



Forum Risk Management
obiettivo sanità & salute

18

21-24 NOVEMBRE 2023
AREZZO FIERE E CONGRESSI

Anna Camaggi
AOU Maggiore della Carità Novara



21-24 NOVEMBRE 2023
AREZZO FIERE E CONGRESSI

18

23 NOVEMBRE 2023

SALA MINERVA

L'ANTIBIOTICO RESISTENZA: STRATEGIE E SVILUPPI FUTURI

Focus on: antibiotico resistenza dei Micobatteri

Anna Camaggi, TSLB
AOU Maggiore della Carità di Novara
GLaMiC e GLaTeLab – AMCLI
ATS ANTEL

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

CONFLITTO DI INTERESSI

Dichiaro di non avere alcun conflitto di interesse riguardo all'argomento trattato né di aver ricevuto alcun compenso per questa presentazione.

Il genere *Mycobacterium*:

- *M. tuberculosis* complex
- *M. leprae*
- ~ 200 micobatteri non tubercolari (NTM)



Tortoli E. et al. The new phylogeny of genus *Mycobacterium*: the old and the news. Infect.Genet.Evol. 2017.

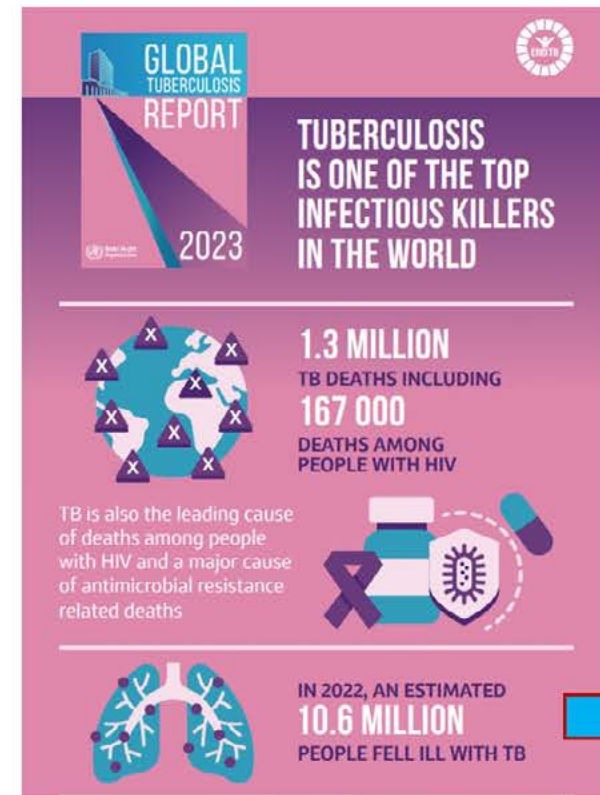
Top findings and messages in the 2023 report



TB remained the world's second leading cause of death from a single infectious agent in 2022, after COVID-19, and global TB targets have either been missed or remain off track

DRUG-RESISTANT TB

- Globally, an estimated **410 000 people** (95% UI: 370 000–450 000) developed multidrug-resistant or rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB) in 2022.
- The number of people diagnosed and started on treatment was much lower: 175 650 people in 2022, equivalent to about two in five of those in need and still below the pre-pandemic level of 181 533 people in 2019.
- The treatment success rate for drug-resistant TB was 63% globally.



55% of people were men
 33% were women
 12% were children (aged 0–14 years)

WHO, 7 November 2023

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

DRUG-RESISTANT TB

Global tuberculosis report 2023

WHO uses five categories to classify cases of drug-resistant TB:

- Isoniazid-resistant TB
- RR-TB: TB caused by *M. tuberculosis* strains that is resistant to rifampin
- MDR-TB: TB caused by *M. tuberculosis* strains that is resistant to at least isoniazid and rifampin
- Pre-XDR-TB: TB caused by *M. tuberculosis* strains that fulfil the definition of multidrug resistant (MDR TB) and which are also resistant to any fluoroquinolone
- XDR-TB: TB caused by *M. tuberculosis* strains that fulfil the definition of MDR and which are also resistant to any fluoroquinolone and at least one additional **Group A drug***

WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis (27 January 2021 Departmental news Geneva)

*The fluoroquinolones include levofloxacin and moxifloxacin as they are the fluoroquinolones currently recommended by WHO for inclusion in longer regimens. **The Group A drugs are currently levofloxacin or moxifloxacin, bedaquiline and linezolid.** The Group A drugs may change in the future; therefore the terminology Group A is appropriate here and it will apply to any Group A drugs in the future.

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

The resistances of *Mycobacterium tuberculosis* complex

- Resistance is defined as primary when it is already present in the strain responsible for the infection, secondary when it arises during therapy.
- The use of at least two drugs lowers the probability of the appearance of resistance to levels lower than the number of bacilli normally present in a single lesion.
- They arise through spontaneous chromosomal mutations (variable frequency, depending on the drugs, between 10^{-6} - 10^{-9}) or induced by selective pressure.
- Rifampicin is the ideal antibiotic for the molecular evaluation of resistance. In fact, over 95% of the mutations associated with the resistant phenotype are limited to a region of only 81 bp of the *rpoB* gene.
- 80-95% (the percentage varies in different countries) of rifampicin-resistant strains are also isoniazid-resistant; for this reason, resistance to Rifampicin is often considered a marker of MDR strains and techniques that use DNA amplification to detect Rifampicin resistance therefore represent tools of significant clinical utility.
- INH resistance is the most common clinically encountered resistance, may require modification of standard treatment

I Laboratori...

No single test has an accuracy of 100%, and each method has advantages and disadvantages to be considered when designing a laboratory algorithm.

