

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

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

Rapporto sulla stagione influenzale 2003-2004

Gruppo di lavoro FLU-ISS

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

04/24

Istituto Superiore di Sanità

FLU-ISS. Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Rapporto sulla stagione influenzale 2003-2004.

Gruppo di lavoro FLU-ISS

2004, viii, 90 p. Rapporti ISTISAN 04/24

La rete sentinella di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta rappresenta uno strumento essenziale per descrivere l'andamento della sindrome influenzale in Italia e per fornire informazioni che consentano di valutare l'incidenza futura della malattia. Dalla stagione influenzale 2000-2001 la sorveglianza sentinella dell'influenza è svolta attraverso la collaborazione di diverse istituzioni: Regioni, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI), la partecipazione dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, dei laboratori universitari di riferimento e con il coordinamento del Ministero della Salute. Nel presente rapporto vengono illustrati i risultati della sorveglianza epidemiologica e virologica relativi alla stagione influenzale 2003-2004 per le Regioni partecipanti alla rete FLU-ISS coordinata direttamente dall'ISS e tali risultati sono confrontati con quelli delle stagioni precedenti.

Parole chiave: Influenza, Sorveglianza sentinella, Italia

Istituto Superiore di Sanità

FLU-ISS. A sentinel surveillance network for influenza relying on general practitioners and paediatricians. Report for the period 2003-2004.

Working Group FLU-ISS

2004, viii, 90 p. Rapporti ISTISAN 04/24 (in Italian)

The sentinel network is a valuable tool for describing the epidemiology of influenza in Italy. In addition it provides information for defining the baseline in order to allow comparison in the future. Beginning from the flu season (2000-2001), sentinel surveillance has become an institutional activity. It is carried out through collaboration of different parties: the regions, the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the Italian National Institute of Health), the Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI, the Inter-University Research Centre on Influenza), reference laboratories, general practitioners and paediatricians and all under the co-ordination of the Ministry of Health. In the present report results of the epidemiological and virological surveillance for the period October 2003-April 2004 and for the regions participating in the sub-network FLU-ISS are presented and compared with those of the previous season.

Key words: Influenza, Sentinel network, Italy

Per informazioni su questo documento scrivere a: salmaso@iss.it (per la sorveglianza epidemiologica)

donatell@iss.it (per la sorveglianza virologica)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

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, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2004

COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO FLU-ISS

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

Reparto Epidemiologia delle malattie infettive

Direttore: Stefania Salmaso

Per la sorveglianza epidemiologica:

Antonino Bella

Barbara De Mei

Stefania Giannitelli

Giuseppe Pontrelli

Maria Cristina Rota

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

Reparto Malattie virali e vaccini inattivati

Direttore: Isabella Donatelli

Per la sorveglianza virologica:

Chiara Affinito

Calzoletti Laura

Concetta Fabiani

Simone Fiaccavento

Fabiola Frezza

Tiziana Grisetti

Simona Puzelli

SORVEGLIANZA VIROLOGICA

a) Laboratori periferici che collaborano con l'ISS, loro referenti e collaboratori

Università di Genova

Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Igiene e Medicina Preventiva: *Pietro Crovari, Roberto Gasparini*

Università di Milano

Istituto di Virologia: *Fabrizio Pregliasco, Giovanni Anselmi*

Università di Trieste

Istituto di Igiene e Medicina Preventiva: *Cesare Campello, Pierlanfranco D'Agaro*

Università di Parma

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Igiene: *Maria Luisa Tanzi, Paola Affanni, Licia Veronesi*

Università di Siena

Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica: *Emanuele Montomoli, Giulia Bernardi, Ilaria Manini*

Università di Firenze

Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, Laboratorio di Virologia: *Alberta Azzi, Fabiana Corcioli*

Università di Perugia

Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica: *Anna Maria Iorio, Mariella Neri, Enrica Lepri*

Università Cattolica "S. Cuore" di Roma

Istituto di Microbiologia: *Anna Rossi, Rosalia Graffeo*

Università di Lecce

Dipartimento di Scienze e Tecnologia Biologiche ed Ambientali (DISTEBA), Laboratorio di Igiene: *Giovanni Gabutti, Antonella De Donno, Marcello Guido, Manuela Quattrocchi*

Università di Sassari

Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Microbiologia sperimentale e Clinica: *Antonina Dolei, Adriana Biolchini, Caterina Serra*

Università di Napoli

Dipartimento di Scienze Mediche Preventive, Sezione di Igiene: *Gabriella Ribera, Francesca Pennino*

Azienda Sanitaria ASL Centro Sud

Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Bolzano: *Adolf Lang, Patrizia Rossi, Brigitte Ladinser*

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 "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 che hanno collaborato alla sorveglianza virologica in Regioni non FLU-ISS e rispettivo Laboratorio di riferimento

Calabria (Università di Lecce)

Nania Franco, Nisticò Franca, Trapasso Anna Maria.

Friuli-Venezia Giulia (Università di Trieste)

Cappello Giuseppe, Cedaro Paolo, Chiuch Paola, Crapesi Lucia, De Clara Roberto, De Paoli Guido, Gangi Fabrizio, Giammarini Alberto, Giannini Olivia, Lubrano Paolo, Padano Romano, Pessa Gionata, Piccolo Alessandro, Pizzul Mariagrazia, Prelli Luciano, Rosenwirth Daniela, Simonella Stefano, Spaccini Marina, Toffolo Massimo, Vallini Roberto, Visintin Franco.

Liguria (Università di Genova)

** non pervenuto*

Lombardia (Università di Milano)

Accorsi Tiziano, Albano Roberto, Alberghina Fabio, Bettini Gianluca, Cammareri Valeria, Coronelli Maurizi, Danini Tiziana, Fanzaga Franco, Federici Laura, Fumagalli Ernesto, Ghezzi Sergio, Jaafar Kassem, Marinello Roberto, Nino Luisa Maria, Pigni Mauro, Raimondi Letizia, Redaelli Dario, Ronchi Albino, Siccardo Luigi, Tomagra Ettore, Tresoldi Giorgio.

Puglia (Università di Lecce)

Alba Mauro, Antonacci Maria, Carangelo Rocco, Costantino Roberto, Di Giorgi Dario, Di Giovanni Lorenzo, Gerbino Francesco, Greco Maurizio, Gualtieri Luana, Inguscio Cherubino, Leuzzi Gianpiero, Lillo Cosimo, Malorgio Ernesto, Metrucci Antonio, Mola Ernesto, Napoletano Vincenzo, Salerno Sergio, Trono Francesco.

Toscana (Università di Firenze)

Biancalani L., Bussotti Alessandro, Carriero Giovanni, Del Carlo Alessandro, Ghigne Francesca, Guarducci Massimo, Miniati Stefano, Pattarino Eugenio, Pescitelli Alessandro, Rafanelli Paola, Spoglianti Valerio.

Toscana (Università di Siena)

Baracchi Maria Rita, Davoli Cecilia, Pellegrini Roberto.

Umbria (Università di Perugia)

Berardi Mario, Draghini Leonardo, Gentile Maurizio, Grilli Piero, Parretti Damiano, Rossi Alessandro, Scarponi Tiziano, Verducci Maurizio.

Medici non sentinella

Bianchi Sandro, Ferolla Piero, Rossi Giulio.

PARTECIPANTI ALLA RETE FLU-ISS

a) I referenti nelle Regioni e nelle ASL

Basilicata

Teresa Russo, Raffaele La Vecchia, Morena Maldini.

Campania

Renato Pizzuti, Andrea Simonetti, Rosanna Ortolani, Anna Luisa Caiazzo, Annarita Citarella, Angelo D'Argenzio, Maria Antonietta Ferrara, Francesco Giugliano, Filomena Peluso, Maria Grazia Panico, Antonino Parlato, Raffaele Palombino, Mario Rizzo.

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

Emilia Romagna

Roberto Rangoni, Anna Pecci, Nicoletta Bertozzi, Anita Capra, Emanuela Fiumana, Anna Rosa Gianninoni, Roberto Cagarelli, Gianpaolo Casadio, Patrizia Camerlengo, Angela Calzolari, Renato Tedeschini.

Lazio

Amina Pasquarella, Enrico Volpe, Paolo Billi, Maurizio D'Amato, Perria Carla.

Marche

Gualtiero Grilli, Enrica Carducci, Paolo Abrugiat, Liviana Agostinelli, Massimo Agostini, Claudio Angelini, Nadia Burattini, Francesco Migliozzi, Giuseppe Moretti, Paola Pauri, Anna Rita Pelliccioni, Giuseppe Rocchi, Rosanna Rossini.

Molise

Giovanni Di Giorgio, Nicola Imperare, Mena Simonelli, Lina D'Alò.

Piemonte

Vittorio Demicheli, Donatella Tiberti, Chiara Antoniotti, M. Teresa Galati, Franco Giovanetti, Maria Marchisio.

Provincia autonoma di Bolzano

Giulia Morsetti, Christine Giovanelli, Martin Fischer, Simone Schmorak, Petra Kranebitter, Maria Grazia Zuccaio, Josef Simeoni, Albert Hopfgartner.

Provincia autonoma di Trento

Valter Carraro, Lidia Gentilini.

Sardegna

Giulia Wilma Deidda.

Valle d'Aosta

Luigi Sudano.

Veneto

Giovanni Gallo, Elena Verizzi.

b) 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, Belmonte Rocco*, Bighi Daniela, Buchicchio Cosimo, Buono Tommaso, Coviello Antonio Pompeo, D'Onofrio Maria Antonietta, Digilio Margherita*, Fanelli Pasquale, Finizio Giuseppe, Giliberti Enrico, Lasala Clementina, Lavecchia Antonietta, Orlando Raffaele, Santarsiero Margherita, Santoro Ermanno, Sileo Maria, Spina Ciro, Spina Giuseppe, Stoja Rocco.*

Campania

Abagnale Regina, Afeltra Nicola, Alaia Maria, Amato Maria Rosaria, Amicone Alberto, Amorosi Wanda*, Aruta Maria Grazia, Bello Lorenzo*, Belviso Giuseppe, Bernardo Giuseppe, Bianco Andrea, Bocchino Bruno*, Boncompagni Salvatore, Boschi Giuseppe, Bove Emilio, Bove Filippo*, Bovenzi Arcangelo, Bufano Carmine, Buono Giuseppe, Buonomo Giuseppe*, Calamaro Corrado, Calderopoli Rita, Capacchione Andrea, Carpio Antonio*, Carranante Maria*, Casaburi Marcello*, Castaldo Luigi*, Castaldo Gennaro, Catalano Carlo, Causa Pasquale*, Cecere Aniello*, Celotto Catello, Cervone Filomena, Cesare Augusto Silvestro, Chianese Nicola, Chianese Pierluigi, Ciuffi Luigi*, Clemente Antonio, Colucciello Gerardo, Compierchio Angelo, Contiero Luigi, Crescenzo Antonio, Crimaldi Vincenzo, Criscuolo Alfonso, Crocamo Arnaldo, Cutillo Giovanni, Della Monica Angelantonio, De Camillis Umberto, De Cicco Franco, Del Gaizo Donatella*, Della Monica Angelo Antonio*, De Marco Ermenegildo, De Martino Salvatore, De Nigris Francesco, De Rosa Giovanni, De Rosa Marcantonio, Di Cianni Ernesto, Di Feo Antonio*, Di Girolamo Pietro, Di Gregorio Luigi, Di Maria Giovanni, Di Mezza Giuseppe, Di Muccio Maria Josè*, Donatiello Anna, Esposito Tommaso, Famoso Vincenzina, Fatigati Domenico*, Ferraro Saverio*, Ficco Corrado*, Fischietti Antonio*, Fontanella Angiola*, Forte Angelo*, Fusco Pasquale, Gala Antonio, Galdiero Pasquale, Genovese Lucio*, Giamundo Arcangelo*, Grasso Filomena, Graziano Liberatore*, Greco Loredana, Grimaldi Massimo, Iaccarino Felicia, Iacono Giorgio, Iscaro Aldo, Izzo Nicola*, Lago Vincenzo, Landi Vincenzo*, La Penna Maria, Lardo Gerardo*, La Rezza Giuseppe*, Laringe Matteo*, Lavorgna Filomeno, Lepore Mario*, Liguori Mario, Limauro Raffaele*, Longobardi Giuseppe*, Luciani Vincenzo, Manganelli Antonietta, Mariano Salvatore, Marigliano Assunta Edma, Mariniello Antonio, Marotta Massimo*, Marrazzo Giuseppe, Martini Domenico Antonio*, Mastrolia Giulio*, Mayer Marina*, Meola Pietro, Migliaccio Agnese, Miano Gaetano*, Molea Carla, Montanaro Antonio*, Montefusco Alfredo*, Montera Carmine, Mosca Luigi, Napodano Bartolomeo*, Napoletano Gerardo, Napoli Luigi*, Napolitano Filomena*, Nappi Leonilde*, Nardi Andrea*, Nunziata Sergio*, Opallo Antonio*, Palumbo Ciro, Pantani Jenny, Pascarella Giuseppe*, Passaro Vincenzo*, Peluso Angelo, Petrocchia Mariolina, Pezzullo Vincenzo, Piccolo Carlo, Pitaniello Pasquale*, Prescenzo Egeo, Pulcino Lupo Giacomo, Rafaniello Carmine, Ragone Pasquale*, Renna Alessandro*, Renzi Ada, Ricciardi Annoio*, Rinaldi Landolina Luigi, Rizzo Maria*, Rizzolo Giovanni*, Roberto Michele, Romano Irene Maria Rosaria, Romano Salvatore*, Romeo Vincenzo, Rubano Carmelo, Ruggieri Ruggero, Russo Francesco, Russo Spena Irene, Sabatino Carmine*, Sannino Antonio*, Santoro Luigi, Sassi Roberto*, Savignano Lucia Carla*, Schiamon Michele, Scola Vincenzo, Scovotto Maria Antonietta, Sellitto Francesco, Simone Crescenzo, Smaldone Giovanna, Smaldone Massimo, Smeriglio Abele, Stellato Rita, Tarallo Nicola*, Van Den Heuvel Jeanine, Vangone Gemma, Varone Alfonso, Vincenti Maurizio, Visconti Michele*, Vitiello Giuseppe*, Volpe Giuseppina*.*

Emilia Romagna

Acerbi Maria Angela, Azzimondi Giuseppe, Azzolini Luigi, Banchini Claudia*, Barchi Patrizio, Bassi Beatrice*, Baudassi Angelo, Bettuzzi Davide, Biondi Sanzio, Bordono Pierangelo*, Borella Paola, Campedelli Anna Maria, Cantarelli Angelo*, Caroli Eugenio, Casadei Maria Augusta*,*

Chierici Vanna, Colombi Cristina*, Comandino Emma*, Conti Roberta, Dall'Agata Liviana, Dall'Osso Tiziano, Della Croce Flavio*, Di Fiore Alfredo, Fabbri Della Faggiola Duccio, Faberi Maurizio, Faccani Gino*, Ferrari Maria Luisa, Garoia Angela*, Giovannini Anna, Gregori Giuseppe*, Guerra Silvana*, Lugli Maurizio*, Malvicini Stefano*, Masini Milena, Massarini Maurizio*, Mazza Tullio Valerio*, Mazzetti Gaito Piero*, Melandri Tarcisio, Menoni Cristina*, Meravigli Vincenzo, Miserotti Giuseppe*, Monari Maria Teresa*, Montanari Giuseppe*, Morini Massimo, Mussati Pier Paolo*, Nappo Ciro Giovanni, Nerozzi Alessandro, Paltrinieri Amelia*, Patierno Marco*, Peveri Vittorio, Pignataro Raffaele, Randi Alberto, Rimondi Andrea, Romano Pasquale, Sacchetti Roberto*, Salafria Michele, Salera Marcello*, Sivieri Giampietro, Stazzoni Antonella Tondi Lidia*, Tonti Pierluigi, Trombini Rosalia, Turchetti Maria Elisabetta*, Valpiani Armando*, Viaroli Mario, Vicini Maurizio*, Zingoni Stefano*.*

Lazio

Adamo Modestino, Amatucci Stanislao, Amoruso Giuseppe*, Annesi Livia, Azzolini Micheline*, Bernardini Betti Luca*, Bevilacqua Stefano*, Borelli Massimo*, Bosco Roberto*, Candiloro Enrico*, Caponi Maria Antonietta, Carnevale Flora Rita*, Caroselli Antonio*, Ciracò Maria del Carmen*, Circosta Amedeo, Cirelli A. Vittoria*, Colantonio Roberto*, Colistra Claudio*, Corongiu Maria*, Costantini Anna Maria*, D'Annibale Francesco*, D'Oppido Antonio, De Angelis Marina, De Luca Giuseppe, De Padua Marco, Di Mauro Caterina*, Donato Giuseppe*, D'Uva Mario*, Falaschi Maurizio*, Finzi Massimo*, Fiorillo Alfonso*, Forte Mauro, Frittaion Fabio*, Galieti Luigi*, Gentile Arnaldo, Giancaspro Giuseppe*, Grattarola Sandro*, Grossi Marco, Guerra Claudio, Lanni Roberta*, Lentini Patrizia, Mangoni Angelo*, Mangullo Angelo, Marchionne Maurizio*, Maretto Giancarlo*, Marotta Gianuario, Marri Gallieno*, Marrocco Walter, Meli Fabrizio, Michelangeli Luigi*, Milani Luigi*, Morano Donatella*, Moricone Antonio Luigi*, Murrari Paolo, Muzzioli Giovanni Luigi*, Nardelli Marco, Natili Tommaso, Nobile Antonio, Nuccetelli Danilo*, Oliveti Diodato, Pace Marina*, Palleschi Fausto*, Palma Fabrizio*, Parrotta Rosa Maria*, Pesce Stefano, Petrucci Marco, Piazzai Loredana*, Pietricola Elio*, Pizzutelli Caterina*, Pontone Gravaldi Serafino*, Procopio Caterina*, Radicchi Giovanni, Ranucci Alessandro Alberto*, Reali Laura*, Ricotta Giuseppe, Santodonato Claudio*, Santomassimo Remo, Scholl Maurizio*, Scolamiero Liliana*, Scorletti Antonio*, Serafini Maria Angela*, Sisti Tiziana*, Valente Michele*, Verginelli Antonio*, Vignolini Sandro*, Vitale Roberto, Zito Calogero*, Zoino Fernando*.*

Molise

Carugno Franco, Caruso Amedeo*, Carrino Angela*, Colarocchio Nunzio S., Ferocino Fausto*, Giuliano Giuseppe*, Golinelli Lorenza, La Vecchia Ernesto*, Napoleone Ettore*, Notario Ernesto, Terzano Bartolomeo*, Tribò Alessandro*, Trillo Patrizia, Vigliardi Maria Vittoria, Zarrilli Sergio.*

Provincia autonoma di Bolzano

Agostini Hugo, Bandierini Alberto, Clementi Walther, Holz knecht Gerd*, Hopfgartner Albert, Innitzer Brigitte*, Lunger Hermann, Marcadent Ugo, Marcocci Aldo, Piccoliori Giuliano*, Plaikner Ulrich, Unterthiner Josef*, Von Lutterotti J. Andreas*, Von Sontagh Peter, Wallnoefer Wunibald, Widmann Klaus*, Wieser Konrad.*

Provincia autonoma di Trento

Andrenacci Albina, Bonetti Carlo, Bortolotti Guido, Chesani Fabio*, Dellagiacomina Maria Luisa*, Hueller Matteo, Maronato Gianni, Mosna Clara Maria, Paoli Nicola, Piccoli Dario*, Scalfi Claudio*, Spagnolli Fulvio*, Torelli Gianantonio*, Uwe Kohring, Ziller Claudio.*

Sardegna

Argiolas Lino, Atzeni Luigi*, Atzori Ignazio*, Caliandro Rosa Maria*, Cera Melania*, Giua Riccardo, Giunta Antonino, Ibba Angelo, Lixia Giuseppe*, Lisci Luigi*, Meloni Maria Pasqua, Monni Piero Domenico*, Murgia Rosalba*, Murru Giorgio*, Musa Felice, Orro Walter, Pais Antonio*, Petti Stefano*, Pinna Antonio*, Serra Anna Rita*, Sotgia Aldo Vittorio*, Stabilini Liliana, Senes Antonio*, Tilloca Franca*.*

INDICE

Il sistema di sorveglianza clinico-epidemiologica e virologica dell'influenza	1
Obiettivi della sorveglianza	1
Metodi epidemiologici	2
Regioni partecipanti	2
Campionamento dei medici.....	2
Raccolta dati clinico-epidemiologici.....	3
Definizione di caso.....	3
Periodo di rilevazione dei dati.....	4
Flusso dei dati	4
Analisi dei risultati clinico-epidemiologici	4
Il ritorno dell'informazione.....	4
Metodi virologici	5
Raccolta dei campioni biologici.....	5
Diagnosi virologica e caratterizzazione antigenica degli isolati virali	5
Bibliografia	6
Risultati della sorveglianza FLU-ISS	9
Sorveglianza clinico-epidemiologica	11
Caratteristiche del campione di medici	11
Caratteristiche della popolazione campionata	13
L'incidenza dell'influenza.....	14
Sorveglianza virologica	18
Dati relativi alle indagini virologiche condotte su campioni raccolti dai medici sentinella nelle Regioni FLU-ISS	18
Periodo di osservazione e partecipazione dei medici	18
Diagnosi di laboratorio	18
Andamento settimanale e distribuzione geografica degli isolamenti virali	19
Dati virologici nazionali e contributo dei Centri Universitari periferici.....	21
Gruppi di età.....	26
Caratterizzazione sierologica comparativa tra ceppi di campo e ceppi vaccinali	27
Quadro della circolazione dei virus influenzali in Europa.....	33
Comunicazione dei dati virologici a livello nazionale.....	34
Comunicazione dei dati virologici a livello internazionale	34
Conclusioni	34

Risultati regionali della sorveglianza FLU-ISS	35
Basilicata	36
Basilicata	37
Campania	39
Emilia Romagna	41
Lazio	43
Marche	45
Molise	47
Piemonte	49
Provincia autonoma di Bolzano	51
Provincia autonoma di Trento.....	53
Sardegna	55
Valle d'Aosta.....	57
Veneto.....	59
Appendice A	
Il progetto di ricerca finalizzato sul Fondo Sanitario Nazionale 1998.....	61
Appendice B	
Protocollo operativo del sistema di sorveglianza FLU-ISS	69

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

In Italia, nella stagione 1999-2000, è stato realizzato per la prima volta un sistema sperimentale di sorveglianza sentinella dell'influenza esteso a tutto il territorio nazionale con l'obiettivo di fornire stime quantitative di incidenza della malattia da affiancare allo studio qualitativo delle varianti virali.

