



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**FLU-ISS: Sistema di sorveglianza sentinella
dell'influenza basata su medici di medicina generale
e pediatri di libera scelta**

Gruppo di lavoro FLU-ISS

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

00/21

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**FLU-ISS: Sistema di sorveglianza sentinella
dell'influenza basata su medici di medicina generale
e pediatri di libera scelta**

Gruppo di lavoro FLU-ISS

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

00/21

Istituto Superiore di Sanità

FLU-ISS: Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale e pediatri di libera scelta.

Gruppo di lavoro FLU-ISS

2000, viii, 75 p. Rapporti ISTISAN 00/21

In Italia negli anni passati sono state organizzate alcune reti di medici sentinella per stimare l'incidenza dell'influenza, ma i sistemi sono stati finora limitati ad alcune aree del nord e del centro del Paese. Si è trattato quindi di iniziative, che pur nella loro validità, non hanno fornito un quadro generale della situazione epidemiologica su tutto il territorio nazionale. Per questo motivo si è ritenuto essenziale e prioritario realizzare, nella stagione 1999-2000, un sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza esteso a tutto il territorio nazionale e basato su medici di medicina generale e su pediatri di libera scelta. La sorveglianza si è articolata in due reti coordinate rispettivamente dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dal Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI). L'ISS ha raccolto i dati provenienti da Basilicata, Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Molise, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta, Veneto e dalle due Province Autonome di Trento e Bolzano e il CIRI dalle restanti regioni. L'obiettivo comune era quello di fornire stime quantitative di incidenza della malattia da affiancare allo studio qualitativo dei virus influenzali circolanti, finalizzato all'identificazione delle nuove varianti antigeniche da inserire nel vaccino utilizzabile nella stagione successiva. Nel presente rapporto vengono illustrati i metodi utilizzati per l'attivazione della rete di medici sentinella coordinata dall'ISS e denominata FLU-ISS e i risultati della sorveglianza epidemiologica e virologica relativi alla stagione influenzale 1999-2000.

Parole chiave: Influenza, Italia, Sorveglianza sentinella

Istituto Superiore di Sanità

FLU-ISS: A sentinel surveillance network for influenza relying on general practitioners and paediatricians.

Gruppo di lavoro FLU-ISS

2000, viii, 75 p. Rapporti ISTISAN 00/21 (in Italian)

In Italy, several sentinel networks for estimating the incidence of influenza have been created in recent past. However, these networks only covered certain areas of northern and central Italy and thus did not provide epidemiological data representative of the entire country. For this reason, in the winter of 1999/2000, the first nationwide sentinel surveillance network for influenza was created. The network's main objective is to provide estimates of the incidence of influenza and to identify the specific virus or viruses in circulation, also in order to prepare vaccines for the following season. The network relies on general practitioners and paediatricians and consists of two sub-networks, working on the same objectives, whose combined data cover the entire country. One sub-network is co-ordinated by the Istituto Superiore di Sanità (ISS; the Italian National Institute of Health) and the other by the Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI; the Inter-university Research Centre on Influenza). The ISS collects data from 9 of Italy's 20 regions and from 2 autonomous provinces; data from the remaining regions are collected by the CIRI. For national-level analyses, all data are recorded in a single database and analysed as a whole; data are available on a specially created web-site. The present report describes the activities conducted to create the sub-network of the ISS, named FLU-ISS and the specific surveillance methods adopted; the epidemiological and virological results from the winter of 1999/2000 are also presented.

Key words: Influenza, Italy, Sentinel network

COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO FLU-ISS

Per la sorveglianza epidemiologica:

Responsabile: Stefania Salmaso, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Antonino Bella, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Paola Corridi, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Fortunato Paolo D'Ancona, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Barbara De Mei, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Stefania Giannitelli, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Donatella Mandolini, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Maria Cristina Rota, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Per la sorveglianza virologica:

Responsabile: Isabella Donatelli, Laboratorio di Virologia

Chiara Affinito, Laboratorio di Virologia

Laura Campitelli, Laboratorio di Virologia

Concetta Fabiani, Laboratorio di Virologia

Simone Fiaccavento, Laboratorio di Virologia

Simona Puzelli, Laboratorio di Virologia

Hanno inoltre partecipato alla sorveglianza dell'influenza:

a) Laboratori periferici che collaborano con l'ISS per la sorveglianza virologica dell'influenza

Università di Genova: Dipartimento di Scienze della Salute, Prof. P. Crovari.

Università di Milano: Istituto di Virologia, Dr. F. Pregliasco.

Università di Trieste: Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Prof. Cesare Campello.

Università di Parma: Istituto di Igiene*, Prof. M.L. Tanzi.

Università di Siena: Istituto di Igiene, Prof. Roberto Gasparini.

Università di Firenze: Istituto di Igiene, Prof. A. Azzi.

Università di Perugia: Dipartimento di Igiene, Prof.ssa A.M. Iorio.

Università di Lecce: Lab. di Igiene, Dipartimento di Biologia, Prof. Giovanni Gabutti.

Università di Palermo: Dipartimento di Igiene e Microbiologia, Prof. Nino Romano.

Università di Sassari: Dipartimento Scienze Biomediche*, Prof.ssa Antonina Dolei.

() Laboratori che hanno contribuito alle indagini virologiche sui campioni prelevati da medici sentinella della rete Flu-ISS.*

L'attività dei Laboratori sopraelencati rientra nell'ambito dei seguenti programmi:

- Progetto ISS "Infezioni da virus influenzali: aspetti clinici, epidemiologici, patogenetici e molecolari", finanziato con una quota 1% del Fondo Sanitario Nazionale per l'anno 1998 (disponibile sul sito www.flu.iss.it).
- Progetto ISS-Ministero della Sanità "Sorveglianza dell'Influenza e di altre virosi respiratorie", finanziato dal Centro Studi del Ministero (1999).

A livello centrale, l'attività di questi centri è coordinata congiuntamente dall'ISS e dal Dipartimento della Prevenzione del Ministero della Sanità (Dott.ssa D. De Stefano, Dott.ssa L. Vellucci).

b) I referenti nelle regioni e nelle ASL

Basilicata: Teresa Russo, Michele De Lisa.

Campania: Andrea Simonetti, Rosanna Ortolani, Anna Luisa Calazzo, Mario Rosario Capone, Rosa Castiello, Paolo D'Argenio, Tommaso Rosario De Luca, Maria Di Cunto, M. Antonietta Ferrara, Francesco Giugliano, Michelina Lore', Mariagrazia Panico, Antonino Parlato, Rocco Parrella.

La Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) ha attivamente collaborato con i Servizi di Epidemiologia e Prevenzione (SEP) al reclutamento dei medici sentinella in questa regione.

Emilia-Romagna: Pietro Ragni, Roberto Rangoni, Nicoletta Bertozzi, Marisa Cova, Anna Pecci, Alessandra Schiavi.

Lazio: Maurizio D'Amato, Claudio Gnesivo, Daniela Sgroi.

Molise: Salvatore Amico, Maria Teresa Manfredi Selvaggi.

Piemonte: Vittorio Demicheli, Donatella Tiberti, Chiara Antoniotti, M. Teresa Galati, Franco Giovannetti, Maria Marchisio.

Provincia Autonoma di Bolzano: Anton Giulio Dell'Eva, Christine Giovannelli, Martin Fischer, Simone Schmorak.

Provincia Autonoma di Trento: Walter Carraro, Lidia Gentilini.

Sardegna: Giuseppe Sechi.

Valle d'Aosta: Roberto Nocera.

Veneto: Giovanni Gallo, Elena Verizzi.

c) I medici sentinella

Medici di medicina generale e pediatri di libera scelta che hanno partecipato alla sorveglianza dell'influenza, suddivisi per regione di appartenenza.

I medici contrassegnati con l'asterisco hanno contribuito anche alla sorveglianza virologica.

Basilicata

Agneta Antonio*, Buchicchio Cosimo, Buono Tommaso*, Coviello Antonio Pompeo, Di Gilio Margherita*, Fanelli Pasquale*, Giliberti Enrico, Lavecchia Antonietta, Mandile Francesco*, Orlando Raffaele, Santarsiero Margherita, Sileo Maria, Spina Ciro, Spina Giuseppe, Stoja Rocco*.

Campania

Baldassarre Carlo, Barra Roberto, Bianco Andrea, Bocchino Bruno*, Bove Emilio, Bove Filippo, Bovenzi Arcangelo, Brancati Ciro*, Bruno Giuseppe, Bufano Carmine, Buonomo Giuseppe, Burrelli Giancarlo, Calabria Elio, Calamaro Corrado, Caponigri Carmelo, Casaburi Marcello, Castaldo Gennaro, Castaldo Luigi, Cavallotti Carlo, Ciampi Vittorio*, Clemente Antonio, Compierchio Angelo, Contiero Luigi, Costigliola Franco, Cozzolino Ciro, Crescenzo Antonio*, D'Angelo Enrico, D'Orsi Aurelio*, De Cenzo Bruno*, De Rosa Antonio, Del Pizzo Massimo, Della Monica Angelantonio, Desiderio Gerardo, Di Cianni Ernesto, Di Feo Antonio, Di Gregorio Luigi, Di Minigo Carmela, Esposito Tommaso, Fadozzi Roberto, Famoso Vincenzina, Fariello Ciro*, Fatigati Domenico*, Fava Giulio Cesare, Ferraioli Natalina*, Ficco Corrado*, Fischietti Antonio*, Fontanella Renato, Fresa Umberto, Furcolo Ciriaco*, Genua Saverio, Giacca Francesco, Giasullo Michele, Iaccarino Agnello, Iannolillo Antonio, Iovane Mario, Iscaro Aldo, Izzo Aldo, Lago Vincenzo, Lavorgna Filomeno, Lepore Mario, Liguori Mario, Luciani Vincenzo*, Mariniello Antonio, Mastrolia Giulio*, Meola Pietro, Molea Carla, Montefusco Alfredo, Montera Carmine, Mosca Antonio, Mosca Luigi*é, Mostacciolo Francesco, Napodano Bartolomeo*, Napoli Luigi, Novelli Genuino Gianna Antonia, Panico Alfonso, Papa Domenico, Passaro Vincenzo, Peluso Angelo, Pezzullo Vincenzo*, Piccolo Carlo*, Pizzillo Carlo, Prescenzo Egeo, Ragone Pasquale, Rizzo

Luigi, Rizzo Maria, Roberto Michele*, Rossi Angelo, Rubano Carmelo*, Russo Emilio, Russo Francesco, Russo Spena Irene*, Sabbatino Ciro, Santoro Luigi*, Savastano Marcella, Scamardella Anna Maria, Scotti Fabio Carlo, Scotto D'Antuono Antonio*, Scovotto Maria Antonietta, Sellitto Francesco, Silvestri Otello, Simone Crescenzo*, Siniscalchi Domenico, Smaldone Massimo*, Smeriglio Abele, Stefanelli Saverio, Stellato Rita, Tarallo Nicola, Varone Alfonso, Verderame Pino, Viola Giovanni, Vitale Nicola Gennaro, Vitale Domenico, Vitiello Giuseppe.

Emilia-Romagna

Barboni Rita*, Barchi Patrizio, Benini Lucia*, Biondi Sanzio, Bonetti Dario, Campedelli Anna Maria, Cavicchi Ezia, Fabbri Della Faggiola Duccio, Ferranti Flavio, Ferrari Maria*, Finessi Riccardo, Gazzani Giorgio*, Leurini Giancarlo, Lugli Maurizio, Magli Patrizia, Mantovani Licia*, Mazza Tullio Valerio, Melandri Tarcisio, Migani Patrizio, Molari Anna, Montanari Giuseppe, Nappo Ciro Giovanni, Parolini Anna, Pignataro Reffaele, Rasconi Giancarlo, Rinaldi Vanna*, Salafrica Michele, Savini Roberto, Sivieri Giampietro, Toni Alessandro, Trombini Rosalia.

Lazio

Adamo Modestino, Amatucci Stanislao, Amoruso Giuseppe, Annesi Livia, Assorgi Giuseppe, Azzolini Micheline, Bevilacqua Stefano, Borelli Massimo, Bosco Roberto, Candiloro Enrico, Caponi Maria Antonietta, Cappelloni Adriano, Carnevale Flora Rita, Caroselli Antonio, Caruana M. Grazia, Catavitiello Roberto*, Circosta Amedeo, Cirelli A. Vittoria, Coco Mario Franco, Corongiu Maria, D'Annibale Francesco, D'Oppido Antonio, De Angelis Marina, De Luca Giuseppe, De Padua Marco, Di Mauro Caterina, Donato Giuseppe, Esuperanzi Romeo*, Filabozzi Andrea*, Finzi Massimo*, Fiorillo Alfonso, Forte Mauro, Frittaion Fabio, Fucito Giuseppe*, Galieti Luigi, Gentile Arnaldo, Grasso Giuseppe, Grattarola Sandro, Grossi Marco, Guerra Claudio, Lentini Patrizia, Mangoni Angelo, Mangullo Angelo, Marchionne Maurizio, Margutti Giovanna, Marinelli Nicola, Marino Gianni*, Marino Oscar*, Marri Gallieno, Meli Fabrizio, Michelangeli Luigi, Milani Luigi, Mormile Annunziata, Murrari Paolo, Muzzioli Giovanni Luigi, Natili Tommaso, Nicolini Gianfranco, Nobile Antonio, Nuccetelli Danilo, Oliverio Antonio, Oliveti Diodato, Orsatti Maria Vittoria*, Paciotti Angelo*, Palleschi Fausto, Pesce Stefano, Petrucci Marco, Pietricola Elio, Pizzutelli Caterina, Procopio Caterina*, Ricci Gianfranco, Ricotta Giuseppe, Ruggiero Giuseppe, Santodonato Claudio, Segneri Sandro*, Trabucchi Carlo, Trifogli Marco, Vacca Fabio*, Verginelli Antonio, Violi Tommaso, Vitale Roberto, Zito Calogero, Zoino Fernando.

Molise

Bucci Giancarlo*, Licursi Giuseppe*, Notario Michele*, Primiani Carlo Raffaele*, Sassi Enzo*.

Piemonte

Alati Leo, Alpa Aldo*, Antimi Alessandro, Antonioletti Renzo, Baldi Carla, Bava Carlo*, Benvenuto Filippo, Bogetto Ivo, Boriolo Luciano, Cagnazzo Giorgio, Canegallo

Pierpaolo, Cappelletti Mauro*, Carena Laura, Cavallazzi Andrea, Censini Stefania, Cerruti Patrizia, Chiodo Venanzio, Colli Mario, Delponte Pierluigi, Di Menza Giuseppe*, Donna Maria Elisa*, Drago Giorgio*, Dresco Paola, Fantini Furio, Fassio Bruno*, Fiorini Armando, Gallo Silvano, Gazzaniga Pietro*, Gola Lorenzo*, Guerra Marco*, Leo Rosanna, Lillo Antonio, Lo Monaco Claudio*, Lombardi Martino*, Malara Demetrio, Marengo Maria Cristina*, Massobrio Francesco, Massobrio Gianluca, Massolo Claudio, Moncaglieri Marco, Mongiardini Giorgio, Mosca Aldo*, Nuti Claudio, Orecchia Enzo, Passerini Daniele*, Petrulli Carmela, Pollastro Claudio, Ponzano Silvia, Poppi Manuela, Porta Alberto*, Prete Alberto*, Prola Pierluigi, Quaglia Pasquale, Ravandoni Claudio, Repetto Roberto*, Rigamonti Rodolfo*, Robutti Ugo*, Roldi Silvio, Serra Luca, Uglietti Pacifico, Valenti Marco*, Vigone Pierantonio, Zaninetti Piero*, Zuccaro Clorinda.

Provincia Autonoma di Bolzano

Clementi Walther*, Cucchiara Pietro, Deflorian Hans, Holzknecht Gerd*, Innerhofer Paul*, Innitzer Brigitte, Kirchlechner Klaus, Leonardelli Graziano, Niederstaetter Walter*, Piccoliori Giuliano*, Unterthiner Josef*, Von Lutterotti J. Andreas*, Wallnoefer Wunibald, Widmann Klaus*.

Provincia Autonoma di Trento

Bergamo Narciso*, Berte' Enrico*, Bonetti Carlo*, Dalla Piccola Paolo*, De Stefano Stefania*, Forno Silvana*, Gubert Luisa*, Hueller Matteo, Kohring Uwe*, Kuel Albino Mayon*, Larcher Mauro*; Loretano Lanfranco Paolo, Marchetti Gianpietro*, Maronato Gianni*, Mosna Claramaria*, Mussi Ivan, Sartori Maurizio*, Scalfi Claudio*, Scotton Maurizio*, Silvino Giuseppe*, Spagnolli Fulvio, Torelli Gianantonio, Ziller Claudio.

Sardegna

Atzori Ignazio*, Caliandro Rosa Maria*, Fiumano' Guido*, Giunta Antonino, Meloni Maria Pasqua*, Monni Piero Domenico*, Musa Felice*, Orro Walter*, Orru' Eugenio*, Petti Stefano*, Russino Giovanni*.

Valle d'Aosta

Cavurina Rosanna*, De Cristofaro Raffaella*, Fiorenza Patrizia*, Mannu Paolo*, Rebagliati Mario*, Rosset Roberto*, Vitaliano Andrea*.

Veneto

Albanese Salvatore, Baccichetto Renzo, Barbazza Maria Carolina, Barbieri Alessandrina, Baso Lino, Bianchi Cristina, Bolzan Lucio, Bonaventura Diana, Bondavalli Stefano, Bonsuan Romana, Braga Aldo, Camurri Stefano, Carpenteri Vincenzo, Cattozzo Giuseppe, Cavinato Adriano, Collavo Olivo, Corsato Marisa, Costa Andrea, Costa Mario, Dal Maso Giovanni, De Pasquale Mario, De Rito Rocco, Di Trapani Giuseppe, Dotto Enrico, Fabbro Franco, Fabris Roberto, Facca Marina, Fantinel Anita, Franzoso Gianni, Fuller Elke Maria, Gardin Lia Vittoria, Gaspari Luigi, Gerace Francesco, Giaccari Giampiero, Giarretta Mario, Girardi Roberto, Graziani Vittorio,

Insom Giovanni, Juliano Yanet O., Luisetto Gianpiero, Magagnato Lucia, Magagnin Riccardo, Maran Davide, Marangoni Paolo, Maranò Antonio, Marciani Marialaura, Massa Enrico, Melotti Carlo, Moressa Maria Pia, Ometto Giancarlo, Omizzolo Giuliana, Pasinato Angela, Pieresca Gabriele, Pretto Lino, Redetti Giuseppe, Redetti Marina, Romanelli Gianvito, Rossi Ernesto, Rossi Maurizio, Saponaro Antonio, Savi Roberto, Scarpa Maria, Scàsolla Maurizio, Sebastianelli Antonietta, Sfragara Ignazio, Simionato Carlo, Simmini Giovanni, Tapparello G., Tessari Annarosa, Tognolo Marco, Tomasello Manfreda, Tonel Mario, Urbani Vittorio, Valotto Luisa, Vianello Bruno, Zornitta Paolo.

INDICE

INTRODUZIONE	Pag.	1
I VIRUS INFLUENZALI	“	1
LA MALATTIA	“	3
LA PREVENZIONE	“	3
IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICA E VIROLOGICA DELL'INFLUENZA	“	5
OBIETTIVI DELLA SORVEGLIANZA	“	6
METODI EPIDEMIOLOGICI	“	6
Regioni partecipanti	“	7
Campionamento dei medici	“	7
Raccolta dei dati clinico-epidemiologici	“	8
Periodo di rilevazione dei dati	“	9
Flusso dei dati	“	9
Analisi dei risultati clinico-epidemiologici	“	9
Il Ritorno dell'informazione	“	9
METODI VIROLOGICI	“	10
Raccolta dei campioni biologici	“	10
Diagnosi virologica	“	10
Caratterizzazione antigenica	“	10
PARTE I: RISULTATI DELLA SORVEGLIANZA FLU – ISS	“	11
SORVEGLIANZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICA	“	11
Caratteristiche del campione di medici	“	11
Caratteristiche della popolazione campionata	“	13
L'incidenza dell'influenza	“	14
SORVEGLIANZA VIROLOGICA	“	18
Periodo di osservazione e partecipazione dei medici	“	18
Caratterizzazione sierologica comparativa tra ceppi di campo e ceppi vaccinali	“	19

Andamento settimanale e distribuzione geografica degli isolamenti virali	“	21
Gruppi di età	“	26
Dati virologici nazionali e contributo dei Centri Universitari Periferici	“	26
Quadro della circolazione dei virus influenzali in Europa	“	28
Comunicazione dei dati virologici a livello nazionale	“	28
Comunicazione dei dati virologici a livello internazionale	“	29
CONCLUSIONI	“	30
PARTE II: RISULTATI PER REGIONE	“	31
Basilicata	“	31
Campania	“	33
Emilia Romagna	“	35
Lazio	“	37
Molise	“	39
Piemonte	“	41
Provincia Autonoma di Bolzano	“	43
Provincia Autonoma di Trento	“	45
Sardegna	“	47
Valle d'Aosta	“	49
Veneto	“	51
BIBLIOGRAFIA	“	53
ALLEGATI		
Allegato 1: Progetto “Fondo 1% 1998”	“	55
Allegato 2: Flu-ISS: Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale - Protocollo Operativo.	“	63

INTRODUZIONE

L'influenza rimane ancora oggi una delle maggiori cause di morbilità e di mortalità nel mondo. È una malattia stagionale che nell'emisfero occidentale si verifica durante il periodo invernale con uno spettro di condizioni patologiche piuttosto ampio che va da sintomi lievi fino alle gravi complicazioni che possono sopraggiungere dopo la malattia.

Diversi studi effettuati negli Stati Uniti hanno stimato che l'eccesso di mortalità associato all'influenza e alle relative complicanze varia da 10.000 a 40.000 casi l'anno. Di questi, oltre l'80% si verifica in persone di età superiore ai 65 anni e le cause più frequenti di morte sono le patologie cardiovascolari e polmonari preesistenti.

Anche in Italia uno studio condotto da Ragona e coll.(1), sull'eccesso di mortalità per influenza nella popolazione urbana di Roma dal 1956 al 1976, ha dimostrato che la proporzione di morti attribuibili a cause respiratorie aumenta consistentemente durante le epidemie influenzali, in particolare durante le pandemie.

L'influenza comporta inoltre un considerevole impatto economico sulla società e sul singolo individuo, in termini di consumo di risorse sanitarie e di mancata produttività e anche costi intangibili quali la sofferenza e la ridotta qualità di vita. La vaccinazione è riconosciuta a livello internazionale come lo strumento più efficace in grado di prevenire la malattia e le sue complicanze.

Studi osservazionali in persone anziane non istituzionalizzate condotti in USA, in Canada, Regno Unito, Spagna e Argentina, hanno dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale è associata a una riduzione delle complicanze dell'influenza, a una riduzione dell'ospedalizzazione variabile dal 19 al 57% per polmonite, dal 17 al 39% per tutte le patologie respiratorie e fino al 38% per malattie cardiovascolari. La vaccinazione è stata associata, inoltre, a una riduzione della mortalità per influenza e per tutte le cause (2).

