

Ministero della Salute



Centro Interuniversitario  
di Ricerca sull'Influenza



Istituto Superiore di  
Sanità



SISTEMA DI SORVEGLIANZA SENTINELLA DELL'INFLUENZA BASATA SU  
MEDICI DI MEDICINA GENERALE E PEDIATRI DI LIBERA SCELTA

Sorveglianza Epidemiologica e Virologica

**PROTOCOLLO OPERATIVO**

Stagione influenzale 2008 - 2009

## **NOVITA' DELLA SORVEGLIANZA DELL'INFLUENZA PER LA STAGIONE 2008 – 2009**

**Il protocollo operativo della stagione 2008–2009 riporta alcune modifiche rispetto alla precedente stagione influenzale.**

Dalla stagione 2008/2009 dovranno essere raccolte informazioni relative all'utilizzo di farmaci antivirali nei casi di sindrome influenzale da parte dei medici che partecipano alla sorveglianza virologica (**Allegato 7**).

Inoltre per i Laboratori virologici regionali è prevista la possibilità di inserire i dati relativi ai campioni clinici, raccolti dai medici sentinella partecipanti alla sorveglianza virologica, attraverso la compilazione di un modulo on-line disponibile nel sito INFLUNET dell'ISS ([www.flu.iss.it](http://www.flu.iss.it)), nell'area riservata agli operatori.

Si segnala il sito Internet della Sorveglianza dell'Influenza dell'Istituto Superiore di Sanità, accessibile all'indirizzo: [www.flu.iss.it](http://www.flu.iss.it)

## RAZIONALE DEL SISTEMA DI SORVEGLIANZA

L'influenza costituisce un importante problema di Sanità Pubblica a causa della ubiquità, contagiosità, e variabilità antigenica dei virus influenzali, dell'esistenza di serbatoi animali e delle possibili gravi complicanze. Frequente motivo di consultazione medica e di ricovero ospedaliero, e principale causa di assenza dal lavoro e da scuola, l'influenza è ancora oggi la terza causa di morte in Italia per patologia infettiva, preceduta solo da AIDS e tubercolosi.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità già dagli anni '50 ha avviato un programma internazionale di sorveglianza per l'influenza, al quale partecipa anche l'Italia, all'interno dell'EISS, progetto promosso dall'Unione Europea.

Il sistema di sorveglianza dell'Influenza su scala nazionale, avviata in forma sperimentale nella stagione 1999-2000, è stato organizzato dalla stagione 2000-01 in forma istituzionale in base all'accordo sancito dalla Conferenza Stato Regioni del 28 settembre 2000 (atto 1031).

Il sistema di monitoraggio settimanale si basa su una rete di medici sentinella costituita da medici di Medicina Generale e di Pediatri di Libera scelta che segnalano i casi di influenza osservati tra i loro assistiti. I medici sentinella ed altri medici operanti nel territorio e negli Ospedali collaborano inoltre alla raccolta di campioni biologici per l'identificazione di virus circolanti.

Il reclutamento dei medici sentinella è effettuato dalle Regioni.

La raccolta e l'elaborazione delle segnalazioni di malattia è effettuata dai Centri di Riferimento Nazionali: Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI). L'ISS provvede all'elaborazione a livello nazionale e produce un rapporto settimanale che viene pubblicato sul sito Internet del Ministero della Salute.

L'identificazione dei virus influenzali è effettuata dai Laboratori virologici regionali; laddove essi non siano presenti suppliscono per quanto possibile i laboratori di altre regioni o i laboratori dell'ISS e del CIRI. Tutte le identificazioni o isolamenti di virus sono segnalati al Centro Nazionale per l'Influenza (NIC), presso il Dipartimento "Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate" (MIPI), reparto "Malattie virali e vaccini inattivati" dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il Centro di Controllo delle Malattie del Ministero della salute (CCM) coordina con le Regioni le attività relative alla sorveglianza dell'influenza.

Presso il Ministero della Salute sono costituiti:

- il punto finale della rete di sorveglianza;
- il centro per il ritorno delle informazioni, sull'andamento nazionale dell'influenza, tramite stampa e mezzi informatici, dirette a:
  - o operatori
  - o utenti
  - o sistemi di sorveglianza europei ed internazionali.

La stretta collaborazione tra tutte le componenti citate, a partire dai medici sentinella, si è dimostrata essenziale per individuare e valutare tempestivamente l'inizio della stagione influenzale e identificare i virus circolanti.

# **1. SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA**

## **1.1 OBIETTIVI**

L'obiettivo generale del sistema di sorveglianza dell'influenza è quello di costituire una base di dati per valutare in modo comparativo l'incidenza dell'influenza nel corso degli anni.

Nella stagione influenzale 2008-2009 il sistema di sorveglianza si basa su un protocollo operativo essenzialmente uguale a quello utilizzato nell'anno precedente.

