

# Capitolo 10

## Programmi di popolazione

*A cura di Paolo Giorgi Rossi, Alba Carola Finarelli e Maria Grazia Pascucci*

**Hanno collaborato:**

- *per le vaccinazioni: Flavia Baldacchini, Bianca Maria Borrini, Roberto Cagarelli, Alba Carola Finarelli, Gabriella Frasca, Claudio Gualanduzzi, Erika Massimiliani, Andrea Mattivi, Laura Moschella, Cristian Paolucci*
- *per gli screening oncologici: Carlo Naldoni e Priscilla Sassoli de' Bianchi, Giuliano Carrozzi, Paolo Collarile, Fabio Falcini, Orietta Giuliani e Alessandra Ravaioli*
- *per gli screening neonatali: Dante Baronciani, Alessandra Cassio, Francesca Righetti, Milva Bal, Antonio Balsamo, Federico Baronio, Ilaria Bettocchi*

<b>10. Programmi di popolazione .....</b>	<b>2</b>
10.1 Vaccinazioni .....	2
10.1.1 Meningiti batteriche .....	3
10.1.2 Morbillo .....	5
10.1.3 Human papilloma virus (HPV) .....	6
10.1.4 Vaccinazioni e disuguaglianze .....	8
10.1.5 Eventi avversi a vaccino .....	8
10.2 Screening Oncologici.....	12
10.2.1 L'epidemiologia del cancro della cervice uterina .....	13
10.2.2 L'epidemiologia del cancro della mammella .....	15
10.2.3 L'epidemiologia del cancro del colon-retto .....	18
10.2.4 Lo screening e le disuguaglianze .....	20
10.2.5 La prevenzione secondaria e l'inappropriatezza.....	20
10.3 Screening neonatali .....	22
10.3.1 Deficit neurosensoriali .....	22
10.3.2 Screening metabolici .....	22

## 10. Programmi di popolazione

### 10.1 Vaccinazioni

Come ampiamente risaputo, le vaccinazioni rappresentano un ottimo strumento, a volte l'unico, per difendersi da alcune malattie infettive. Le vaccinazioni hanno contribuito a eliminare, come nel caso del vaiolo, o a ridurre drasticamente, come ad esempio la poliomielite o la difterite, malattie terribili. Le vaccinazioni non proteggono solo i singoli ma, se le coperture vaccinali sono elevate, attraverso la "herd immunity"<sup>1</sup> si riduce la circolazione del virus/batterio e si proteggono anche coloro che, per vari motivi, non possono essere vaccinati. Le malattie infettive a oggi prevenibili con la vaccinazione e introdotte nel calendario vaccinale regionale e nazionale sono: poliomielite, difterite, tetano, epatite B, pertosse, malattie invasive da emofilo b, meningococco C, pneumococco, morbillo, parotite, rosolia, varicella, HPV 16 e 18.

Tabella 1. Calendario vaccinale Regione Emilia-Romagna

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	11° mese	13° - 15° mese	6 anni	12 anni (solo Femmine)	14 - 15 anni	> 65 anni	Ogni 10 anni
DTPa		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		dTpa		dT
IPV		IPV	IPV	IPV		IPV				
HBV	HBV <sup>1</sup>	HBV	HBV	HBV						
Hib		Hib	Hib	Hib						
MPR					MPR	MPR				
PCV		PCV	PCV	PCV						
Men C					Men C			Men C		
HPV							HPV (3 dosi)			
Influenza									Influenza	
Varicella								Varicella <sup>2</sup> (2dosi)		

1: bambini nati da madri positive per HBsAg (antigene epatite B)

2: solo per adolescenti suscettibili

**DTPa:** anti difterite-tetano-pertosse acellulare

**IPV:** anti poliomielite inattivato

**HBV:** anti epatite B

**Hib:** antiemofilo b

**MPR:** anti morbillo-parotite-rosolia

**PCV:** anti pneumococco coniugato

**Men C:** anti meningococco C

**HPV:** anti papilloma virus umano

Di seguito si dedicherà un focus particolare a meningiti batteriche, morbillo e HPV.

<sup>1</sup> Herd immunity (letteralmente: immunità di gregge) è la resistenza di un gruppo all'attacco di un'infezione verso la quale un'alta proporzione dei membri del gruppo è immune. Ciò rende infrequente la probabilità di contatto tra una persona infetta e le poche persone suscettibili non protette.

### 10.1.1 Meningiti batteriche

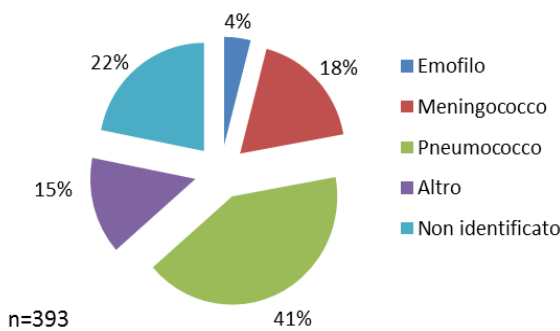
Le malattie invasive batteriche (meningiti e sepsi) possono essere causate da diversi microrganismi, ma i tre principali responsabili sono il meningococco, lo pneumococco e l'emofilo b.

Considerando le meningiti, si nota che l'andamento del tasso di incidenza in Emilia-Romagna è in leggero calo, si è passati da 1,9 casi ogni 100.000 abitanti nel periodo pre-vaccinale ad un 1,8 casi ogni 100.000 abitanti nel periodo post-vaccinale. Ciò che è cambiato nel tempo è la distribuzione percentuale delle meningiti per agente eziologico.

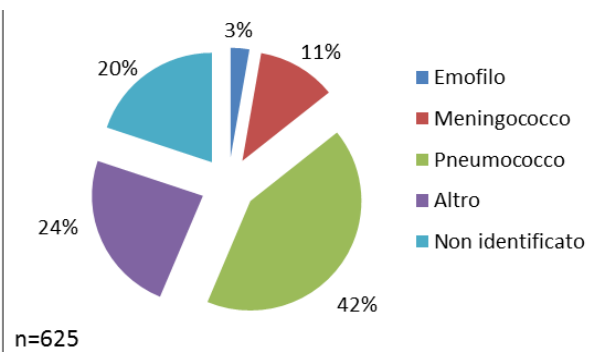
Di fatto sono diminuite in termini percentuali le meningiti da meningococco, da emofilo, da pneumococco, cioè quelle prevenibili da vaccino. Si sono ridotte anche le forme non identificate grazie alle migliori capacità diagnostiche di laboratorio, mentre sono aumentate le meningiti attribuibili ad altri agenti eziologici come listeria, streptococco, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, etc.)

Figura 1. Distribuzione percentuale casi di meningite per agente eziologico

#### Emilia-Romagna 2001-20015



#### Emilia-Romagna 2006-2013



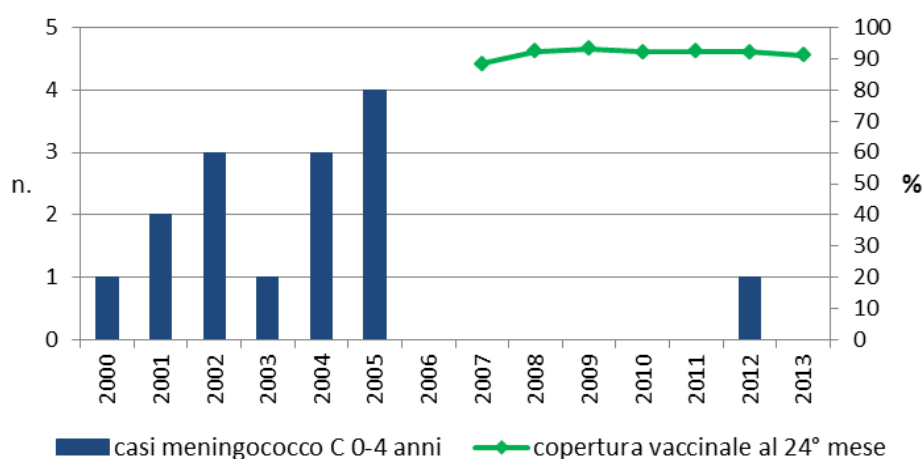
Per quanto riguarda il **meningococco** in Emilia-Romagna circolano prevalentemente i sierogruppi B e C. Fino ad oggi è stata eseguita solo la vaccinazione contro il meningococco C, introdotta nel calendario vaccinale nel 2006, con offerta attiva e gratuita a una doppia coorte: 13 -15 mesi e 14 - 15 anni di età; è recentissima l'immissione in commercio del nuovo vaccino contro il sierogruppo B.