Metodi fenotipici

- SAGGIO DI SENSIBILITA' SU TERRENO SOLIDO
- SAGGIO DI SENSIBILITA' IN TERRENO LIQUIDO CON IL SISTEMA MGIT
- SAGGIO DI SENSIBILITA' IN MICRODILUIZIONE CON IL SISTEMA SENSITRE



GRUPPO	FARMACO	SOLVENTE	L-J	7H10	7H11	MGIT
I linea	Etambutolo	H ₂ O	2.0	5.0	7.5	5.0
	Isoniazide	H ₂ O	0.2	0.2	0.2	0.1/0.4
	Pirazinamide	H ₂ O	-	-	-	100
	Rifampicina	H ₂ O	40.0	0.5	10	0.5
Chinoloni	Levofloxacina	NaOH, N	2.0	10	-	10
	Moxifloxacina*	H ₂ O, CC	10	0.5	0.5	0.25
		CB	-	2.0	-	10
Iniettabili	Amikacina	H ₂ O	30.0	2.0	-	10
	Capreomicina	H ₂ O	40.0	4.0	-	2.5
	Kanamicina	H ₂ O	30.0	4.0	-	2.5
	Streptomicina	H ₂ O	4.0	2.0	2.0	10
Altri I linea	Etionamide	DMSO**	40.0	5.0	10.0	5.0
	Linezolid	H ₂ O	-	10	10	10
Speciali	Olofazimina	DMSO	-	-	-	10
	Bedaquillina	DMSO	-	-	0.25	10
	Delamanid	DMSO	-	-	0.015	0.06

* per la Moxifloxacina sono previste due concentrazioni: la concentrazione critica (prima riga) che inibisce la crescita di almeno il 95% dei ceppi wt di *M. tuberculosis* ed il breakpoint clinico (seconda riga) che corrisponde alla MIC che separa i ceppi con alta probabilità di rispondere ad alte dosi del farmaco da quelli resistenti per cui il farmaco non dovrebbe essere utilizzato.

** Utilizzati come solventi anche Etilenglicole oppure Metanolo.

Strategie: TB-Test di sensibilità genotipico



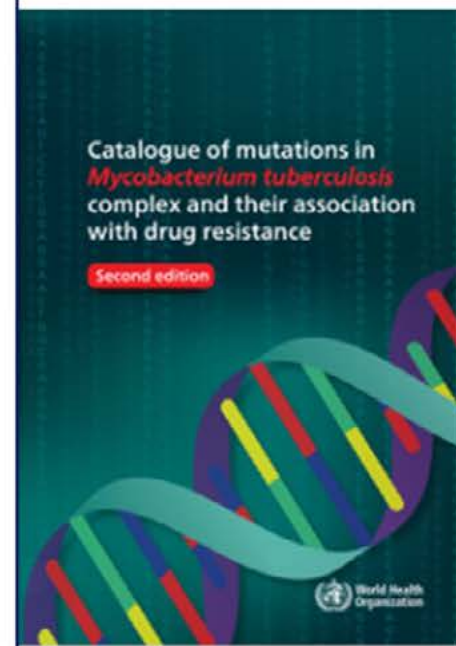
Discordanze fenotipo/genotipo

- L'antibiogramma fenotipico deve essere sempre eseguito
- Esistono ceppi che risultano falsamente sensibili alla rifampicina in MGIT. L'antibiogramma fenotipico non può essere considerato il gold standard per la rifampicina se il ceppo presenta una delle seguenti mutazioni

MUTAZIONI	Sonde GenoType MTBDRplus	
	wild type	mutata
Leu511Pro	WT2-neg	nessuna
Asp516Tyr	WT3 + WT4-neg	nessuna
Ser522Gln	WT5 +WT6-neg	nessuna
His526Tyr	WT7-neg	MUT2A-pos
His526Asp		MUT2B-pos
His526Asn		nessuna
His526Leu	WT8-neg	nessuna
Leu533Pro		nessuna

Miotto et al. ERI, 2017

Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, 2nd ed
 15 November 2023 | Guideline



This 2023 update includes the analysis of over 52 000 isolates with matched data on whole genome sequencing and phenotypic drug susceptibility testing from 67 countries for the 13 medicines. It lists more than 30 000 variants, their frequency and association with resistance and susceptibility and includes methods used, mutations identified and summaries of important findings for each drug. The additional isolates included in this update resulted in 86 variants associated with bedaquiline resistance (up from zero in the previous catalogue), eight variants associated with linezolid resistance (up from one in the previous catalogue) and 24 variants associated with resistance to delamanid (up from one in the previous catalogue).

Tuberculosis laboratories around the world can use the catalogue as a support in the interpretation of genome sequencing results. The catalogue can also guide the development of new molecular drug susceptibility tests, including targeted next-generation sequencing.

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

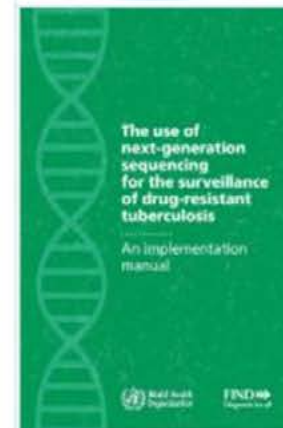


Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis

Rapid communication, July 2023

The use of next-generation sequencing for the surveillance of drug-resistant tuberculosis: an implementation manual