Il sistema prevede di raggiungere i seguenti obiettivi specifici:

- descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di sindrome influenzale osservati da un campione di medici sentinella del Servizio Sanitario Nazionale;
- stimare la settimana di inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia influenzale;
- stimare i tassi di incidenza per settimana nella stagione influenzale;
- stimare i tassi di incidenza per le fasce di età 0-4, 5-14, 15-64, 65 e oltre;
- stimare la frequenza di soggetti vaccinati tra i casi di sindrome influenzale di età pari o superiore a 65 anni;
- valutare la presenza di gradienti geografici di diffusione, da utilizzare in modelli per la previsione di un'eventuale pandemia.

## **1.2 METODI**

### **1.2.1 COPERTURA GEOGRAFICA E STIMA DEL CAMPIONE DI MEDICI**

Poiché l'influenza è una malattia con incidenza elevata, per la stima del suo andamento spazio temporale, è sufficiente garantire la sorveglianza del 2% della popolazione nazionale.

Il numero di medici partecipanti non è predefinito, ma è auspicabile che in ogni regione la rete sia costituita da un gruppo di medici i cui assistiti rappresentino complessivamente almeno il 2% della popolazione regionale. Un numero maggiore di medici potrebbe costituire una garanzia di numerosità sufficiente, nel caso in cui alcuni medici decidano di abbandonare la rilevazione.

La partecipazione è volontaria, ma è importante che i medici che decidano di aderire, garantiscano la continuità della rilevazione dei dati per tutto il periodo della sorveglianza.

### **1.2.2 ATTIVITA' DEI CENTRI DI RIFERIMENTO NAZIONALI**

I Centri di Riferimento Nazionali hanno il compito di:

- redigere il protocollo operativo in collaborazione con le regioni e il Ministero della Salute;
- costruire la base di dati e le procedure per l'invio e la consultazione dei dati aggregati;
- raccogliere e analizzare settimanalmente i dati di sorveglianza nazionali e inviarli al Ministero della Salute;

- contribuire allo scambio di dati con analoghe reti di sorveglianza dell'influenza europee;
- curare il ritorno delle informazioni ai medici partecipanti.

### **1.2.3 ATTIVITA' DEL REFERENTE REGIONALE e/o DI ASL**

In ogni regione/ASL è identificato un referente che ha il compito di coordinare la rete locale dei medici sentinella, la rilevazione settimanale dei dati, la loro immissione nel database.

Il referente regionale e/o di ASL, identificato con la compilazione della scheda in **Allegato 1**, avrà il compito di:

- promuovere l'iniziativa e invitare i medici a partecipare;
- controllare la continuità della partecipazione settimanale dei medici, sollecitando chi ritarda o interrompe l'invio dei dati;
- provvedere all'inserimento dei dati, tramite Internet, per quei medici sprovvisti di connessione.

### **1.2.4 ATTIVITA' DEI MEDICI SENTINELLA**

#### **a) Registrazione dei medici sentinella**

Al momento dell'adesione alla sorveglianza ogni medico dovrà fornire al referente regionale o di ASL i seguenti dati (**Allegato 2**):

- il proprio nome e cognome;
- il recapito al quale desidera ricevere la documentazione (protocollo, lettere informative, ecc.);
- il recapito telefonico per comunicazioni sui dati di sorveglianza (dalla ASL o dal Centro di Riferimento Nazionale) e gli orari preferibili;
- la possibilità di accesso alla rete Internet ed eventuale indirizzo di posta elettronica;
- il numero totale di pazienti assistiti per il 2008 (in caso di variazioni nel corso dell'anno, fornire l'ultimo dato più aggiornato) distinti per fasce di età:
  1. numero di assistiti di età inferiore a 5 anni;
  2. numero di assistiti di età compresa tra 5 e 14 anni;
  3. numero di assistiti di età compresa tra 15 e 64 anni;
  4. numero di assistiti di età di 65 anni e oltre;

Qualora i medici avessero difficoltà ad ottenere le informazioni relative al numero degli assistiti suddivisi per fascia d'età, sarà cura della ASL competente fornire tali dati ai Centri di Riferimento Nazionali.

#### **b) Rilevazione dei casi di sindrome influenzale**

Ai medici che partecipano alla sorveglianza si richiede di identificare e annotare giornalmente, sul proprio registro cartaceo, ogni nuovo paziente affetto da sindrome influenzale nel periodo di sorveglianza (13 ottobre 2008 - 26 aprile 2009). Le informazioni

individuali raccolte dovranno essere aggregate e i totali trasmessi ogni settimana al Centro di Riferimento attraverso il sito Web "INFLUNET" appositamente predisposto.

Per facilitare il calcolo dei totali nel registro cartaceo sono state aggiunte delle colonne per individuare le specifiche classi di età. In particolare per la classe di età "65 e oltre" è necessario specificare quanti dei soggetti affetti da sindrome influenzale nella settimana di rilevazione sono stati vaccinati nella corrente stagione influenzale (Per vaccinato si intende solo chi è stato vaccinato per l'anno in corso da almeno due settimane).