- Le coperture vaccinali raggiunte contro il meningococco C sono elevate: nel 2013 sono risultate pari al 91,3% al 24° mese e all' 81,0% a 15 anni.
- In seguito alla vaccinazione l'incidenza delle malattie invasive da meningococco C è in costante diminuzione, soprattutto nelle coorti target dell'offerta vaccinale, ma tale calo è visibile in tutte le fasce di età.

In particolare mentre prima della vaccinazione si osservavano in media 2,3 casi l'anno sotto i 5 anni di età, negli otto anni trascorsi dall'introduzione della vaccinazione è stato registrato un solo caso di meningococco C in un bambino di 5 mesi non vaccinato.

- In questi anni **non** si è osservato il fenomeno del "replacement", cioè i casi da sierogruppo B non sono aumentati.
- La vaccinazione tetravalente (contro il meningococco A, C, Y e W135) e la nuova vaccinazione contro il meningococco B vengono offerti in modo attivo e gratuito alle persone che, per la presenza di determinate patologie croniche, sono a maggior rischio di sviluppare malattie invasive da meningococco.

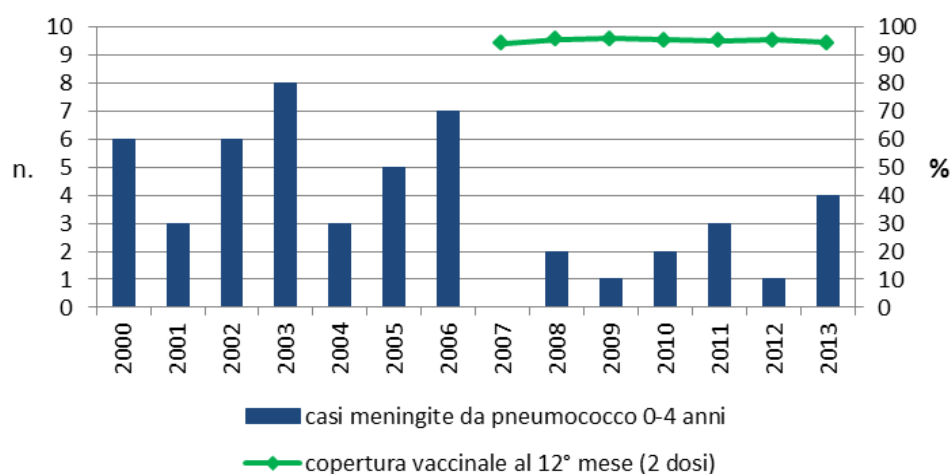
Figura 2. Casi di MIB da meningococco C nella fascia di età 0-4 anni. Emilia-Romagna, 2000-2013



La vaccinazione contro lo **pneumococco**, offerta a partire dal 2006 a tutti i nuovi nati nel corso del primo anno di vita, in realtà non protegge da tutti sierotipi (che sono oltre 90); dapprima era disponibile il vaccino 7 valente poi, dal 2010, il 13 valente, tuttora in uso, che protegge da 13 sierotipi, i più diffusi e responsabili di malattie gravi.

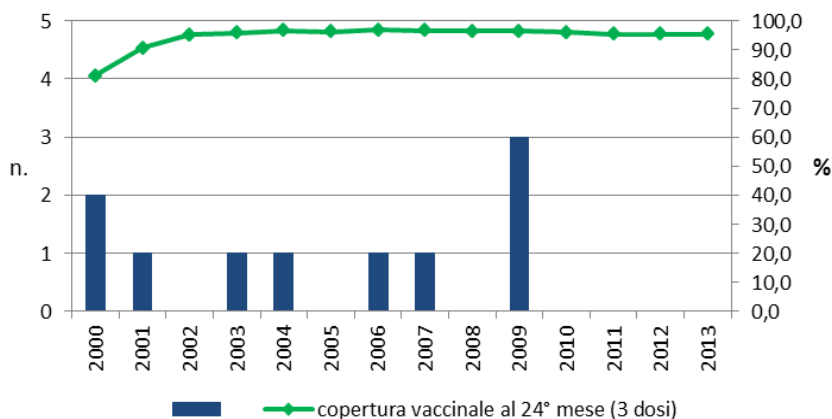
- La copertura vaccinale nel 2013 è risultata pari al 94,1% al 24° mese.
- Le meningiti da pneumococco, dopo l'introduzione della vaccinazione, si sono ridotte di circa il 60% nella fascia di età 0-4 anni; anche la mortalità nei primi quattro anni di vita si è ridotta di oltre il 70%.
- Non si osserva una riduzione dell'incidenza e della mortalità nelle altre fasce di età.
- Si comincia ad osservare il fenomeno del replacement, cioè stanno aumentando i casi originati da alcuni sierotipi non contenuti nel vaccino, anche se tale fenomeno per ora è relativo e, soprattutto nei bambini, non compromette il risultato positivo della vaccinazione.
- La vaccinazione contro lo pneumococco viene offerta attivamente e gratuitamente anche alle persone che, per la presenza di determinate patologie croniche, sono a maggior rischio di sviluppare malattie invasive da pneumococco.

Figura 3. Casi di meningite da pneumococco nella fascia d'età 0-4 anni. Emilia-Romagna, 2000-2013



L'**emofilo b** era responsabile di forme gravi di meningite soprattutto nei bambini più piccoli; la vaccinazione è stata introdotta nel calendario vaccinale nel 1996 e da allora le meningiti dei bambini dovute a questo batterio sono praticamente scomparse, i pochi casi che ancora registriamo si verificano in bambini non vaccinati o sono attribuibili a sierotipi diversi dal b.

Figura 4. Casi di meningite da emofilo nella fascia d'età 0-4 anni. Emilia-Romagna, 2000-2013

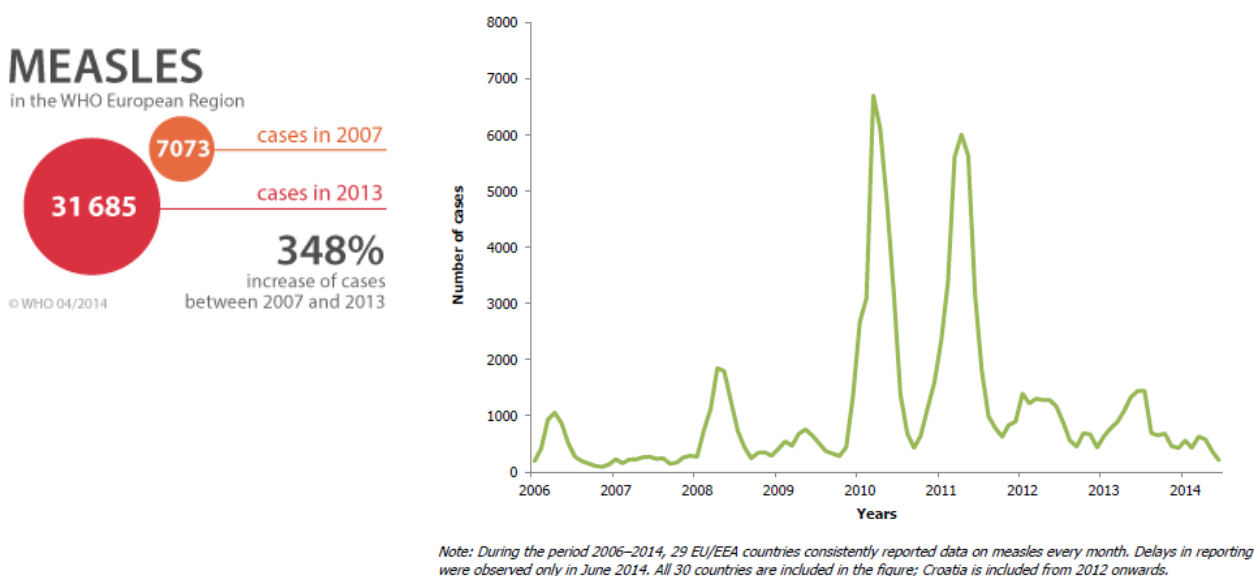


### 10.1.2 Morbillo

Il morbillo è una delle malattie esistenti più contagiose e rimane una delle più frequenti cause di malattia nonché di morte nei bambini in tutto il mondo (da 30 a 100 morti ogni 100.000 persone colpite). Il ciclo vaccinale comprende due dosi: la prima viene eseguita a 13-15 mesi e la seconda a 5-6 anni.

