

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Indagine Multicentrica
sul Profilo d'uso della Ribavirina:
un Osservatorio per la Valutazione degli Esiti
(IMPROVE)**

Unità operativa IMPROVE-ISS

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

01/28

Istituto Superiore di Sanità

Indagine Multicentrica sul Profilo d'uso della Ribavirina: un Osservatorio per la Valutazione degli Esiti (IMPROVE).

Unità operativa IMPROVE-ISS

2001, iii, 40 p. Rapporti ISTISAN 01/28

A seguito di una procedura centralizzata europea, nel dicembre 1999, è stata autorizzata la commercializzazione di un farmaco a base di Ribavirina per il trattamento, in associazione con Interferone, dell'epatite cronica C. Per valutare l'uso nella pratica clinica di questo farmaco, è stato avviato (DM del 19/11/99 - GU n. 283 del 2/12/99) uno studio osservazionale multicentrico, coordinato a livello nazionale. Gli obiettivi specifici dello studio sono: migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata; valutare l'appropriatezza del trattamento; migliorare la definizione dei profili di tollerabilità; riprodurre/valutare i risultati ottenuti nei Randomized Clinical Trial (RCT) relativamente ai gruppi di trattati. In tutte le Regioni italiane, 482 centri partecipano allo studio IMPROVE. Complessivamente risultano in trattamento 4829 pazienti; questo numero è, tuttavia, una sottostima del reale numero di pazienti trattati dato il ritardo con cui alcune Regioni inviano i dati. Il 50% dei pazienti è costituito da *naïve* e il 39% da *relapser*. Per quanto riguarda gli eventi avversi, al momento non sembrano emergere eventi diversi dall'atteso per tipologia e frequenza.

Parole chiave: Epatite C, Ribavirina, Studio di coorte

Istituto Superiore di Sanità

Multicenter study on Ribavirin use: a monitoring unit for outcome evaluation (IMPROVE).

Working group IMPROVE-ISS

2001, iii, 40 p. Rapporti ISTISAN 01/28 (in Italian)

In December 1999, Ribavirin was marketed in Italy for the treatment, in combination with Interferon, of hepatitis C. A multicenter observational study was promoted by Health Authorities with the aim of: improving the knowledge on the patients treated in clinical practice; evaluating appropriateness of the treatment; defining the risk profile; comparing efficacy results with those obtained in clinical trials. 482 hospitals from all over Italy participated in the study. In July 2001, 4829 patients were enrolled in the study; this is probably an underestimation of the population treated because of the delay in data delivering. 50% of patients were not previously treated with interferon (*naïve*) and 39% relapsed after a response to Interferon therapy (*relapser*). Adverse event profile does not seem different from what expected.

Key words: Hepatitis C, Ribavirin, Cohort study

Il progetto è finanziato attraverso la Convenzione ISS-Ministero della Sanità "Programma speciale di ricerche in farmacoepidemiologia".

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni.

COMITATO SCIENTIFICO DELLO STUDIO IMPROVE

Luigi Pagliaro (coordinatore)

Divisione di Medicina, Ospedale Cervello, Palermo

Alfredo Alberti

Cattedra di Gastroenterologia, Università di Padova, Padova

Massimo Levrero

Cattedra di Medicina Interna, Università di Cagliari, Cagliari

Marina Maggini

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nello Martini

Dipartimento Valutazione dei Medicinali e Farmacovigilanza, Ministero della Salute, Roma

Alfonso Mele

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Roberto Raschetti

Dipartimento Valutazione dei Medicinali e Farmacovigilanza, Ministero della Salute, Roma

Mario Rizzetto

Cattedra di Gastroenterologia, Università di Torino, Torino

Tommaso Stroffolini

Divisione di Gastroenterologia, Ospedale San Giacomo, Roma

Pierluigi Viale

Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia, Brescia

UNITÀ OPERATIVA IMPROVE-ISS

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Roberto Raschetti

(coordinatore, *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma* fino al luglio 2001 poi *Dipartimento Valutazione dei Medicinali e Farmacovigilanza, Ministero della Salute, Roma*)

Clara Bianchi

Monica Bolli

Bruno Caffari

Marina Maggini

Paola Ruggeri

Maria Teresa Tebano

INDICE

Introduzione	1
Popolazione e metodi	2
Risultati e considerazioni finali	3
Appendice 1	
Protocollo dello studio.....	7
Appendice 2	
Procedure operative per la compilazione delle schede per la rivelazione dei dati	17
Appendice 3	
Procedure operative standard per l’installazione e l’utilizzo del software di data entry.....	27
Elenco dei referenti regionali e centri partecipanti allo studio IMPROVE	35

Introduzione

Si sta ponendo, con sempre maggiore evidenza, la necessità di attivare iniziative mirate a una più attenta valutazione della effettiva trasferibilità nella pratica clinica delle conoscenze originate attraverso i clinical trial condotti nelle fasi pre-registrative dei farmaci. Necessità determinata da una forte accelerazione dei tempi per l'approvazione e la commercializzazione dei farmaci, legata anche alla centralizzazione delle procedure a livello europeo, ma anche da una fiducia, talvolta acritica, nei risultati derivati dai trial.

Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto a un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi. Diventa pertanto imperativo continuare, soprattutto per molecole di elevato interesse clinico, lo studio del loro profilo in una situazione epidemiologica dove i casi sono rappresentati dalla popolazione naturalmente esposta alla terapia e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva (studi di post-marketing o di outcome research). Tale impostazione, sempre più evidenziata anche nel dibattito scientifico internazionale, non ha come finalità la ridiscussione dei risultati eventualmente ottenuti nell'ambito degli RCT (Randomized Clinical Trial) ma quella di completare il quadro conoscitivo complessivamente disponibile per un farmaco.

In Italia si è seguita questa strada avviando, in accordo con i diversi attori coinvolti (industrie, associazioni di pazienti, società scientifiche, autorità regolatorie), degli studi di respiro nazionale su condizioni di particolare interesse sanitario: epatite C (studio IMPROVE), Alzheimer (progetto CRONOS), artrite reumatoide (studio ANTARES).

Questi studi, che coinvolgono allo stato attuale decine di migliaia di pazienti e diverse centinaia di centri clinici, rappresentano una novità per il nostro Paese che ha pochi riscontri anche a livello internazionale.

Gli obiettivi generali di queste iniziative sono quelli di: migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata; valutare la appropriatezza del trattamento; migliorare la definizione dei profili di tollerabilità; riprodurre/valutare i risultati ottenuti negli RCT relativamente ai gruppi di trattati.

Per valutare l'uso nella pratica clinica di farmaci a base di Ribavirina nel trattamento dell'epatite cronica C, è stato avviato (DM del 19/11/99 - GU n. 283 del 2/12/99) uno studio osservazionale multicentrico, coordinato a livello nazionale, che ha coinvolto tutti i centri ospedalieri che prescrivono la terapia (Appendice 1).

Lo studio è stato promosso dal Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con l'obiettivo di acquisire informazioni sull'uso routinario del farmaco.

La procedura di registrazione della Ribavirina, atto di per sé puramente regolatorio, ha consentito di creare una occasione che, grazie al coinvolgimento dei diversi livelli istituzionali (Ministero della Salute, CUF, Istituto Superiore di Sanità, Regioni) e delle diverse componenti della ricerca clinica, ha portato alla predisposizione di un "modello" di intervento utilizzato anche in altre successive occasioni (CRONOS, ANTARES).

In questo rapporto vengono descritte le caratteristiche della popolazione in studio e alcuni dati sugli eventi avversi rilevati. Viene, inoltre, riportato il protocollo dello studio, le procedure operative per la compilazione delle schede e per l'installazione e l'utilizzo del software per la registrazione dei dati.

L'analisi degli effetti terapeutici costituirà argomento di un prossimo rapporto.

Popolazione e metodi

I metodi sono descritti in dettaglio nel protocollo dello studio, riportato nell'Appendice 1, e nelle procedure operative (Appendice 2, 3).

In sintesi, la popolazione in studio è costituita da tutti i pazienti con epatite cronica C, mai trattati (*naïve*) o con recidiva dopo un primo trattamento con Interferone (IFN) (*relapser*), che ricevono una terapia con Ribavirina e IFN. L'indagine è condotta in collaborazione con tutti i centri ospedalieri che prescrivono la terapia in studio. Al momento dell'avvio dello studio, il trattamento con Ribavirina era indicato esclusivamente in associazione all'IFN alfa-2b. Successivamente sono state estese le indicazioni all'uso in associazione con Ribavirina anche per l'IFN alfa-2a, alfa naturale-leucocitario e peg-interferone alfa-2b.

I centri partecipanti sono coordinati, all'interno di ogni Regione, da un referente che ha l'incarico di coordinare tutti i flussi informativi necessari al corretto andamento dell'indagine.

Per tutti i pazienti inclusi nello studio viene compilata, con le modalità riportate nell'Appendice 3, una scheda di inizio trattamento (al momento della prima prescrizione di Ribavirina), una serie di schede di monitoraggio (compilate ad ogni visita mensile) e una scheda di valutazione finale (compilata 6 mesi dopo la fine della terapia) necessaria per la valutazione degli effetti terapeutici del trattamento con Ribavirina più IFN.

Il referente regionale riceve, con cadenza periodica, copia delle schede di raccolta dei dati compilate dai centri, verifica la completezza delle informazioni e, ove possibile, registra le informazioni utilizzando l'apposito software sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità - ISS (Appendice 3). Con cadenza mensile, il referente regionale invia copia di tutte le schede ricevute e, eventualmente, i dati già registrati, all'Unità operativa presso l'ISS.

Gli effetti terapeutici vengono valutati in base ai due *end point* surrogati generalmente accettati, ALT e viremia, misurati alla fine del trattamento e, in caso di risposta, dopo 6 mesi dal completamento del trattamento.

Per quanto riguarda la tossicità, un'apposita sezione della scheda di monitoraggio permette la segnalazione di tutti gli eventi avversi rilevati nel corso del trattamento. Al medico curante viene richiesto di descrivere l'evento e di indicarne la gravità e il grado di correlazione con la terapia secondo le scale riportate nelle procedure operative per la compilazione delle schede (Appendice 3).

Tutti gli eventi segnalati sono stati codificati utilizzando la "WHO – Adverse Reaction Terminology". Gli eventi analizzati sono stati quelli che, indipendentemente dalla gravità, sono stati considerati potenzialmente correlabili alla terapia (grado di correlazione: possibile, probabile, certo). Lo stesso evento avverso che si è verificato più volte nello stesso paziente, è stato conteggiato una sola volta in base al grado maggiore di gravità osservato.

Risultati e considerazioni finali

Dal dicembre 1999 al luglio 2001, 482 centri, in tutte le Regioni italiane, hanno fatto richiesta all'ISS di schede per il monitoraggio dei pazienti in trattamento con Ribavirina e IFN. Complessivamente sono state distribuite 17.859 schede, tuttavia, ad oggi, sono disponibili le informazioni relative a 4829 pazienti (Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione dei centri partecipanti allo studio IMPROVE e dei pazienti in trattamento

Regione	Centri	Cartelle	Pazienti in trattamento	
	n.	n.	n.	%
Piemonte	26	1248	370	29,6
Valle d'Aosta	1	10	24	
Lombardia	88	4093	1172	28,6
Provincia autonoma Bolzano	5	50	7	14,0
Provincia autonoma Trento	2	220		
Veneto	55	1198	575	48,0
Friuli-Venezia Giulia	13	371	67	18,1
Liguria	16	610	17	2,8
Emilia Romagna	32	1635	678	41,5
Toscana	28	783	265	33,8
Umbria	11	388	96	24,7
Marche	20	462	186	40,3
Lazio	38	1618	784	48,5
Abruzzo	20	825	247	29,9
Molise	3	55		
Campania	15	790		
Puglia	27	1040	7	0,7
Basilicata	9	280	79	28,2
Calabria	23	706	89	12,6
Sicilia	31	1005	104	10,3
Sardegna	19	472	62	13,1
Totale	482	17.859	4.829	27,0

* Pazienti per i quali è stata inviata all'ISS almeno la scheda di inizio trattamento

** Le cartelle richieste dovrebbero corrispondere al numero di pazienti che i centri prevedono di trattare

Dieci Regioni (Lombardia, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Toscana, Umbria, Marche, Lazio, Abruzzo, Basilicata, Calabria) e la Provincia autonoma di Bolzano hanno fornito i dati registrati su supporto informatico relativi (fino al mese di luglio 2001) a 3009 pazienti.

In tutti gli altri casi sono state inviate all'ISS le schede cartacee e la registrazione è stata effettuata dall'unità operativa dell'Istituto.

Lo studio è stato attivato in tempi diversi nelle varie Regioni e, di conseguenza, le informazioni oggi disponibili derivano quasi totalmente dalla metà delle Regioni italiane.