I VIRUS INFLUENZALI

Le prime descrizioni di epidemie caratterizzate da sintomi simil-influenzali risalgono al V secolo A.C. in Grecia, e sono continuate durante tutta l'era cristiana, evidenziando come l'influenza sia presente da millenni nella popolazione umana. Indagini di sieroarcheologia su sieri di persone nate nella seconda metà dell'Ottocento hanno evidenziato che virus antigenicamente simili a quelli attualmente circolanti erano già presenti nell'uomo nel secolo passato.

Il primo isolamento di virus influenzale nell'uomo risale al 1933 in Inghilterra, ma in precedenza erano stati isolati virus influenzali sia da polli che da suini. Da allora, sono stati identificati tre tipi di virus influenzale, costituenti il genere Orthomixovirus: i

tipi A e B, responsabili della sintomatologia influenzale classica, e il tipo C, di scarsa rilevanza clinica (generalmente asintomatico).

I virus di tipo A circolano sia nell'uomo che in altre specie animali e sono ulteriormente suddivisi in sottotipi, distinti in base alle differenze tra le proteine di superficie emagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA), verso le quali si indirizza la risposta immunitaria dei soggetti infettati o vaccinati. Ad oggi sono stati identificati 15 sottotipi di emagglutinina e 9 di neuraminidasi.

I virus di tipo B sono presenti solo nell'uomo e non esistono sottotipi distinti nell'ambito delle loro proteine di superficie HA e NA.

I virus di tipo C, come già detto, danno un'infezione generalmente asintomatica o simile al raffreddore comune.

Alla base della epidemiologia dell'influenza vi è la marcata tendenza di tutti i virus influenzali a variare, cioè ad acquisire cambiamenti nelle proteine di superficie che permettono loro di aggirare la barriera costituita dall'immunità presente nella popolazione con esperienza pregressa di infezione.

I cambiamenti possono avvenire secondo due meccanismi distinti:

1. *Deriva antigenica* (antigenic drift). Si tratta di una graduale modifica della sequenza degli aminoacidi che compongono le proteine in grado di stimolare una risposta immune. Questo fenomeno riguarda sia i virus A che B (ma negli A avviene in modo più marcato e frequente) ed è responsabile delle epidemie stagionali. Infatti le nuove varianti diventano sufficientemente iriconoscibili agli anticorpi nella maggior parte della popolazione, così da rendere un ampio numero di individui suscettibile al nuovo ceppo.
2. *Spostamento antigenico* (antigenic shift). È un fenomeno che riguarda solo i virus influenzali di tipo A e consiste nella comparsa nell'uomo di un nuovo ceppo virale con una proteina di superficie (HA e/o NA) appartenente a un sottotipo diverso da quelli comunemente circolanti nell'uomo. Gli shift antigenici sono dovuti o a riassortimenti tra virus umani e animali (aviari o suini) oppure alla trasmissione diretta di virus non-umani all'uomo (l'esempio più recente è quello verificatosi ad HongKong nel 1997). Quindi la fonte dei nuovi sottotipi sono sempre virus animali. Poiché la popolazione non ha mai incontrato prima questi antigeni, in determinate circostanze questi cambiamenti di maggiore entità possono provocare un'infezione improvvisa e invasiva in tutti i gruppi di età, su scala mondiale, che prende il nome di "*pandemia*".

Le pandemie si verificano ad intervalli di tempo imprevedibili e in questo secolo sono avvenute nel 1918 (Spagnola, sottotipo H1N1), 1957 (Asiatica, sottotipo H2N2) e nel 1968 (Hong Kong, sottotipo H3N2). La più severa, nel 1918, ha provocato almeno 20 milioni di morti.

LA MALATTIA

In Italia, l'influenza si manifesta nel periodo invernale (prevalentemente, tra dicembre e marzo) e si risolve nell'arco di cinque-sette giorni, anche se tosse e malessere generale possono perdurare per due o più settimane.

L'influenza è contraddistinta da un repentino manifestarsi di sintomi generali e respiratori: febbre elevata (della durata di circa tre giorni), che si manifesta bruscamente, accompagnata da brividi, dolori ossei e muscolari, mal di testa, grave malessere generale, mal di gola, raffreddore e tosse non catarrale. La febbre è generalmente più elevata nelle infezioni provocate da virus del tipo A mentre, in quelle causate da virus del tipo B; si mantiene a livelli più bassi. Nei lattanti, in genere, la febbre non si manifesta ma si osservano vomito e diarrea. Anche negli anziani (oltre i 75 anni d'età) la febbre rimane bassa, l'insorgenza dei disturbi è graduale e comporta soprattutto debolezza, dolori articolari e stato confusionale. La diagnosi di influenza si basa comunemente sui sintomi clinici ma la certezza può essere raggiunta solo con l'isolamento del virus influenzale che, però, non viene effettuata se non nell'ambito di studi scientifici.

LA PREVENZIONE

Vaccinarsi è la maniera migliore per prevenire e combattere l'influenza, sia perché aumentano notevolmente le probabilità di non contrarre la malattia sia perché, in caso di sviluppo di sintomi influenzali, questi sono molto meno gravi e, generalmente, non seguiti da ulteriori complicanze.

Tra il 1990 e il 1994, in Italia, l'influenza ha provocato 3.304 morti (3) e, nel 91% dei casi, si è trattato di persone al di sopra dei 65 anni d'età. Tuttavia, questa incidenza è da considerarsi sottostimata poiché, a volte, viene riportata come causa di morte direttamente la complicanza dell'influenza.

Si stima che l'epidemia dello scorso anno, per cui non sono ancora disponibili i dati di mortalità, abbia interessato oltre 10 milioni di persone. Per questo, il Ministero della Sanità raccomanda fortemente la vaccinazione a tutti coloro che appartengono alla fascia d'età maggiore di 64 anni o a coloro che sono in stretto contatto con anziani (4).

Le evidenze disponibili dimostrano che la vaccinazione antinfluenzale delle persone di età superiore ai 65 anni è efficace e con un favorevole rapporto costi-benefici. Alcuni studi hanno dimostrato non solo che la vaccinazione riduce del 50% l'incidenza dell'influenza, ma anche che vaccinazioni ripetute negli anni sono molto vantaggiose: tra gli anziani vaccinati per la prima volta si evidenzia infatti una riduzione della mortalità pari al 9%, mentre tra coloro già vaccinati negli anni precedenti la riduzione della mortalità è pari al 75% (5).

Alla luce di queste considerazioni, la vaccinazione anti-influenzale è stata inserita nel Piano Sanitario Nazionale e nel Piano Nazionale Vaccini 1998-2000 che prevedono un obiettivo di copertura del 75% per la popolazione ultrasessantatreenne (6).

La vaccinazione, nell'attuale strategia di prevenzione, è pertanto indirizzata soprattutto alle persone ad alto rischio per le complicazioni associate alla malattia influenzale a causa dell'età o di patologie, come disordini cronici di tipo respiratorio o polmonare (asma compreso), malattie metaboliche croniche (diabete mellito, disfunzioni renali, immunodepressione dovuta o meno ai farmaci, patologie emopoietiche, sindrome da malassorbimento intestinale, fibrosi cistica, malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi) e a coloro che sono più a contatto con soggetti a rischio (familiari e operatori socio-sanitari).

La vaccinazione è inoltre raccomandata quando sono previsti interventi chirurgici di una certa entità.

Inoltre, il vaccino è fortemente raccomandato ai bambini a partire dai sei mesi d'età ed agli adolescenti (fino ai 18 anni d'età) che sono stati sottoposti ad una terapia a lungo termine a base di aspirina (acido salicilico) perché l'uso di questo farmaco aumenta la probabilità di sviluppare, successivamente all'infezione influenzale, la sindrome di Reye. Infine la vaccinazione è raccomandata per tutti coloro che svolgono funzioni lavorative di primario interesse collettivo o che potrebbero trasmettere l'influenza a persone ad alto rischio di complicanze.

Il periodo più indicato per la vaccinazione va da ottobre a fine novembre. Si sconsiglia generalmente di vaccinarsi con molto anticipo perché l'immunità data da questo vaccino declina nell'arco di 6-8 mesi e, quindi, si potrebbe rischiare di essere solo parzialmente protetti nel periodo più rischioso (ottobre-febbraio).

Le modalità di vaccinazione variano a seconda dell'età: generalmente, per i bambini al di sotto dei 12 anni si consigliano due dosi di vaccino da praticarsi a distanza di almeno quattro settimane mentre per i soggetti più grandi, che sono già venuti a contatto con i virus, è sufficiente una sola dose.

La somministrazione è per via intramuscolare e, in tutti coloro con età superiore ai 12 anni, l'iniezione va effettuata nel muscolo deltoide (braccio), mentre, per i più piccoli è consigliato il muscolo antero-laterale della coscia.

L'efficacia del vaccino antinfluenzale nel prevenire o attenuare la sintomatologia dipende dall'età e dall'immunocompetenza del soggetto che riceve il vaccino e dal grado di similarità tra i ceppi virali contenuti nel vaccino e quelli circolanti durante la stagione influenzale. Quando i ceppi virali sono molto simili, il vaccino è in grado di prevenire la malattia approssimativamente nel 70-90% delle persone sane di età inferiore a 65 anni (7).

I vaccini antinfluenzali disponibili, prodotti in uova embrionate di pollo, sono immunogeni, sicuri e associati a minimi effetti collaterali. Le preparazioni attualmente in uso sono di tre tipi: il vaccino che contiene il virus intero inattivato, preparato dalla particella virale purificata intatta; il vaccino costituito da sottoparticelle virali, preparato con una successiva degradazione della membrana lipidica virale (vaccino a subunità); e il vaccino purificato con l'antigene di superficie (split).

I vaccini sono multivalenti e contengono differenti sottotipi virali; i ceppi utilizzati vengono scelti ogni anno dall'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) sulla base delle segnalazioni provenienti dai sistemi di sorveglianza di tutto il mondo. Il continuo monitoraggio è reso necessario dall'alta frequenza di mutazioni che si verificano nei virus influenzali: Queste mutazioni cambiano le caratteristiche antigeniche e fanno sì che l'immunità acquisita, naturalmente (perché ci si è ammalati) o artificialmente (vaccinazione), nella precedente stagione influenzale non sia più sufficiente a proteggere dalle nuove forme virali in circolazione. Il vaccino con la formulazione aggiornata è reso disponibile ogni anno a partire dal mese di settembre.

IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICA E VIROLOGICA DELL'INFLUENZA

In Italia l'influenza è una malattia a notifica obbligatoria in classe I solo se il caso viene confermato con l'isolamento virale. Tuttavia la notifica viene effettuata raramente in quanto l'influenza è diagnosticata per lo più su base clinica e raramente confermata con indagini di laboratorio.

Pertanto le notifiche rappresentano solo una piccolissima parte dei casi di influenza che si verificano annualmente e non forniscono stime realistiche sull'incidenza della malattia e sulle caratteristiche delle persone che si ammalano.

Per stimare l'incidenza della malattia è di fondamentale importanza prevedere un monitoraggio, basato su una sorveglianza epidemiologica e virologica, che sia in grado di rilevare e valutare tempestivamente l'inizio della circolazione stagionale dei virus, identificarne le nuove varianti o sottotipi e infine valutare le misure di controllo adottate.

E' necessario quindi identificare fonti informative dei casi di influenza osservati alternative alla notifica ufficiale. A tale fine molti Paesi hanno organizzato reti di sorveglianza sentinella basate sui medici di medicina generale (medici sentinella) che per un limitato periodo di tempo hanno raccolto dati circa il numero di casi di influenza osservati nella popolazione generale e li hanno inviati settimanalmente alle Istituzioni di competenza.

E' evidente che un tale sistema privilegia la tempestività e la sensibilità della rilevazione, sacrificando la specificità della diagnosi e la quantità di informazioni raccolte per ogni singolo caso osservato.

Anche in Italia negli anni passati sono state organizzate alcune reti di medici sentinella per stimare l'incidenza dell'influenza, ma i sistemi sono stati finora limitati ad alcune aree del nord e del centro del Paese. Si è trattato quindi di iniziative, che pur nella loro validità, non hanno fornito un quadro generale della situazione epidemiologica su tutto il territorio nazionale.

Per questo motivo si è ritenuto essenziale e prioritario realizzare, nella stagione 1999-2000, un sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza ampliato (FLU-ISS) per

fornire stime quantitative di incidenza della malattia da affiancare allo studio qualitativo delle varianti virali.

Tale iniziativa è stata pianificata nell'ambito del Progetto finanziato con una quota dei fondi 1% del Fondo sanitario nazionale dedicati alla ricerca dell'ISS dal titolo: "Infezioni da virus influenzali umani ed animali: aspetti clinici, epidemiologici e molecolari" (disponibile sul sito www.flu.iss.it e in Allegato 1).

OBIETTIVI DELLA SORVEGLIANZA

Per la *sorveglianza epidemiologica* gli obiettivi sono stati i seguenti:

- costituire una rete di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta in grado di rilevare l'andamento dell'influenza in ambiti geografici rappresentativi di tutto il territorio nazionale;
- descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di influenza osservati da un campione di medici sentinella;
- stimare i tassi di incidenza dell'influenza nel tempo.

Per la *sorveglianza virologica* gli obiettivi sono stati i seguenti:

- verificare la circolazione dei virus influenzali, mediante esami di laboratorio su campioni clinici prelevati da pazienti con sintomatologia influenzale da parte di medici sentinella;
- descrivere l'andamento stagionale degli isolamenti virali, identificando il periodo di massima circolazione del virus;
- valutare la diffusione geografica degli stiptipi influenzali;
- verificare il grado di omologia antigenica tra ceppi circolanti nella popolazione italiana e ceppi vaccinali;
- fornire agli Organismi Internazionali (OMS, EMEA) dati utili all'aggiornamento annuale della composizione vaccinale.

METODI EPIDEMIOLOGICI

L'Istituto Superiore di Sanità, (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Reparto di Malattie Infettive e Laboratorio di Virologia, Reparto di infezioni virali dell'apparato respiratorio) ha attivato il sistema sperimentale FLU-ISS basato su medici sentinella di medicina generale e su pediatri di libera scelta in 9 regioni (Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Molise, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta, Veneto) e in due Province Autonome (Trento e Bolzano).

In ogni regione partecipante alla rete è stato individuato un referente locale a livello di Osservatorio Epidemiologico Regionale o di Assessorato alla Sanità o di ASL, al quale ogni medico ha potuto rivolgersi per entrare a far parte della rete di sorveglianza.

Presso l'Istituto Superiore di Sanità si è quindi costituito un Centro di Coordinamento che ha avuto il compito di contattare i referenti regionali, diffondere le istruzioni per la partecipazione alla sorveglianza e indicare le modalità per l'invio dei dati aggregati relativi ai casi di influenza rilevati dai medici sentinella.

Il Centro di Coordinamento ha avuto inoltre il compito di raccogliere e analizzare i dati e curare il ritorno delle informazioni ai medici partecipanti.

Per poter fornire un quadro nazionale è stata creata una Rete Italiana di Sorveglianza dell'Influenza (RISI) grazie alla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e il Centro Interuniversitario di Ricerca sull'influenza, (CIRI) costituito dall'Università di Genova (Dipartimento di Scienze della Salute - Sezione di Igiene e Medicina Preventiva) e dall'Università di Milano (Istituto di Virologia).

Il CIRI ha coordinato una analoga rete di sorveglianza che ha raccolto dati nelle rimanenti regioni (Liguria, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Umbria, Marche, Abruzzo, Puglia, Calabria e Sicilia). I dati di tutte le regioni italiane sono confluiti, settimanalmente, in un archivio centrale, e sono stati resi disponibili agli operatori sanitari e al pubblico mediante un sito Internet.

Regioni partecipanti

Le regioni partecipanti al sistema FLU-ISS sono state coinvolte fin dall'inizio nel progetto e invitate a collaborare alla stesura del Protocollo e all'identificazione delle singole ASL e all'interno di ogni ASL di un referente e dei singoli medici sentinella (Allegato 2).

Il Centro di Riferimento Regionale e/o di ASL ha avuto quindi il compito di promuovere l'iniziativa, di garantire la continuità di partecipazione dei medici sollecitandoli ad inviare i dati con regolarità, di provvedere all'inserimento dei dati nel database on-line per conto di quei medici sprovvisti di connessione a Internet. Infine, una volta concluso lo studio, ha avuto il compito di raccogliere le schede con i dati individuali dei pazienti di ogni medico sentinella e inviarle all'Istituto Superiore di Sanità.

Campionamento dei medici

Il sistema di sorveglianza FLU-ISS ha arruolato tutti i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta che desideravano partecipare, senza limitazione di numero, a condizione che garantissero una continuità di partecipazione per tutto il periodo di sorveglianza.

Al momento dell'adesione alla sorveglianza ogni medico ha fornito i seguenti dati:

- dati anagrafici
- numero totale di pazienti assistiti
- numero di assistiti di età inferiore a 15 anni
- numero di assistiti di età compresa tra 15 e 64 anni
- numero di assistiti di età maggiore di 64 anni

Nei casi in cui i medici non disponevano di queste informazioni è stato compito della ASL competente fornire tali dati al Centro di Coordinamento (ISS).

Raccolta dati clinico epidemiologici

I medici che hanno aderito al progetto hanno registrato per ogni paziente affetto da "sindrome influenzale" le seguenti informazioni:

- le iniziali del cognome e del nome
- il sesso
- l'età

Ogni settimana il numero aggregato dei casi osservati da ogni medico (divisi per gruppo di età) è stato trasmesso al Centro di Coordinamento locale o nazionale (a seconda della organizzazione della specifica regione). Per garantire la massima omogeneità diagnostica, è stata fornita una definizione clinica di caso da segnalare.

Definizione di caso

Sindrome influenzale

Affezione respiratoria acuta ad esordio brusco ed improvviso con febbre $> 38^{\circ}\text{C}$ 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

E' stato, inoltre, fornito l'elenco delle settimane (da lunedì a domenica) a cui fare riferimento nella segnalazione dei casi individuali di sindrome influenzale. A ogni medico sentinella è stato consegnato un registro che comprendeva le schede per la raccolta dei dati individuali dei pazienti affetti da trasmettere poi settimanalmente in forma aggregata. Il registro è stato inviato alla fine dello studio all'ISS.

Per consentire una stima corretta dell'incidenza dell'influenza è stato utilizzato il metodo dello "zero reporting", ovvero il medico doveva comunicare anche l'assenza di casi per una determinata settimana.

Questo metodo ha consentito di calcolare quanti medici hanno effettivamente partecipato ad ogni unità di tempo di sorveglianza e di stimare con maggiore accuratezza i denominatori evitando una sottostima della malattia.

Periodo di rilevazione dei dati

I dati sono stati rilevati a partire dalla 42° settimana del 1999 (17-23 ottobre) fino alla 17° settimana del 2000 (23-30 aprile).

Flusso dei dati

L'invio dei dati aggregati è avvenuto settimanalmente per via telematica mediante la compilazione di una scheda "on-line" sul sito WEB (www.flu.iss.it) dell'Istituto Superiore di Sanità. L'accesso era regolato dal riconoscimento del medico mediante codice identificativo e password assegnata ad ogni singolo medico dal Centro di Coordinamento dell'ISS. Il medico aveva inoltre la possibilità di consultare i dati inviati fino a quel momento. I medici sprovvisti di connessione a Internet comunicavano settimanalmente il numero di casi individuati a un Centro di Coordinamento a livello di ASL o di regione, secondo le modalità concordate localmente, il quale provvedeva all'immissione dei dati nel database dell'ISS.

Analisi dei risultati clinico-epidemiologici

La raccolta dei dati, la loro analisi ed elaborazione sono state effettuate settimanalmente dal Centro di Coordinamento nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

L'analisi dell'incidenza dei casi di sindrome influenzale è stata effettuata a partire dalla prima settimana di rilevazione (17-23 ottobre). L'incidenza totale e per fasce d'età è stata calcolata sia a livello nazionale che per singola regione utilizzando come denominatore il numero di assistiti dei medici sentinella che hanno mandato informazioni nella settimana in esame.

Il ritorno dell'informazione

I dati sono stati resi pubblici mediante aggiornamento costante del sito web e mediante la diffusione di comunicati stampa nelle settimane più cruciali dell'epidemia.

Inoltre, grazie ad un accordo tra l'Istituto Superiore di Sanità e il Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI) è stato realizzato un sito web (www.influnet.unige.it) in cui sono confluiti i dati provenienti dalle due emireti di medici sentinella facenti capo alle due istituzioni scientifiche.

I dati nazionali sono stati condivisi a livello internazionale con analoghi network europei (EISS, EUROGROG).

METODI VIROLOGICI

Raccolta dei campioni biologici

Le indagini virologiche, finalizzate a verificare la circolazione dei virus influenzali nella popolazione, sono state condotte da un numero ristretto di medici. Tale attività è stata svolta a partire dalla 46° settimana 1999 (15-21 novembre) e si è protratta fino alla 13° settimana 2000 (27 marzo-3 aprile).

Ogni regione ha individuato i medici disposti a effettuare il prelievo di un numero limitato (massimo 3) di campioni biologici, costituiti da tamponi faringei, utilizzando un kit per la raccolta dei campioni fornito dall'ISS.

L'ISS ha provveduto all'invio del kit ai medici e al ritiro dei campioni, senza alcun costo per le ASL o per i medici che hanno solo provveduto al mantenimento degli stessi in frigorifero (+4°C) fino al momento del ritiro da parte del corriere.

I campioni sono stati prelevati seguendo semplici istruzioni allegate al kit, durante la fase acuta dell'infezione nei pazienti con sintomatologia influenzale. Al medico è stato richiesto di riportare sul modulo allegato al kit le informazioni relative alla data del prelievo, le iniziali del paziente, il sesso, l'età e la sua situazione vaccinale.

I campioni sono stati inviati al Centro Nazionale OMS per la sorveglianza dell'influenza presso il Laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità.

Nelle regioni Flu-ISS in cui è presente un Laboratorio Universitario di collaborazione dell'ISS (Emilia Romagna e Sardegna) i campioni clinici sono stati inviati in parte a questi Centri periferici.

Diagnosi virologica

La presenza di virus influenzali nei campioni clinici è stata rilevata utilizzando i diversi metodi comunemente impiegati per l'isolamento virale (crescita in colture cellulari MDCK e/o embrione di pollo) o per l'identificazione di componenti virali (PCR, test immunoenzimatico Directigen FluA, ecc.).

Trattandosi di campioni inviati a temperatura ambiente, la metodica diagnostica più frequentemente impiegata è stata la PCR, che non necessita di particelle virali infettanti. In una certa percentuale di casi, tuttavia, i tentativi di isolamento in colture cellulari hanno dato esito positivo, permettendo la caratterizzazione sierologica degli isolati.

