

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**CENTRO NAZIONALE INFLUENZA**

**Sorveglianza virologica dell'influenza  
in Italia (stagione 2002-2003)  
Rapporto preliminare**

A cura di  
Isabella Donatelli, Simona Puzelli, Chiara Affinito, Concetta Fabiani,  
Simone Fiaccavento, Fabiola Frezza e Tiziana Grisetti

*Laboratorio di Virologia*

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN  
03/16**

Istituto Superiore di Sanità

**Centro Nazionale Influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia. Stagione 2002-2003. Rapporto preliminare.**

A cura di Isabella Donatelli, Simona Puzelli, Chiara Affinito, Concetta Fabiani, Fabiola Frezza, Simone Fiaccavento e Tiziana Grisetti

2003, iii, 26 p. Rapporti ISTISAN 03/16

L'influenza è una malattia respiratoria acuta associata all'infezione di virus influenzali di tipo A e B. Essa rappresenta una delle malattie infettive più diffuse su scala mondiale e costituisce un serio problema sia in termini di mortalità che di morbilità. La vaccinazione risulta il mezzo migliore per prevenire l'influenza. A causa dell'alta frequenza di mutazioni che si verificano nei virus influenzali, è necessario modificare ogni anno la composizione del vaccino, adattandolo alle variazioni antigeniche del virus. A tal fine, è stata creata una rete di Laboratori per la sorveglianza dell'influenza, coordinata, fin dal 1948, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Tale rete, costituita da 110 Centri Nazionali, che collaborano con i quattro Centri di Riferimento OMS (Atlanta, Londra, Melbourne, Tokyo), consente il continuo monitoraggio della circolazione dei virus influenzali in tutte le Regioni del mondo, permette di identificare tempestivamente le varianti virali emergenti e di valutare, dal punto di vista sia antigenico che molecolare, il grado di variazione acquisita dai virus influenzali circolanti nella popolazione. Vengono qui riportati i dati virologici presentati e discussi al meeting annuale organizzato dall'OMS di Ginevra e che hanno portato alla definizione della composizione del vaccino utilizzabile per la stagione 2003-2004.

*Parole chiave:* Virus influenzale, vaccinazione, Italia, OMS

Istituto Superiore di Sanità

**National Influenza Centre. Virological influenza surveillance in Italy. 2002-2003 season. Preliminary report.**

Edited by Isabella Donatelli, Simona Puzelli, Chiara Affinito, Concetta Fabiani, Fabiola Frezza, Simone Fiaccavento and Tiziana Grisetti

2003, iii, 26 p. Rapporti ISTISAN 03/16 (in Italian)

Influenza is an acute respiratory illness caused by influenza viruses A and B. It occurs all over the world and causes considerable morbidity and mortality every year. Vaccination is one of the main influenza prevention methods. However, due to the constantly changing composition of the influenza viruses in circulation, the influenza vaccine must be modified each year to match the current viruses. For this reason, an international network for influenza surveillance was created, and the World Health Organization (WHO) became the responsible for its administration in 1948. The network consists of 110 National Influenza Centres working together with the four WHO Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza (Atlanta, London, Melbourne, Tokyo). This network helps to monitor influenza activity in all regions of the world, allows the timely identification of variant emerging in the interpandemic period and provides an antigenic and molecular evaluation of the variability degree of the influenza viruses circulating world-wide. This report is a summary of the virological and epidemiological data discussed during the WHO February meeting held in Geneva, that led to the definition of the influenza vaccine composition for 2003-2004 season.

*Key words:* Influenza virus, vaccination, Italy, WHO

Per informazioni su questo documento scrivere a: donatell@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it/pubblicazioni](http://www.iss.it/pubblicazioni).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© 2003 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

**La sorveglianza virologica dell'influenza si è avvalsa della collaborazione di:**

**a) Laboratori periferici**

Università di Genova

Dipartimento di Scienze della Salute: *Pietro Crovari, Roberto Gasparini*

Università di Milano

Istituto di Virologia: *Fabrizio Pregliasco*

Università di Trieste

Istituto di Igiene e Medicina Preventiva: *Cesare Campello*

Università di Parma

Istituto di Igiene: *Maria Luisa Tanzi*

Università di Firenze

Istituto di Igiene: *Alberta Azzi*

Università di Perugia

Dipartimento di Igiene: *Anna Maria Iorio*

Università di Napoli

Dipartimento di Scienze Mediche Preventive: *Gabriella Ribera*

Università di Lecce

Laboratorio di Igiene - Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali (DISTEBA): *Giovanni Gabutti*

Università di Sassari

Dipartimento Scienze Biomediche: *Antonina Dolei*

Ospedale "A. di Savoia"

Laboratorio di Virologia, Torino: *Francesca Piro*

Università Cattolica "S. Cuore"

Istituto di Microbiologia, Roma: *Anna Rossi*

Azienda Sanitaria ASL Centro Sud

Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Bolzano: *Adolf Lang*

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

- Progetto ISS "Infezioni da virus influenzali umani ed animali: 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](http://www.flu.iss.it)).
- Progetto ISS "Valutazione virologica ed epidemiologica della circolazione dell'influenza in Italia", finanziato con una quota 1% del Fondo Sanitario Nazionale per l'anno 1999.

## **b) Medici sentinella afferenti al Servizio Sanitario Regionale coordinati direttamente dall'ISS**

### Lazio

*Amatucci Stanislao, Azzolini Micheline, Bernardini Betti Luca, Bevilacqua Stefano, Borelli Massimo, Bosco Roberto, Candiloro Enrico, Carnevale Flora Rita, Caroselli Antonio, Ciracò Maria del Carmen, Cirelli A. Vittoria, Colantonio Roberto, Colistra Claudio, Corongiu Maria, Costantini Anna Maria, D'Annibale Francesco, Di Mauro Caterina, Donato Giuseppe, Falaschi Maurizio, Finzi Massimo, Fiorillo Alfonso, Frittaion Fabio, Galiati Luigi, Giancaspro Giuseppe, Grattarola Sandro, Guerra Claudio, Lanni Roberta, Mangoni Angelo, Marchionne Maurizio, Maretto Giancarlo, Marri Gallieno, Milani Luigi, Morano Donatella, Moricone Antonio, Nardelli Marco, Nobile Antonio, Nuccetelli Danilo, Pace Marina, Palleschi Fausto, Palma Fabrizio, Parrotta Rosa Maria, Piazzai Loredana, Pietricola Elio, Pizzutelli Caterina, Pontone Gravaldi Serafino, Procopio Caterina, Ranucci Alessandro Alberto, Reali Laura, Santodonato Claudio, Scholl Maurizio, Scolamiero Liliana, Scorletti Antonio, Serafini Maria Angela, Sisti Tiziana, Valente Michele, Verginelli Antonio, Vignolini Sandro, Zito Calogero.*

### Molise

*Colarocchio Nunzio, Carugno Franco, Golinelli Lorenza, La Vecchia Ernesto, Notario Michele, Tribò Alessandro, Vigliardi Maria Vittoria, Zarrilli Sergio.*

### Provincia autonoma di Trento

*Andrenacci Albina, Bonetti Carlo, Bortolotti Guido, Chesani Fabio, Della Giacoma Maria Luisa, Maronato Gianni, Mosna Clara Maria, Piccoli Dario, Scalfi Claudio, Spagolli Fulvio, Torelli GianAntonio.*

### Valle d'Aosta

*Albanese Fernando, Amato Angelo, Biamonti Claudio, Cavourina Rosanna, De Cristofaro Raffaella, Della Guardia Giulia, Gorraz Fulvio, Rebagliati Mario, Rocchio Sauro, Salvatorelli Sauro, Vitaliano Andrea.*

## **La sorveglianza epidemiologica dell'influenza è stata curata da:**

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, reparto Malattie Infettive

*Stefania Salmaso, Antonino Bella, Tiziana Bravo, Barbara De Mei, Stefania Giannitelli, Donatella Mandolini, Maria Cristina Rota*

Nel presente rapporto viene presentata una succinta sintesi dei dati relativi al monitoraggio clinico della malattia. I risultati completi, nazionali e ripartiti per Regione, nonché i protocolli tecnici e tutte le modalità operative del sistema di sorveglianza epidemiologica saranno descritti separatamente in un successivo rapporto.

## **Il coordinamento ed il ritorno delle informazioni sull'andamento nazionale dell'influenza sono stati curati da:**

Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute

*Dina De Stefano Caraffa, Loredana Vellucci, Anna Prete, Stefania D'Amato*

# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>Sintesi dei dati del Centro Nazionale Influenza</b> .....	2
Sorveglianza virologica.....	2
Organizzazione e strutture coinvolte .....	2
Metodologie di diagnosi virologica e caratterizzazione antigenica degli isolati virali .....	3
Risultati relativi alla sorveglianza in Italia .....	4
Sorveglianza clinico-epidemiologica .....	11
Comunicazione dei dati virologici ed epidemiologici .....	12
<b>Quadro della circolazione dei virus influenzali nel mondo</b> .....	13
Caratteristiche antigeniche degli isolamenti virali più recenti .....	16
Sottotipo A/H1N1.....	16
Sottotipo riassortante A/H1N2 .....	17
Sottotipo A/H3N2.....	17
Tipo B.....	19
<b>Bibliografia</b> .....	20
<b>Appendice</b>	
Sintesi delle raccomandazioni dell'OMS relative alla vaccinazione antinfluenzale .....	23



## INTRODUZIONE

L'influenza è una malattia virale respiratoria acuta estremamente contagiosa, che costituisce un rilevante problema di sanità pubblica a livello mondiale.

Le sue ripercussioni sanitarie ed economiche sono evidenti sia nell'ambito della comunità che del singolo individuo, che va a coinvolgere l'ambito lavorativo e familiare.

Sul piano strettamente economico sicuramente l'assenteismo lavorativo, la perdita di giornate produttive rappresentano la voce più sostanziosa nei costi complessivi. Va detto, poi, che le complicanze, come l'incremento dei casi di ospedalizzazione, tendono ad aumentare notevolmente la richiesta di assistenza sanitaria e quindi i costi diretti della malattia.

L'influenza si presenta principalmente con sintomi a carico del sistema respiratorio superiore, anche se sintomi di tipo generalizzato, come febbre elevata, cefalea, mialgia e malessere, fanno comunemente parte del quadro clinico.

Una delle caratteristiche che contraddistinguono i virus influenzali è la loro instabilità genetica, cioè la capacità di modificarsi e di generare ceppi varianti verso i quali la popolazione risulta indifesa; questo fenomeno spiega perché l'influenza possa ripetutamente colpire la popolazione e causare ricorrenti epidemie.

Essendo l'influenza una malattia di origine virale, l'uso degli antibiotici risulta inefficace nel combatterla (1-19); tali farmaci, tuttavia, devono essere impiegati se si presentano complicazioni batteriche. Sono attualmente disponibili farmaci antivirali che, se assunti tempestivamente, possono bloccare la diffusione del virus da una cellula all'altra dell'organismo, attenuando i sintomi e abbreviando il decorso della malattia.