Un problema comune a tutte le Regioni, tuttavia, è l'aggiornamento dei dati. Ad esempio, per i pazienti (2486) che hanno iniziato la terapia nel periodo dicembre 1999-giugno 2000 dovrebbe, a luglio 2001, essere disponibile tutta la documentazione sull'intero ciclo di trattamento; informazioni complete sono, invece, disponibili soltanto per 857 pazienti.

La distribuzione per sesso ed età dei pazienti in trattamento è riportata nella Tabella 2. La popolazione in studio è costituita in maggioranza (74%) da pazienti con un'età compresa tra 35 e 64 anni con un rapporto maschi/femmine (M/F) pari a 2,2.

Tabella 2. Distribuzione percentuale per classi d'età dei pazienti in trattamento

Regioni	Pazienti n.	M/F	Classe d'età (%)					
			18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	>64
Piemonte	370	2,0	3,0	20,8	23,2	20,3	28,4	4,3
Valle d'Aosta	24	2,4	-	20,8	45,8	16,7	12,5	4,2
Lombardia	1172	2,1	1,7	16,5	27,6	21,1	28,2	5,0
Prov. aut. Bolzano	7	-	14,3	14,3	42,9	14,3	14,3	-
Veneto	575	2,3	2,1	21,2	35,3	15,7	21,4	4,3
Friuli-Venezia Giulia	67	2,9	3,0	14,9	35,8	20,9	22,4	3,0
Liguria	17	3,3	-	35,3	41,2	17,6	5,9	-
Emilia Romagna	678	2,5	2,1	19,5	28,8	20,5	24,3	4,9
Toscana	265	2,2	0,4	19,2	28,3	19,2	24,5	8,3
Umbria	96	2,6	8,3	16,7	25,0	16,7	27,1	6,3
Marche	185	2,5	8,6	18,9	33,5	15,7	18,9	4,3
Lazio	783	1,9	0,9	9,7	27,7	18,4	31,5	11,7
Abruzzo	247	2,1	4,5	17,0	23,5	14,6	29,1	11,3
Puglia	7	1,3	28,6	14,3	-	14,3	42,9	-
Basilicata	79	2,3	5,1	7,6	13,9	43,0	25,3	5,1
Calabria	89	1,3	6,7	14,6	21,3	20,2	30,3	6,7
Sicilia	104	2,7	2,9	15,4	24,0	18,3	33,7	5,8
Sardegna	62	2,6	1,6	21,0	29,0	14,5	25,8	8,1
Totale	4827	2,2	2,5	16,9	28,2	19,3	26,7	6,5

Il 50% dei pazienti viene trattato con IFN per la prima volta (*naïve*) e il 39% è costituito da *relapser* cioè pazienti che, dopo una prima risposta positiva al trattamento, hanno avuto una recidiva (Tabella 3).

Negli altri casi le informazioni fornite non erano sufficienti per classificare i pazienti come *naïve* o *relapser*. È elevata, in entrambe le popolazioni, la percentuale di pazienti con malattie concomitanti e con altre infezioni virali (HBV, HIV). Questo costituisce un'importante differenza rispetto alle popolazioni usualmente studiate nei trial clinici. In questi studi, infatti, rigidi criteri di inclusione determinano una forte selezione con l'esclusione dei pazienti portatori di altre infezioni o affetti da malattie importanti diverse da quella in studio.

Non per tutti i pazienti è stata effettuata una biopsia epatica e i dati istologici sono disponibili per l'83% dei pazienti. Per l'8% dei *relapser* e il 9% dei *naïve* è stata indicata la presenza di cirrosi. In base ai punteggi di attività necroinfiammatoria e di fibrosi si può stimare che circa il 65% dei pazienti con età inferiore a 40 anni e il 49% dei pazienti più anziani hanno un'epatite lieve.

Circa 140 pazienti hanno un'infezione da virus con genotipo 4 o 5 (Tabella 3); nonostante l'esiguo numero, questa popolazione è particolarmente interessante dal momento che raramente è stata studiata nei trial pre-registrazione.

Tabella 3. Caratteristiche della popolazione in studio

Caratteristica	Naïve	Relapser
Popolazione	2420	1897
Sesso M/F	2,1	2,2
Età media (±DS)	45(±13)	47(±12)
Peso medio (kg)	72(±17)	72(±11)
Durata infezione (anni)	3	5
Malattie concomitanti*	21	17
Coinfezioni*	29	24
Hb g/dL		
<i>femmina</i>	15	14
<i>maschio</i>	14	15
Cirrosi *	9	8
Attività necroinfiammatoria		
<i>Knodell***</i>	6,6	6,4
<i>Ishak***</i>	6,2	6,4
Genotipo *		
1	47,3	54,6
2-3	36,4	26,8
4-5	3,1	2,8
ALT **	3,4	3,2
Viremia* (>2 milioni di copie/ml)	26	26
Dosi IFN * (milioni di unità per settimana)		
<9	14,4	13,1
9	72,3	66,8
>9	13,3	20,1

* È riportata la percentuale di pazienti con la caratteristica indicata

** Rapporto medio ALT/limite superiore del range di normalità

***Range 0-18

Ai medici curanti veniva richiesto di riportare, nella scheda di inizio trattamento, la dose prescritta di IFN e la durata prevista della terapia (Tabella 4). Sebbene la dose consigliata fosse di 9 milioni di unità tre volte la settimana, nella pratica questa indicazione è stata seguita nel 72% dei pazienti *naïve* e nel 67% dei *relapser* (Tabella 3). Inoltre, la durata prevista della terapia non sembra rispecchiare l'indicazione di un trattamento superiore a 24 settimane soltanto per i pazienti *naïve* con genotipo 1. Una migliore valutazione della terapia effettivamente somministrata sarà possibile, tuttavia, soltanto quando sarà disponibile l'intera storia di trattamento per tutti i pazienti in studio.

Tabella 4. Durata prevista della terapia per genotipo

Genotipo	Durata terapia			
	Naïve		Relapser	
	6 mesi	12 mesi	6 mesi	12 mesi
1	31,4	65,3	39,5	55,3
2-3	64,3	33,2	58,0	39,3
4-5	42,7	52,0	44,4	50,0

Sono stati segnalati 5490 eventi avversi relativamente a 2047 pazienti. Per 1072 eventi (20%) non è stato indicato il grado di correlazione con la terapia, 197 sono stati giudicati non correlati mentre nel 77% dei casi l'evento è stato giudicato correlato con la terapia con un grado possibile, probabile o certo. Fra questi ultimi, il 9% era costituito da eventi severi o molto gravi. La comparsa di eventi avversi ha portato all'interruzione della terapia per 336 pazienti.

Dati i problemi di aggiornamento dei dati di cui si è già parlato, è difficile fare stime di incidenza di eventi avversi. Al momento, si può dire che gli eventi più frequenti sono stati disturbi della crasi ematica, *flu-like syndrome*, ansia e disturbi dell'umore. Non sembrano emergere segnali di eventi diversi dall'atteso in base a quanto riportato nelle schede tecniche dei principi attivi in studio.

Il confronto tra le caratteristiche dei pazienti teoricamente eleggibili per il trattamento e i pazienti effettivamente trattati evidenzia la rilevanza che questo tipo di studi può avere nel fornire elementi conoscitivi che possono contribuire ad ispirare strategie di intervento tese al miglioramento delle pratiche mediche.

APPENDICE 1
Studio IMPROVE
Protocollo

Premessa

A seguito di una procedura centralizzata europea, è stata recentemente autorizzata la commercializzazione di un farmaco contenente Ribavirina. Tale farmaco è stato ammesso alla rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale nella fascia H del Prontuario Terapeutico Nazionale.

Le autorità sanitarie italiane hanno recepito, in accordo alle normative internazionali vigenti, le decisioni della Commissione Europea riguardante le caratteristiche del prodotto riportate nell'Allegato 1. Le indicazioni terapeutiche, approvate dalla Commissione Europea, prevedono l'uso di Ribavirina in associazione con l'IFN alfa-2b per il trattamento dell'epatite cronica C in pazienti adulti che abbiano risposto in precedenza alla terapia con IFN ma che abbiano recidivato e in pazienti non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, con ALT elevate, con presenza di HCV-RNA sierico e con fibrosi portale o elevata attività infiammatoria.

L'immissione in commercio di Ribavirina ha indotto il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità a verificare le possibilità applicative e le ricadute operative di un programma multicentrico di farmacoepidemiologia. In altri termini, nel momento in cui si è deciso che il Sistema Sanitario Nazionale si facesse totalmente carico dell'onere correlato all'uso di questo farmaco, si è contestualmente ritenuto necessario legare la prescrizione alla conduzione di una indagine in grado di fornire informazioni sull'uso routinario del farmaco.

Razionale e obiettivi

Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto ad un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi; diventa pertanto imperativo, per molecole di alto costo o gravate da potenziali effetti secondari, continuare lo studio del loro profilo in una situazione epidemiologica dove i casi sono rappresentati dalla popolazione naturalmente esposta alla terapia e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva. Nel caso della Ribavirina deve essere sottolineato che gli studi multicentrici di riferimento, pubblicati su riviste di indubbio prestigio, mostrano una notevole eterogeneità di situazioni cliniche, virologiche ed istologiche, che hanno un'incidenza variabile nella normale pratica clinica. Un'analisi critica degli studi in oggetto evidenzia un'elevata quota di pazienti con una bassa probabilità di evoluzione sfavorevole e una percentuale assai più contenuta di pazienti con reali fattori di rischio sia per un fallimento terapeutico sia per una evoluzione cirrogica a tempo medio-breve. La validità dei dati disponibili pone indiscutibilmente indicazioni assolute all'uso di questo farmaco su differenti sottopopolazioni di soggetti affetti da epatite cronica C. Tuttavia, come sottolineato da numerose associazioni scientifiche, è indubbio che una molecola quale la Ribavirina meriti ulteriori verifiche soprattutto in termini di condizioni reali d'impiego. In tale ottica, si ritiene che un'indagine sui profili d'uso associata ad indicatori di esito consenta di avere a disposizione un significativo osservatorio clinico per una valutazione nel tempo del reale impatto del farmaco sulla storia naturale della malattia epatica da HCV.

La logica secondo la quale viene attivato un programma di questo genere risponde ai nuovi orientamenti che sottolineano come la prassi terapeutica dovrebbe essere basata non solo sui trial, ma anche su studi osservazionali, tenendo conto che i moderni strumenti informatici offrono oggi la possibilità di costituire basi di dati estese e affidabili. Secondo quanto riportato, infatti, in un recente editoriale del BMJ (1) la valutazione dell'utilità dei trattamenti dovrebbe avvenire in tre fasi: primo, in uno o più trial randomizzati ("can it work?" La risposta a questa domanda definisce la efficacy del trattamento nelle condizioni ideali e per molti versi artificiali di un trial); secondo, nella applicazione post-marketing, più ampia ed eterogenea ("does it work?" La risposta a questa domanda definisce la effectiveness del trattamento); infine, dovrebbe essere valutata la convenienza di applicazione del trattamento in termini non solo di salute preservata o restituita ma anche economici ("is it worth it?" La risposta a questa domanda definisce la *efficiency*, o *cost/effectiveness* del trattamento in confronto ad altri possibili interventi sanitari).

Gli obiettivi principali dell'indagine sono la valutazione degli effetti terapeutici e della tollerabilità del trattamento dell'epatite cronica C con IFN più Ribavirina al di fuori del disegno di un trial randomizzato. Gli effetti terapeutici vengono valutati in base ai due *end point* surrogati generalmente accettati: ALT e viremia a 6 mesi dal completamento del trattamento. Sarà inoltre esplorata la possibilità di un follow-up a distanza dei pazienti trattati per una valutazione delle complicanze della cirrosi e della sopravvivenza.

Sintesi delle evidenze disponibili

La storia naturale dell'epatite cronica C può essere sintetizzata in tre fasi:

- Una prima fase, della durata media di uno o due decenni, modestamente asintomatica o con sintomi non specifici (2, 3).
- Una seconda fase, di cirrosi compensata, che rappresenta l'evoluzione dell'epatite cronica in circa il 30% dei casi (3) e che dal punto di vista dei sintomi è assai simile alla prima; da questa fase il 5-10% dei pazienti/anno sviluppano complicanze della cirrosi (4-6), la cui comparsa segna il passaggio alla terza fase.
- Una terza fase, di cirrosi con complicanze (che includono il carcinoma epatocellulare, HCC), caratterizzata da una grave compromissione della qualità della vita e che si conclude con l'exitus dopo un tempo medio (in assenza di trapianto) di circa 2 anni (5).

È ben dimostrato che durante la prima fase di malattia la risposta virologica sostenuta all'IFN è associata alla normalizzazione di ALT e, molto più lentamente, a normalizzazione o spiccato miglioramento delle lesioni istologiche (7-9). Molto più incerti sono i risultati del trattamento con IFN nella seconda fase, mentre gli effetti sfavorevoli del farmaco escludono la prospettiva di trattamento nella terza fase (10).

