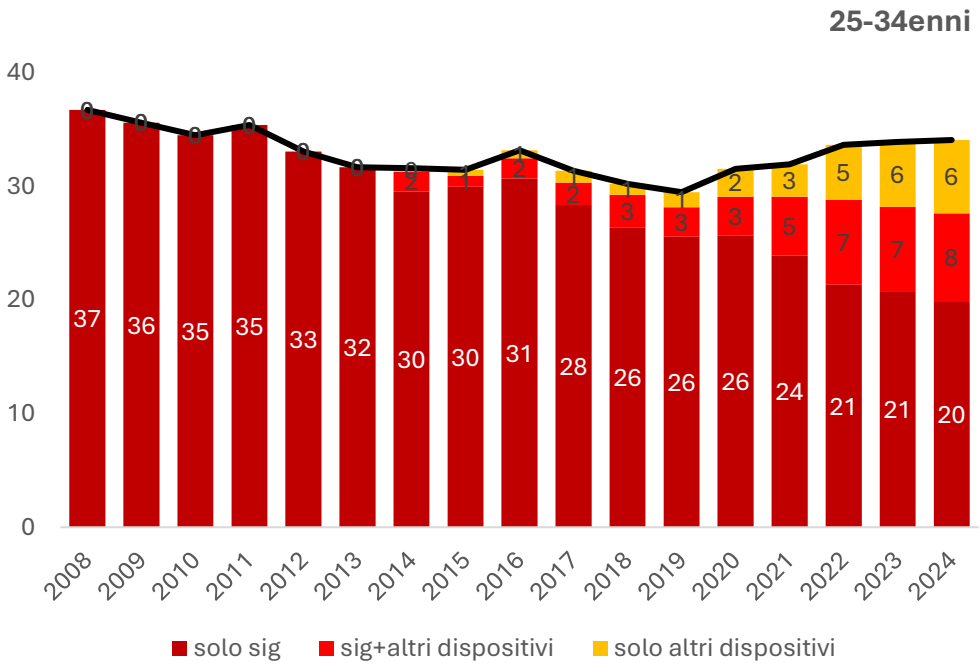


Figura 2B - Prevalenza di uso esclusivo o composito di sigarette tradizionali o dispositivi elettronici per anno nei 25-34enni. PASSI 2008-2024

Materiale Aggiuntivo – Figura 2C

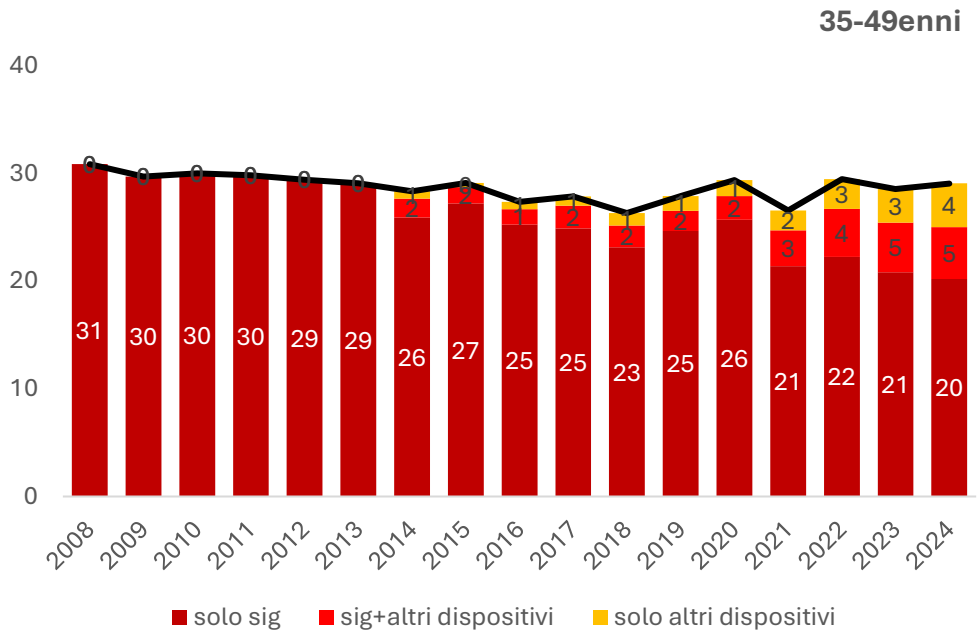


Figura 2C - Prevalenza di uso esclusivo o composito di sigarette tradizionali o dispositivi elettronici per anno nei 35-49enni. PASSI 2008-2024