Caratterizzazione antigenica

La tipizzazione sierologica dei ceppi virali isolati e la valutazione del grado di omologia antigenica tra ceppi circolanti nella popolazione e ceppi vaccinali è stata condotta mediante il test HI (inibizione dell'emagglutinazione).

Sono stati utilizzati a tale scopo antisieri prodotti in furetto nel Laboratorio di Virologia.

PARTE I: RISULTATI DELLA SORVEGLIANZA FLU - ISS

SORVEGLIANZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICA

La sorveglianza dell'influenza è stata effettuata nel periodo compreso tra la 42^a settimana del 1999 e la 17^a del 2000. Poiché non tutte le regioni si sono attivate contemporaneamente e non tutti i medici all'interno della stessa regione hanno iniziato a rilevare i dati nella stessa settimana, nel presente rapporto vengono riportati i risultati della sorveglianza relativi solo al periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000. Infatti solo in questo periodo i dati possono essere considerati omogenei e confrontabili. Tale scelta è inoltre motivata dal fatto che nelle prime settimane di rilevazione l'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta a livelli molti bassi.

Caratteristiche del campione di medici

In ogni regione, il numero di ASL che hanno partecipato alla sorveglianza sentinella dell'influenza è stato variabile, così come all'interno di ogni ASL è stato variabile il numero di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta che hanno trasmesso settimanalmente i casi osservati. In tabella 1 è riportata la distribuzione regionale dei medici e delle ASL che hanno aderito alla sorveglianza.

Tabella 1. - *Distribuzione regionale dei medici e delle ASL*

Regione	N. Medici	N. ASL
Basilicata	15	2
Campania	113	12
Emilia Romagna	31	4
Lazio	82	12
Molise	5	4
Piemonte	64	6
Provincia Autonoma Bolzano	14	3
Provincia Autonoma Trento	23	1
Sardegna	11	4
Valle d'Aosta	7	1
Veneto	76	7
Totale	441	56

In totale hanno aderito al progetto 430 medici di medicina generale e 11 pediatri di libera scelta con un'età media di 46 anni. Tra questi il 40% aveva la possibilità di inserire i dati direttamente nel database on-line; per gli altri non informatizzati il referente ASL ha provveduto settimanalmente alla trasmissione delle informazioni.

In tabella 2 è riportato per ogni regione il numero di medici che hanno aderito allo studio e il numero medio, minimo e massimo di medici che hanno effettivamente inviato i dati ogni settimana nel periodo considerato.

Tabella 2. – *Distribuzione per regione dei medici che hanno aderito e inviato i dati alla rete di sorveglianza*

Regione	N. medici che hanno aderito	Medici che hanno inviato i dati		
		Media settimanale	Minimo	Massimo
Basilicata	15	12	9	14
Campania	113	91	84	96
Emilia Romagna	31	30	27	31
Lazio	82	55	16	77
Molise	5	4	4	5
Piemonte	64	59	50	62
Provincia Autonoma Bolzano	14	13	12	13
Provincia Autonoma Trento	23	23	21	23
Sardegna	11	11	10	11
Valle d'Aosta	7	6	5	7
Veneto	76	75	67	76
Totale	441	379	305	415

Non tutti i medici coinvolti nella sorveglianza hanno trasmesso regolarmente i dati. Mediamente hanno rilevato dati ogni settimana 380 medici (86%) con un minimo di 329, nella 48^a settimana del 1999, e un massimo di 406 registrato nella 4^a e 6^a settimana del 2000.

Soltanto 25 medici, pari al 5,7% dell'intero campione, ha collaborato per meno di 10 settimane e di questi 13 (2,9%) non ha mai inviato dati. Nel periodo in esame (48^a sett. 1999-10^a sett. 2000) l'82,5% dei medici ha notificato regolarmente i casi per almeno 11 settimane, pari al 75% del periodo considerato.

In Figura 1 viene rappresentata la percentuale settimanale di medici sentinella che hanno inviato i dati.

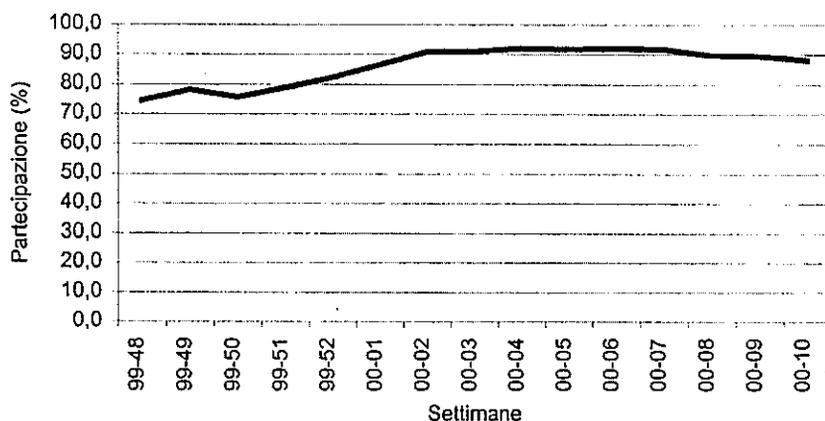


Figura 1. – Percentuale di risposta settimanale dei medici sentinella

La partecipazione dei medici è stata buona per tutto il periodo considerato con punte superiori al 90% nel periodo di massima incidenza dell'influenza.

Caratteristiche della popolazione campionata

La popolazione sorvegliata dai medici sentinella partecipanti allo studio era composta da 593.616 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (56.816 assistiti, 9,6%), 15-64 anni (416.686 assistiti, 70,2%), oltre 64 anni (120.114 assistiti, 20,2%). La tabella 3 riporta la popolazione sotto sorveglianza suddivisa per regione e per fascia di età mentre, la tabella 3bis riporta la percentuale di popolazione sorvegliata suddivisa per fasce di età, rispetto alla popolazione regionale.

Tabella 3. – Popolazione sotto sorveglianza per regione e fascia di età

Regione	Assistiti 0-14	Assistiti 15-64	Assistiti oltre 64	Totale assistiti
Basilicata	3024	11345	3869	18238
Campania	14105	110838	27473	152416
Emilia Romagna	4870	25073	9599	39542
Lazio	5591	82692	22049	110332
Molise	860	4938	1240	7038
Piemonte	4770	60284	21300	86354
Provincia Autonoma Bolzano	2680	19769	6138	28587
Provincia Autonoma Trento	2485	23451	6574	32510
Sardegna	729	9368	2270	12367
Valle d'Aosta	210	6176	2468	8854
Veneto	17492	62752	17134	97378
Totale	56816	416686	120114	593616

Tabella 3bis. – Percentuale di popolazione sotto sorveglianza per regione e fascia di età

Regione	Assistiti 0-14	Assistiti 15-64	Assistiti oltre 64	Totale assistiti
Basilicata	2,9	2,8	3,8	3,0
Campania	1,2	2,8	3,7	2,6
Emilia Romagna	1,1	0,9	1,1	1,0
Lazio	0,8	2,3	2,6	2,1
Molise	1,7	2,3	1,9	2,1
Piemonte	0,9	2,1	2,5	2,0
Provincia Autonoma Bolzano	3,5	6,4	8,9	6,3
Provincia Autonoma Trento	3,7	7,4	7,9	7,0
Sardegna	0,3	0,8	0,9	0,7
Valle d'Aosta	1,4	7,4	11,3	7,4
Veneto	3,0	2,0	2,2	2,2

Poiché non tutti i medici hanno partecipato con regolarità al sistema FLU-ISS, la popolazione sorvegliata settimanalmente risulta essere in media di 510.176 individui (pari al 86% del campione totale), di cui 50.642 nella fascia di età 0-14, 355.964 nella fascia di età 15-64 e 103.570 in quella oltre 64.

In tabella 4 è riportata la media settimanale della popolazione sotto sorveglianza suddivisa per regione e per fascia d'età.

Tabella 4. – Media settimanale della popolazione sotto sorveglianza

Regione	Assistiti 0-14	Assistiti 15-64	Assistiti oltre 64	Totale assistiti
Basilicata	2588	9046	2863	14497
Campania	11034	90031	22498	123564
Emilia Romagna	4688	24642	9473	38804
Lazio	3769	54254	14755	72779
Molise	851	4894	1214	6959
Piemonte	4319	55122	19488	78930
Provincia Autonoma Bolzano	2645	17851	5276	25773
Provincia Autonoma Trento	2468	23063	6457	31989
Sardegna	720	9189	2233	12143
Valle d'Aosta	197	5860	2349	8407
Veneto	17358	62008	16959	96326
Totale	50623	355911	103629	510171

L'incidenza dell'influenza

L'incidenza totale relativa all'intero periodo di sorveglianza (42^a/99-17^a/00) è pari a 86 casi per 1000 assistiti. L'incidenza suddivisa per fascia di età è riportata in figura 2 e, come atteso, è risultata maggiore nella fascia di età 0 - 14 e 15 - 64.

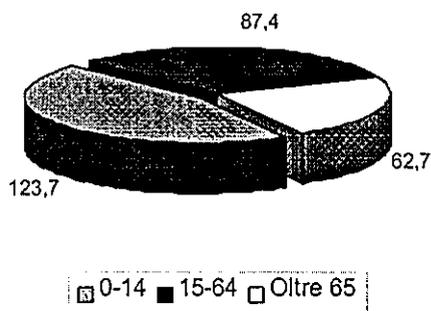


Figura 2. – Incidenza per fascia di età (per 1000 assistiti) relativa al periodo compreso tra la 42^a settimana del 1999 alla 17^a del 2000

Dall'analisi dei dati settimanali si può evidenziare che l'incidenza totale dell'influenza è stata molto bassa nel periodo compreso tra la 42^a e la 48^a settimana con valori inferiori al 2 per 1000 assistiti. Dalla 50^a settimana si è verificato un lieve incremento e nella 52^a settimana l'incidenza totale è raddoppiata rispetto alla settimana precedente (7,37/1000). L'incidenza ha continuato ad aumentare fino alla seconda settimana del 2000 quando è stato raggiunto il picco epidemico (13,26 per 1000 assistiti).

Dalla 3^a settimana del 2000 si è osservato un decremento dell'incidenza fino alla 10^a settimana del 2000, quando l'attività dei virus influenzali è tornata a livelli di base.

In tabella 5 sono riportate l'incidenza settimanale per fascia di età e l'incidenza totale calcolate dividendo il numero di casi osservati in tutte le regioni, per la popolazione totale di assistiti che è stata effettivamente sorvegliata in quella settimana.

Tabella 5. – Andamento settimanale dell'incidenza totale e per fascia di età

Settimana	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 65	Inc. totale
1999-48	2,22	1,55	0,99	1,51
1999-49	2,96	1,75	1,52	1,83
1999-50	4,07	2,55	1,60	2,51
1999-51	5,32	3,55	2,41	3,51
1999-52	7,30	7,85	5,75	7,37
2000-01	9,61	12,04	8,46	11,07
2000-02	14,04	14,01	10,29	13,26
2000-03	18,66	11,81	8,54	11,81
2000-04	16,53	10,58	7,21	10,47
2000-05	12,73	8,13	5,28	7,99
2000-06	7,65	5,10	3,83	5,09
2000-07	5,77	3,51	2,16	3,46
2000-08	4,44	2,49	1,76	2,53
2000-09	3,32	2,03	1,43	2,04
2000-10	3,09	1,42	0,92	1,48

Analizzando i dati per singole fasce di età si nota che l'andamento dell'incidenza nel tempo è stato simile nelle tre le fasce di età (0-14, 15-64, oltre 64) anche se con valori differenti. Infatti la fascia di età 0-14 ha raggiunto il suo massimo valore nella terza settimana del 2000 con 18,7 casi di sindrome influenzale per 1000 assistiti, mentre le fasce di età 15-64 anni e oltre i 64 anni hanno raggiunto il picco nella seconda settimana del 2000 con un'incidenza rispettivamente di 14 casi e di 10,3 per 1000 assistiti.

Il dato relativo alla fascia di età 0-14 anni va considerato con cautela in quanto il numero di bambini osservato è molto basso data la limitata partecipazione dei pediatri alla sorveglianza.

In figura 3 è riportato l'andamento dell'incidenza delle sindromi influenzali per fasce di età.

Benché il primo isolamento virale sia stato identificato nella 48^a settimana (30 novembre 1999) da un campione biologico proveniente da Napoli, l'ondata epidemica ha avuto un picco nelle regioni del Nord Italia (Piemonte e Valle d'Aosta) nella 1^a settimana del 2000 e 2-3 settimane più tardi nelle regioni del Centro e del Sud Italia. Solo due regioni hanno avuto un tasso d'incidenza al culmine dell'epidemia inferiore a 10/1000 assistiti (Valle d'Aosta e Provincia Autonoma di Bolzano) e una sola regione ha avuto un tasso superiore a 17/1000 (Provincia Autonoma di Trento).

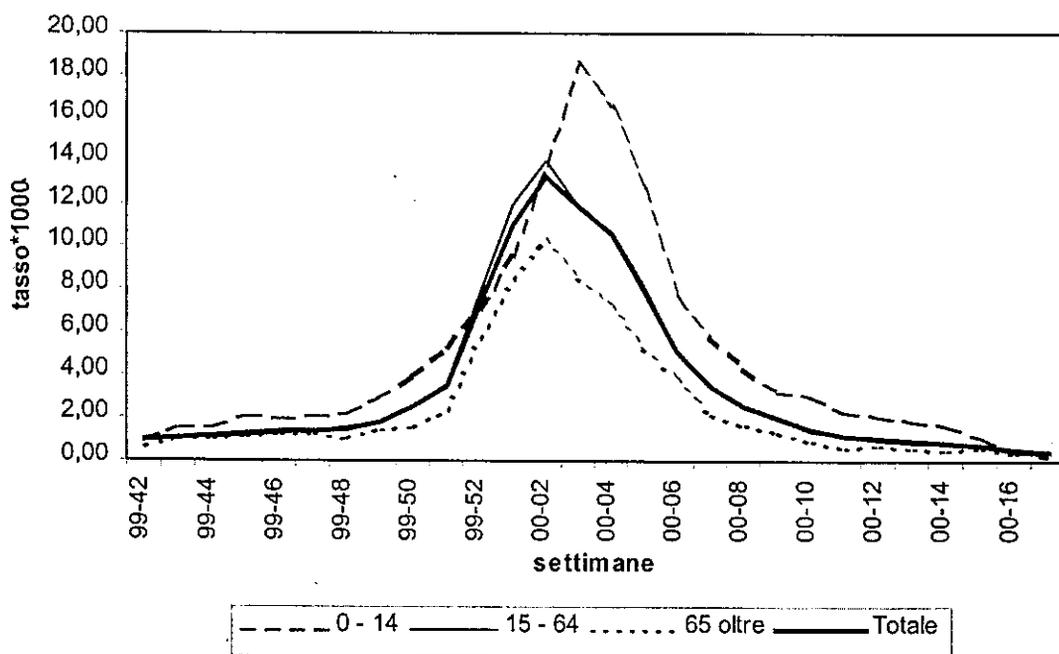


Figura 3. - Andamento del tasso di incidenza (per 1000 assistiti) di sindromi influenzali per settimana e classe di età

In Italia fino al 1999 non sono stati disponibili dati nazionali sull'incidenza dell'influenza, ma solo dati provenienti da esperienze locali. Da un confronto fra i dati della Rete FLU-ISS e i dati della stagione influenzale 1998/1999, anche se limitati ad un'area geografica ristretta (8), si evidenzia che l'andamento dell'epidemia influenzale nella stagione 1999/2000 ha raggiunto livelli di incidenza inferiori a quelli della stagione precedente, l'epidemia inoltre è iniziata una settimana prima e ha avuto una durata più limitata rispetto a quella dello scorso anno (figura 4). Complessivamente quest'anno la stima del totale dei casi di influenza verificatisi nelle regioni sorvegliate dal sistema FLU-ISS, pesato per regione è pari a circa 2.340.000. Il 93% dei pazienti affetti da sindrome influenzale è risultato non vaccinato e l'andamento dei casi tra i vaccinati si è mantenuto costante per tutta la stagione.

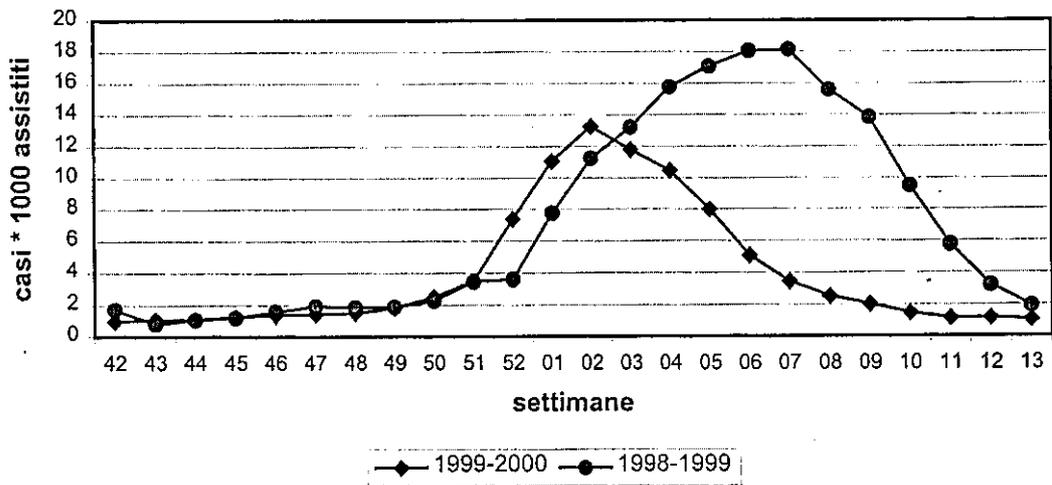


Figura 4. — Andamento dell'incidenza nelle stagioni 1998-99 e 1999-00

SORVEGLIANZA VIROLOGICA

Periodo di osservazione e partecipazione dei medici

Il monitoraggio della circolazione dei virus influenzali è stato effettuato a partire dalla 46^a settimana 1999 (15-21 novembre) e si è protratto fino alla 13^a settimana del 2000 (28 marzo - 2 aprile). Anche nel caso della sorveglianza virologica, non tutte le Regioni si sono attivate contemporaneamente e non tutte hanno collaborato in maniera continua (Tabella 6).

Tabella 6. - Periodo di monitoraggio e medici partecipanti alle indagini virologiche secondo il calendario stabilito dai referenti regionali

Regione	Settimana		N. medici aderenti	N. medici che hanno inviato campioni	N. di ASL
	Inizio	Fine			
Basilicata	48*	9	6	4	1
Campania	46	13	25	13	9
Emilia Romagna	01	13	6	6	2
Lazio	47	13	12	8	1
Molise	46	13	5	4	4
Piemonte	46	13	22	13	5
Provincia Autonoma Bolzano	46	13	8	4	2
Provincia Autonoma Trento	46	13	17	8	1
Sardegna	47	13	10	6	3
Valle d'Aosta	46	13	7	5	1
TOTALE			118	71	29

* I medici della Basilicata hanno partecipato alla sorveglianza nelle settimane 48, 50, 03, 05, 07 e 09

Come previsto dal piano operativo, su un totale di 441 medici sentinella partecipanti al sistema di sorveglianza epidemiologica, solo una parte di essi (118) ha collaborato anche alle indagini di laboratorio. All'interno di ogni Regione il numero di ASL così come il numero dei medici aderenti è stato variabile.

Il mancato invio dei campioni da parte di alcuni medici si riferisce alle prime ed alle ultime settimane di monitoraggio.

I risultati delle indagini virologiche eseguite sui campioni inviati sono riportati in Tabella 7.

Tabella 7. - Risultati delle indagini di laboratorio

Regioni	N° campioni inviati	N° virus isolati	Virus A non sottotipizzati	Sottotipo A/H3N2	Sottotipo A/H1N1	Virus di tipo B
Basilicata	12	5	1	4	-	-
Campania	35	14	5	9	-	-
Emilia Romagna	36	14	-	13	1	-
Lazio	29	6	1	5	-	-
Molise	26	18	1	17	-	-
Piemonte	37	15	3	11	1	-
Provincia Autonoma Bolzano	22	9	2	7	-	-
Provincia Autonoma Trento	26	10	1	9	-	-
Sardegna	38	16	6	9	-	1
Valle d'Aosta	18	7	-	7	-	-
TOTALE	279	114	20	91	2	1

Complessivamente, il numero dei campioni prelevati nell'intero periodo di osservazione ed inviati in ISS è stato di 279, di cui 114 positivi alla ricerca di virus o di antigeni virali. La caratterizzazione antigenica dei campioni positivi ha evidenziato una nettissima prevalenza dei virus influenzali appartenenti al tipo A (99%). Un solo virus, identificato in un campione inviatoci dalla Sardegna, è risultato del tipo B.

Nell'ambito del tipo A, si è registrata una quasi esclusiva circolazione del sottotipo H3N2: dei 93 virus per i quali è stato possibile procedere ad una sottotipizzazione, la quasi totalità (91) sono risultati appartenenti a questo sottotipo sierologico. Due virus di sottotipo H1N1 sono stati identificati in campioni provenienti dal Piemonte e dall'Emilia Romagna.

Caratterizzazione sierologica comparativa tra ceppi di campo e ceppi vaccinali

La valutazione del grado di omologia antigenica esistente tra i ceppi contenuti nel vaccino influenzale utilizzato nella stagione 1999/2000 ed i ceppi naturalmente circolanti nella popolazione ha evidenziato un consistente grado di cross reattività tra i due gruppi di virus.

La Tabella 8 riporta i risultati dell'analisi sierologica di alcuni virus H3N2, rappresentativi del totale dei virus isolati, eseguita mediante il test classico della inibizione dell'emagglutinazione (HI). Nel test sono stati utilizzati antisieri di referenza allestiti nel nostro laboratorio verso alcuni dei prototipi virali, considerati rappresentativi delle diverse varianti virali che si sono originate per drift antigenico negli ultimi anni, all'interno di questo sottotipo.