Questi dati suggeriscono che la negativizzazione post-IFN della viremia sostenuta per almeno 6 mesi è un accettabile *end point* surrogato della progressione in cirrosi dell'epatite cronica C; a sua volta la progressione in cirrosi è sicuramente il passaggio decisivo nella storia naturale dell'epatite cronica C, non più reversibile e predittivo di complicanze ed exitus, che di fatto non si manifestano in assenza di cirrosi (3).

La Ribavirina è un nucleoside antivirale largamente sperimentato nella terapia dell'epatite cronica C. In monoterapia riduce moderatamente ALT e le lesioni istologiche. L'effetto su ALT non è associato a modificazioni dell'HCV-RNA in circolo e si esaurisce alla sospensione del farmaco. Per queste ragioni essa, in monoterapia, non è raccomandata per il trattamento dell'epatite cronica C (10).

È invece ben dimostrato da più trial controllati e randomizzati che, rispetto all'IFN alfa da solo, la combinazione IFN più Ribavirina:

- in pazienti mai trattati (*naïve*), ottiene percentuali di risposta virologica sostenuta (valutata in genere a 6 mesi dopo la fine del trattamento) che nei trial più numerosi (sample size * 100 pazienti) sono da 2 a 5 volte più elevate (11-15); le percentuali di risposta biochimica sono in genere doppie (Tabella 1). Ottiene anche una risposta più favorevole delle lesioni infiammatorie istologiche, ma non della fibrosi, che non è modificata da nessuno dei 2 trattamenti;
- in pazienti con recidive dopo risposta biochimica (con o senza risposta virologica) a un primo trattamento con IFN, (*relapser*) ottiene percentuali di risposta virologica e biochimica sostenuta 6-9 volte più elevate (16,17) (Tabella 2), con migliore risposta anche istologica.

Sia nei pazienti *naïve* che nei *relapser*, gli studi di maggiori dimensioni (12-14, 16) non includevano il placebo. Questo non è un limite di tali studi essendo ben dimostrato che in assenza di un trattamento attivo una stabile normalizzazione di ALT associata a negativizzazione di HCV-RNA è del tutto sporadica.

Tabella 1. RCT di IFN più Ribavirina vs IFN da solo in pazienti *naïve*: % di risposta virologica e biochimica sostenuta

TRIAL 1° autore (riferimento bibliografico)	N. pazienti		Follow-up post- trattamento in mesi	% HCV-RNA negativo		% ALT normale		Risposta % a IFN + RIBA/risposta % a IFN	
	IFN	IFN +RIBA		IFN	IFN +RIBA	IFN	IFN +RIBA	HCV- RNA	ALT normale
Chemello (2)	15	15	6	7	47	13	47	6,7	3,6
Poynard (3)* trattamento per:									
- 24 settimane	-	277	6	-	35	-	39	-	-
- 48 settimane	278	227	6	19	43	24	50	2,2	2,0
Mc Hutchison (4)** trattamento per:									
- 24 settimane	231	228	6	6	31	11	32	5,1	2,9
- 48 settimane	225	228	6	13	38	16	36	2,9	2,2
Reichard (5)***	50	50	12	18	36	24	44	2,0	1,8
Lai (6)	19	21	24	6	43	11	43	7,1	3,9

Età (anni) dei pazienti nei trial più numerosi:

	Media	DS
*	41	11
**	45	7
***	39	8

Tabella 2. RCT di IFN più Ribavirina vs IFN da solo in pazienti *relapser* e in *non responder*: % di risposta virologica e biochimica sostenuta

TRIAL 1° autore (riferimento bibliografico)	N. pazienti		Follow-up post- trattamento in mesi	% HCV-RNA negativo		% ALT normale		Risposta % a IFN + RIBA/risposta % a IFN	
	IFN	IFN +RIBA		IFN	IFN +RIBA	IFN	IFN +RIBA	HCV- RNA	ALT normale
Relapser									
Davis (7)									
Durata trattamento: 6 mesi	172	173	6	5	49	5	49	49/5= 9,8	47/5= 9,4
Barbaro (7a)									
Durata trattamento: 6 mesi	100	100	6	HCV-RNA negativo e ALT normale: IFN: 5; IFN + RIBA: 30				30/5=6	
Non Responder									
Andreone (10)									
Durata trattamento: 6 mesi	24	26	6	0	0	0	0	-	-
Barbaro (7a)									
Durata trattamento: 6 mesi	100	100	6	HCV-RNA negativo e ALT normale: IFN: 1; IFN + RIBA: 14				14/1=14	

Nei pazienti *naïve*, i due trial maggiori (12, 13) hanno stimato con analisi multivariata i fattori predittivi della probabilità di risposta terapeutica che, in ordine di significatività statistica, sono: genotipo diverso 1; viremia uguale o inferiore a 2 milioni di copie/ml, assenza di cirrosi (o di fibrosi intralobulare), sesso femminile e (nel solo trial di Poynard et al) età uguale o inferiore a 40 anni. In entrambi i trial, le percentuali di risposta al trattamento per 48 settimane erano significativamente più elevate di quelle al trattamento per 24 settimane nei pazienti con costellazione di fattori predittivi non favorevole: nel trial di Poynard et al, il vantaggio del trattamento per 48 settimane si rendeva evidente se i pazienti avevano meno di 3 fattori predittivi favorevoli fra quelli sopra elencati.

La Consensus Conference EASL (10) si concentra su genotipo e viremia, che appaiono essere i predittori di risposta statisticamente più significativi: il trattamento con IFN più Ribavirina viene indicato per 48 settimane per pazienti affetti da epatite cronica da genotipo 1 e viremia elevata (superiore a 2 milioni di copie), mentre 24 settimane sono indicate per genotipo 2 e 3 (indipendentemente dalla viremia) e genotipo 1 e “bassa” viremia.

Nei pazienti *relapser*, nel trial più numeroso (16) una valutazione non multivariata segnalava come fattori predittivi di risposta il genotipo non-1 e la viremia inferiore a 2 milioni di copie/ml; nel secondo trial (13), in cui la percentuale di pazienti con infezione da genotipo 1b era del 45%, la risposta sostenuta era del 46% nei pazienti con infezione da genotipo 1b, del 40% in quelli con infezione da genotipo 2 e del 21% in quelli con infezione da genotipo 3.

Nei pazienti “non-responders” a un primo trattamento con IFN, la risposta a un secondo trattamento con o senza Ribavirina è stata valutata in 2 trial (tabella 2): nel primo, nessun paziente ha presentato una risposta sostenuta (20); il secondo (17) riporta il 14% di risposta sostenuta (contro l’1% dei pazienti trattati con solo IFN). In quest’ultimo trial non è indicata la durata dell’infezione (mentre è riportata la durata dalla diagnosi istologica, che è di poco superiore a 2 anni), e non c’è la minor percentuale di risposta dei pazienti con infezione da genotipo 1b che è invece netta in tutti gli altri trial di IFN con o senza Ribavirina. La posizione espressa dalla Consensus Conference EASL, che è peraltro antecedente ai due trial citati, è la seguente: “there are no clear data to indicate that retreatment [with IFN plus Ribavirin] will be beneficial [in non responders]”.

Dato il contrasto di risultati fra i due trial e le particolarità del trial con risultati non negativi (17), il giudizio della Consensus Conference rimane tuttora valido.

Le evidenze sopra riassunte indicano il trattamento combinato con IFN più Ribavirina come il più efficace nei pazienti *naïve* o *relapser*. Tenendo presenti il livello di efficacia relativamente basso e le frequenti reazioni avverse, la Consensus Conference EASL (10) sottolinea che “molti pazienti con epatite C non sono candidati convenienti alla terapia”. Suggerisce di non trattare pazienti con cirrosi scompensata; quelli con abuso attivo di alcool (che hanno scarsa probabilità di risposta terapeutica) o tossicodipendenti (perché a rischio di reinfezione); di non trattare i pazienti con transaminasi stabilmente normali; di trattare preferibilmente in trial controllati i pazienti con cirrosi compensata. Precisa che è dubbio il vantaggio terapeutico del trattamento nei pazienti con malattia istologicamente lieve, specie se anziani e con patologia associata.

Con riferimento all’età è importante rilevare che: l’età media dei pazienti inclusi nei trial sopra riassunti va da 39 a 45 anni (DS: 8-11 anni) il che implica che il 95% aveva meno di 60 anni; la storia naturale dell’epatite cronica C è molto lunga, sviluppandosi mediamente nell’arco di almeno un decennio; nei pazienti anziani diventano la comparsa di altre cause di morbosità e mortalità riduce o annulla il peso prognostico sfavorevole dell’epatite.

Previsione del numero di pazienti che richiederanno il trattamento

Le DDD (Dosi Definite Die) di INF vendute nel 1998 sono state in totale 7.532.000; secondo una stima generalmente accettata, circa 1/3 dell’INF venduto, pari a circa 2.500.000 DDD trova impiego in oncologia; il restante, pari a circa 5 milioni di DDD, in epatologia. Di questa quantità, il 90% (4.500.000

DDD) circa dovrebbe essere stato impiegato per l'epatite C (le epatiti B e B/Delta sono circa il 10% del totale).

Si assume che ogni paziente sia stato trattato con 6 MU x 3/settimana per 12 mesi; vero è che il trattamento dovrebbe essere sospeso nei pazienti con transaminasi ancora alte al 4° mese, ma è invece diffuso il costume di continuare il trattamento eventualmente sostituendo l'IFN usato fino a quel momento con un altro. Il consumo di IFN per paziente dovrebbe essere pertanto pari a 9 DDD/settimana x 52 settimane = 468 DDD (1 DDD = 2.2 MU). Questa stima potrebbe essere in eccesso tenuto conto del fatto che i pazienti, in mancanza di risposta, non sono tutti trattati per 1 anno; ma l'eccesso può essere bilanciato dalla tendenza recente a usare dosi ancora maggiori o quotidiane di IFN nei non-responders.

Il numero di pazienti con epatite C trattati con IFN nel 1998 dovrebbe essere quindi uguale al rapporto $4.519.200 \text{ DDD} / 468 = 9656$. Di questi, circa il 50% dovrebbero essere stati non-responders; il 25% responders con risposta sostenuta; il 25% responders con relapse. Solo questi ultimi, cioè circa 2.400 pazienti, sarebbero candidati al ri-trattamento con IFN più Ribavirina. Non è possibile stimare invece il numero dei pazienti *naïve* candidati al trattamento con IFN più Ribavirina. Bisognerebbe infatti conoscere quanti sono i pazienti con epatite C che non sono mai stati trattati con IFN in questi anni, e quanti fra questi sarebbero proposti al trattamento nell'anno in corso. In questa sede, si può assumere un numero (arbitrario) pari a quello dei *relapser*, con un numero totale di circa 5.000 pazienti da trattare per anno.

Metodi

Organizzazione dello studio

L'indagine si sviluppa attraverso i centri ospedalieri che prescrivono la terapia con Ribavirina. Le modalità di trattamento con Ribavirina e IFN alfa sono quelle riportate nella scheda tecnica della Ribavirina.

I centri partecipanti saranno coordinati, all'interno di ogni Regione, da un referente per l'indagine che avrà l'incarico di coordinare tutti i flussi informativi necessari al corretto andamento dell'indagine. In particolare il referente regionale dovrà ricevere a cadenza periodica copia delle schede di raccolta dei dati (Appendice 2) compilate dai centri, dovrà operare una prima verifica della completezza delle informazioni e, ove possibile, registrare le informazioni su supporto informatico utilizzando l'apposito software che l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) metterà a disposizione (Appendice 3). I responsabili dei centri partecipanti allo studio dovranno conservare le schede originali con un adeguato livello di sicurezza per tutelare la privacy dei pazienti.

Con cadenza mensile, il referente regionale invierà copia di tutte le schede ricevute e, eventualmente, i dati già registrati, al Centro presso l'ISS.

Presso l'ISS tutte le informazioni saranno registrate in un unico Data Base centralizzato dove saranno effettuate tutte le operazioni di verifica di correttezza. Il Centro presso l'ISS produrrà con cadenza trimestrale dei rapporti di sintesi sull'andamento dello studio che saranno sottoposti alla valutazione del Comitato Scientifico. Tali rapporti saranno successivamente inviati a tutti i referenti regionali perché vengano resi disponibili a tutti i partecipanti allo studio.

Al termine della durata prevista dello studio (circa 2 anni) sarà stilata, a cura del Comitato Scientifico, una relazione finale con tutte le valutazioni relative all'uso della Ribavirina più IFN nella terapia dell'epatite C. Tale relazione finale sarà inviata per le opportune decisioni alla CUF.

Raccolta dei dati

Per tutti i pazienti inclusi nello studio viene compilata, con le modalità riportate nell'Appendice 2, una scheda di rilevazione dei dati composta di tre sezioni.