Materiale Aggiuntivo – Figura 2D

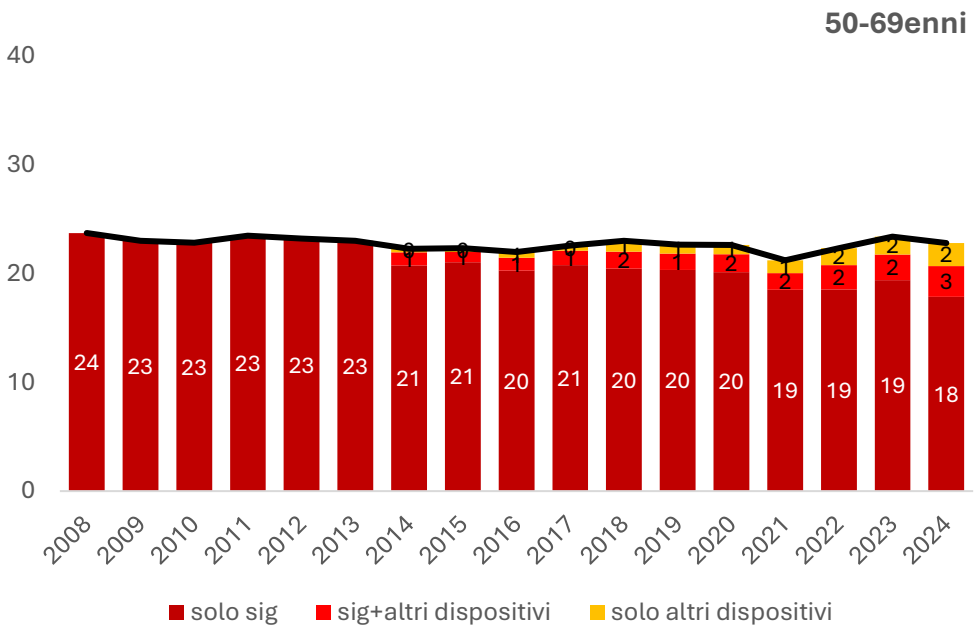


Figura 2D - Prevalenza di uso esclusivo o composito di sigarette tradizionali o dispositivi elettronici per anno nei 50-69enni. PASSI 2008-2024

L'INTERVENTO

Integrazione tra intervista telefonica e autocompilata via web: una possibile risposta alla sostenibilità della sorveglianza PASSI?

Giuliano Carrozzi[a], Letizia Sampaolo[a], Vincenza Perlangeli[b], Viviana Santoro[c]

[a] *Servizio di Epidemiologia e Comunicazione del Rischio, Dipartimento di Sanità Pubblica, AUSL di Modena*
[b] *Unità Operativa Epidemiologia, Promozione della Salute e Comunicazione del Rischio, Dipartimento di Sanità Pubblica, AUSL di Bologna*
[c] *Servizio Igiene Pubblica di Ravenna, Dipartimento di Sanità Pubblica AUSL Romagna, Ambito di Ravenna*

SUMMARY

Integration between telephone interview and computer assisted web interviewing: a possible answer to the sustainability of PASSI surveillance?

We report the preliminary data from the pilot study conducted in certain areas of the Emilia-Romagna region (Italy), which combines telephone interviews with computer-assisted web interviewing (CAWI) within the framework of the national population surveillance. The pilot study is based on a similar survey conducted in the province of Treviso (1). The experiment invites respondents to participate in CAWI and contacts by telephone those who do not respond after 35-45 days. CAWI achieved a 39% response rate; 61% of cases required a follow up call. This approach allows those who do not respond to CAWI to be retrieved, thereby reducing bias. Adapting the IT platform for the surveillance is essential.

Key words: population surveillance; sustainability; computer assisted web interviewing

g.carrozzi@ausl.mo.it

In un precedente fascicolo di questa rivista è stato pubblicato un articolo di Ramigni e colleghi (1) che riporta i risultati della sperimentazione dell'autocompilazione online delle interviste per la sorveglianza nazionale PASSI tramite piattaforma web (computer assisted web interviewing, CAWI) condotta dalla ULSS 2 Marca Trevigiana.