L'OMS con the "Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection WHO European Region strategic plan 2005–2010" aveva posto l'eliminazione del morbillo come obiettivo per la Regione Europea entro il 2010, poi spostato al 2015 visto l'insuccesso. Per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione della malattia occorre avere una copertura vaccinale del 95% sia con una che con due dosi. Purtroppo la situazione attuale in Europa è la seguente:

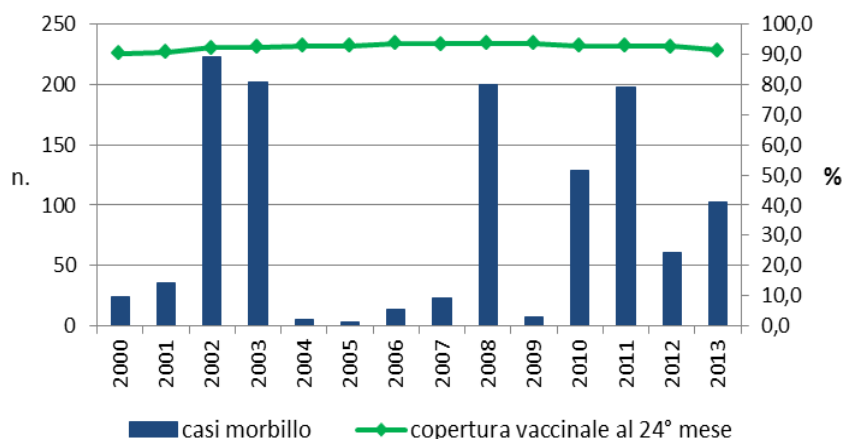
Figura 5. Numero di casi di morbillo per mese, Paesi EU/EEA Gennaio 2006-Gennaio 2014



In Emilia-Romagna la situazione epidemica europea ha ovviamente avuto delle ripercussioni e, a partire dal 2008, si sono registrati dei picchi (200 casi nel 2008, 129 nel 2010, 198 nel 2011, 102 nel 2013) con una età mediana fra i 25 e i 30 anni a seconda degli anni.

- L'incidenza del morbillo, pur essendosi fortemente ridotta con l'introduzione della vaccinazione, mostra ancora la circolazione del virus nella Regione Emilia-Romagna.
- Le fasce di età più colpite sono i giovani adulti, quasi esclusivamente non vaccinati; in età pediatrica, infatti, le coperture vaccinali abbastanza elevate limitano i casi di malattia.
- Le coperture nel 2013 sono pari a 91,3% per una dose al 24° mese e a 91,7% per due dosi a 7 anni
- In tutte le epidemie sono stati registrati elevati tassi di ospedalizzazioni e di complicanze.
- Gli operatori sanitari sono frequentemente coinvolti nei focolai di morbillo, infatti causa la maggiore possibilità di esposizione, hanno un rischio di circa 18-19 volte più elevato. I focolai nosocomiali di morbillo sono spesso associati ad una severa morbilità e mortalità riguardando gruppi di persone più vulnerabili. Inoltre, comportano dei costi elevati per il loro contenimento e possono portare ad una interruzione della regolare attività ospedaliera soprattutto se gli ospedali non hanno la possibilità di reperire facilmente i dati sullo stato immunitario del loro personale e delle altre persone esposte. L'immunizzazione attiva del personale sanitario contro il morbillo, come per le altre malattie prevenibili con vaccinazione, rappresenta uno degli interventi più sicuri ed efficaci per il controllo delle infezioni nosocomiali e comporta benefici per effetto diretto sui soggetti vaccinati, e in modo indiretto, riducendo la circolazione di patogeni e inducendo la protezione di soggetti non vaccinati (herd immunity). Riveste quindi un ruolo non soltanto nella protezione del singolo operatore, ma anche nella garanzia e tutela dei pazienti, soprattutto quelli più fragili ed ad alto rischio. Inoltre, permette di non interrompere l'assistenza sanitaria nei momenti di epidemia.

Figura 6. Casi di morbillo e copertura vaccinale al 24° mese. Emilia-Romagna, 2000-2013



### 10.1.3 Human papilloma virus (HPV)

Il cancro del collo dell'utero è il primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad una infezione; il virus responsabile è il Papilloma virus umano ( HPV ). Esistono oltre 100 tipi di HPV che possono infettare la specie umana, di questi oltre 40 infettano le mucose genitali. In base all'evidenza di associazione con lo sviluppo del

carcinoma invasivo della cervice uterina, gli HPV vengono suddivisi in virus ad alto, probabile, possibile rischio oncogeno.

L'infezione da HPV è la più comune delle infezioni a trasmissione sessuale, il 50-80% dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita con un virus HPV e fino al 50% si infetta con un tipo oncogeno. La maggior parte (60-90%) delle infezioni da HPV, incluse quelle da tipi oncogeni, sono generalmente transitorie e si risolvono spontaneamente entro 16-24 mesi. Circa il 10% delle infezioni persiste nel tempo. L'infezione persistente con HPV oncogeni è la condizione necessaria per l'evoluzione a carcinoma. Il tumore del collo dell'utero, quindi, è un esito raro di un'infezione comune.

I vaccini attualmente in commercio contengono i tipi di HPV16 e 18, riconosciuti come responsabili di oltre il 70% dei tumori del collo dell'utero. Grazie al fenomeno della cross protezione (cioè capacità dei vaccini di proteggere anche da virus correlati non contenuti nel vaccino) in realtà la protezione conferita dai vaccini potrebbe essere superiore.

*Tabella 2. Coperture vaccinali % per vaccinazione HPV per coorte di nascita al 31-12-2013. Emilia-Romagna e Italia*

Regione Emilia-Romagna												Italia
Coorte di nascita	AI 31/12/2008	AI 30/06/2009	AI 31/12/2009	AI 30/06/2010	AI 31/12/2010	AI 30/06/2011	AI 31/12/2011	AI 30/06/2012	AI 31/12/2012	AI 30/06/2013	AI 31/12/2013	AI 31/12/2013
2002											26,6	10,7
2001									22,2	50,7	69,3	56,6
2000							24,3	50,0	69,4	73,4	74,8	67,8
1999					24,4	52,4	66,9	70,7	71,6	72,9	73,6	69,4
1998			20,4	52,4	66,3	71,9	72,7	73,6	75,4	76,0	76,6	69,6
1997	21,0	57,4	67,6	71,8	72,4	73,8	73,9	74,7	75,2	75,6	76,2	69,5
1996	4,3	27,4	40,7	47,3	51,0	50,8	52,7	53,9	54,9	55,5	56,2	58,2

- Il tumore del collo dell'utero mostra già da anni un trend in calo grazie allo screening mediante Pap-test.
- Lo screening tuttavia è un intervento di prevenzione secondaria (diagnosi precoce), cioè si interviene quando la lesione pretumorale si è già formata e mostra inoltre una minore sensibilità verso gli adenocarcinomi.
- La vaccinazione, che rappresenta una prevenzione primaria contiene solo i tipi 16 e 18, quindi non previene tutti i tumori ma oltre il 70%.
- Inoltre la vaccinazione previene anche quella parte di tumori di altre sedi (vulva, vagina, pene, ano e cavo orale) dovute all'HPV e per i quali non esiste uno screening. Si tratta comunque di tumori rari.
- La sfida di questa vaccinazione è quella di raggiungere alti livelli di copertura e soprattutto di raggiungere anche quelle ragazze che per motivi sociali e culturali probabilmente da adulte non aderiranno allo screening.
- Si riscontra una grande difficoltà, sia a livello nazionale che regionale, a raggiungere gli obiettivi di copertura vaccinale previsti dal Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale:  $\geq 70\%$  per la coorte del 2001;  $\geq 80\%$  per la coorte del 2002;  $\geq 95\%$  per la coorte del 2003.

#### **10.1.4 Vaccinazioni e disuguaglianze**

Uno studio condotto su circa 72.000 bambini nati in regione nel periodo 2007-2011, avvenuto confrontando le informazioni contenute negli archivi vaccinali di 4 AUSL (Modena, Ravenna, Cesena e Rimini) con quelle dei Certificati di Assistenza al Parto (CEDAP), ha permesso di valutare le caratteristiche socio-economiche dei genitori i cui figli non hanno eseguito alcuna vaccinazione obbligatoria nei primi 24 mesi di vita. Essi costituiscono il 2,1% del totale dei bambini.