La prima, di inizio trattamento, viene compilata per ogni paziente al momento della prima prescrizione di Ribavirina presso i centri ospedalieri. In questa sezione vengono riportati i dati per la caratterizzazione del paziente, per la valutazione basale della malattia, e i dati relativi al piano terapeutico previsto.

La seconda sezione, di monitoraggio, viene compilata ad ogni visita mensile e consente una valutazione periodica della risposta e della tollerabilità della terapia. In questa sezione vengono riportati i risultati degli esami di laboratorio, gli eventuali eventi avversi e le osservazioni sulla compliance al trattamento.

La terza, di valutazione finale, viene compilata 6 mesi dopo la fine della terapia e contiene i dati (ALT e viremia) necessari per la valutazione degli effetti terapeutici del trattamento con Ribavirina più IFN.

Si richiede, inoltre, la compilazione di una scheda molto sintetica per i pazienti che non verranno ritenuti eleggibili per il trattamento con IFN e Ribavirina. Per ogni paziente viene riportata la data della visita, il sesso, l'età e il motivo per cui il paziente non può accedere al trattamento. Questi dati costituiranno un utile complemento alle informazioni relative ai pazienti trattati.

Analisi dei dati

Verranno confrontate le frequenze di risposte osservate nei pazienti mai trattati vs i pazienti con recidiva dopo un primo trattamento con INF. Per ciascun gruppo si valuterà il ruolo delle più importanti variabili prognostiche (sesso, età, genotipo, viremia, ...) in una analisi univariata e multivariata.

Il piano dettagliato di analisi statistica verrà discusso all'interno del Comitato scientifico del progetto e sarà oggetto di uno specifico documento.

Bibliografia

1. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? *BMJ* 1999;319:652-3.
2. Niederau C, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687-95.
3. Pagliaro L, et al. Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:28-44.
4. Fattovich G, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis Type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
5. D'Amico G, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-75.
6. Ginès P, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8.
7. Reichard O, et al. Two-year biochemical, virological and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to Interferon alfa-2b treatment. *Hepatology* 1995;21:918-22.
8. Lau DT-Y, et al. 10-year follow-up after Interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:1121-7.
9. Marcellin P, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV-RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to Interferon alfa therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-81.
10. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
11. Chemello L, et al. The effect of Interferon alfa and Ribavirin combination therapy in naïve patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995;23:8-12.
12. Poynard T, et al. Randomised trial of Interferon α -2b plus Ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks vs Interferon α -2b plus placebo for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
13. McHutchison JG, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
14. Reichard O, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Interferon α -2b with and without Ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;351:83-7.
15. Lai MY, et al. Long-term efficacy of Ribavirin plus Interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-12.
16. Davis GL, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.

17. Barbaro G, *et al.* Interferon alpha-2b and Ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, Interferon alpha therapy: a randomized trial. *Am J Med* 1999;107:112-8.
18. Alberti A, *et al.* Therapy of hepatitis C: re-treatment with alpha Interferon. *Hepatology* 1997;26 (Suppl.1):137S-42S.
19. Schalm S, *et al.* New treatment strategies in non-responders. In: Proc of the EASL Consensus Conference EASL, Paris 1999, 26-28 Feb, data re-evaluated from: Schalm S *et al.* Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of Interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from *European Centers*. *J Hepatol* 1997;26:961-6.
20. Andreone P, *et al.* Interferon plus Ribavirin in chronic hepatitis C resistant to previous Interferon course: results of a randomized multicenter trial. *J Hepatol* 1999;30:788-93.

APPENDICE 2

Studio IMPROVE Procedure operative per la compilazione delle schede per la rivelazione dei dati

Introduzione

In questo documento è descritta l'organizzazione complessiva e le modalità di compilazione delle schede per la raccolta dei dati che sono utilizzate per lo studio IMPROVE.

Verranno raccolti i dati relativi a tutti i pazienti italiani che nel periodo 2000-2001 riceveranno Ribavirina e IFN per il trattamento dell'epatite cronica C. Si prevede che verranno trattati circa 5000 pazienti ogni anno. I pazienti verranno seguiti dall'inizio del trattamento fino a sei mesi dopo la fine della terapia.

L'indagine si svilupperà attraverso i centri ospedalieri che prescrivono la terapia. I centri partecipanti saranno coordinati, all'interno di ogni Regione, da un referente per l'indagine che avrà l'incarico di coordinare tutti i flussi informativi necessari al corretto andamento dell'indagine. In particolare il referente regionale dovrà ricevere a cadenza periodica copia delle schede di raccolta dei dati compilate dai centri, dovrà operare una prima verifica della completezza delle informazioni e, ove possibile, registrare le informazioni su supporto informatico utilizzando l'apposito software che l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) metterà a disposizione.

Presso l'ISS tutte le informazioni saranno registrate in un unico Data Base centralizzato dove saranno effettuate tutte le operazioni di verifica di correttezza e di analisi dei dati. Il Centro presso l'ISS produrrà con cadenza trimestrale dei rapporti di sintesi sull'andamento dello studio che saranno successivamente inviati a tutti i referenti regionali perché vengano resi disponibili a tutti i partecipanti allo studio.

Raccolta dei dati

Per tutti i pazienti inclusi nello studio viene compilata una scheda di rilevazione dei dati (Allegato 1) composta di tre sezioni.

La prima, di inizio trattamento, viene compilata per ogni paziente al momento della prima prescrizione di Ribavirina presso i centri ospedalieri. In questa sezione vengono riportati i dati per la caratterizzazione del paziente, per la valutazione basale della malattia e i dati relativi al piano terapeutico previsto.

La seconda sezione, di monitoraggio, viene compilata ad ogni visita mensile e consente una valutazione periodica della risposta e della tollerabilità della terapia. In questa sezione vengono riportati i risultati degli esami di laboratorio, gli eventuali eventi avversi e le osservazioni sulla compliance al trattamento.

La terza, di valutazione finale, viene compilata 6 mesi dopo la fine della terapia e contiene i dati (ALT e viremia) necessari per la valutazione degli effetti terapeutici del trattamento con Ribavirina più IFN.

Si richiede, inoltre, la compilazione di una scheda molto sintetica (Allegato 2) per i pazienti che non verranno ritenuti eleggibili per il trattamento con IFN e Ribavirina. Per ogni paziente viene riportata la data della visita, il sesso, l'età e il motivo per cui il paziente non può accedere al trattamento. Questi dati costituiranno un utile complemento alle informazioni relative ai pazienti trattati.

Norme generali per la compilazione delle schede di raccolta dati

Scheda di inizio trattamento

La scheda di inizio trattamento va compilata per ogni paziente al momento della prescrizione di Ribavirina presso il centro. La scheda va comunque compilata anche per tutti i pazienti che abbiano iniziato la terapia prima dell'avvio dello studio IMPROVE.

Nel caso in cui la terapia venga richiesta da un paziente che ha iniziato il trattamento presso un'altra struttura o che abbia assunto Ribavirina nel corso di trattamenti sperimentali, la scheda va comunque compilata riportando nella sezione "Dati sulla terapia" la data e il luogo in cui il trattamento è iniziato.

Il codice del paziente è costituito dalle iniziali del nome e del cognome del paziente e da un numero progressivo che deve avere un valore identificativo univoco all'interno dell'ospedale. Nel caso di nomi e/o cognomi doppi si deve riportare soltanto l'iniziale del primo nome e quella del primo cognome.

Per gli score di attività necroinfiammatoria e di fibrosi possono essere utilizzate le scale Knodell, Ishak o Metavir secondo lo schema riportato nell'Allegato 3.

Scheda di monitoraggio

La scheda di monitoraggio va compilata ad ogni visita mensile e alla conclusione della terapia, cioè alla fine del sesto o del dodicesimo mese. Per ogni paziente sono previste, quindi, un massimo di 6 (o 12) schede di monitoraggio. Ogni centro dovrà provvedere a fotocopiare la scheda originale nel numero necessario per ogni paziente.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, si ricorda che la compilazione della scheda di monitoraggio non sostituisce la segnalazione al Ministero della Salute, secondo le usuali procedure.

Gli eventi che sono stati osservati più frequentemente in corso di trattamento con Ribavirina e IFN sono rappresentati da:

- Sindrome simil influenzale: *cefalea, febbre, astenia, artro-mialgie*
- Alterazioni emocromo: *anemia (emolitica), piastrinopenia, neutropenia*
- Alterazioni bioumorali: *iperuricemia, iperbilirubinemia, alterazioni AST e ALT*
- Sintomi gastroenterici: *nausea, vomito, diarrea, stipsi*
- Sintomi psichiatrici: *depressione, insonnia*
- Sintomi respiratori: *tosse, dispnea*
- Sintomi dermatologici: *prurito, rash, alopecia*

La scala per la valutazione della gravità degli eventi avversi è riportata nell'Allegato 4. Per la valutazione di eventi avversi non riportati nell'Allegato può essere usata la seguente scala di gravità:

- | | |
|----------------------------|---|
| Grado 1 Leggero | Disturbo transitorio o leggero che non limita l'attività; non richiede intervento medico / terapia. |
| Grado 2 Moderato | Leggera o moderata limitazione dell'attività - può essere necessaria qualche forma di assistenza; può essere richiesto un minimo intervento medico / terapia. |
| Grado 3 Severo | Marcata limitazione dell'attività, è usualmente richiesta qualche forma di assistenza; è richiesto intervento medico / terapia; è possibile l'ospedalizzazione. |
| Grado 4 Molto grave | Estrema limitazione dell'attività; richiede assistenza intensa e intervento medico / terapia; è probabile l'ospedalizzazione. |

Per la valutazione del grado di correlazione dell'evento avverso osservato con la terapia vanno utilizzati i seguenti criteri, riportando nella scheda il grado prescelto:

- | | |
|----------------------------|--|
| Grado 1 Improbabile | Intervallo temporale non plausibile e/o cause alternative certe o probabili. |
| Grado 2 Possibile | Intervallo temporale compatibile; e reazione avversa potenzialmente attribuibile ad uno dei farmaci sulla base del meccanismo di azione, similarità con altri effetti tossici, ecc. o incertezza su altre possibili cause dell'evento. |
| Grado 3 Probabile | Intervallo temporale ragionevole; cause alternative improbabili e reazione avversa già nota o dechallenge positivo. |
| Grado 4 Certo | Intervallo temporale plausibile; cause alternative assenti; dechallenge positivo e reazione avversa già nota o rechallenge positivo. |

La sezione “Eventuale fine della terapia” va riempita alla conclusione prevista del ciclo terapeutico oppure quando la terapia viene interrotta per la comparsa di eventi avversi o per la mancanza di compliance del paziente. Nel caso in cui il paziente non si presenti alla visita mensile programmata va barrata la voce “Perso al follow up”.

Scheda di valutazione finale

La scheda di valutazione finale deve essere compilata, per tutti i pazienti che hanno completato il ciclo terapeutico previsto, 6 mesi dopo la fine della terapia.

Nella sezione “Valutazione della terapia” va riportata la data di fine terapia già indicata nell’ultima scheda di monitoraggio e vanno riportati i dati relativi agli esami HCV-RNA e ALT effettuati sei mesi dopo la fine della terapia.



SCHEDA DI MONITORAGGIO
da compilare ad ogni visita mensile

DATI ANAGRAFICI

Regione _____ Ospedale _____
 Divisione _____
 Codice paziente

--	--	--

--	--	--	--	--

 Data di nascita

--	--	--	--	--	--	--	--

 Sesso M F Peso Kg

--	--	--	--

iniziali n. progressivo
 Comune di residenza _____

Codice ISS

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

(non compilare)

DATI DI LABORATORIO

ALT

--	--

valori normali
 Emoglobina g / dL _____
 Piastrine x mL _____
 HCV-RNA pos. neg. _____
metodo riportare il valore al 3° e al 6° mese; anche al 12° per i pazienti in trattamento per 48 settimane

DATI SULLA TERAPIA

Assunzione della terapia dal

--	--	--	--	--	--

 al

--	--	--	--	--	--

 Compliance totale parziale
 In caso di compliance parziale compilare il seguente prospetto:

	Sosp.	Ridotto	Dose	Motivo
Ribavirina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Interferone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Eventi avversi

Evento	Gravità: Grado	Correlazione con terapia	Evento	Gravità: Grado	Correlazione con terapia
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nessun evento avverso rilevato

Vengono apportate modifiche al piano terapeutico? si no

Se si: Ribavirina g/die

--	--	--	--

 Interferone MU / sett.