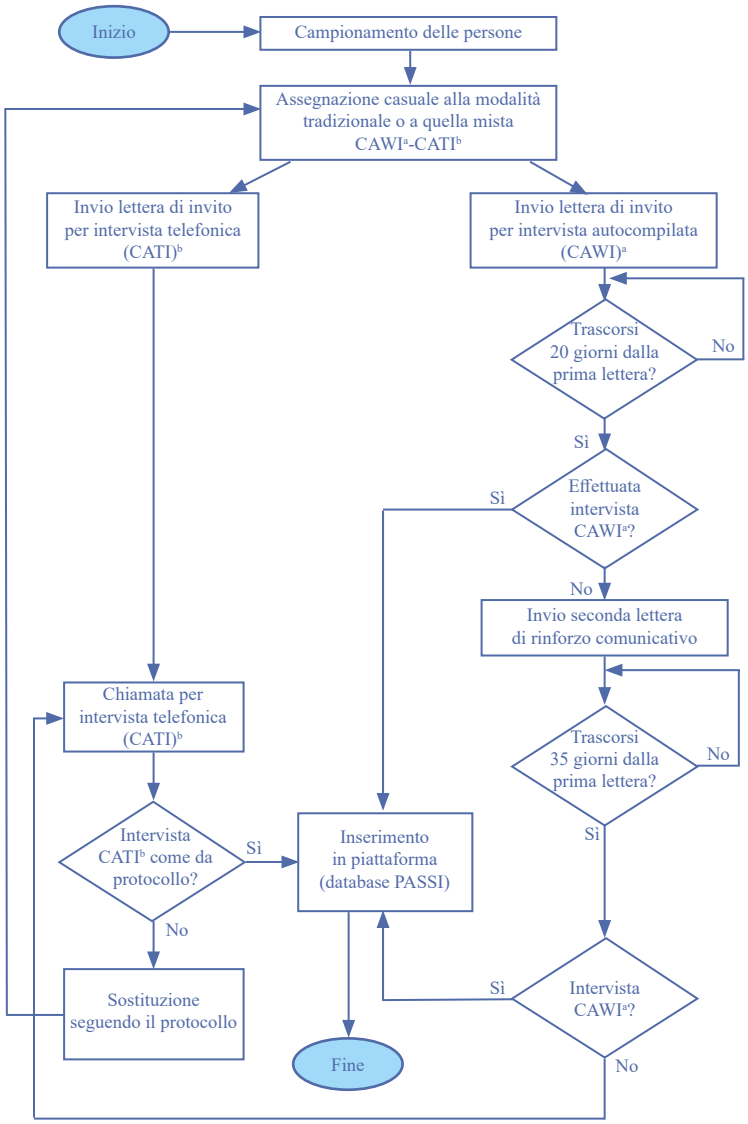
Proprio dall'esperienza trevigiana prende spunto l'avvio della stessa sperimentazione, ancora in corso, in Emilia-Romagna.

Consci dei limiti e dei vantaggi emersi dalla sperimentazione della ULSS 2 Marca Trevigiana, in alcuni territori dell'Emilia-Romagna ha preso l'avvio, a fine 2024, uno studio pilota su un piccolo campione per valutare la fattibilità di un sistema misto che unisca l'intervista PASSI tradizionale somministrata telefonicamente (CATI, computer-assisted telephone interviewing) da un operatore opportunamente formato con quella autocompilata via web direttamente dal cittadino estratto (CAWI). Questo campione rispetta la distribuzione per sesso e classe di età (18-34, 35-49, 50-69) della popolazione.

Questa sperimentazione prevede che, in prima battuta, le persone campionate vengano invitate tramite lettera, inviata per posta, a compilare in autonomia il questionario via web; dopo un periodo di 35-45 giorni dall'invito, chi non ha provveduto all'autocompilazione viene contattato telefonicamente per l'intervista tradizionale. Tale lettera contiene, analogamente a quanto fatto a Treviso, oltre l'informativa privacy, l'indirizzo web, lo username e la password per accedere alla piattaforma web. Viene specificato, inoltre, che nel caso in cui il questionario non venga compilato autonomamente, si verrà contattati per l'intervista telefonica da un operatore dell'azienda sanitaria. Dopo una ventina di giorni dalla lettera di invito, prima della chiamata telefonica, viene inviata una seconda lettera più breve, come rinforzo comunicativo, a chi non ha ancora compilato l'intervista per ricordare l'importanza dell'iniziativa e le modalità di compilazione.

In una prima fase dello studio, il range temporale tra l'invio della prima lettera e la chiamata telefonica era stato posto a 45 giorni; tale periodo è poi stato ridotto a 35 giorni, in quanto è risultato evidente dal monitoraggio che la gran parte delle persone compilava il questionario nei primi giorni dalla ricezione dell'invito. Questo ha permesso, quindi, di velocizzare la procedura, agevolando il rispetto dei tempi di chiusura dell'indagine (**Figura**).

Questa sperimentazione è iniziata nel settembre 2024 nell'AUSL di Modena ed è tuttora in corso, oltre che nel territorio modenese, nell'AUSL di Bologna e nell'ambito Ravenna dell'AUSL Romagna.