Tale iniziativa è stata pianificata nell'ambito del progetto: "Infezioni da virus influenzali umani ed animali: aspetti clinici, epidemiologici e molecolari", finanziato con una quota dei fondi 1% del Fondo sanitario nazionale, dedicati alla ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Poiché durante il primo anno di sorveglianza la rete sentinella si è dimostrata uno strumento essenziale per descrivere l'andamento della sindrome influenzale in Italia e poiché l'influenza continua a costituire un rilevante problema di sanità pubblica, a partire dalla stagione 2000-2001, la sorveglianza sentinella è passata da una fase sperimentale ad una fase istituzionale.

In seguito all'accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni il 28 settembre 2000 (atto n. 1031), la sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza viene svolta attraverso la collaborazione delle regioni, dell'ISS e del Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza (CIRI), dei Medici di medicina generale e dei Pediatri di libera scelta, dei Laboratori Universitari di riferimento e viene coordinata dal Ministero della Salute.

Obiettivi della sorveglianza

Nella stagione 2003-2004 gli obiettivi del sistema di sorveglianza dell'influenza sono stati i seguenti:

- descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di sindrome influenzale osservati da un campione di medici sentinella selezionati tra i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta del Servizio Sanitario Nazionale;
- stimare la settimana di inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia influenzale;
- stimare i tassi di incidenza per settimana nella stagione influenzale;
- stimare i tassi di incidenza per le fasce di età 0-4, 5-14, 15-64, 65 e oltre;
- stimare la frequenza di soggetti vaccinati tra i casi di sindrome influenzale di età pari o superiore a 65 anni;
- valutare la presenza di gradienti geografici di diffusione, da utilizzare in modelli per la previsione di un'eventuale pandemia;
- associare la sorveglianza clinica con quella virologica, per verificare la circolazione dei virus influenzali su un campione di tamponi faringei prelevati ai pazienti segnalati come affetti da sindrome influenzale.

Metodi epidemiologici

Poiché l'influenza è una malattia con incidenza elevata, per la stima del suo andamento spazio temporale, è sufficiente garantire la sorveglianza dell'1-2% della popolazione totale di ogni regione. Per le caratteristiche epidemiologiche dell'influenza e per il metodo di sorveglianza utilizzato, il sistema può fornire stime di frequenza sufficientemente precise anche con un numero ridotto di regioni, purché distribuite tra nord, centro e sud Italia.

L'ISS, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive) e Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed Immunomediate (Reparto delle Malattie virali e dei vaccini inattivati), ha coordinato la sorveglianza sentinella in 10 regioni (Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Marche, Molise, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta, Veneto) e in due Province Autonome (Trento e Bolzano).

Come negli anni precedenti in ogni regione è stato identificato un referente regionale presso l'Assessorato alla Sanità o l'Osservatorio Epidemiologico, al quale è stato chiesto di identificare le ASL partecipanti, distribuite secondo una rappresentatività geografica anche all'interno della regione. In ogni ASL sono stati identificati i medici di medicina generale o pediatri di libera scelta, disponibili ad operare come "sentinelle", ossia a rilevare e trasmettere settimanalmente il numero di casi osservati. Il numero di medici partecipanti non è stato predefinito, ma in ogni regione la rete era costituita da un gruppo di medici i cui assistiti rappresentavano complessivamente almeno l'1,5% della popolazione regionale.

La partecipazione è stata volontaria, ma è stato richiesto ai medici che hanno aderito di garantire la continuità della rilevazione dei dati per tutto il periodo della sorveglianza.

Presso l'ISS il Centro di Coordinamento ha avuto il compito, come gli anni precedenti, 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.

Per poter fornire un quadro nazionale il 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) ha raccolto i dati nelle rimanenti regioni, e li ha inviati settimanalmente all'ISS che ha provveduto ad analizzarli e inoltrarli al Ministero della Salute.

Regioni partecipanti

Le regioni partecipanti al sistema FLU-ISS sono state coinvolte, fin dall'inizio nel progetto, e quindi invitate a collaborare alla stesura del Protocollo e all'identificazione delle singole ASL. All'interno di ogni ASL, è stato poi nominato un referente che ha provveduto al reclutamento dei medici sentinella

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 online 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'ISS.

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. Al momento dell'adesione alla

sorveglianza ogni medico ha fornito informazioni riguardo i suoi dati anagrafici e il numero di assistiti, sia totale che per fascia d'età.

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 aderiscono al progetto registrano giornalmente per ogni paziente affetto da "sindrome influenzale" le seguenti informazioni:

- iniziali del cognome e del nome;
- età;
- stato vaccinale per individui di età pari o superiore a 65 anni.

Ogni settimana il numero aggregato dei casi osservati da ogni medico (divisi per gruppo di età) viene trasmesso al Centro di Coordinamento locale o nazionale (a seconda della organizzazione della specifica regione).

Anche quest'anno è stato richiesto ai medici di segnalare settimanalmente il numero di pazienti di età pari o superiore a 65 anni che sono stati ricoverati per sindrome influenzale o complicanze ad essa correlate.

Per garantire la massima omogeneità diagnostica, è stata fornita una definizione clinica di caso da segnalare.

Definizione di caso

Si definisce "sindrome influenzale" un'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.

Nota bene

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

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

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^a settimana dell'anno 2003 (lunedì 13 ottobre) fino alla 17^a settimana del 2004 (domenica 25 aprile).

Flusso dei dati

L'invio dei dati aggregati è avvenuto settimanalmente per via telematica mediante la compilazione di una scheda online sul sito web (www.flu.iss.it) dell'ISS. L'accesso è regolato dal riconoscimento del medico mediante codice identificativo e password assegnata ad ogni singolo medico dal Centro di Coordinamento dell'ISS. Il medico ha inoltre la possibilità di consultare i dati inviati fino a quel momento. I medici sprovvisti di connessione a Internet comunicano 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 provvede 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'ISS.

L'analisi è stata effettuata con le seguenti modalità:

- *settimanalmente:*
 - 1) numero di medici (totale e suddiviso per regione) che nella settimana avevano inviato dati;
 - 2) popolazione sorvegliata (totale, per regione e per fascia d'età);
 - 3) tassi di incidenza nazionali, totali e per fascia di età;
 - 4) tassi di incidenza per regione, totali e per fascia d'età;
 - 5) confronto con dati analoghi delle stagioni precedenti.
- *alla fine della stagione influenzale:*
 - 1) descrizione della diffusione geografica dell'influenza nell'arco della stagione.

Il ritorno dell'informazione

In seguito ad un accordo tra l'ISS e il CIRI i dati forniti dalle regioni sorvegliate dal CIRI sono stati regolarmente inviati all'ISS che ha provveduto all'analisi e alla stesura di un rapporto che settimanalmente è stato inviato al Ministero della Salute.

Il Ministero della Salute ha provveduto a sua volta alla pubblicazione e all'aggiornamento settimanale sul sito web: (<http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/influenza.jsp?lista=0>).

I dati nazionali sono stati condivisi a livello internazionale con analoghi network europei EISS: *European Influenza Surveillance Scheme*; e EuroGROG: *European GROG – Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe*).

Metodi virologici

L'attività di monitoraggio virologico è svolta dal Centro Nazionale Influenza (NIC) presso il Reparto "Malattie virali e vaccini inattivati"- Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI) dell'Istituto Superiore di Sanità, nell'ambito del Programma Mondiale dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) per la sorveglianza dell'influenza con la collaborazione di una rete di Laboratori periferici.

Raccolta dei campioni biologici

I campioni clinici utilizzati per la ricerca del virus influenzale o dei suoi costituenti sono rappresentati da tamponi faringei, prelevati durante la fase acuta dell'infezione caratterizzata dalla presenza di febbre elevata.

L'attività di raccolta dei campioni biologici è stata svolta a partire dalla 46^a settimana del 2003 (10-16 novembre) e si è protratta fino alla 17^a settimana del 2004 (19-25 aprile).

Ogni regione ha individuato i medici disposti ad effettuare il prelievo di un numero limitato (massimo 3) di campioni clinici, utilizzando, per la loro raccolta, un kit diagnostico fornito dall'ISS, costituito da un tubo sterile contenente una spugnetta impregnata di terreno di trasporto.

All'invio del kit e al ritiro dei campioni ha provveduto lo stesso ISS; il compito delle ASL e dei medici è stato di provvedere al mantenimento dei campioni in frigorifero (+4°C) fino al momento del ritiro da parte del corriere.

Per ottimizzare le indagini virologiche miranti all'isolamento virale, i campioni sono stati fatti pervenire al laboratorio il più celermente possibile al fine di non ridurre il titolo virale e quindi le possibilità di isolamento.

Il prelievo dei campioni è stato effettuato durante la fase acuta della malattia seguendo semplici istruzioni allegate al kit; al medico è stato richiesto di riportare sul modulo allegato le informazioni relative alla data del prelievo, le iniziali del paziente, il sesso, l'età e la sua situazione vaccinale.

I campioni prelevati dai medici della Provincia autonoma di Trento e della regione Molise sono stati inviati ed analizzati direttamente presso il NIC, mentre quelli provenienti da altre regioni (Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Provincia autonoma di Bolzano, Sardegna) presso i Laboratori Regionali di collaborazione dell'ISS.

Diagnosi virologica e caratterizzazione antigenica degli isolati virali

Di seguito sono elencate le metodiche di laboratorio utilizzate per la ricerca dei virus influenzali nei campioni biologici.

– *Isolamento*

in colture cellulari di rene di cane (*Madin-Darby Canine Kidney*, MDCK) (1-3) e/o in uova embrionate di pollo (4-5).

La presenza di virus è stata evidenziata mediante la ricerca di attività emagglutinante nel liquido culturale soprannatante 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 (*Hemagglutinin Inhibition*, HI) (6-8), utilizzando una batteria di antisieri policlonali prodotti in pollo e/o furetto presso l'ISS e di seguito elencati:

- antisiero A/Fujian/411/02;
 - antisiero A/New Caledonia/20/99;
 - antisiero B/Shangdong/7/97.
- *Tecniche di diagnosi rapida*
 quali RT-PCR (9-17) (reazione di PCR di tipo “multiplex, preceduta da trascrizione inversa) e 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; 18-21), per l’identificazione di componenti virali (nucleoproteina NP e proteina di superficie emagglutinina HA) direttamente nei campioni clinici.

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

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

Ceppo virale	Primer	Sequenza (5'→ 3')	Gene target
Influenza A	Forward <i>primer</i> Reverse <i>primer</i>	GCAGGGTAGATAATCACTCAC GAGAGCACATTCTGGGGTCC	NP
Influenza A	Forward <i>primer</i> Reverse <i>primer</i>	TCCCTTAGGTCACTAGTTGC CCGTCTACCATTCCCTCCCA	HA (H3)
Influenza A	Forward <i>primer</i> Reverse <i>primer</i>	AAATCATGGTCCTACATTGCAGAAA ATCATTCCAGTCCATCCCCCTTCAAT	HA (H1)
Influenza B	Forward <i>primer</i> Reverse <i>primer</i>	GTGACTGGTGTGATAACCACT TGTTTTACCCATATGGGC	HA

Bibliografia

1. Reina J, Fernandez-Baca V, Blanco I, Munar M. Comparison of Madin-Darby canine kidney cells (MDCK) with a green monkey continuous cell line (Vero) and human lung embryonated cells (MRC-5) in the isolation of influenza A virus from nasopharyngeal aspirates by shell vial culture. *J Clin Microbiol* 1997;35(7):1900-1
2. 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.
3. Meguro H, Bryant JD, Torrence AE, Wright PF. Canine Kidney Cell line for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 1979;9:175-9.
4. 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.
5. Monto AS, Maassab HF, Bryan ER. Relative efficacy of embryonated eggs and cell culture for isolation of contemporary influenza viruses. *J Clin Microbiol* 1981;13(1):233-5.
6. de Jong JC, Palache AM, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Boon AC, Osterhaus AD. Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. *Dev Biol (Basel)* 2003;115:63-73.

7. Ueda M, Maeda A, Nakagava 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. van Elden LJ, van Kraaij MG, Nijhus M, hendriksen KA, Dekker AW, Rozenerg-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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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).
16. Claas ECJ, Sprenger MJW, Kletter 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.
17. Yamada A, Imanishi J, Nakajima E, Nahkajima K, Nakajima S. Detection of influenza viruses in throat swab by using polymerase chain reaction. *Microbiol Immunol* 1991;35:259-65.
18. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription –PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol* 2003;41(8):3487-93.
19. Dunn JJ, Gordon C, Kelley C, Carroll KC. Comparison of the Denka-Seiken INFLU A.B-Quick and BD Directigen Flu A+B with direct fluorescent-antibody staining and shell vial culture methods for rapid detection of influenza viruses. *J Clin Microbiol* 2003;41(5):2180-3.
20. 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.
21. 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.

Risultati della sorveglianza FLU-ISS

SORVEGLIANZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICA

La sorveglianza dell'influenza è stata effettuata nel periodo compreso tra la 42^a settimana del 2003 e la 17^a del 2004.

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 45^a settimana del 2003 e la 15^a settimana del 2004. 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 molto bassi.

Caratteristiche del campione di medici

In ogni regione hanno aderito alla sorveglianza medici provenienti da quasi tutte le province, così che il campione è rappresentativo anche dal punto di vista geografico.

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 e provinciale dei medici e il numero di ASL che hanno aderito alla sorveglianza.

In totale hanno aderito al progetto 502 medici di medicina generale e 138 pediatri di libera scelta. Nella Provincia Autonoma di Bolzano tra i medici sentinella non erano inclusi i pediatri.

Il 65% circa dei medici sentinella 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.

La partecipazione dei medici è stata buona per tutto il periodo considerato anche se non tutti i medici coinvolti nella sorveglianza hanno trasmesso regolarmente i dati. Mediamente hanno rilevato dati ogni settimana 555 medici (87%) con un minimo di 489 (76%) nella 15^a settimana del 2004 e un massimo di 582 (91%) registrato nella 50^a settimana del 2003.

Dei 640 medici che avevano aderito alla sorveglianza, 59 (9%) non hanno mai inviato dati, mentre hanno notificato regolarmente per almeno 16 settimane (75% delle 22 settimane di sorveglianza), 546 medici (85%).

Tabella 1. Distribuzione regionale e provinciale dei medici sentinella partecipanti alla sorveglianza

Regione	Medici/regione	Provincia	Medici/provincia
Basilicata	23	Matera	6
		Potenza	17
Campania	202	Avellino	16
		Benevento	26
		Caserta	20
		Napoli	116
		Salerno	24
Emilia Romagna	67	Bologna	13
		Forlì	19
		Modena	12
		Piacenza	8
		Ravenna	4
		Reggio Emilia	3
Lazio	87	Rimini	8
		Frosinone	9
		Latina	8
		Rieti	4
		Roma	60
Marche	37	Viterbo	6
		Ancona	13
		Ascoli Piceno	8
		Macerata	8
		Pesaro	8
Molise	10	Campobasso	8
		Isernia	2
Piemonte	60	Alessandria	5
		Asti	7
		Biella	4
		Cuneo	3
		Novara	12
		Torino	18
		Verbano Cusio	10
		Vercelli	1
Provincia Autonoma Bolzano	19	Bolzano	19
Provincia Autonoma Trento	12	Trento	12
Sardegna	18	Cagliari	12
		Nuoro	2
		Oristano	1
		Sassari	3
Valle d'Aosta	10	Aosta	10
Veneto	95	Belluno	19
		Padova	13
		Rovigo	8
		Venezia	27
		Verona	8
		Vicenza	20
Totale	640		640

Tabella 2. Distribuzione regionale del numero dei medici che hanno aderito e inviato i dati alla rete di sorveglianza

Regione	Medici che hanno aderito	Medici che hanno inviato i dati settimanalmente		
		<i>n. medio</i>	<i>n. minimo</i>	<i>n. massimo</i>
Basilicata	23	16,7	15	18
Campania	202	148,0	123	162
Emilia Romagna	67	56,2	46	61
Lazio	87	87,0	87	87
Marche	37	33,9	18	37
Molise	60	53,2	46	57
Piemonte	19	17,4	14	19
Provincia Autonoma Bolzano	12	11,7	10	12
Provincia Autonoma Trento	18	17,7	16	18
Sardegna	10	9,7	8	10
Valle d'Aosta	95	93,9	90	95
Veneto	10	10,0	10	10
Totale	640	555,4		

Caratteristiche della popolazione campionata

La popolazione sorvegliata dai medici sentinella partecipanti allo studio era composta complessivamente da 819.977 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (53.998 assistiti), 5-14 anni (104.758), 15-64 anni (509.363 assistiti), oltre 64 anni (151.858 assistiti). La Tabella 3 riporta la popolazione sotto sorveglianza suddivisa per regione e per fascia di età, mentre la Tabella 4 riporta la media settimanale della popolazione sorvegliata per fascia di età e per regione e la relativa percentuale rispetto alla popolazione regionale stimata del 2003 per ogni fascia d'età. Poiché non tutti i medici hanno partecipato con regolarità al sistema FLU-ISS, la popolazione sorvegliata settimanalmente risulta in media di 716.265 individui (pari al 2,5% del totale della popolazione), di cui 45.024 (3,4%) nella fascia di età 0-4 anni, 90.197 (3,3%) nella fascia di età 5-14 anni, 447.142 (2,3%) nella fascia di età 15-64 e 133.902 (2,5%) in quella oltre i 64 anni.

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

Regione	Assistiti				
	0-4	5-14	15-64	oltre 64	totale
Basilicata	1823	3830	17040	5299	27992
Campania	21878	40196	153158	38775	254007
Emilia Romagna	5074	9103	47963	19336	81476
Lazio	5775	13549	71619	18312	109255
Marche	3983	7821	25719	9541	47064
Molise	683	1171	7417	2551	11822
Piemonte	1975	4972	54804	18675	80426
Provincia autonoma Bolzano	801	2996	27896	6653	38346
Provincia autonoma Trento	601	1574	10708	3061	15944
Sardegna	1455	2848	11752	3847	19902
Valle d'Aosta	474	1708	9530	2282	13994
Veneto	9476	14990	71757	23526	119749
Totale	53998	104758	509363	151858	819977

Tabella 4. Media settimanale e percentuale della popolazione sorvegliata per regione e fascia di età

Regione	Assistiti										Totale popolazione anno 2003
	0-4		5-14		15-64		oltre 64		totale		
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	
Basilicata	1386	5,1	2853	4,4	12241	3,1	3954	3,5	20434	3,4	596.821
Campania	14676	4,5	29433	4,1	116305	3,0	29351	3,5	189765	3,3	5.725.098
Emilia Romagna	4215	2,5	7696	2,5	40341	1,5	16250	1,8	68503	1,7	4.030.220
Lazio	5775	2,5	13549	2,8	71619	2,1	18312	1,9	109255	2,1	5.145.805
Marche	3850	6,1	7417	5,7	23050	2,4	8513	2,6	42831	2,9	1.484.601
Molise	683	5,1	1171	3,7	7417	3,6	2551	3,7	11822	3,7	321.047
Piemonte	1896	1,1	4513	1,3	48170	1,7	16534	1,8	71113	1,7	4.231.334
PA Bolzano	751	2,8	2789	5,2	25520	8,1	6040	8,2	35100	7,5	467.338
PA Trento	550	2,2	1467	3,1	10607	3,3	3032	3,4	15656	3,2	483.157
Sardegna	1455	2,2	2836	1,8	11374	1,0	3773	1,4	19438	1,2	1.637.639
Valle d'Aosta	463	8,3	1677	16,5	9208	11,3	2218	9,5	13566	11,2	120.909
Veneto	9325	4,3	14796	3,6	71288	2,3	23374	2,8	118784	2,6	4.577.408
Totale	45024	3,4	90197	3,3	447142	2,3	133902	2,5	716265	2,5	28.821.377

* PA: Provincia autonoma

L'incidenza dell'influenza

L'incidenza totale pesata per regione e per fascia di età è pari a 56 casi per 1000 assistiti. L'incidenza suddivisa per fascia di età è riportata in Figura 1 e, come atteso, è risultata decisamente maggiore nella fascia di età 0-14 anni.