--	--	--

EVENTUALE FINE TERAPIA

Data

--	--	--	--	--	--

 Fine prevista del ciclo Mancanza di compliance
 Eventi avversi Perso al follow-up

Firma leggibile del medico _____ Data della visita

--	--	--	--	--	--

Allegato 2



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



MINISTERO DELLA SANITÀ

IMPROVE

Indagine Multicentrica sul Profilo d'uso della Ribavirina
un Osservatorio per la Valutazione degli Esiti

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DEI PAZIENTI CHE RICHIEDONO IL TRATTAMENTO MA CHE SONO GIUDICATI NON ELEGGIBILI

Paziente

Motivo per cui il / la paziente non può essere trattato/a

<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> non responder precedente IFN	<input type="checkbox"/> cirrosi scompensata	<input type="checkbox"/> gravidanza allattamento	<input type="text"/>
<i>data</i>	<i> Sesso</i>	<i> età</i>				<i>altro (specificare)</i>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> non responder precedente IFN	<input type="checkbox"/> cirrosi scompensata	<input type="checkbox"/> gravidanza allattamento	<input type="text"/>
<i>data</i>	<i> Sesso</i>	<i> età</i>				<i>altro (specificare)</i>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> non responder precedente IFN	<input type="checkbox"/> cirrosi scompensata	<input type="checkbox"/> gravidanza allattamento	<input type="text"/>
<i>data</i>	<i> Sesso</i>	<i> età</i>				<i>altro (specificare)</i>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> non responder precedente IFN	<input type="checkbox"/> cirrosi scompensata	<input type="checkbox"/> gravidanza allattamento	<input type="text"/>
<i>data</i>	<i> Sesso</i>	<i> età</i>				<i>altro (specificare)</i>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> non responder precedente IFN	<input type="checkbox"/> cirrosi scompensata	<input type="checkbox"/> gravidanza allattamento	<input type="text"/>
<i>data</i>	<i> Sesso</i>	<i> età</i>				<i>altro (specificare)</i>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> non responder precedente IFN	<input type="checkbox"/> cirrosi scompensata	<input type="checkbox"/> gravidanza allattamento	<input type="text"/>
<i>data</i>	<i> Sesso</i>	<i> età</i>				<i>altro (specificare)</i>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> non responder precedente IFN	<input type="checkbox"/> cirrosi scompensata	<input type="checkbox"/> gravidanza allattamento	<input type="text"/>
<i>data</i>	<i> Sesso</i>	<i> età</i>				<i>altro (specificare)</i>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> non responder precedente IFN	<input type="checkbox"/> cirrosi scompensata	<input type="checkbox"/> gravidanza allattamento	<input type="text"/>
<i>data</i>	<i> Sesso</i>	<i> età</i>				<i>altro (specificare)</i>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> non responder precedente IFN	<input type="checkbox"/> cirrosi scompensata	<input type="checkbox"/> gravidanza allattamento	<input type="text"/>
<i>data</i>	<i> Sesso</i>	<i> età</i>				<i>altro (specificare)</i>

Questa scheda deve essere periodicamente inviata al referente regionale insieme alle schede dei pazienti in trattamento

Allegato 3

Classificazioni istologiche di severità dell'epatite cronica C

1 - Histological Activity Index,

KNODELL HAI modificato da Desmet, *et al.* (*Hepatology* 1994;19:1513-20)

Attività necro-infiammatoria (grading: score massimo 18)

- 0 – 10 periportale, con o senza bridging
- 0 – 4 degenerazione intralobulare, necrosi focale
- 0 – 4 infiammazione portale

Fibrosi (staging: score massimo 4)

- 0 assente
- 1 lieve (espansione degli spazi portali)
- 2 moderata
- 3 severa (bridging, setti porto-portali o porto-centrali)
- 4 cirrosi

2 - Histological grading and staging of chronic hepatitis C

ISHAK K, *et al.* (*J Hepatol* 1994;22:696-9)

Attività necro-infiammatoria (grading: score massimo 18)

- 0 – 4 periportale o perisettale (piecemeal necrosis)
- 0 – 6 necrosi coinfluente
- 0 – 4 focale (spotty)
- 0 – 4 portale

Fibrosi (staging: score massimo 6)

- 0 assente
- 1 espansione di alcune aree portali (con o senza brevi setti fibrotici)
- 2 espansione di molte aree portali (con o senza brevi setti fibrotici)
- 3 espansione di molte aree portali con occasionali ponti porto-portali (bridging)
- 4 espansione di molte aree portali con frequenti ponti porto-portali e porto-centrali
- 5 frequenti ponti porto-portali e porto-centrali con occasionali noduli (cirrosi incompleta)
- 6 cirrosi, probabile o definitiva

3 - Histological grading and staging of chronic hepatitis C.

METAVIR (Bedossa P, *et al.* *J Hepatol* 1996;24:289-93; Poynard, *et al.* *Lancet* 1997;349:825-32)

Attività necro-infiammatoria (grading: score massimo 9)

- 0 – 2 lobulare focale
- 0 – 3 portale
- 0 – 3 periportale, perisettale (piecemeal necrosis)
- 0 – 1 necrosi a ponte (bridging)

Fibrosi (staging: score massimo 4)

- F0 assente
- F1 portale
- F2 pochi setti
- F3 molti setti
- F4 cirrosi

Definizione istologica di epatite lieve

Secondo lo scoring più usato (Knodell, modificato da Desmet): in genere si definisce lieve l'epatite con score necro-infiammatorio (grading) ≤ 7 e fibrosi (staging) 0-1. È diffusa la raccomandazione di non trattare i pazienti con epatite lieve, specie se non più giovani (oltre 40 anni).

APPENDICE 3
Studio IMPROVE
Procedure operative standard
per l'installazione e l'utilizzo del software di data entry

Introduzione

In questo documento sono descritte le modalità di installazione e di utilizzo del software di data entry delle schede di rilevazione dati utilizzate per l'indagine multicentrica sul profilo d'uso della Ribavirina (IMPROVE).

Questo software, predisposto *ad hoc* dall'ISS, riporta il più fedelmente possibile la struttura di pagina delle schede.

Per la realizzazione del programma si è scelto di utilizzare strumenti di base che garantissero il corretto funzionamento anche su computer non di ultima generazione.

E' sufficiente: sistema operativo MS-DOS, 640 KB di memoria RAM, un minimo di spazio sul disco fisso e nient'altro.

Il software è stato sviluppato in linguaggio Clipper con strutture degli archivi di tipo DBF.

Installazione del sistema IMPROVE

Ad ogni Regione viene consegnato un floppy disc per l'installazione di questo software. Nel caso si disponga del sistema operativo Windows, l'operazione va effettuata dal prompt di MS-DOS.

Dopo aver inserito il floppy nel drive, bisogna digitare

A:INSTALL

e quindi premere il tasto *Invio* (*Enter*); a questo punto la procedura crea, se non già esistente, la directory

C:IMPROVE

Terminata questa operazione, il programma di inserimento delle schede è pronto per l'uso nella directory indicata.

<p>NB È importante verificare la correttezza della data impostata sul sistema (PC) utilizzato, in quanto il programma utilizza tale data per una serie di controlli interni.</p>

Funzioni

Il programma prevede, suddivise per tipologia di informazione, le funzioni di Inserimento delle schede, correzione e visualizzazione dei dati registrati e la stampa di alcune informazioni sui pazienti arruolati. A queste si aggiunge la funzione di produzione di dischetti contenenti tali dati da inviare all'ISS.

Digitando il comando IMPROVE dal prompt di MS-DOS viene visualizzata la pagina riportata in Figura 1.

Le funzioni di inserimento, correzione, visualizzazione e stampa delle schede sono gestite dalla prima voce di questo menù; per passare da una all'altra voce si usano le frecce direzionali.

Per uscire dal sistema utilizzare il tasto Esc.



Figura 1. Schermata principale del programma

In Figura 2 è riportato il sistema di menù a cascata previsto dal sistema; per scegliere una voce bisogna spostarsi sopra la barra luminosa blu tramite le frecce direzionali e quindi dare Invio, mentre per tornare ad un livello precedente bisogna utilizzare il tasto Esc.



Figura 2. Menu per la gestione dei dati

Come è evidente dalla precedente figura, per ciascuna delle funzioni principali è attivo un menù nel quale vengono presentati i titoli delle singole schede di raccolta dati.

Funzioni di inserimento, correzione, visualizzazione e stampa

In ogni videata occorre utilizzare il tasto Invio per registrare i dati inseriti e passare ad una nuova videata. Nel caso di visualizzazione e modifica, prima della videata viene presentato l'elenco degli arruolati (come in Figura 7) sul quale ci si sposta con le frecce direzionali fino a trovare il soggetto prescelto e poi si da Invio.

Per le funzioni di inserimento e correzione è possibile utilizzare le frecce direzionali ↑ e ↓ per spostarsi da un campo ad un altro; per cancellare il contenuto dei campi si possono usare i tasti Canc (Del) e ← (BackSpace). Per abbandonare le funzioni senza registrare è attivo il tasto Esc; è bene ricordare che l'uso del tasto ESC su una videata parzialmente riempita e non registrata comporta la perdita dei dati relativi alla stessa.

Nella Figura 3 è riportata la prima parte della Scheda di Inizio Trattamento. Nella parte superiore vanno digitati il nome dell'Ospedale (se non presente tra l'elenco fornito automaticamente dal programma), la Divisione, il numero progressivo attribuito dal Centro ed i dati del paziente (obbligatori).

I M P R O V E					29/11/1999	
Regione PIEMONTE		Ospedale				
Divisione						
Iniziali	N.progr.	Data di nascita / /		Sesso	Peso Kg	
Comune di residenza						
-----Codice=ISS-----						
Dati Istologici						
Score attività necroinfiammatoria		Score fibrosi		Cirrosi		
Knodell		Ishak		Metavir		
Malattie Concomitanti						
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
Data della visita / /						
Esc ←			Istituto Superiore di Sanità			

Figura 3. Scheda di inizio trattamento - prima parte

In base al codice ministeriale dell'Istituto di Ricovero, alle iniziali del paziente e al numero progressivo attribuitogli dal Centro, il sistema genera il codice del paziente, senza che debba essere digitato. Per i campi:

- cirrosi
- HBsAG
- AntiHBc
- AntiHBs
- HIV
- Trattamento con Interferone
- Trattamento con Ribavirina

il sistema, dando un Invio, propone una "tendina" con le possibili scelte, dando invio su quella voluta il valore è riportato automaticamente; il tasto Esc è attivo per chiudere la tendina senza effettuare nessuna scelta. Per quel che riguarda il dato relativo allo score attività necroinfiammatoria, il programma propone la scelta mutuamente esclusiva tra Knodell, Ishak e Metavir.

Una volta concluso l'inserimento dei dati della prima pagina, il programma propone una nuova videata (Figura 4) relativa ai Dati di Laboratorio e ai Dati sulla Terapia.

I M P R O V E				29/11/1999	
Dati di Laboratorio					
Prima diagnosi	/ /	ALT		Valori Normali	
Genotipo HCV		Viremia		Metodo	
Coinfezioni: HBV HBsAg HIV					
AntiHBc					
AntiHBs					
Esami ematochimici: Eritrociti x ml					
Leucociti x ml					
Neutrofili %					
Bilirubina tot mg					
PT sec					
Emoglobina g/dl					
Ematocrito %					
Piastrine x ml					
Creatinina mg/dl					
Albumina g/dl					
Dati sulla Terapia					
Progresso trattamento c. Interferone		Tipo		Mesi intercorsi	
Progresso trattamento c. Ribavirina		/ /			
Piano terapeutico Ribavirina g/die				Interferone MU/s	
Durata prevista della terapia		0		Data inizio terapia	/ /
010002AA001				Data della visita	
				11/11/1999	
Esc ← ↑ ↓ → +				Istituto Superiore di Sanità	

Figura 4. Scheda di inizio trattamento - seconda parte

Per quel che riguarda la gestione delle schede di monitoraggio, che vanno compilate ad ogni visita mensile, la videata relativa è riportata nella Figura 5.

I M P R O V E				29/11/1999	
Regione PIEMONTE		Ospedale OSPEDALE MAURIZIANO - TORINO			
Divisione					
Iniziali	AA	N. progr.	1	Data di nascita	01/01/1901
Comune di residenza		Sesso	F	Peso Kg	100
CODICE=ISS=010002AA001					
Dati di Laboratorio					
ALT		Emoglobina		Piastrine	
HCV-RNA					
Dati sulla Terapia					
Assunzione della Terapia		dal / /		al / /	
Compliance		Dose		Motivo	
Ribavirina					
Interferone					
Evento		Gr. Corr.		Evento	Gr. Corr.
Nessun evento avverso rilevato					
Mod. piano terapeutico		Ribavirina		Interferone	
Eventuale fine terapia					
		Data	/ /	Motivo	
		Data della visita		/ /	
Esc ← ↑ ↓ → +				Istituto Superiore di Sanità	

Figura 5. Scheda di monitoraggio

Nella parte relativa ai dati anagrafici del paziente è possibile modificare esclusivamente il valore del peso del paziente, valore che è legato al dosaggio della terapia. Relativamente alla videata di Figura 5 va notato che la parte relativa all'assunzione dei farmaci viene automaticamente saltata nel caso di compliance totale.

La Figura 6 rappresenta la scheda di valutazione finale del trattamento.