17 October 2023 | Publication



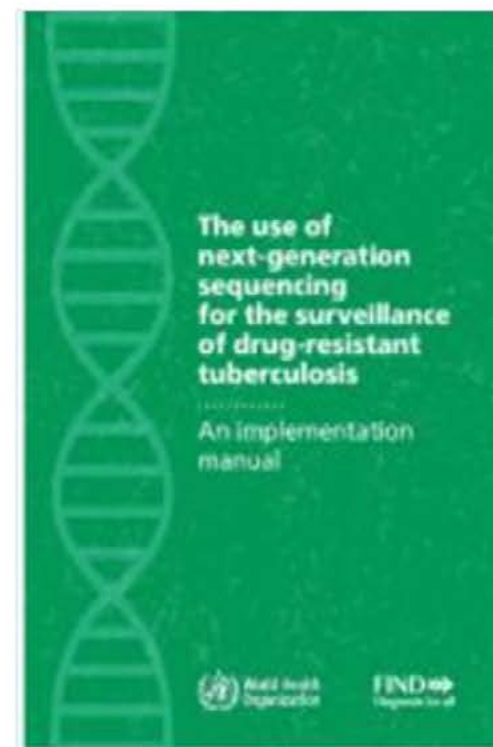
Overview

This document provides practical guidance on planning and implementing next-generation sequencing (NGS) technology for characterization of Mycobacterium tuberculosis complex (MTC) bacteria. The aim is to detect mutations associated with drug resistance in the context of a surveillance system for tuberculosis (TB). It complements two other publications on TB:

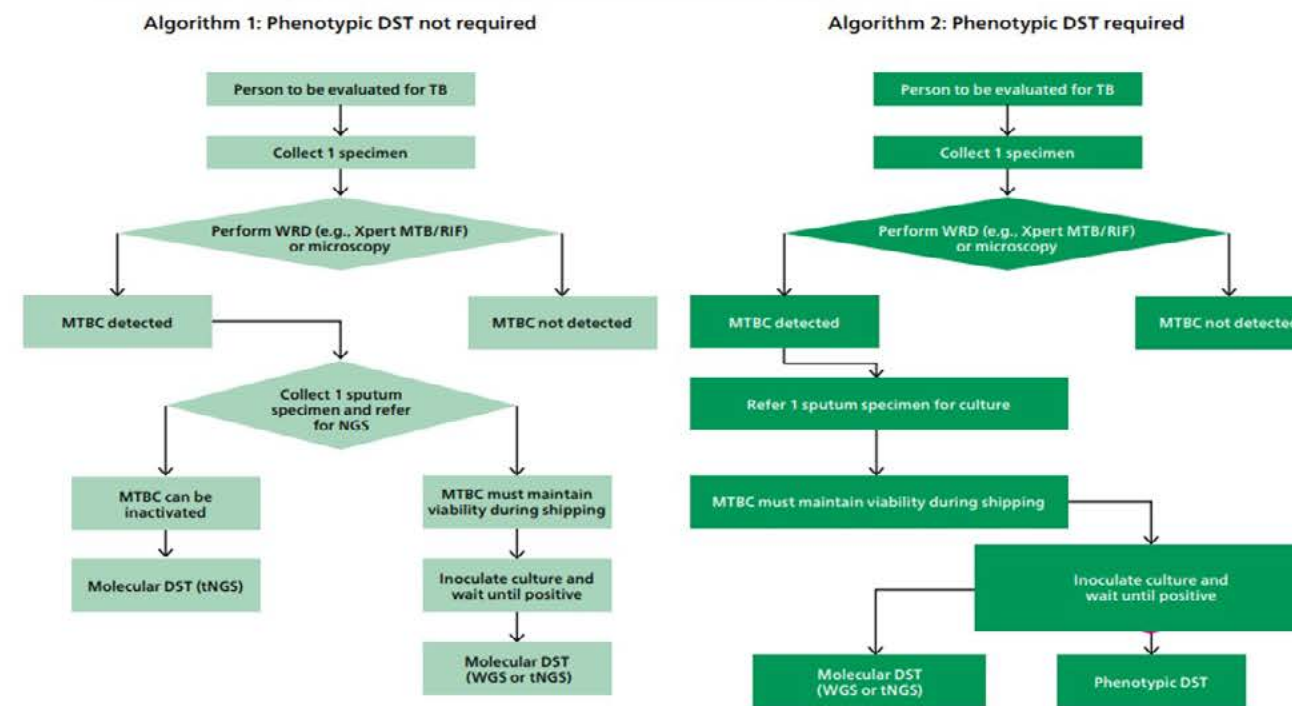
- The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide, which provides an overview of NGS methods and workflows, and a comprehensive review of the scientific evidence on characterization of the genetic basis of phenotypic drug resistance to major anti-TB drugs; and
- Guidance for the surveillance of drug resistance in tuberculosis, which provides guidance for establishing continuous surveillance systems for drug-resistant TB (DR-TB) or, in settings where this is not yet possible, for conducting periodic surveys. This includes the incorporation of NGS into laboratory testing algorithms for DR-TB surveillance.

Advantages of NGS-based DST for DR-TB surveillance:

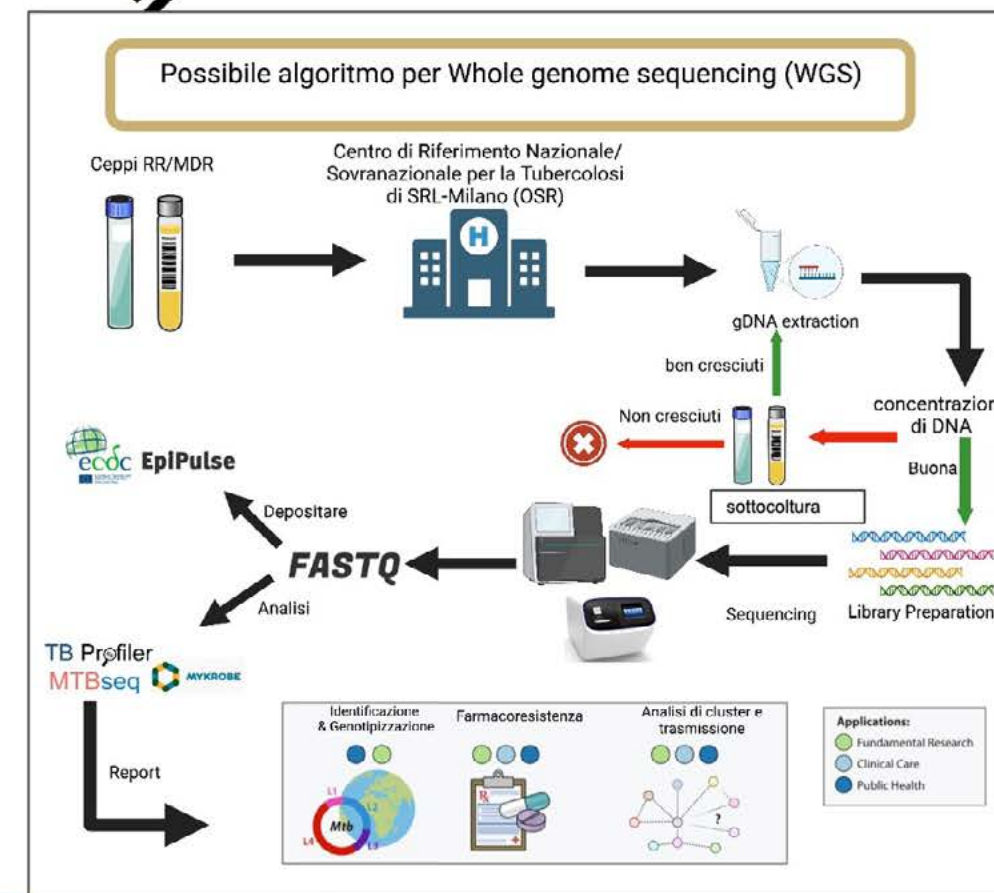
- Tests many drugs in a single assay.
- Provides results for drugs for which phenotypic DST is unreliable.
- Detects heteroresistance.
- Distinguishes resistance-conferring mutations from other mutations.
- Can be done directly from a sputum specimen (tNGS).
- If done from a culture, it does not require a "pure" culture of MTBC bacteria.
- Provides additional information about molecular epidemiology; and
- Is potentially less costly than phenotypic DST, although start-up costs are high.



Examples of testing algorithms employing NGS-based DST for DR-TB surveillance



DR-TB: drug-resistant TB; DST: drug susceptibility testing; MTBC: *Mycobacterium tuberculosis* complex; NGS: next-generation sequencing; TB: tuberculosis; TNGS: targeted NGS; WGS: whole genome sequencing; WHO: World Health Organization; WRD: WHO-recommended diagnostic test.



Il Regno Unito è il primo paese ad aver avviato un programma centralizzato di sequenziamento totale di routine di tutti i ceppi di *M. tuberculosis* isolati nel Paese proponendo di eliminare il DST fenotipico per i ceppi completamente wild type. L'Olanda sta seguendo lo stesso algoritmo con un consistente risparmio di fondi.

AMCLI ETS. Percorso Diagnostico "Tubercolosi" - Rif. 2023-18, rev. 2023"

#ForumRisk18



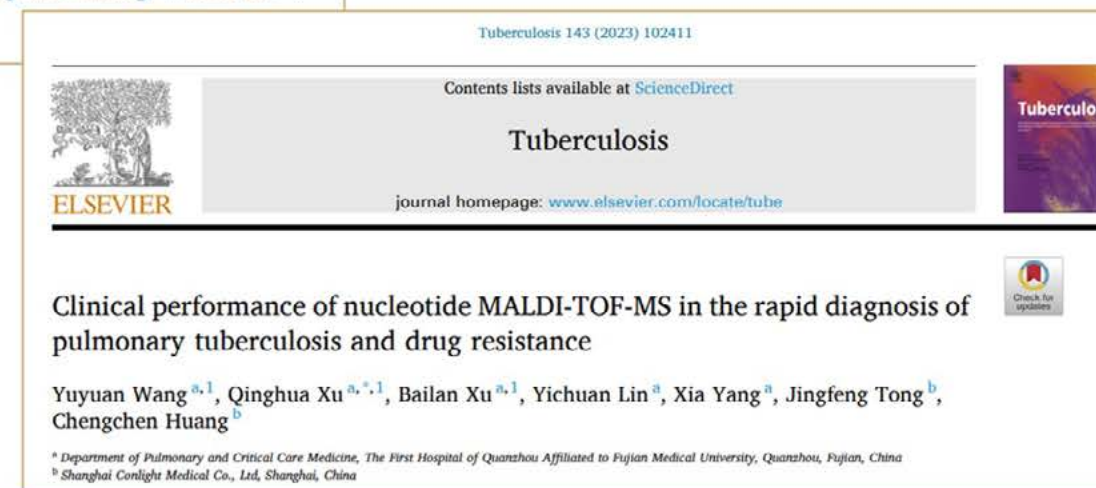
www.forumriskmanagement.it

Inoltre...

> Int J Infect Dis. 2022 Aug;121:47-54. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.061. Epub 2022 May 4.

Prediction of Mycobacterium tuberculosis drug resistance by nucleotide MALDI-TOF-MS

Xiaocui Wu ¹, Guangkun Tan ², Jinghui Yang ¹, Yinjuan Guo ¹, Chengchen Huang ³, Wei Sha ⁴, Fangyou Yu ⁵



Tuberculosis 145 (2023) 102411

Contents lists available at ScienceDirect

Tuberculosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tube

Clinical performance of nucleotide MALDI-TOF-MS in the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis and drug resistance

Yuyuan Wang ^{a,1}, Qinghua Xu ^{a,1,1}, Bailan Xu ^{a,1}, Yichuan Lin ^a, Xia Yang ^a, Jingfeng Tong ^b, Chengchen Huang ^b

^a Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The First Hospital of Quanzhou Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian, China
^b Shanghai Conlight Medical Co., Ltd, Shanghai, China



In Italia...