Tabella 8. *Analisi antigenica di virus A/H3N2 isolati in diverse Regioni mediante test della inibizione dell'emagglutinazione (HI).*

Virus	Mese prelievo	Antiseri di furetto			
		A/NC 933/95	A/Syd* 5/97	A/Mosc 10/99	A/Pan 2007/99
A/Nanchang/933/95		2560	160	160	80
A/Sydney/5/97*		160	5120	5120	2560
A/Moscow/10/99		320	5120	5120	5120
A/Panama/2007/99		160	5120	5120	5120
A/Piemonte/1/99	Dic. 1999	160	1280	5120	1280
A/Piemonte/1/00	Gen. 2000	320	2560	2560	1280
A/Piemonte/2/00	Gen. 2000	160	1280	2560	640
A/Piemonte/6/00	Gen. 2000	160	1280	2560	1280
A/Aosta/1/99	Dic. 1999	320	2560	5120	5120
A/Basilicata/1/99	Dic. 1999	160	1280	2560	1280
A/Basilicata/2/99	Dic. 1999	320	2560	5120	5120
A/Basilicata/1/00	Gen. 2000	160	1280	5120	1280
A/Trentino/1/00	Gen. 2000	80	2560	5120	2560
A/Trentino/2/00	Gen. 2000	80	2560	5120	5120
A/Trentino/3/00	Gen. 2000	160	1280	2560	1280
A/Trentino/4/00	Feb. 2000	80	5120	5120	2560
A/Trentino/5/00	Feb. 2000	80	5120	5120	2560
A/Trentino/7/00	Feb. 2000	160	5120	5120	2560
A/Bolzano/1/00	Gen. 2000	160	2560	5120	2560
A/Bolzano/8/00	Feb. 2000	160	10240	5120	5120
A/Modena/1/00	Gen. 2000	320	1280	2560	1280
A/Modena/2/00	Gen. 2000	320	1280	2560	1280
A/Modena/3/00	Gen. 2000	160	2560	5120	2560
A/Molise/1/99	Dic. 1999	160	2560	5120	2560
A/Molise/2/99	Dic. 1999	320	2560	5120	5120
A/Molise/3/99	Dic. 1999	320	2560	5120	2560
A/Molise/1/00	Gen. 2000	160	2560	5120	2560
A/Molise/2/00	Gen. 2000	320	2560	5120	5120
A/Molise/3/00	Gen. 2000	160	1280	2560	2560
A/Campania/1/00	Gen. 2000	160	2560	5120	5120
A/Campania/5/00	Gen. 2000	320	2560	5120	5120
A/Campania/7/00	Feb. 2000	160	10240	5120	5120
A/Lazio/1/00	Gen. 2000	80	2560	5120	2560
A/Lazio/2/00	Gen. 2000	80	2560	5120	2560
A/Lazio/3/00	Gen. 2000	160	10240	5120	2560
A/Lazio/6/00	Feb. 2000	40	2560	2560	1280
A/Lazio/7/00	Feb. 2000	160	5120	5120	2560

* Ceppo influenzale contenuto nel vaccino 1999/2000

In particolare, è stata scelta la variante A/Sydney/5/97 contenuta nel vaccino 1999/2000 e la variante A/Nanchang/933/95, contenuta nei vaccini utilizzati in anni precedenti. Nell'analisi sierologica è stato inserito il ceppo A/Mosca/10/99, isolato recentemente in diverse parti del mondo e considerato dall'OMS la variante H3N2 emergente.

Dai dati riportati in tabella risulta evidente il maggior grado di reattività degli isolati italiani verso il siero prodotto contro questa nuova variante russa: il più alto titolo sierologico (oscillante tra 2.560 e 5.120) dimostra la maggiore capacità degli anticorpi prodotti verso il ceppo A/Mosca/10/99 di riconoscere i virus circolanti naturalmente nella popolazione, rispetto ai corrispondenti anticorpi presenti nell'antisiero prodotto verso il precedente ceppo vaccinale A/Sydney/5/99.

Analoghi risultati sono stati ottenuti per i virus A/H1N1, più simili alla nuova variante A/NewCaledonia/120/99 che al ceppo vaccinale A/Beijing/226/96 (Tabella 9).

Tabella 9. - *Analisi antigenica di virus A/H1N1 isolati in Italia (test HI)*

Virus	Mese prelievo	Antisieri di furetto				
		A/Bay 7/95	A/JHB 82/96	A/Beij 262/96*	A/UU 209/98	A/Ncal 20/99
A/Bayern/7/97		2560	5120	160	80	80
A/Johannesburg/82/96		2560	5120	320	160	160
A/Beijing/262/96*		80	160	2560	2560	1280
A/Ulan Ude/209/98		80	160	1280	5120	1280
A/New Caledonia/20/99		80	160	320	2560	2560
A/Siena/1/00°	Feb. 2000	40	160	640	640	1280
A/Piemonte/10/00	Feb. 2000	40	160	160	320	1280

° Virus isolato dall'Università di Siena

* Ceppo influenzale contenuto nel vaccino 1999/2000

Non altrettanto si può dire per i virus di tipo B, per i quale l'OMS non ha evidenziato alcuna emergenza di nuove varianti antigeniche (dati non riportati).

Andamento settimanale e distribuzione geografica degli isolamenti virali

Il primo virus influenzale è stato identificato nella 48^a settimana (30 novembre 1999), da un campione biologico proveniente dalla Regione Campania (Napoli) e prelevato da un paziente di 48 anni (Figura 5). Nella figura è riportato per ogni settimana il numero di campioni analizzati e i virus isolati.

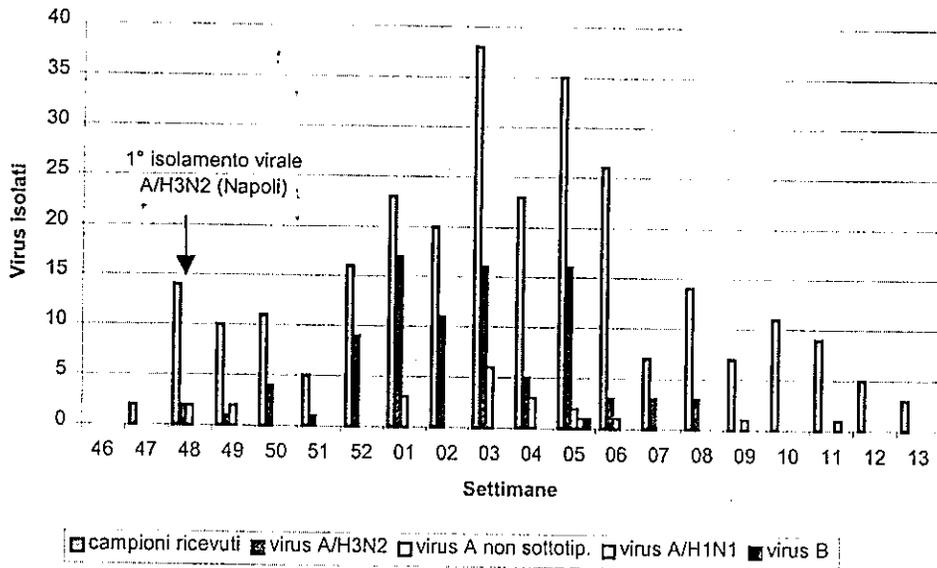


Figura 5. – Andamento settimanale degli isolamenti virali nelle regioni afferenti alla rete FLU-ISS

Nelle settimane successive si è registrato un aumento significativo dei campioni inviati e, corrispondentemente, dei virus isolati. La massima circolazione virale è avvenuta nel mese di gennaio e nella prima metà di febbraio.

Contrariamente al sottotipo H3N2, che ha circolato durante l'intero periodo di osservazione, il sottotipo H1N1 ed il tipo B sono stati isolati solo nella seconda metà della stagione invernale.

Nelle Figure 6 sono mostrati gli isolamenti virali relativi alle diverse regioni e ai diversi periodi di monitoraggio.

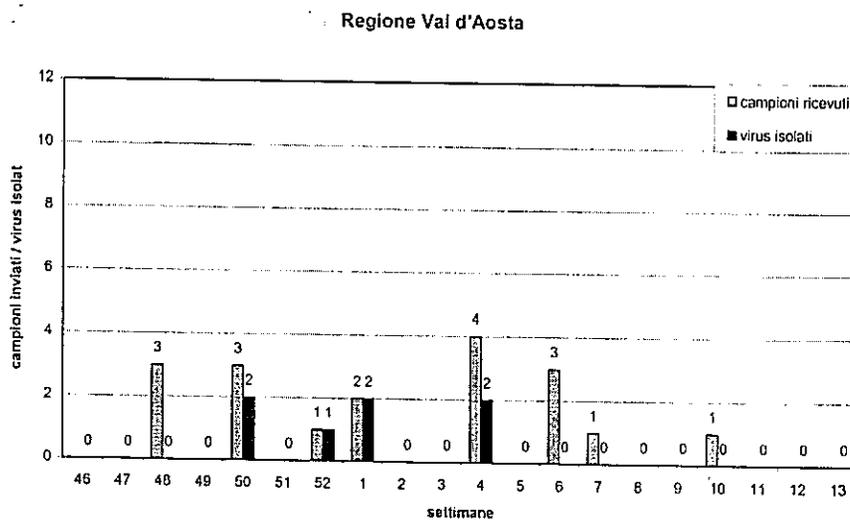


Figura 6. – Distribuzione settimanale degli isolamenti virali da campioni provenienti dalle regioni afferenti alla rete FLU-ISS

Continua

Segue

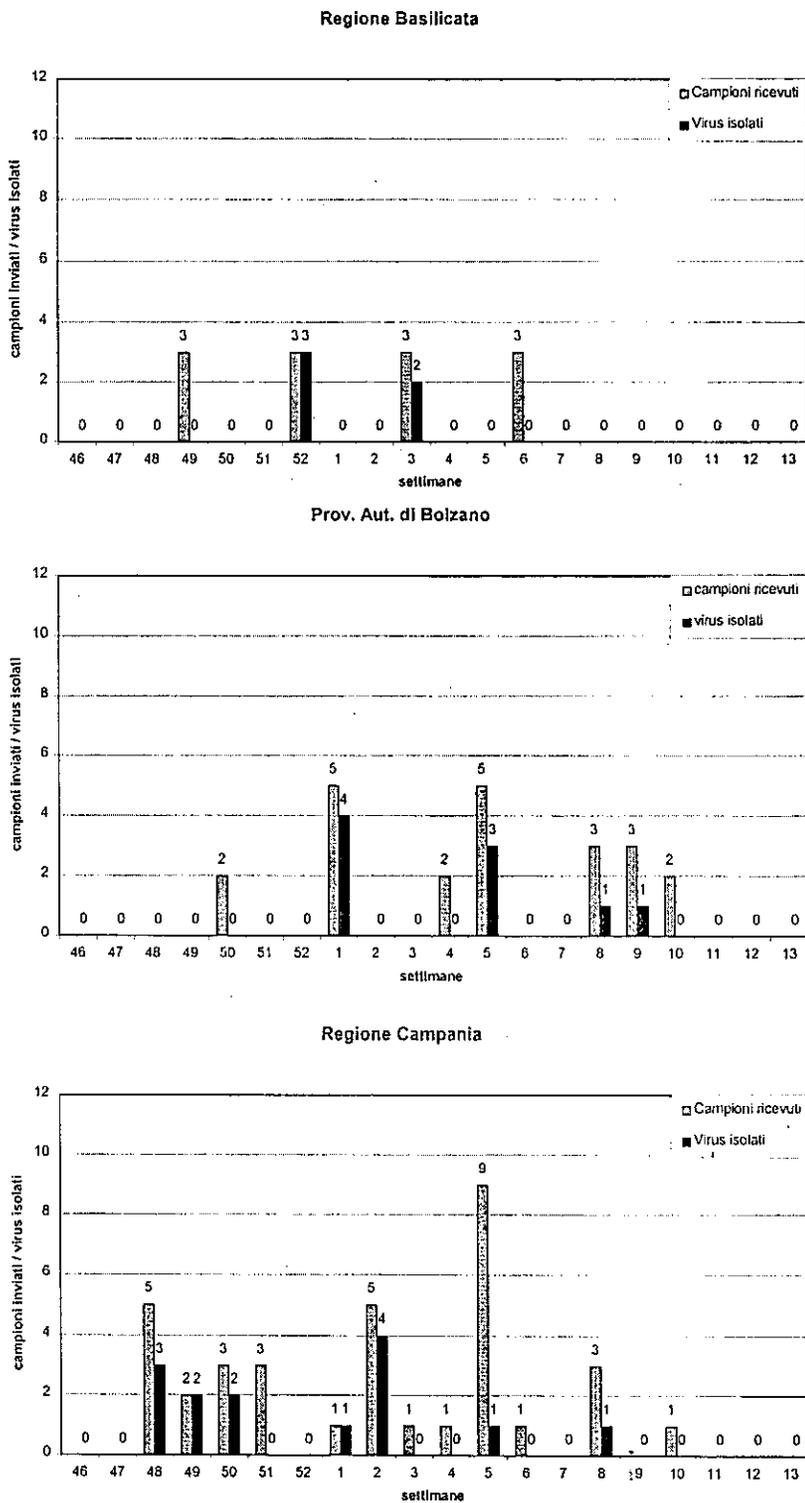


Figura 6. - Distribuzione settimanale degli isolamenti virali da campioni provenienti dalle regioni afferenti alla rete FLU-ISS

Continua

Segue

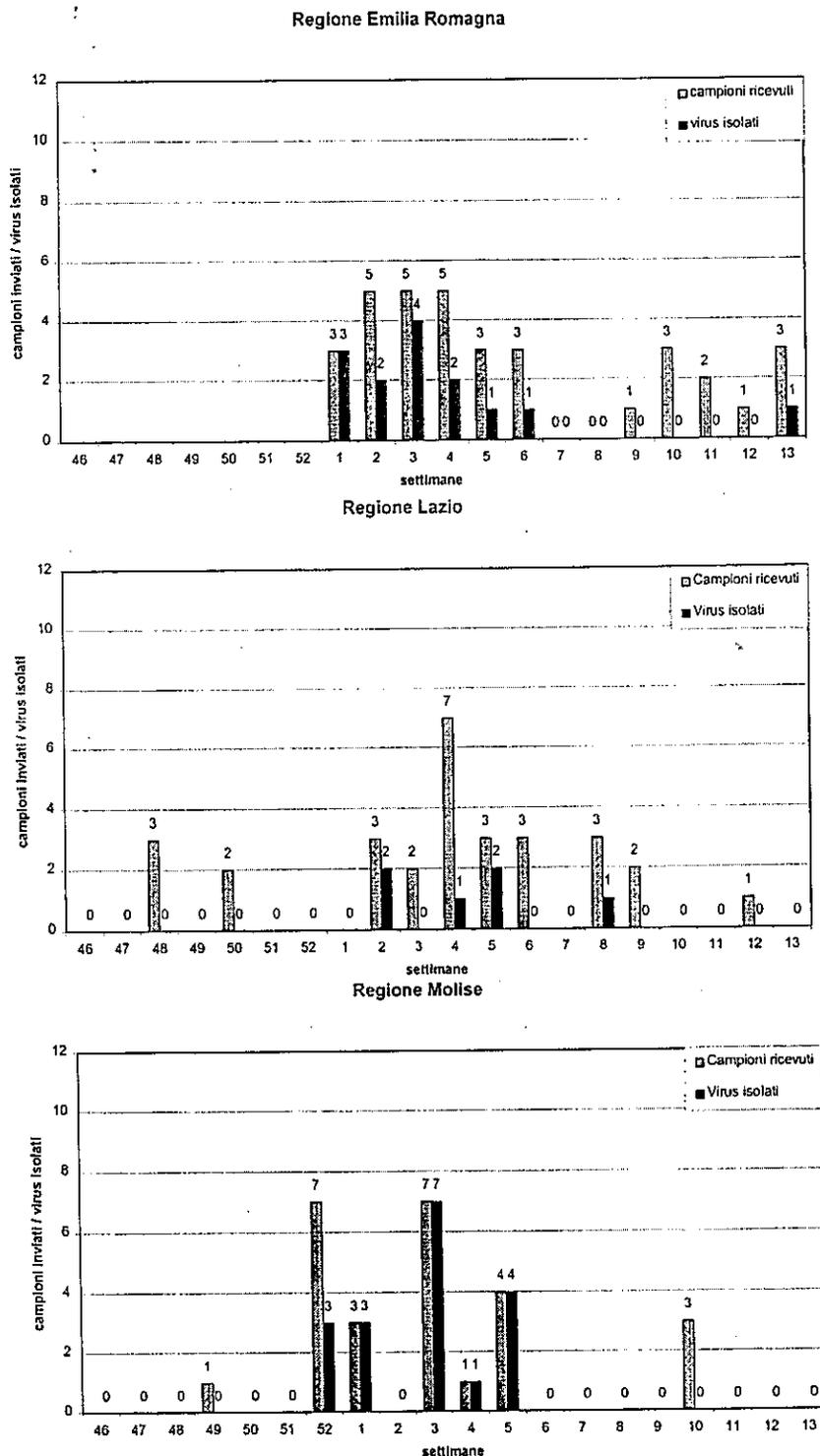


Figura 6. - Distribuzione settimanale degli isolamenti virali da campioni provenienti dalle regioni afferenti alla rete FLU-ISS

Continua

Segue

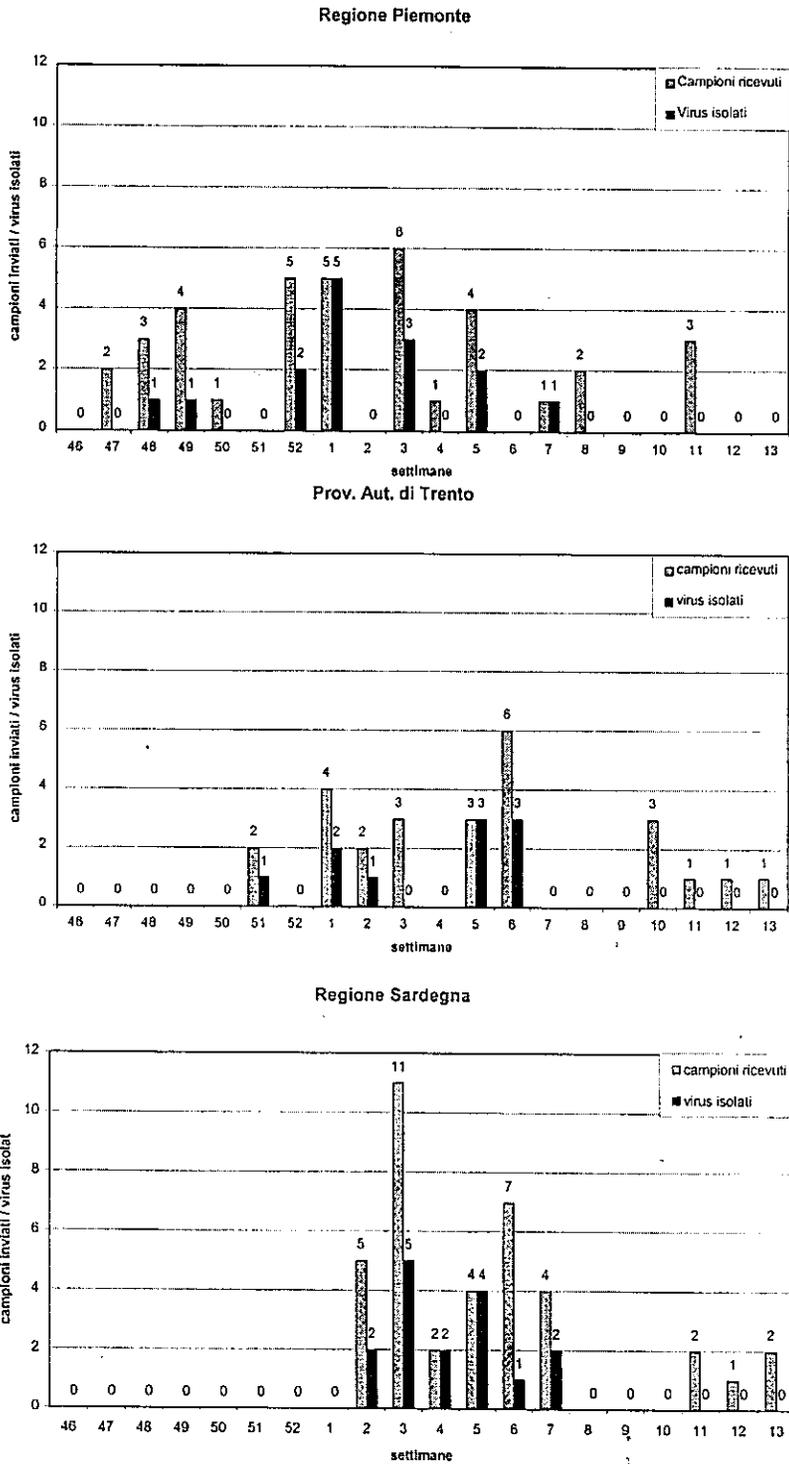


Figura 6. – Distribuzione settimanale degli isolamenti virali da campioni provenienti dalle regioni afferenti alla rete FLU-ISS

Gruppi di età

La distribuzione per classi di età dei pazienti risultati positivi alla diagnosi di laboratorio è mostrato in Figura 7.

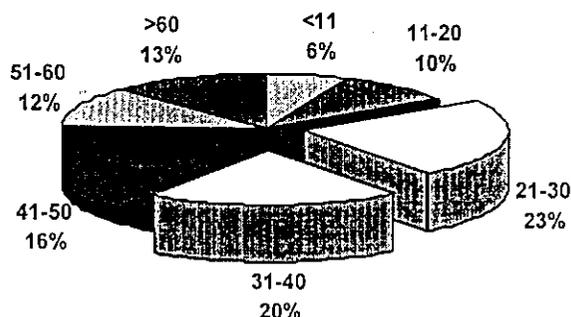


Figura 7. – Distribuzione per classi di età dei soggetti positivi alla diagnosi di laboratorio

Prevalentemente colpiti sono risultati i soggetti di età compresa tra i 21 e i 40 anni (43%), mentre nei campioni provenienti da pazienti appartenenti alla classe di età 41-60 anni e dagli ultrasessantenni, è stata registrata una positività del 28% e del 13%, rispettivamente.

Solo il 6% dei campioni positivi provenivano da bambini al di sotto degli 11 anni e il 10% da soggetti appartenenti alla classe di età 11-20 anni.

Dati virologici nazionali e contributo dei Centri Universitari periferici

Il programma di sorveglianza virologica dell'Influenza in Italia si avvale anche della collaborazione di alcuni Istituti Universitari che operano come Centri periferici di collaborazione, per le indagini di laboratorio. A livello centrale l'attività di questi centri viene coordinata congiuntamente dall'ISS e dal Ministero della Sanità (Dipartimento per la Prevenzione). Il contributo dei laboratori periferici è particolarmente utile ai fini del raggiungimento dell'obiettivo primario del Programma dell'OMS, che è quello di analizzare le varianti virali emergenti, valutando non solo il loro grado di drift antigenico, ma anche l'importanza epidemiologica dei cambiamenti osservati. La presenza di strutture laboratoristiche specifiche più vicine, rispetto all'ISS, all'area dove viene svolto il monitoraggio epidemiologico e la raccolta dei campioni biologici, ottimizza le possibilità di isolamento virale in colture cellulari e/o uova embrionate, che richiede la presenza, nel materiale clinico, di particelle virali vive.

Tali condizioni necessitano del mantenimento dei campioni a bassa temperatura e tempi rapidi di invio al laboratorio. Va, infine, ricordato che la produzione di vaccini necessita di ceppi virali in grado di riprodursi in uova embrionate.

Il quadro della circolazione dei virus influenzali nelle Regioni monitorate da questi Centri si è mostrato sovrapponibile a quello descritto nei paragrafi precedenti, sia in termini di prevalenza settimanale degli isolamenti, sia in termini di prevalenza delle diverse varianti sierologiche circolanti (Figura 8).