**Solo per le Regioni afferenti al CIRI, nelle quali oltre alla sorveglianza dell'influenza viene attuata anche quella delle malattie respiratorie acute (ARI), il modulo cartaceo per la raccolta e la trasmissione dei dati è differente dall'Allegato 4; pertanto, sarà cura del CIRI stesso trasmettere alle Regioni interessate la modulistica.**

Sono allegati al presente protocollo sia l'elenco delle settimane (da lunedì a domenica) a cui fare riferimento nella segnalazione dei casi individuali di sindrome influenzale (**Allegato 5**), sia la definizione di caso (**Allegato 3**).

Ogni settimana il numero aggregato dei casi osservati da ogni medico (divisi per gruppi di età) sarà trasmesso al competente Centro di Riferimento.

**Per consentire una stima corretta dell'incidenza dell'influenza è necessario che il medico comunichi anche l'eventuale assenza di casi per quella specifica settimana (zero reporting).**

### 1.2.5 DEFINIZIONE CLINICA DI "SINDROME INFLUENZALE" (ALLEGATO 3)

Per garantire la massima omogeneità di rilevazione, è fornita una definizione clinica di caso che include le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori.

Affezione respiratoria acuta ad esordio brusco ed improvviso con febbre > 38°C accompagnata da almeno un sintomo tra i seguenti:

- cefalea
- malessere generalizzato
- sensazione di febbre (sudorazione, brividi)
- astenia

e da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori:

- tosse
- faringodinia
- congestione nasale.

Per la diagnosi clinica di influenza nel **bambino** è importante considerare quanto indicato per gli adulti tenendo conto che:

1) i bambini più piccoli non sono in grado di descrivere la sintomatologia sistemica che invece si può manifestare con:

- irritabilità
- pianto
- inappetenza

- 2) nel lattante l'influenza è spesso accompagnata da vomito e diarrea e solo eccezionalmente da febbre;
- 3) occhi arrossati e congiuntivite sono caratteristici dell'influenza nei bambini in età prescolare, in caso di febbre elevata;
- 4) nel bambino di 1-5 anni la sindrome influenzale si associa frequentemente a laringotracheite e bronchite e a febbre elevata.

### **1.2.6 PERIODO DI RACCOLTA DEI DATI**

I dati dovranno essere raccolti a partire dalla 42<sup>a</sup> settimana del 2008 (lunedì 13 ottobre) fino alla 17<sup>a</sup> settimana del 2009 (domenica 26 aprile).

### **1.2.7 ANALISI DEI DATI A LIVELLO CENTRALE**

L'analisi dei dati sarà effettuata con le seguenti modalità:

#### **settimanalmente**

1. numero di medici che nella settimana hanno inviato dati e popolazione sorvegliata (totale e per fascia di età);
2. tassi di incidenza nazionali totali e per fascia di età;
3. tassi di incidenza per regione, totali e per fascia di età;
4. confronto con i dati analoghi della stagione precedente;

#### **alla fine della stagione influenzale**

1. incidenza delle sindromi influenzali per settimana, per età e per regione;
2. incidenza cumulativa tra i casi vaccinati di età pari o superiore a 65 anni;
3. descrizione della diffusione geografica dell'influenza nell'arco della stagione;

### **1.2.8 DIFFUSIONE DEI DATI**

Così come sancito nel già citato accordo della Conferenza Stato-Regioni, le informazioni relative all'andamento nazionale dell'influenza vengono pubblicate ogni settimana nel sito Internet del Ministero della salute al seguente indirizzo: <http://www.ministerosalute.it/influenza/influenza.jsp>).

## 2. SORVEGLIANZA VIROLOGICA

### 2.1. RAZIONALE

#### 2.1.1. VARIABILITÀ VIRALE

L'epidemiologia dell'Influenza è fortemente influenzata dalla capacità dei virus influenzali di mutare rapidamente le caratteristiche antigeniche delle due proteine virali di superficie, l'emagglutinina (H) e la neuraminidasi (N).

Tali variazioni permettono al virus di superare le barriere anticorpali che si oppongono alla sua circolazione nella popolazione, vanificando l'immunità conseguente a pregressa infezione naturale o a vaccinazione.

I cambiamenti a carico di queste due proteine virali possono essere di diversa intensità; diversi sono anche i meccanismi molecolari che li determinano e la gravità delle manifestazioni morbose che ne derivano:

##### ***Drift antigenico:***

- porta alla comparsa di varianti antigeniche minori, a seguito di mutazioni puntiformi che alterano la sequenza degli aminoacidi di cui sono composte le due proteine;
- è un fenomeno comune a tutti i tipi (A, B, e C) e sottotipi virali (A/H3N2, A/H1N1);
- è responsabile delle epidemie stagionali.