- **Laboratori di riferimento regionale...**
- **Laboratorio Nazionale e Sovranazionale di Riferimento (ISS)**
- **Laboratorio Sovranazionale di Riferimento per la sorveglianza molecolare della TB (HSR)**
 - **Centro Coordinatore della Rete IRL TB2 afferenti all'ECDC**

Iniziative e progetti

In Italia

Laboratorio sovranazionale di riferimento (Lsr) dell'Oms per la sorveglianza della Tb farmacoresistente
 In Italia è attiva una rete di 46 laboratori sentinella che raccolgono i dati sulla sensibilità di *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) ai farmaci antitubercolari di prima e seconda linea.

INT J TUBERC LUNG DIS 24(8):775-782
 © 2022 The Union
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.22.0050> **2022**

Decreasing trend of drug-resistant TB in Italy

F. Giannoni,¹ A. Lanni,¹ A. Iacobino,¹ D. M. Cirillo,² E. Borroni,² L. Fattorini,¹ the Italian Multicentre Study on Resistance to Antituberculosis Drugs (SMIRIA)*

¹Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; ²Emerging Bacterial Pathogens Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Nontuberculous mycobacteria

- Nontuberculous mycobacteria (NTM) are organisms commonly found in soil and water in many parts of the world.
- Everyone comes into contact with NTM, but it usually only causes infection in people who have damaged lungs from diseases such as bronchiectasis or COPD, cystic fibrosis, silicosis, previous tuberculosis infection, a weakened immune system or older age
- NTM disease is not contagious. We do not have convincing data on direct transmission, but that the acquisition of this ability could occur for some species
- Treatment of NTM typically requires taking multiple antibiotics, often for several years.
- The great majority of NTM lung disease is caused by *Mycobacterium avium complex (MAC)*
- In the U.S. more than 86,000 people are likely living with NTM lung disease (5 June 2023- American Lung Association). Rates appear to be increasing, especially among women and older age groups. There are not large randomized controlled trials
- NTM appears to be an orphan disease

- Polmonari
- Linfonodali
- Cutanee
- Osteo-articolari
- Disseminate
- Sepsi



#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

MENU



Sei qui: Home > Malattie rare > Malattia Polmonare da Micobatteri Non Tubercolari

Malattia polmonare da micobatteri non tubercolari: news su terapie, sperimentazioni, prevenzione e qualità della vita

La **terapia** rappresenta un nodo critico: **buona parte dei micobatteri non tubercolari è resistente a un gran numero di antibiotici**. Tutto ciò allunga e complica il percorso terapeutico, i costi e incidendo notevolmente sulla qualità di vita del paziente. I più caumentandoneomuni antibiotici per il trattamento dell'infezione da MAC comprendono **etambutolo, claritromicina, azitromicina, rifabutina, rifampicina** e anche antibiotici non specificamente approvati per la NTM-LD, quali **ciprofloxacina, clofazimina e amikacina**. Considerate le peculiarità dei micobatteri NTM, i regimi terapeutici spesso prevedono da 2 a 4 farmaci somministrati per periodi fino a 18-24 mesi (anche se i soggetti affetti da HIV possono essere costretti a terapie che durano per tutta la vita). Anche dopo il raggiungimento della conversione dell'esame colturale, ossia l'avvenuta eradicazione dell'infezione, i cicli di antibiotici possono continuare per un periodo di circa 12 mesi.

Malattia polmonare da micobatteri non tubercolari: proposto l'inserimento nei LEA e il riconoscimento dell'invalidità

Autore: Alessandra Babetto, 17 Giugno 2022

In Commissione Sanità del Senato presentata un'interrogazione da parte della Sen. Lunesu (Lega) per la tutela dei pazienti

È stata presentata ieri nel corso della seduta della XII Commissione (Sanità) del Senato, da parte della **Senatrice Michela Lunesu (Lega)**, un'interrogazione a risposta orale sull'inserimento della **malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM-PD) nei LEA**, al fine di garantire l'esenzione dal ticket per tutte le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia, riconoscendo, inoltre, l'invalidità per questa tipologia di pazienti che non possono svolgere alcuna attività lavorativa.



Leggi tutto...

Malattia polmonare NTM: il parlamento chiede che la patologia sia riconosciuta come rara

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

Le micobatteriosi...



I sistemi di riscaldamento/raffreddamento (HCU)
Le unità di riscaldamento/raffreddamento (Heater Cooler Unit - HCU) sono dispositivi medici di classe IIb, utilizzati durante interventi di cardiocirurgia toracica in cui il riscaldamento/raffreddamento del paziente risulta parte della procedura chirurgica. Tali dispositivi sono composti da serbatoi che forniscono l'acqua a temperatura controllata a scambiatori di calore e a coperte di riscaldamento/raffreddamento, attraverso circuiti dell'acqua chiusi. Tali attrezzature si utilizzano in tutto il mondo da molti anni.

La situazione in Italia e nel mondo

- Dal 2011 ad oggi sono stati rilevati diversi casi di infezioni cardiovascolari invasive da *Mycobacterium Chimaera*(MC) in pazienti sottoposti a intervento chirurgico a cuore aperto in diversi Paesi europei fra cui Francia, Germania, Irlanda, Olanda, Spagna, Regno Unito e Svizzera, nonché negli Stati Uniti, Canada, Australia, Hong-Kong.
- In Italia la prima segnalazione di paziente infettato da MC è pervenuta solo a fine giugno 2018.
- Il numero di dispositivi HCU in uso nel mondo è stimato in 11.000 unità, in particolare 6.700 i dispositi della Livanova, di cui solo 218 in Italia.
- Il numero di procedure di circolazione extra-corporea eseguite ogni anno nel mondo è di oltre 1.500.000 di cui 40.000 in Italia.
- Il numero di eventi avversi, ad oggi notificati, è di 185 nel mondo, dei quali 10 in Italia.