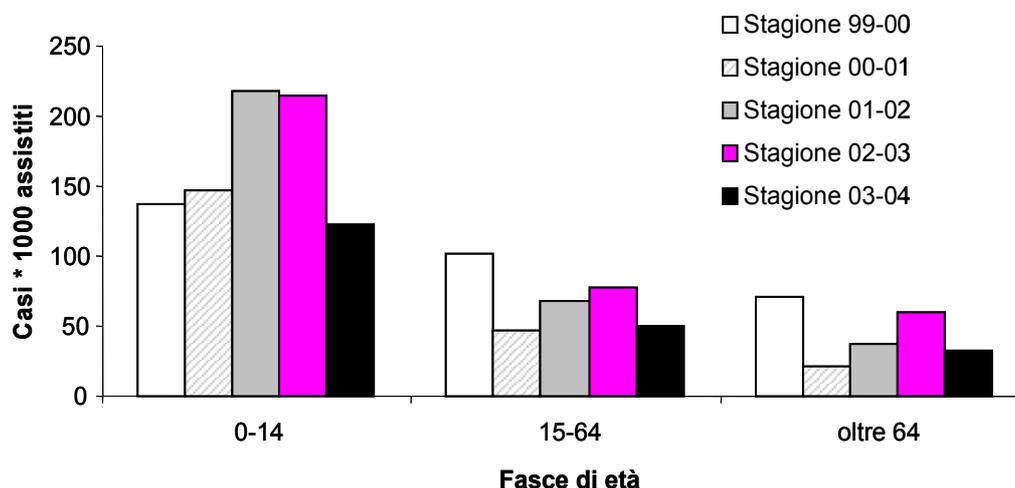


Figura 1. Incidenza per fascia di età relativa a tutto il periodo di sorveglianza nelle stagioni influenzali 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

Dall'analisi dei dati settimanali si può evidenziare che l'incidenza totale dell'influenza è stata molto bassa fino alla 52^a settimana del 2003 con valori inferiori al 2 per 1000 assistiti. Dalla 1^a settimana del 2004 in poi, l'incidenza ha continuato ad aumentare gradualmente fino alla 6^a settimana del 2004 quando è stato raggiunto il picco epidemico (5,4 per 1000 assistiti). Dalla 7^a settimana del 2004 si è osservato un graduale decremento dell'incidenza che è continuato fino alla 15^a settimana del 2004, quando l'attività dei virus influenzali è tornata a livelli di base.

In Tabella 5 e in Figura 2 è riportata l'incidenza settimanale totale e per fascia di età, calcolata dividendo il numero di casi osservati in tutte le regioni per settimana sulla relativa popolazione di assistiti in sorveglianza.

Tabella 5. Andamento settimanale dell'incidenza (per 1000 assistiti) totale e per fascia di età

Settimana	Incidenza				
	0-4	5-14	15-64	oltre 64	totale
2003-45	0,97	0,64	0,64	0,56	0,64
2003-46	0,89	0,64	0,66	0,49	0,64
2003-47	1,11	0,77	0,71	0,48	0,70
2003-48	1,17	0,82	0,71	0,38	0,69
2003-49	1,72	1,25	0,81	0,57	0,87
2003-50	3,18	1,46	0,96	0,64	1,10
2003-51	3,56	2,21	1,24	1,07	1,47
2003-52	3,51	2,70	1,40	1,00	1,61
2004-01	3,07	2,79	1,96	1,42	2,03
2004-02	4,05	3,21	2,51	1,67	2,53
2004-03	7,06	4,60	3,00	1,91	3,24
2004-04	12,95	7,59	3,35	2,03	4,24
2004-05	13,98	9,58	4,03	2,22	5,00
2004-06	15,90	9,90	4,37	2,38	5,42
2004-07	15,90	9,87	4,13	2,71	5,27
2004-08	14,14	9,62	4,13	2,55	5,17
2004-09	11,31	8,37	3,50	2,41	4,42
2004-10	9,71	7,78	3,03	2,11	3,89
2004-11	9,54	7,01	2,73	1,74	3,53
2004-12	6,07	6,16	2,12	1,54	2,79
2004-13	5,90	4,79	1,49	1,02	2,12
2004-14	3,38	3,99	1,34	0,71	1,69
2004-15	2,24	2,63	0,92	0,59	1,16

Analizzando i dati per singole fasce di età (0-4, 5-14, 15-64, oltre 64) si nota che l'andamento dell'incidenza nel tempo è stato simile, anche se con valori differenti. Nelle prime tre fasce d'età il picco è stato raggiunto nella 6^a settimana del 2004, con un'incidenza di 15,9 casi per 1000 assistiti nella fascia 0-4 anni, di 9,9 nella fascia 5-14 anni, e di 4,4 nella fascia 15-64, mentre nella fascia di età superiore a 64 anni il picco è stato raggiunto nella 7^a settimana del 2004 con un'incidenza pari a 2,7 casi per 1000 assistiti.

Complessivamente quest'anno la stima del totale dei casi di influenza verificatisi nelle Regioni sorvegliate dal sistema FLU-ISS, pesato per regione e per età è stata pari a circa 1.600.000.

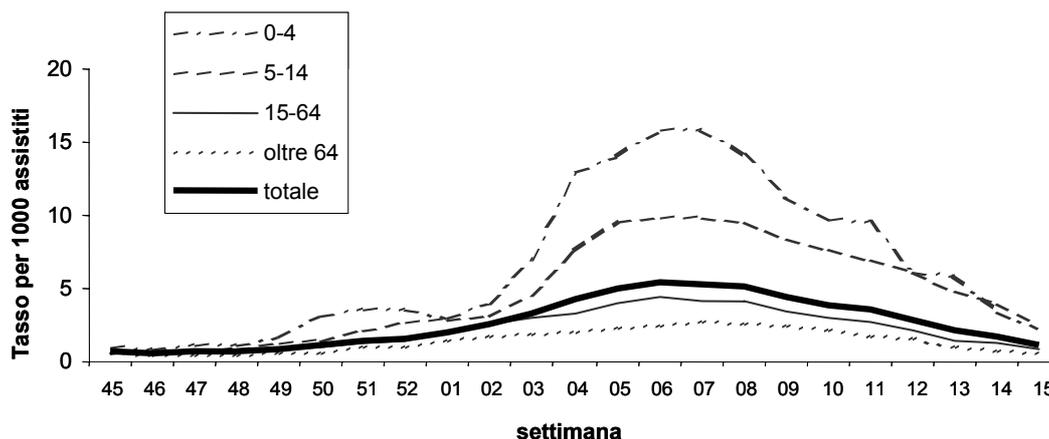


Figura 2. Andamento del tasso di incidenza delle sindromi influenzali per classe di età dalla 45ª settimana del 2003 alla 15ª settimana del 2004

Da un confronto con i dati della Rete FLU-ISS delle stagioni influenzali 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002 e 2002-2003, si evidenzia che l'andamento dell'epidemia influenzale nella stagione 2003-2004 ha registrato livelli di incidenza molto simili a quelli della stagione 2000-2001 raggiungendo il picco epidemico nella stessa settimana (6ª settimana) (Figura 3).

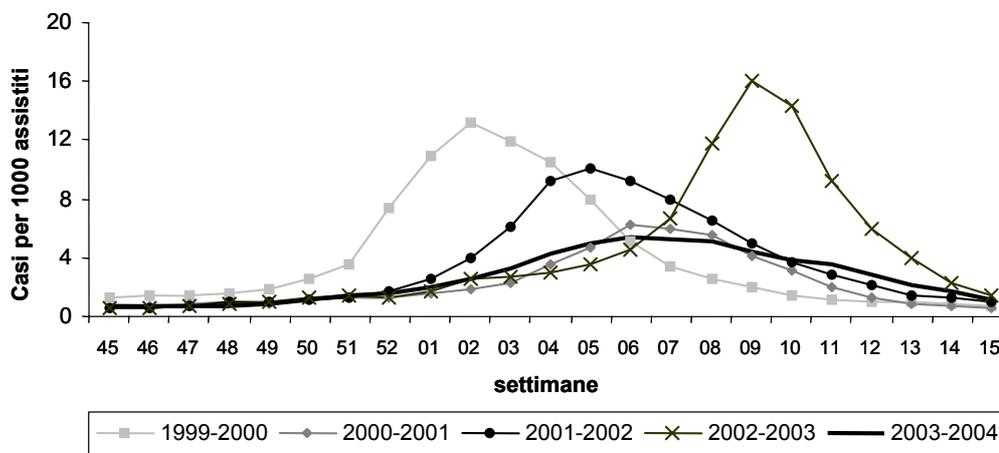
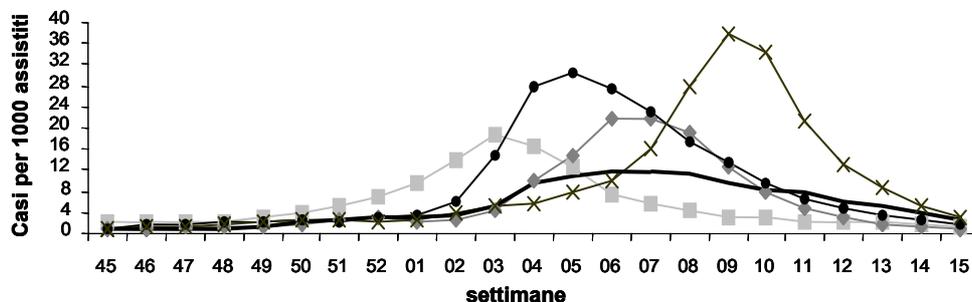


Figura 3. Confronto dell'incidenza dell'influenza nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

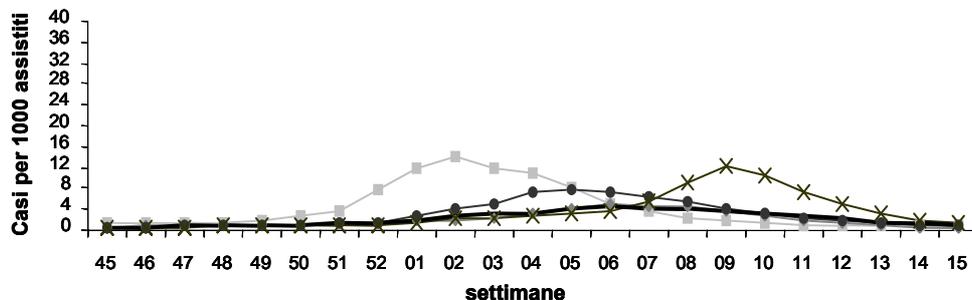
Nella stagione 1999-2000 l'epidemia aveva raggiunto il picco durante la 2ª settimana del 2000 con un'incidenza massima pari a circa 13 casi per 1000 assistiti, mentre nella stagione 2002-2003 l'epidemia aveva raggiunto il picco nella 9ª settimana con un'incidenza pari a 16 casi per 1000 assistiti.

Anche quest'anno l'ondata epidemica è stata sostenuta principalmente dalla popolazione appartenente alla fascia d'età 0-14 anni, che è quella più suscettibile perché non esposta alle precedenti epidemie influenzali e non vaccinata (Figura 4).

0-14 anni



15-64 anni



oltre 64 anni

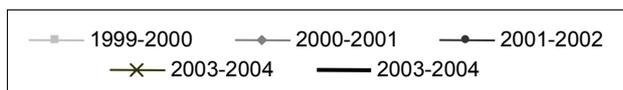
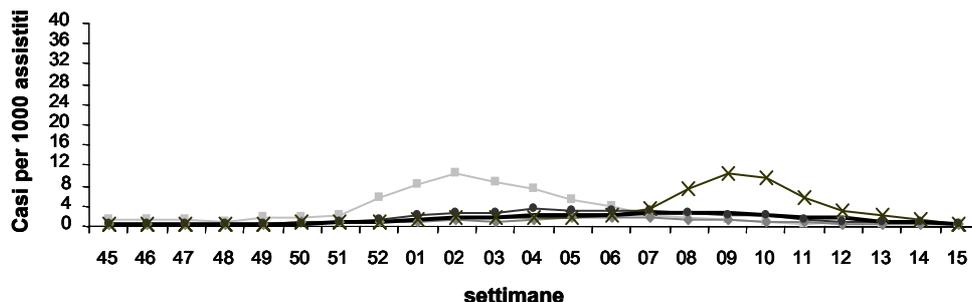


Figura 4. Confronto dell'incidenza dell'influenza nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

SORVEGLIANZA VIROLOGICA

Dati relativi alle indagini virologiche condotte su campioni raccolti dai medici sentinella nelle Regioni FLU-ISS

Periodo di osservazione e partecipazione dei medici

Il monitoraggio della circolazione dei virus influenzali è stato effettuato a partire dalla 46^a settimana del 2003 (10-16 novembre) e si è protratto fino alla 17^a settimana del 2004 (19-25 aprile).

Anche nel caso della sorveglianza virologica, non tutte le Regioni si sono attivate contemporaneamente (Tabella 6).

Tabella 6. Periodo di monitoraggio e medici partecipanti alle indagini virologiche nelle regioni FLU-ISS

Regioni FLU-ISS	Settimana		N. medici aderenti	N. medici che hanno inviato i campioni	N. ASL
	<i>inizio</i> 2003	<i>fine</i> 2004			
Basilicata	49	15	6	3	1
Campania	49	15	64	27	13
Emilia Romagna	49	15	33	27	8
Lazio	48	15	58	42	12
Molise	48	17	9	4	2
Provincia autonoma Bolzano	48	17	7	5	4
Provincia autonoma Trento	48	17	8	6	1
Sardegna	49	15	17	13	6
Totale			202	127	47

Come previsto dal piano operativo, su un totale di 640 medici partecipanti al sistema di sorveglianza epidemiologica, solo una parte di essi (202) ha collaborato anche alle indagini di laboratorio. La raccolta dei campioni da analizzare è stata effettuata in parte da medici sentinella partecipanti al sistema di sorveglianza regionale ed in parte da medici individuati dai Laboratori periferici e non afferenti al sistema di sorveglianza regionale.

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, caratterizzate da una minore circolazione virale.

Diagnosi di laboratorio

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

Tabella 7. Risultati delle indagini di laboratorio nelle Regioni FLU-ISS

Regioni FLU-ISS	N. campioni raccolti	N.virus identificati e/o isolati				
		totale	tipo A	sottotipo A/H3N2	sottotipo A/H1N1	tipo B
Basilicata	9	-	-	-	-	-
Campania	109	21	20	-	-	1
Emilia Romagna	225	87	4	75	-	8
Lazio	60	6	1	1	3	1
Molise	7	1	-	-	-	1
Provincia autonoma di Bolzano	26	1	-	1	-	-
Provincia autonoma di Trento	33	2	0	2	-	-
Sardegna	41	16	-	16	-	-
Totale	510	134	25	95	3	11

Complessivamente, il numero dei campioni prelevati nell'intero periodo di sorveglianza ed analizzati presso l'ISS o presso i laboratori regionali di collaborazione è stato di 510, di cui 134 (26,3%) positivi alla ricerca di virus o di antigeni virali.

La caratterizzazione antigenica dei campioni positivi ha evidenziato una netta prevalenza (92%) di virus influenzali appartenenti al tipo A. Nell'ambito del tipo A, si è registrata una esclusiva circolazione del sottotipo A/H3N2 (72%). Sporadici i casi di identificazione di virus di sottotipo A/H1N1. Solo l'8% dei campioni analizzati è risultato appartenere al tipo B.

Andamento settimanale e distribuzione geografica degli isolamenti virali

Nelle Regioni afferenti alla rete FLU-ISS, il primo virus influenzale, di sottotipo A/H3N2, è stato identificato nella 48^a settimana del 2003 (24-30 novembre), da un campione biologico proveniente dalla regione Emilia Romagna e prelevato da un paziente di 3 anni (Figura 5).

Le settimane successive sono state caratterizzate dall'identificazione di virus influenzali provenienti da casi sporadici.

A partire dalla fine del mese di dicembre, si è registrato un aumento dei campioni raccolti e, corrispondentemente, dei virus isolati; la massima circolazione virale si è avuta nel mese di gennaio e nella prima metà di febbraio.

Diversamente dal tipo A, ed in particolare dal sottotipo A/H3N2, che ha circolato durante l'intero periodo di osservazione, i virus di tipo B sono stati isolati nella seconda metà della stagione invernale.

Nella Figura 5 è riportato il numero di campioni analizzati e i virus risultati positivi alle indagini di laboratorio.

La Figura 6 mostra i dati relativi ai campioni inviati e a quelli risultati positivi nelle diverse Regioni afferenti alla rete FLU-ISS.

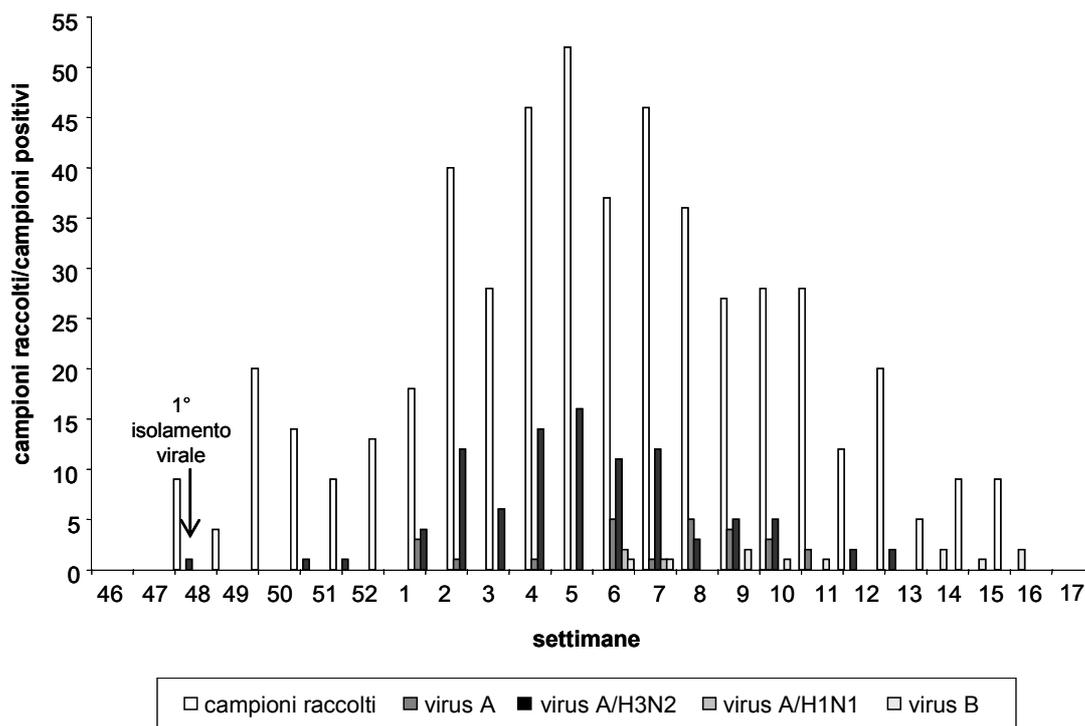


Figura 5. Andamento settimanale dei campioni positivi nelle Regioni afferenti alla rete FLU-ISS

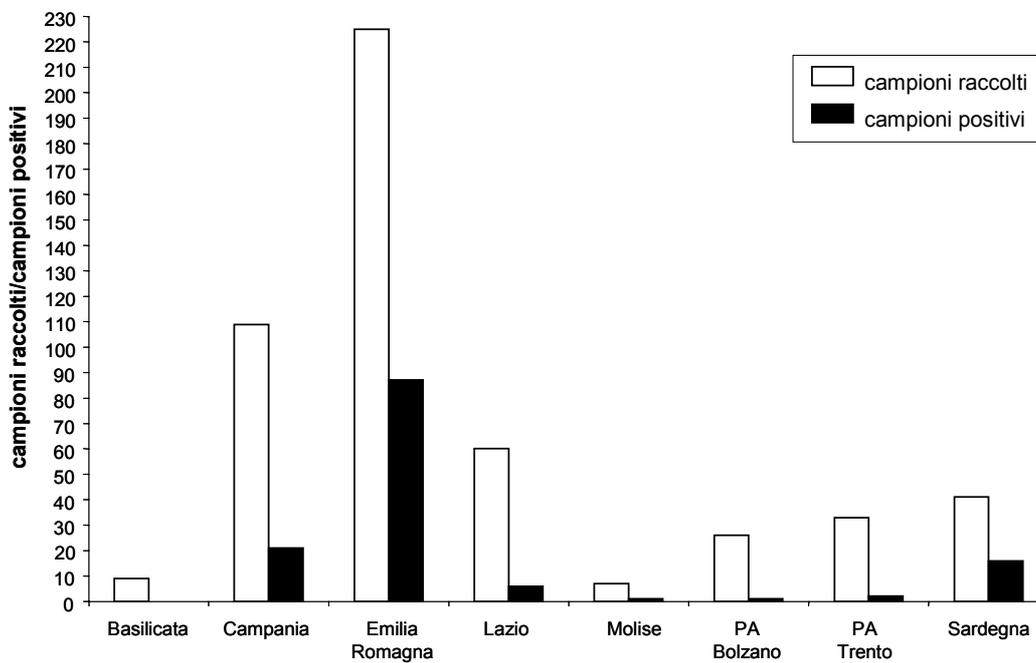


Figura 6. Distribuzione dei campioni inviati e risultati positivi nelle Regioni afferenti alla rete FLU-ISS

Dati virologici nazionali e contributo dei Centri Universitari periferici

Anche questo anno il programma di sorveglianza virologica dell'influenza in Italia, si è avvalso della collaborazione di alcuni Centri periferici. Per la raccolta dei campioni da analizzare, alcuni Istituti hanno utilizzato, in parte, la rete dei medici sentinella regionale, come già detto precedentemente. Rilevante, tuttavia, è stato anche il contributo di medici individuati dai Centri e non afferenti al sistema di sorveglianza regionale (Tabella 8).