##### ***Shift antigenico:***

- è un fenomeno esclusivo di virus di tipo A;
- consiste nella comparsa nell'uomo di nuovi sottotipi antigenici, non circolanti precedentemente nella specie umana e quindi dotati di elevato potenziale pandemico (rapida diffusione nella popolazione mondiale, indipendentemente dall'età e dalla situazione vaccinale);
- è la conseguenza di riassortimenti genetici tra virus umani e animali (aviari), che si verificano principalmente nel corso di infezioni miste, in ospiti intermedi (specie suina). Occasionalmente, tuttavia, si può avere un passaggio diretto di virus aviari all'uomo, come avvenuto nel 1997 ad Hong Kong (trasmissione di virus A/H5N1 dal pollo all'uomo) e come si sta verificando, dal dicembre 2003, nell'area del sud-est asiatico e in altri Paesi distribuiti in zone diverse dell'Europa e dell'Africa. Da tale data ad oggi, il virus dell'influenza aviaria A/H5N1 ha infettato quasi 400 persone, provocando 245 decessi.

Risulta dunque evidente, che per realizzare una efficace azione di controllo della malattia attraverso l'immunoprofilassi vaccinale, occorre procedere ad un continuo aggiornamento della composizione del vaccino, in relazione alla comparsa di nuove varianti virali. Questa revisione è resa possibile grazie all'attività di sorveglianza virologica dell'influenza, che è svolta da una rete di laboratori in tutto il mondo e che rimane il punto cardine del Programma Mondiale di Sorveglianza dell'Influenza dell'OMS.

Il sistema di sorveglianza sentinella italiano si inserisce in questo contesto mondiale di attività di sorveglianza accorpando, a livello nazionale, il monitoraggio virologico a quello clinico. Il Centro Nazionale di riferimento (NIC), che ha sede presso il Dipartimento "Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate" (MIPI), Reparto "Malattie virali e vaccini inattivati" dell'ISS, è coadiuvato da una rete di laboratori periferici distribuiti sul territorio nazionale.

## **2.1.2. FARMACO-RESISTENZA**

Tra i farmaci antinfluenzali di più recente introduzione, utilizzabili sia nel caso di influenza stagionale che pandemica, vi sono i cosiddetti “Inibitori della Neuraminidasi” (Oseltamivir e Zanamivir). Questi farmaci trovano un modesto impiego nel trattamento dell’influenza stagionale, ma nel caso di emergenza pandemica, potrebbero trovare un utile impiego nelle prime fasi di una eventuale pandemia, in attesa della produzione di un vaccino specifico. Recenti evidenze (Lackenby et al., 2008) indicano, tuttavia, l'emergenza, in Italia ed in altri paesi europei, di varianti virali resistenti anche in soggetti non trattati. Di qui la necessità di aumentare le conoscenze sulla dimensione “naturale” di questo fenomeno. A tal fine, l'ISS proseguirà gli studi già avviati nella precedente stagione, valutando la sensibilità/resistenza di ceppi virali italiani isolati dai centri periferici di collaborazione. Nell'ambito di tali studi, risulta pertanto importante l'aggiunta del dato relativo all'eventuale uso di farmaci antivirali (vedi **Allegato 7**).

## **2.2. OBIETTIVI**

### **2.2.1. IN PERIODO INTERPANDEMICO**

- Verificare la circolazione di virus influenzali, mediante esami di Laboratorio su campioni clinici prelevati dai pazienti con sintomatologia influenzale, da parte di medici sentinella segnalatori.
- Caratterizzare, sia da un punto di vista antigenico che molecolare, i ceppi virali circolanti in periodo epidemico, valutando il grado di omologia antigenica tra ceppi circolanti nella popolazione e ceppi vaccinali.
- Aggiornare costantemente le metodiche avanzate di diagnostica rapida e differenziale, messe a punto per l'identificazione tempestiva di eventuali casi italiani di influenza pandemica, con lo scopo di ottenerne un ulteriore aumento in sensibilità e una riduzione dei tempi di esecuzione.
- Allestire materiali di riferimento (antigeni, antisieri e acidi nucleici e/o primer da utilizzare nei test molecolari), da distribuire ai laboratori partecipanti al programma.
- Fornire valutazioni tecniche relative a dispositivi diagnostici commerciali, da utilizzare per la diagnosi rapida di virus influenzali aviari.
- Fornire agli Organismi Internazionali (OMS, Agenzia Europea del Farmaco - EMEA) dati utili all'aggiornamento della composizione vaccinale.
- Valutare il grado di sensibilità/resistenza degli isolati virali ai farmaci antinfluenzali.

### **2.2.2. IN SITUAZIONI DI EMERGENZA PANDEMICA**

- Disporre di una rete di laboratori, distribuiti su tutto il territorio nazionale, in grado di identificare tempestivamente i primi casi pandemici, nel tentativo di circoscrivere i primi focolai di infezione. Per quanto riguarda questo punto si rimanda al capitolo riguardante l'aggiornamento delle attività svolte nell'ambito del progetto “Costruzione ed implementazione di una rete di laboratori per la sorveglianza virologica dell'influenza, con particolare riferimento alla diagnostica dei virus influenzali con potenziale pandemico”.

## 2.3. METODI

### 2.3.1. PERIODO DI OSSERVAZIONE E RACCOLTA DEI CAMPIONI CLINICI

Il monitoraggio della circolazione dei virus influenzali sarà effettuato a partire dalla 46° settimana 2008 e si protrarrà per l'intero periodo di sorveglianza.