La vaccinazione antinfluenzale costituisce a tutt'oggi l'arma più efficace contro l'influenza.

Per tale motivo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha predisposto, fin dal 1948, una rete di Centri di osservazione e di rilevamento per l'influenza distribuiti in tutto il mondo, il cui scopo è di identificare precocemente le nuove varianti virali circolanti al fine di intraprendere misure appropriate e tempestive in risposta ad epidemie influenzali di una certa entità.

In Italia, l'immunoprofilassi vaccinale viene effettuata annualmente nell'ambito di specifiche campagne di vaccinazione, promosse dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). La vaccinazione avviene su base volontaria ed è particolarmente raccomandata nei soggetti di ogni età con malattie respiratorie, cardiache o metaboliche e negli anziani con più di 65 anni (20-30).

Come detto, i virus influenzali possono mutare facilmente per cui è impossibile produrre un vaccino unico e definitivo.

L'aggiornamento annuale del vaccino antinfluenzale, dunque, rappresenta l'obiettivo prioritario del Programma Mondiale di Sorveglianza dell'Influenza, coordinato dall'OMS attraverso i suoi 4 Centri internazionali di riferimento (Atlanta, Londra, Melbourne, Tokyo).

La composizione del vaccino antinfluenzale è fissata ogni anno durante un incontro internazionale organizzato dall'OMS che si svolge a Ginevra, nel mese di febbraio; nell'ambito di tale incontro, sulla base delle informazioni epidemiologiche, virologiche e sierologiche raccolte dai Centri nazionali, vengono formulate le raccomandazioni relative alla composizione del vaccino utilizzabile nella stagione successiva.

Sono di seguito riportati i principali dati presentati al meeting del 14 febbraio 2003, che hanno portato alla definizione della nuova composizione del vaccino per la stagione 2003-2004 nell'emisfero settentrionale.

## **SINTESI DEI DATI DEL CENTRO NAZIONALE INFLUENZA**

In questa sezione vengono riportati i dati relativi alla sorveglianza dell'influenza in Italia aggiornati alla 10<sup>a</sup> settimana 2003 e presentati, nel corso del meeting annuale dell'OMS svoltosi a Ginevra il 14 febbraio 2003, dal Laboratorio di Virologia dell'ISS, che funge da Centro Nazionale di riferimento nell'ambito del programma mondiale per la sorveglianza dell'influenza.

### **Sorveglianza virologica**

#### **Organizzazione e strutture coinvolte**

La sorveglianza virologica nella stagione 2002-2003 si è basata sull'attività dei Laboratori periferici, che collaborano con l'ISS e che sono qui di seguito elencati:

- Università di Genova: Dipartimento di Scienze della Salute;
- Università di Milano: Istituto di Virologia;
- Università di Trieste: Istituto di Igiene e Medicina Preventiva;
- Università di Parma: Istituto di Igiene;
- Università di Firenze: Istituto di Igiene;
- Università di Perugia: Dipartimento di Igiene;
- Università di Napoli "Federico II": Dipartimento di Scienze Mediche e Preventive;
- Università di Lecce: Laboratorio di Igiene - Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali (DISTEBA);
- Università di Sassari: Dipartimento di Scienze Biomediche;
- Università Cattolica "S. Cuore", Roma: Istituto di Microbiologia;
- Ospedale "Amedeo di Savoia", Torino: Laboratorio di Virologia
- Azienda Sanitaria ASL Centro Sud, Bolzano: Laboratorio di Microbiologia e Virologia.

Come negli anni precedenti, la partecipazione di un numero ristretto di medici sentinella alle indagini di laboratorio ha permesso di estendere il monitoraggio virologico a quelle Regioni sprovviste di strutture laboratoristiche di riferimento (Provincia Autonoma di Trento, Valle d'Aosta, Basilicata, Calabria, Molise). Ogni Regione ha individuato i medici che hanno dato la disponibilità alla raccolta di un numero limitato (massimo 3) di campioni biologici, che sono stati inviati presso il Centro diagnostico di riferimento.

La rete dei medici sentinella è stata, come in passato, coordinata dall'ISS (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica) e dal Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI), costituito dalle Università di Milano e Genova.

Il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica ha coordinato le Regioni: Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Marche, Molise, Piemonte, Province autonome di Trento e Bolzano, Sardegna, Valle d'Aosta e Veneto.

Il CIRI ha coordinato le Regioni: Abruzzo, Calabria, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Puglia, Sicilia, Toscana e Umbria.

Le modalità di svolgimento della sorveglianza virologica ed epidemiologica sono state sancite dalla Conferenza Stato-Regioni (seduta del 28 settembre 2000).

## **Metodologie di diagnosi virologica e caratterizzazione antigenica degli isolati virali**

La ricerca del virus influenzale o dei suoi costituenti è stata eseguita mediante raccolta di specifici campioni clinici rappresentati da tamponi faringei prelevati durante la fase acuta dell'infezione, generalmente caratterizzata da presenza di febbre elevata.

L'ISS ha provveduto a fornire un kit diagnostico, da utilizzare per la raccolta dei tamponi faringei, ed ha inoltre gestito l'invio ed il ritiro degli stessi.

Per la ricerca dei virus influenzali nei campioni biologici si è fatto ricorso all'isolamento virale in coltura e/o all'identificazione di componenti virali.

◆ Per l'*isolamento* virale sono state utilizzate:

- colture cellulari di rene di cane (MDCK) (31-32)  
e/o
- uova embrionate di pollo (33).

La presenza di virus è stata evidenziata mediante la ricerca di attività emagglutinante nel liquido colturale sopranatante o nel liquido allantoideo delle uova embrionate.

Per la tipizzazione e/o sottotipizzazione dell'agente emagglutinante isolato sono stati utilizzati metodi di identificazione sierologica, come il test di inibizione dell'emagglutinazione (HI), utilizzando antisieri policlonali prodotti in pollo e/o furetto nel Laboratorio di Virologia dell'ISS (34-36).

◆ Per l'*identificazione* di componenti virali (nucleoproteina NP e proteina di superficie emagglutinina HA) direttamente nei campioni clinici, si è fatto ricorso a metodi di diagnosi rapida, quali:

- RT-PCR  
(reazione di PCR di tipo "multiplex", preceduta da trascrizione inversa) (37-45),
- Directigen FLU A+B  
(saggio immunoenzimatico su membrana, per la ricerca qualitativa e rapida dell'antigene virale NP dell'influenza A e B, direttamente nei campioni clinici; 46-47),
- Quickvue  
(saggio immunoenzimatico per la ricerca qualitativa e rapida dell'antigene virale NP dell'influenza A e B).

Nella Tabella 1 sono indicate le sequenze nucleotidiche usate come *primer* nel test RT-PCR.

**Tabella 1. Sequenza nucleotidica degli oligonucleotidi sintetici usati come  $\beta$  per la tipizzazione e sottotipizzazione dei virus influenzali**

Gene	$\beta$	Sequenza ( 5' → 3' )
A/NP	A/NP/8/1 A/NP/522/2	GCAGGGTAGATAATCACTCAC (8-28) GAGAGCACATTCTGGGGTCC (522-541)
A/HA (H3)	A/H3/396/1 A/H3/1123/2	TCCCTTAGGTCACTAGTTGC (396-415) CCGTCTACCATTCCCTCCCA (1104-1123)
A/HA (H1)	A/H1/303/1 A/H1/1117/2	AAATCATGGTCTACATTGCAGAAA (303-326) ATCATTCCAGTCCATCCCCCTTCAAT (1092-1117)
B/HA	B/HA/A B/HA/DII	GTGACTGGTGTGATACCACT (154-173) TGTTTTCACCCATATGGGC (1037-1056)

### Risultati relativi alla sorveglianza in Italia

La stagione influenzale 2002-2003 è stata finora caratterizzata da una circolazione di virus influenzali piuttosto modesta e prevalentemente associata a casi sporadici.

Il monitoraggio virologico è stato eseguito nel periodo compreso tra la 46<sup>a</sup> settimana (11-17 novembre 2002) e la 10<sup>a</sup> settimana (3-9 marzo 2003).

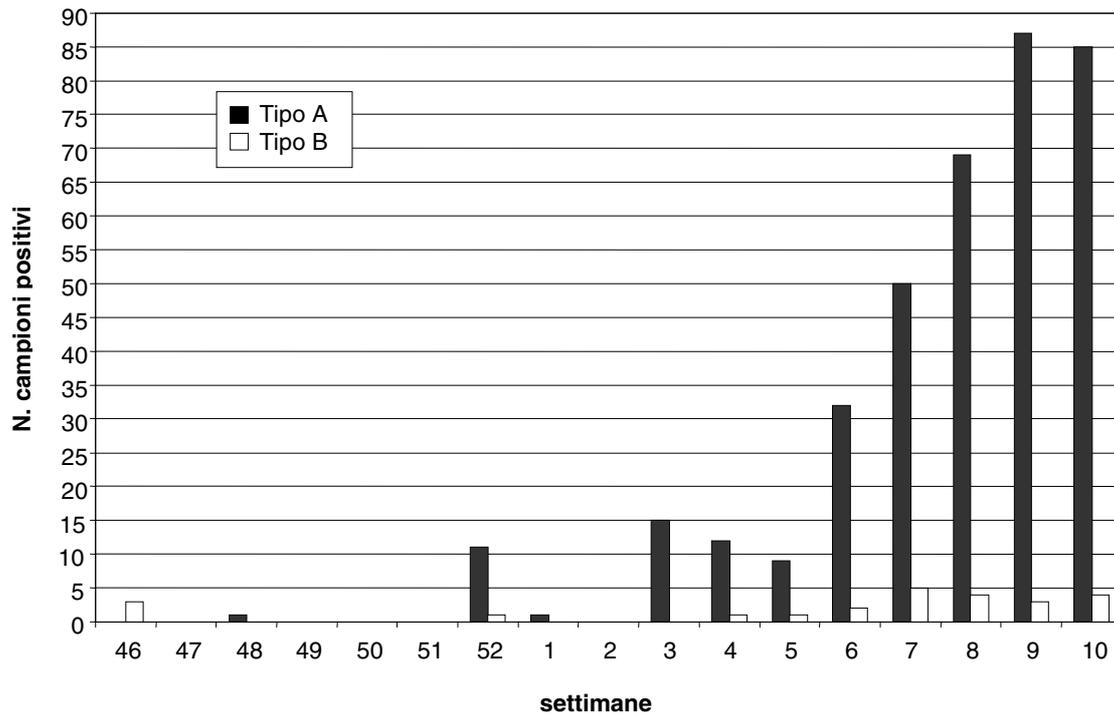
In totale sono stati analizzati, dai Centri Universitari di collaborazione e dal Laboratorio di Virologia dell'ISS, 3304 campioni; di questi 396 sono risultati positivi (Tabella 2).