Dallo studio è emerso che l'età più avanzata della madre (età  $\geq 35$  anni OR: 1.23 IC:1,01-1,39), e lo stato civile di non coniugata (OR:1,33 IC:1,18-1,49) rappresentano fattori di rischio per la mancata adesione alle vaccinazioni pediatriche, mentre la cittadinanza straniera delle madri rappresenta un fattore protettivo (OR:0,73 IC:0,62-0,85), tanto che la probabilità di non vaccinare i propri figli tra le donne provenienti da paesi a forte pressione migratoria risulta essere del 27% inferiore rispetto a quella delle madri italiane.

Nell'AUSL di Reggio Emilia è stato svolto uno studio per valutare l'effetto dell'invito attivo sulle disuguaglianze nell'accesso al vaccino determinate dalla differente nazionalità, confrontando le coperture vaccinali per HPV nelle due coorti: 1997, con invito attivo, e 1996, con accesso spontaneo. L'OR di adesione alle vaccinazione aggiustato delle ragazze di nazionalità italiana rispetto alle straniere è pari a 3,58 (IC95% 2,55-4,48) nelle nate nel 1996, mentre per le nate nel 1997 è pari a 0,99 (0,74-1,33). Pertanto si può concludere che la campagna con invito attivo ha praticamente azzerato le differenze di accesso che si osservano fra italiane e straniere con la vaccinazione spontanea.

#### **10.1.5 Eventi avversi a vaccino**

Fra gli elementi fondamentali per garantire la massima qualità del processo vaccinale, vi è anche quello di garantire la attenta sorveglianza degli eventi avversi a vaccino. Gli operatori dei servizi vaccinali raccolgono e segnalano al centro di vaccino vigilanza regionale e a quello nazionale (AIFA) tutti gli eventi patologici riferiti dai vaccinati o dai loro genitori comparsi dopo la vaccinazione.

Si tratta spesso di eventi per i quali non è possibile stabilire un sicuro nesso di causalità, potrebbero in alcuni casi essere provocati da altri fattori intercorsi dopo la vaccinazione.

Tuttavia per correttezza vengono raccolte tutte le segnalazioni, purché ovviamente sussista la plausibilità biologica e il nesso temporale.

Il quadro si presenta rassicurante come si può vedere dalla tabella sottostante. Per maggiori approfondimenti si rimanda al report regionale e a quello nazionale.



Tabella 3. Eventi avversi a vaccino in età pediatrica: segnalazioni, anno 2013

Vaccino	N. dosi somministrate	N. reazioni segnalate	Tasso di reazione (x 10.000 dosi)	Tasso di reazioni gravi (x 10.000 dosi)
Hib	1.091	3	27,5	9,2
MPR	78.496	79	10,1	1,9
DTPa-HibHBV-IPV (Esavalente)	109.225	154	14,1	2,1
Meningococco C coniugato (Men C)	67.644	25	3,7	1,2
HPV bivalente	9.339	5	5,4	2,1
Pneumococco 23 valente polissaccaridico	3.062	6	19,6	-
Meningococco polissaccaridico quadrivalente	1.812	1	5,5	-
Pneumococco 13 valente (PCV)	115.519	164	14,2	2,3
HPV tetravalente	40.736	18	4,4	0,5
Meningococco coniugato quadrivalente	6.917	8	11,6	4,3
DTPa-Hib-IPV	568	0	-	-
<b>Tot.</b>	<b>434.409</b>	<b>463</b>	<b>10,7</b>	<b>1,9</b>

**DTPa:** anti difterite-tetano-pertosse acellulare

**IPV:** anti poliomielite inattivato

**HBV:** anti epatite B

**Hib:** antiemofilo b

**MPR:** anti morbillo-parotite-rosolia

**PCV:** anti pneumococco coniugato

**Men C:** anti meningococco C

**HPV:** anti papilloma virus umano

- 368 eventi segnalati su 463 (79,5%) risultavano già risolti al momento stesso della segnalazione.
- 32 casi segnalati su 463 (6,9%) hanno richiesto ospedalizzazione.





## 10.2 Screening Oncologici

### *Le patologie target di screening oncologici*

Fra le patologie croniche e in particolare fra i tumori, tre patologie sono oggetto di screening organizzato nella popolazione: il cancro della cervice uterina, del colon-retto, e del seno. Queste sono le uniche sedi tumorali per cui esiste uno screening di comprovata efficacia e costo-efficacia.

Proprio per la disponibilità di un intervento di prevenzione secondaria si dedica un focus a queste patologie.

*Tabella 4. Caratteristiche dei programmi di screening secondo le LLGG Italiane (2006)*

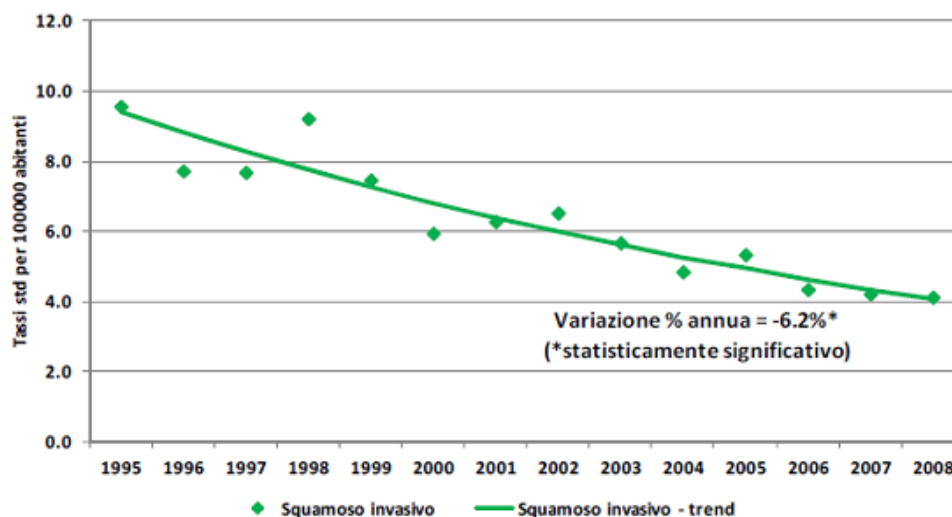
Sede	Popolazione target	Test primario	Approfondimenti	Intervallo screening
Mammella	45-74*	Mammografia bilaterale con doppia proiezione e doppia lettura	Ecografia, ingrandimento mx, in caso citologia e/o microbiopsia	1 anno (45-49 anni) 2 anni (50-74 anni)
Colon-retto	50-69	FOBT (ricerca sangue occulto nelle feci con metodo immunochimico)	Colonscopia	2 anni
Cervice uterina	25-64	Pap-test	Colposcopia	3 anni
	30-64§	HPV DNA	Citologia di triage, colposcopia per le positive	5 anni

\*Le LLGG del Ministero della Salute del 2006 indicano 50-69. Successivamente è stata data la possibilità di ampliare a 45-74 per le regioni che abbiano una estensione completa per la fascia 50-69.

§ Il Ministero della Salute ha emanato una circolare nel gennaio 2013 in cui si indicano le condizioni per l'uso del test HPV nei programmi di screening. Il passaggio ad HPV come test primario è previsto per la regione Emilia-Romagna nel triennio 2015-2017, per arrivare a un primo round condotto esclusivamente con HPV primario per le donne 30-64 anni nel 2018-2020.

### 10.2.1 L'epidemiologia del cancro della cervice uterina

Figura 7. Trend dei tassi standardizzati di incidenza dei carcinomi squamosi invasivi (popolazione standard europea) per 100.000 donne. Emilia-Romagna, 1995-2008



- I programmi di screening della cervice uterina sono stati attivati in Emilia-Romagna nel 1996, sebbene esistessero già alcune esperienze locali. L'attivazione è stata completa e sincrona, mantenendo un'estensione di circa il 100% fin da subito, mentre l'adesione è del 60%, con modeste differenze fra aree.
- L'attivazione dei programmi organizzati ha rapidamente aumentato la copertura del Pap-test, ora la percentuale di donne che hanno effettuato un Pap-test negli ultimi 3 anni è dell'88%.
- L'incidenza del cancro della cervice uterina è in costante diminuzione. Questo è unanimemente riconosciuto come effetto dello screening citologico.