Tabella 8. Strutture laboratoristiche coinvolte nella sorveglianza virologica dell'influenza e loro organizzazione relativamente all'area geografica di monitoraggio

Laboratorio	Campioni provenienti da medici		regione di provenienza
	non partecipanti al sistema sentinella di sorveglianza regionale	partecipanti al sistema sentinella di sorveglianza regionale	
	n.	n.	
Università di Genova <i>Dipartimento di Scienze della Salute</i>	-	455	Liguria
Università di Milano <i>Istituto di Virologia</i>	3	1521	Lombardia
Università di Trieste <i>Istituto di Igiene e Medicina Preventiva</i>	24	226	Friuli-Venezia Giulia
Università di Parma <i>Dipartimento di Sanità Pubblica</i>	31	194	Emilia Romagna
Università di Siena <i>Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica</i>	1	75	Toscana
Università di Firenze <i>Dipartimento di Igiene e Salute Pubblica</i>	-	51	Toscana
Università di Perugia <i>Dipartimento di Igiene e Salute Pubblica</i>	12	15	Umbria
Università Cattolica "S. Cuore" Roma <i>Istituto di Microbiologia</i>	-	54	Lazio
Università di Lecce <i>Laboratorio di Igiene, DISTEBA</i>	5	43	Puglia
	-	23	Calabria
	-	9	Basilicata
Università di Sassari <i>Dipartimento di Scienze Biomediche</i>	5	36	Sardegna
Università di Napoli "Federico II" <i>Dipartimento di Scienze Mediche e Preventive</i>	1	108	Campania
Azienda Sanitaria ASL Centro Sud Bolzano <i>Laboratorio di Microbiologia e Virologia</i>	-	26	PA* Bolzano
Istituto Superiore di Sanità <i>Reparto "Malattie virali e vaccini inattivati"</i>	6	7	Molise
<i>Dipartimento MIPI</i>	-	33	PA*Trento
Totale dei campioni: 2964	88	2876	

* PA: Provincia Autonoma

Il quadro della circolazione dei virus influenzali a livello nazionale si è mostrato sovrapponibile a quello descritto nei precedenti paragrafi e relativo alle Regioni FLU-ISS. La stagione influenzale, infatti, si è rivelata piuttosto modesta e prevalentemente associata a casi sporadici o a focolai epidemici. La distribuzione geografica della totalità dei virus identificati è mostrata in Figura 7.

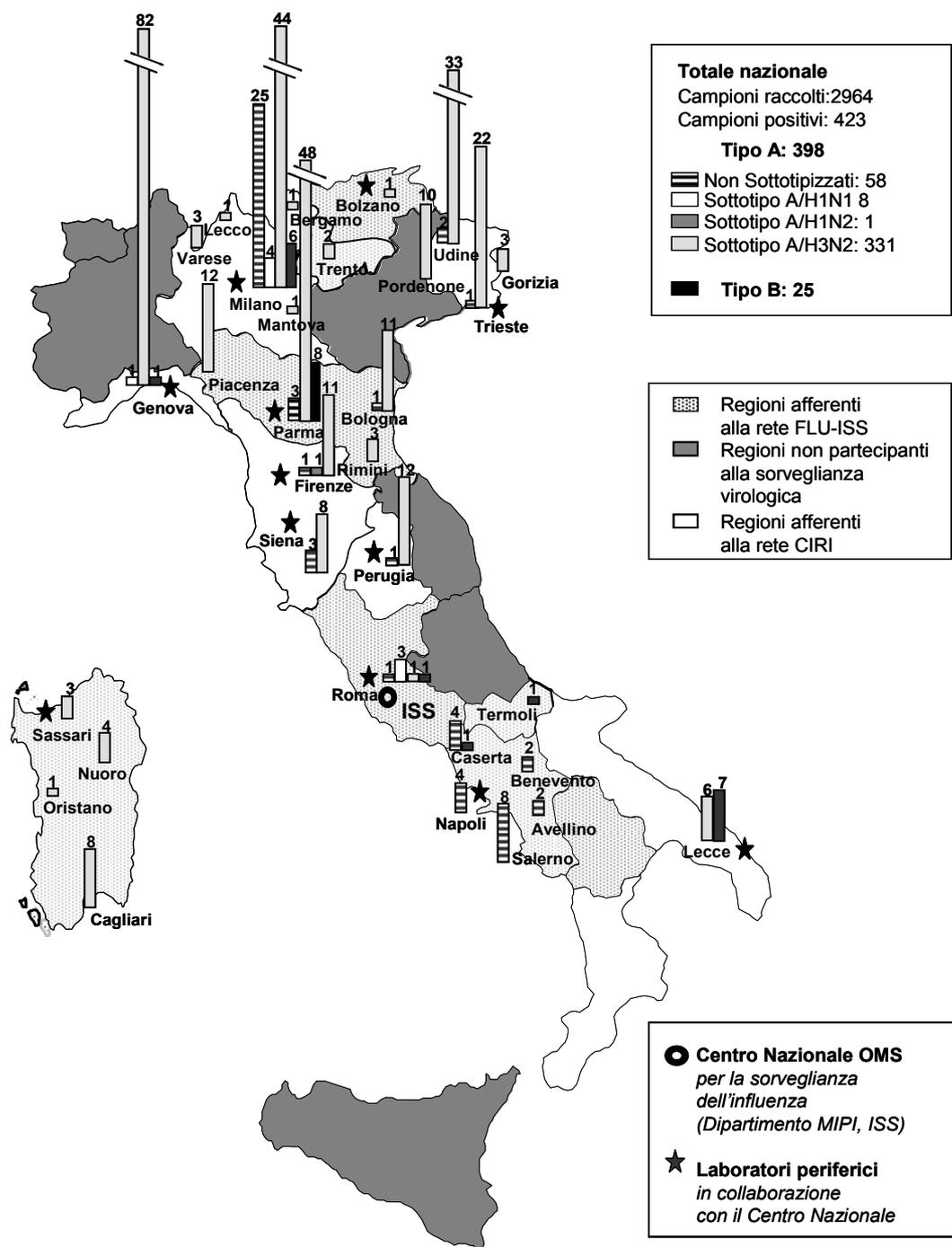


Figura 7. Distribuzione geografica dei ceppi virali identificati sull'intero territorio nazionale

L'andamento settimanale della raccolta dei campioni clinici e degli isolamenti virali sul territorio nazionale è mostrato in Figura 8.

Il picco della circolazione virale è stato registrato nella 6^a settimana, in corrispondenza del picco di attività clinico-epidemiologica.

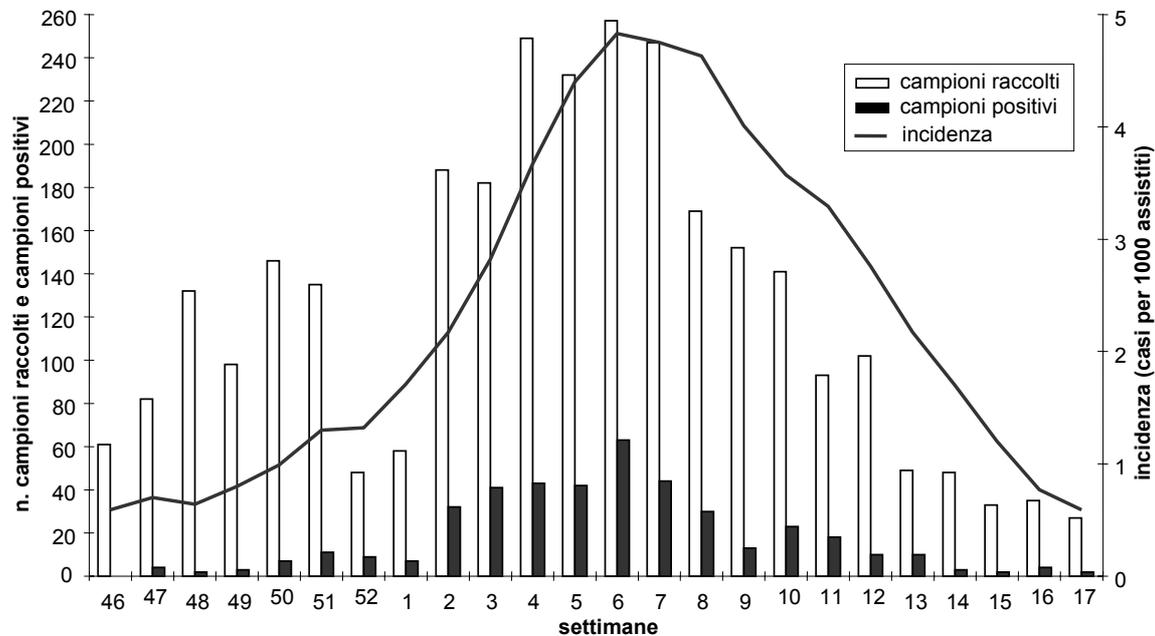


Figura 8. Andamento settimanale dei campioni clinici raccolti, dagli isolamenti virali e dell'incidenza della sindrome influenzale nella stagione 2003-2004. Dati nazionali

Nel periodo compreso tra la 46^a settimana del 2003 (10-16 novembre) e la 17^a settimana del 2004 (19-25 aprile), sono stati analizzati, dai Centri periferici di collaborazione e dal Reparto "Malattie virali e vaccini inattivati" dell'ISS, un totale di 2964 campioni; di questi 423 (14,3%) sono risultati positivi.

La Figura 9 mostra che la maggior parte dei virus identificati sono risultati di tipo A (94%); solo il 5% dei virus è risultato appartenere al tipo B. Nell'ambito del tipo A, i virus del sottotipo A/H3N2 sono risultati nettamente predominanti ed associati a focolai epidemici, mentre virus del sottotipo A/H1N1 e A/H1N2 sono stati isolati da casi sporadici

Il primo isolamento di virus influenzale è avvenuto presso il Centro Universitario di Genova dove è stato identificato un virus di sottotipo A/H1N1 in un campione raccolto nella 47^a settimana da una bambina di 3 anni; successivamente, a Milano, tramite PCR, è stato identificato un ceppo di sottotipo A/H3N2 da un campione raccolto nella medesima settimana.

I campioni che hanno dato risultati positivi sono stati raccolti, nella quasi totalità, da soggetti non vaccinati; 44 (10%) sono risultati i campioni positivi prelevati da soggetti vaccinati, appartenenti per lo più ad una popolazione giovane-adulta.

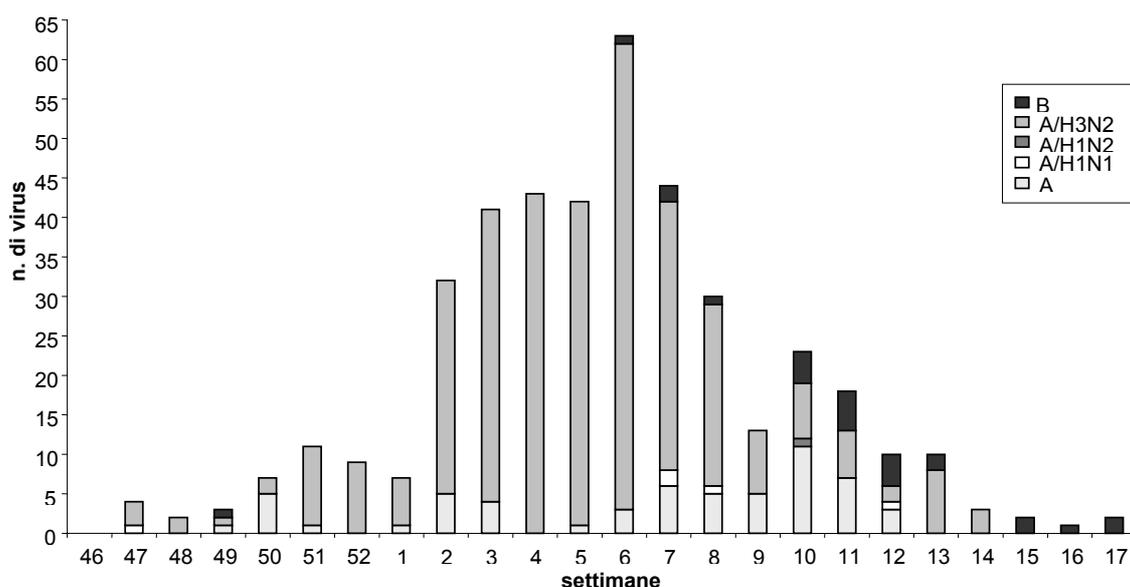


Figura 9. Andamento settimanale dei campioni positivi nella stagione 2003-2004. Dati nazionali

La Tabella 9 riporta i risultati ottenuti dalla rete dei medici sentinella regionale e dai medici individuati dai Centri e non afferenti al sistema di sorveglianza regionale.

Tabella 9. Risultati delle indagini di laboratorio ottenuti dalla rete dei medici sentinella e non sentinella

Provenienza campioni clinici	N. campioni raccolti	Tipo A	Sottotipo A/H1N1	Sottotipo A/H1N2	Sottotipo A/H3N2	Tipo B	Totale campioni positivi
Medici partecipanti al sistema sentinella	2876	54	8	1	309	23	395
Medici non partecipanti al sistema sentinella	88	4	-	-	22	2	28
Totale	2964	58	8	1	331	25	423

La Figura 10 mostra la provenienza dei campioni clinici ed i risultati delle indagini di laboratorio eseguite dall'ISS, dai Centri Universitari e/o Ospedalieri, partecipanti alla sorveglianza virologica.

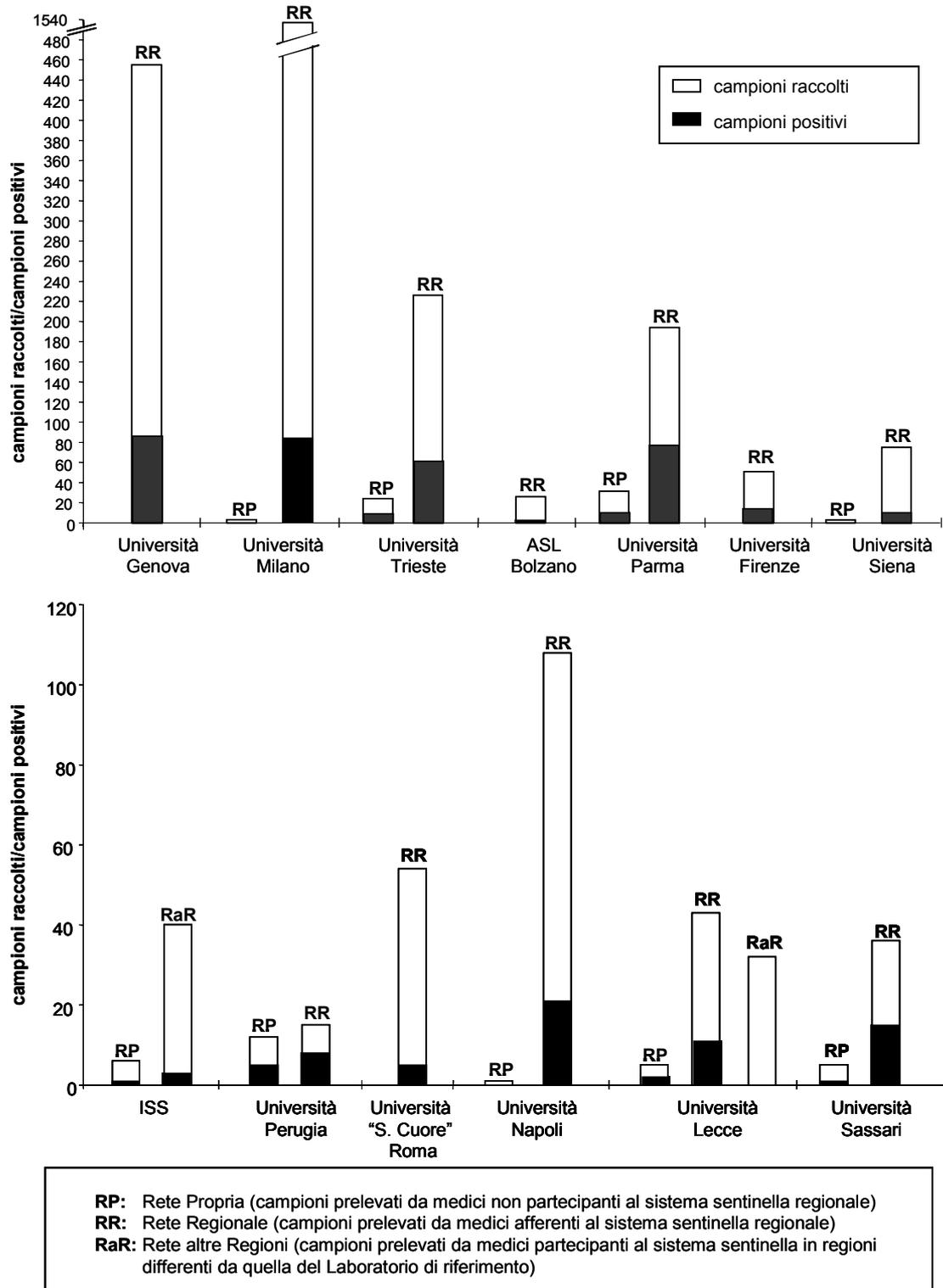


Figura 10. Provenienza dei campioni clinici e risultati delle indagini di laboratorio eseguite dall'ISS, dai Centri Universitari e/o Ospedalieri partecipanti alla sorveglianza virologica

Gruppi di età

La distribuzione per classi di età dei pazienti risultati positivi alla diagnosi di laboratorio è mostrata nelle Figure 11 e 12.

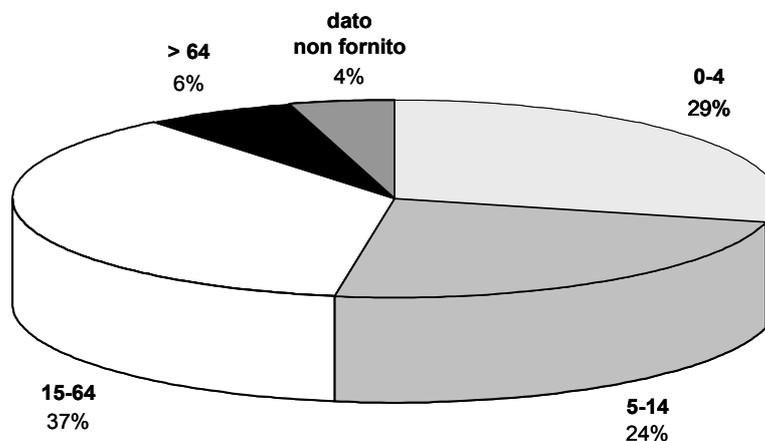


Figura 11. Distribuzione per classi di età (anni) dei soggetti positivi alla diagnosi di laboratorio

Prevalentemente colpiti sono risultati i bambini al di sotto dei 14 anni (53%), mentre nei campioni prelevati da pazienti appartenenti alle classe di età 15-64 è stata registrata una positività pari al 37%; una percentuale molto bassa di campioni positivi è stata riscontrata nei soggetti anziani (6%). Nel 4% dei casi, il dato sull'età del paziente non è stato fornito.