**Tabella 2. Virus influenzali isolati e/o identificati in Italia nella stagione 2002-2003, su un totale di 3304 campioni clinici raccolti (dati aggiornati al 20 marzo 2003)**

Tipizzati	Non sottotipizzati	Sottotipizzati	Varianti antigeniche prevalenti
<b>A</b> 372 (94%)	50	<b>H3N2</b> 307	A/Moscow/10/99 A/Fujian/411/02
		<b>H1N1</b> 11	A/New Caledonia/20/99
		<b>H1N2</b> 4	A/New Caledonia/20/99 A/Moscow/10/99
<b>B</b> 24 (6%)			B/Hong kong/330/01 (B/Victoria/2/87-like)

I primi casi confermati in laboratorio sono stati registrati a Milano e Genova, su campioni prelevati da bambini.

I virus identificati sono risultati appartenere al tipo B (Figura 1).



**Figura 1. Distribuzione settimanale dei campioni positivi durante la stagione influenzale 2002-2003 (dati aggiornati alla 10<sup>a</sup> settimana di sorveglianza)**

Le settimane successive sono state caratterizzate dall'isolamento e/o identificazione di ceppi influenzali di tipo A e B, provenienti da casi sporadici, da parte dei Centri Universitari periferici e del Laboratorio di Virologia dell'ISS. Nei mesi di febbraio e marzo si è registrato un aumento significativo dei campioni inviati e, corrispondentemente, dei virus isolati.

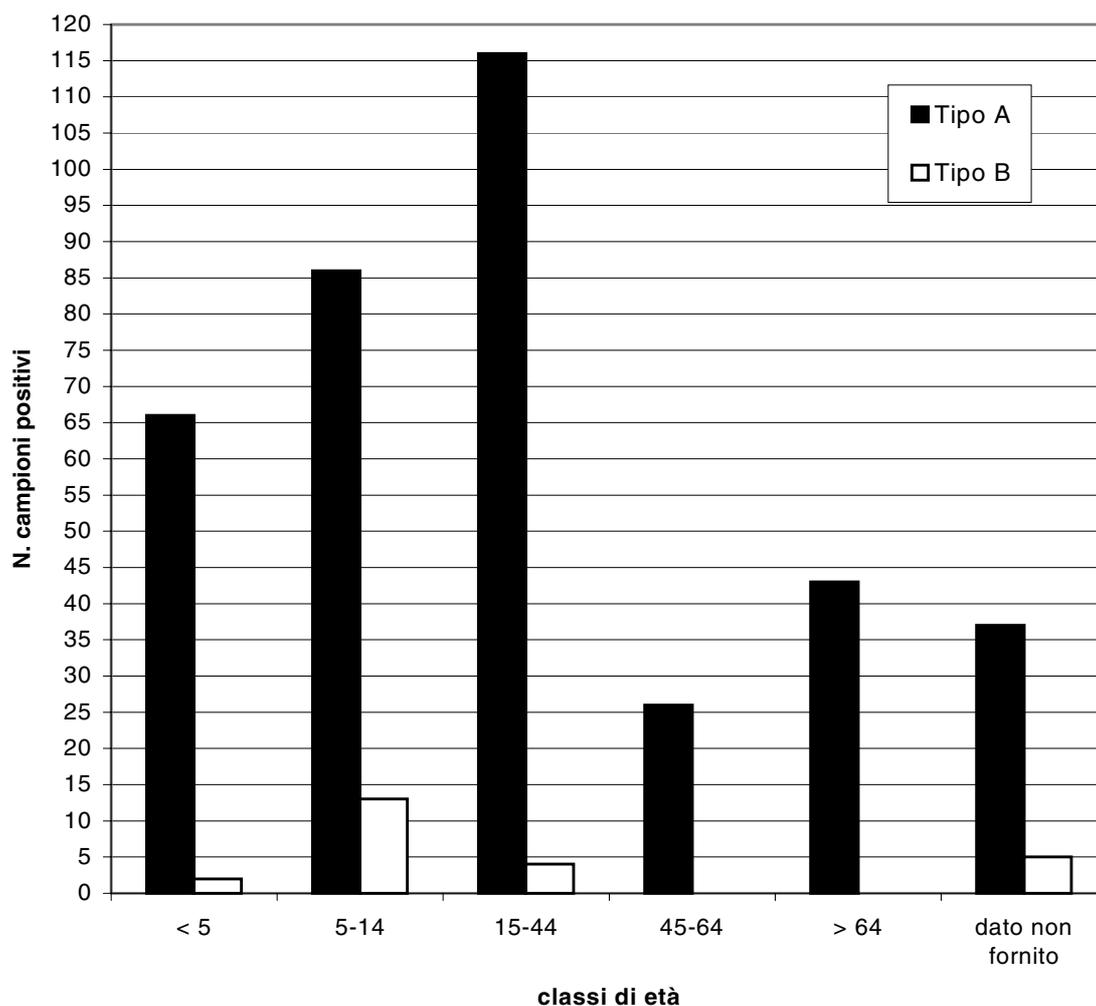
La caratterizzazione antigenica dei campioni isolati ha evidenziato una netta prevalenza di virus influenzali di tipo A (94%), nel cui ambito si è registrata una quasi esclusiva circolazione del sottotipo A/H3N2. Solo il 6% dei campioni analizzati è risultato di tipo B.

Come nella passata stagione, sono stati identificati ceppi influenzali di sottotipo A/H1N2 (settimane 8, 9 e 10 di sorveglianza), derivanti da fenomeni di riassortimento genetico tra virus A/H3N2 e A/H1N1, che si verificano nel corso di infezioni multiple nello stesso individuo.

Il ceppo A/H1N2 presenta l'emagglutinina antigenicamente e geneticamente simile a quella del ceppo A/H1N1, mentre la neuraminidasi ed i restanti sei segmenti genici somiglianti a quelli del ceppo A/H3N2.

61 sono risultati i campioni positivi, per lo più di sottotipo A/H3N2, prelevati da soggetti vaccinati, soprattutto di età > di 65 anni.

La distribuzione per classi di età dei pazienti risultati positivi alla diagnosi di laboratorio ha evidenziato che la fascia di età più colpita dall'infezione è quella dei giovani-adulti (Figura 2).



**Figura 2. Distribuzione per classi di età dei campioni positivi (dati aggiornati alla 10<sup>a</sup> settimana di sorveglianza)**

### Sottotipo A/H1N1 e A/H1N2

I casi di isolamento di virus appartenenti al sottotipo A/H1N1 e A/H1N2 sono stati sporadici. L'analisi antigenica condotta su tali virus (Tabelle 3 e 4), ha mostrato un consistente grado di omologia con i ceppi A/Chile/8885/02 e A/Madagascar/57794/00, considerati indistinguibili dal ceppo vaccinale A/New Caledonia/20/99, con stretta correlazione della neuraminidasi dei ceppi A/H1N2 con quella di virus A/H3N2.

**Tabella 3. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H1N1 isolati in Italia mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)**

Virus	A/Bay 7/95	A/Beij 262/96	A/NC 20/99	A/Mad 57794/00	A/Ch 8885/02	A/Eg 96/02	Data prelievo	Età (anni)
<b>A/Bay/7/95<sup>a</sup></b>	<b>1280</b>	320	160	160	80	80		
<b>A/Beij/262/96<sup>b</sup></b>	80	<b>2560</b>	640	320	640	320		
<b>A/NC/20/99<sup>c</sup></b>	<	320	<b>640</b>	640	1280	640		
<b>A/Mad/57794/00<sup>d</sup></b>	<	160	640	<b>640</b>	1280	640		
<b>A/Ch/8885/02<sup>e</sup></b>	<	160	320	640	<b>1280</b>	640		
<b>A/Eg/96/02<sup>f</sup></b>	<	160	640	640	1280	<b>1280</b>		
A/Genoa/908/02	<	80	160	160	640	320	6.02.03	2

a A/Bayern/7/95 (vecchia variante antigenica)

b A/Beijing/262/96 (vecchia variante antigenica)

c A/New Caledonia/20/99 (ceppo vaccinale 2002-2003)

d A/Madagascar/57794/00 (ceppo A/New Caledonia/20/99-like)

e A/Chile/8885/02 (ceppo A/New Caledonia/20/99-like)

f A/Egypt/96/02 (ceppo riassortante A/H1N2)

&lt; = &lt;40

**Tabella 4. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H1N2 isolati in Italia mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)**

Virus	A/Bay 7/95	A/Beij 262/96	A/NC 20/99	A/Mad 57794/00	A/Ch 8885/02	A/Eg 96/02	Data prelievo	Età (anni)
<b>A/Bay/7/95<sup>a</sup></b>	<b>1280</b>	320	160	160	80	80		
<b>A/Beij/262/96<sup>b</sup></b>	80	<b>2560</b>	640	320	640	320		
<b>A/NC/20/99<sup>c</sup></b>	<	320	<b>640</b>	640	1280	640		
<b>A/Mad/57794/00<sup>d</sup></b>	<	160	640	<b>640</b>	1280	640		
<b>A/Ch/8885/02<sup>e</sup></b>	<	160	320	640	<b>1280</b>	640		
<b>A/Eg/96/02<sup>f</sup></b>	<	160	640	640	1280	<b>1280</b>		
A/Firenze/8/03	<	80	160	320	320	320	24.02.03	28
A/Firenze/9/03	<	80	160	320	640	320	24.02.03	22

a A/Bayern/7/95 (vecchia variante antigenica)

b A/Beijing/262/96 (vecchia variante antigenica)

c A/New Caledonia/20/99 (ceppo vaccinale 2002-2003)

d A/Madagascar/57794/00 (ceppo A/New Caledonia/20/99-like)

e A/Chile/8885/02 (ceppo A/New Caledonia/20/99-like)

f A/Egypt/96/02 (ceppo riassortante A/H1N2)

&lt; = &lt;40

### Sottotipo A/H3N2

La Tabella 5 riporta i risultati dell'analisi sierologica di alcuni virus A/H3N2, eseguita mediante il test classico della inibizione dell'emagglutinazione (HI).

Dai dati riportati si può notare come alcuni dei recenti isolati mostrino una ridotta reattività antigenica verso il siero prodotto contro il ceppo vaccinale A/Panama/2007/99 (A/Moscow/10/99-like); tali ceppi mostrano, invece, un certo incremento nella reattività verso la recente variante A/Fujian/411/02.

Il significato clinico-epidemiologico di tali variazioni non è al momento ben chiaro, così come molte incertezze permangono riguardo alla possibilità di diffusione geografica di detti nuovi ceppi, visto che virus A/Moscow-like continuano a circolare.