Tabella 5. Indicatori di screening della cervice uterina. Emilia-Romagna, 2012

	Incidenza di cancro invasivo della cervice uterina			Attività dei programmi di screening						Copertura della popolazione*								
	Casi/100.000	Trend =↓↑	Confronto AUSL e media regionale 😊😊😊	popolazione invitata al 31 dic 2013 (estensione inviti)		popolazione che ha effettuato il Pap-test nel programma di screening			donne 25-64 anni che hanno fatto un Pap test negli ultimi 3 anni			Indicatore di sovra utilizzo: % di donne che hanno eseguito il test nell'ultimo anno (percentuali superiori al 33% indicano un sovrautilizzo)			Indicatore di iniquità di accesso: differenza di copertura fra donne laureate e con licenza elementare			
				%	Trend = ↓↑	Confronto AUSL e media regionale 😊😊😊	%	Trend = ↓↑	Confronto AUSL e media regionale 😊😊😊	%	Trend = ↓↑	Confronto AUSL e media regionale 😊😊😊	%	Trend = ↓↑	Confronto AUSL e media regionale 😊😊😊	%	Trend = ↓↑	Confronto AUSL e media regionale 😊😊😊
Piacenza	5.7	↓	😊	98.3	↑	😊	53.6	=	😊	83	↑	😊	44.7	↑	😊	13.7	↓	😊
Parma	5.7	↓	😊	99.2	↑	😊	62.5	↓	😊	84	↑	😊	49.8	=	😊	7.1	↑	😊
Reggio Emilia	4.5	↓	😊	99.8	=	😊	69.7	↓	😊	89	↑	😊	41.9	↑	😊	11.8	↓	😊
Modena	5.7	↓	😊	99.9	=	😊	67.8	=	😊	90	↑	😊	49.3	=	😊	8.4	=	😊
Bologna	7.2	↓	😊	97.5	↑	😊	44.5	=	😊	85	↑	😊	48.2	=	😊	10.5	=	😊
Imola	5.4	↓	😊	100	↑	😊	63.9	↓	😊									
Ferrara	6.2	↓	😊	99.6	=	😊	58.2	=	😊	88	↑	😊	45.6	↑	😊	14.9	↓	😊
Ravenna	4.9	↓	😊	99.8	=	😊	60.3	=	😊	89	↑	😊	51	↓	😊	3	↑	😊
Forlì	8.6	↓	😊	99.9	↑	😊	61.5	↓	😊	84	↑	😊	53	↓	😊	9.3	=	😊
Cesena	7.5	↓	😊	99.6	↑	😊	56.3	↑	😊	88	↑	😊	43.5	↑	😊	7.8	=	😊
Rimini	7.4	↓	😊	99.8	=	😊	60.4	↑	😊	85	↑	😊	49.9	=	😊	4.7	↑	😊
<b>Tot. Regione</b>	<b>6.2</b>	<b>↓</b>		<b>99.2</b>	<b>↑</b>		<b>59</b>	<b>=</b>		<b>88</b>	<b>↑</b>		<b>47.9</b>	<b>↑</b>		<b>9.2</b>	<b>↑</b>	
<b>Totale Italia</b>	5.9	↓		77	↑		43	=		76	↑		40.6	↑		12.3	↑	

\* Include i test fatti spontaneamente al di fuori dei programmi di screening

§ L'emoticon riflette il posizionamento della provincia rispetto alla media regionale: 😊 se uguale alla media regionale (+/- 2.5%); 😊 se più di 2.5% al di sotto della media regionale; 😊 se più di 2.5% al di sopra della media regionale

### 10.2.2. L'epidemiologia del cancro della mammella

Figura 8. Tassi standardizzati di incidenza del tumore della mammella invasivo (per 100.000 donne). Emilia-Romagna, 1997-2010

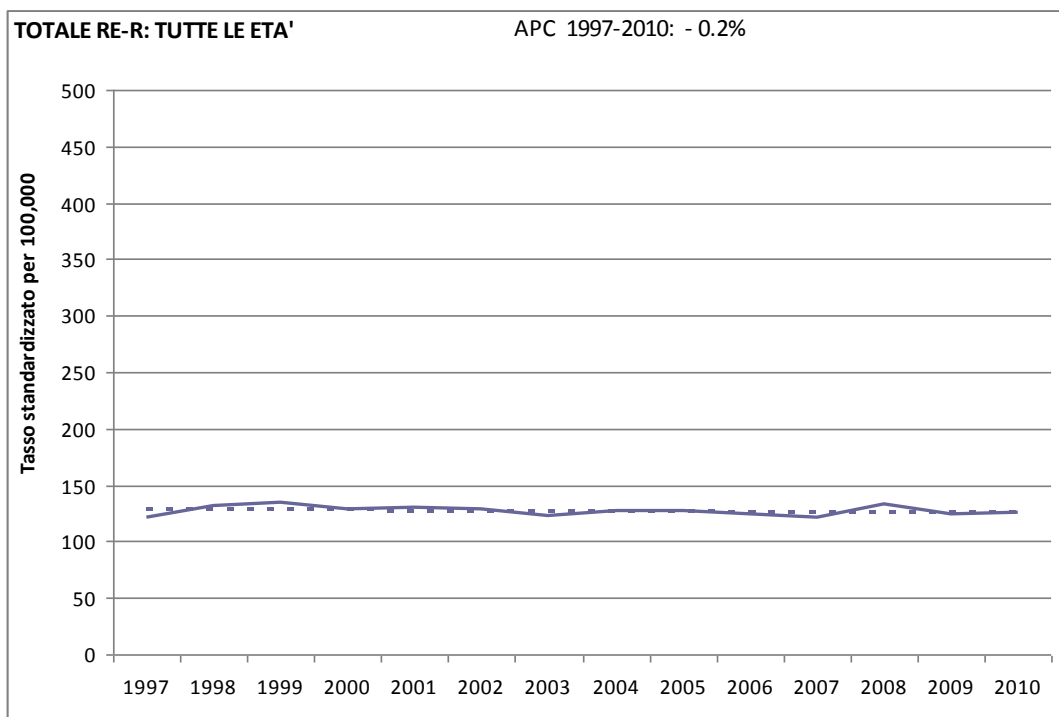
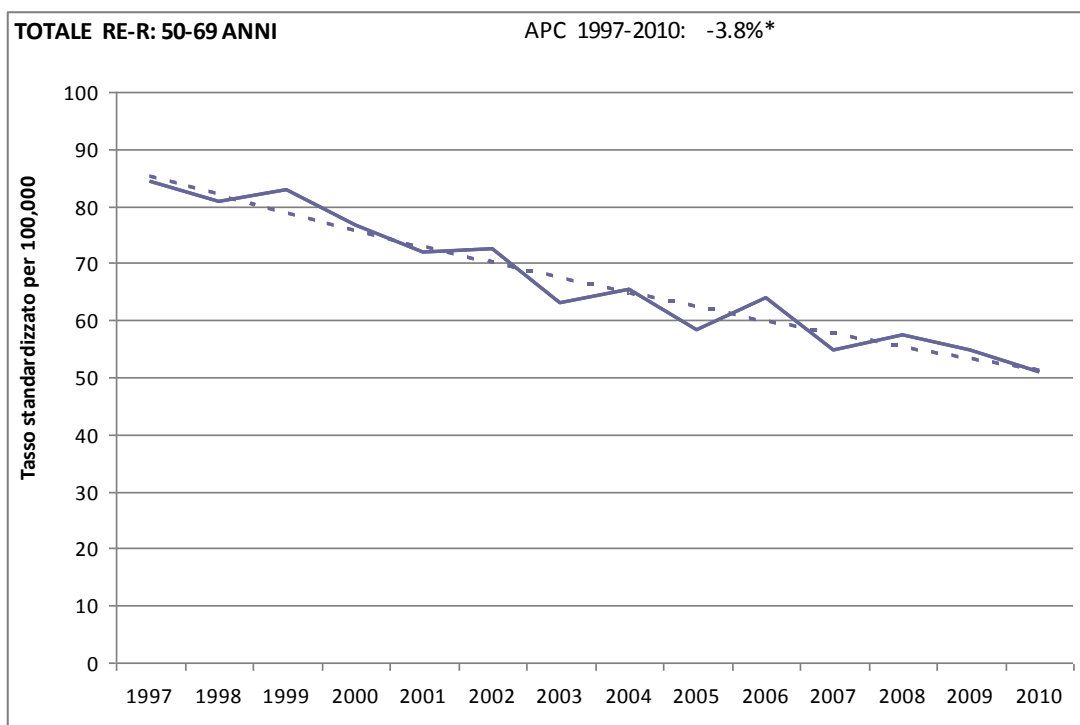


Figura 9 Tassi standardizzati di incidenza del tumore della mammella invasivo T2+ (per 100.000 donne). Emilia-Romagna, 1997-2010



- L'attivazione dei programmi di screening è iniziata nel 1996, raggiungendo l'estensione totale della popolazione nel 2000. L'adesione è fra le più alte d'Italia e piuttosto uniforme fra le AUSL.
- L'incidenza del cancro della mammella in RER è leggermente più alta della media italiana (125/100.000 vs. 110/100.000).
- Dopo un picco avvenuto al momento dell'attivazione dei programmi di screening alla fine degli anni '90, l'incidenza si è mantenuta costante, fino a un modesto picco nel 2010; questo aumento riguarda le classi di 45-49 anni e 70-74 anni per le quali la Regione Emilia-Romagna ha esteso l'invito attivo proprio dal 2010.
- L'incidenza di carcinomi avanzati, così come quella di interventi particolarmente invasivi, è in costante diminuzione.