(a) CAWI: computer-assisted web interviewing; *(b)* CATI: computer-assisted telephone interviewing

Figura - Flow-chart delle procedure di contatto e raccolta dati dello studio pilota avviato in alcune aree dell'Emilia-Romagna nell'ambito della sorveglianza PASSI (2024-2025)

Da settembre 2024 a dicembre 2025 sono state invitate nei tre territori aderenti allo studio 272 persone, di cui 95 hanno compilato l'intervista via web, 131 hanno fatto l'intervista telefonica classica, 46 sono state sostituite (17 perché non eleggibili per protocollo nazionale e 29 perché hanno rifiutato entrambe le interviste o non hanno risposto alla chiamata telefonica). Il tasso di risposta per la rilevazione in CAWI risulta del 38,9% dopo l'invio della seconda lettera di "rinforzo"; di conseguenza nel 61,1% dei casi si è dovuti ricorrere alla chiamata telefonica.

Il tasso di risposta è dato dal numero di interviste rapportato al numero di persone estratte che risultano eleggibili per protocollo (intervistati, rifiuti e non reperibili); sono esclusi, dunque, i non eleggibili: coloro che non appartengono alla fascia d'età adulta (18-69 anni), non sono residenti e domiciliati nel territorio di competenza della ASL, non riescono a sostenere un'intervista telefonica (non parlano la lingua italiana, hanno disabilità psico-fisiche gravi) o sono istituzionalizzati (ad esempio, in ospedale, casa di cura, caserma, convento, carcere).

Va sottolineato che in questo studio preliminare il tasso di risposta complessivo derivante dal sistema misto CAWI-CATI (92,6%) appare più alto della media regionale (83,7%) e nazionale (77,8%) registrata nel biennio 2024-2025; il motivo va probabilmente individuato nel fatto che gli intervistatori coinvolti in questa sperimentazione

sono stati selezionati su base volontaria e, di conseguenza, risultano particolarmente motivati ed esperti, fattori che si associano a un più alto tasso di risposta alla chiamata telefonica.

Questo studio di integrazione tra intervista telefonica e intervista CAWI non permette ancora di fare analisi di confronto sugli indicatori PASSI a causa della bassa numerosità, ma ha potuto testare questa modalità ibrida che sembra ridurre, da un lato, il carico di lavoro degli intervistatori, e, dall'altro, contenere il bias di selezione e il tasso di sostituzione che si avrebbe se venisse utilizzata la sola modalità CAWI. Si stima, infatti, che si siano risparmiate circa il 39% di chiamate, mantenendo alto il tasso di risposta grazie al recupero dei non rispondenti con l'intervista telefonica.

La sperimentazione ha permesso, inoltre, di acquisire esperienza tecnica sul campo utile a predisporre una procedura strutturata per questa modalità di intervista ibrida e di capire come dovrà essere adattata la piattaforma informatica delle sorveglianze se questo sistema misto che verrà inserito nel protocollo PASSI.

La piattaforma della sorveglianza PASSI non è stata, infatti, progettata per utilizzare l'autocompilazione online, quindi inizialmente le operazioni di back-office per predisporre la compilazione online si sono dimostrate molto onerose per i coordinatori aziendali e i loro collaboratori. Negli ultimi mesi sono state apportate modifiche che hanno velocizzato i tempi amministrativi di gestione dell'intervista CAWI, ma al momento non è ancora possibile l'integrazione automatica delle due modalità.

In conclusione, i risultati preliminari di questa sperimentazione, ancora in corso in Emilia-Romagna, indicano che un sistema misto tra intervista CAWI e CATI nella sorveglianza PASSI è operativamente fattibile e che riduce il lavoro degli intervistatori; è apparso, inoltre, evidente che l'implementazione di tale sistema misto comporti modifiche tecniche alla piattaforma informatica.

Prima di essere introdotta nel protocollo nazionale, questa modalità ibrida necessita di essere testata in altri territori, che magari abbiano modalità organizzative e operative di implementazione del protocollo leggermente differenti.

Sarà, inoltre, necessario elaborare e studiare attentamente le analisi di confronto tra il campione tradizionale e il campione misto CATI-CAWI sugli indicatori PASSI.

Ringraziamenti

Si ringraziano per la collaborazione nel coordinamento ed effettuazione delle interviste: Roberta Lusuardi, Giulia Tempesta (AUSL di Modena); Muriel Assunta Musti, Sara De Lisio, Giovanni Blundo (AUSL di Bologna), Sonia Coveri, Vera Pedone, Nadia Amici (AUSL Romagna, Ambito di Ravenna).