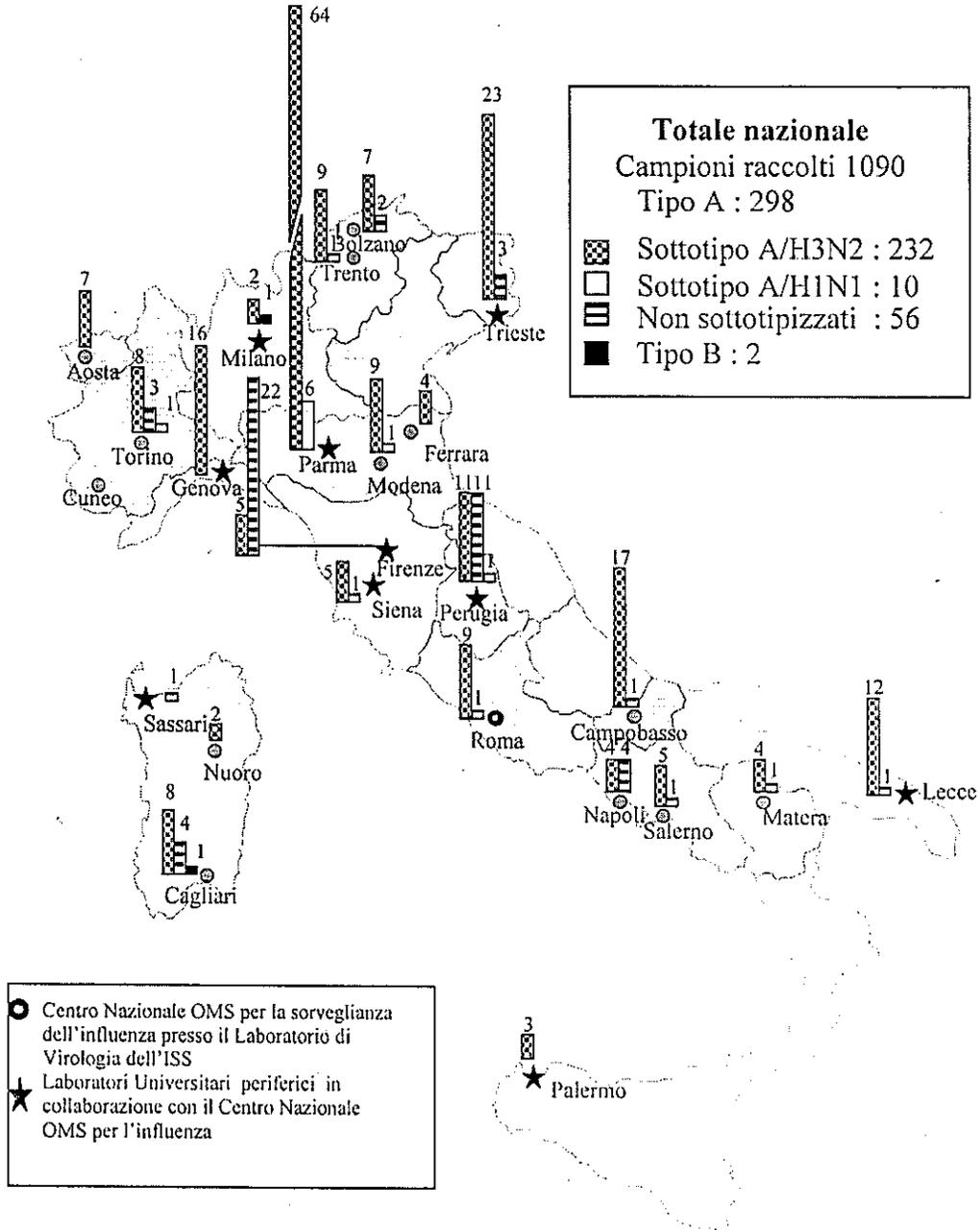


Figura 8 - Distribuzione geografica dei ceppi virali isolati.

Quadro della circolazione dei virus influenzali in Europa

I risultati dell'attività di sorveglianza virologica condotta in Italia sono stati discussi in un apposito meeting che si svolge ogni anno nel mese di febbraio, presso l'OMS di Ginevra e a cui partecipano tutti i Paesi inseriti nel Programma Mondiale di Sorveglianza dell'Influenza. Scopo di tale incontro è la valutazione delle caratteristiche dei virus isolati nelle diverse parti del Mondo e l'identificazione di quelle varianti antigeniche la cui diversità dai ceppi vaccinali e la cui diffusione geografica è tale da suggerirne l'introduzione nel vaccino antinfluenzale utilizzabile nella stagione successiva.

I dati relativi alla stagione 1999/2000 hanno evidenziato una prevalenza, in Europa e in tutto l'emisfero settentrionale del sottotipo H3N2, mentre, analogamente a quanto avvenuto in Italia, la circolazione del sottotipo H1N1 e del tipo B è risultata del tutto sporadica.

Mentre i virus di tipo B non hanno mostrato variazioni antigeniche significative, i sottotipi influenzali H3N2 e H1N1 hanno subito, nel corso della loro circolazione nella popolazione, un certo grado di drift antigenico, rispetto ai corrispondenti ceppi vaccinali.

L'analisi antigenica, condotta con pannelli di anticorpi monoclonali e la caratterizzazione molecolare delle proteine virali di superficie, condotta presso i laboratori di riferimento dell'OMS (MRC di Londra e CDC di Atlanta) su un gran numero di ceppi influenzali isolati in tutto il mondo, ha evidenziato che tali variazioni, sia pure limitate nella loro entità, sono tuttavia sufficientemente significative dal punto di vista clinico. Le raccomandazioni dell'OMS, emanate a seguito del suddetto meeting e già ratificate a livello Europeo, indicano per il 2000/2001 e per l'emisfero settentrionale la seguente composizione vaccinale:

- Ceppo A/Moscow/10/99 (A/H3N2) in sostituzione del ceppo A/Sydney/5/97
- Ceppo A/NewCaledonia/20/99 (A/H1N1) in sostituzione del ceppo A/BeiJing/262/96
- Ceppo B/Beijing/184/93

Il Ministero della Sanità provvederà, come ogni anno, ad elaborare e distribuire la circolare relativa alla campagna di profilassi antinfluenzale in ambito nazionale per il prossimo inverno.

Comunicazione dei dati virologici a livello Nazionale

Anche i risultati delle indagini virologiche sono stati resi pubblici attraverso l'aggiornamento settimanale del sito Web dell'ISS (www.flu.iss.it) e mediante comunicati stampa, quando ritenuti opportuni. Le informazioni di laboratorio relative ai campioni provenienti dalle Regioni Flu-ISS sono state accorpate a quelle derivanti dall'attività della rete di sorveglianza virologica. I dati virologici complessivi sono poi

confluiti unitamente ai dati epidemiologici, nel sito web realizzato dal Centro CIRI (www.influnet.unige.it).

Comunicazione dei dati virologici a livello internazionale

Come negli anni precedenti, i risultati della sorveglianza virologica 1999/2000 sono stati comunicati settimanalmente all'OMS di Ginevra (oms2.b3e.jussieu.fr/flunet), nonché ai Paesi facenti parte del network europeo EUROGROG (www.grog.org/EuroGROG1.htm).

I dati relativi alle caratteristiche antigeniche dei ceppi virali italiani sono stati discussi a Ginevra (OMS) e a Londra (EMEA) per l'aggiornamento della composizione vaccinale.

CONCLUSIONI

La costituzione di una rete sentinella di sorveglianza delle sindromi influenzali ha permesso di avere a disposizione in tempo reale dati attendibili circa l'inizio dell'epidemia stagionale e la sua evoluzione. Inoltre per la prima volta in Italia la sorveglianza clinica è stata associata a quella virologica, per cui il dato di frequenza è stato sostenuto dall'identificazione dei virus circolanti anche nelle aree in cui non era presente un locale laboratorio di riferimento.

L'integrazione dei dati FLU-ISS con quelli della rete CIRI, raccolti secondo un protocollo comune, ha inoltre permesso di presentare sia a livello nazionale che internazionale un quadro complessivo dell'attività dei virus influenzali nella stagione 1999-2000. Questi dati sono stati utili per ridimensionare la percezione dell'epidemia che anche nella scorsa stagione invernale, come ogni anno, è stata enfatizzata dai mass-media creando spesso un allarme ingiustificato nella popolazione. La presenza quindi di un'unica fonte di dati, facilmente accessibili a chiunque tramite Internet è stata una risorsa importante soprattutto per la tempestività nel ritorno di informazione.

La partecipazione alla rete di sorveglianza dei medici, delle ASL e degli osservatori epidemiologici è stata entusiastica e decisamente superiore alle aspettative, probabilmente anche grazie alla semplicità di raccolta dei dati e alla distribuzione del lavoro all'interno delle singole regioni.

L'adesione alla rete sentinella è avvenuta su base volontaria, e di conseguenza la partecipazione dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, non è stata omogenea su tutto il territorio. Un numero esiguo di pediatri ha aderito al sistema (11 pediatri) e pertanto il campione di bambini di età compresa tra 0-14 anni è stato piuttosto limitato. Talvolta quindi un piccolo aumento del numero di casi di sindrome influenzale in questa fascia di età ha aumentato sensibilmente l'incidenza, causando una sovrastima della patologia.

Nella scorsa stagione il campione di medici selezionato era adeguato per stimare l'incidenza dell'influenza a livello regionale, ma non sufficientemente rappresentativo a livello di ASL. Quindi per ottenere stime più accurate per la prossima stagione influenzale 2000/2001 il protocollo operativo è stato leggermente modificato e ad ogni referente regionale è stato richiesto di identificare le ASL partecipanti, in modo che siano distribuite secondo una rappresentatività geografica anche all'interno della regione. 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 l'1,5% della popolazione regionale. Ai medici sentinella verrà inoltre richiesto di segnalare settimanalmente anche il numero di pazienti che saranno ricoverati per sindrome influenzale o complicanze ad essa correlata.

PARTE II: RISULTATI REGIONALI

BASILICATA

In Basilicata hanno partecipato al progetto 13 medici di medicina generale e 2 pediatri di libera scelta appartenenti a 2 differenti ASL; la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata dell'80%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 18.238 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (3.024 assistiti), 15-64 anni (11.345 assistiti), oltre 64 anni (3.869 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi ($< 2/1000$) fino alla 51^a settimana per poi aumentare bruscamente a partire dalla 52^a settimana, fino a raggiungere un picco nella 4^a settimana del 2000 (Figura 1).

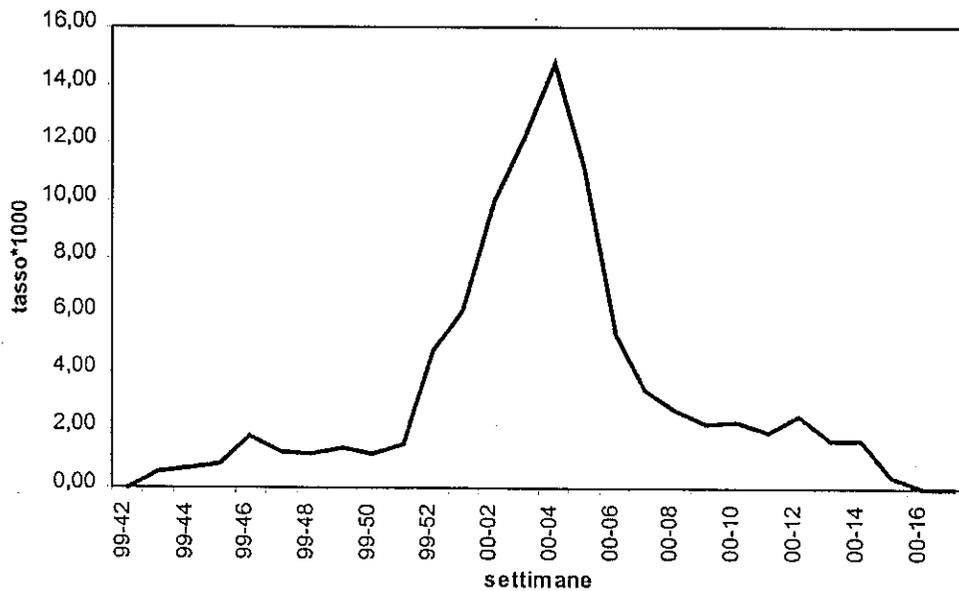


Figura 1. – Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999 - 2000

Dalla 5^a settimana del 2000 in poi si è osservato un lento ma costante decremento fino alla 10^a settimana, quando l'attività del virus influenzale è tornata ai livelli di base.

Il 91 % circa dei casi si è verificato in persone non vaccinate. Le fasce d'età più colpite sono state quelle 0-14 e 15-64 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – *Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000*

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. Totale
1999-48	11	15	13109	2.52	0.96	0.4	1.14
1999-49	11	18	13109	3.78	1.08	0.00	1.37
1999-50	11	15	13109	2.52	0.84	0.81	1.14
1999-51	11	20	13109	2.1	0.96	2.84	1.52
1999-52	11	63	13109	4.2	5.19	4.06	4.8
2000-01	11	81	13109	7.15	6.65	3.65	6.17
2000-02	14	169	16974	9.81	11.1	6.68	9.95
2000-03	14	206	16974	17.18	11.48	10.02	12.13
2000-04	14	251	16974	23.14	14.43	9.19	14.78
2000-05	14	188	16974	14.72	11.58	6.68	11.07
2000-06	14	91	16974	11.92	3.7	5.01	5.36
2000-07	14	58	16974	3.85	3.6	2.5	3.41
2000-08	11	35	13109	6.31	2.29	0.4	2.66
2000-09	12	32	13749	4.64	2.05	0.4	2.32
2000-10	9	23	10104	7.79	0.94	0.58	2.27

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 46.000 individui.

CAMPANIA

In Campania hanno partecipato al progetto 113 medici di medicina generale appartenenti a 12 differenti ASL, la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata dell'81%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 152.416 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (14.105 assistiti), 15-64 anni (110.838 assistiti), oltre 64 anni (27.473 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi ($< 2/1000$) fino alla 49^a settimana per poi aumentare gradualmente nelle settimane successive, mantenendosi a livelli elevati (12%) fino alla 4^a settimana del 2000 (Figura 1).

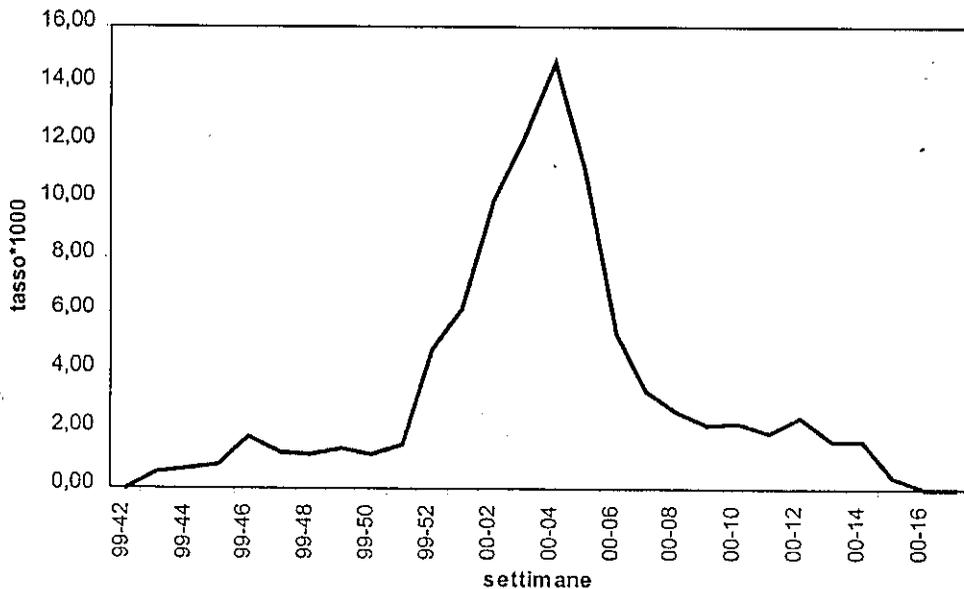


Figura 1. – Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999 - 2000.

Dalla 5^a settimana del 2000 in poi si è osservato un lento ma costante decremento fino alla 10^a settimana, quando l'attività del virus influenzale è tornata ai livelli di base. Il 90 % dei casi si è verificato in persone non vaccinate.

Le fasce d'età più colpite sono state quelle 0-14 e 15-64 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – *Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000*

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. Totale
1999-48	96	190	131816	2.9	1.27	1.33	1.44
1999-49	100	238	136204	2.5	1.67	1.62	1.74
1999-50	99	331	135165	3.23	2.35	2.42	2.44
1999-51	100	431	134913	5.12	3.01	2.91	3.19
1999-52	97	787	130461	5.08	6.37	5.16	6.03
2000-01	101	1381	136072	8.79	10.92	7.72	10.14
2000-02	101	1730	135765	13.36	13.11	10.9	12.74
2000-03	97	1641	131068	17.73	12.62	9.35	12.52
2000-04	95	1553	129197	13.84	12.37	9.63	12.02
2000-05	92	1159	125552	12.65	9.3	7.16	9.23
2000-06	93	711	126442	7.52	5.47	5.2	5.62
2000-07	96	481	130257	5.9	3.48	3.36	3.69
2000-08	92	345	124649	4.02	2.68	2.44	2.76
2000-09	87	218	117497	3.03	1.88	1.13	1.85
2000-10	88	157	118883	2.2	1.33	0.78	1.32

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 486.000 individui.

EMILIA ROMAGNA

In Emilia Romagna hanno partecipato al progetto 26 medici di medicina generale e 5 pediatri di libera scelta appartenenti a 4 ASL, la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata del 97%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 39.542 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (4.870 assistiti), 15-64 anni (25.073 assistiti), oltre 64 anni (9.599 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi ($< 2/1000$) fino alla 49^a settimana per poi aumentare gradualmente nelle settimane successive e raggiungere un picco nella 2^a settimana del 2000 (16,6/1000) (Figura 1).

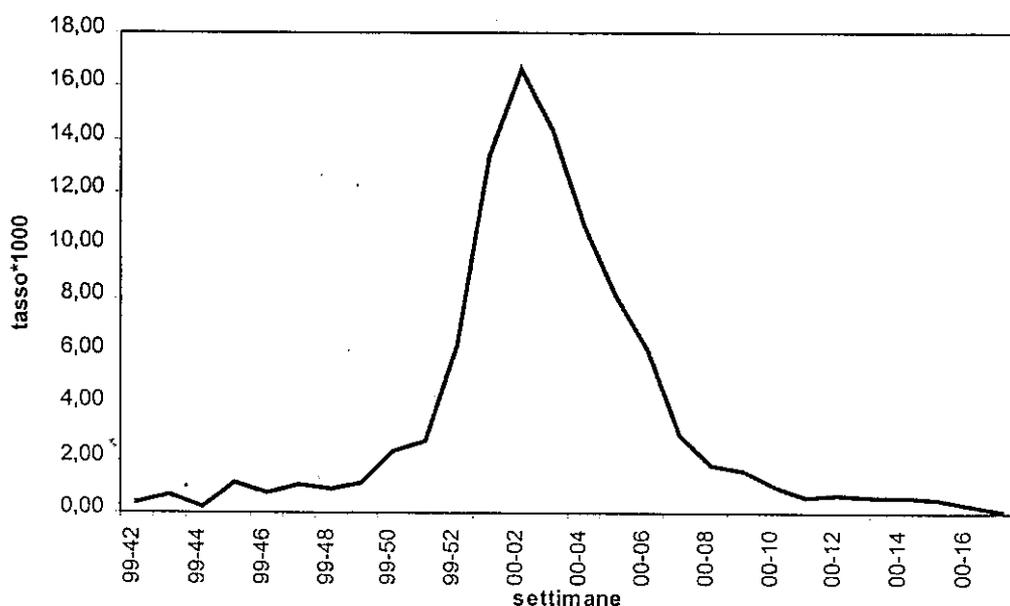


Figura 1. – Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999 - 2000

Dalla 3^a settimana del 2000 in poi si è osservato un lento ma costante decremento fino alla 10^a settimana, quando l'attività del virus influenzale è tornata ai livelli di base. Il 91% circa dei casi si è verificato in persone non vaccinate.

Come previsto le fasce d'età più colpite sono state quelle tra 0 e 64 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. Totale
1999-48	27	30	33692	0.64	1.25	0.11	0.89
1999-49	31	45	39542	2.05	1.23	0.41	1.13
1999-50	31	93	39542	2.87	2.83	0.83	2.35
1999-51	31	108	39542	3.28	3.23	1.14	2.73
1999-52	30	244	38676	7.49	7.77	1.97	6.3
2000-01	30	517	38676	9.24	16.55	6.77	13.36
2000-02	31	659	39542	15.81	19.74	9.06	16.66
2000-03	31	567	39542	24.43	14.47	8.85	14.33
2000-04	31	428	39542	16.63	12.12	4.47	10.82
2000-05	30	317	38842	13.42	8.53	4.89	8.16
2000-06	31	241	39542	5.54	6.89	4.27	6.09
2000-07	31	117	39542	2.46	3.7	1.25	2.95
2000-08	30	68	38077	2.28	1.91	1.18	1.78
2000-09	31	63	39542	1.43	1.99	0.62	1.59
2000-10	30	37	38225	1.64	0.99	0.54	0.96

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 371.000 individui.

LAZIO

Nel Lazio hanno partecipato al progetto 81 medici di medicina generale e 1 pediatra di libera scelta appartenenti a 12 ASL, la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata del 67%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 110.332 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (5.591 assistiti), 15-64 anni (82.692 assistiti), oltre 64 anni (22.049 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi ($< 2/1000$) fino alla 48^a settimana per poi aumentare gradualmente nelle settimane successive e raggiungere un picco nella 2^a settimana del 2000 (11,8/1000) (Figura 1).

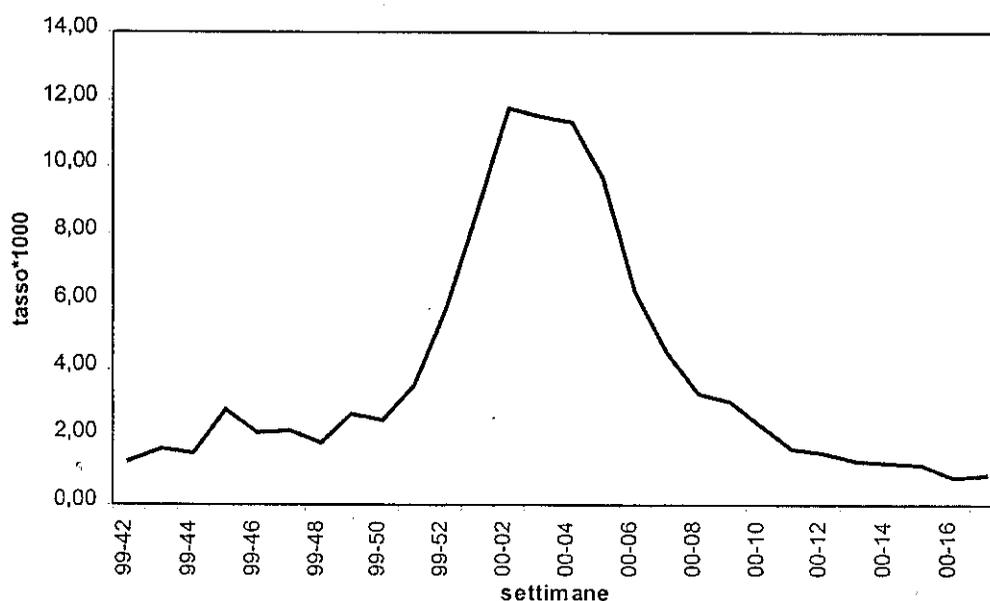


Figura 1. – Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999 - 2000

Dalla 5^a settimana del 2000 in poi si è osservato un lento ma costante decremento fino alla 11^a settimana, quando l'attività del virus influenzale è tornata ai livelli di base. Il 90 % circa dei casi si è verificato in persone non vaccinate.