**Tabella 5. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H3N2 isolati in Italia mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)**

Virus	Posizione aa 155-156	A/Pan 2007/99	A/NY 55/01	A/HK 1550/02	A/Fuj 411/02	Data prelievo	Età (anni)
<b>A/Pan/2007/99<sup>a</sup></b>	<b>HQ</b>	<b>5120</b>	5120	5120	80		
<b>A/NY/55/01<sup>b</sup></b>	<b>HQ</b>	5120	<b>5120</b>	5120	320		
<b>A/HK/1550/02<sup>c</sup></b>	<b>HQ</b>	5120	5120	<b>5120</b>	160		
<b>A/Fuj/411/02<sup>d</sup></b>	<b>TH</b>	160	320	160	<b>2560</b>		
A/Roma/3/03*	HQ	2560	1280	1280	<	Mar/03	15
A/Firenze/3/03	HQ	2560	1280	1280	40	Feb/03	62
A/Parma/3/03	HQ	5120	2560	5120	80	Feb/03	12
A/Parma/7/03*	HQ	640	640	1280	160	Mar/03	73
A/Parma/8/03	HQ	640	320	1280	160	Feb/03	29
A/Firenze/4/03	TQ	160	160	320	160	Feb/03	41
A/Firenze/5/03	TQ	160	160	320	160	Feb/03	22
A/Parma/2/03	TQ	Mancata crescita in uova embrionate				Feb/03	15
A/Parma/4/03	TQ	Mancata crescita in uova embrionate				Feb/03	45
A/Parma/6/03	TQ	Mancata crescita in uova embrionate				Feb/03	16
A/Firenze/2/03*	TH	320	320	320	160	Feb/03	74
A/Campobasso/1/03	TH	Mancata crescita in uova embrionate				Gen/03	9

a A/Panama2007/99 (ceppo A/Moscow/10/99-like)

b A/New York/55/01 (ceppo A/Panama/2007/99-like)

c A/Hong Kong/1550/02 (ceppo A/Panama/2007/99-like)

d A/Fujian/411/02 (nuova variante antigenica circolante nel 2002-2003)

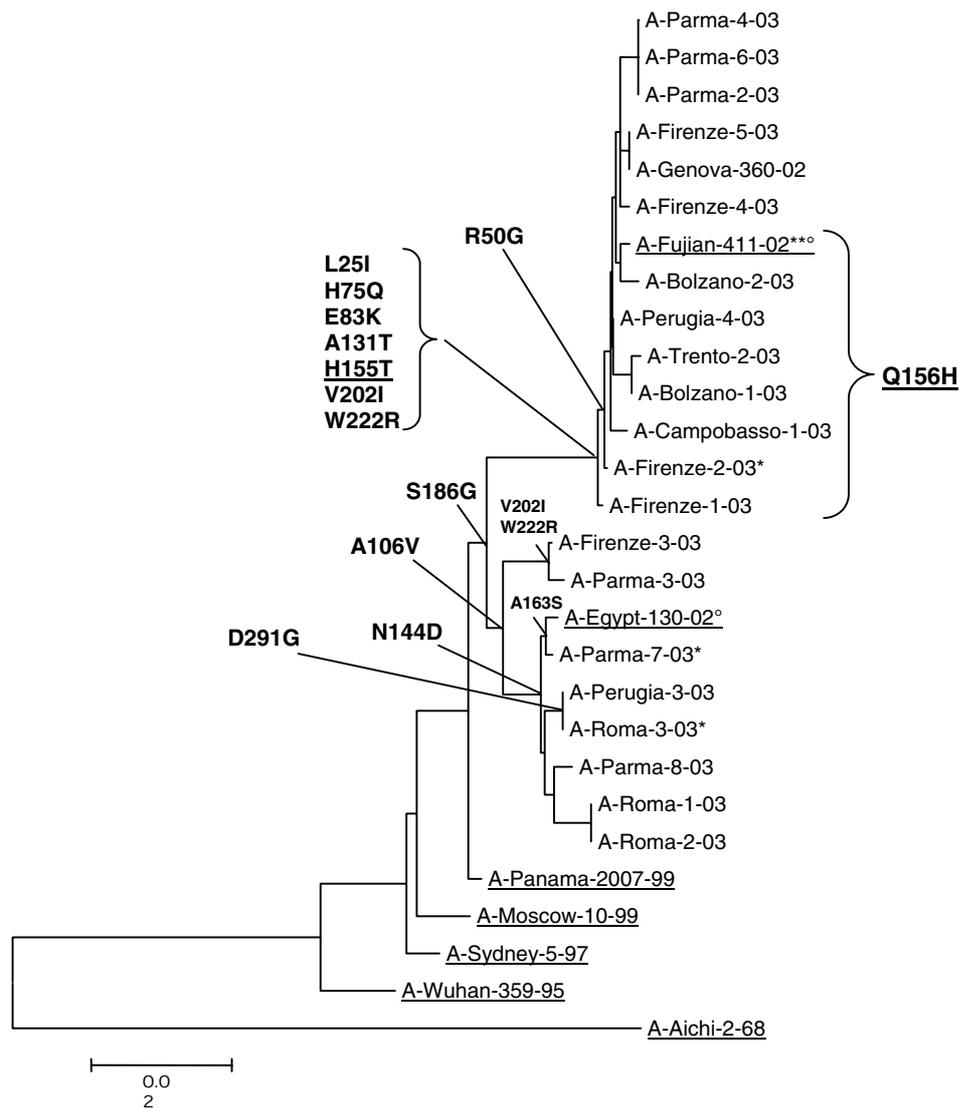
< = < 40

\* = campione prelevato da soggetto vaccinato

Al fine di approfondire ulteriormente l'analisi delle caratteristiche dei virus A/H3N2 circolanti, è stato effettuato, presso il Laboratorio di Virologia dell'ISS, il sequenziamento della porzione HA1 dell'emagglutinina virale e la costruzione del relativo albero filogenetico (48-52). Tali studi costituiscono un completamento del lavoro di caratterizzazione sierologica, sebbene l'importanza clinico-epidemiologica di una variante antigenica sia valutata, principalmente, attraverso l'analisi sierologica e i dati di cross-protezione.

L'analisi delle relazioni filogenetiche relative ai suddetti ceppi (Figura 3), ha confermato che, sebbene molti dei virus della stagione 2002-2003 risultino geneticamente correlati al ceppo vaccinale A/Panama/2007/99 (A/Moscow-like), alcuni recenti isolati appaiono più simili alla nuova variante A/Fujian/411/02, che presenta due importanti cambiamenti aminoacidici rispetto al ceppo vaccinale quali, in particolare, le sostituzioni H155T e Q156H (sito antigenico B).

La presenza di entrambi i cambiamenti aminoacidici nei recenti isolati può risultare in una ridotta reattività antigenica verso il virus vaccinale.



- \* : campione prelevato da soggetto vaccinato  
 \*\* : nuova variante antigenica circolante nel 2002-2003  
 ° : sequenze messe a disposizione dal Centro OMS di Londra

**Figura 3. Relazioni filogenetiche relative al dominio HA1 della HA di recenti isolati umani A/H3N2 in Italia. Le sequenze nucleotidiche ottenute sono state confrontate con altre sequenze di riferimento (sottolineate) messe a disposizione dal centro OMS di Londra o direttamente disponibili in GenBank. In neretto vengono evidenziati i cambiamenti aminoacidici**

Nello studio comparativo sono state incluse sequenze messe a disposizione dal Centro di riferimento dell'OMS di Londra (Medical Research Council, MRC), come indicato in Figura 3.

Le principali differenze aminoacidiche osservate nel dominio HA1 della HA di alcuni virus A/H3N2, confrontati con i ceppi vaccinali o con la nuova variante antigenica, vengono riportate nella Tabella 6.

**Tabella 6. Differenze aminoacidiche osservate nella porzione HA1 dell'emagglutinina degli isolati A/H3N2**

Virus	Posizione aminoacidica																				
	25	50	75	83	106	128	131	144	150	155	156	163	186	193	202	222	225	226	233	291	304
 (ceppo vaccinale)	L	R	H	E	A	T	A	I	R	H	Q	A	S	S	V	W	G	I	Y	D	A
 (nuova variante)	L	R	H	E	A	T	A	N	R	H	Q	A	S	S	V	W	G	V	Y	D	A
 (nuova variante)	I	G	Q	K	A	T	T	N	R	#		A	G	S	I	R	D	V	Y	D	A
A/Firenze/3/03	L	R	H	E	V	T	A	N	R	H	Q	A	G	S	I	R	G	I	Y	D	A
A/Perugia/3/03	L	R	H	E	V	T	A	D	R	H	Q	A	G	S	V	W	G	V	Y	G	A
A/Parma/3/03	L	R	H	E	V	T	A	N	R	H	Q	A	G	S	I	R	D	I	Y	D	A
A/Parma/7/03*	L	R	H	E	V	T	A	D	R	H	Q	S	G	S	V	W	G	V	Y	D	A
A/Parma/8/03	L	R	H	E	V	T	A	D	R	H	Q	A	G	S	V	W	G	V	Y	D	A
A/Roma/1/03	L	R	H	E	V	T	A	D	R	H	Q	A	G	S	V	W	G	V	H	D	A
A/Roma/2/03	L	R	H	E	V	T	A	D	R	H	Q	A	G	S	V	W	G	V	H	D	A
A/Roma/3/03*	L	R	H	E	V	T	A	D	R	H	Q	A	G	S	V	W	G	V	Y	G	A
A/Firenze/4/03	I	G	Q	K	A	T	T	N	R	T	Q	A	G	N	I	R	G	V	Y	D	A
A/Firenze/5/03	I	G	Q	K	A	T	T	N	R	T	Q	A	G	S	I	R	G	V	Y	D	A
A/Genova/360/02	I	G	Q	K	A	T	T	N	R	T	Q	A	G	S	I	R	D	V	Y	D	A
A/Parma/2/03	I	G	Q	K	A	T	T	N	R	T	Q	A	G	S	I	R	D	V	Y	D	A
A/Parma/4/03	I	G	Q	K	A	T	T	N	R	T	Q	A	G	S	I	R	D	V	Y	D	A
A/Parma/6/03	I	G	Q	K	A	T	T	N	R	T	Q	A	G	S	I	R	D	V	Y	D	A
A/Campobasso/1/03	I	G	Q	K	A	A	T	N	R	#		A	G	S	I	R	G	V	Y	D	A
A/Firenze/1/03	-	R	Q	K	A	T	T	N	R	#		A	G	S	I	R	G	V	Y	D	A
A/Firenze/2/03*	I	G	Q	K	A	T	T	N	R	#		A	G	S	I	R	G	V	Y	D	A
A/Perugia/4/03	I	G	Q	K	A	T	T	N	R	#		A	G	S	I	R	D	V	Y	D	A
A/Trento/2/03	I	G	Q	K	A	T	T	N	K	#		A	G	S	I	R	D	V	Y	D	A
A/Bolzano/1/03	I	G	Q	K	A	T	T	N	K	#		A	G	S	I	R	D	V	Y	D	A
A/Bolzano/2/03	I	G	Q	K	A	T	T	N	R	#		A	G	S	I	R	D	V	Y	D	A

\* : campione prelevato da soggetto vaccinato

Dai dati in essa riportati emergono tre differenti combinazioni aminoacidiche, evidenziate nelle posizioni 155 e 156, che sono rispettivamente la Panama-like (HQ), la Fujian-like (TH) o una combinazione con caratteristiche intermedie (TQ). Gli isolati appartenenti al primo gruppo, con caratteristiche molecolari sostanzialmente riconducibili alla variante vaccinale, mostrano come atteso anche una buona reattività antigenica (Tabella 5) verso di essa.