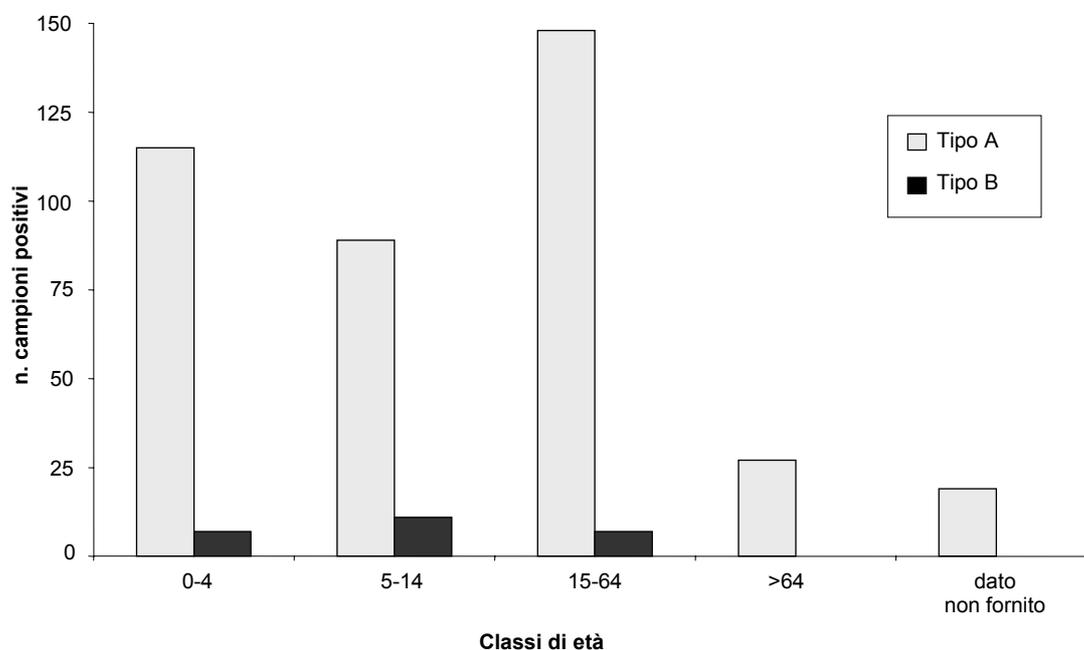


Figura 12. Distribuzione dei virus identificati e/o isolati per classi di età (anni)

Caratterizzazione sierologica comparativa tra ceppi di campo e ceppi vaccinali

Le Tabelle 10,11 e12 riportano i risultati dell'analisi sierologica eseguita, mediante il test classico HI, su alcuni ceppi virali isolati durante la stagione 2003-2004.

Nel test sono stati utilizzati antisieri di referenza verso alcuni prototipi virali, considerati rappresentativi delle diverse varianti virali che si sono originate per drift antigenico negli ultimi anni, all'interno di questo sottotipo. La valutazione del grado di omologia antigenica esistente tra i ceppi contenuti nel vaccino influenzale utilizzato nella stagione 2003-2004 ed i ceppi naturalmente circolanti nella popolazione ha evidenziato uno stretto grado di cross-reattività antigenica per i virus A/H1N1, risultati antigenicamente correlati al ceppo vaccinale A/New Caledonia/20/99.

Non altrettanto si può dire per gli isolati di sottotipo A/H3N2 e di tipo B.

L'analisi antigenica condotta su ceppi A/H3N2 (Tabelle 10 e 11), ha mostrato un consistente grado di omologia con la recente variante A/Fujian/411/02 ed i ceppi A/Wyoming/3/03, A/Kumamoto/102/02 e A/Christchurch/28/03, considerati indistinguibili dall'A/Fujian/411/02 ed una ridotta reattività antigenica verso il siero prodotto contro il ceppo vaccinale A/Panama/2007/99 (ceppo A/Moscow/10/99-like).

Tabella 10. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H3N2 isolati in Italia mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI) (risultati forniti dal Centro WHO di Londra)

Virus	A/Pan 2007/99	A/Egy 130/02	A/Fuj 411/02	A/Wy 3/03	A/Kum 102/02	Data prelievo	Età (anni)
Siero furetto post-infezione							
A/Panama/2007/99 ^a	5120	2560	80	640	640		
A/Egypt/130/02 ^b	1280	2560	40	160	640		
A/Fujian/411/02 ^c	80	40	640	1280	640		
A/Wyoming/3/03 ^d	1280	640	5120	5120	5120		
A/Kumamoto/102/02 ^e	1280	640	2560	5120	5120		
A/Parma/49/03	320	320	640	1280	1280	Dic.03	60
A/Parma/50/03	160	320	320	1280	640	Dic.03	12
A/Parma/1/03	320	320	640	1280	640	Gen.04	56
A/Parma/2/03	160	160	320	640	640	Gen.04	1
A/Firenze/2/03	160	160	640	1280	640	Gen.04	50
A/Firenze/3/04	80	40	320	640	640	Gen.04	37
A/Firenze/4/04	160	80	320	640	640	Gen.04	29
A/Firenze/5/04	160	320	640	1280	640	Gen.04	38
A/Firenze/6/04	160	160	320	640	640	Gen.04	24
A/Trento/1/04	320	320	640	1280	640	Gen.04	79
A/Trieste/26/03	320	640	1280	2560	1280	Gen.04	15
A/Trieste/28/03	640	640	2560	5120	2560	Dic.03	5
A/Trieste/29/03	160	320	320	1280	640	Dic.03	12
A/Trieste/30/03	320	320	1280	2560	1280	Dic.03	1
A/Trieste/31/03	320	320	2560	5120	2560	Dic.03	19
A/Genova/2161/03	320	320	640	1280	640	Dic.03	1
A/Genova/2162/03	40	80	80	160	160	Dic.03	5

a A/Panama/2007/99 (ceppo A/Moscow/10/99-like)

b A/Egypt/130/02 (ceppo A/Moscow/10/99-like)

c A/Fujian/411/02 (nuova variante antigenica circolante nel 2003-2004)

d A/Wyoming/3/03 (ceppo A/Fujian/411/02-like)

e A/Kumamoto/102/02 (ceppo A/Fujian/411/02-like)

Tabella 11. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H3N2 isolati in Italia mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI) (risultati forniti dal Centro WHO di Londra)

Virus	A/Pan 2007/99	A/Egy 130/02	A/Fuj 411/02	A/Wy 3/03	A/Chch 28/03	Data prelievo	Età (anni)
Siero furetto post-infezione							
A/Panama/2007/99^a	2560	2560	160	640	160		
A/Egypt/130/02^b	2560	2560	160	320	160		
A/Fujian/411/02^c	320	320	1280	2560	2560		
A/Wyoming/3/03^d	1280	1280	2560	5120	5120		
A/Christchurch/28/03^e	160	320	640	2560	2560		
A/Parma/4/04	80	160	160	640	640	Gen. 04	37
A/Parma/9/04	<	<	80	320	640	Gen. 04	5
A/Parma/15/04	80	80	160	640	640	Gen. 04	70
A/Parma/16/04	160	160	160	640	1280	Feb. 04	3
A/Parma/17/04	80	80	320	640	640	Gen. 04	12
A/Parma/33/04	160	320	320	1280	2560	Feb. 04	80
A/Parma/39/04	40	<	80	1280	1280	Feb. 04	2
A/Parma/40/04	<	<	80	1280	1280	Feb. 04	2
A/Parma/41/04	80	160	160	640	1280	Feb. 04	20
A/Parma/46/04	160	320	320	1280	1280	Feb. 04	15
A/Parma/48/04	<	<	80	320	1280	Feb. 04	52
A/Parma/58/04	160	320	320	1280	1280	Feb. 04	4
A/Parma/62/04	160	320	320	1280	1280	Mar. 04	2
A/Parma/63/04	160	320	320	640	1280	Feb. 04	27
A/Parma/65/04	80	160	160	320	640	Feb. 04	n.f.
A/Parma/70/04	<	<	80	1280	1280	Feb. 04	29
A/Siena/1/03	<	<	80	320	640	Dic. 03	n.f.
A/Siena/2/03	80	160	80	320	1280	Dic. 03	3
A/Siena/3/03	160	320	320	1280	1280	Dic. 03	5
A/Siena/1/04	160	320	320	1280	1280	Feb. 04	83
A/Perugia/6/04	160	320	320	1280	2560	Feb. 04	16
A/Perugia/9/04	80	80	320	1280	640	Feb. 04	64

a A/Panama/2007/99 (ceppo A/Moscow/10/99-like)

b A/Egypt/130/02 (ceppo A/Moscow/10/99-like)

c A/Fujian/411/02 (nuova variante antigenica circolante nel 2003-2004)

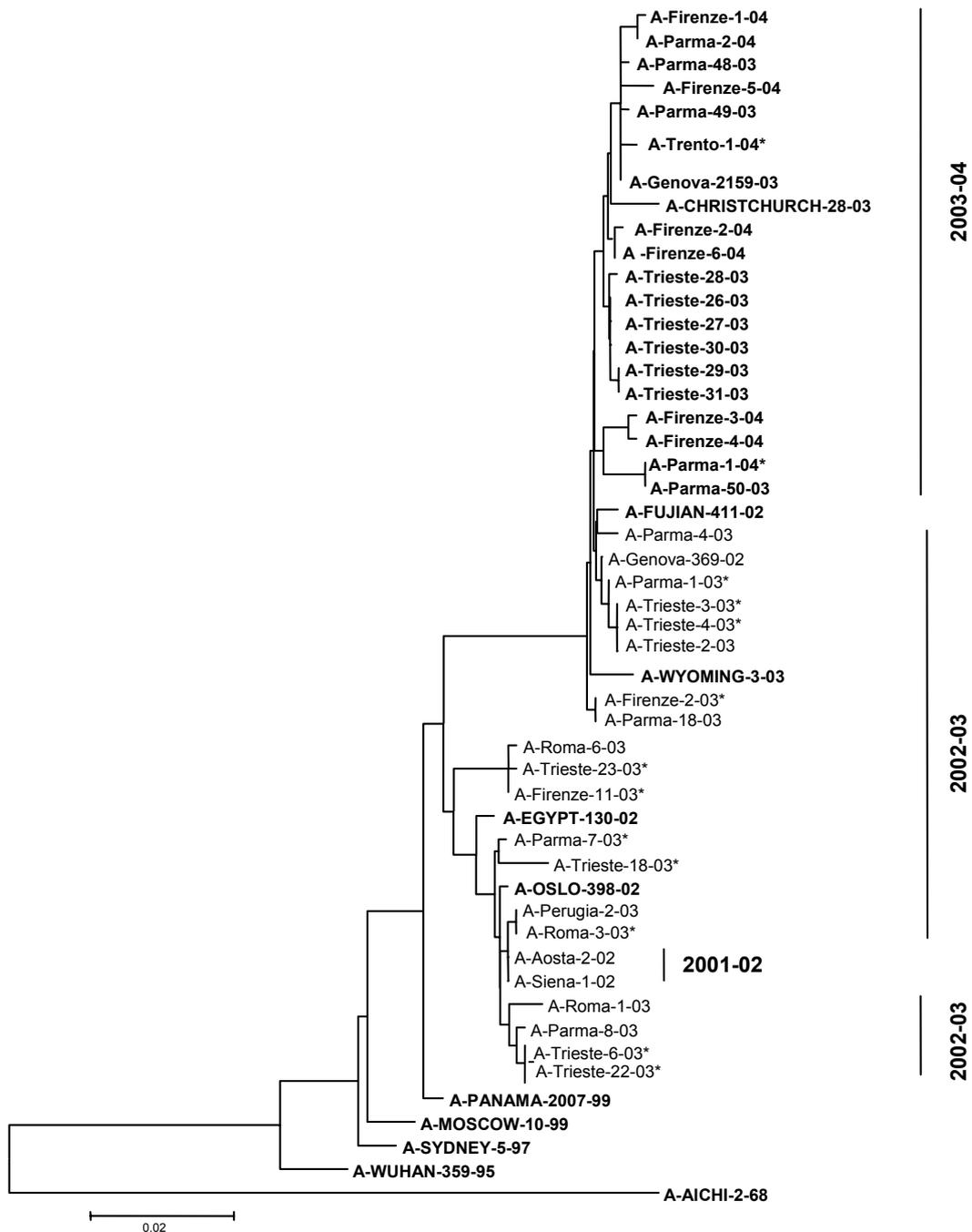
d A/Wyoming/3/03 (ceppo A/Fujian/411/02-like)

e A/Christchurch/28/03 (ceppo A/Fujian/411/02-like)

< = <40

n.f. = dato non fornito

I risultati dell'analisi di sequenziamento della porzione HA1 dell'emagglutinina virale e la costruzione del relativo albero filogenetico (Figura 13), hanno confermato il risultato sierologico, evidenziando come tutti i recenti isolati mostrino una maggiore omologia molecolare nei confronti dei virus A/Fujian/411/02-like ed, in particolare, del ceppo antigenicamente indistinguibile A/Christchurch/28/03.



In **neretto**: isolati della stagione 2003-2004
 In **NERETTO MAIUSCOLO**: ceppi vaccinali e referenze
 Asteriscati*: campioni prelevati da soggetti vaccinati

Figura 13. Relazioni filogenetiche relative al dominio HA1 della HA di virus influenzali A/H3N2 umani isolati nella presente stagione e nelle scorse due stagioni influenzali in Italia (la costruzione dell'albero è stata effettuata con il metodo Kimura-2 e con l'algoritmo Neighbor-Joining)

La Tabella 12 mostra i risultati relativi alla tipizzazione sierologica dei virus B isolati tra Febbraio e Marzo 2004. La maggior parte dei virus di tipo B isolati sono risultati antigenicamente correlati ai ceppi di riferimento B/Hong Kong/330/01 e B/Shandong/7/97, appartenenti al lineaggio dei B/Victoria/2/87-like; limitata è stata, invece, la circolazione di virus appartenenti al lineaggio dei B/Yamagata/16/88-like, prevalenti nel resto dei Paesi europei ed in tabella rappresentati dal ceppo B/Milano/66/04, che mostra un consistente grado di omologia verso la nuova variante B/Shanghai/361/2002.

Tabella 12. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali B isolati in Italia mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI) (risultati forniti dal Centro WHO di Londra)

Virus	Lineaggio B/Victoria/2/87			Lineaggio B/Yamagata/16/88			Data prelievo	Età (anni)
	B/Shan 7/97	B/Te 80/02	B/Bris 32/02	B/Sich 379/99	B/Shai 361/03	B/Jian 10/03		
<i>Victoria-like</i>								
B/Shandong/7/97 ^a	160	160	160	<	<	<		
B/Teheran/80/02 ^b	160	320	160	<	<	<		
B/Brisbane/32/02 ^c	80	80	160	<	<	<		
<i>Yamagata-like</i>								
B/Sichuan/379/99 ^d	<	<	<	160	160	80		
B/Shanghai/361/03 ^e	<	<	<	160	160	160		
B/Jiangsu/10/03 ^f	<	<	<	40	40	5120		
B/Milano/66/04	<	<	<	160	160	2560	Feb. 04	4
B/Parma/2/04	80	40	80	<	<	<	Mar. 04	2
B/Parma/3/04	80	40	80	<	<	<	Mar. 04	9
B/Parma/6/04	80	160	40	<	<	<	Apr. 04	4
B/Parma/7/04	160	160	80	<	<	<	Apr. 04	4
B/Parma/8/04	160	160	40	<	<	<	Apr. 04	13
B/Caserta/1/04	80	160	80	<	<	<	Apr. 04	12

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

b B/Teheran/80/02 (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 B/Yamagata/16/88-like)

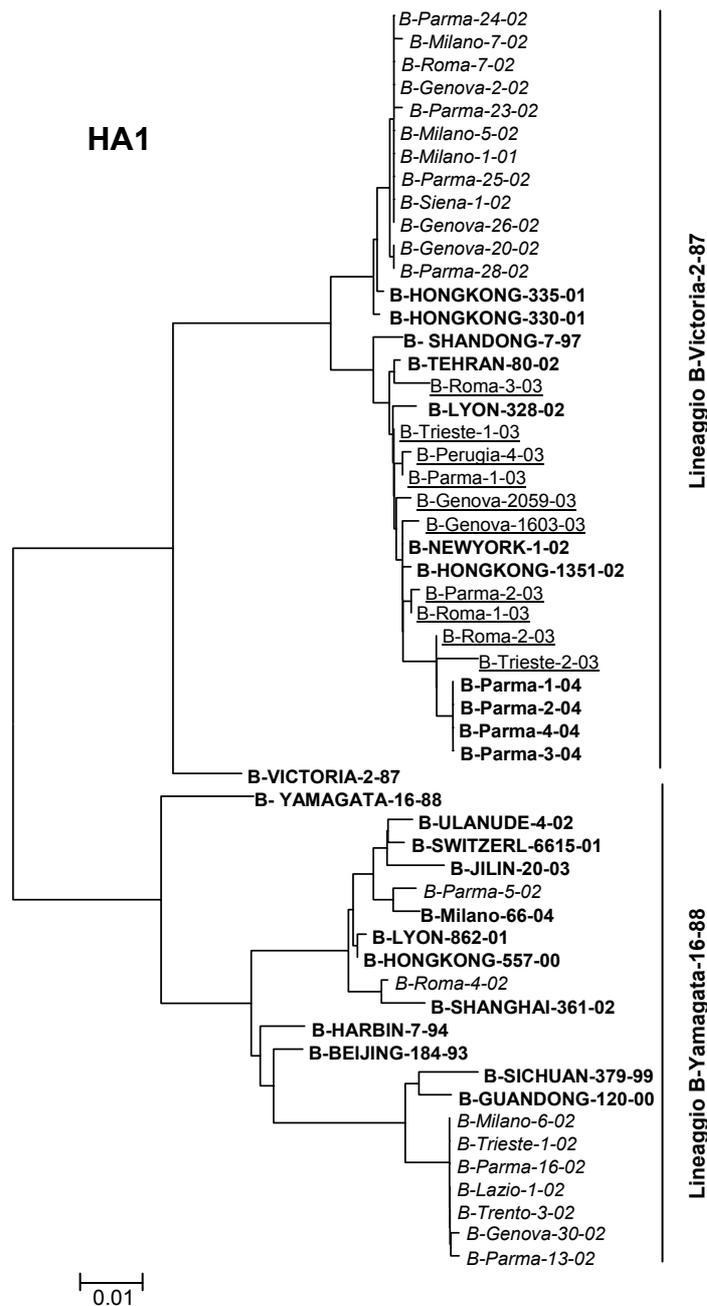
e B/Shanghai/361/03 (nuova variante circolante nel 2003-2004, B/Yamagata/16/88-like)

f B/Jiangsu/10/03 (ceppo B/Shanghai/361/03-like)

< = <40

La Figura 14 e le Tabelle 13 e 14 mostrano i risultati dell'analisi molecolare relativa ai virus B isolati nell'ultima e nelle due precedenti stagioni influenzali. L'albero filogenetico, suddiviso nei due lineaggi principali (B/Victoria/2/87 e B/Yamagata/16/88), ha confermato il dato antigenico, evidenziando come il ceppo B/Milano/66/04 sia geneticamente correlato ai ceppi B/Shanghai/361/02-like e come sia anche strettamente associato ad isolati meno recenti, come il B/Parma/5/02.

L'analisi comparativa delle sequenze aminoacidiche (Tabelle 13 e 14) e lo studio filogenetico degli isolati B hanno inoltre evidenziato come le HA dei virus B/Victoria/2/87-like della stagione 2003-2004 (ad esempio i ceppi B/Parma/1/04, B/Parma/2/04, B/Parma/3/04), più ampiamente diffusi in Italia, non abbiano accumulato alcun sostanziale cambiamento rispetto ai virus circolanti in Italia nella passata stagione influenzale, mostrando addirittura una minore eterogeneità.