I M P R O V E						29/11/1999
Regione PIEMONTE		Ospedale OSPEDALE MAURIZIANO - TORINO				
Divisione						
Iniziali AA	N.progr.	1	Data di nascita	01/01/1901	Sesso F	Peso Kg
Comune di residenza						
CODICE=ISS=010002AA001						
Valutazione della Terapia						
Data fine terapia / /						
HCV-RNA	Data	/ /	Metodo			
ALT	Data	/ /	Val.Normali			
Data della visita / /						
Esc ← ↑ ↓ →						Istituto Superiore di Sanità

Figura 6. Scheda di valutazione finale

La funzione di stampa è estremamente semplificata e consente la stampa delle seguenti informazioni:

- Numero progressivo
- Codice del Paziente
- Data di nascita
- Sesso
- Data di inizio terapia
- Denominazione del Centro

Analogo tipo di informazioni è disponibile nella funzione di Visualizzazione elenco arruolati (Figura 7).

È un utile promemoria, in quanto non è agevole tenere a mente questi dati che vengono poi richiesti più volte.

I M P R O V E			29/11/1999
PID	REGIONE	CODOSP	
010002AA001	PIEMONTE	010002	
Esc ← ↑ ↓ →			Istituto Superiore di Sanità

Figura 7. Visualizzazione dell'elenco degli arruolati

Esportazione dei dati su floppy disk

Per questa funzione (Figura 8) il programma visualizza un messaggio di richiesta di inserimento di un floppy nel drive e provvede alla copiatura dei dati. Se non fosse sufficiente un floppy ne viene richiesto un altro, fino al termine dell'operazione.



Figura 8. Menu per l'esportazione dei dati

Il dischetto risultante va sottoposto successivamente ad un controllo di integrità mediante il programma SCANDISK del sistema operativo; il comando va dato nel seguente modo

SCANDISK A:

Nell'eventualità si riscontrassero danni al supporto è bene ripetere l'operazione su un altro floppy. Una volta completata con successo questa attività bisogna apporre sul dischetto una etichetta che riporti le seguenti informazioni:

1. Regione
2. Data di registrazione
3. L'indicazione "Studio IMPROVE"

Nel caso siano stati necessari più dischetti, nell'etichetta va riportato anche un numero progressivo di identificazione degli stessi (con la notazione n di m).

A questo punto si può procedere con l'invio dei dati al Gruppo di coordinamento presso l'Istituto Superiore di Sanità, indirizzando nel modo seguente:

Studio IMPROVE
Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA

Per problemi e/o informazioni tecniche riguardanti l'aspetto del data entry si può fare riferimento a:

Bruno CAFFARI
Tel. 06/49902293
Fax 06/49903136
Istituto Superiore di Sanità
V.le Regina Elena, 299 - 00161 Roma

ELENCO DEI REFERENTI REGIONALI E CENTRI PARTECIPANTI ALLO STUDIO IMPROVE

Piemonte – Referente Regionale: Eleonora MARRAZZO

Arrigoni Arrigo, Ospedale S.Giovanni Antica Sede (TO); Balestrino Daniela, ASL 22, Direzione Sanitaria OO.RR., Novi Ligure; Boscarino Sandro, Ospedale S.Spirito, Bra (CN); Bravo Maria Teresa, Az. ASL 17, Savigliano (CN); Cagnassi S., Az. Ospedale S.Croce e Carle (CN); Cardelicchio Adele, Presidio ASL 16, Mondovì (CN); Scarzello Gian Carlo, Ospedale S. Lazzaro, USL 18, Alba (CN); Casabianca A., Ospedale Civile (AT); Cottafavi Marcello, Ospedale Martini - ASL 2 (TO); Delmastro B., Ospedale Civile (AT); Esposito Maria, Presidio Ospedaliero S. Andrea (VC); Fogliano Maria Rosa, ASL 12 (BI); Gaia Ezio, Az. Ospedale San Luigi Orbassano, Orbassano (TO); Garbagnoli Paolo, Ospedale Civile, Tortona (AL); Giuliani Luigi, Az. Ospedale Maggiore della Carità (NO); Liuzzi Nicola, Ospedale E. Agnelli, Pinerolo (TO); Lombardi Antonella, Ospedale Amedeo di Savoia - ASL 3 (TO); Meucci Pergio, Ospedale S. Biagio, Domodossola (VB); Niola Paolo, Ospedale Civile (AT); Rodenghi Bianca, Domodossola (NO); Rosina Floriano, Ospedale Gradenigo (TO); Saracco Giorgio, Az. Ospedale S.Giovanni Battista (TO); Scaiola Carla, Ospedale S.S. Antonio e Biagio, Arrigo (AL); Suriani Renzo, Presidio Ospedaliero, Rivoli (TO); Tabone Marco, Ospedale Maurizio Umberto I (TO); Vecchi Elena, ASL 6, Ciriè (TO).

Valle d'Aosta – Referente Regionale: Antonio TRAVERSO

Pession G., Assessorato Sanità, Salute e Politiche Sociali, Aosta.

Lombardia – Referente Regionale: Riccardo GIORGI

Aldeghi Gian Carlo, Presidio Ospedaliero, Giussano (MI); Aronne C., Ospedale di Circolo (VA); Avolio Agostino, Ospedale Civile (SO); Baffelli Enzo, Ospedale di Vallecamonica, Esine (BS); Baldacci Maria Pia, Presidio Ospedaliero, Legnano (MI); Barbarini Giorgio, IRCCS Policl. San Matteo (PV); Barosi Catia, Istituti Ospitalieri (CR); Bascapè Vanni, IRCCS Pol. San Matteo (PV); Belloni Giovanni, IRCCS Policl. San Matteo (PV); Belloni Giovanni, Presidio Ospedaliero, Mortara; Benetti Giampiero, Az. Ospedale Di Melegnano, Ospedale Predabissi, Vizzolo (MI); Bernasconi Giordano, Ospedale di Circolo e Fondaz. Macchi (VA); Boni Margherita, Presidio Ospedaliero, Desio (MI); Borra Giancarlo, Policlinico San Marco, Zingonia (BG); Borzio Mauro, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalm. (MI); Calvi Antonella, Ospedale S. Orsola FBF- BS (BS); Caprioli Severino, Presidio Ospedaliero di Busto Arsizio, Busto Arsizio; Carbonelli Elisabetta, Presidio Cremonese, (CR); Carughi Marica, Ospedale S. Anna (CO); Casiraghi M. Antonietta, Ospedale Civile, Legnano (MI); Chiodera Alessandro, Presidio Ospedaliero, Montichiari (BS); Cocciolo Massimo, ASL provincia di Sondrio, Chiavenna (SO); Corigliano Pietro, Presidio Ospedaliero C. Cantù, Abbiategrasso (MI); Corsini M., Casa di Cura Poliambulanza (BS); Croce Guido, Ospedale S. Carlo Borromeo (MI); Di Benedetto Domenica, Az. Ospedale S.Paolo (MI); Di Fonso Francesca, Presidio Ospedaliero, Sesto S.Giovanni; Fargion Silvia, Ospedale Maggiore (MI); Ferrarini Franco, Ospedale Carlo Poma, Mantova; Fortis Luca, Az. Ospedale Bolognini, Gazzaniga (BG); Fossati Maurizio, Ospedale S. Leopoldo Mandic, Merate (LC); Galbiati Giancarlo, Ospedale Civile, Carate Brianza (MI); Gazzaniga Vittorio, Ospedale SS. Annunziata, Varzi (PV); Gellmann Eva, Az. Ospedale Ist.Clinici Perfezionamento (MI); Giorgi Sergio, ASL G. Salvini, Garbagnate (MI); Grazia Maria Rumi, Centro A.M. e A. Migliavacca (MI); Grazia Maria, Cattaneo, Ospedali Riuniti, Bergamo; Gullotta Enzo, Ospedale, Cittiglio (VA); Guslandi Mario, Ist.Scient. H.S. Raffaele (MI); Leggieri Ennio, Ospedale Clinicizzato, S.Donato Milanese (MI); Locati, Ospedali Riuniti, Bergamo; Lombardo Raffella, Ospedale Luigi Sacco (MI); Maggi Giovanni, Ospedale Sacra Famiglia FBF, Erba (CO); Mainardi G., Presidio Ospedaliero, Busto Arsizio; Marmondi Elio, Ospedale Gen. S. Giuseppe (MI); Memoli Massimo, IRCCS San Raffaele (MI); Minola, Ospedali Riuniti, Bergamo; Minoli Lorenzo, IRCCS Policl. S. Matteo (PV); Morgutti Marina, Ospedale S. Carlo Borromeo (MI); Morini Lorenzo, Presidio Ospedaliero, Magenta (MI); Mosconi Francesca, Ospedale Treviglio-Caravaggio, Treviglio (BG); Mozzana R., Az. Ospedale San Antonio Abate, Gallarate (VA);

Orsatti Daniela, Ospedale Civile, Gardone Val Trompia (BS); Orsatti Daniela, Casa di cura Poliambulanza Serafino Gnutti, Lumezzane Pieve (BS); Pagani Adriano, Az.Ospedale M. Mellini, Chiari (BS); Parravicini Alessandro, Ospedale Valduce, Como; Pigozzi Graciella M., Spedali Civili (BS); Pinzello G.B., Ospedale Niguarda Ca' Granda (MI); Polo Silvia, Ospedale Civile di Gavardo, Desenzano del Garda (BS); Pozzi Massimo, Ospedale S.Gerardo, Monza (MI); Prada A., Az.Ospedale Salvini, Rho (MI); Rinaldi, Presidio Ospedaliero, Saronno; Pulvirenti Andrea, Ist. Nazionale Tumori (MI); Puoti Massimo, Spedali Civili (BS); Rainer Herbert, Presidio Ospedaliero, Tradate (VA); Re Barbara, Ist. Nazionale Tumori (MI); Rebagliati Maurizio, Ospedale Civile, Voghera (PV); Rimoldi Ugolino, Ospedale, Cantù (CO); Rimoldi Ugolino, Ospedale Civile, Mariano Comense (CO); Rossini Angelo, Spedali Civili (BS); Salis Carlo, ASL della Prov., Lodi (MI); Salmi A., Ospedale S.Orsola FBF (BS); Sanna B., Presidio Ospedaliero, Desio (MI); Sartori Franco, Presidio Ospedaliero Oglio Po, Vicomoscato (CR); Scalzini Alfredo, Ospedale Carlo Poma (MN); Scaroni Alberto, Ospedale Civile, Desenzano del Garda (BS); Serafin Viviana, Presidio Ospedaliero, Vimercate (MI); Spreafico E., Ospedale (LC); Stabilini Roberto, Ospedale S.Gerardo, Monza (MI); Stellini Roberto, Az. Ospedale Spedali Civili (BS); Testa Tullio, Ospedale Maggiore, Crema; Torre Donato, Az.Ospedale E.S. Macchi (VA); Uberti Foppa, C. Ospedale San Raffaele (MI); Vaira Libera M., Ospedale San Gerardo, Monza (MI); Venturelli Renato Ospedale, ASL di Vallecamonica-Sebino, Edolo (BS); Vismara Laura Ospedale Caduti Bollatesi, Bollate (MI); Zanuso Francesco Ospedale Maggiore, Policlinico (MI); Zocca Alfredo Ospedale Fatebenefratelli (MI).

Provincia autonoma di Bolzano – Referente Regionale: Karl KOB, Paul ZELGER

Felder Martina, Ospedale Regionale, Bolzano; Mian Peter, Ospedale Regionale, Bolzano; Oberhollenzer Martin, USL Est Azienda speciale, Brunico; Richter Astrid, Ospedale Civile Franz Tappeiner, Merano; Weiss Helmut, Ospedale Generale di zona, Silandro, Bolzano.

Provincia autonoma di Trento

Branz Fabio, Presidio Ospedaliero Villa Igea (TN); Raponi Giorgio, Ospedale Civile, Rovereto (TN).