Il medico effettuerà il prelievo da pazienti con sintomatologia influenzale. Il prelievo deve essere eseguito durante la fase acuta della malattia (rialzo febbrile).

Per la raccolta, potrà essere utilizzato un Kit diagnostico (Virocult), seguendo semplici istruzioni (**Allegato 6**) e compilando, per ciascun campione prelevato, il "Modulo dati paziente", contenente le informazioni relative alle iniziali del paziente, il sesso, l'età, la data di inizio sintomi, la data del prelievo, la situazione vaccinale e l'eventuale uso di farmaci antivirali (**Allegato 7**).

### 2.3.2. ANALISI DEI CAMPIONI E STRUTTURE LABORATORISTICHE COINVOLTE

I campioni clinici raccolti dai medici sono inviati ai laboratori virologici regionali.

Tutte le identificazioni e/o isolamenti di virus sono segnalati al NIC presso il Dipartimento MIPI Reparto "Malattie virali e vaccini inattivati" dell'ISS, attraverso la modulistica prevista, come avvenuto nelle passate stagioni. Alternativamente, da quest'anno, i laboratori potranno utilizzare il modulo on-line disponibile nel sito INFLUNET dell'ISS ([www.flu.iss.it](http://www.flu.iss.it)) nell'area riservata agli operatori.

Le indagini di laboratorio saranno condotte con modalità e metodologie diverse, secondo quanto già concordato con i laboratori (**Allegato 8**) partecipanti al programma.

### 2.3.3. FLUSSO DEI DATI

I risultati nazionali delle indagini virologiche saranno resi pubblici in forma aggregata e anonima, unitamente a quelli epidemiologici, attraverso l'aggiornamento settimanale del sito Internet del Ministero della Salute ([www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)).

### 2.3.4. COMUNICAZIONE DEI DATI VIROLOGICI A LIVELLO INTERNAZIONALE

Come negli anni precedenti, i risultati della sorveglianza virologica 2008/2009 saranno comunicati settimanalmente dall'ISS all'OMS e al Centro Europeo di Controllo delle Malattie (ECDC).

I dati relativi alle caratteristiche antigeniche dei ceppi virali italiani saranno discussi a Ginevra (OMS) e a Londra (EMEA) per l'aggiornamento della composizione del vaccino utilizzabile nella successiva stagione 2009-2010.

## 2.4. PROGETTO "Costruzione ed implementazione di una rete di laboratori per la sorveglianza virologica dell'influenza, con particolare riferimento alla diagnostica dei virus influenzali con potenziale pandemico"

Nel 2008 è proseguito il su indicato Progetto congiunto Ministero Salute -ISS, avviato nel 2007. Tale Progetto rientra in quanto previsto nel Piano Nazionale di Preparazione e Risposta ad una Pandemia Influenzale (PNP).

Tra le azioni chiave previste nel PNP per limitare/ritardare la diffusione di un'infezione sostenuta da un nuovo ceppo virale, vi è l'ampliamento **dell'esistente rete dei 15 laboratori Influnet (Allegato 8)**.

In periodo di allerta pandemico e/o in periodo di pandemia, tale rete può risultare insufficiente non solo per numero e distribuzione geografica dei laboratori utilizzabili per la diagnosi virologica ma soprattutto per la capacità degli stessi di procedere ad un'analisi

molecolare rapida dei campioni clinici e di dare una risposta diagnostica in un tempo non superiore alle tre ore dall'arrivo dei campioni in laboratorio.

#### 2.4.1. ARTICOLAZIONE DEL PROGETTO

Il Progetto si è articolato in 4 fasi:

1. **Identificazione dei nuovi laboratori** potenzialmente arruolabili nella attuale rete Influnet.
2. **Accreditamento degli attuali e dei nuovi laboratori**, attraverso un controllo di qualità (QCA), finalizzato a verificare il livello di competenza tecnica per la diagnosi di virus influenzali epidemici e pandemici.
3. **Formazione e addestramento tecnico/laboratoristico**, per l'armonizzazione e/o l'implementazione delle metodiche di diagnosi rapida sui campioni biologici da pazienti con sospetta infezione da virus influenzali potenzialmente pandemici.
4. **Classificazione e identificazione del loro potenziale ruolo** nei diversi scenari epidemici e/o pandemici, così come specificati nel PPN e nelle linee guida dell'OMS.

#### 2.4.2. ATTIVITÀ GIÀ SVOLTE

1. **L'identificazione di nuovi laboratori** potenzialmente arruolabili nella rete Influnet è avvenuta con la partecipazione delle Regioni, che hanno segnalato la presenza sul territorio di strutture che rispondessero ai requisiti (strutture di biocontenimento, competenze ed attrezzature laboratoristiche, ecc) richiesti dal Ministero e dall'ISS. Dei 23 laboratori inizialmente segnalati, 14 hanno poi partecipato al QCA (**Allegato 9**).
2. **L'accREDITAMENTO** è avvenuto tramite due distinti QCA, finalizzati alla valutazione delle competenze tecnico/laboratoristiche rispettivamente degli **attuali 15 laboratori** e dei **nuovi 14** potenzialmente arruolabili. Le capacità tecniche dei laboratori partecipanti sono state verificate attraverso l'invio di un pannello di campioni clinici simulati, seguendo protocolli operativi stabiliti con l'OMS.
3. **Le attività di formazione tecnico/laboratoristico** sono state per il momento svolte per i 15 laboratori già facenti parte della Rete Influnet.