In *corsivo*: isolati della stagione 2001-2002
Sottolineati: isolati della stagione 2002-2003
In neretto: isolati della stagione 2003-2004
In NERETTO MAIUSCOLO: ceppi vaccinali e referenze

Figura 14. Relazioni filogenetiche relative al dominio HA1 della HA di virus influenzali B umani isolati nella presente stagione e nelle scorse due stagioni influenzali in Italia (la costruzione dell'albero è stata effettuata con il metodo Kimura-2 e con l'algoritmo Neighbor-Joining)

Tabella 13. Differenze aminoacidiche osservate nella porzione HA1 dell'emagglutinina di ceppi B isolati nelle stagioni 2001-02, 2002-03, 2003-04 – Lineaggio B/Victoria/2/87

Virus	Posizione aminoacidica														
	37	71	80	116	121	164	168	190	197	199	220	248	272	279	320
B/Shandong/7/97	T	K	K	H	I	D	T	V	N	N	V	V	K	R	N
B/Hong Kong/330/01	T	K	K	R	N	E	T	V	S	T	V	V	K	R	N
B/Milano/1/02	T	K	K	R	N	E	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Milano/7/02	T	K	K	R	N	E	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Genova/2/02	T	K	K	R	N	E	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Parma/23/02	T	K	K	R	N	E	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Siena/1/02	T	K	K	R	N	E	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Roma/7/02	T	K	K	R	N	E	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Parma/28/02	T	K	K	R	N	E	T	V	N	A	V	V	K	R	N
B/Genova/02	T	K	K	R	N	E	T	V	N	A	V	V	K	R	N
B/Parma/1/03	T	K	K	H	T	D	T	V	N	T	V	V	K	R	D
B/Parma/2/03	T	K	E	H	T	D	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Roma/1/03	T	K	E	H	T	D	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Perugia/4/03	T	K	K	H	T	D	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Trieste/1/03	T	K	K	H	T	D	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Roma/3/03	A	R	K	H	T	D	T	V	N	I	M	V	K	R	N
B/Genova/1603/03	T	K	K	H	T	D	K	V	N	T	V	I	K	R	N
B/Trieste/2/03	T	K	K	H	T	D	T	G	N	T	V	V	K	M	N
B/Parma/1/04	T	K	K	H	T	D	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Parma/2/04	T	K	K	H	T	D	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Parma/3/04	T	K	K	H	T	D	T	V	N	T	V	V	K	R	N
B/Parma/4/04	T	K	K	H	T	D	T	V	N	T	V	V	K	R	N

Tabella 14. Differenze aminoacidiche osservate nella porzione HA1 dell'emagglutinina di ceppi B isolati nelle stagioni 2001-02, 2003-04 – Lineaggio B/Yamagata/16/88

Virus	Posizione aminoacidica																			
	29	40	48	56	58	75	116	126	131	162	168	179	180	183	184	197	199	220	252	267
B/Sichuan 379/99	A	H	K	T	L	I	K	N	P	R	T	H	I	K	E	N	T	I	V	I
B/Hong Kong 557/01	V	H	R	D	L	T	N	D	P	K	N	Y	V	E	G	N	T	V	V	V
B/Milano/6/02	A	H	K	T	F	I	K	D	P	R	T	H	I	K	E	N	T	I	V	I
B/Trieste/1/02	A	H	K	T	F	I	K	D	P	R	T	H	I	K	E	N	T	I	V	I
B/Trento/3/02	A	H	K	T	F	I	K	D	P	R	T	H	I	K	E	N	T	I	V	I
B/Parma/16/02	A	H	K	T	F	I	K	D	P	R	T	H	I	K	E	N	T	I	V	I
B/Lazio/1/02	A	H	K	T	F	I	K	D	P	R	T	H	I	K	E	N	T	I	V	I
B/Roma/4/02	V	H	R	D	L	T	N	D	L	K	N	Y	I	E	G	N	T	V	V	V
B/Parma/5/02	V	Y	R	D	L	T	N	D	P	K	N	Y	I	E	G	N	T	I	M	V
B/Milano/66/04	V	Y	R	D	L	T	N	D	P	K	N	Y	I	E	G	N	T	V	M	V

Quadro della circolazione dei virus influenzali in Europa

I dati relativi all'attività di sorveglianza virologica condotta in Italia, raccolti dai Centri Nazionali, sono stati analizzati e discussi in un apposito meeting che si tiene annualmente, nel mese di febbraio, presso l'OMS di Ginevra e a cui partecipano tutti i Paesi inseriti nel Programma Mondiale dell'Influenza. Scopo di tale incontro è procedere, attraverso la valutazione delle caratteristiche dei virus isolati nelle diverse parti del mondo e l'identificazione delle varianti emergenti, all'aggiornamento del vaccino antinfluenzale utilizzabile nella stagione successiva.

L'attività influenzale studiata in Europa nella stagione 2003-2004, ha confermato, in linea con i nostri dati, una prevalente circolazione di virus influenzali di sottotipo A/H3N2 ed una circolazione di virus influenzali di sottotipo A/H1N1 ed A/H1N2 del tutto sporadica ovunque. Solo l'1% dei campioni analizzati è risultato appartenere al tipo B.

Nel periodo compreso tra il mese di settembre 2003 e la fine di gennaio 2004, nei Paesi dell'Europa dell'ovest è stata registrata un'attività influenzale piuttosto severa e precoce. Il picco di attività, infatti, in Paesi come l'Irlanda, il Portogallo, il Regno Unito e la Francia è stato raggiunto tra la 45^a e la 50^a settimana del 2003, durante il quale si sono registrati focolai associati soprattutto a virus di sottotipo A/H3N2.

A partire dalle prime settimane di dicembre il numero di casi di influenza è iniziato ad aumentare anche nei Paesi dell'Europa orientale, dove il picco influenzale è stato raggiunto a fine gennaio.

La Tabella 15 mostra i risultati europei relativi alla stagione 2003-2004.

Tabella 15. Virus influenzali isolati e/o identificati in Europa nella stagione 2003-2004, su un totale di 13040 campioni clinici raccolti (dati aggiornati al 18 aprile 2004)

Tipizzati	Non sottotipizzati		Sottotipizzati				
	n.	%	n.	%	n.	%	
A	12916	99	8459	65,5	H3	1434	11,1
					H3N2	2984	23,1
					H1	12	0,1
					H1N1	18	0,14
					H1N2	9	0,06
B	124	1	-	-			

Fonte: *Bollettino EISS* n. 120 (www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi)

Il 20,2% (2628/13040) dei virus totali sono stati antigenicamente e/o geneticamente caratterizzati.

I dati hanno mostrato che il 96,7% (2541/2628) dei ceppi A/H3N2 sono risultati strettamente correlati alla nuova variante A/Fujian/411/02 e solo l'1,5 (39/2628) è risultato correlato al ceppo vaccinale A/Moscow/10/99. Lo 0,8% (21/2628) e lo 0,5% (14/2628) degli isolati A/H1N1 e A/H1N2 rispettivamente sono risultati antigenicamente simili al ceppo A/New Caledonia/20/99, con stretta correlazione della neuraminidasi del ceppo A/H1N2 con quella dei virus A/H3N2, circolanti nello stesso periodo.

Una piccola percentuale (8,1%; 10/124) di virus di tipo B sono stati caratterizzati durante la stagione influenzale 2003-2004: 2 hanno mostrato un consistente grado di omologia antigenica verso il ceppo vaccinale B/Hong Kong/330/01 (lineaggio B/Victoria/2/87-like), 2 verso il ceppo

B/Sichuan/379/99 e 6 sono risultati correlati al nuovo ceppo B/Shanghai/361/02 (questi ultimi appartenenti al lineaggio B/Yamagata/16/88-like).

I dati ottenuti hanno suggerito un cambiamento nel vaccino antinfluenzale che, in seguito alle raccomandazioni dell'OMS accettate e ratificate anche a livello europeo in un'apposita seduta svoltasi a marzo 2004 presso l'EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medical Products*) di Londra, avrà, per la stagione 2004-2005 e per l'emisfero settentrionale, la seguente composizione:

- Ceppo A/New Caledonia/20/99 (H1N1);
- **Ceppo A/Fujian/411/02 (H3N2)** *in sostituzione del ceppo A/Moscow/10/99;*
- **Ceppo B/Shanghai/361/02** *in sostituzione del ceppo B/Hong Kong/330/01.*

Il Ministero della Salute ha provveduto, come ogni anno, ad elaborare la circolare, relativa alla campagna di profilassi antinfluenzale in ambito nazionale per il prossimo inverno, che è stata discussa nella seduta del 7 luglio 2004 dal Consiglio Superiore di Sanità.

Comunicazione dei dati virologici a livello nazionale

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 CIRI e dal Ministero della Salute (<http://www.sanita.it/malinf/influnet>).

Comunicazione dei dati virologici a livello internazionale

I risultati della sorveglianza virologica 2003-2004 sono stati comunicati settimanalmente all'OMS di Ginevra (www.who.int/GlobalAtlas/home.asp), nonché ai Paesi facenti parte dei network europei (EuroGROG: www.grog.org; e EISS: www.eiss.org).

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

Il monitoraggio virologico è stato effettuato a partire dalla 46^a settimana (10-16 novembre 2003) e si è protratto fino alla 17^a settimana (19-25 aprile 2004). Alle attività di sorveglianza hanno partecipato attivamente 12 laboratori periferici, distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Complessivamente il numero di campioni clinici raccolti è stato di 2964, di cui 423 sono risultati positivi alla ricerca dei virus influenzali. Virus influenzali appartenenti sia al tipo A che al tipo B hanno co-circolato, sebbene vi sia stata una netta predominanza di virus appartenenti al primo tipo. Nell'ambito del tipo A, si è avuta una esclusiva circolazione del sottotipo A/H3N2; solo 8 virus di sottotipo A/H1N1 ed 1 di sottotipo A/H1N2 sono stati identificati durante l'intero periodo di sorveglianza.

Il dato virologico più rilevante della stagione è stato l'identificazione, in Italia, della nuova variante A/Fujian/411/02, che sostituirà il ceppo A/Moscow/10/99, presente nella formulazione vaccinale della passata stagione e la circolazione di ceppi di tipo B antigenicamente simili al ceppo vaccinale B/Hong Kong/330/01, differentemente da quanto risultato nel resto dei Paesi europei, dove la maggior parte dei virus B isolati è risultata essere strettamente correlata alla nuova variante B/Shanghai/361/02.

Risultati regionali della sorveglianza FLU-ISS

BASILICATA

In Basilicata hanno partecipato al progetto 19 medici di medicina generale e 4 pediatri di libera scelta appartenenti a 2 differenti ASL. La percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 73%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 27.992 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (1.823 assistiti), 5-14 anni (3.830 assistiti), 15-64 anni (17.040 assistiti), oltre 64 anni (5.299 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi (<2 casi/1000) fino alla 4^a settimana del 2004 per poi aumentare gradualmente a partire dalla 5^a settimana e raggiungere il picco (6 casi /1000) nella 13^a settimana del 2004 (Figura 1).

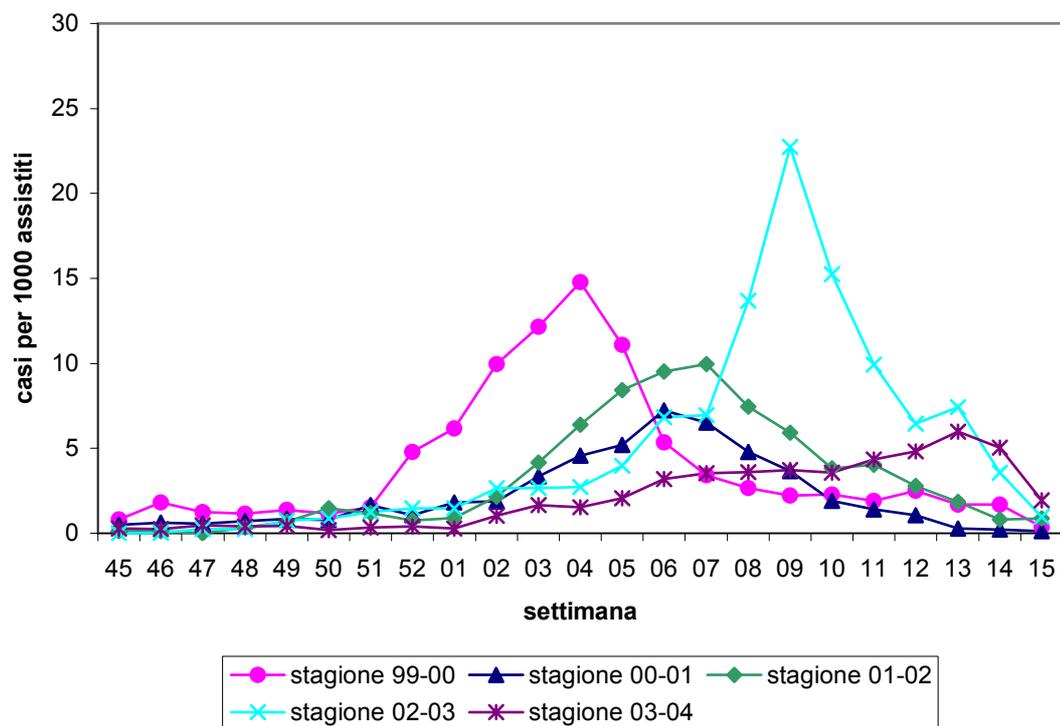


Figura 1. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

Dalla 14^a alla 15^a settimana del 2004 si è osservato un brusco decremento dell'incidenza e l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

La fascia d'età più colpita è stata quella 5-14 anni con circa 28 casi per mille assistiti nella 14^a settimana del 2004 (Tabella 1).

**Tabella 1. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali
nel periodo compreso tra la 45ª settimana del 2003 e la 15ª settimana del 2004**

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
2003-45	17	6	20900	0,29	2	1,23	1	0,31	1	0,08	2	0,50
2003-46	17	5	20900	0,24	0	0,00	1	0,31	3	0,25	1	0,25
2003-47	17	10	20900	0,48	0	0,00	1	0,31	2	0,17	7	1,75
2003-48	16	8	19400	0,41	2	1,23	1	0,31	4	0,37	1	0,27
2003-49	17	9	20900	0,43	3	1,85	2	0,62	3	0,25	1	0,25
2003-50	17	4	20900	0,19	2	1,23	1	0,31	1	0,08	0	0,00
2003-51	17	7	20900	0,33	1	0,62	2	0,62	3	0,25	1	0,25
2003-52	18	9	21724	0,41	0	0,00	3	0,87	5	0,40	1	0,24
2004-01	18	6	21724	0,28	2	1,23	3	0,87	1	0,08	0	0,00
2004-02	18	23	22148	1,04	2	1,59	4	1,47	15	1,09	2	0,45
2004-03	17	34	20624	1,65	1	0,79	7	2,59	25	1,99	1	0,24
2004-04	17	32	20691	1,55	4	3,24	7	2,65	19	1,49	2	0,50
2004-05	17	43	20691	2,08	5	4,05	8	3,03	26	2,03	4	0,99
2004-06	16	61	19167	3,18	19	15,40	22	8,41	18	1,55	2	0,54
2004-07	17	73	20691	3,53	16	12,97	27	10,22	30	2,35	0	0,00
2004-08	16	69	19167	3,60	13	10,53	24	9,17	29	2,50	3	0,80
2004-09	17	77	20691	3,72	9	7,29	28	10,60	35	2,74	5	1,24
2004-10	17	74	20691	3,58	11	8,91	39	14,77	21	1,64	3	0,74
2004-11	17	90	20691	4,35	12	9,72	45	17,04	29	2,27	4	0,99
2004-12	16	96	19867	4,83	18	14,59	53	21,73	21	1,71	4	1,03
2004-13	15	110	18343	6,00	19	15,40	65	26,92	20	1,80	6	1,67
2004-14	16	100	19867	5,03	13	10,53	68	27,88	17	1,38	2	0,51
2004-15	15	36	18400	1,96	2	1,68	22	9,52	10	0,87	2	0,58

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia oltre 25.000 individui, di cui 3.088 nella fascia di età 0-4 anni, 9.769 nella fascia di età 5-14 anni, 10.815 nella fascia 15-64 e 1.550 nella fascia oltre i 64 anni.

CAMPANIA

In Campania hanno partecipato al progetto 151 medici di medicina generale e 51 pediatri di libera scelta appartenenti a 13 differenti ASL. La percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata dell'73%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 254.007 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (21.878), 5-14 anni (40.196 assistiti), 15-64 anni (153.158 assistiti), oltre 64 anni (38.775 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi (<3 casi/1000) fino alla 3^a settimana del 2004 per poi aumentare nelle settimane successive e raggiungere il picco nella 8^a settimana del 2004 (5,5 casi/1000) (Figura 2).

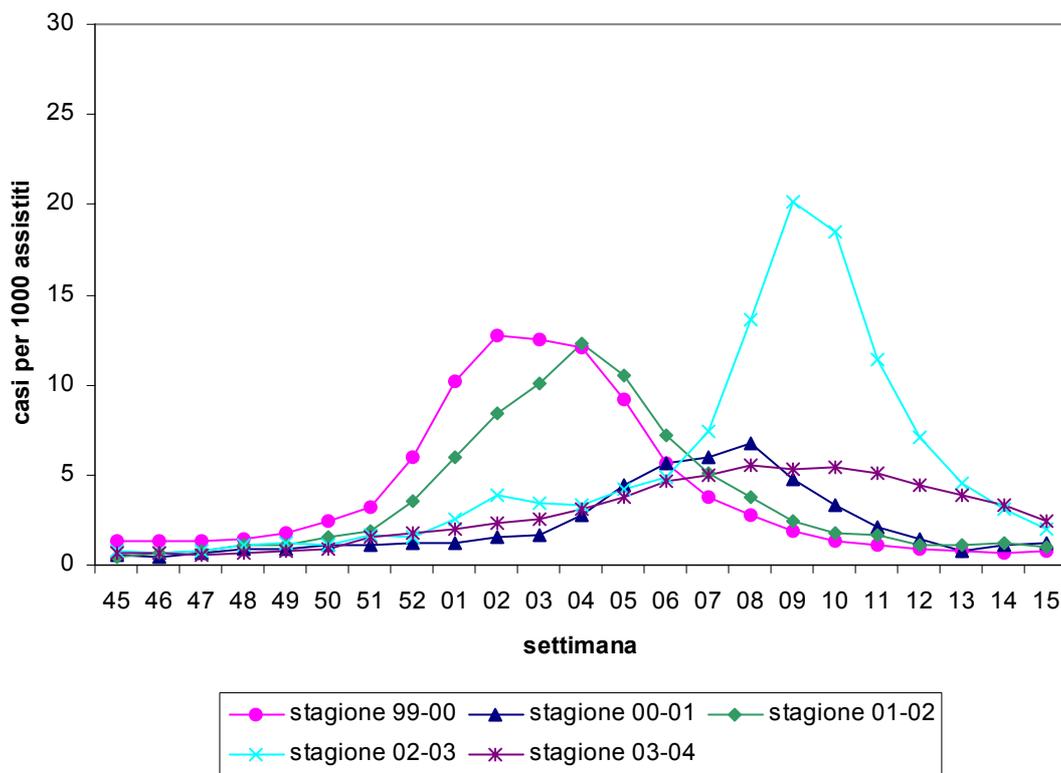


Figura 2. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

Dalla 11^a settimana del 2004 in poi si è osservato un costante decremento fino alla 15^a settimana, quando l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

La fascia d'età più colpita è stata quella 0-4 anni in cui l'incidenza ha raggiunto il valore di 15 casi per mille assistiti nella 8^a settimana del 2004 (Tabella 2).

**Tabella 2. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali
nel periodo compreso tra la 45^a settimana del 2003 e la 15^a settimana del 2004**

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
2003-45	158	136	201942	0,67	19	1,16	31	0,98	62	0,50	24	0,78
2003-46	162	142	208113	0,68	25	1,53	24	0,75	71	0,55	22	0,69
2003-47	161	121	206489	0,59	14	0,86	29	0,91	63	0,50	15	0,47
2003-48	162	141	208794	0,68	14	0,87	27	0,86	83	0,64	17	0,53
2003-49	159	166	205574	0,81	17	1,12	42	1,38	84	0,66	23	0,72
2003-50	160	172	206094	0,83	17	1,08	39	1,23	96	0,76	20	0,63
2003-51	155	301	200139	1,50	33	2,19	63	2,10	154	1,24	51	1,64
2003-52	151	349	194205	1,80	39	2,60	95	3,21	169	1,42	46	1,52
2004-01	150	390	192985	2,02	47	3,54	86	3,02	200	1,66	57	1,87
2004-02	151	448	194780	2,30	49	3,44	100	3,35	243	2,02	56	1,85
2004-03	146	483	187806	2,57	66	4,70	109	3,80	254	2,19	54	1,84
2004-04	150	604	191756	3,15	116	7,59	193	6,43	239	2,04	56	1,90
2004-05	149	713	190892	3,74	140	9,64	205	6,85	307	2,63	61	2,07
2004-06	150	896	191246	4,69	189	12,06	260	8,50	357	3,09	90	3,08
2004-07	148	958	190204	5,04	205	13,92	287	9,65	377	3,24	89	3,02
2004-08	149	1049	190614	5,50	238	15,18	331	10,89	402	3,49	78	2,67
2004-09	144	975	184861	5,27	179	12,27	286	9,87	398	3,53	112	3,91
2004-10	142	985	182054	5,41	162	11,68	318	11,22	401	3,59	104	3,69
2004-11	141	922	180278	5,11	194	13,60	290	10,13	350	3,19	88	3,19
2004-12	137	765	174746	4,38	103	7,47	261	9,33	309	2,92	92	3,37
2004-13	130	646	165127	3,91	123	9,16	219	8,20	246	2,47	58	2,29
2004-14	125	526	158867	3,31	71	5,68	168	6,54	236	2,46	51	2,06
2004-15	123	380	157032	2,42	51	4,41	131	5,30	162	1,69	36	1,46

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia oltre 346.000 individui, di cui 46.779 nella fascia di età 0-4 anni, 88.137 nella fascia di età 5-14 anni, 173.894 nella fascia 15-64 e 36.995 nella fascia oltre i 64 anni.