Tabella 6. Indicatori di screening della mammella. Emilia-Romagna, 2012

	Attività dei programmi di screening										Copertura della popolazione §					
	Mortalità per cancro del seno		Incidenza cancri in stadio avanzato (T2+) donne 50-69enni		50-69enni		45-49enni		70-74enni		50-69enni					
					popolazione invitata al 31 dic 2013 (estensione inviti)	popolazione coperta dal programma di screening	popolazione invitata al 31 dic 2013	popolazione coperta dal programma di screening	popolazione invitata al 31 dic 2013	popolazione coperta dal programma di screening	Donne che hanno fatto una mammografia negli ultimi 2 anni	Indicatore di iniquità di accesso: differenza di copertura fra donne laureate e con licenza elementare	Indicatore di sovra utilizzo: % di donne che hanno eseguito il test nell'ultimo anno			
Casi/100.000	Trend =↓↑	Casi/100.000	Trend =↓↑	%	%	%	%	%	%	%	(^)	Donne %	(^)	Donne %	(^)	
Piacenza	22.4	↓	60.0	=	96.0	62.1	76.4	46.7	96.8	60.8	82.2	⊖	9.8	⊕	43.9	⊖
Parma	24.3	=	59.1	=	99.1	61.1	99.2	55.0	99.2	62.7	84.9	⊖	9.2	⊕	52.0	⊕
Reggio Emilia	21.6	↓	51.6	↓	100.0	75.6	100.0	74.7	100.0	73.9	85.2	⊖	2.3	⊖	48.3	⊖
Modena	20.4	↓	44.9	↓	85.4	66.5	49.4	41.3	86.6	66.0	87.3	⊕	0.7	⊖	50.6	⊕
Bologna	23.1	↓	65.9	↓	95.5	58.5	99.6	58.8	94.5	60.9	83.4	⊖	7.6	⊕	49.1	⊖
Imola	20.3	↓	47.7	=	100.0	66.9	99.6	71.2	100.0	65.8						
Ferrara	25.6	↓	67.5	=	100.0	73.6	100.0	75.5	100.0	68.4	83.9	⊖	2.8	⊖	43.6	⊖
Ravenna	20.0	↓	57.2	=	99.8	76.2	98.5	72.6	99.9	76.3	87.6	⊕	4.3	⊖	47.7	⊖
Forlì	20.1	↓	57.2	↓	90.3	77.1	93.7	66.3	100.0	73.5	87.1	⊕	2.6	⊖	43.4	⊖
Cesena	17.4	↓	49.2	=	97.3	71.9	94.6	76.0	99.1	68.7			8.2	⊕	54.1	⊕
Rimini	17.8	=	71.1	=	99.9	69.2	99.6	69.7	100.0	65.7	86.5	⊕	-1.2	⊖	52.3	⊕
<b>Tot Regione</b>	<b>21.7</b>	<b>↓</b>	<b>56.6</b>	<b>↓</b>	<b>96.0</b>	<b>67.4</b>	<b>90.0</b>	<b>61.2</b>	<b>96.5</b>	<b>66.5</b>	<b>85.3</b>		<b>4.5</b>		<b>48.8</b>	
Totale Italia		↓		↓									13.0		39.9	

(^) Confronto AUSL e media regionale

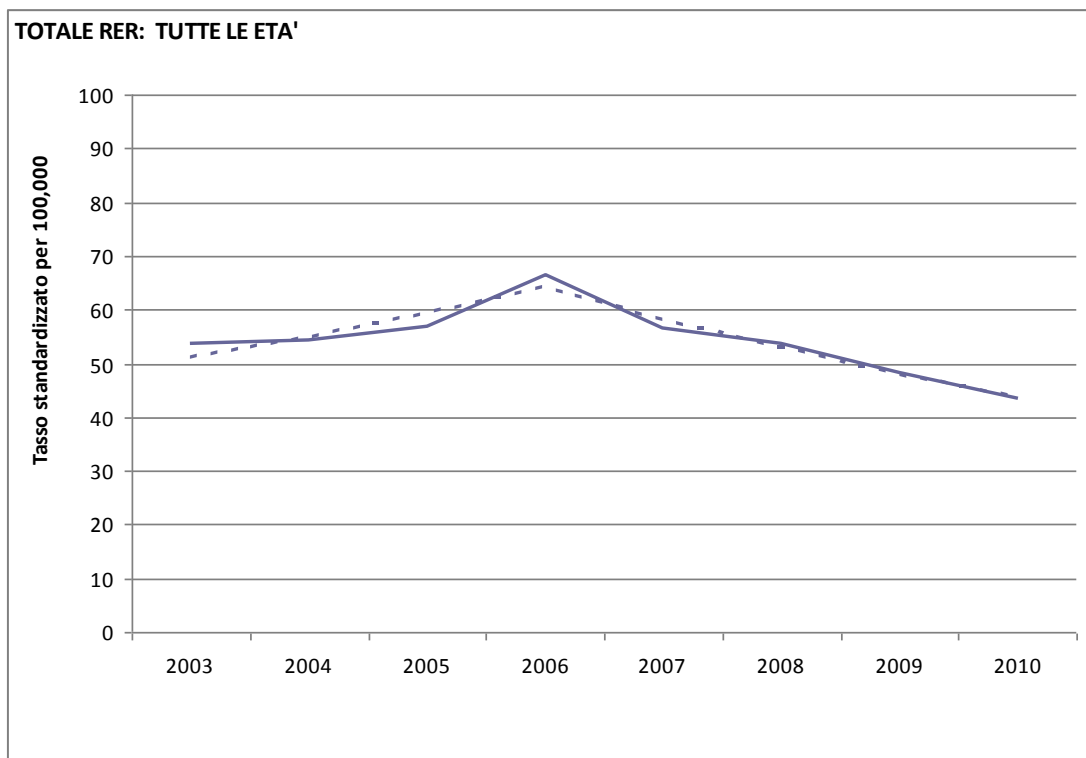
\* Percentuali superiori al 50% indicano un sovrautilizzo

§ Include le mammografie fatte spontaneamente al di fuori dei programmi di screening.

Posizionamento rispetto alla media regionale: ⊖ se uguale alla media regionale (+/- 2.5%); ⊖ se più di 2.5% al di sotto della media regionale; ⊕ se più di 2.5% al di sopra della media regionale

### 10.2.3. L'epidemiologia del cancro del colon-retto

Figura 10. Tassi standardizzati di incidenza del tumore del colon-retto (per 100,000 abitanti), Emilia-Romagna, 2003-2010



- L'attivazione del programma di screening è avvenuta nel marzo 2005, Il programma ha raggiunto un'estensione completa degli inviti in poco più di due anni con un'adesione iniziale all'invito del 48%,
- L'incidenza del cancro del colon-retto era in aumento costante prima dell'implementazione dei programmi di screening,
- Nel periodo 2005-2007, corrispondente al primo round di screening, si è osservato un picco di incidenza,
- Già dal secondo round (2007-09), l'incidenza è tornata ai livelli pre-screening, mentre nel terzo round (2009-10) l'incidenza si assesta su livelli inferiori a quelli precedenti all'inizio dello screening, in particolare a carico delle fasce di età già interessate dallo screening nel corso del primo round.