Tra questi, anche i virus isolati da soggetti vaccinati, quali i ceppi A/Roma/3/03 e A/Parma/7/03, risultano antigenicamente più correlati a tale variante, evidenziando, quindi, una insufficiente risposta anticorpale verso l'antigene vaccinale da parte del soggetto vaccinato.

La caratterizzazione effettuata mediante il test HI sugli isolati appartenenti agli altri due gruppi, sostanzialmente più simili alla nuova variante Fujian-like dal punto di vista molecolare, ha evidenziato, come già sottolineato precedentemente, una ridotta attività antigenica nei confronti del ceppo vaccinale ed una incrementata, seppur limitata, reattività verso la nuova variante.

Inoltre, come riportato in Tabella 5, alcuni di questi virus mostrano una scarsa o nulla capacità di crescita in uova embrionate, requisito indispensabile per l'impiego dell'isolato stesso quale ceppo vaccinale.

Ulteriori studi di sequenziamento su ceppi A/H3N2 isolati durante la corrente stagione, sono stati effettuati presso i Centri Universitari di Genova (Pietro Crovari) e Trieste (Cesare Campello); i risultati ottenuti dai suddetti Centri e dall'ISS, saranno confrontati ed elaborati congiuntamente.

## Tipo B

La tipizzazione sierologica dei virus B isolati (Tabella 7), ha mostrato una stretta correlazione antigenica con i ceppi B/Shandong/7/97 e B/Brisbane/32/02, indistinguibili dal ceppo vaccinale B/Hong Kong/330/01.

**Tabella7. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali B isolati in Italia mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)**

Virus	B/Shan 7/97	B/HK 335/01	B/Bris 32/02	B/Sich 379/99	Data prelievo	Età (anni)
<b>B/Shan/7/97<sup>a</sup></b>	<b>320</b>	160	320	<		
<b>B/HK/335/01<sup>b</sup></b>	320	<b>160</b>	320	<		
<b>B/Bris/32/02<sup>c</sup></b>	320	80	<b>320</b>	<		
<b>B/Sich/379/99<sup>d</sup></b>	<	<	<	<b>160</b>		
B/Parma/1/03	80	40	160	<	Feb/03	6
B/Roma/1/03	160	80	160	<	Feb/03	10
B/Roma/2/03	160	80	160	<	Feb/03	14
B/Roma/3/03	320	160	320	<	Feb/03	15

a B/Shandong/7/97 (ceppo B/Hong Kong/330/01-like)

b B/Hong Kong/335/01 (ceppo B/Hong Kong/330/01-like)

c B/Brisbane/32/02 (ceppo B/Hong Kong/330/01-like)

d B/Sichuan/379/99 (ceppo vaccinale 2001-2002)

< = <40

## Sorveglianza clinico-epidemiologica

La sorveglianza epidemiologica dell'influenza, gestita dal Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS, è iniziata il 14 ottobre 2002 (42<sup>a</sup> settimana).

I risultati vengono espressi come incidenze, calcolate come numero di casi osservati ogni 1000 assistiti, dai medici sentinella per settimana.

Nella stagione 2002-2003 (Figura 4), il tasso d'incidenza delle sindromi influenzali è iniziato ad aumentare dalla 5<sup>a</sup> settimana del 2003 e ai primi di febbraio (6<sup>a</sup> settimana) ha raggiunto un valore di circa 5 casi ogni 1000 assistiti raggiungendo il valore massimo della scorsa stagione. Nella presente stagione il valore di massima incidenza è stato raggiunto nella 9<sup>a</sup> settimana di sorveglianza.

Il confronto tra i dati relativi alle passate stagioni e quelli fino ad ora ottenuti (10<sup>a</sup> settimana), evidenzia che l'andamento dell'epidemia influenzale ha raggiunto livelli di incidenza nettamente superiori rispetto alle stagioni 1999-2000, 2000-2001 e 2001-2002.

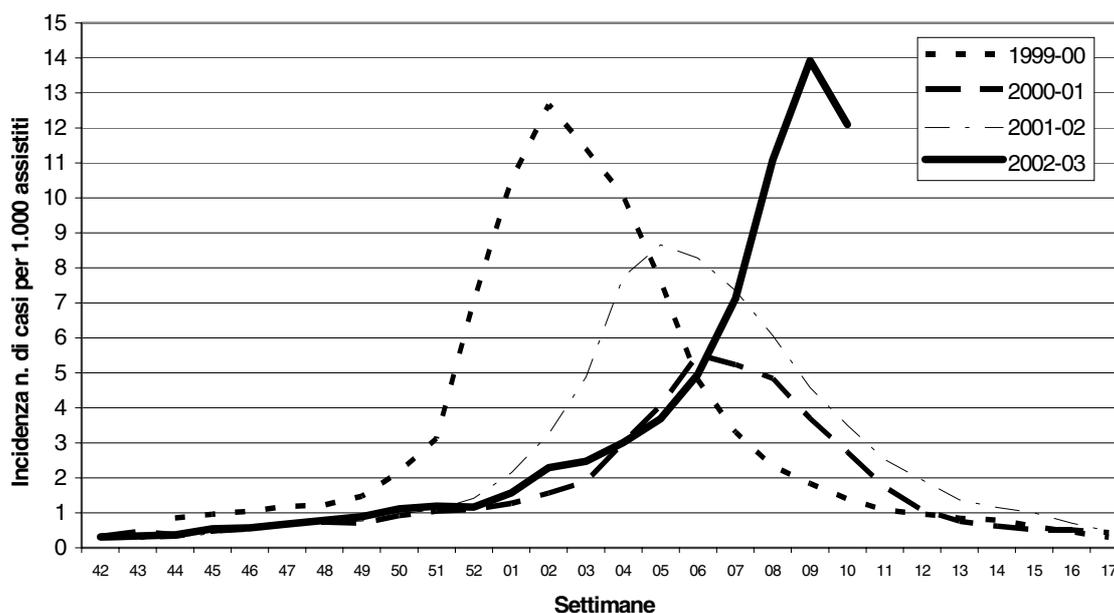


Figura 4. Incidenza nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002 e 2002-2003

## Comunicazione dei dati virologici ed epidemiologici

I risultati dei dati virologici sono resi pubblici attraverso l'aggiornamento settimanale del sito Web dell'ISS ([www.flu.iss.it](http://www.flu.iss.it)) e nel sito web realizzato dal centro CIRI e dal Ministero della Sanità ([www.influnet.it](http://www.influnet.it)).

Settimanalmente, inoltre, i dati vengono comunicati all'OMS di Ginevra ([www.oms2.b3e.jussieu.fr/flunet](http://www.oms2.b3e.jussieu.fr/flunet)), nonché ai Paesi facenti parte dei network europei (EuroGROG, *European GROG – Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe*, [www.grog.org](http://www.grog.org); EISS – *European Influenza Surveillance Scheme*, [www.eiss.org](http://www.eiss.org)).

## QUADRO DELLA CIRCOLAZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI NEL MONDO

In tutto il mondo, il quadro della circolazione dei virus influenzali si è mostrato sovrapponibile a quello descritto nei paragrafi precedenti, riportando un'attività moderata ed un'incidenza complessivamente inferiore a quella registrata, nello stesso periodo, negli ultimi anni fino alla fine di novembre. A partire dalle prime settimane di dicembre il numero di casi di influenza è iniziato ad aumentare, soprattutto in Nord America, Asia ed in alcuni Paesi europei (Belgio, Finlandia, Portogallo, Spagna, Federazione Russa).

Il picco di attività è stato raggiunto nel mese febbraio, durante il quale si sono registrati focolai associati sia a virus di tipo A che B, anche se i vari tipi e sottotipi hanno mostrato prevalenza differente nei vari Paesi.

Il sottotipo A/H1N1 è risultato dominante in Africa (Congo, Senegal), America (Argentina, Canada, Cile, Messico, Perù, USA), Asia (Cina, Hong Kong SAR) e in alcuni Paesi Europei (Francia, Romania, Federazione Russa, Spagna, Ucraina).

Ceppi influenzali A/H1N2 hanno circolato in America (Canada, USA) e in due paesi europei (Francia e Regno Unito).

Focolai associati al sottotipo A/H3N2 sono stati segnalati in Africa (Congo, Madagascar), Asia (Giappone) e Europa (Germania, Italia, Federazione Russa, Svizzera); virus A/H3N2 sono stati isolati anche in America (Brasile, Canada, Perù, USA), Oceania (Australia, Nuova Caledonia, Nuova Zelanda) ed in altri Paesi.

I virus di tipo B hanno circolato, invece, in Africa (Egitto, Madagascar, Mauritius, Marocco, Senegal), America (Brasile, Canada, Cile, Guyana, Messico, Perù), Asia (Cina, Hong Kong SAR, India, Giappone, Guam, Filippine, Malesia, Filippine), Europa (Austria, Belgio, Danimarca, Federazione Russa, Francia, Germania, Italia, Norvegia, Olanda, Portogallo, Regno Unito, Svizzera, Tunisia, Ucraina, Ungheria) ed Oceania (Australia, Nuova Zelanda).

Numerosi Paesi hanno segnalato isolamenti di virus influenzali del tipo A senza fornire dati sulla sottotipizzazione.

Nella maggior parte dei Paesi, i bambini ed i giovani adulti sono risultati i più colpiti dal virus influenzale.

Le Figure 5 e 6 mostrano il numero di isolamenti virali che si sono avuti nella stagione passata ed in quella corrente.

Da esse si evidenzia che:

- 1) il numero di virus isolati nella corrente stagione risulta inferiore a quello ottenuto nello stesso periodo di sorveglianza nella stagione 2001-2002;
- 2) la stagione 2002-2003 è caratterizzata dall'identificazione di un maggior numero di virus appartenenti al sottotipo A/H3N2 e al tipo B, mentre pochi sono risultati i casi di isolamento di virus di tipo A non sottotipizzati, predominanti nella stagione 2001-2002.

Nelle Tabelle 8-12, vengono riportati i dati relativi alla diffusione geografica dei diversi tipi e sottotipi antigenici identificati.

In ogni tabella viene presa in considerazione anche la circolazione dei virus influenzali nel periodo estivo.