Veneto – Referente Regionale: Mara GIACOMAZZI

Renato Marin, Ospedale Civile, Dolo (VE); Daniela Barzan, Ospedale Civile, ULSS 13, Mirano (VE); Renato Musola, Ospedale Civile, USL 21, Legnago (VR); Grassi Stefano A., Ospedale Civile, Bassano del Grappa (VI); Alberti Alfredo, Clinica Medica 5 (PD); Angelini Giampaolo, Policlinico Borgo Roma (VR); Antona Carlo, Ospedale Civile, Pieve di Cadore (BL); Battaglia Giuseppe, Ospedale Civ. SS. Giovanni e Paolo, ULSS 12 (VE); Battistin Mario, Ospedale S.Maria degli Angeli (PN); Battocchia Arrigo, Ospedale Civile Maggiore (VR); Belussi Fabio, Ospedale S.S.Giovanni e Paolo (VE); Bergamo Sante, ULSS 17, Presidio Ospedaliero, Este (PD); Bertin Tosca, Presidio Ospedaliero, ULSS 6 (VI); Bonfanti Francesco, Reg. Veneto, ULSS 22, Isola Della Scala (VR); Bortoluzzi Francesco, Ospedale Umberto I, Mestre; Bosco Oliviero, ULSS 20 (VR); Bottona E., Ospedale Cazzavillan, Arzignano (VI); Bulighin Marco, ULSS 22, Ospedale Civile, Villafranca (VR); Capra Franco, Policlinico B.go Roma (VR); Carlotto Antonio, ULSS 4, S.O. S. Camillo de Lellis, Schio (VI); Caroli A., Ospedale Civile, Montebelluna (TV); Carrara Maurizio, Ospedale Civile Orlandi, Bussolengo (VR); Casaril Massimo, Policlinico G.B. Rossi (VR); D'Aquino Maurizio, Ospedale Civile, Mestre; Donadon Valter, Az. Ospedale S.Maria degli Angeli, Pordenone; Donati Giancarlo, Ospedale De Gironcoli, Conegliano (TV); Dusi Giulia, Ospedale G.B. Rossi (VR); Fagioli Stefano, Azienda Ospedaliera di Padova (PD); Ferrarese Annalisa, Ospedale Civile, Rovigo; Fuser Rodolfo, Az.ULSS 9, Ospedale Ca' Foncello, Treviso; Guzzo Francesco, Ospedale S.Martino, Belluno; Iemmolo Maria Rosa, Clinica Medica 1-AZ (PD); Inturri Paolo, Presidio Ospedaliero S. Bonifacio - ULSS 20, S. Bonifacio (VR); Lirussi F., Policlinico Universitario (IV p.) (PD); Marcello R., Presidio Ospedaliero, Oderzo (TV); Mastrapasqua Giorgio, Ospedale S.Giacomo Apostolo, Castelfranco Veneto (TV); Monica Fabio, Az. ULSS 9, Ospedale Ca' Foncello (TV); Moretti Massimo, Presidio Ospedaliero, Portogruaro (VE); Perini Gian Paolo, Presidio Ospedaliero, San Bonifacio (VR); Pezzato Roberto, Ospedale Civile, Vicenza; Rinaldi Roberto, Azienda Ospedaliera di Padova (PD); Rovere Pierangelo, ULSS 21, Legnago (VR); Santonastaso Massimo, Ospedale Civile, Vittorio Veneto (TV); Tessaro P., Ospedale Civile, Piove di Sacco (PD); Tositti Giulia, Ospedale Civile S.Bortolo, ULSS 6 (VI); Tremolada Federico, Ospedale S.

Martino di Belluno, Belluno; Tufano Antonio, ULSS 3, Bassano del Grappa (VI); Vantini Italo, Ospedale Civile, Valeggio Sul Mincio (VR); Velo Emanuela, Presidio Ospedaliero, Cittadella (PD); Vento Sandro, Ospedale Borgo Trento (VR); Zanella Pierluigi, Ospedale Civile, Thiene (VI); Zanon Ezio, Ospedale Civile (PD); Zappalà Francesco, Ospedale Civile, Montagnana (PD); Zuppini Teresa, Ospedale S. Cuore, Negrar (VR).

Friuli-Venezia Giulia – Referente Regionale: Edoardo BOLE

Brosolo Piero, Az. Ospedale S.M. della Misericordia (UD); Cecco Luciano, ASS 3 Alto Friuli, Gemona del Friuli (UD); Croatto T., Ospedale Civile, Latisana (UD); Del Bianco Tiziana, Ospedale Civile, Monfalcone (GO); Del Forno Monica, Policlinico Universitario (UD); Di Piazza Vito, Presidio Ospedaliero, Tolmezzo (UD); Di Pascoli Nicola, Ospedale Civile, Palmanova (UD); Liubich M., IRCCS Burlo Garofalo (TS); Pirisi Mario, Policlinico Universitario (UD); Pozzato Gabriele, Ospedale di Cattinara (TS); Rosa Franco, Presidio Ospedaliero, S.Vito al Tagliamento (PD); Tirelli Umberto, Ist. Nazionale Tumori, Aviano ; Valle Elisabetta, Az. Ospedale S.M. della Misericordia (UD).

Liguria – Referente Regionale: Antonio PICCIOTTO

Carbone Massimo, Ospedale Celesia, Genova-Rivarolo; Dante Gian Luigi, Presidio Ospedaliero, Cairo Montenotte (SV); Gasparini Laura, Ospedali Galliera (GE); Gavaudan Francesco, Medicina Interna - D.I.S.E.M. (GE); Lupo Salvatore, Ospedale Civile, Albenga (SV); Magnani E., Ospedale Civile, Bordighera; Marengo Giorgio, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV); Menardo Giorgio, Ospedale S.Paolo (SV); Merler M., Ospedale Evangelico Internazionale (GE); Mignani Ermenegildo, Presidio Ospedaliero, USL n.5 Spezzino (SP); Percario Gianfranco, Ospedale S.Carlo Genova Voltri (GE); Picciotto Antonino, D.I.M.I., Policlinico Universitario (GE); Riccio Giovanni, Az. Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV); Sukkar Samir G., Ist.Naz.Ricerca sul Cancro (GE); Valentini Maurizio, Ospedale S.Martino (GE); Viscoli Claudio, Ist.Naz.Ricerca sul Cancro (GE).

Emilia Romagna – Referente Regionale: Ester SAPIGNI

Ajolfi Corrado, Presidio Ospedaliero della Val d'Arda, Fiorenzuola d'Arda (PC); Artioli Fabrizio, Modulo Gastr., Carpi (MO); Avanzi Maurizio, Stab. Ospedale, Fiorenzuola d'Arda; Bosi Iole, Policlinico (MO); Buscarini Elisabetta, Presidio Ospedaliero, Piacenza; Cascianini M.C., Presidio Ospedaliero, Faenza; Cazzola Fabio, Ospedale, Cento (FE); Cocquio Teresa, Az. USL, Bologna Nord, Bentivoglio (BO); De Micheli Enrico, Presidio Ospedaliero, Centro Ospedale S.Agostino (MO); Elia Gianfranco, Azienda Ospedaliera, Parma; Fasulo Giovanni, Ospedale Maggiore (BO); Franzè Angelo, Azienda Ospedaliera, Parma; Grandi Marco, Presidio Ospedaliero Sud, Sassuolo (MO); Grassi A., Policlinico S. Orsola - Malpighi (BO); Landi Patrizia, Ospedale Bellaria Maggiore (BO); Lissandrin Maria Rosa, Presidio Ospedaliero della Val Tidone, Castel San Giovanni (PC); Macchia Sandro, Ospedale Bellaria C.A. Pizzardi (BO); Miselli Maurizio, Ospedale E.Franchini, Montecchio Emilia (RE); Pancotti Daniela, Ospedale Civile, Piacenza; Pasquali Stefano, Ospedale Nuovo, Imola (BO); Pelliconi Marisa, Ospedale M. Bufalini, Cesena; Petocchi Benedetta, Azienda ospedaliera Policlinico (MO); Pieraccini Fabio, Presidio Ospedaliero, Az. USL Bologna Nord, Bentivoglio (BO); Ricchi Ennio, Policlinico S. Orsola - Malpighi (BO); Roda Enrico, Policlinico S. Orsola - Malpighi (BO); Sacchini Daria, Presidio Ospedaliero, Piacenza; Scanavacca Paola, Azienda Ospedaliera (FE); Scardovi Flavia, Azienda USL, Forlì; Verucchi Gabriella, Policlinico Universitario (BO); Zanarini Stefano, Ospedale di zona, Castel S.Pietro Terme (BO); Zauli Tiziano, Ospedale degli Infermi, Faenza; Zoli, M. Università degli Studi (BO).

Toscana – Referente Regionale: Loredano GIORNI

Almi Paolo, Ospedale S.S.Giacomo e Cristoforo, Massa; Angioli Donato, Ospedale S. Donato, Arezzo; Barbanera M., Az USL 6, Livorno; Bartoletti L., Ospedale Careggi, Day Hospital (FI); Calabrese Emanuele, Az. USL 4, Area Pratese, Prato; Caremani M., Ospedale S. Maria sopra i Ponti, Arezzo; Cecchetti Riccardo, USL 5 Pisa, zona Valdera, Pontedera (PI); Corti Federico, Ospedale, Viareggio; Esperti Francesco, Azienda USL 3, Pistoia; Falorni Piero, Presidio Ospedaliero, Borgo San Lorenzo (FI); Gambardella Luigi, Spedali Riuniti di S. Chiara (PI); Gentilini Paolo, Dip. Medicina Interna (FI); Giusti M., Ospedale, USL 3, Pistoia; Leoncini Francesco, Ospedale Careggi (FI); Magherini Marzio,

Azienda Sanitaria, Antella (FI); Maltinti G., Policlinico Universitario di Pisa (PI); Marrazza Orazio, Ospedale S.Maria Annunziata, Antella (FI); Mazzotta Francesco, Ospedale S.Maria Annunziata, Antella (FI); Menichetti F., Spedali Riuniti S. Chiara (PI); Milani Stefano, Dip. Fisiopatologia Clinica (FI); Nencioni Cesira, Ospedale della Misericordia, Grosseto; Nerli Alessandro, Azienda USL 4, Prato; Pampana Alessandro, Ospedale S. Chiara (PI); Saba Giancarlo, Ospedale G. Campana, Seravezza (LU); Scasso Antonio, Az USL 2, Monte S.Quirico (LU); Tafi Alessandro, Ospedale di S. Verdiana, Castelfiorentino (FI); Tendi Enrico, Ospedale Careggi (FI); Toscano Lucia, Ospedale Le Scotte, Siena.

Umbria – Referente Regionale: Angela ROSSI

Bittarelli Carla, Casa di reclusione, Spoleto (PG); Coli Luigi, Ospedale, Città di Castello (PG); Dozzini Giuliano, SERT - ASL 3, Foligno (PG); Franciosini Federica, Ospedale, Orvieto (TR); Frongillo Renato, Policlinico Universitario (PG); Morelli Antonio, Policlinico (PG); Solinas Attilio, Poliambulatorio Europa (PG); Stagni Giuliano, Policlinico Monteluca (PG); Terenzi Adelmo, Policlinico Monteluca (PG); Tosti Andrea, Presidio Ospedaliero, Spoleto (PG); Trampetti Paride, Presidio Ospedaliero, Foligno (PG).

Marche – Referente Regionale: Luigi PATREGNANI

Brignola Corrado, Ospedale S. Lucia, Recanati (MC); Capponi Micaela, Ospedale Umberto I (AN); Catarini Massimo, Ospedale Civile (MC); Centurioni Riccardo, Presidio Ospedaliero, Civitanova Marche (MC); Cipollini Francesco, Ospedale V. Emanuele II, Amandola (AP); Curzi Maria Nadia, Ospedale Civile, Fabriano (AN); Danieli Giovanni, Ospedale Regionale, Torrette di Ancona (AN); Dini Marco, Az Ospedale Umberto I (AN); Eugeni Salvatore, ASL 11, Fermo (AP); Fazi Franco, Ospedale Civile, ASL 9 (MC); Ferrini Luciano, Casa di Cura Privata "Villa dei Pini, Civitanova Marche (MC); Galeazzi Renato, Az. Ospedale Umberto I (AN); Gobbi Marco, Ospedale C. e G. Mazzoni (AP); Miragoli Giovanni, Ospedale Civile, Urbino (PS); Petrelli Enzo, Az. Ospedale San Salvatore (PS); Regnery Maria C., Az. Ospedale Umberto I, Torrette Di Ancona (AN); Rosati S., Ospedale Civile, Jesi (AN); Samori Arduino, Ospedale, Senigallia (AN); Scalise Giorgio, Az. Ospedale Umberto I (AN); Svegliati Baroni Gianluca, Ospedale Regionale, Torrette di Ancona (AN).