Case Reports | Int Urol Nephrol. 2022 Jul;54(7):1769-1771. doi: 10.1007/s11255-021-03039-7. Epub 2021 Oct 21.

***Mycobacterium chelonae*-related peritoneal dialysis peritonitis: a case report and its potential complications**

Ashik Hayat ^{1, 2}, Benedict Sakhrani ², Max Rubin ²

Affiliations — collapse

Affiliations

¹ Department of Medicine and Nephrology, Taranaki Base Hospital, 8 David Street Westown, New Plymouth Taranaki, New Zealand, 4310. ashik.hayat@tdhb.org.nz.

JOURNAL ARTICLE

Shades of grey: an outbreak of tattoo-associated *Mycobacterium chelonae*

A. Pararajasingam, A. Atwan, P. Srivastava, M.M.U. Chowdhury, N.M. Stone

British Journal of Dermatology, Volume 184, Issue 3, 1 March 2021, Page e54,

Journal of
Clinical Microbiology

Prosthetic Valve Endocarditis and Bloodstream Infection Due to *Mycobacterium chimaera*

Yvonne Achermann, Matthias Rössle, Matthias Hoffmann, Vanessa Deggim, Stefan Kuster, Dieter R. Zimmermann, Guido Bioembler, Michael Hombach and Barbara Hasse
J. Clin. Microbiol. 2013, 51(6):1769. DOI: 10.1128/JCM.00435-13.
Published Ahead of Print 27 March 2013.

- Polmonari
- Linfonodali
- Cutanee
- Osteo-articolari
- Disseminate
- Sepsi

**Le micobatteriosi non sono malattie acute o contagiose...
ma non vanno sottovalutate**

The key role of the Laboratory

- Accurate identification is necessary to distinguish species (and subspecies) that have a higher pathogenic potential and for targeted therapy, especially for species which an susceptibility test cannot be performed
- Microbiological criteria for the diagnosis of NTM lung disease ([ATS/ESCMID/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline 2020](#))
- There is not an universal technique
- The choice among the different available techniques depends on the identification accuracy required
- Technology is continuously evolving; the application depends on the capability of the laboratory
- Susceptibility test for antibiotics for which interpretative criteria are available

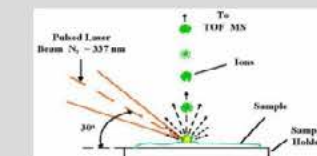


NTMs - Identificazione:

MALDI-TOF MS

Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight Mass Spectrometry

- A sample is combined with a matrix and allowed to dry.
- The crystalline sample is irradiated by a short pulse laser.
- The beam volatilizes the sample, producing ions.
- These ions are accelerated by a strong electric field in a vacuum tube and directed toward the detector.
- Ions of different m/z are separated and their flight times are converted to mass.
- The resulting mass spectrum yields an identification

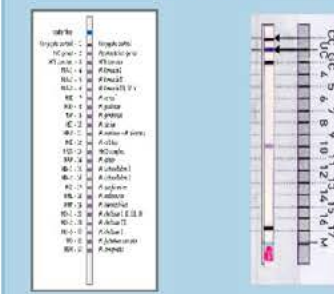


**LPA
 LINE PROBE ASSAYS**

The test can be performed starting from either liquid or solid culture media

- **DNA EXTRACTION**
- **AMPLIFICATION WITH BIOTINYLATED PRIMERS**
 Target: 23S rDNA region or 16S - 23S rRNA spacer region (ITS = internal transcribed spacer)

• **REVERSE HYBRIDIZATION**



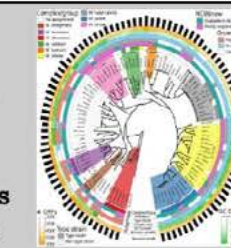
SEQUENZIAMENTO

- DNA regions to sequence
 - ✓ 16S rDNA
 - ✓ Internal transcribed spacer
 - ✓ 23S rDNA
 - ✓ hsp65
 - ✓ rpoB
- Sequencing
- Comparison of the sequence with those present in a database (anyone can compare their sequence with all those present in GenBank)
- A search engine identifies and returns the sequences present in GenBank that have the highest degree of similarity with the sequence examined



WGS-NGS

- Overcomes the limitations of the conventional tests used for the diagnosis of mycobacterial infections and better understand the global diversity of NTM species and their disease association
- can identify all genomic variants associated with resistance, as well as phylogenetic SNPs characteristic for individual NTM species
- contributes to the diagnosis of mixed NTM infections associated with two or more particular species
- Sequencing data should be also used in molecular epidemiology analysis as they provide a detailed insight into transmission dynamics of NTM (e.g., identification of hospital out-breaks)