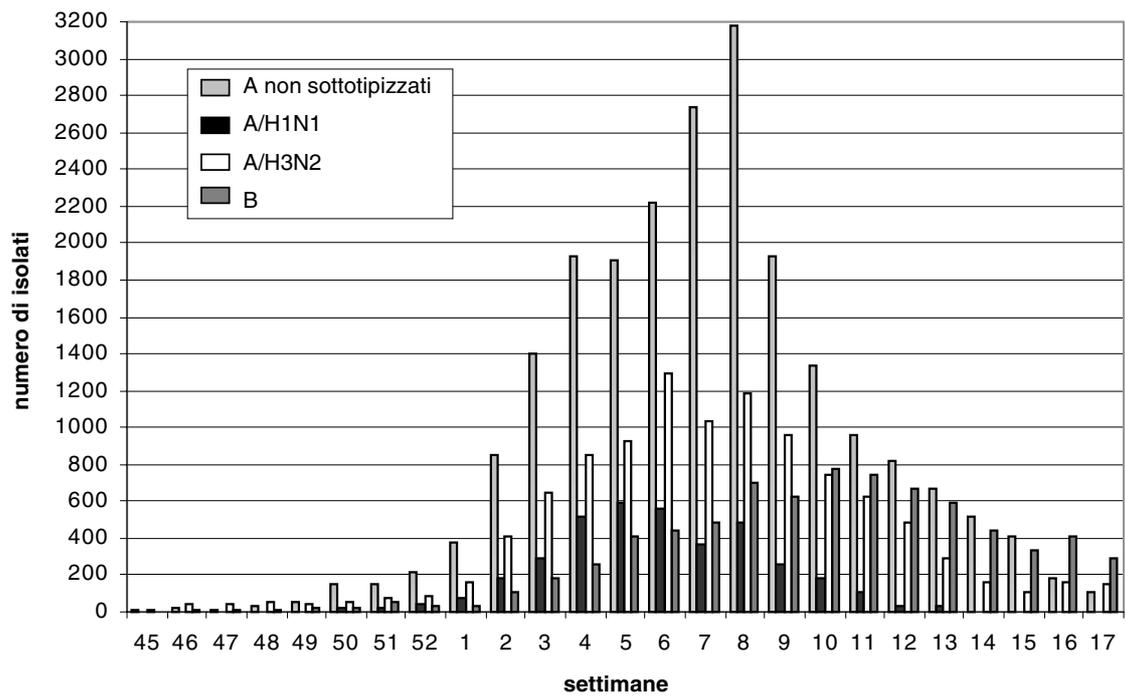


Figura 5. Virus isolati nel mondo nella stagione 2001-2002

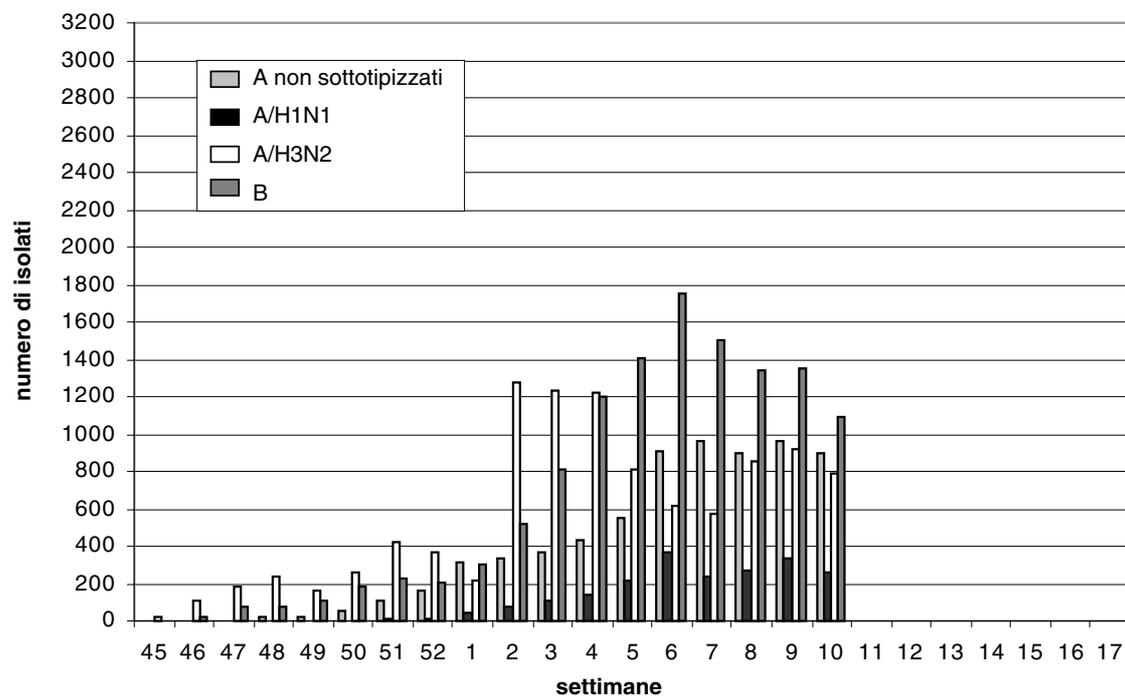


Figura 6. Virus isolati nel mondo nella stagione 2002-2003

**Tabella 8. Distribuzione geografica della circolazione di virus influenzali appartenenti al tipo A**

<b>Area geografica</b>	<b>Paesi che hanno registrato isolamenti di virus A</b>	
	<b>n.</b>	
Africa	1	Senegal
America	3	Argentina, Canada, Cile
Asia	1	Cina
Europa	5	Austria, Croazia, Francia, Italia, Svizzera
Oceania	1	Australia
Totale	11	

**Tabella 9. Distribuzione geografica della circolazione di virus influenzali appartenenti al tipo A/H1N1**

<b>Area geografica</b>	<b>Paesi che hanno registrato isolamenti di virus influenzali di tipo A/H1N1</b>	
	<b>n.</b>	
Africa	3	Congo, Senegal, Tunisia
America	6	Argentina, Canada, Cile, Messico, Perù, USA
Asia	2	Cina, Hong Kong SAR
Europa	6	Federazione Russa, Finlandia, Francia, Romania, Spagna, Ucraina
Oceania	0	
Totale	17	

**Tabella 10. Distribuzione geografica della circolazione di virus influenzali appartenenti al tipo A/H1N2**

<b>Area geografica</b>	<b>Paesi che hanno registrato isolamenti di virus influenzali di tipo A/H1N2</b>	
	<b>n.</b>	
Africa	0	
America	2	Canada, USA
Asia	0	
Europa	3	Francia, Italia, Regno Unito
Oceania	0	
Totale	5	

**Tabella 11. Distribuzione geografica della circolazione di virus influenzali appartenenti al sottotipo A/H3N2**

<b>Area geografica</b>	<b>Paesi che hanno registrato isolamenti di virus A/H3N2</b>	
	<b>n.</b>	
Africa	5	Congo, Egitto, Madagascar, Mauritius, Senegal
America	4	Brasile, Canada, Perù, USA
Asia	8	Cina, Filippine, Giappone, Guam, Hong Kong SAR, Repubblica di Corea, Singapore, Thailandia
Europa	17	Bulgaria, Danimarca, Federazione Russa, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Lituania, Norvegia, Olanda, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Spagna, Svizzera, Turchia, Ucraina
Oceania	3	Australia, Nuova Caledonia, Nuova Zelanda
Totale	37	

**Tabella 12. Distribuzione geografica della circolazione di virus influenzali appartenenti al tipo B**

Area geografica	Paesi che hanno registrato isolamenti di virus influenzali di tipo B n.
Africa	5 Egitto, Madagascar, Marocco, Mauritius, Senegal
America	8 Argentina, Brasile, Canada, Cile, Guyana, Messico, Perù, USA
Asia	9 Cina, Filippine, Hong Kong SAR, Giappone, Guam, India, Malesia, Repubblica di Corea, Tailandia
Europa	19 Austria, Belgio, Danimarca, Federazione Russa, Finlandia, Francia, Germania, Israele, Italia, Lituania, Norvegia, Olanda, Portogallo, Regno Unito, Spagna, Svizzera, Tunisia, Ucraina, Ungheria
Oceania	2 Australia, Nuova Zelanda
Totale	43

## Caratteristiche antigeniche degli isolamenti virali più recenti

### Sottotipo A/H1N1

Come mostrato nella Tabelle 13, 14 e 15 la maggior parte dei ceppi influenzali appartenenti al sottotipo A/H1N1, isolati soprattutto in America, hanno mostrato una stretta correlazione antigenica con il ceppo A/New Caledonia/20/99, contenuto nel corrente vaccino antinfluenzale.

**Tabella 13. Prevalenza geografica delle diverse varianti antigeniche A/H1N1**

Varianti antigeniche	Paesi che hanno registrato isolamenti di virus influenzali A/H1N1 n.
<b>A/New Caledonia/20/99</b> (ceppo influenzale contenuto nel vaccino 2002-2003)	8 Canada, Cile, Francia, Hong Kong SAR, Islanda, Messico, Senegal, USA

**Tabella 14. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H1N1, isolati in Francia, mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)**

Virus	A/Bay/7/95	A/NC/20/99	Neuraminidasi (NA)
<b>A/Bay/7/95<sup>a</sup></b>	<b>2560</b>	<	
<b>A/NC/20/99<sup>b</sup></b>	<	<b>&gt; 160</b>	
20020833	80	1280	N1
20021035	160	2560	N1
20021399	<	1280	N1

<sup>a</sup>A/Bayern/7/95 (vecchia variante antigenica)

<sup>b</sup>A/New Caledonia/20/99 (ceppo vaccinale 2002-2003)

<= < 40

**Tabella 15. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H1N1 mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)**

Virus	A/Beij/262/95	A/NC/20/99	A/Haw/10/2002	Neuraminidasi (NA)
<b>A/Beij/262/95<sup>a</sup></b>	<b>640</b>	320	320	N1
<b>A/NC/20/99<sup>b</sup></b>	160	<b>320</b>	160	N1
<b>A/Haw/10/2002<sup>c</sup></b>	80	<b>160</b>	<b>320</b>	N2
A/Wisconsin 12/2002	160	640	320	N1
A/Texas/49/2002	160	320	160	N1
A/New York/01/2003	320	640	320	N1
A/Michigan/208/2003	80	320	160	N1

<sup>a</sup>A/Beijing/262/95 (vecchia variante antigenica)<sup>b</sup>A/New Caledonia/20/99 (ceppo vaccinale 2002-2003)<sup>c</sup>A/Hawaii/10/2002 (ceppo riassortante A/H1N2)

&lt;= &lt; 40

### Sottotipo riassortante A/H1N2

L'analisi antigenica e genetica degli isolati A/H1N2 ha mostrato una stretta correlazione con il ceppo vaccinale A/H1N1 A/New Caledonia/20/99 per quanto riguarda l'emagglutinina e con il ceppo vaccinale A/H3N2 A/Moscow/10/99, per quanto riguarda la neuraminidasi (Tabella 16).