EMILIA ROMAGNA

In Emilia Romagna hanno partecipato al progetto 52 medici di medicina generale e 15 pediatri di libera scelta appartenenti a 11 ASL. La percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 84%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 81.476 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (5.074 assistiti), 5-14 anni (9.103 assistiti), 15-64 anni (47.963 assistiti), oltre 64 anni (19.336 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi (<3 casi/1000) fino alla 2^a settimana del 2004 per poi aumentare nelle settimane successive e raggiungere il picco nella 6^a settimana del 2004 (7,5 casi/1000) (Figura 3).

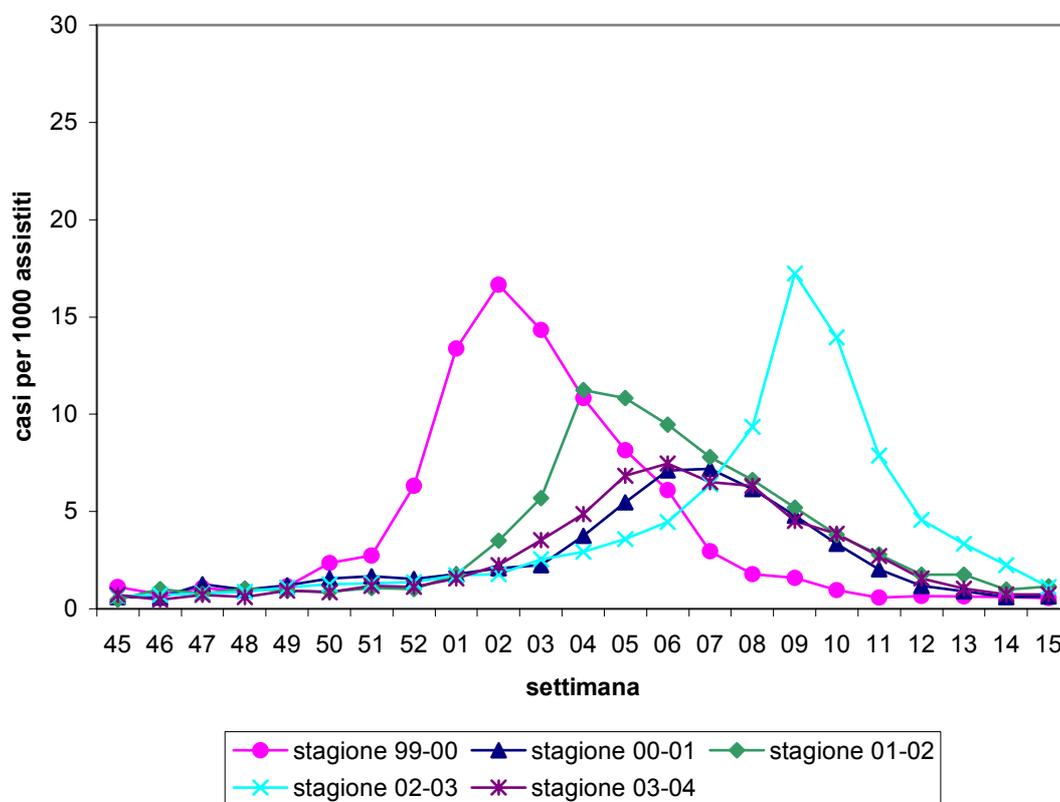


Figura 3. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

Dalla 9^a settimana del 2004 in poi si è osservato un sensibile decremento fino alla 15^a settimana, quando l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

La fascia d'età più colpita è stata quella 0-4 anni con circa 24 casi per mille assistiti nella 6^a settimana del 2004 (Tabella 3).

Tabella 3. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 45^a settimana del 2003 e la 15^a settimana del 2004

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
2003-45	47	42	59190	0,71	4	1,27	1	0,15	32	0,92	5	0,34
2003-46	59	34	72628	0,47	2	0,47	4	0,51	25	0,58	3	0,17
2003-47	60	52	73484	0,71	5	1,09	3	0,36	37	0,86	7	0,40
2003-48	60	44	73548	0,60	3	0,71	4	0,50	32	0,73	5	0,28
2003-49	61	69	74679	0,92	5	1,09	6	0,71	49	1,12	9	0,50
2003-50	60	63	73963	0,85	12	2,83	7	0,88	40	0,91	4	0,22
2003-51	60	87	73284	1,19	13	2,74	13	1,57	49	1,14	12	0,69
2003-52	56	76	68171	1,11	11	2,32	14	1,73	44	1,13	7	0,43
2004-01	58	110	70950	1,55	3	0,70	5	0,64	87	2,05	15	0,91
2004-02	59	159	71128	2,24	8	1,69	5	0,61	123	2,94	23	1,41
2004-03	59	255	72215	3,53	24	5,50	34	4,43	167	3,92	30	1,71
2004-04	57	338	69414	4,87	42	9,92	55	7,04	195	4,74	46	2,83
2004-05	59	494	72220	6,84	76	17,95	128	16,18	240	5,63	50	2,86
2004-06	58	530	70982	7,47	90	23,81	102	13,52	299	6,97	39	2,33
2004-07	56	448	68839	6,51	67	16,95	97	13,33	237	5,82	47	2,78
2004-08	56	431	68139	6,33	75	17,90	79	10,22	219	5,51	58	3,52
2004-09	53	287	63422	4,53	46	10,98	64	8,42	157	4,26	20	1,35
2004-10	54	250	64740	3,86	52	12,41	30	3,93	148	3,91	20	1,33
2004-11	55	180	66255	2,72	29	6,92	23	3,00	113	2,90	15	0,97
2004-12	55	104	66378	1,57	13	3,10	15	1,95	66	1,69	10	0,65
2004-13	53	67	63941	1,05	14	3,34	13	1,70	32	0,86	8	0,54
2004-14	51	45	61778	0,73	9	2,24	9	1,31	26	0,71	1	0,07
2004-15	46	41	56217	0,73	6	1,60	10	1,61	24	0,72	1	0,08

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia oltre 238.000 individui, di cui 24.465 nella fascia di età 0-4 anni, 29.067 nella fascia di età 5-14 anni, 159.848 nella fascia 15-64 e 24.330 nella fascia oltre i 64 anni.

LAZIO

Nel Lazio hanno partecipato al progetto 67 medici di medicina generale e 20 pediatri di libera scelta appartenenti a 12 ASL. La percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 100%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 109.255 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (5.775 assistiti), 5-14 anni (13.549 assistiti), 15-64 anni (71.619 assistiti), oltre 64 anni (18.312 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi (<3 casi/1000) fino alla 3^a settimana del 2004 per poi aumentare gradualmente nelle settimane successive e raggiungere un picco nella 8^a settimana del 2004 (5 casi/1000) (Figura 4).

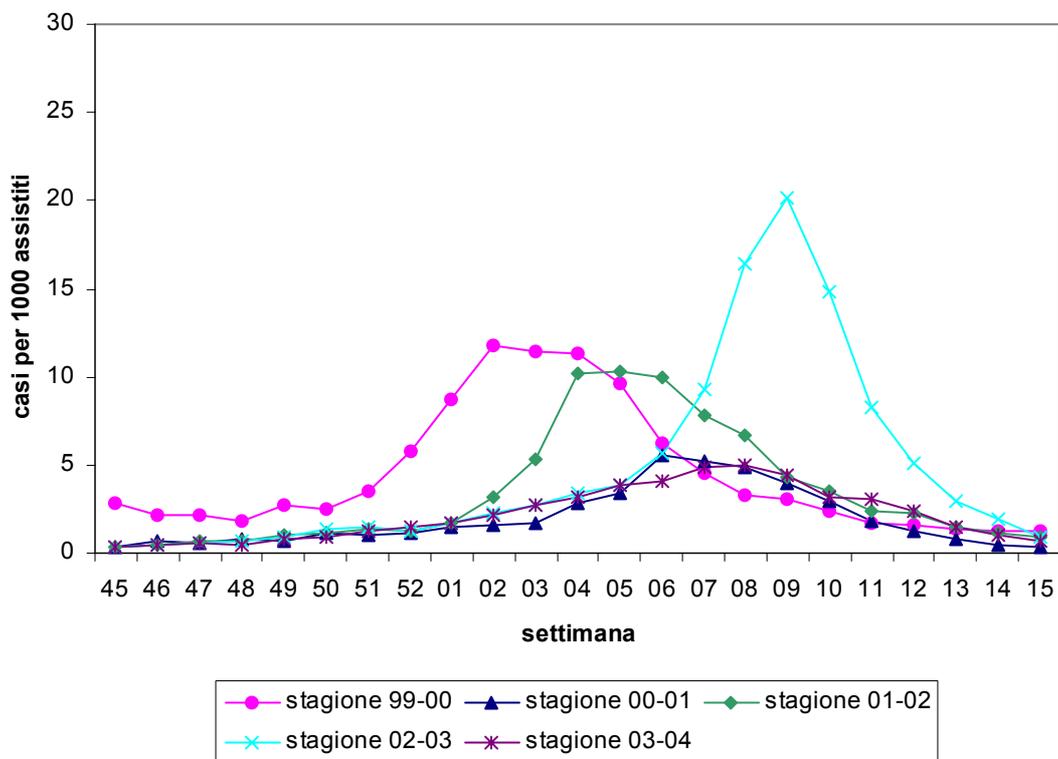


Figura 4. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

Dalla 10^a settimana del 2004 in poi si è osservato un costante decremento fino alla 15^a settimana, quando l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

La fascia di età più colpita è stata quella 0-4 anni con una incidenza massima di circa 19 casi/1000 assistiti nella 7^a settimana del 2004 (Tabella 4).

Tabella 4. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 45^a settimana del 2003 e la 15^a settimana del 2004

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
2003-45	87	41	109255	0,38	2	0,35	4	0,30	29	0,40	6	0,33
2003-46	87	51	109255	0,47	2	0,35	4	0,30	39	0,54	6	0,33
2003-47	87	58	109255	0,53	9	1,56	6	0,44	38	0,53	5	0,27
2003-48	87	50	109255	0,46	7	1,21	7	0,52	30	0,42	6	0,33
2003-49	87	86	109255	0,79	13	2,25	15	1,11	55	0,77	3	0,16
2003-50	87	97	109255	0,89	18	3,12	13	0,96	55	0,77	11	0,60
2003-51	87	140	109255	1,28	36	6,23	26	1,92	68	0,95	10	0,55
2003-52	87	161	109255	1,47	26	4,50	13	0,96	101	1,41	21	1,15
2004-01	87	189	109255	1,73	25	4,33	33	2,44	110	1,54	21	1,15
2004-02	87	239	109255	2,19	28	4,85	37	2,73	148	2,07	26	1,42
2004-03	87	302	109255	2,76	37	6,41	47	3,47	179	2,50	39	2,13
2004-04	87	351	109255	3,21	58	10,04	70	5,17	195	2,72	28	1,53
2004-05	87	418	109255	3,83	78	13,51	81	5,98	233	3,25	26	1,42
2004-06	87	440	109255	4,03	83	14,37	82	6,05	258	3,60	17	0,93
2004-07	87	538	109255	4,92	108	18,70	121	8,93	269	3,76	40	2,18
2004-08	87	539	109255	4,93	88	15,24	118	8,71	304	4,24	29	1,58
2004-09	87	477	109255	4,37	74	12,81	88	6,49	279	3,90	36	1,97
2004-10	87	348	109255	3,19	45	7,79	68	5,02	213	2,97	22	1,20
2004-11	87	340	109255	3,11	51	8,83	62	4,58	206	2,88	21	1,15
2004-12	87	255	109255	2,33	39	6,75	47	3,47	148	2,07	21	1,15
2004-13	87	155	109255	1,42	23	3,98	32	2,36	88	1,23	12	0,66
2004-14	87	112	109255	1,03	11	1,90	28	2,07	64	0,89	9	0,49
2004-15	87	73	109255	0,67	10	1,73	22	1,62	36	0,50	5	0,27

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia circa 246.000 individui, di cui 34.710 nella fascia di età 0-4 anni 36.578 nella fascia di età 5-14 anni, 152.952 nella fascia 15-64 e 21.757 nella fascia oltre i 64 anni.

MARCHE

Nelle Marche hanno partecipato al progetto 26 medici di medicina generale e 11 pediatri di libera scelta appartenenti a 13 ASL. La percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 92%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 47.064 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (3.938 assistiti), 5-14 anni (7.821 assistiti), 15-64 anni (25.719 assistiti), oltre 64 anni (9.541 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi (<3 casi/1000) fino alla 52^a settimana del 2003 per poi aumentare gradualmente nelle settimane successive e raggiungere il picco nell'8^a settimana del 2004 (10 casi/1000) (Figura 5).

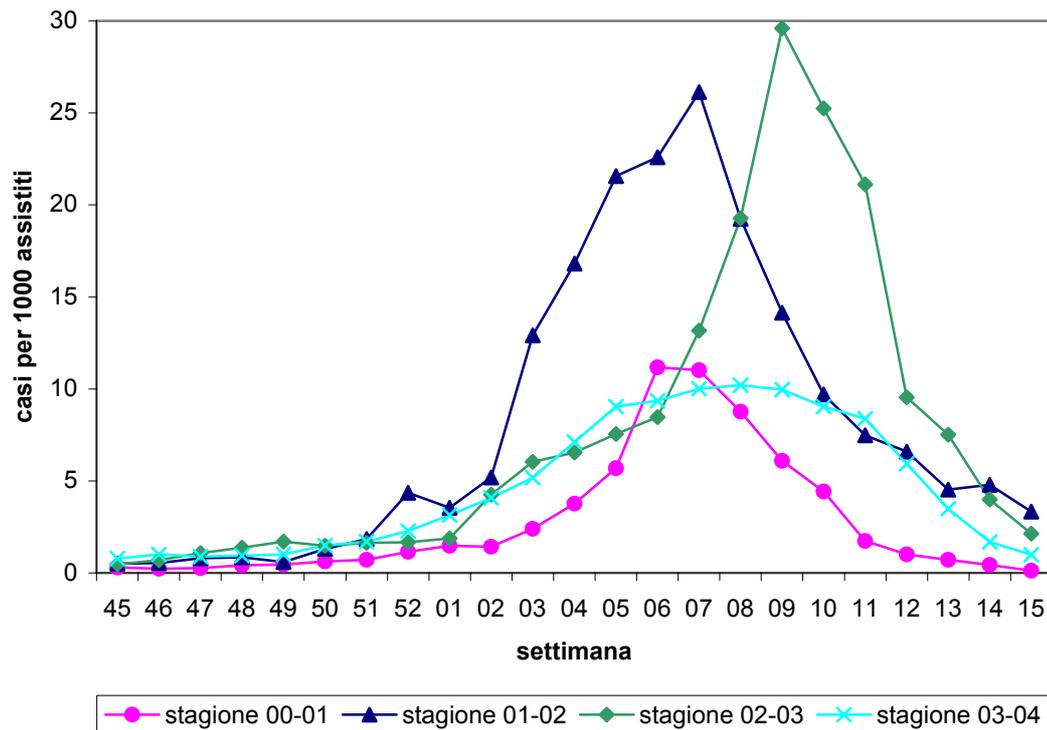


Figura 5. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

Dalla 9^a settimana del 2004 in poi si è osservato un costante decremento fino alla 15^a settimana, quando l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

La fascia di età più colpita è stata quella 0-4 anni con un'incidenza massima di 25 casi/1000 nella 7^a settimana del 2004 (Tabella 5).

Tabella 5. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 45^a settimana del 2003 e la 15^a settimana del 2004

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
2003-45	37	37	47064	0,79	3	0,75	6	0,77	24	0,93	4	0,42
2003-46	37	47	47064	1,00	0	0,00	11	1,41	31	1,21	5	0,52
2003-47	37	42	47064	0,89	3	0,75	9	1,15	23	0,89	7	0,73
2003-48	37	44	47064	0,93	7	1,76	11	1,41	22	0,86	4	0,42
2003-49	37	47	47064	1,00	14	3,51	7	0,90	19	0,74	7	0,73
2003-50	37	70	47064	1,49	18	4,52	12	1,53	30	1,17	10	1,05
2003-51	37	80	47064	1,70	19	4,77	21	2,69	26	1,01	14	1,47
2003-52	35	103	45202	2,28	19	5,79	31	4,65	45	1,75	8	0,84
2004-01	37	148	47064	3,14	23	5,77	35	4,48	62	2,41	28	2,93
2004-02	36	186	45561	4,08	23	5,77	49	6,34	85	3,44	29	3,18
2004-03	37	243	47064	5,16	34	8,54	47	6,01	120	4,67	42	4,40
2004-04	36	324	45566	7,11	78	19,58	69	8,91	139	5,62	38	4,17
2004-05	36	412	45561	9,04	75	18,83	106	13,71	177	7,16	54	5,92
2004-06	37	440	47064	9,35	95	23,85	99	12,66	189	7,35	57	5,97
2004-07	37	471	47064	10,01	101	25,36	95	12,15	197	7,66	78	8,18
2004-08	37	480	47064	10,20	64	16,07	120	15,34	230	8,94	66	6,92
2004-09	33	415	41679	9,96	78	21,19	112	16,30	162	7,11	63	7,56
2004-10	33	373	41224	9,05	71	17,83	109	14,38	130	5,98	63	7,95
2004-11	32	337	40174	8,39	63	17,11	107	15,66	124	5,70	43	5,43
2004-12	30	218	36720	5,94	38	9,55	56	7,51	95	5,16	29	4,22
2004-13	24	101	29015	3,48	29	8,07	20	3,09	40	2,88	12	2,37
2004-14	23	48	28543	1,68	10	3,02	5	0,84	29	2,05	4	0,78
2004-15	18	21	21093	1,00	4	1,21	4	0,70	11	1,23	2	0,63

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia circa 144.000 individui, di cui 14.233 nella fascia di età 0-4, 19.948 nella fascia di età 5-14 anni, 84.127 nella fascia 15-64 e 25.629 nella fascia oltre i 64 anni.

MOLISE

Nel Molise hanno partecipato al progetto 8 medici di medicina generale e 2 pediatri di libera scelta appartenenti a 3 ASL. La percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 100%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 11.822 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (683 assistiti), 5-14 anni (1.171 assistiti), 15-64 anni (7.417 assistiti), oltre 64 anni (2.551 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi (<3 casi/1000) fino alla 6^a settimana del 2004 per poi aumentare bruscamente nella settimana successiva raggiungendo il picco con 6 casi/1000 assistiti (Figura 6).

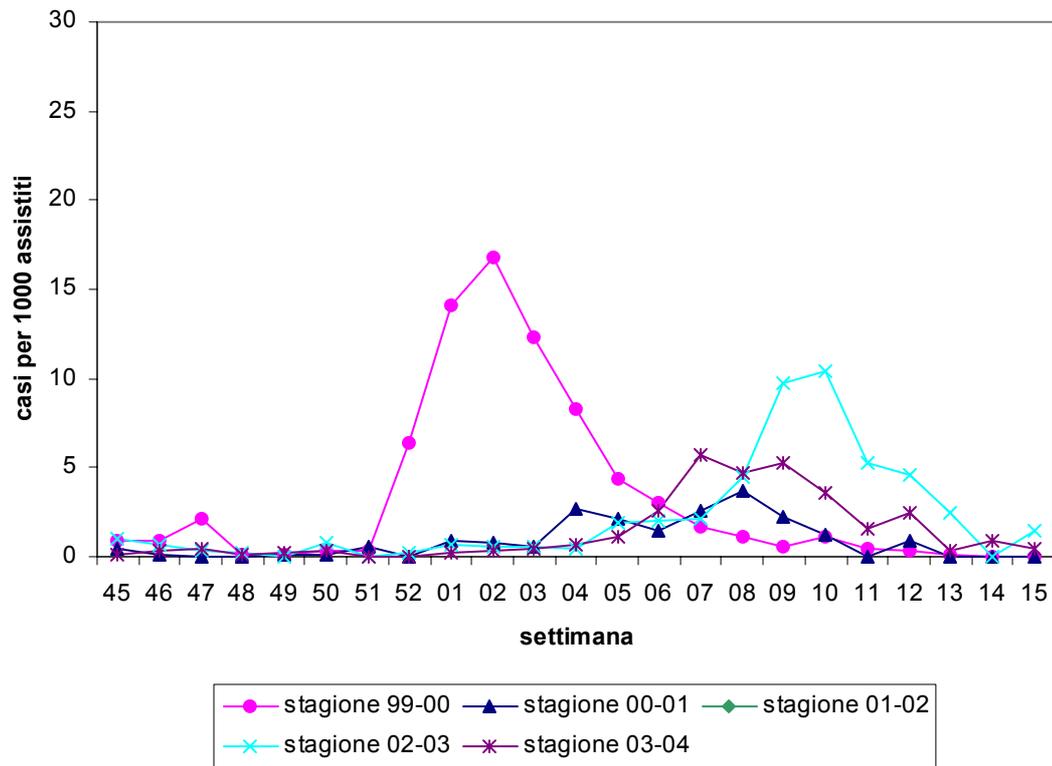


Figura 6. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

Dalla 10^a settimana del 2004 in poi si è osservato un costante decremento fino alla 15^a settimana, quando l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

La fascia di età più colpita è stata quella 0-4 anni con un'incidenza massima di 22 casi/1000 nella 9^a settimana del 2004 (Tabella 6).