D. M. Cirillo

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

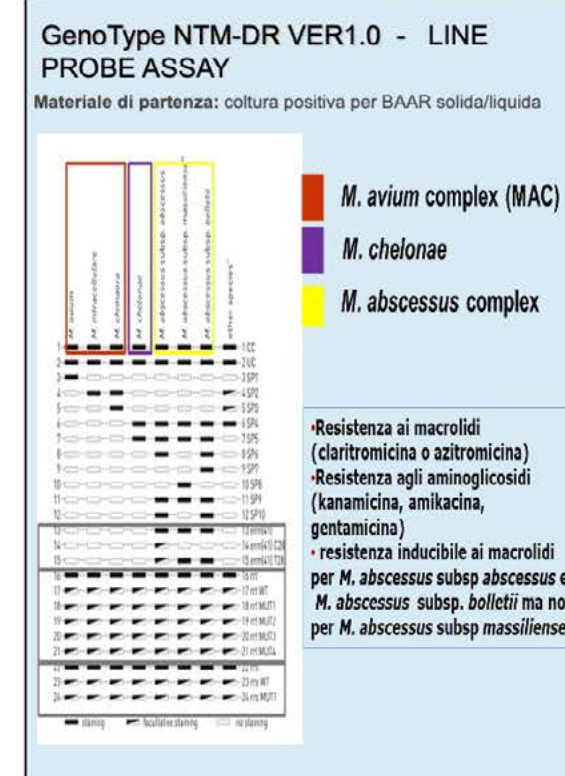
NTMs - Le resistenze:

Metodo fenotipico

La microdiluzione in brodo, che permette la determinazione delle concentrazioni minime inibenti (MIC), si esegue utilizzando piastre *microtiter* nei cui pozzetti sono presenti diluizioni per raddoppio dei singoli antibiotici.



Metodi molecolari



Next Generation Sequencing (NGS)

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Whole-Genome Sequencing for Predicting Clarithromycin Resistance in *Mycobacterium abscessus*

Journal of Global Antimicrobial Resistance

Short Communication

Detection and molecular characterisation of amikacin-resistant *Mycobacterium abscessus* isolated from patients with pulmonary disease

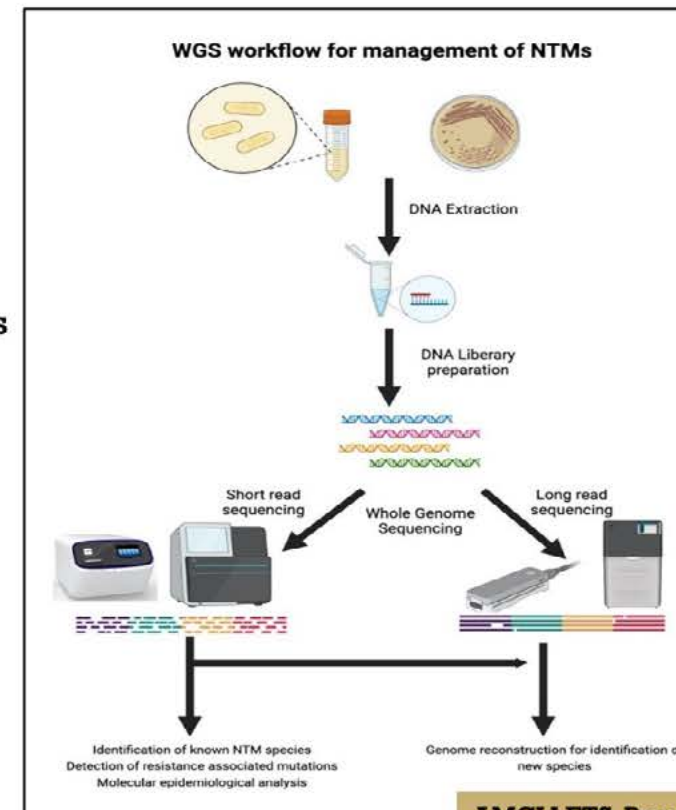
Mingyan Wu^{1,2}, Bing Li¹, Qi Cao^{1,3}, Lijun Xu¹, Yuzhen Zou¹, Yongjie Zhang^{1,4}, Mengling Zhan^{1,5}, Binyong Xu^{1,6}, Meiqing Ye¹, Fangyou Yu¹, Zhenmin Zhang¹, Hailiqing Chu^{1,7}

#ForumRisk18

www.forumriskmanagement.it

WGS, all in one...

- Identification
- Cluster investigation
- Detection of resistance associated mutations
- Molecular epidemiological analysis



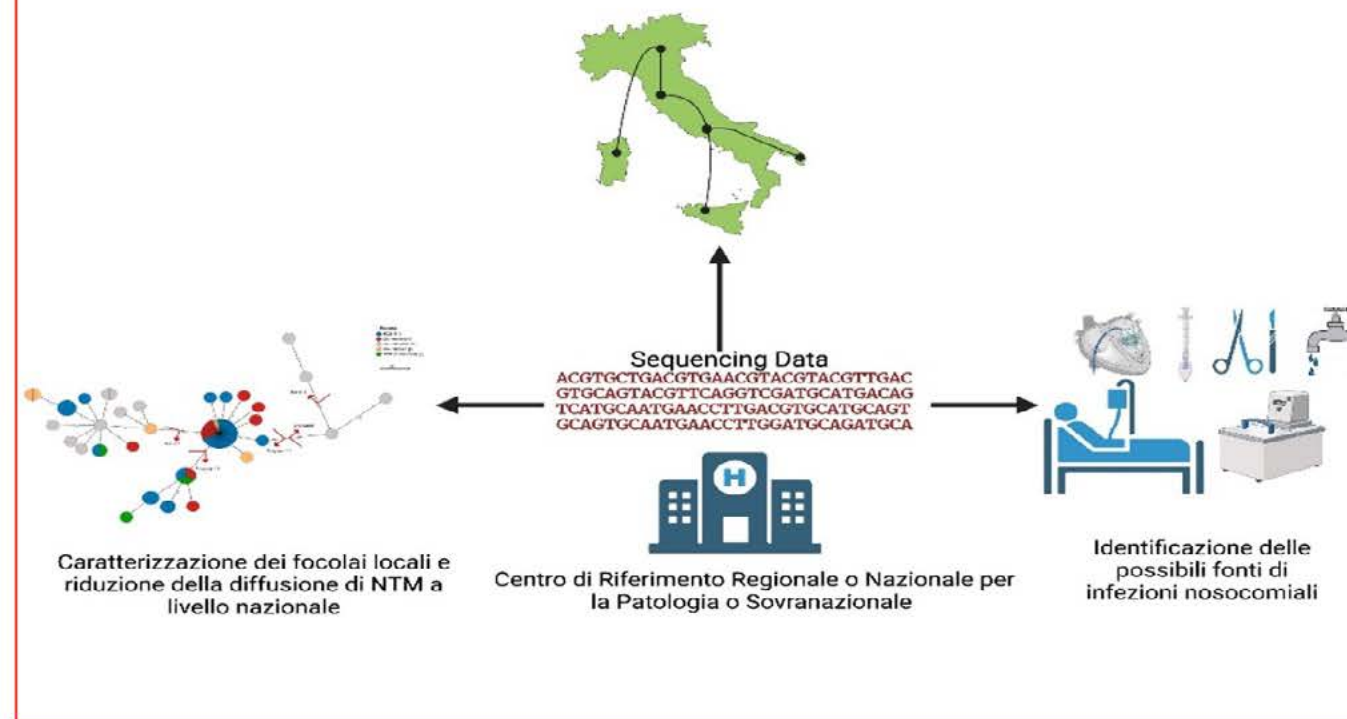
Tuttavia...