#### 2.4.3 ATTIVITA' DA SVOLGERE

- **Proseguimento delle attività relative alla formazione**, attraverso corsi di addestramento per i 14 nuovi laboratori.
- **Classificazione e identificazione del potenziale ruolo** di ogni singolo laboratorio della nuova Rete Influnet potenziata, ora composta di **29 laboratori periferici**, nei diversi scenari epidemici e/o pandemici. Tale punto sarà discusso con il Ministero e le Regioni.

#### 2.5. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. Eurosurveill **2008**; 13: 8026.

## Allegato 1

# Informazioni sul referente presso la regione o la ASL

Regione: \_\_\_\_\_ Asl\*: \_\_\_\_\_

\*(non compilare nel caso di referente regionale)

Cognome : \_\_\_\_\_

Nome : \_\_\_\_\_

Via : \_\_\_\_\_

Città : \_\_\_\_\_ CAP : \_\_\_\_\_

Telefono : \_\_\_\_\_ Fax : \_\_\_\_\_

E-mail : \_\_\_\_\_

### Istruzioni per la compilazione:

- compilare in stampatello;
- l'indirizzo da specificare è quello a cui deve essere inviata la documentazione o altro materiale tramite corriere o posta;
- e-mail: indicarla solo se consultata regolarmente.

Ad ogni referente verrà assegnato un codice identificativo ed una password per la connessione al sito Internet e per la consultazione dei dati inseriti.

## Allegato 2

# Informazioni sul medico sentinella

Regione: \_\_\_\_\_ Asl : \_\_\_\_\_

Cognome : \_\_\_\_\_

Nome : \_\_\_\_\_

Recapito: Via : \_\_\_\_\_

Città : \_\_\_\_\_ CAP : \_\_\_\_\_

Telefono : \_\_\_\_\_ Fax : \_\_\_\_\_

Orario : \_\_\_\_\_

Connessione a Internet : Sì  No  E-mail: \_\_\_\_\_

N° assistiti 0-4 anni : \_\_\_\_\_

N° assistiti 5-14 anni : \_\_\_\_\_

N° assistiti 15-64 anni : \_\_\_\_\_

N° assistiti 65 anni e oltre : \_\_\_\_\_

### Istruzioni per la compilazione:

- compilare in stampatello;
- l'indirizzo da specificare è quello a cui deve essere inviata la documentazione o altro materiale tramite corriere o posta;
- e-mail: indicarla solo se consultata regolarmente.
- il numero degli assistiti suddivisi per fascia d'età è indispensabile per lo studio. Le ASL dovrebbero fornire l'informazione se non disponibile dal medico.

Ad ogni medico verrà assegnato un codice identificativo ed una password per la connessione al sito Internet per la consultazione dei dati inseriti.

## Allegato 3

### Definizione di caso di sindrome influenzale

Per garantire la massima confrontabilità dei risultati con quelli ottenuti da altri studi, si chiede ai medici partecipanti di segnalare i pazienti tra i loro assistiti che rispondono alla seguente definizione di caso:

#### "Sindrome influenzale"

affezione respiratoria acuta ad esordio brusco ed improvviso con febbre maggiore di 38°C accompagnata da almeno un sintomo tra i seguenti:

- cefalea, malessere generalizzato, sensazione di febbre (sudorazione, brividi), astenia

e da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori:

- tosse, faringodinia, congestione nasale

#### N.B.

Per la diagnosi clinica di influenza nel bambino è importante considerare quanto indicato per gli adulti tenendo conto che:

- 1) i bambini più piccoli non sono in grado di descrivere la sintomatologia sistemica che si evidenzia semplicemente con:
  - irritabilità
  - pianto
  - inappetenza
- 2) vomito e diarrea sono frequenti nel lattante che solo eccezionalmente presenta febbre;
- 3) occhi arrossati e congiuntivite sono caratteristici dei bambini in età prescolare, in caso di febbre elevata;
- 4) nel bambino di 1-5 anni è necessario considerare la grande frequenza di laringotracheite e bronchite associate a febbre elevata.

## Allegato 4

### Esempio di compilazione del registro

Dati individuali di nuovi casi di "sindrome influenzale" da annotare giornalmente nella settimana:

**8 dicembre 2008 - 14 dicembre 2009**

**Settimana di riferimento 2008-50**

Iniziali Paziente	Età	0- 4	5-14	15-64	65 e oltre	
					Vaccinato Si	No
AL	3	X				
MR	0	X				
FR	45			X		
CD	23			X		
PD	78				X	
AM	43			X		
AL	85					X
SA	76				X	
DF	34			X		
MG	21			X		
GM	10		X			

#### Istruzioni per la compilazione:

Il foglio va compilato dal medico giornalmente man mano che osserva i casi di influenza.