Citare come segue:
Carrozzi G, Sampaolo L, Perlangeli V, Santoro V. Integrazione tra intervista telefonica e autocompilata via web: una possibile risposta alla sostenibilità della sorveglianza PASSI? Boll Epidemiol Naz 2026;7(2):36-38.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

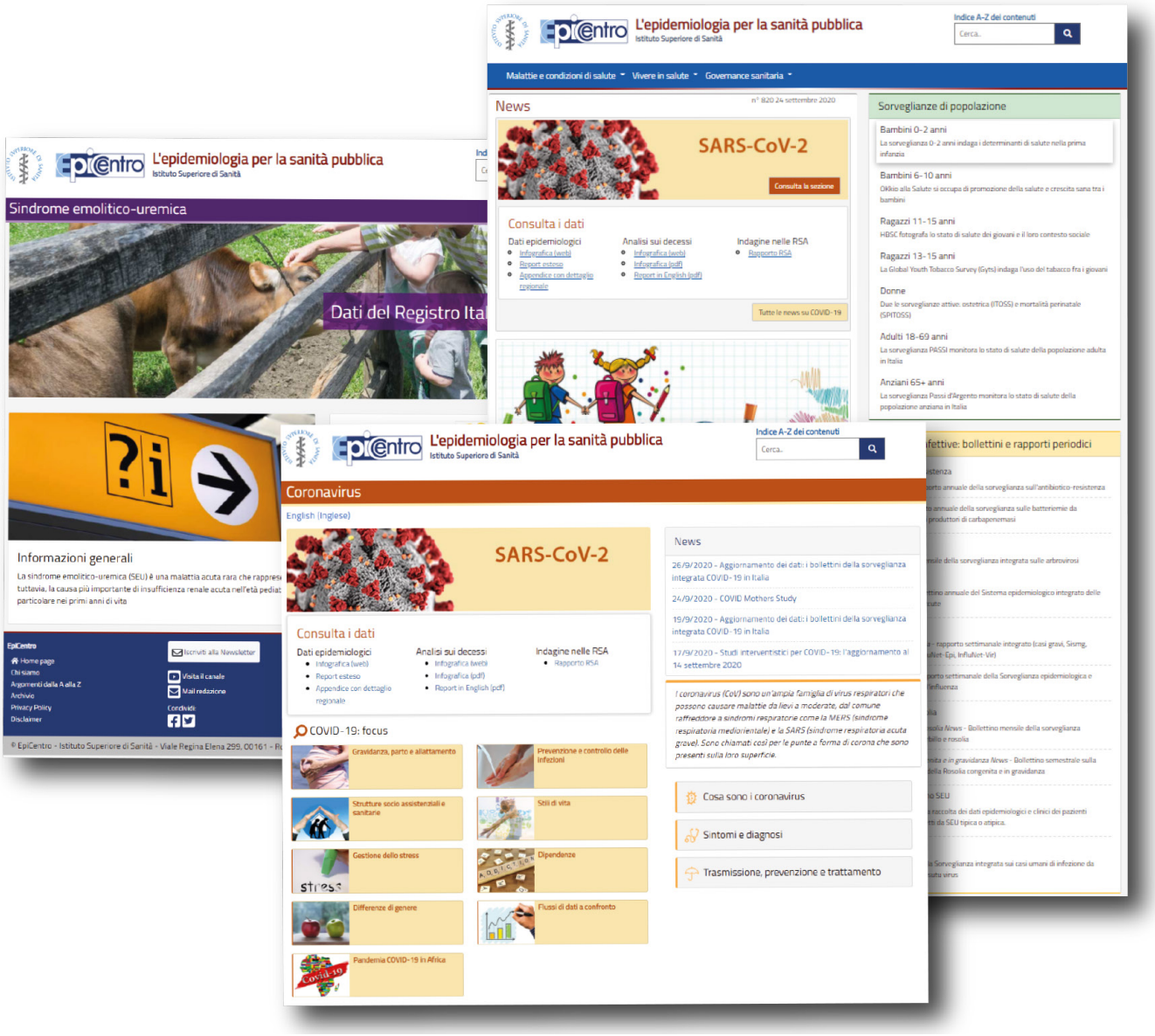
Riferimenti bibliografici

1. Ramigni M, Gobbetto V, Piovesan C. Dal telefono al web? Un confronto tra due modalità di intervista nell'ambito del sistema di sorveglianza italiano PASSI. Provincia di Treviso, 2024-2025. Boll Epidemiol Naz 2025;6(3):1-7. doi: 10.53225/BEN_112

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

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

https://www.epicentro.iss.it



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

ben
bollettino epidemiologico nazionale