Le fasce di età più colpite sono state quelle 0-14 e 15-64 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – *Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000*

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. Totale
1999-48	16	35	18935	0.00	2.01	1.56	1.84
1999-49	19	61	22803	2.52	2.47	3.39	2.67
1999-50	17	52	20634	2.69	3.00	0.87	2.52
1999-51	20	84	23940	1.23	3.86	2.65	3.5
1999-52	42	314	54731	6.09	5.9	5.07	5.73
2000-01	54	627	72037	6.4	9.22	7.46	8.7
2000-02	64	995	84565	8.76	12.23	10.86	11.76
2000-03	72	1101	95842	9.63	12.39	8.58	11.48
2000-04	76	1145	101504	14.89	11.59	9.14	11.28
2000-05	76	982	101344	12.71	10.19	7.02	9.68
2000-06	77	643	102995	7.03	6.66	4.44	6.24
2000-07	72	437	97088	5.16	4.75	3.38	4.5
2000-08	73	320	98502	5.69	3.13	3.01	3.24
2000-09	74	299	99910	3.59	2.88	3.24	2.99
2000-10	73	230	98330	4.03	2.28	2.07	2.33

Complessivamente, applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 397.000 individui.

MOLISE

In Molise hanno partecipato al progetto 5 medici di medicina appartenenti a 4 ASL, la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata del 100%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 7.038 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (860 assistiti), 15-64 anni (4.938 assistiti), oltre 64 anni (1.240 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi ($< 1/1000$) fino alla 51^a settimana per poi aumentare bruscamente nella 52^a settimana (6/1000) e raddoppiare nella 1^a settimana del 2000. Il picco è stato raggiunto nella 2^a settimana, dalla 3^a settimana del 2000 in poi si è osservato un lento ma costante decremento fino alla 9^a settimana, quando l'attività del virus influenzale è tornata ai livelli di base (Figura 1).

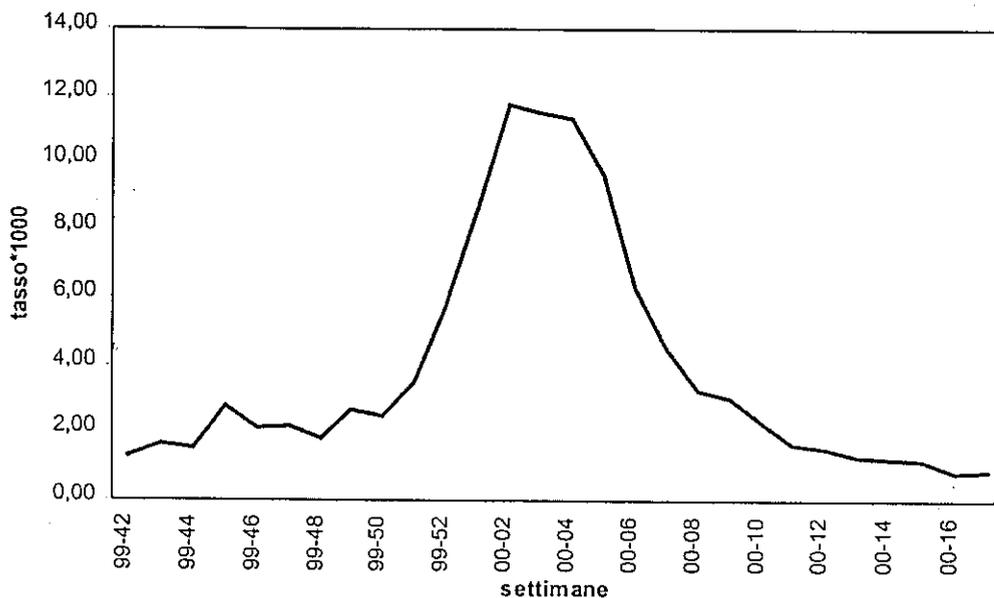


Figura 1. -- Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999 - 2000

Il 96 % dei casi si è verificato in persone non vaccinate.

La fascia d'età più colpita è stata quella 15-64 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – *Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000*

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. Totale
1999-48	5	1	7038	0.00	0.2	0.00	0.14
1999-49	5	1	7038	0.00	0.2	0.00	0.14
1999-50	5	2	7038	0.00	0.4	0.00	0.28
1999-51	5	2	7038	0.00	0.4	0.00	0.28
1999-52	5	45	7038	12.79	5.87	4.03	6.39
2000-01	5	99	7038	8.13	15.99	10.48	14.06
2000-02	5	118	7038	11.62	18.02	15.32	16.76
2000-03	4	72	5864	10.89	12.85	10.56	12.27
2000-04	5	58	7038	1.16	8.91	10.48	8.24
2000-05	5	31	7038	3.48	4.65	4.03	4.4
2000-06	5	21	7038	1.16	3.64	1.61	2.98
2000-07	5	12	7038	0.00	2.43	0.00	1.7
2000-08	5	8	7038	0.00	1.41	0.8	1.13
2000-09	5	4	7038	0.00	0.81	0.00	0.56
2000-10	5	8	7038	1.16	1.01	1.61	1.13

Complessivamente, applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 24.500 individui.

PIEMONTE

In Piemonte hanno partecipato al progetto 63 medici di medicina generale e 1 pediatria di libera scelta appartenenti a 6 ASL, la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata del 92%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 86.354 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (4.770 assistiti), 15-64 anni (6.084 assistiti), oltre 64 anni (21.300 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale è aumentata progressivamente a partire dalla 48^a settimana e ha raggiunto il suo massimo livello (15,6/1000) nella 1^a settimana del 2000. Si è mantenuta elevata nella 2^a settimana e poi ha iniziato a diminuire fino a tornare ai livelli di base nella 10^a settimana del 2000 (Figura 1).

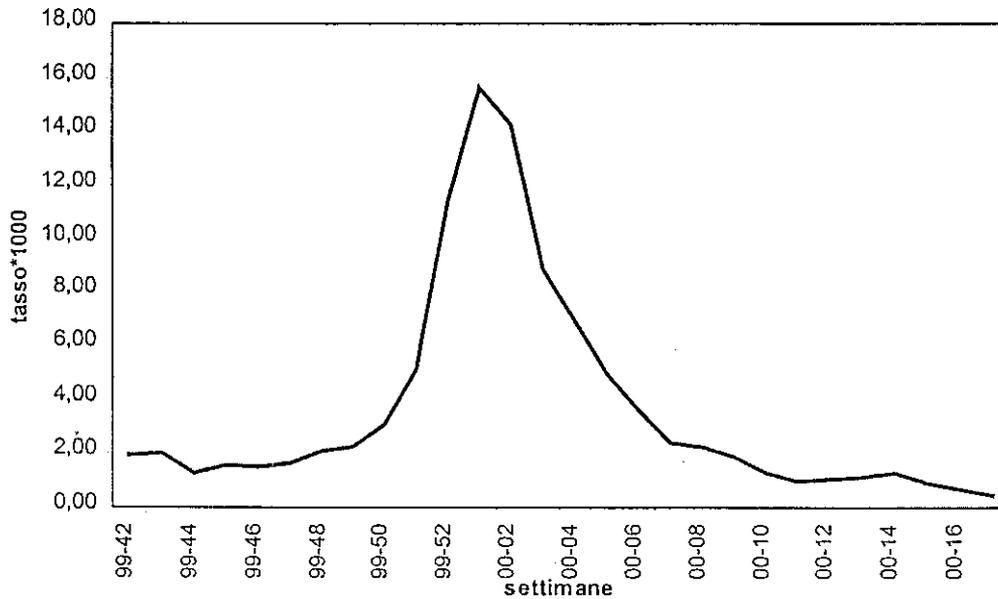


Figura 1. – Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999 - 2000

Il 91% circa dei casi si è verificato in persone non vaccinate.

La fascia di età più colpita è stata quella 15-64 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – *Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000*

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. Totale
1999-48	50	141	68255	3.05	2.35	1.01	2.06
1999-49	55	168	73573	4.36	2.47	1.27	2.28
1999-50	56	227	74539	4.49	3.35	1.84	3.04
1999-51	57	390	75963	8.65	5.68	2.78	5.13
1999-52	58	884	77485	11.07	12.86	7.39	11.4
2000-01	57	1189	76376	9.72	17.67	10.92	15.56
2000-02	62	1183	83209	16.91	15.3	10.54	14.21
2000-03	61	728	81928	14.89	9.24	6.55	8.88
2000-04	61	565	81966	14.23	6.95	5.08	6.89
2000-05	62	411	83428	11.06	4.91	3.62	4.92
2000-06	61	294	82013	6.9	3.89	1.96	3.58
2000-07	62	200	83352	4.93	2.54	1.45	2.39
2000-08	58	174	77710	5.21	2.39	1.14	2.23
2000-09	61	153	81852	4.09	1.86	1.38	1.86
2000-10	62	104	83347	2.02	1.3	0.92	1.24

Complessivamente, applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 386.000 individui.

PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

Nella Provincia Autonoma di Bolzano hanno partecipato al progetto 14 medici di medicina generale appartenenti a 3 ASL, la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata del 93%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 28.587 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (2.680 assistiti), 15-64 anni (19.769 assistiti), oltre 64 anni (6.138 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi fino alla 52^a settimana per poi aumentare lentamente nelle prime settimane del 2000 e raggiungere un picco nella 3^a settimana, senza però superare i 9 casi/1000 (Figura 1).

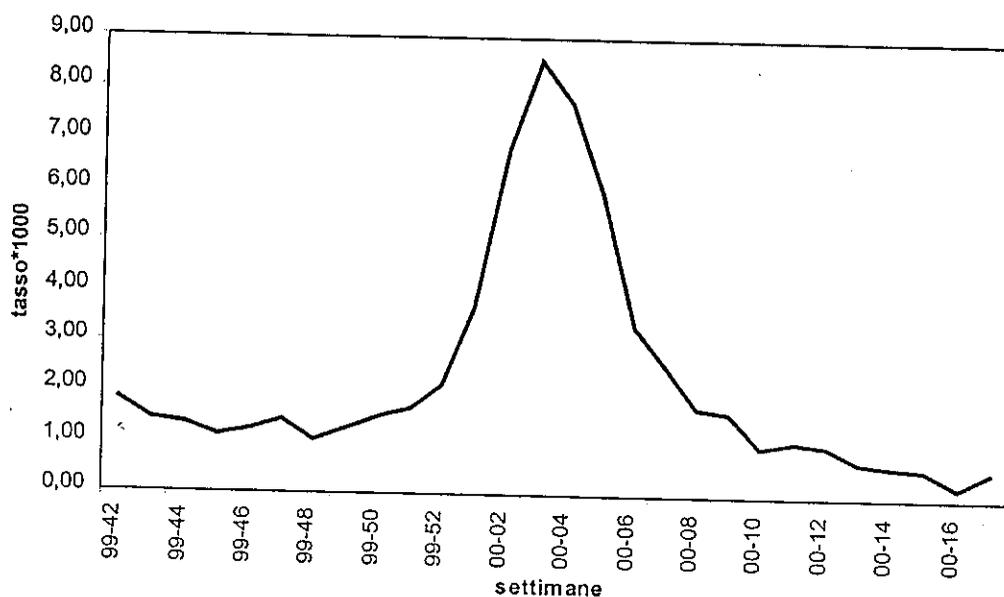


Figura 1. – Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999 – 2000

Dalla 4^a settimana in poi si è osservato una diminuzione progressiva dell'incidenza fino alla 10^a settimana, dopo di che l'attività del virus influenzale è tornata ai livelli di base.

Il 98% circa dei casi si è verificato in persone non vaccinate.

Le fasce di età più colpite sono state quelle 0-14 e 15-64 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – *Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000*

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. Totale
1999-48	13	28	26275	1.12	1.26	0.37	1.06
1999-49	13	34	26275	3.38	1.31	0.18	1.29
1999-50	13	40	26275	1.12	1.91	0.37	1.52
1999-51	13	45	26275	1.87	2.02	0.55	1.71
1999-52	12	52	23768	1.54	2.75	0.61	2.18
2000-01	13	98	26275	1.5	4.88	0.92	3.72
2000-02	13	179	26275	3.38	8.83	1.67	6.81
2000-03	13	225	26275	10.15	9.87	3.34	8.56
2000-04	13	203	26275	8.64	9.54	1.11	7.72
2000-05	13	158	26275	6.39	7.07	2.22	6.01
2000-06	13	88	26275	3.38	3.78	1.85	3.34
2000-07	13	67	26275	1.5	3.34	0.37	2.54
2000-08	13	46	26275	0.75	2.13	0.92	1.75
2000-09	12	39	23768	0.77	2.14	0.41	1.64
2000-10	12	23	23768	0.00	1.34	0.2	0.96

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 26.500 individui.

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Nella Provincia Autonoma di Trento hanno partecipato al progetto 21 medici di medicina generale e 2 pediatri di libera scelta appartenenti a una ASL, la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata del 100%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 32.510 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (2.485 assistiti), 15-64 anni (23.451 assistiti), oltre 64 anni (6.574 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale ha raggiunto fin dalle prime settimane di sorveglianza livelli relativamente elevati (3-4/1000); nella 51^a settimana l'incidenza è raddoppiata e ha continuato ad aumentare fino a raggiungere il valore massimo di 20,5 casi /1000 nella 2^a settimana. Si è mantenuta su livelli elevati per altre 3 settimane e a partire dalla 6^a settimana del 2000 ha cominciato a diminuire (Figura 1).

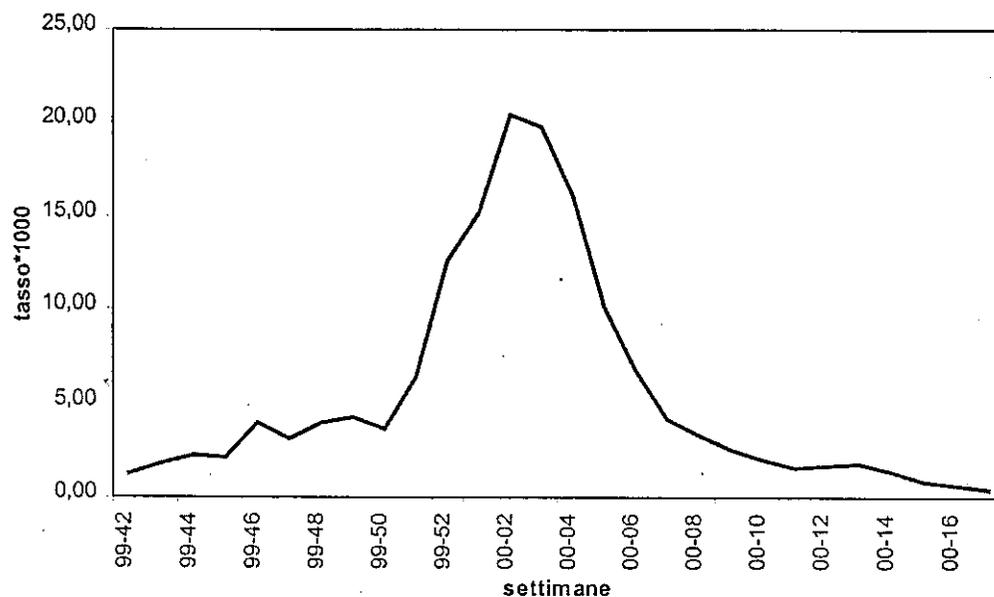


Figura 1. – Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999 – 2000

Nella Provincia Autonoma di Trento l'incidenza ha raggiunto livelli molto più elevati che nel resto delle regioni sotto sorveglianza e con un anticipo di circa due settimane.

Il 95% dei casi si è verificato in persone non vaccinate.

Le fasce di età più colpite sono state quelle da 0-14 e oltre 64 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – *Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000*

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. Totale
1999-48	22	123	31014	7.7	3.45	4.32	3.96
1999-49	23	141	32510	14.48	2.6	6.69	4.33
1999-50	23	119	32510	16.49	2.38	3.34	3.66
1999-51	22	200	31008	14.93	5.31	7.22	6.44
1999-52	21	373	29508	20.67	10.26	17.98	12.64
2000-01	23	495	32510	15.29	13.04	22.96	15.22
2000-02	23	665	32510	21.73	19.06	24.94	20.45
2000-03	23	644	32510	32.59	17.39	23.57	19.8
2000-04	23	522	32510	32.19	14.79	14.45	16.05
2000-05	23	331	32510	23.74	9.29	8.21	10.18
2000-06	23	221	32510	11.67	5.92	8.06	6.79
2000-07	23	136	32510	10.06	3.96	2.73	4.18
2000-08	23	110	32510	9.25	2.85	3.04	3.38
2000-09	23	85	32510	9.65	2.04	1.97	2.61
2000-10	22	62	30707	8.97	1.49	1.13	2.01

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 70.600 individui.

SARDEGNA

In Sardegna hanno partecipato al progetto 11 medici di medicina generale appartenenti a 4 ASL, la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata del 100%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 12.367 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (729 assistiti), 15-64 anni (9.368 assistiti), oltre 64 anni (2.270 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi fino alla 50^a settimana per poi aumentare bruscamente nella 52^a settimana fino a raggiungere un picco nella 4^a settimana (Figura 1).

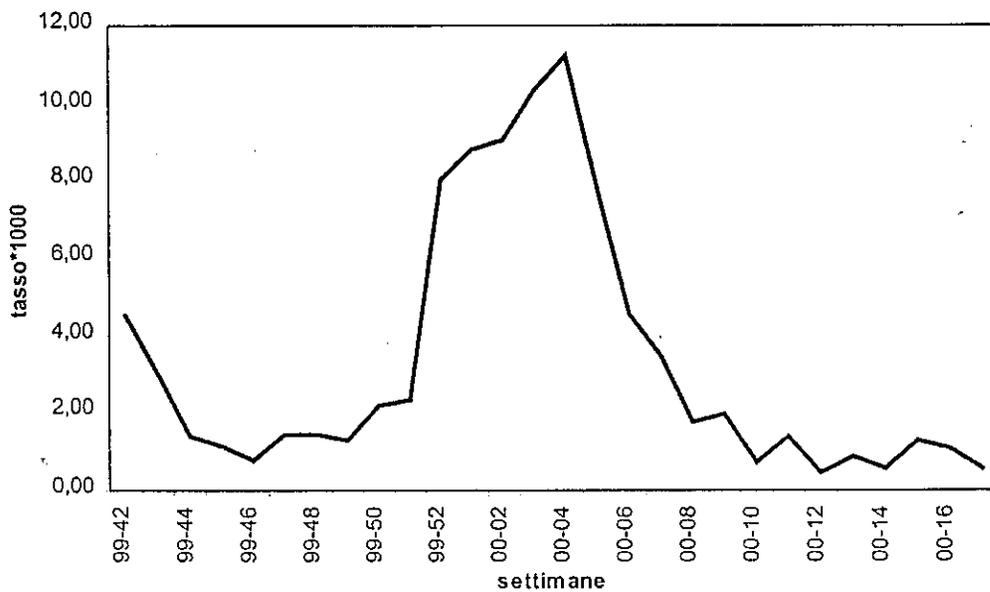


Figura 1. – Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999 - 2000

Dalla 5^a settimana in poi si è osservato un lento ma costante decremento fino alla 10^a settimana, dopo di che l'attività del virus influenzale è tornata ai livelli di base. Il 93% circa dei casi si è verificato in persone non vaccinate.

Le fasce di età più colpite sono state quelle da 0-14 e 15-64 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – *Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000*

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. Totale
1999-48	11	18	12367	1.37	1.7	0.44	1.45
1999-49	11	16	12367	0.00	1.38	1.32	1.29
1999-50	10	24	11072	4.45	2.03	1.94	2.16
1999-51	11	29	12367	10.97	2.02	0.88	2.34
1999-52	11	99	12367	5.48	8.85	5.28	8.00
2000-01	11	109	12367	5.48	9.6	6.6	8.81
2000-02	11	112	12367	1.37	10.46	5.72	9.05
2000-03	10	117	11337	4.34	11.35	8.07	10.32
2000-04	11	139	12367	16.46	12.06	6.16	11.23
2000-05	11	96	12367	9.6	8.32	4.84	7.76
2000-06	11	56	12367	4.11	4.8	3.52	4.52
2000-07	10	39	11337	0.00	4.33	0.95	3.44
2000-08	11	22	12367	1.37	2.13	0.44	1.77
2000-09	11	24	12367	1.37	2.34	0.44	1.94
2000-10	11	9	12367	0.00	0.96	0.00	0.72

Complessivamente, applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 140.000 individui.

VALLE D'AOSTA

In Valle d'Aosta hanno partecipato al progetto 7 medici di medicina generale; la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata del 100%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 8.854 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (210 assistiti), 15-64 anni (6.176 assistiti), oltre 64 anni (2.468 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi fino alla 51^a settimana per poi aumentare nelle settimane successive raggiungendo un picco nella 1^a settimana (8,9/1000) (Figura 1).

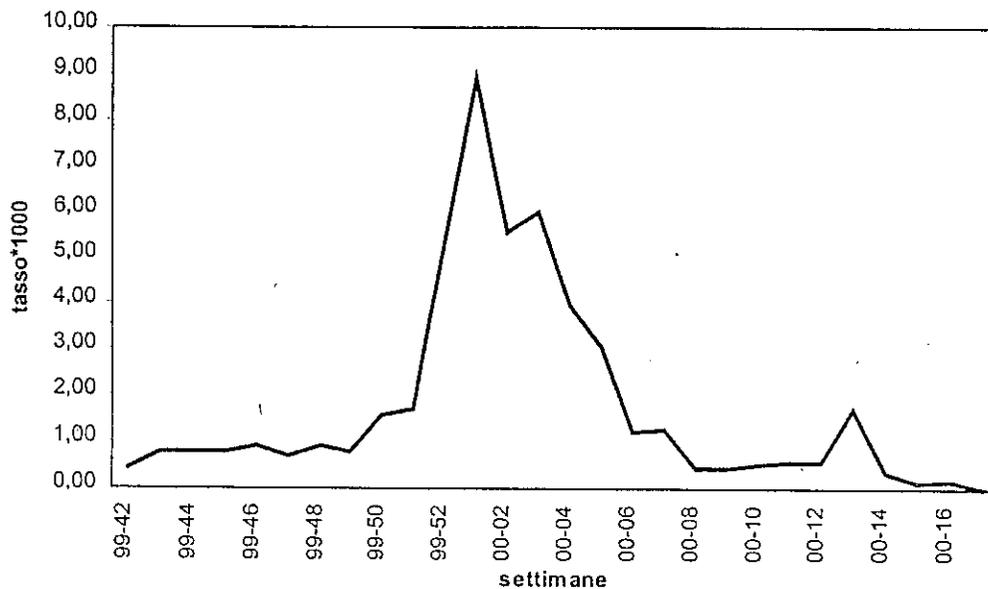


Figura 1. - Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999 -2000

Dalla 2^a settimana in poi si è osservato un decremento fino alla 10^a settimana, dopo di che l'attività del virus influenzale è tornata ai livelli di base. L'incidenza in Valle d'Aosta si è mantenuta per tutto il periodo di sorveglianza a livelli decisamente inferiori rispetto alle altre regioni.