La casella "iniziali" ha solo lo scopo di ricordare al medico di evitare che si registri più di una volta lo stesso caso.

Alla fine della settimana bisogna contare il numero dei casi in ogni colonna e riportare i totali nelle caselle riepilogative poste in basso al modulo stesso. La casella "**Totale casi anni 65 e oltre**" deve contenere il n° totale dei casi in pazienti di anni 65 e oltre cioè il n° totale dei casi che hanno una X nella colonna "**65 e oltre**" **indipendentemente** se sono stati vaccinati (**Vaccinato = Si** più **Vaccinato = No**). La casella "**Totale casi anni 65 e oltre vaccinati**" deve contenere il n° totale dei casi in pazienti di anni 65 e oltre che sono stati vaccinati cioè il n° totale dei casi che hanno una X nella colonna "**65 e oltre**" e **Vaccinato = Si**.

I casi di influenza da segnalare sono solo quelli che si osservano tra i propri assistiti. Per vaccinato si intende solo chi è stato vaccinato per l'anno in corso da almeno due settimane.

#### Dati aggregati da trasmettere settimanalmente all'ISS

Codice  
utente:

ROSSIM

Settimana di riferimento:

2008-50

Comunicati il:

16/12/2008

Totale casi 0-4 anni	Totale casi 5- 14 anni	Totale casi 15 - 64 anni	Totale casi anni 65 e oltre	Totale casi anni 65 e oltre vaccinati
2	1	5	3	2

## Allegato 5

### ELENCO DELLE SETTIMANE DI SORVEGLIANZA

<b>Settimana</b>	<b>dal</b>	<b>al</b>
2008-42	13/10/2008	19/10/2008
2008-43	20/10/2008	26/10/2008
2008-44	27/10/2008	02/11/2008
2008-45	03/11/2008	09/11/2008
2008-46	10/11/2008	16/11/2008
2008-47	17/11/2008	23/11/2008
2008-48	24/11/2008	30/11/2008
2008-49	01/12/2008	07/12/2008
2008-50	08/12/2008	14/12/2008
2008-51	15/12/2008	21/12/2008
2008-52	22/12/2008	28/12/2008
2009-01	29/12/2008	04/01/2009
2009-02	05/01/2009	11/01/2009
2009-03	12/01/2009	18/01/2009
2009-04	19/01/2009	25/01/2009
2009-05	26/01/2009	01/02/2009
2009-06	02/02/2009	08/02/2009
2009-07	09/02/2009	15/02/2009
2009-08	16/02/2009	22/02/2009
2009-09	23/02/2009	01/03/2009
2009-10	02/03/2009	08/03/2009
2009-11	09/03/2009	15/03/2009
2009-12	16/03/2009	22/03/2009
2009-13	23/03/2009	29/03/2009
2009-14	30/03/2009	05/04/2009
2009-15	06/04/2009	12/04/2009
2009-16	13/04/2009	19/04/2009
2009-17	20/04/2009	26/04/2009

## Allegato 6

### SORVEGLIANZA VIROLOGICA DELL'INFLUENZA IN ITALIA

Stagione 2008/2009

#### **Protocollo operativo per la raccolta di campioni clinici**

Lo scopo delle indagini virologiche è quello di verificare la circolazione dei virus influenzali nella popolazione. Tale attività sarà svolta a partire dalla 46<sup>a</sup> settimana e si protrarrà per l'intero periodo dello studio.

Il campione clinico (tampone faringeo) dovrà essere prelevato durante la fase acuta dell'infezione (presenza di febbre elevata).

Per il prelievo sarà utilizzato il materiale fornito dall'ISS, secondo le modalità di seguito riportate:

**IMPORTANTE: Conservare accuratamente il "Biotainer" (scatola di cartone) pre-etichettato, ricevuto dall'ISS, che dovrà essere utilizzato per la spedizione al laboratorio di riferimento.**

#### - PRELIEVO DEL TAMPONE FARINGEO

1. Rimuovere l'involucro del Virocult contenente il tamponcino e la provetta di trasporto;
2. Portare il tampone a contatto con la parte posteriore della gola e cercare di far aderire al tampone frammenti di essudato, esercitando un'adeguata pressione ed un lieve movimento di raschiamento;
3. Rimuovere il tappo della provetta ed inserirvi il tamponcino;
4. Richiudere la provetta e scrivere sull'etichetta posta su di essa i dati relativi al paziente;
5. Spremere delicatamente la base della provetta, affinché il tamponcino venga bagnato dal terreno;
6. Conservare a +4°C, fino al momento della consegna al corriere. \*

#### - REGISTRAZIONE DATI

1. Riportare sull'allegato "Modulo dati paziente" le informazioni richieste.

#### - SPEDIZIONE

1. Porre le provette contenenti i tamponi faringei nell'apposito tubo di plastica, accertandosi che il tappo sia ben avvitato;
2. Inserire il tubo di plastica nell'apposito "Biotainer" (scatola di cartone);
3. Porre il "Modulo dati paziente", completo dei dati richiesti, nell'apposita tasca esterna del "Biotainer", già etichettato ;
4. Inviare al Laboratorio di Riferimento (Regionale o ISS).