**Tabella 16. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali H1 mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)**

Virus	A/Beij/262/95	A/NC/20/99	A/Haw/10/2002	Data prelievo	Neuraminidasi (NA)
<b>A/Beij/262/95<sup>a</sup></b>	<b>640</b>	320	320		N1
<b>A/NC/20/99<sup>b</sup></b>	160	<b>320</b>	160		N1
<b>A/Haw/10/2002<sup>c</sup></b>	80	160	<b>320</b>		N2
A/Canada/641/2002	320	320	640	20.11.02	N2
A/Canada/649/2002	160	320	640	04.12.02	N2
A/Delaware/01/2002	320	640	640	29.12.02	N2
A/Pennsylvania/01/2003	640	640	1280	16.01.03	N2
A/New York/07/2003	320	640	640	07.01.03	N2
A/Washington/08/2002	160	320	1280	31.12.02	N2
A/Michigan/236/2003	160	320	320	05.01.03	N2

<sup>a</sup>A/Beijing/262/95 (vecchia variante antigenica)<sup>b</sup>A/New Caledonia/20/99 (ceppo vaccinale 2002-2003)<sup>c</sup>A/Hawaii/10/2002 (ceppo riassortante A/H1N2)

&lt; = &lt; 40

### Sottotipo A/H3N2

Nelle Tabelle 17 e 18 sono riportati i dati relativi ai virus A/H3N2 isolati in America, Asia, Europa ed Australia; essi sono risultati antigenicamente simili al ceppo vaccinale A/Moscow/10/99, contenuto nel vaccino 2002-2003 o al ceppo A/Panama/2007/99, considerato

antigenicamente indistinguibile dal ceppo A/Moscow/10/99. Tuttavia, un discreto numero di ceppi A/H3N2, ha mostrato una stretta omologia con la nuova variante A/Fujian/411/2002 (Tabella 18).

Come detto precedentemente, in riferimento ai ceppi A/H3N2 italiani, anche in questi virus si evidenziano le due sostituzioni aminoacidiche in posizione 155 e 156 (sito antigenico B) della porzione HA1 dell'HA.

La ridotta attività antigenica nei confronti del ceppo vaccinale, è stata riscontrata in isolati europei, asiatici ed americani.

**Tabella 17. Prevalenza geografica delle diverse varianti antigeniche A/H3N2**

<b>Varianti antigeniche</b>	<b>Paesi che hanno registrato isolamenti di virus influenzali A/H3N2</b>	
	<b>n.</b>	
<b>A/Moscow/10/99</b> (ceppo influenzale contenuto nel vaccino 2002-2003)	6	Danimarca, Olanda, Svizzera, Lettonia, Federazione Russa, Australia
<b>A/Panama/2007/99</b> (variante antigenica circolante nella stagione 2002-2003)	23	Argentina, Brasile, Bulgaria, Canada, Cina, Congo, Egitto, Francia, Giappone, Hong Kong SAR, Islanda, Italia, Lituania, Norvegia, Perù, Regno Unito, Repubblica di Corea, Senegal, Spagna, Svizzera, Singapore, Thailandia, USA
<b>Totale</b>	<b>29</b>	

**Tabella 18. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H3N2 mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)**

<b>Virus</b>	<b>A/Mosc/10/99</b>	<b>A/Pan/2007/99</b>	<b>A/Fuj/411/2002</b>
<b>A/Mosc/10/99<sup>a</sup></b>	<b>640</b>	320	40
<b>A/Pan/2007/99<sup>b</sup></b>	320	<b>640</b>	80
<b>A/Fuj/411/2002<sup>c</sup></b>	160	160	<b>1280</b>
A/Thailand/1170/2002	320	1280	160
A/Paris/207/2002	320	640	80
A/Egypt/919441/2002	640	640	80
A/Dakar/50/2002	320	1280	80
A/England/455/2002	320	640	320
A/Hawaii/14/2002	80	40	80
A/Beijing/301/2002	160	80	640
A/Korea/770/2002	80	80	640
A/Osaka-C/70/2002	80	80	640
A/Massachusetts/1/2002	80	80	1280
A/Alaska/4/2002	160	320	1280
A/Texas/53/2002	160	320	2560

<sup>a</sup>A/Moscow/10/99 (ceppo vaccinale 2002-2003)

<sup>b</sup>A/Panama/2007/99 (ceppo A/Moscow/10/99-like)

<sup>c</sup>A/Fujian/411/2002 (nuova variante antigenica circolante nella stagione 2002-2003)

< = < 40

## Tipo B

I virus appartenenti al tipo B, identificati in gran parte dei Paesi, sono risultati antigenicamente simili ai ceppi B/Shandong/7/97 e B/Hong Kong/335/01, strettamente correlati al ceppo vaccinale B/Hong Kong/330/01 (Tabella 19 e 20). Sporadici i casi di virus B correlati al ceppo B/Sichuan/379/99, presente nel vaccino della passata stagione influenzale (2001-2002).

**Tabella 19. Prevalenza geografica delle diverse varianti antigeniche B**

Varianti antigeniche	Paesi che hanno registrato isolamenti di virus influenzali B	
	n.	
B/Sichuan/379/99 (ceppo contenuto nel vaccino 2001-2002)	6	Brasile, Cile, Cina, Finlandia, Portogallo, Thailandia
B/Shizuoka/15/01 (ceppo B/Sichuan/379/99-like)	3	Cina, Finlandia, USA
B/Hong Kong/330/01 (ceppo contenuto nel vaccino 2002-2003)	8	Argentina, Brasile, Cina, Finlandia, Hong Kong SAR, Italia, Regno Unito, USA
B/Hong Kong/335/01 (ceppo B/Hong Kong/330/01-like)	9	Egitto, Finlandia, Francia, Madagascar, Olanda, Portogallo, Regno Unito, Spagna, Svizzera
B/Brisbane/32/02 (ceppo B/Hong Kong/330/01-like)	10	Brasile, Cile, Cina, Egitto, Finlandia, Hong Kong SAR, Messico, Portogallo, Thailandia, USA
B/Shandong/7/97 (ceppo B/Hong Kong/330/01-like)	6	Egitto, Finlandia, Francia, Israele, Portogallo, Spagna
Totale	42	

**Tabella 20. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali B mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)**

Virus	B/Shan 7/97	B/HK 335/01	B/Sich 379/99	B/Shiz 15/01	Data prelievo
<b>B/Shan/7/97<sup>a</sup></b>	<b>320</b>	320	<	<	
<b>B/HK/335/01<sup>b</sup></b>	320	<b>320</b>	<	<	
<b>B/Sich/379/99<sup>c</sup></b>	<	<	<b>160</b>	160	
<b>B/Shiz/15/01<sup>d</sup></b>	<	<	80	<b>160</b>	
B/Lisbon/1/03	320	320	<	<	5.12.02
B/Lisbon/5/03	160	320	<	<	4.12.02
B/Japan/147/2002	160	160	<	<	24.12.02
B/Tianjin/130/2002	160	160	<	<	18.12.02
B/Nevada/01/2003	80	80	<	<	18.01.03
B/New York/01/2003	80	80	<	<	04.01.03
B/Texas/57/2002	160	80	<	<	04.12.02
B/Texas/04/2003	<	<	80	160	14.01.03
B/Shanghai/720/2002	<	<	320	160	27.11.02

<sup>a</sup>B/Shandong/7/97 (ceppo B/Hong Kong/330/01-like)

<sup>b</sup>B/Hong Kong/335/01 (ceppo B/Hong Kong/330/01-like)

<sup>c</sup>B/Sichuan/379/99 (ceppo vaccinale 2001-2002)

<sup>d</sup>B/Shizuoka/15/01 (ceppo B/Sichuan/379/99-like)

< = < 40

## BIBLIOGRAFIA

1. O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M. Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada. *Value Health* 2003;6(2):116-25.
2. Noyola DE. Neuraminidase inhibitors in pediatric patients: potential place in influenza therapy. *Paediatr Drugs* 2003;5(2):125-31.
3. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ* 2003;168(1):49-56.
4. Masuda T, Shibuya S, Arai M, Yoshida S, Tomozawa T, Ohno A, Yamashita M, Honda T. Synthesis and anti-influenza evaluation of orally active bicyclic ether derivatives related to zanamivir. *Bioorg Med Chem Lett* 2003;13(4):669-73.
5. Wetherall NT, Trivedi T, Zeller J, Hodges-Savola C, McKimm-Breschkin JL, Zambon M, Hayden FG. Evaluation of neuraminidase enzyme assays using different substrates to measure susceptibility of influenza virus clinical isolates to neuraminidase inhibitors: report of the neuraminidase inhibitor susceptibility network. *J Clin Microbiol* 2003;41(2):742-50.
6. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ* 2003;168(1):49-56.
7. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, Griffiths M, Waalberg E, Ward P. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):123-9.
8. Oxford JS, Novelli P, Sefton A, Lambkin R. New millennium antivirals against pandemic and epidemic influenza: the neuraminidase inhibitors. *Antivir Chem Chemother* 2002;13(4):205-17.
9. Bricaire F, Cohen JM, Jacquet M, Boucot I, Nicolas M. Patient perspective on zanamivir in the treatment of influenza. *Int J Clin Pract* 2002;56(1):7-10.
10. McKimm-Breschkin JL. Neuraminidase inhibitors for the treatment and prevention of influenza. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(2):103-12.
11. Cheer SM, Wagstaff AJ. Zanamivir: an update of its use in influenza. *Drugs* 2002;62(1):71-106.
12. McGeer A. Oseltamivir was safe and effective for prophylaxis of influenza in the frail elderly. *ACP J Club* 2002;136(1):24.
13. Aoki FY, Doucette KE. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacoter* 2001;2(10):1671-83.
14. Karpf M, Trussardi R. New, azide free transformation of epoxides into 1,2- diamino compounds: synthesis of the anti-influenza neuraminidase Inhibitor oseltamivir phosphate (Tamiflu). *J Org Chem* 2001;66(6):2044-51.
15. McClellan, Perry CM. Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs* 2001;61 (2):263-83.
16. Smith BJ, Colman PM, Von Itzstein M, Danylec B, Varghese JN. Analysis of inhibitor binding in influenza virus neuraminidase. *Protein Sci* 2001;10(4):689-696.
17. Abdel-Magid AF, Maryanoff CA, Mehrman SJ. Synthesis of influenza neuraminidase inhibitors. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001;4(6):776-91.
18. Laver WG, Bischofberger N, Webster RG. Sconfitti i virus dell'influenza. *Le Scienze* 1999;366:48-57.
19. Kim CU. Rational drug design of orally active influenza neuraminidase inhibitors: Discovery and development of GS 4104. *Med Chem Res* 1998;8(7-8):392-99.
20. Zimmerman RK, Middleton DB, Smith NJ. Vaccines for persons at high risk due to medical conditions, occupation, environment, or lifestyle, 2003. *J Fam Pract* 2003;52(1 Suppl):S22-35.

21. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1161-6.
22. Hsieh YC, Lu MY, Kao CL, Chiang BL, Lin DT, Lin KS, Huang LM. Response to influenza vaccine in children with leukemia undergoing chemotherapy. *J Formos Med Assoc* 2002;101(10):700-4.
23. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, Boschini A, Tanzi E. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine* 2002;20 Suppl 5:B29-32.
24. Rossi G. [Vaccination against influenza in the aged and high-risk persons] *Recenti Prog Med* 2002;93(12):665-6.
25. Hak E, Hoes AW, Verheij TJ. Influenza vaccinations: who needs them and when? *Drugs*. 2002;62(17):2413-20.
26. Sarria A, Timoner J. Determination of influenza vaccination in persons 65 years of age and older. *Rev Esp Salud Publica* 2002;76(1):17-26.
27. Nathan RA, Geddes D, Woodhead M. Management of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(6):447-54,487.
28. Snacken R. Influenza vaccination in the elderly. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 1999;55(22):1591-3.
29. Sarnoff R, Rundall T. Meta-analysis of effectiveness of interventions to increase influenza immunization rates among high-risk population groups. *Med Care Res & Rev* 1998;55(4):432-56.
30. Rabella N, Rodriguez P, Labeaga R, Otegui M, Mercader M, Grungui M, Prats G. Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: clinical considerations. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1043-8.
31. Ziegler T, Hall H, Sanchez-Fauquier A, Gamble WC, Cox NJ. Type and subtype-specific detection of influenza viruses in clinical specimens by rapid culture assay. *J Clin Microbiol* 1995;33:318-21.
32. Meguro H, Bryant JD, Torrence AE, Wright PF. Canine Kidney Cell line for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 1979;9:175-9.
33. Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, *et al.* (Ed.). *Fields virology*. Third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 1397-445.
34. Ueda M, Maeda A, Nakagawa N, Kase T, Kubota R, Takakura H, Ohshima A, Okuno Y. Application of subtype-specific monoclonal antibody for rapid detection and identification of influenza A and B viruses. *J Clin Microbiol* 1998; (1131 I) 340-4.
35. Kendal AP, Pereira MS (Ed.). *Concepts and procedures for Laboratory-Based influenza surveillance*. WHO Collaborating Centers for Reference and Research on Influenza, U.S. Department of Health and Human Services; 1982.
36. Hirst GH. The quantitative determination of influenza virus and antibodies by means of red cell agglutination. *J Exp Med* 1942;75:47-64.
37. Daum LT, Canas LC, Schadler CA, Ujimori VA, Huff WB, Barnes WJ, Lohman KL. A rapid, single-step multiplex reverse transcription-PCR assay for the detection of human H1N1, H3N2, and B influenza viruses. *J Clin Virol* 2002;25(3):345-50.
38. Poddar SK, Espina R, Schnurr DP. Evaluation of a single-step multiplex RT-PCR for influenza virus type and subtype detection in respiratory samples. *J Clin Lab Anal* 2002;16(3):163-6.
39. van Elden LJ, van Kraaij MG, Nijhus M, Hendriksen KA, Dekker AW, Rozenberg-Arska M, van Loon AM. Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;34(2):177-83.

40. Cisterna R, Meabe E. RT-PCR for the determination of the type of influenza virus circulating in the population. *Rev Esp Quimioter* 2000;13(3):286-90.
41. Magnard C, Valette M, Aymard M, Lina B. Comparisons of two nested PCR, cell culture and antigen detection for the diagnosis of upper respiratory tract infections due to influenza viruses. *J Med Virol* 1999;2:215-20.
42. Pregliasco F, Mensi C, Camorali L, Anselmi G. Comparisons of RT-PCR with other diagnostic assays for rapid detection of influenza viruses. *J Med Virol* 1998;56:168-73.
43. Robert L, Baxter BD, Dominguez EA, Taber LH. Comparison of Reverse Transcription-PCR with tissue culture and other diagnostic assay for detection of type A influenza virus. *J Clin Microbiol* 1996;34:2604-6 (940 I).
44. Claas ECJ, Sprenger MJW, Kleter GEM, van Beek R, Quint WGV, Masurel N. Type specific identification of influenza viruses A, B and C by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1992;39:1-13.
45. Yamada A, Imanishi J, Nakajima E, Nakajima K, Nakajima S. Detection of influenza viruses in throat swab by using polymerase chain reaction. *Microbiol Immunol* 1991;35:259-65.
46. Chan KH, Maldeis N, Pope W, Yup A, Ozinskas A, Gill J, Seto WH, Shortridge KF, Peiris JS. Evaluation of the Directigen Flu A+B test for rapid diagnosis of influenza virus type A and B infections. *J Clin Microbiol.* 2002;40(5):1675-80.
47. Reina J, Padilla E, Alonso F, Ruiz De Gopegui E, Munar M, Mari M. Evaluation of a new dot blot enzyme immunoassay (Directigen Flu A+B) for simultaneous and differential detection of influenza A and B virus antigens from respiratory samples. *J Clin Microbiol* 2002;40(9):3515-7.
48. Takezaky N. Tie trees generated by distance methods of phylogenetic reconstruction. *Mol Biol Evol* 1998;15(6):727-37.
49. Tajima F. A simple graphic method for reconstructing phylogenetic trees from molecular data. *Mol Biol Evol* 1990;7(6):578-88.
50. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;152-70.
51. Saitou M, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol* 1987;4:406-25.
52. Kilbourne ED. Molecular epidemiology-influenza as archetype. *Harvey Lect* 1979;73:225-58.

**APPENDICE**  
**Sintesi delle raccomandazioni dell'OMS**  
**relative alla vaccinazione antinfluenzale**



Le raccomandazioni che seguono sono state diramate dall'OMS e accettate e ratificate a livello europeo, nell'apposita seduta del gruppo di esperti "Ad-hoc Influenza Working Party Meeting", svoltasi a Londra, presso l'EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Products), il 10 marzo 2003.

## Cross reattività tra ceppi vaccinali e ceppi circolanti

L'analisi antigenica, condotta sia con pannelli di anticorpi monoclonali diretti contro le emagglutinine virali sia con sieri policlonali di referenza e la caratterizzazione molecolare delle proteine di superficie è stata effettuata presso i Laboratori di riferimento dell'OMS (*Medical Research Council* di Londra e *Centers for Disease Control and Prevention* di Atlanta), su un congruo numero di ceppi influenzali isolati in tutto il mondo.

La determinazione del fenotipo antigenico degli isolati virali costituisce il primo elemento di valutazione del grado di omologia tra ceppi circolanti e ceppi vaccinali. La caratterizzazione genomica e l'analisi filogenetica comparativa delle proteine di superficie dei virus di campo e dei virus contenuti nel vaccino, rappresentano un completamento degli studi sierologici e forniscono utili informazioni sul "pattern" evolutivo dei diversi tipi e sottotipi virali.

È utile ricordare, tuttavia, che l'importanza clinico-epidemiologica di una variante, al di là delle sue caratteristiche antigeniche e molecolari, viene anche misurata attraverso la valutazione della capacità degli anticorpi presenti nei sieri di soggetti vaccinati con il ceppo precedente di riconoscere la nuova variante antigenica.

A tal fine, vengono eseguiti, presso i vari Centri di riferimento dell'OMS, studi clinici di cross-protezione in soggetti giovani ed anziani. I risultati di tali indagini, elaborati presso il NIBSC, vengono presentati e discussi al meeting annuale di Ginevra.

Nella Tabella A1 sono sintetizzati i risultati di questi studi clinici.

**Tabella A1. Studi di cross-protezione su soggetti vaccinati (formulazione 2002-2003) – Test HI**

Soggetti vaccinati con:	% di soggetti con titolo anticorpale $\geq 1:40^*$ contro:	
	ceppi contenuti nel vaccino 2000-2001	ceppi virali circolanti nell'inverno 2000-2001
<b>A/NewCaledonia/20/99 (H1N1)</b>	<b>A/NewCaledonia/20/99 (H1N1)</b>	<b>H1N1</b>
<i>H</i>	78%	70%
<i>N</i>	66%	55%
<b>A/Moscow/10/99 (H3N2)</b>	<b>A/Moscow/10/99 (H3N2)</b>	<b>H3N2</b>
<i>H</i>	71%	66%
<i>N</i>	78%	72%
<b>B/Hong Kong/330/01</b>	<b>B/Hong Kong/330/01</b>	<b>B</b>
<i>H</i>	70%	63%
<i>N</i>	66%	55%

\*Il titolo emagglutinoinibente (HI) di 1:40 è considerato protettivo

È evidente che esiste, in entrambi i gruppi presi in considerazione, un soddisfacente grado di cross-reattività antigenica tra ceppi vaccinali e ceppi circolanti per quanto riguarda sia i virus A che B.

## Composizione del vaccino per la stagione 2002-2003

Nonostante la circolazione di ceppi A/H3N2 associati alla nuova variante A/Fujian/411/2002 in alcuni Paesi del mondo, le analisi clinico-epidemiologiche finora condotte non hanno evidenziato l'emergenza di una variante rappresentativa. Inoltre le decisioni prese dall'OMS hanno tenuto conto della scarsa capacità di crescita della nuova variante; pertanto, sulla base dei riscontri epidemiologici e sierologici riguardanti la circolazione dei virus influenzali, l'OMS suggerisce che, per l'emisfero settentrionale e per la stagione 2003-2004, il vaccino influenzale abbia la seguente composizione:

FORMULAZIONE 2002-2003		FORMULAZIONE 2003-2004
		
A/New Caledonia/20/99	A/(H1N1)	A/New Caledonia/20/99
A/Moscow/10/99	A/(H3N2)	A/Moscow/10/99
B/Hong Kong/330/01	B	B/Hong Kong/330/01

## Dosaggio e modalità di somministrazione

Poiché la maggior parte della popolazione è stata, con tutta probabilità, infettata dai virus influenzali A/H3N2, A/H1N1 e B nel corso degli ultimi anni, una sola dose di vaccino antinfluenzale viene considerata sufficiente per i soggetti di tutte le età, con esclusione dell'età infantile.

Per i bambini al di sotto dei 12 anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomanda la somministrazione di due dosi di vaccino antinfluenzale a distanza di almeno quattro settimane.

Il periodo ottimale per l'avvio delle campagne di vaccinazione antinfluenzale corrisponde a quello pre-epidemico, che, sia per la situazione climatica che per l'andamento temporale mostrato dalle epidemie influenzali, differisce nelle diverse aree geografiche.

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

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc  
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

*Roma, giugno 2003 (n. 2) 10° Suppl.*