Lazio – Referente Regionale: Domenica TASSIELLI

Angelico Francesco, Policlinico Umberto I (RM); Attili Adolfo F., Policlinico Umberto I (RM); Attilia Maria Luisa, Policlinico Universitario La Sapienza (RM); Barlattani Angelo, Ospedale San Giacomo (RM); Bizzoni, Policlinico Universitario La Sapienza (RM); Bonaventura Maria Elena, Ospedale S. Camillo de Lellis (RI); Casinelli Katia, Ospedale Umberto I (FR); Castellacci Roberto, Ospedale Civile, Genzano (RM); Chircu L.V., Policlinico Umberto I (RM); Cianciulli Paolo, Ospedale S. Eugenio (RM); Conti, Ospedale S.Spirito (RM); De Stefano Gabriele, Ospedale S.M. Goretti (LT); Delle Fave Gianfranco, Policlinico Universitario (RM); Di Cicco Marino, Ospedale P. del Prete, Pontecorvo (FR); Di Virgilio D., Ospedale M.G. Vannini (RM); Di Cesare Luigi, Ospedale Cristo Re (RM); Galanti Giorgio, Policlinico Umberto I (RM); Galeassi Simona, Ospedale Sandro Pertini (RM); Gentile Silvia, Ospedale Fatebenefratelli (RM); Grimaldi Franca, Policlinico Umberto I (RM); Iafrancesco, Ospedale, Frascati (RM); Koch Maurizio, Az. Ospedale San Filippo Neri (RM); Laghi Vittorio, Policlinico Universitario La Sapienza (RM); Levrero Massimo, Policlinico Universitario La Sapienza (RM); Maceratini Riccardo, Policlinico Universitario La Sapienza (RM); Marconi C., Ospedale S. Paolo, Civitavecchia (RM); Muscaritoli Maurizio, Policlinico Universitario La Sapienza (RM); Paffetti Amerigo, Policlinico Universitario La Sapienza (RM); Picardi Antonio, Pol. Universitario Campus Bio-Medico (RM); Ricci Giovanni, Policlinico Universitario La Sapienza (RM); Rossi Zaccaria, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM); Sannella Francesca, Pol. Universitario A. Gemelli (RM); Sarrecchia Cesare, Ospedale S. Eugenio (RM); Stroffolini Tommaso, Ospedale S. Giacomo (RM); Tassielli Domenica, Farmacia IRCCS Spallanzani (RM); Vela Alberto, Poliambulatorio, Nettuno (RM); Vullo Vincenzo, Policlinico Umberto I (RM); Zaccardelli Enzo, Presidio Ospedaliero, Polo C, Sora (FR).

Abruzzo – Referente Regionale: Davide FESTI

Alterio Luciana, Presidio Ospedaliero Spirito Santo (PE); Ambrosini Anna, Ospedale F.Renzetti, Lanciano (CH); Bernardini Ettore, Presidio Ospedaliero, Pescina (AQ); Bruno Alfredo, Presidio Ospedaliero, Sulmona (AQ); Catini Carmela, Presidio Ospedaliero (TE); Chiaramonte Maria, Ospedale Reg. S.Salvatore, Coppito (AQ); Cicchini Donato, Presidio Ospedaliero di Vasto, Lanciano; Costantini Paola, Ospedale, USL Teramo, Atri (TE); De Ventura Salvatore, Ospedale Clin. Colle dell'Ara (CH); Della Vecchia Rosanna, Policlinico Universitario (CH); Di Fabio, Ospedale Renzetti, Lanciano (CH); Di Carlo Malfisa, Policlinico Universitario G. D'Annunzio (CH); Di Renzo Marina, Ospedale Civile (Loc. Tre Conche), Avezzano (AQ); Nanni Carlo Enrico, Presidio Ospedaliero Santo Spirito (PE); Festi Davide, Policlinico Universitario G. D'Annunzio (CH); Marzio Leonardo, Casa di Cura Pierangeli, Pescara (PE); Nespoli M.Giovanna, Presidio Ospedaliero, Giulianova (TE); Paolucci Andrea, Ospedale S. Bernabeo, Ortona (CH); Pizzigallo Eligio, Ospedale SS.Annunziata, Chieti Scalo (CH); Tullio Gabriella, Presidio Ospedaliero S.Salvatore, USL 4 (AQ).

Molise – Referente Regionale: Paolo MESCIA

Cammilleri Francesco, Presidio Ospedaliero S. Timoteo, Termoli (CB); Mescia P., Ospedale A. Cardarelli (CB); Petescia Bruno, Ospedale F. Veneziale (IS); Susi Danilo, ASL 4 - Presidio Ospedaliero S. Timoteo, Termoli (CB).

Campania – Referente Regionale: Francesco FIORENTINO

Calabrò Gabriella, Policlinico Universitario Federico II (NA); Cotticelli Gaetano, II Policlinico Napoli (NA); D'Angelo Salvatore, Ospedale S.G. Moscati (AV); Di Sapio Mario, Casa di cura N.S. di Lourdes, S:Sebastiano-Massa (NA); Fimiani Basilio, Presidio Ospedaliero Curteri, ASL SA/2, Mercato S. Severino (SA); Giannitti M., Az. Ospedale San G. Moscati (AV); Giugliano Giovanni, Ospedale Civile, Sapri (SA); Iaquinto Gaetano, Ospedale San G. Moscati (AV); Iorio Roberto, Ospedale F.Palsciano, Capua; Morisco Filomena, Ospedale Cardarelli (NA); Pisacane E. Maria, Presidio Ospedaliero San Francesco d'Assisi, Oliveto Citra (SA); Rocco Pietro, Az. Ospedale di Caserta (CE); Salvio Antonio, Ospedale S.M.d P. degli Incurabili (NA); Tallarico Ludovico, Ospedale CTO - E. D'Aosta (NA).

Puglia – Referente Regionale: Carmela CAVALLO

Antonaci, S., Policlinico Universitario (BA); Bacca Donato, Presidio OspedalieroFerrari, USL LE/2 Maglie, Casarano (LE); Cozzolongo R., IRCCS S. de Bellis, Castellana-Grotte (BA); D'Antuono Alfredo, Presidio Ospedaliero S. Giacomo, Torremaggiore (FG); Di Bello Anna, Ospedale S.Paolo, AUSL BA/4 (BA); Fera Giacomo, Presidio Ospedaliero S. Giacomo, Monopoli (BA); Fontana Tommaso, Ospedale Civile, Bisceglie (BA); Francavilla Antonio, Policlinico Universitario (BA); Grima P., Presidio Ospedaliero S.Caterina Novella, Galatina (LE); Longobardo Vincenzo, Ospedale F. Miulli, Casamassima (BA); Lucarelli Giacomo, Ospedale F. Miulli, Acquaviva (BA); Mangia Alessandra, IRCCS, S.Giovanni Rotondo (FG); Minerva Nicola, Presidio Ospedaliero, Canosa di Puglia (BA); Mussardo Vincenzo, Ospedale Sacro Cuore di Gesù, Gallipoli (LE); Perrucci Giuseppe, Presidio Ospedaliero di Altamura, Altamura (BA); Potenza Domenico, Az. Ospedale A. di Summa (BR); Resta Francesco, Ospedale SS Annunziata (TA); Santoro Giuseppe, Ospedale Civile, Ostuni; Scotti Gaetano, Az. Mista Ospedali (FG); Sforza Emanuele, Ospedale F. Fallacara, Triggiano (BA); Tantimonaco G., Ospedali Riuniti (FG); Tommasi Donato, Az. Ospedale Vito Fazzi (LE); Tondo Paolo, Ospedale S. Caterina Novella, Galatina (LE); Tronci Salvatore, Ospedale S.Caterina Novella, Galatina (LE); Vendemiale G., DiMIMP-Policlinico (BA); Ventrella Francesco, Ospedale Civile, Cerignola (FG); Vinelli Francesco, Az. Mista Ospedali (FG).

Basilicata – Referente Regionale: Francesco PARRELLA

Carretta Vito, Ospedale S. Francesco, Venosa (PZ); Carretta Antonio, Ospedale Melfi (PZ); Colarusso Diodoro, Ospedale, Lagonegro (PZ); De Stefano Giulio, Ospedale S. Carlo, (PZ); Disalvo Donato, Ospedale, Villa D'Agri (PZ); Dragonetti Annamaria, Ospedale Civile, Policoro (MT); Ferrara Antonio, Ospedale Civile, Stigliano (MT); Lascaro Michele, Ospedale Civile, (MT); Tramice Gianfranco, Ospedale S. Carlo, (PZ).

Calabria – Referente Regionale: Rosalba BARONE

Abenavoli Saverio, Az. Ospedale Mater Domini (CZ); Brandolino Nicola, Ospedale E. Morelli (RC); Ciccia Elvira, Presidio Ospedaliero, Locri (RC); De Lio Antonio, Presidio Ospedaliero, Praia a Mare (CS); Ferrara Antonio, Ospedale Civile, Castrovillari (CS); Foti Nicola, Az. Ospedale Bianchi-Melacrino-Morelli (RC); Frugiuele Pierluigi, Presidio Ospedaliero Annunziata (CS); Giglio Andrea, Az. Ospedale Pugliese-Ciaccio (CZ); Guadagnino Vincenzo, Policlinico Mater Domini (CZ); Guaglianone Luigi, Presidio Ospedaliero dell'Annunziata (CS); Lauria Angelo, Ospedale E. Morelli (RC); Leone Salvatore, Ospedale Civile, Castrovillari (CS); M. Gaspare Pendino, Policlinico Madonna della Consolazione (RC); Mancuso Luigi, Azienda Sanitaria 1 - Paola, Cetraro (CS); Mauro G.F., Ospedale civile, S. Giovanni in Fiore (CS); Muraca Luigi, Ospedale Civile, Corigliano Calabro (CS); Pietrantoni Antonella, Ospedale Civile S. Marco Argentano (CS); Ripoli F., Casa di cura "Sacro Cuore" S.r.l. (CS); Salerno M. Maddalena, Casa di cura Madonna delle Grazie, Sibari (CS); Sansone Erminia, Presidio Ospedaliero Ferrari, Castrovillari (CS); Seminara Vincenzo, Ospedale Civile G. Jazzolino (VV); Trimboli Vincenzo, Ospedale Civile dell'Annunziata (CS); Zimatore Giuseppe, Az. Ospedale Pugliese-Ciaccio (CZ).

Sicilia – Referente Regionale: Giuseppe BELLAVIA

Almasio Piero, Az. Univ. Paolo Giaccone (PA); Amuso Mariano, Az. Ospedale Villa Sofia - CTO (PA); Benanti Francesco, Policlinico Universitario di Catania (CT); Bruno Salvatore, Presidio Ospedaliero S. Andrea, Barcellona P.G. (ME); Cannella Bartolomeo, Ospedale Civile (RG); Castiglione Umberto, Az. Ospedale S. Elia (CL); Colonna Nunzio, ASL 3 - Presidio Ospedaliero di Paternò (CT); Craxì Antonio, Pol. Universitario (PA); Criscione Salvatore, Az. Ospedale Civile M.P. Arezzo (RG); Di Vita Rossella, Ospedale Garibaldi (CT); Distefano Marco, Az. Ospedale Umberto I (SR); Fatuzzo Filippo, Presidio Ospedaliero Ferrarotto (CT); Grasso Rosaria S., Az. Ospedale Garibaldi-S. Luigi-S. Currò (CT); Guttadauro Agata, Ospedale Cervello (PA); Lo Nigro Luca, Università degli Studi (CT); Montalto G., Pol. Paolo Giaccone (PA); Offerta Riccardo, Az. Ospedale M. Paternò Arezzo (RG); Portelli, Vincenzo, Az. Ospedale S. Antonio Abate, Erice (TP); Prestileo Tullio, Ospedale Casa del Sole (PA); Rizza Giuseppina, Ospedale Civile M.P. Arezzo (RG); Russello Maurizio, Az. Ospedale Garibaldi-S. Luigi-S. Currò (CT); Salvo Antonino, Az. Ospedale S. Elia (CL); Scaduti Saverio, Presidio Ospedaliero Riccardo Guzzardi, Vittoria (RG); Scalisi Ignazio, Ospedale V.E. III, Salemi (TP); Scifo Gaetano, Presidio Ospedaliero Muscatello, Augusta (SR); Siciliano Rocco, Presidio Ospedaliero, ASL 3, Giarre (CT); Siringo Sebastiano, Ospedale Garibaldi (CT); Tinè Fabio, Ospedale Cervello (PA); Todaro Giovanni, Ospedale Margherita - Az. Papardo (ME); Tripi Silvio, Az. Univ. "Paolo Giaccone" (PA); Tumino Marina, Presidio Ospedaliero, AUSL 3 (CT).

Sardegna – Referente Regionale: Maddalena MELONI

Angioni Giuseppe, Ospedale SS. Trinità (CA); Asproni Giuseppina, Presidio Ospedaliero G.P. Delogu, Ghilarza (OR); Babudieri Sergio, Policlinico Universitario (SS); Bandiera Franco, Ospedale SS. Annunziata (SS); Caredda F., Ospedale Civile, Muravera (CA); Demelia Luigi, Policlinico Universitario (CA); Farci Giulia, Policlinico Universitario (CA); Ferrai Raffaella, Ospedale Civile, Lanusei (NU); Medda Giorgio, Ospedale S. Barbara, Iglesias (CA); Pilleri Giampaolo, Ospedale G. Brotzu (CA); Pisano Efisio, Presidio Ospedaliero, Bosa (NU); Realdi Giuseppe, Policlinico Universitario (SS); Renier G., Ospedale Sirai, Carbonia (CA); Salis Salvatore, Ospedale Civile (SS); Serra Giancarlo, Policlinico Universitario (CA); Solinas A., Policlinico Universitario (SS); Spiga Enrico, Ospedale Nostra Signora di Bonaria, San Gavino Monreale (CA); Vallebona Emilio, Ospedale S. Giovanni di Dio (CA).

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, settembre 2001 (n. 3) 11° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*