\* **Nota:** La diagnosi virologica è fortemente condizionata dalla rapidità di invio del campione raccolto al Laboratorio. E' importante, dunque, che il medico dia tempestiva comunicazione (entro 24-48 ore) dell'avvenuto prelievo al Laboratorio di Riferimento.



## Allegato 8

### Laboratori per la sorveglianza virologica dell'influenza in Italia

#### Centro di Riferimento Nazionale (NIC) per l'OMS

Il NIC (presso il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità) fa parte, su designazione del Ministero della Salute, della Rete mondiale dei laboratori coordinati dall'OMS, per lo svolgimento delle attività di sorveglianza del Global Influenza Programme (GIP).

Tutti i laboratori del Network OMS vengono regolarmente validati, attraverso lo svolgimento di External Quality Assessment Projects (WHO-EQAP), svolti semestralmente. Essi sono notificati e registrati presso il Centro Europeo di Controllo delle Malattie (ECDC) di Stoccolma.

#### Centri di collaborazione già inseriti nel sistema di sorveglianza virologica (Rete Influnet)

1. CIRI-IV, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova  
(Prof. P. Crovari)
2. Istituto di Virologia, Università di Milano, CIRI-IV  
(Dott. F. Pregliasco)
3. Dipartimento di Scienze di Medicina Pubblica, Università di Trieste, CIRI-IV  
(Prof. C. Campello)
4. Dipartimento Diagnostica di laboratorio, Laboratorio di Virologia, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino  
(Dott.ssa V. Ghisetti)
5. Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Università di Padova  
(Prof. G. Palù)
6. Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e sanità Pubblica, Università di Siena  
(Prof. E. Montomoli)
7. Dipartimento di Igiene e Microbiologia, Sezione Igiene, Università di Palermo, CIRI-IV  
(Prof. F. Vitale)
8. Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università di Lecce, CIRI-IV  
(Dott.ssa De Donno)
9. ASL Centro Sud, Lab. di Microbiologia e Virologia, Bolzano  
(Dott.ssa C. Larcher)
10. Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Parma  
(Prof.ssa M.L. Tanzi)
11. Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, Lab. di Virologia, Università di Firenze  
(Prof.ssa A. Azzi)
12. Dipartimento Igiene e Sanità Pubblica, Università di Perugia  
(Prof.ssa A.M. Iorio)
13. Istituto di Microbiologia, Università Cattolica "S. Cuore", Roma  
(Prof.ssa P. Cattani)
14. Dipartimento di Scienze Mediche Preventive, Università di Napoli  
(Prof.ssa M. Triassi)
15. Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari  
(Prof.ssa A. Dolei)

## Allegato 9

### Nuovi laboratori potenzialmente arruolabili nella Rete Influnet e valutati dall'ISS attraverso un controllo di qualità (QCA)

1. Laboratorio Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera "Maggiore della Carità", Novara  
(Dott. G. Fortina)
2. Fondazione I.R.C.C.S., Policlinico "San Matteo", Servizio di Virologia Pavia  
(Prof. G. Gerna)
3. U.O.C. Microbiologiche, Azienda Ospedaliera "L.Sacco", Milano  
(Prof.ssa M.R. Gismondo)
4. Unità Operativa Microbiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Bologna  
Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna,  
(Prof.ssa M.P. Landini)
5. Università degli Studi di Pisa  
Dipartimento di patologia Sperimentale, B.M.I.E., Unità complessa di Virologia  
(Prof. L. Ceccherini Nelli)
6. Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" Umberto I  
Laboratorio di Virologia – Ancona  
(Dott.ssa P. Bagnarelli)
7. UOC Laboratorio Virologia, I.R.C.C.S. "Lazzaro Spallanzani",  
(Dott.ssa M. Capobianchi)
8. Laboratorio analisi Chimico Cliniche e Microbiologia, PO "Spirito Santo", Pescara  
(Dott. P. Fazii)
9. Laboratorio analisi di PO Teramo  
(Dott. G. Sciarra)
10. Laboratorio Analisi, PO "G.Vietri", Larino  
(Dott.ssa M. Bucci)
11. Azienda Ospedaliera, U.O.C. Virologia, A.O. "Cotugno", Napoli  
(Dott. C. Esposito)
12. Microbiologia e Virologia, A.O.R.N. "V. Monaldi", Napoli  
(Prof. R. Smeraglia)
13. UOC policlinico di Bari ASL BA/4, DIMO- Sez. di Igiene, Bari  
(Dott.ssa C. Germinario)
14. U.O.C. Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera "Annunziata", Cosenza  
(Dott.ssa C. Giraldi)