Ad oggi non abbiamo database dettagliati per identificare i geni associati a resistenza negli NTM ma il campo è in continua evoluzione
 Per beneficiare dei vantaggi del sequenziamento dell'intero genoma, è necessario che si verifichino ulteriori progressi nella comprensione ed identificazione dei meccanismi di resistenza, associati a dati di outcome clinici

AMCLI ETS. Percorso Diagnostico " Micobatteriosi" - Rif. 2023-17, rev. 2023"

Il WGS nell'epidemiologia molecolare delle infezioni da NTMs

Monitorare la trasmissione e la dinamica delle infezioni non-tubercolari a livello Regionale/Nazionale



I dati di sequenziamento possono essere utilizzati per descrivere la diffusione e la dinamica delle infezioni da NTM, per caratterizzare i focolai locali e anche per identificare le fonti di infezione nelle strutture ospedaliere.

AMCLI ETS. Percorso Diagnostico "Micobatteriosi" - Rif. 2023-17, rev. 2023"

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

Situazione attuale

- Notifica non ovunque obbligatoria
- Epidemiologia mondiale ignota
- Incidenza delle micobatteriosi in aumento
- Rete di laboratori insufficiente

progetto **NTM-DARE**

D EBATE
A WARENESS
R ESEARCH
E XCELLENCE



Obiettivi futuri...?

- Notifica obbligatoria
- Epidemiologia mondiale
- Contrastare l'incidenza delle micobatteriosi in aumento
- **Creare una rete di laboratori**



Ringrazio
GLaMic -AMCLI e...

GRAZIE
A VOI TUTTI
PER
L'ATTENZIONE



D. M. Cirillo



E. Tortoli



G.L. Molinari



S. Andreoni

Delitti in materia di violazione del diritto d'autore (Art. 25-novies, D.Lgs. n. 231/2001) [articolo aggiunto dalla L. n. 99/2009]

- Messa a disposizione del pubblico, in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta, o di parte di essa (art. 171, legge n.633/1941 comma 1 lett. a) bis)
- Reati di cui al punto precedente commessi su opere altrui non destinate alla pubblicazione qualora ne risulti offeso l'onore o la reputazione (art. 171, legge n.633/1941 comma 3)
- Abusiva duplicazione, per trarne profitto, di programmi per elaboratore; importazione, distribuzione, vendita o detenzione a scopo commerciale o imprenditoriale o concessione in locazione di programmi contenuti in supporti non contrassegnati dalla SIAE; predisposizione di mezzi per rimuovere o eludere i dispositivi di protezione di programmi per elaboratori (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 1)
- Riproduzione, trasferimento su altro supporto, distribuzione, comunicazione, presentazione o dimostrazione in pubblico, del contenuto di una banca dati; estrazione o reimpiego della banca dati; distribuzione, vendita o concessione in locazione di banche di dati (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 2)
- Abusiva duplicazione, riproduzione, trasmissione o diffusione in pubblico con qualsiasi procedimento, in tutto o in parte, di opere dell'ingegno destinate al circuito televisivo, cinematografico, della vendita o del noleggio di dischi, nastri o supporti analoghi o ogni altro supporto contenente fonogrammi o videogrammi di opere musicali, cinematografiche o audiovisive assimilate o sequenze di immagini in movimento; opere letterarie, drammatiche, scientifiche o didattiche, musicali o drammatico musicali, multimediali, anche se inserite in opere collettive o composite o banche dati; riproduzione, duplicazione, trasmissione o diffusione abusiva, vendita o commercio, cessione a qualsiasi titolo o importazione abusiva di oltre cinquanta copie o esemplari di opere tutelate dal diritto d'autore e da diritti connessi; immissione in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta dal diritto d'autore, o parte di essa (art. 171-ter legge n.633/1941)
- Mancata comunicazione alla SIAE dei dati di identificazione dei supporti non soggetti al contrassegno o falsa dichiarazione (art. 171-septies legge n.633/1941)
- Fraudolenta produzione, vendita, importazione, promozione, installazione, modifica, utilizzo per uso pubblico e privato di apparati o parti di apparati atti alla decodificazione di trasmissioni audiovisive ad accesso condizionato effettuate via etere, via satellite, via cavo, in forma sia analogica sia digitale (art. 171-octies legge n.633/1941).

[Torna all'inizio](#)