Tabella 7. Indicatori di screening del colon-retto. Emilia-Romagna, 2012

	Mortalità cancro del colon-retto										Incidenza di tumori del colon-retto					Incidenza di tumori avanzati (M+)					Attività dei programmi di screening					Copertura della popolazione *	
	Anni 2006-2010				Anni 2006-2010				Anni 2006-2010				popolazione invitata al 31/12/2013 (estensione inviti)		popolazione che ha effettuato un test del sangue occulto nel programma di screening			Copertura test stranieri PFFPM residenti		Persone 50-69 che hanno effettuato un test nei tempi raccomandati		Differenza copertura fra laureati e con licenza elementare					
	M		F		M		F		M		F		Casi/100.000	Trend =↓↑	%	Trend =↓↑	%	Trend =↓↑	%	§	%	§	D %	§			
	Casi/100.000	Trend =↓↑	Casi/100.000	Trend =↓↑	Casi/100.000	Trend =↓↑	Casi/100.000	Trend =↓↑	Casi/100.000	Trend =↓↑																	
Piacenza	23.1		11.3		67.4	=	37.4	=	13.3	=	92.7	=	46.3	=	29.7	⊗	65.2	⊗	0.2	☺							
Parma	19.7	=	11.5	↓	65.9	=	39.9	=	8.8	=	87.2	=	45.0	=	22.4	⊗	71.3	⊗	-12.3	⊗							
Reggio Emilia	15.3	↓	9.7	↓	60.2	↓	35.6	↓	9.5	=	95.5	=	54.0	=	42.3	☺	80.7	☺	2.1	☺							
Modena	19.6	↓	11.9	↓	69.1	=	44.2	=	10.7	=	85.9	=	41.4	=	36.7	☺	67.0	⊗	-9.2	⊗							
Bologna	23.1	↓	13.3	↓	77.1	=	47.2	=	5.6	=	99.2	=	48.5	=	32.7	⊗	75.8	☺	-1.4	☺							
Imola	19.5	=	12.2	↓	66.1	=	38.2	=	9.9	=	94.2	=	51.1	=	30.0	⊗											
Ferrara	26.2	↓	15.1	↓	90.3	=	53.2	=	5.9	=	98.2	=	50.5	=	34.2	☺	68.7	⊗	10.0	☺							
Ravenna	18.1	=	11.4	↓	66.3	=	46.0	↓	9.6	=	98.5	=	51.3	=	27.9	⊗	74.5	☺	10.7	☺							
Forlì	18.3	=	12.5	=	61.3	=	45.1	=	14.3	=	72.8	=	27.9	=	29.9	⊗	68.5	⊗	-2.1	☺							
Cesena	22.0	↓	13.0	=	72.4	=	44.1	=	12.2	=	90.5	=	48.2	=	37.5	⊗			-16.0	⊗							
Rimini	19.4	↓	11.4	↓	71.0	↓	43.4	=	11.3	=	95.7	=	48.1	=	29.0	⊗	68.5	⊗	-13.6	⊗							
<b>Tot. Regione</b>	<b>20.6</b>	<b>↓</b>	<b>12.2</b>	<b>↓</b>	<b>69.1</b>		<b>42.9</b>		<b>9.9</b>	<b>=</b>	<b>93.0</b>		<b>47.2</b>		<b>33.0</b>		<b>71.8</b>		<b>-2.7</b>								
<b>Totale Italia</b>																			<b>3.4</b>								

\* Include i test, FOBT ed endoscopie, fatti spontaneamente al di fuori dei programmi di screening

§ posizionamento rispetto alla media regionale: ☺ se uguale alla media regionale (+/- 2.5%); ⊗ se più di 2.5% al di sotto della media regionale; ☺ se più di 2.5% al di sopra della media regionale.

#### **10.2.4. Lo screening e le diseguaglianze**

- I Programmi di screening organizzato, attraverso l'invito attivo della popolazione, hanno ridotto le differenze sia per livello d'istruzione, sia per censo, nell'accesso alle misure di prevenzione secondaria di comprovata efficacia,
- Questo fenomeno di riduzione delle diseguaglianze è particolarmente forte in Emilia-Romagna rispetto alle altre regioni italiane,
- Rimangono forti differenze di copertura per cittadinanza, infatti le donne straniere, ma anche gli uomini per lo screening del colon retto, aderiscono leggermente meno all'invito del programma, ma soprattutto effettuano meno il test spontaneamente.

#### **10.2.5. La prevenzione secondaria e l'inappropriatezza**

La prevenzione secondaria, anche nel caso degli unici tre screening con una chiara dimostrazione di efficacia, non è **mai priva di effetti negativi** sulla popolazione, Infatti, per diagnosticare una lesione in fase precoce, l'intera popolazione sana è invitata a effettuare un test diagnostico e una percentuale non piccola di questa viene inviata ad ulteriori accertamenti in qualche misura invasivi, Oltre all'effetto negativo degli accertamenti invasivi nei **falsi positivi**, esiste per lo screening mammografico il problema della **sovradiagnosi**, cioè la possibilità di individuare lesioni in tutto e per tutto maligne, ma che non avrebbero dato alcun sintomo durante il corso della vita della donna, Per questi motivi è necessario che gli esami di screening siano effettuati rispettando gli intervalli (non aumentando la frequenza e dunque la probabilità di avere almeno un test falso positivo nel corso della vita) e le fasce di età (la sovradiagnosi aumenta all'aumentare dell'età),

- I dati di Passi evidenziano come la proporzione di donne che effettua il Pap test più frequentemente di quanto raccomandato, cioè ogni uno o due anni, sia sicuramente rilevante e come le donne che effettuano la mammografia con cadenza annuale oltre i 50 anni sia ancora consistente; sebbene questi indicatori di sovrautilizzo siano al di sotto della media italiana,
- Per il colon-retto non esiste un problema di sovra utilizzo del test del sangue occulto nelle feci (FOBT),

## Fonti e definizioni del paragrafo 10.2.

*Incidenza e mortalità:* La fonte dei dati è il registro di patologia dell'Emilia-Romagna, Per l'identificazione dei trend è stato utilizzato il programma SEER-Stat,

*Attività dei programmi di screening:* La fonte dei dati è il sistema informativo regionale degli screening, Il periodo di riferimento per l'estensione e la proporzione di individui che ha effettuato il test nel programma di screening è il 2011-2013 per la cervice e il 2012-13 per la mammella e il colon retto.

*Dati sull'effettuazione del test nella popolazione generale:* La fonte dei dati è la rilevazione PASSI, Il periodo considerato è dal 2010 al 2013 per colon-retto e cervice e dal 2008 al 2013 per mammella.

## Note alle tabelle e figure

Figura 7: è esclusa la provincia di Piacenza; Reggio Emilia e Bologna sono incluse a partire dal 1997, Ferrara è inclusa solo fino al 2007. Sono inclusi i carcinomi squamosi invasivi della cervice uterina: ICDO M80703, 80713, 80723, 80733, 80743, 80763, 80823, 80833, 81203, 81233, 81303, 80513, 80523,

Figura 8: la provincia di Ferrara è inclusa fino al 2007. Sono inclusi i cancri invasivi del colon e del retto.

Figura 9: la provincia di Ferrara è inclusa fino al 2007. Sono inclusi i cancri invasivi della mammella.

Figura 10: la provincia di Ferrara è inclusa fino al 2007. Sono inclusi i cancri invasivi della mammella in stadio T2 o maggiore e i non stadiati.

Tabella 5: il periodo di riferimento per l'incidenza è il 2010, il trend è calcolato nel periodo 2001-2010. L'estensione (popolazione invitata/popolazione femminile residente 25-64) e la partecipazione (donne che effettuano il test entro 4 mesi dall'invito/ donne invitate) sono calcolati per il triennio 2011-2013. La copertura di popolazione include le donne che hanno dichiarato di aver effettuato un test negli ultimi tre anni sul totale delle donne 25-64 anni escluse le donne isterectomizzate,

Tabella 6: il periodo di riferimento per la mortalità e per l'incidenza di cancri avanzati è il 2006-2010, il trend è calcolato nel periodo 2006-2010. L'estensione (popolazione invitata/popolazione residente 50-69) e la partecipazione (individui che effettuano il test entro 4 mesi dall'invito/ individui invitati) sono calcolati per il biennio 2012-2013. La copertura di popolazione include gli individui che hanno dichiarato di aver effettuato un FOBT negli ultimi due anni o una colonscopia dopo i 45 anni sul totale degli intervistati di 50-69 anni,

Tabella 7: il periodo di riferimento per la mortalità e per l'incidenza di cancri avanzati è il 2006-2010, il trend è calcolato nel periodo 2006-2010. L'estensione (popolazione invitata/popolazione femminile residente 50-69, 45-49 e 70-74) e la partecipazione (donne che effettuano il test entro 4 mesi dall'invito/ donne invitate) sono calcolati per il biennio 2012-2013. La copertura di popolazione include le donne che hanno dichiarato di aver effettuato una mammografia negli ultimi due anni sul totale delle donne 50-69 anni, escluse le donne mastectomizzate.

## 10.3. Screening neonatali

### 10.3.1. Deficit neurosensoriali

#### **Screening neonatale della ipoacusia congenita**

La frequenza della ipoacusia congenita è compresa tra 1‰ e 3‰. Tale frequenza è più elevata (2%-5%) nei neonati di peso molto basso o in quelli che, più in generale, necessitano di cure neonatali intensive.