Il 93% circa dei casi si è verificato in persone non vaccinate.

La fascia di età più colpita è stata quella da 0-14 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – *Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000*

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. Totale
1999-48	7	8	8854	0.00	1.13	0.4	0.9
1999-49	7	7	8854	0.00	0.97	0.4	0.79
1999-50	7	14	8854	0.00	2.1	0.4	1.58
1999-51	7	15	8854	9.52	1.45	1.62	1.69
1999-52	5	35	6560	5.78	6.3	2.8	5.33
2000-01	6	72	8076	0.00	10.72	5.15	8.91
2000-02	6	41	7391	0.00	6.31	4.21	5.54
2000-03	7	53	8854	14.28	6.96	2.83	5.98
2000-04	7	35	8854	0.00	4.85	2.02	3.95
2000-05	7	27	8854	4.76	3.4	2.02	3.04
2000-06	6	10	8076	6.62	1.6	0.00	1.23
2000-07	7	11	8854	0.00	1.29	1.21	1.24
2000-08	7	4	8854	0.00	0.64	0.00	0.45
2000-09	7	4	8854	0.00	0.32	0.81	0.45
2000-10	6	4	7465	10.00	0.37	0.00	0.53

Complessivamente, applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 5.500 individui.

VENETO

In Veneto hanno partecipato al progetto 76 medici di medicina generale appartenenti a 7 ASL, la percentuale media di risposta nel periodo in studio è stata del 98,7%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 97.378 individui suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (17.492 assistiti), 15-64 anni (62.752 assistiti), oltre 64 anni (17.134 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi fino alla 49^a settimana (< 2 casi/1000) per poi aumentare gradualmente nelle settimane successive fino a raggiungere un picco nella 2^a settimana (Figura 1).

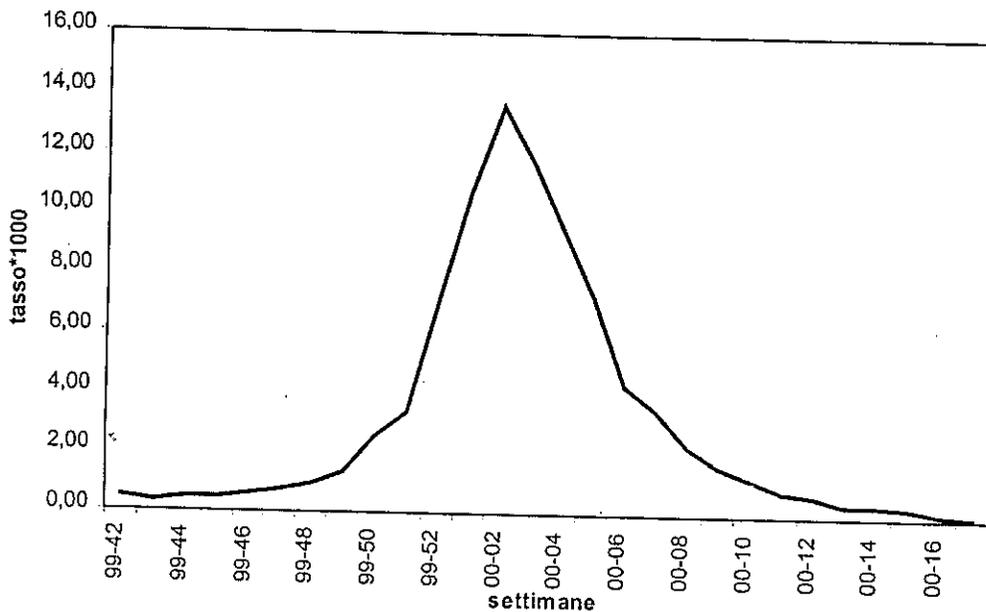


Figura 1. – Incidenza totale della sindrome influenzale nella stagione 1999–2000

Dalla 3^a settimana in poi si è osservato un decremento fino alla 10^a settimana, dopo di che l'attività del virus influenzale è tornata ai livelli di base.

La fascia di età più colpita è quella da 0-14 anni (Tabella 1).

Tabella 1. – *Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 48^a settimana del 1999 e la 10^a settimana del 2000*

Settimana	Medici	Casi	Assistiti	Inc. 0-14	Inc. 15-64	Inc. oltre 64	Inc. totale
1999-48	76	91	97378	1.48	0.98	0.17	0.93
1999-49	75	132	96141	1.72	1.47	0.65	1.37
1999-50	67	219	85298	3.76	2.73	0.72	2.56
1999-51	76	326	97378	4.8	3.56	1.05	3.34
1999-52	76	697	97378	6.8	7.87	4.9	7.15
2000-01	76	1049	97378	11.71	11.72	6.3	10.77
2000-02	76	1322	97378	15.77	14.48	7.99	13.57
2000-03	75	1130	96429	21.17	10.58	6.09	11.71
2000-04	74	917	95872	18.22	8.39	4.91	9.56
2000-05	76	704	97378	12.57	6.85	3.15	7.22
2000-06	76	421	97378	8.34	3.69	2.5	4.32
2000-07	76	339	97378	7.71	2.91	1.22	3.48
2000-08	76	220	97378	4.45	2.03	0.81	2.25
2000-09	76	157	97378	3.14	1.45	0.64	1.61
2000-10	76	117	97378	3.08	0.94	0.23	1.2

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che siano stati colpiti dalla malattia circa 384.000 individui.

BIBLIOGRAFIA

1. Ragona G., Giunchi G., Rocchi G., *et al.* Excess mortality from influenza in a large urban population, Rome, Italy, 1956-1976. *J Hyg Camb* 1978, 80, 249-257.
2. Nichol LK, Goodman M. the health and economic benefits of unfluenza vaccination for healthy and at-risk persons aged 65 to 74 years. *Pharmaco Economics* 1999, 16 (1):63-71.
3. Archivio informatizzato ISTAT. *Cause di morte anni 1969-1994.*
4. Ministero della Sanità. *Profilassi antinfluenzale. Raccomandazioni per la stagione 1999-2000.* Circolare n. 11 del 25 giugno 1999.
5. Ahmed A.H., Nicholson K.G., Nguyen van Tam J.S. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-1990 epidemic. *Lancet* 1995;346:591-5.
6. Ministero della Sanità. Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. *Un patto di solidarietà per la salute.* pp. 14-15.
7. Demicheli V., Jefferson T., Rivetti D., Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000, 18:957-1030.
8. Pregliasco F., Mensi C., Giussani F., Anselmi G., & The Collaborative group for influenza surveillance. Italian influenza surveillance network: Results of the first year of activity. *Eur J Epid*, 1999;15:301-302.

Allegato 1

Ministero della Sanità – Dipartimento della Programmazione

“Programma per la ricerca finalizzata 1998” art. 12, comma 2, lett. A) del d.lgs 502/92

MODULO 1 – Presentazione complessiva del progetto

A. **TITOLO DEL PROGETTO** *Infezioni da virus influenzali umani ed animali: aspetti clinici, epidemiologici, patogenetici e molecolari*

B. **TEMA PRESCELTO e OBIETTIVO/I:**

⇒ tra i temi proposti per la ricerca finalizzata **Obiettivo II del PSN (1998-2000): Contrastare le principali patologie**

⇒ numero dell'obiettivo/i prescelto/i Malattie infettive – Punto 2.3.11
 ⇒ tra i temi proposti per la ricerca sanitaria
 numero dell'obiettivo/i prescelto/i

C. **RESPONSABILE SCIENTIFICO DEL PROGETTO:**

Nominativo	Isabella Donatelli
Qualifica	Primo Ricercatore
Istituto di appartenenza	Istituto Superiore di Sanità
Indirizzo	Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel.	06/49903257 Fax 06/49902082
Indirizzo di posta elettronica	donatell@virus1.net.iss.it

D. **ELENCO DELLE UNITA' DI RICERCA IMPEGNATE NEL PROGETTO:**

(numero delle unità operative impegnate nella ricerca, indicazione del nominativo del responsabile ed istituzione di appartenenza):

- Unità 1: I. Donatelli (Laboratorio di Virologia, ISS)
- Unità 2: S. Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS)
- Unità 3: D. De Stefano Caraffa (Dipartimento Prevenzione, Ministero della Sanità)
- Unità 4: M. Tollis (Laboratorio Medicina Veterinaria, ISS)
- Unità 5: E. Foni (IZS della Lombardia ed Emilia Romagna, Sezione di Parma)
- Unità 6: A. Fioretti (Centro Nazionale di Referenza per l'Influenza Aviaria, Università di Napoli)

Quadro riassuntivo del Progetto:

Infezioni da virus influenzali umani ed animali: aspetti clinici, epidemiologici e molecolari

(Responsabile e Coordinatore: **I. Donatelli**, Reparto "Infezioni Virali dell'Apparato Respiratorio", Laboratorio di Virologia, ISS)

<p>UNITA' OPERATIVA 1: I. Donatelli (Lab. Virologia, ISS)</p>	<p><u>Obiettivo:</u> Sorveglianza virologica dell'influenza nell'uomo; studio dei meccanismi responsabili della variabilità antigenica e genetica dei virus influenzali.</p>
<p>UNITA' OPERATIVA 2: S. Salmaso (Lab. Epidemiologia e Biostatistica, ISS)</p>	<p><u>Obiettivo:</u> Sorveglianza epidemiologica dell'influenza (modelli di morbilità e di mortalità). Studi ad hoc su complicanze vaccinali e studi di copertura vaccinale.</p>
<p>UNITA' OPERATIVA 3: D. De Stefano Caraffa (Ministero della Sanità, Dipartimento della Prevenzione)</p>	<p><u>Obiettivo:</u> Predisposizione di campagne vaccinali antinfluenzali e di un Piano Strategico Pandemico.</p>
<p>UNITA' OPERATIVA 4: M. Tollis (Lab. Medicina Veterinaria, ISS)</p>	<p><u>Obiettivo:</u> Caratterizzazione antigenica e molecolare dei virus influenzali isolati da animali domestici e selvatici.</p>
<p>UNITA' OPERATIVA 5: E. Foni (Ist. Zooprofilattico Sperimentale Lombardia ed Emilia, Sezione di Parma)</p>	<p><u>Obiettivo:</u> Monitoraggio dell'influenza nella specie suina.</p>
<p>UNITA' OPERATIVA 6: A. Fioretti (Centro di Referenza Nazionale per l'influenza aviaria, Università di Napoli)</p>	<p><u>Obiettivo:</u> Monitoraggio dell'influenza nelle specie aviarie domestiche e selvatiche</p>

Progetto di ricerca finalizzato "Fondo 1%" 1998

INFEZIONI DA VIRUS INFLUENZALI UMANI ED ANIMALI: ASPETTI CLINICI, EPIDEMIOLOGICI E MOLECOLARI

(Proponente: Dr.ssa I. Donatelli, Laboratorio di Virologia, ISS)

1. Razionale del progetto

L'Influenza rappresenta a tutt'oggi una delle malattie infettive più diffuse su scala mondiale, in grado di provocare nell'uomo manifestazioni morbose di diversa intensità, dalle ricorrenti epidemie alle ben più gravi, anche se più rare, pandemie influenzali (1). Non va dimenticato, tuttavia, che l'influenza costituisce anche un grave pericolo per la salute animale (2).

I virus influenzali sono, infatti, in grado di colpire un gran numero di specie animali causando, in alcune di esse, gravi patologie, con notevoli ripercussioni di carattere economico negli allevamenti colpiti (3). Alcuni ospiti animali, inoltre, giocano un ruolo molto importante nell'emergenza di pandemie influenzali nella popolazione umana (4,5). Ciò spiega l'interesse ad approfondire le attuali conoscenze delle correlazioni esistenti tra infezioni negli animali ed eventuale trasmissione all'uomo.

Molti sono i motivi che fanno dell'influenza uno dei principali problemi di sanità pubblica e giustificano la predisposizione di un Piano Nazionale Influenza.

1.1. Grande impatto sulla salute umana

Mortalità. In Italia una stima prudenziale ci mostra come le epidemie influenzali producano una mortalità in eccesso di almeno 3-5.000 morti per periodo epidemico, in gran parte attribuibile a complicanze dirette in popolazioni anziane od ad alto rischio.

Morbosità. Sebbene non si disponga di adeguate stime di morbosità (uno dei prodotti attesi del Progetto), non è imprudente stimare al disotto dell'1 per mille la mortalità di popolazione e quindi stimare in alcuni milioni i casi incidenti in un singolo periodo epidemico: di gran lunga la più numerosa tra le epidemie note nel Mondo Occidentale.

Costi. L'influenza non ha solo un'importanza sociale, ma anche economica: elevati risultano infatti i suoi costi sia diretti (consumo di farmaci, incremento delle visite mediche nelle ospedalizzazioni ecc.) che indiretti (assenteismo lavorativo e scolastico, interruzione di servizi essenziali ecc.) (6,7).

1.2. Grande impatto sulla salute animale

Molte sono le specie animali, sia domestiche che selvatiche, suscettibili all'infezione da parte di virus influenzali. In alcuni mammiferi (suini e cavalli) la patologia si manifesta con forme morbose anche assai gravi che causano annualmente ingenti perdite economiche. Nelle specie aviarie (soprattutto anatre selvatiche ed uccelli migratori)

l'infezione virale può risultare in forme assolutamente asintomatiche; tuttavia, la diffusione dei sottotipi H5 e H7 del virus di tipo A negli allevamenti avicoli è in grado di indurre elevati tassi di mortalità. Le recenti epizoozie influenzali manifestatesi nel 1997 nella Regione Veneto hanno comportato l'abbattimento di oltre 8.000 animali.

La circolazione di numerosi sottotipi virali rimane normalmente confinata a determinate specie animali. Occasionalmente, tuttavia, alcuni virus animali riescono a superare la barriera interspecifica e ad infettare l'uomo, non immune verso di esse, provocando manifestazioni morbose di particolare gravità (pandemie).

1.3. Carenze cognitive e operative

Nonostante i notevoli progressi raggiunti nella conoscenza del virus influenzale, molti sono gli aspetti del suo ciclo infettivo che rimangono ancora da indagare.

In particolare, rimangono ancora non completamente chiariti i meccanismi molecolari responsabili dell'emergenza delle pandemie influenzali e il ruolo di alcune specie animali in questo fenomeno (trasmissione virale interspecie, sopravvivenza di "vecchie" varianti umane in serbatoi animali e loro possibile "riciclaggio" all'uomo, etc.) (8-10).

Sul piano strettamente pratico, occorre attivare un sistema di sorveglianza di tipo epidemiologico che possa fornire informazioni sulla gravità ed estensione della malattia e che permetta di stimare con accuratezza e tempestività le dinamiche delle epidemie nel nostro Paese.

1.4. Prevenzione insufficiente

In mancanza di una valida terapia specifica, il controllo di questa malattia, nelle sue forme sia epidemiche che pandemiche, si risolve essenzialmente sul piano preventivo.

Numerosi sono, tuttavia, i problemi che rendono non del tutto soddisfacente la prevenzione vaccinale della malattia:

- a) Variabilità virale: i continui, cambiamenti che si verificano nel corredo antigenico del virus portano all'emergenza di varianti virali; ne consegue la necessità di procedere ad un continuo aggiornamento della composizione vaccinale.
- b) Caratteristiche del vaccino: il vaccino oggi commercializzato in tutto il mondo è prodotto su substrati cellulari (uova embrionate di pollo) capaci di selezionare, attraverso meccanismi di selezione ospite-specifica, ulteriori varianti virali che possono differire, talvolta anche significativamente, dagli originali stipiti vaccinali.
- c) Scarsa copertura vaccinale: studi eseguiti in Italia in aree selezionate e i dati annuali di vendita dei prodotti commerciali indicano che in ogni stagione, non più del 40% della popolazione target oltre i 64 anni di età si vaccina contro l'influenza.

1.5. Possibilità' di nuova pandemia

Numerose pandemie influenzali hanno colpito l'uomo, ad intervalli irregolari ed imprevedibili, nei secoli passati. Basti ricordare la famosa "Spagnola" del 1918 che provocò più di 20 milioni di morti in tutto il mondo.

Costi sociali ed economici dell'influenza, già così rilevanti nei periodi interpandemici, assumono proporzioni allarmanti nel caso di manifestazioni pandemiche. L'episodio di contagio umano da un'epidemia di influenza del pollo (H5N1), verificatosi recentemente ad Hong Kong, rappresenta un pericoloso segnale che sottolinea l'importanza di intensificare gli sforzi della ricerca e della sorveglianza dell'influenza (11).

2. Descrizione del progetto: obiettivi ed articolazione

Da quanto esposto nel precedente punto 1, risulta evidente che un'efficace strategia di prevenzione di una malattia così complessa come l'influenza, non può essere efficacemente realizzata se non attraverso l'attivazione di programmi di ricerca coordinati, in grado di aggregare le diverse forze attualmente impegnate nel nostro Paese nello studio dei molteplici aspetti di questa patologia.

Il presente Progetto identifica una linea operativa di ricerca applicata ai temi proposti, nella coscienza che, se pure non si riesca a soddisfare tutti i bisogni cognitivi e operativi, nei due anni del Progetto, si riesca a concentrare gli sforzi di numerosi gruppi di ricercatori, in un contesto di coordinamento internazionale, per affrontare il problema con il massimo sforzo possibile.

Poiché l'attuazione di un efficace piano di sorveglianza e di prevenzione si basa sulla conoscenza dei meccanismi di trasmissione, virulenza e patogenesi del virus, il Progetto prevede anche lo studio di alcuni aspetti della biologia molecolare dei virus influenzali circolanti in Italia.

Il presente Progetto aggrega tre Unità Operative interne all'Istituto Superiore di Sanità e tre Unità Operative esterne, selezionate in base al loro ruolo leader nei rispettivi settori di attività e propone l'attivazione a livello nazionale di una rete di connessione e di competenze qualificate, relativamente ad un problema di grande rilevanza, sia nel settore biomedico che in quello veterinario.

L'Unità Operativa 1, che sarà coordinata dalla Dr. I. Donatelli (Laboratorio di Virologia, ISS), si occuperà dello studio dei virus influenzali circolanti nell'uomo e dell'individuazione delle varianti antigeniche emergenti nei periodi epidemici. Il grado di omologia tra ceppi circolanti e ceppi vaccinali sarà valutato attraverso la caratterizzazione antigenica e molecolare degli stipti isolati dai casi di malattia. Ciò permetterà, unitamente ai dati forniti dagli altri Laboratori che fanno parte della rete internazionale dei Centri di Sorveglianza OMS, di procedere annualmente alla determinazione della composizione del vaccino antinfluenzale.

Per la realizzazione del programma, l'Unità Operativa ISS si avvarrà della collaborazione dei sottoelencati Centri periferici, già impegnati in questo tipo di attività di Laboratorio:

- Istituto di Igiene, Università di Genova (Prof. P. Crovari);
- Istituto di Igiene, Università di Parma (Prof. E. Bellelli);
- Dipartimento di Igiene, Università di Perugia (Prof. A.M. Iorio);
- Istituto di Virologia, Università di Milano (Prof. F. Pregliasco);

– Istituto di Microbiologia, Università di Firenze (Prof. A. Azzi).

Si prevede un potenziamento della rete dei Centri periferici di collaborazione, attraverso il coinvolgimento di laboratori virologici dislocati in aree geografiche al momento non rappresentate (con particolare riferimento alle Regioni meridionali).

Un ulteriore obiettivo di questa Unità Operativa sarà quello di chiarire alcuni punti ancora oscuri relativi alla conoscenza dei circuiti di trasmissione interspecie dei virus influenzali, con particolare riferimento a quelli coinvolti nella emergenza di pandemie nell'uomo. Poiché, come è noto, alcuni ospiti animali giocano un ruolo fondamentale in questi fenomeni, per il raggiungimento di questo obiettivo è prevista una stretta cooperazione con il reparto "Infezioni virali degli animali domestici" del Laboratorio di Medicina Veterinaria, ISS (Unità Operativa n. 4).

L'Unità Operativa n. 2, che sarà coordinata dalla Dr. S. Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS) avrà il compito di attivare un sistema di sorveglianza epidemiologica dell'influenza nell'uomo il quale, sul modello di quello operante in altri Paesi Europei, sia in grado di dare informazioni sugli aspetti clinici della malattia e di permettere una stima della gravità e dell'impatto dell'epidemia sulla popolazione.

Il rilevamento di alcuni indicatori epidemiologici "aspecifici", quali l'assenteismo scolastico e lavorativo, permetterà di disporre di un sistema di rilevazione precoce di epidemia.

Per la realizzazione di questa parte del Programma sarà necessario attivare una rete di medici sentinella afferenti a diversi Centri Pubblici Regionali (Distretti di Igiene Pubblica, A.S.L. ecc.), in grado di affiancare la rete dei laboratori virologici facenti capo all'Unità Operativa n. 1.

Il gruppo afferente a questa Unità si occuperà anche dell'approfondimento delle conoscenze sulla vaccinazione antinfluenzale in Italia e del miglioramento della prevenzione vaccinale della malattia attraverso, ad esempio, un monitoraggio sistematico degli eventi avversi alla vaccinazione. Poiché la scarsa fiducia nell'efficacia e soprattutto nella sicurezza della vaccinazione costituiscono i determinanti della proporzione di vaccinati, la rilevazione degli effetti collaterali sarà essenziale ad un miglioramento della copertura vaccinale, attualmente non soddisfacente.

Il contributo dell'Unità Operativa n. 3, che sarà coordinata dalla Dr. D. De Stefano (Dipartimento della Prevenzione, Ministero della Sanità), riguarderà prevalentemente la predisposizione di campagne vaccinali antinfluenzali. A tal fine l'Unità Operativa si avvarrà anche dei risultati forniti dalle Unità Operative n. 1 e n. 2 e relativi alla sorveglianza virologica ed epidemiologica dell'influenza. L'attività di questa Unità Operativa sarà anche rivolta alla predisposizione e validazione di un Piano Strategico Pandemico. Infatti, in vista di una futura, possibile pandemia (non prevedibile, ma non improbabile nei prossimi anni, visto che sono passati circa trenta anni dall'ultima pandemia influenzale) l'OMS ha ripetutamente invitato tutti i Paesi coinvolti nell'attuale rete internazionale di sorveglianza a predisporre un piano operativo d'intervento in caso di pandemia (24). Alcuni Paesi, come l'Inghilterra, la Francia, il

Canada e gli Stati Uniti, hanno già dato seguito a tali raccomandazioni con la messa a punto di programmi d'emergenza.

Prodotto a breve per il Servizio Sanitario Nazionale sarà quindi il Piano di controllo della Pandemia Influenzale, un Piano operativo che contenga i dettagli utili per il pronto riconoscimento di una nuova pandemia, per la predisposizione rapida di un vaccino, per la campagna di prevenzione, per il management del problema clinico.

Le Unità Operative 4, 5 e 6 copriranno il settore della "ecologia dei virus influenzali" e si occuperanno quindi di ricerche riguardanti la circolazione di virus influenzali in ospiti naturali non umani. L'attenzione di questi gruppi di ricerca sarà rivolta alla prevenzione della malattia in alcune specie animali, con riferimento soprattutto a quelle di particolare importanza zootecnica, ma anche allo studio delle interrelazioni esistenti tra infezioni influenzali umane ed animali.

L'Unità Operativa n. 5 (Dr. E. Foni, Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Parma) si occuperà dello studio dei virus circolanti nella popolazione suina della Pianura Padana, area ad alta densità di allevamenti suinicoli. A tale scopo questa Unità si avvarrà del contributo di una rete di collegamento tra le Sezioni Diagnostiche delle Regioni Lombardia ed Emilia Romagna.

L'interesse verso questa specie animale è motivato sia dalla particolare gravità con cui la malattia si manifesta in questi animali, sia dall'importanza fondamentale che il suino sembra avere nella trasmissione all'uomo di virus influenzali aviari e nella conseguente emergenza di pandemie influenzali.

Le problematiche relative alla circolazione dei virus influenzali nella popolazione avicola domestica, ovvero nell'avifauna selvatica saranno affrontate *dall'Unità Operativa n. 6*, coordinata dal Prof. A. Fioretti (Centro di Referenza Nazionale per l'Influenza Aviaria, Università di Napoli).

I recenti focolai di Influenza aviaria causati da virus H5 verificatisi nel corso dell'inverno 1997/98 nella Regione Veneto, hanno evidenziato la possibilità di un trasferimento di virus da volatili migratori (serbatoio naturale di numerosissimi sottotipi influenzali A) ad alcune specie domestiche. Il passaggio di virus appartenenti allo stesso sottotipo H5 dal pollo all'uomo, avvenuto a Hong Kong nello stesso periodo, sottolinea l'importanza di intensificare gli sforzi tendenti ad impedire il rischio di trasmissione dalle specie aviarie all'uomo.

L'attività delle *Unità Operative n. 5 e n. 6* sarà coordinata a livello centrale *dall'Unità Operativa n. 4* (Dr. M. Tollis, Laboratorio di Medicina Veterinaria, ISS), che si occuperà anche del trasferimento ai diversi Centri Regionali dei dati e delle informazioni ricevute dalla standardizzazione delle metodiche utilizzabili per le indagini virologiche ed epidemiologiche.

Il rationale che motiva l'attività dei singoli gruppi, nonché i relativi obiettivi e le procedure sperimentali che s'intendono seguire, sono riportate nelle specifiche parti del Progetto descriventi l'attività delle varie Unità Operative. In allegato è riportato un quadro riassuntivo del presente Progetto.

3. Trasferimento a livello del SSN.

L'influenza rappresenta un'importante emergenza per tutta la rete del territorio Sanitario Regionale: i costi associati alla patologia incidono severamente sul bilancio delle Aziende Sanitarie. E' necessario reperire fondi speciali per sostenere questa attività di ricerca i cui obiettivi risultano essere prioritari e di grande interesse per le sue molteplici ricadute in Sanità pubblica. Ogni passo in avanti sulla prevenzione e sulle conoscenze scientifiche sull'influenza è foriero di miglioramenti gestionali e di funzioni sull'Azienda.

I risultati del Progetto potrebbero avere dunque un impatto socio-sanitario di grande rilevanza.

Bibliografia citata

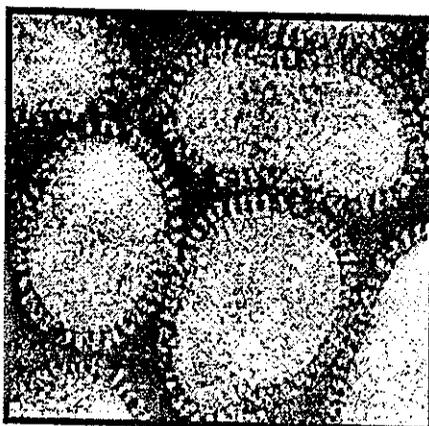
1. Murphy B.R., Webster R.G. Orthomyxoviruses. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., et al., eds. *Fields Virology* Third Edition Philadelphia: Lippincott - Raven Publishers, 1996:1397-1445.
2. Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T., Chambers T.M., Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microb Rev* 1992, 56:152-179.
3. In Hagan and Bruner's *Microbiology and Infectious Diseases of domestic animals* .8th Ed. Timoney J.F., Gillespie J.H., Scott F.W. Barlough J.E. (eds.) 1988, Comstock Pub. Ass.
4. Gorman O.T., Bean W.J., Kawaoka Y., Webster R.G. Evolution of the nucleoprotein gene of influenza A virus. *J Virol* 1990, 64: 1487-1497.
5. Scholtissek C., Schultz U., Ludwig S., Fitch W.M. The role of swine in the origin of pandemic influenza. In: Hannoun C., Kendal A.P., Klenk H.D., Ruben F.L., eds. *Options for the control of influenza II*. Elsevier Science Publishers, 1993:193-201.
6. Mostov S.R., Cate T.R., Ruben F.L. Prevention of influenza and pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1990,142: 487-488.
7. Schoenbaum S.C. Economic impact of influenza: the individual's perspective. *Am J Med* 1987, 82 (6A): 4-14.
8. Webster R.G., Sharp G.B., Claas E.C. Interspecies Transmission of Influenza viruses. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: S25-30.
9. Castrucci M.R., Campitelli L., Ruggieri A., Barigazzi G., Daniels R. and Oxford J.S. and Donatelli I. Antigenic and sequence analysis of H3 influenza virus haemagglutinin from pigs in Italy. *J Gen Virol* 1994, 75: 371-379.
10. Campitelli L., Donatelli I., Foni E., Castrucci M.R., Krauss S., Webster R.G. Continued evolution of H1N1 and H3N2 Influenza Viruses in Pigs in Italy. *Virology* 1997, 232: 310-318.
11. Claas E.C.J., Osterhaus A.D.M.E., van Beek R., De Jong J., Rimmelzwaan G.F., Senne D.A., Krauss S., Shortridge K.F., Webster R.G. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998, 351:472-477.

Allegato 2

Flu-ISS: Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale - Protocollo Operativo.

Istituto Superiore di Sanità

**in collaborazione con Assessorati Regionali alla Sanità e Medici di
Medicina Generale**



FLU-ISS

**SISTEMA DI SORVEGLIANZA SENTINELLA DELL'INFLUENZA
BASATA SU MEDICI DI MEDICINA GENERALE**

PROTOCOLLO OPERATIVO

stagione 1999 - 2000

RAZIONALE

L'influenza è stata descritta per la prima volta da Ippocrate nel 412 A.C. e la prima epidemia ben documentata di influenza risale al 1580. Da allora sono state documentate 31 possibili epidemie di influenza, di cui tre si sono verificate in quest'ultimo secolo e precisamente nel 1918, 1957 e 1968. Si tratta di una malattia respiratoria contagiosa altamente diffusiva ad andamento epidemico e talvolta pandemico. La tendenza ad una elevata variabilità del patrimonio genetico dei virus influenzali e la loro capacità di utilizzare come ospiti diverse specie animali, incluso l'uomo, rende prevedibili le epidemie annuali e le pandemie che si verificano periodicamente.

L'influenza è causata dai virus influenzali (A, B e C) e dal punto di vista clinico è difficilmente distinguibile da altre infezioni respiratorie acute; per fare una diagnosi eziologica è necessaria l'identificazione del virus. Tuttavia, a differenza delle altre affezioni respiratorie virali, l'influenza causa complicazioni molto più severe (ad es. polmonite), soprattutto nei bambini, negli anziani e nei soggetti a rischio.

La sorveglianza dell'influenza è essenziale per rilevare e valutare tempestivamente l'inizio della circolazione stagionale dei virus e per identificare le nuove varianti o sottotipi di virus influenzali. La rilevazione e la caratterizzazione di questi virus permettono di modificare ogni anno la composizione del vaccino adattandolo alla variazioni antigeniche del virus.

A tal fine l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha avviato fin dagli anni '50 un programma mondiale di sorveglianza a cui anche l'Italia ha partecipato fin dall'inizio attraverso il suo Centro Nazionale di Riferimento presso il Laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità. In molti paesi partecipanti al programma, all'iniziale attività virologica volta allo studio delle caratteristiche antigeniche dei ceppi circolanti, si è affiancata una sorveglianza epidemiologica basata su dati clinici.

Nel 1990 numerosi paesi hanno organizzato una rete di sorveglianza nell'ambito della rete europea (Eurosentinel, parzialmente finanziato dalla Commissione Europea) che connette le varie reti sentinella dei Medici di Medicina Generale dei paesi coinvolti. Anche in Italia esistono alcune reti di medici sentinella che raccolgono dati sull'incidenza dell'influenza, ma il sistema è stato finora limitato ad alcune aree del nord e del centro del Paese.

OBIETTIVI

- costituire una rete di medici di Medicina Generale e di Pediatri sentinella in grado di rilevare l'andamento dell'influenza in ambiti geografici rappresentativi di tutto il territorio nazionale;
- descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di influenza osservati da un campione di medici;
- stimare i tassi di incidenza dell'influenza nel tempo;

- verificare la circolazione dei virus influenzali mediante esami di laboratorio in un ristretto numero di campioni.

METODI

COPERTURA GEOGRAFICA E STIMA DEL CAMPIONE DI MEDICI

La sorveglianza è basata sui medici di medicina generale che in Italia sono circa 47.000 e sui pediatri di libera scelta, che sono circa 7.000. La partecipazione di almeno 400 medici di medicina generale garantirebbe la sorveglianza di circa 500.000 persone di età superiore a 14 anni, pari all'1% della popolazione totale, assumendo una media di 1200 assistiti per medico. Inoltre 150 pediatri, pari al 2% del totale dei pediatri italiani, garantirebbero invece la sorveglianza di circa 90.000 bambini, vale a dire l'1% circa della popolazione da 0 a 14 anni, assumendo una media di 600 assistiti per pediatra.

I medici partecipanti dovrebbero essere uniformemente distribuiti sul territorio nazionale. Idealmente, dovrebbero essere rappresentate tutte le regioni italiane, tuttavia data la presenza di altri sistemi di rilevazione analoghi, e la necessità di testare il sistema di rilevazione in tempi brevi, durante il primo anno l'attività sarà concentrata su otto regioni, selezionate dalle tre aree geografiche Nord, Centro, Sud. In ogni regione verrà contattato un referente regionale, presso l'Assessorato alla Sanità o l'Osservatorio Epidemiologico, al quale verrà chiesto di identificare le ASL partecipanti. In ogni ASL saranno identificati circa 7 medici di medicina generale, disponibili a rilevare e trasmettere settimanalmente i casi osservati. Il numero di medici partecipanti non è quindi predefinito, ma è stimabile che in ogni regione la rete sarà in grado di raccogliere tra i 20 e i 60 medici e quindi le otto regioni partecipanti contribuiranno con una rete di 160-480 medici in tutto.

La partecipazione è volontaria e gratuita; è comunque importante che i medici che decidono di aderire garantiscano una continuità di partecipazione almeno per tutto il periodo invernale.

ATTIVITA' DEI MEDICI SENTINELLA

Al momento dell'adesione alla sorveglianza ogni medico dovrà fornire i seguenti dati (**allegato C**):

- dati anagrafici
- numero totale di pazienti assistiti
- numero di assistiti di età inferiore a 15 anni
- numero di assistiti di età compresa tra 15 e 64 anni
- numero di assistiti di età maggiore di 64 anni

Qualora i medici avessero difficoltà ad ottenere le informazioni sopra riportate, sarà cura della ASL competente fornire tali dati al Centro di Coordinamento Nazionale (ISS).

I medici che aderiranno al progetto dovranno annotare per ogni paziente affetto da "sindrome influenzale" alcune informazioni su una scheda standard (**allegato A**).

Ogni settimana il numero aggregato dei casi osservati da ogni medico (divisi per gruppi di età) sarà trasmesso al centro di coordinamento locale o nazionale (a seconda della organizzazione della specifica regione). Per garantire la massima omogeneità diagnostica, viene fornita una definizione clinica di caso da segnalare.

Sindrome influenzale

Affezione respiratoria acuta ad esordio brusco ed improvviso con febbre $> 38^{\circ}\text{C}$ 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

La scheda standard (**allegato A**) che sarà utilizzata la segnalazione dei casi riporta le seguenti informazioni per ogni paziente con diagnosi di sindrome influenzale:

- le iniziali del cognome e del nome
- il sesso
- l'età
- la classe di età di appartenenza
- la situazione vaccinale

Viene, inoltre, fornito (**allegato B**) l'elenco delle settimane (da lunedì a domenica) a cui fare riferimento nella segnalazione dei casi individuali di sindromi influenzali e la definizione di caso. Queste schede saranno consegnate a ogni medico sentinella sotto forma di blocco che dovrà essere restituito in toto alla fine dello studio.

Per consentire una stima corretta dell'incidenza dell'influenza è necessario che il medico utilizzi il metodo dello "zero reporting", ovvero comunichi anche l'assenza di casi per quella specifica settimana.

L'invio dei dati aggregati avverrà settimanalmente per via telematica mediante la compilazione di una scheda "on-line" sul sito WEB dell'Istituto Superiore di Sanità. L'accesso sarà regolato dal riconoscimento del medico mediante codice identificativo e password seguita da una successiva schermata per l'immissione della settimana di riferimento e i relativi dati. Sarà inoltre possibile consultare i dati inviati fino a quel momento. Qualora il medico fosse sprovvisto di connessione a Internet dovrà comunicare settimanalmente il numero di casi individuati a un centro di coordinamento a livello di ASL o di regione, secondo le modalità che verranno concordate localmente, il quale provvederà all'immissione dei dati nel database dell'ISS.

Al fine di verificare la circolazione dei virus influenzali sarà richiesto ad alcuni medici il prelievo di campioni biologici da alcuni pazienti. Questo prelievo verrà eseguito a rotazione dai medici che dichiareranno la loro disponibilità con modalità meglio definite nel paragrafo "Dati Virologici".

ATTIVITA' DEL CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE e/o DI ASL

Il centro di riferimento regionale e/o di ASL avrà il compito di:

- promuovere l'iniziativa e invitare i medici a partecipare;
- controllare la continuità di partecipazione da parte dei medici sollecitando chi smette di inviare i dati;
- provvedere all'inserimento nel database in Internet dei dati per quei medici sprovvisti di connessione a Internet;
- alla fine della stagione invernale raccogliere le schede con i dati individuali dei pazienti per ogni medico e inviarle all'Istituto Superiore di Sanità;

ATTIVITA' DEL CENTRO DI RIFERIMENTO NAZIONALE

Il centro di riferimento nazionale avrà il compito di:

- contattare i referenti regionali;
- diffondere le istruzioni per la partecipazione alla sorveglianza;
- costruire una base di dati presso l'Istituto Superiore di Sanità e suggerire una serie di procedure per l'invio e la consultazione dei dati aggregati direttamente dai medici sentinella;
- raccogliere e analizzare i dati di sorveglianza;
- curare il ritorno delle informazioni ai medici partecipanti;
- provvedere allo scambio di risultati tra le varie reti di sorveglianza dell'influenza attive in Italia.

Periodo di raccolta dei dati

I dati dovranno essere raccolti a partire dalla 42° settimana dell'anno 1999 (lunedì 18 ottobre) fino all'ultima settimana di aprile del 2000 (domenica 30 aprile).

ANALISI DEI DATI

La raccolta dei dati, la loro analisi ed elaborazione verranno effettuate dal centro di riferimento nazionale, presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

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

- **ogni settimana:** descrizione della distribuzione geografica delle sindromi influenzali;
- **alla fine del periodo di studio:** descrizione della distribuzione temporale e geografica delle sindromi influenzali; descrizione delle caratteristiche dei pazienti in termini di età, sesso e stato vaccinale; stima dell'incidenza delle sindromi influenzali, totale e per fasce d'età, calcolata utilizzando come denominatore il numero di assistiti dei medici sentinella. Inoltre i dati aggregati saranno resi disponibili per l'integrazione con quelli di altri sistemi di sorveglianza esistenti.

SORVEGLIANZA VIROLOGICA

Le indagini virologiche che saranno condotte da un numero ristretto di medici, avranno lo scopo di verificare la circolazione dei virus influenzali nella popolazione. Tale attività sarà svolta a partire dalla 46° settimana (15-21 novembre) e si protrarrà per l'intero periodo dello studio.

Ogni settimana ogni regione individua un medico disposto a effettuare il prelievo di un numero limitato (massimo 3) di campioni clinici, costituiti da tamponi faringei, utilizzando un kit per la raccolta dei campioni fornito dall'ISS. L'ISS provvederà anche all'invio del kit al medico, nonché al ritiro dei campioni, senza alcun costo per le ASL o per i medici che dovranno solo provvedere al mantenimento degli stessi in frigorifero (+4°C) fino al momento del ritiro da parte del corriere.

Il campione dovrà essere prelevato seguendo semplici istruzioni allegate al kit, **durante la fase acuta dell'infezione** in suoi assistiti con sintomatologia influenzale. Sarà anche cura del medico riportare sul modulo allegato al kit le informazioni relative alla data del prelievo, le iniziali del paziente, il sesso, l'età e la sua situazione vaccinale.

I campioni verranno analizzati nel centro di riferimento nazionale per l'influenza istituito presso il Laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità (Dott.ssa Donatelli) o presso i laboratori periferici nelle regioni attualmente impegnate nella rete di sorveglianza virologica. La diagnosi di laboratorio verrà eseguita mediante PCR. I risultati aggregati saranno disponibili sul sito web del progetto.

Allegato B

DEFINIZIONE DI CASO DI SINDROME INFLUENZALE

Per garantire la massima confrontabilità dei risultati con quelli ottenuti da altri studi, sarà adottata la 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

ELENCO DELLE SETTIMANE OGGETTO DI STUDIO

cod. rif.	dal	al
99/42	18-ott-99	24-ott-99
99/43	25-ott-99	31-ott-99
99/44	01-nov-99	07-nov-99
99/45	08-nov-99	14-nov-99
99/46	15-nov-99	21-nov-99
99/47	22-nov-99	28-nov-99
99/48	29-nov-99	05-dic-99
99/49	06-dic-99	12-dic-99
99/50	13-dic-99	19-dic-99
99/51	20-dic-99	26-dic-99
99/52	27-dic-99	02-gen-00
00/01	03-gen-00	09-gen-00
00/02	10-gen-00	16-gen-00
00/03	17-gen-00	23-gen-00
00/04	24-gen-00	30-gen-00
00/05	31-gen-00	06-feb-00
00/06	07-feb-00	13-feb-00
00/07	14-feb-00	20-feb-00
00/08	21-feb-00	27-feb-00
00/09	28-feb-00	05-mar-00
00/10	06-mar-00	12-mar-00
00/11	13-mar-00	19-mar-00
00/12	20-mar-00	26-mar-00
00/13	27-mar-00	02-apr-00
00/14	03-apr-00	09-apr-00
00/15	10-apr-00	16-apr-00
00/16	17-apr-00	23-apr-00
00/17	24-apr-00	30-apr-00

Allegato C

Informazioni sul medico sentinella

Cognome : _____

Nome : _____

Età : _____

Via : _____

Città : _____ CAP : _____

Telefono : _____ Fax : _____

E-mail : _____

Anno di laurea : _____ Anno di convenzione : _____

ASL di convenzione : _____

N° assistiti 0-14 anni : _____

N° assistiti 15-64 anni : _____

N° assistiti 65 anni/oltre : _____

Recapito telefonico/orario : _____

Disponibilità a effettuare 3 tamponi faringei nel corso dello studio: Sì No

Disponibilità di frigorifero a 4°C per i tamponi: Sì No

Istruzioni per la compilazione:

- compilare in stampatello;
- l'indirizzo da specificare è quello lavorativo (ad esempio studio dove il medico riceve i pazienti); in ogni caso deve essere quello a cui sia possibile inviare documentazione o altro materiale tramite corriere o posta;
- ASL di convenzione: indicare possibilmente oltre al nome, il codice della ASL (tre cifre); non fare riferimento al distretto/zona;
- e-mail: indicarla solo se consultata regolarmente;
- l'orario di ricevimento deve essere riportato per poter contattare il medico telefonicamente durante le ore di lavoro;
- il numero degli assistiti suddivisi per fascia è indispensabile per lo studio. Le ASL dovrebbero fornire l'informazione se non disponibile dal medico;
- a ogni medico verrà assegnato in seguito un codice identificativo che ne permetterà il riconoscimento quando dovrà inserire i dati relativi ai casi di influenza osservati in una determinate settimana, sul sito Internet dell'ISS.

Allegato D

Informazioni sul referente ASL/regione

Cognome : _____
Nome : _____
Età : _____
Via : _____
Città : _____ CAP : _____
Telefono : _____ Fax : _____
E-mail : _____

Istruzioni per la compilazione:

- compilare in stampatello;
- l'indirizzo da specificare è quello lavorativo; in ogni caso deve essere quello a cui sia possibile inviare documentazione o altro materiale tramite corriere o posta;
- e-mail: indicarla solo se consultata regolarmente;
- a ogni referente verrà assegnato in seguito un codice identificativo che ne permetterà il riconoscimento quando si conetterà al sito Internet dell'ISS per la consultazione dei dati inseriti.

Centro di Coordinamento Nazionale

Il Centro di Coordinamento Nazionale è attivo presso il reparto Malattie Infettive del laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto Superiore di Sanità.
Il gruppo di lavoro è composto da:

Stefania Salmaso (responsabile scientifico)
Antonino Bella
Fortunato D'Ancona
Barbara De Mei
Donatella Mandolini
Maria Cristina Rota

Questi sono i recapiti:

Indirizzo postale:

Stefania Salmaso
RMI- Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
Istituto Superiore di Sanità.
Viale Regina Elena 299 - 00161 Roma

E-Mail: simi@iss.it

Telefono: 06 49902273 - 2744

Fax: 06 49387292

*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità
e Responsabile scientifico: Giuseppe Benagiano*

Direttore responsabile: Vilma Alberani

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

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

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

Roma, giugno 2000 (n. 2) 10° Suppl.

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