Il mancato riconoscimento di un deficit dell'udito comporta importanti ripercussioni sul piano della comprensione e del linguaggio. La condizione è infatti associata a un ritardo del linguaggio, dell'apprendimento, a problemi comportamentali, ad un diminuito benessere psicosociale, a scarse capacità di adattamento e a un ridotto livello di istruzione,

Esistono una serie di fattori di rischio associati ad una maggiore probabilità di ipoacusia neurosensoriale congenita; tuttavia oltre il 50% dei bambini affetti non presenta alcun fattore di rischio.

Vi è inoltre un periodo di latenza tra l'instaurarsi della condizione di ipoacusia e la sua manifestazione clinica; tutte queste considerazioni giustificano l'adozione dello screening neonatale della ipoacusia congenita.

L'implementazione dello screening neonatale, infatti, è in grado di anticipare l'epoca della diagnosi e della presa in carico dei soggetti con ipoacusia. Una diagnosi precoce, se seguita da un'attuazione degli interventi altrettanto precoce, migliora gli esiti per quanto riguarda lo sviluppo del linguaggio ricettivo ed espressivo. In particolare, la possibilità di attuare un impianto cocleare sembra influire positivamente sugli esiti,

Elementi critici nell'attuazione dello screening neonatale sono quelli relativi sia alla modalità di offerta dello stesso sia alla gestione del periodo che intercorre tra la comunicazione di positività al test di screening e la conferma diagnostica per la necessità di supporto ai genitori.

L'adozione di un modello di screening a due stadi permette di migliorare sensibilmente la specificità; viene previsto un primo test con otoemissioni acustiche/potenziali uditivi evocati e, se risulta positivo, viene effettuato un secondo test con otoemissioni acustiche/potenziali uditivi evocati entro tre settimane dal primo esame.

Per i soggetti risultati positivi al secondo test deve essere garantita la conferma del livello di sordità entro il secondo-terzo mese di vita mediante l'esecuzione dell'ABR per soglia (potenziali evocati uditivi del tronco) da parte di un team di professionisti con competenze audiologiche (audiometrista, audiologo o otorinolaringoiatra).

Si prevede una frequenza di invio all'accertamento diagnostico inferiore al 4%,

**Lo screening neonatale dell'ipoacusia congenita** è stato avviato fra il 2013 e il 2014 in **tutti i punti nascita** dell'Emilia-Romagna,

La prima **raccolta dei risultati avverrà nel 2015** attraverso l'elaborazione informatizzata **dei bilanci di salute** compilati dai pediatri di libera scelta.

### 10.3.2. Screening metabolici

Le **Malattie Rare** sono, per definizione, patologie che hanno bassa prevalenza nella popolazione (non più di 5 persone su 10.000 abitanti in Europa) e che, per tale motivo, possono presentare particolari difficoltà diagnostico-terapeutiche ed assistenziali.

Nell'ambito delle malattie rare, le **Malattie Metaboliche Ereditarie (MME)** a trasmissione autosomica recessiva (cioè trasmesse da genitori sani ma portatori di una mutazione del gene per quella malattia) si presentano spesso in epoca neonatale con quadri variabili e di difficile interpretazione ma potenzialmente mortali. Per alcune di queste patologie **una diagnosi precoce**, prima cioè della comparsa dei segni clinici, può normalizzare o comunque migliorare significativamente la qualità di vita futura di questi bambini mediante l'instaurazione tempestiva di trattamenti farmacologici e/o dietetici.

E' ormai un dato acquisito in campo internazionale che il **test di screening** rappresenta solo il **primo passo** di un lungo e complesso percorso assistenziale che deve condurre alla presa in carico ed al follow-up dei pazienti per i quali è stata realizzata la diagnostica precoce. Questo approccio è valido per tutte le malattie sottoposte a screening, ma è particolarmente importante per le MME vista la loro complessità diagnostica e terapeutica e la necessità, spesso, di un approccio multidisciplinare.

Fin dagli anni '80 **tutti i neonati** della Regione Emilia-Romagna vengono sottoposti allo screening neonatale per ipotiroidismo congenito (IC) , iperfenilalaninemie (Iperphe) , fibrosi cistica (FC), galattosemia (Gal) e iperplasia surrenale congenita (ISC). Com'è noto, per IC, Iperphe e FC lo screening neonatale è stato reso obbligatorio a livello nazionale per legge nel 1992.

Da alcuni anni lo sviluppo delle tecnologie della Spettrometria di Massa (Tandem Massa) ha reso disponibile per un numero elevato di MME una metodica di diagnostica precoce utilizzando lo stesso prelievo (cartoncino) effettuato per lo Screening Neonatale già in atto.

La disponibilità di queste nuove tecnologie ha indotto la Regione Emilia-Romagna, con Deliberazione 107/2010, ad estendere gli screening neonatali a numerose altre MME. Dal 2011 lo screening metabolico allargato realizza una **copertura del 100% dei nati** in regione.

I cartoncini per lo screening neonatale provenienti da tutto il territorio regionale (da tutti i punti nascita pubblici e privati e anche dai parti a domicilio) vengono conferiti al Centro Regionale di Screening Neonatale situato nell'Azienda Ospedaliera Universitaria S.Orsola - Malpighi di Bologna (Centro Esecutivo nell'UO Laboratorio Centralizzato e Centro Clinico nell'UO Pediatria operanti in stretta sinergia) che effettua le analisi e coordina le procedure di conferma diagnostica e follow-up.

*Tabella 8. Attività del Centro di Screening Neonatale delle malattie endocrino-metaboliche nella Regione Emilia Romagna dal 2000 al 2010*

Anni	N° neonati sottoposti a screening neonatale	% di richiamo	N°patologici confermati e incidenza della patologia
2000 - 2003	105.200	Iperphe (0,1%) IC (0,2%) ISC (0.3%) Gal	25 (11 a dieta) (1: 4.208) 49 (1: 2.146) 5 (1: 21.040) 0
2004 - 2006	155.232	Iperphe (0,1%) IC (0,2%) ISC (0.8%) Gal	38 (15 a dieta) (1:4.085) 89 (1:1.744) 11 (1:14.112) 0
2007 - 2010	173.885	Iperphe (0,1%) IC (0,3%) ISC (0.9%) Gal (0.02%)	45 (9 a dieta) (1:3.864) 172 (1:1.010) 11 (1:15.807) 4 (1:43.471)

Il primo test di screening patologico individua solo un “sospetto” diagnostico la cui patologia va confermata con successivi accertamenti. Le percentuali di richiamo nel nostro programma regionale di screening appaiono in linea con le indicazioni internazionali, essendo in tutti casi inferiori all’1%. L’aumentata incidenza nel tempo dei casi di IC è anche essa in linea con i dati della letteratura internazionale ed è correlata in parte alla riduzione della soglia di richiamo per il TSH, in parte alla maggiore sensibilità diagnostica nei riguardi anche delle forme moderate-lievi di IC. Nell’ambito delle Iperphe vengono segnalati i soggetti (forme tipo I e II) con difetto enzimatico più severo e ridotta tolleranza alla fenilalanina che richiedono trattamento dietetico specifico.

*Tabella 9. Risultati dello screening metabolico allargato nella regione Emilia\_Romagna (108.657 neonati esaminati negli anni 2011-2013)*

<b>Patologia</b>	<b>N° casi patologici</b>	<b>% richiamo</b>
Ipotiroidismo congenito	95	(624) 0,5%
ISC	6	(1124) 0,9%
Galattosemia	7	(37) 0,03%
*IperPhe	33 (10 in dieta)	(66) 0,1%
*MME	34 (4 AA patie, 7 OA, 23 $\beta$ OX)	(444) 0,4%
MME 1:3,195;		

AApatie = aminoacidopatie; OA = organicoacidurie;  $\beta$ OX = difetti di beta-ossidazione degli acidi grassi

\* Test di screening eseguito mediante la tecnica di Spettrometria Tandem Massa

Nella Regione Emilia-Romagna viene rilevata una frequenza di un bambino affetto da MME circa ogni 3000 nati vivi. La singola malattia metabolica resta una malattia rara, ma il rischio per un neonato di essere affetto da malattia metabolica è non così raro. Tali numeri sono verosimilmente destinati ad aumentare in rapporto all’ulteriore allargamento del numero di malattie da sottoporre a screening e all’incremento percentuale dei nati da immigrati con consuetudine di matrimoni tra consanguinei e conseguente maggior rischio di malattie genetiche.