Tabella 6. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 45^a settimana del 2003 e la 15^a settimana del 2004

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
2003-45	10	1	11822	0,08	0	0,00	0	0,00	1	0,13	0	0,00
2003-46	10	4	11822	0,34	0	0,00	0	0,00	4	0,54	0	0,00
2003-47	10	5	11822	0,42	0	0,00	0	0,00	5	0,67	0	0,00
2003-48	10	1	11822	0,08	0	0,00	0	0,00	1	0,13	0	0,00
2003-49	10	2	11822	0,17	0	0,00	0	0,00	2	0,27	0	0,00
2003-50	10	4	11822	0,34	0	0,00	0	0,00	4	0,54	0	0,00
2003-51	10	0	11822	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
2003-52	10	0	11822	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
2004-01	10	3	11822	0,25	0	0,00	0	0,00	3	0,40	0	0,00
2004-02	10	4	11822	0,34	0	0,00	0	0,00	4	0,54	0	0,00
2004-03	10	5	11822	0,42	0	0,00	2	1,71	3	0,40	0	0,00
2004-04	10	8	11822	0,68	0	0,00	0	0,00	8	1,08	0	0,00
2004-05	10	13	11822	1,10	0	0,00	1	0,85	12	1,62	0	0,00
2004-06	10	31	11822	2,62	4	5,86	10	8,54	17	2,29	0	0,00
2004-07	10	68	11822	5,75	12	17,57	23	19,64	31	4,18	2	0,78
2004-08	10	56	11822	4,74	11	16,11	15	12,81	29	3,91	1	0,39
2004-09	10	62	11822	5,24	15	21,96	24	20,50	23	3,10	0	0,00
2004-10	10	42	11822	3,55	6	8,78	22	18,79	14	1,89	0	0,00
2004-11	10	19	11822	1,61	2	2,93	2	1,71	15	2,02	0	0,00
2004-12	10	29	11822	2,45	7	10,25	10	8,54	12	1,62	0	0,00
2004-13	10	4	11822	0,34	0	0,00	0	0,00	4	0,54	0	0,00
2004-14	10	10	11822	0,85	4	5,86	3	2,56	2	0,27	1	0,39
2004-15	10	5	11822	0,42	3	4,39	2	1,71	0	0,00	0	0,00

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia circa 10.000 individui, di cui 1.249 nella fascia di età 0-4, 3.095 nella fascia di età 5-14 anni, 5.424 nella fascia 15-64 e 108 nella fascia oltre i 64 anni.

PIEMONTE

In Piemonte hanno partecipato al progetto 56 medici di medicina generale e 4 pediatri di libera scelta appartenenti a 17 ASL. La percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 89%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 80.426 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (1.975 assistiti), 5-14 anni (4.972 assistiti), 15-64 anni (54.804 assistiti), oltre 64 anni (18.675 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale è aumentata progressivamente (>3 casi/1000) a partire dalla 4^a settimana del 2004 e ha raggiunto il suo massimo livello (3,6 casi/1000) nella 8^a settimana del 2004 (Figura 7).

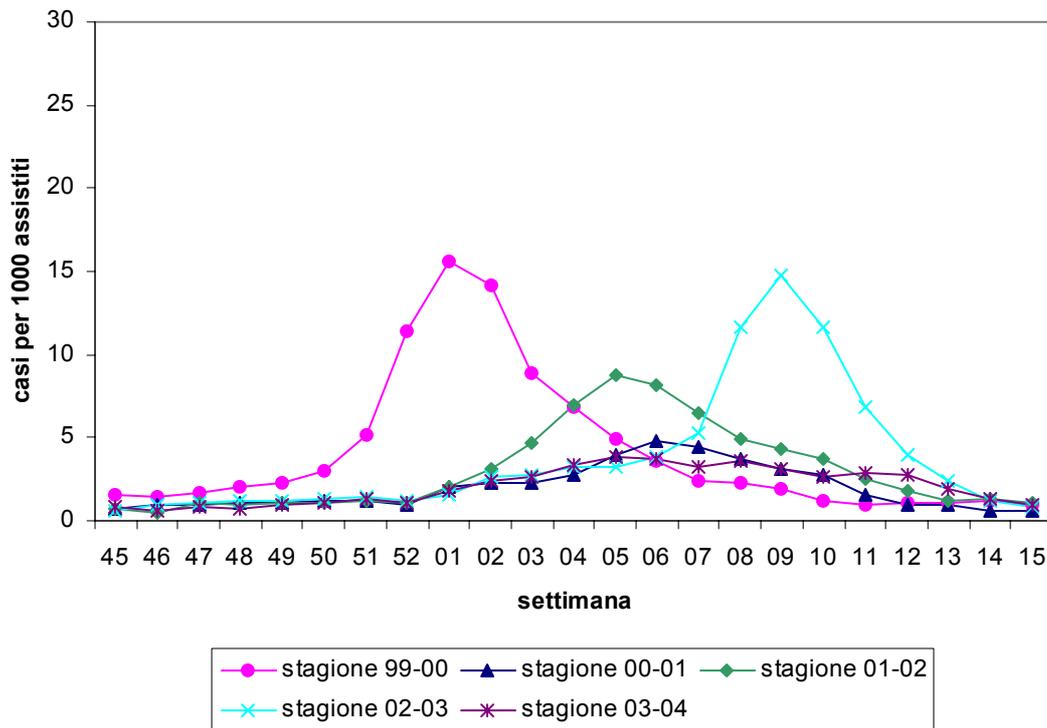


Figura 7. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

A partire dalla 9^a settimana ha iniziato a diminuire fino a tornare ai livelli di base nella 15^a settimana del 2004 quando l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

La fascia di età più colpita è stata quella 0-4 anni con un'incidenza massima di 14 casi/1000 nella 11^a settimana del 2004 (Tabella 7).

Tabella 7. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 45^a settimana del 2003 e la 15^a settimana del 2004

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
2003-45	52	55	68840	0,80	0	0,00	3	0,67	40	0,87	12	0,74
2003-46	54	47	71441	0,66	1	0,51	0	0,00	36	0,75	10	0,59
2003-47	54	56	71391	0,78	0	0,00	2	0,44	45	0,94	9	0,53
2003-48	55	53	73306	0,72	0	0,00	1	0,21	46	0,93	6	0,35
2003-49	56	70	74870	0,93	0	0,00	7	1,48	44	0,87	19	1,08
2003-50	57	84	76061	1,10	2	1,02	6	1,26	62	1,21	14	0,78
2003-51	55	98	73880	1,33	0	0,00	18	3,84	59	1,18	21	1,21
2003-52	53	76	70972	1,07	1	0,52	6	1,33	52	1,08	17	1,03
2004-01	54	127	72223	1,76	3	1,53	9	1,94	92	1,89	23	1,35
2004-02	55	174	73493	2,37	8	4,06	19	4,06	114	2,29	33	1,92
2004-03	54	193	72816	2,65	12	6,10	26	5,58	130	2,62	25	1,50
2004-04	55	246	73684	3,34	16	8,13	38	8,16	154	3,07	38	2,24
2004-05	54	276	71976	3,83	20	10,19	40	8,76	181	3,71	35	2,10
2004-06	55	276	73540	3,75	23	11,72	46	9,91	182	3,65	25	1,47
2004-07	52	223	69947	3,19	17	11,36	26	6,44	153	3,17	27	1,67
2004-08	53	258	70769	3,65	19	9,68	43	9,35	160	3,33	36	2,22
2004-09	53	222	70474	3,15	22	11,21	33	7,19	134	2,82	33	2,01
2004-10	54	192	72241	2,66	21	10,84	29	6,25	116	2,36	26	1,58
2004-11	53	202	71050	2,84	27	13,94	37	8,03	124	2,57	14	0,86
2004-12	52	194	70060	2,77	19	9,82	47	10,29	108	2,27	20	1,26
2004-13	49	130	66098	1,97	14	7,26	31	7,07	72	1,61	13	0,86
2004-14	48	88	64637	1,36	9	6,17	22	5,79	48	1,08	9	0,60
2004-15	46	57	61830	0,92	3	2,05	10	2,65	41	0,97	3	0,21

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia oltre 213.000 individui, di cui 21.801 nella fascia di età 0-4 anni, 37.788 nella fascia di età 5-14 anni, 127.433 nella fascia 15-64 e 25.930 nella fascia oltre i 64 anni.

PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

Nella Provincia autonoma di Bolzano hanno partecipato al progetto 19 medici di medicina generale appartenenti a 4 ASL. La percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 92%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 38.346 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (801 assistiti), 5-14 anni (2.996 assistiti), 15-64 anni (27.896 assistiti), oltre 64 anni (6.653 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi (<3 casi/1000) fino alla 1^a settimana del 2004 per poi aumentare nelle settimane successive e raggiungere un picco nella 6^a settimana (6,7 casi/1000) (Figura 8).

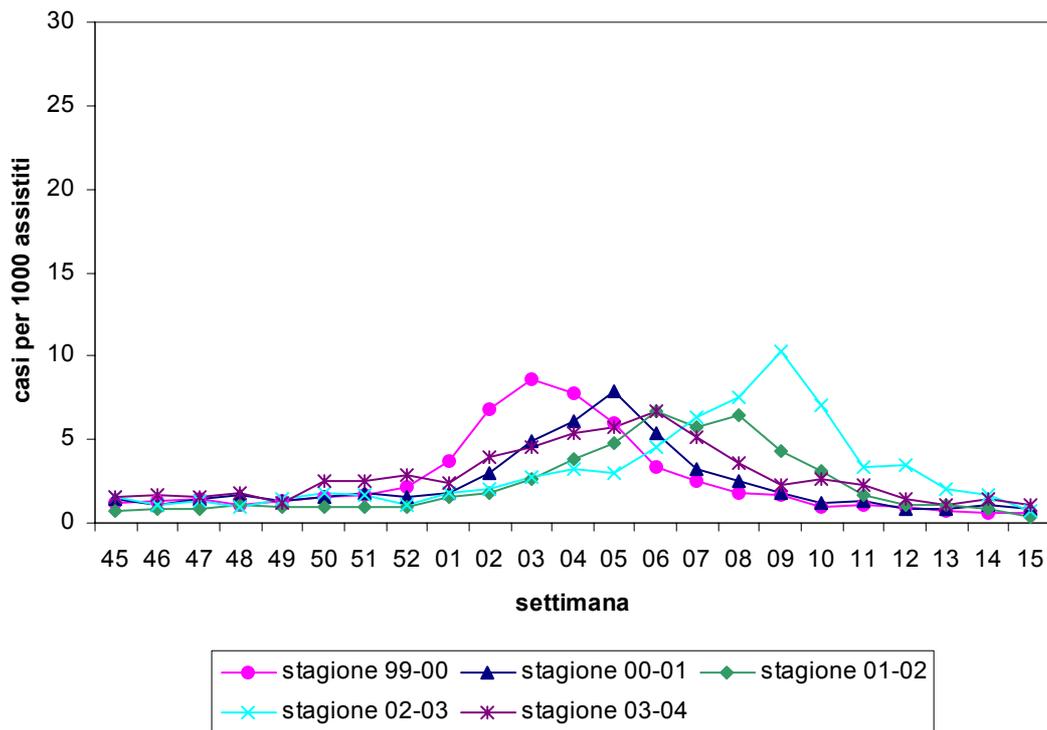


Figura 8. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

Dalla 7^a settimana in poi si è osservata una rapida diminuzione dell'incidenza fino alla 15^a settimana, quando l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

La fascia di età più colpita è stata quella 0-4 anni con un picco rispettivamente di 25 casi/1000 nella 4^a settimana del 2003 (Tabella 8).

Tabella 8. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 45^a settimana del 2003 e la 15^a settimana del 2004

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
					2003-45	19	61	38346	1,59	3	3,75	6
2003-46	19	64	38346	1,67	2	2,50	9	3,00	37	1,33	16	2,40
2003-47	19	61	38346	1,59	3	3,75	13	4,34	38	1,36	7	1,05
2003-48	19	70	38346	1,83	3	3,75	15	5,01	39	1,40	13	1,95
2003-49	19	48	38346	1,25	2	2,50	6	2,00	33	1,18	7	1,05
2003-50	19	95	38346	2,48	14	17,48	20	6,68	43	1,54	18	2,71
2003-51	19	96	38346	2,50	8	9,99	23	7,68	43	1,54	22	3,31
2003-52	19	110	38346	2,87	13	16,23	23	7,68	54	1,94	20	3,01
2004-01	19	91	38346	2,37	6	7,49	17	5,67	53	1,90	15	2,25
2004-02	18	144	36052	3,99	15	21,93	23	8,59	86	3,26	20	3,16
2004-03	19	174	38346	4,54	18	22,47	33	11,01	96	3,44	27	4,06
2004-04	19	204	38346	5,32	20	24,97	40	13,35	129	4,62	15	2,25
2004-05	18	209	36123	5,79	8	10,00	30	10,16	153	5,83	18	2,95
2004-06	17	228	33829	6,74	11	16,11	39	14,81	150	6,07	28	4,83
2004-07	18	184	36123	5,09	14	17,50	27	9,14	124	4,72	19	3,11
2004-08	16	117	32592	3,59	6	7,67	23	8,61	76	3,21	12	2,20
2004-09	15	71	30589	2,32	6	7,67	12	4,63	42	1,91	11	2,12
2004-10	16	84	32511	2,58	4	5,76	11	4,07	56	2,37	13	2,37
2004-11	14	65	28007	2,32	6	10,40	11	4,66	38	1,88	10	2,07
2004-12	14	42	28317	1,48	2	3,53	5	2,37	27	1,30	8	1,66
2004-13	16	35	32511	1,08	2	2,88	5	1,85	23	0,97	5	0,91
2004-14	15	43	30417	1,41	1	1,44	8	3,25	29	1,31	5	0,96
2004-15	14	30	28414	1,06	0	0,00	5	2,10	18	0,88	7	1,43

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia oltre 35.000 individui, di cui 5.964 nella fascia di età 0-4 anni, 7.703 nella fascia di età 5-14 anni, 17.517 nella fascia 15-64 e 4.023 nella fascia oltre i 64 anni.

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Nella Provincia autonoma di Trento hanno partecipato al progetto 10 medici di medicina generale e 2 pediatri di libera scelta appartenenti ad una ASL. La percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 98%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 15.944 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (601 assistiti), 5-14 anni (1.574 assistiti), 15-64 anni (10.708 assistiti), oltre 64 anni (3.061 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi (<3 casi/1000) fino alla 3^a settimana del 2004, nelle settimane successive l'incidenza è rapidamente aumentata ed ha raggiunto il valore massimo di 10 casi /1000 nella 6^a settimana (Figura 9).

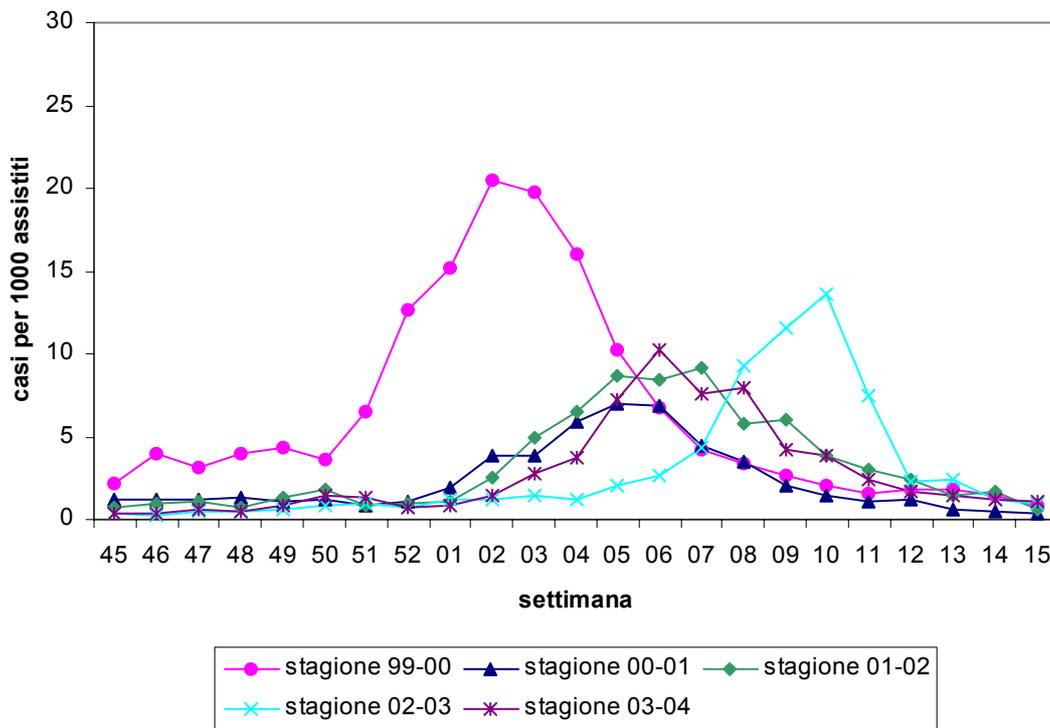


Figura 9. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

A partire dalla 7^a settimana ha cominciato a diminuire per tornare ai livelli di base nella 15^a settimana quando l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

Le fascia di età più colpita è stata quella da 0-4 con un'incidenza massima pari a 57 casi/1000 assistiti nell'8^a settimana del 2004 (Tabella 9).

Tabella 9. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 45^a settimana del 2003 e la 15^a settimana del 2004

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
2003-45	12	6	15944	0,38	1	1,66	0	0,00	4	0,37	1	0,33
2003-46	12	6	15944	0,38	0	0,00	1	0,64	3	0,28	2	0,65
2003-47	12	10	15944	0,63	0	0,00	0	0,00	10	0,93	0	0,00
2003-48	12	8	15944	0,50	0	0,00	1	0,64	7	0,65	0	0,00
2003-49	12	13	15944	0,82	0	0,00	0	0,00	13	1,21	0	0,00
2003-50	12	24	15944	1,51	0	0,00	1	0,64	20	1,87	3	0,98
2003-51	12	22	15944	1,38	1	1,66	0	0,00	17	1,59	4	1,31
2003-52	10	11	14152	0,78	0	0,00	0	0,00	11	1,03	0	0,00
2004-01	11	12	14456	0,83	0	0,00	0	0,00	9	0,94	3	1,10
2004-02	12	24	15944	1,51	0	0,00	0	0,00	23	2,15	1	0,33
2004-03	12	44	15944	2,76	0	0,00	1	0,64	37	3,46	6	1,96
2004-04	12	59	15944	3,70	0	0,00	4	2,54	52	4,86	3	0,98
2004-05	12	115	15944	7,21	4	6,66	15	9,53	84	7,84	12	3,92
2004-06	12	163	15944	10,22	20	33,28	31	19,70	94	8,78	18	5,88
2004-07	10	107	14152	7,56	0	0,00	5	13,30	83	7,75	19	6,21
2004-08	12	127	15944	7,97	34	56,57	19	12,07	63	5,88	11	3,59
2004-09	12	68	15944	4,26	9	14,98	7	4,45	44	4,11	8	2,61
2004-10	12	61	15944	3,83	10	16,64	10	6,35	36	3,36	5	1,63
2004-11	12	38	15944	2,38	6	9,98	3	1,91	26	2,43	3	0,98
2004-12	12	26	15944	1,63	3	4,99	2	1,27	19	1,77	2	0,65
2004-13	12	23	15944	1,44	5	8,32	5	3,18	12	1,12	1	0,33
2004-14	12	20	15944	1,25	2	3,33	2	1,27	16	1,49	0	0,00
2004-15	11	15	14396	1,04	4	6,66	0	0,00	9	0,95	2	0,73

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia circa 32.000 individui, di cui 4.561 nella fascia di età 0-4 anni, 3.496 nella fascia di età 5-14, 20.984 nella fascia 15-64 e 3.027 nella fascia oltre i 64 anni.

SARDEGNA

In Sardegna hanno partecipato al progetto 13 medici di medicina generale e 5 pediatri di libera scelta appartenenti a 6 ASL, la percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 98%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 19.902 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (1455 assistiti), 5-14 anni (2.848 assistiti), 15-64 anni (11.752 assistiti), oltre 64 anni (3.847 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente (<3 casi/1000) bassi fino alla 3^a settimana del 2004 per poi aumentare gradualmente fino a raggiungere il picco nella 6^a settimana (6,6 casi/1000) (Figura 10).

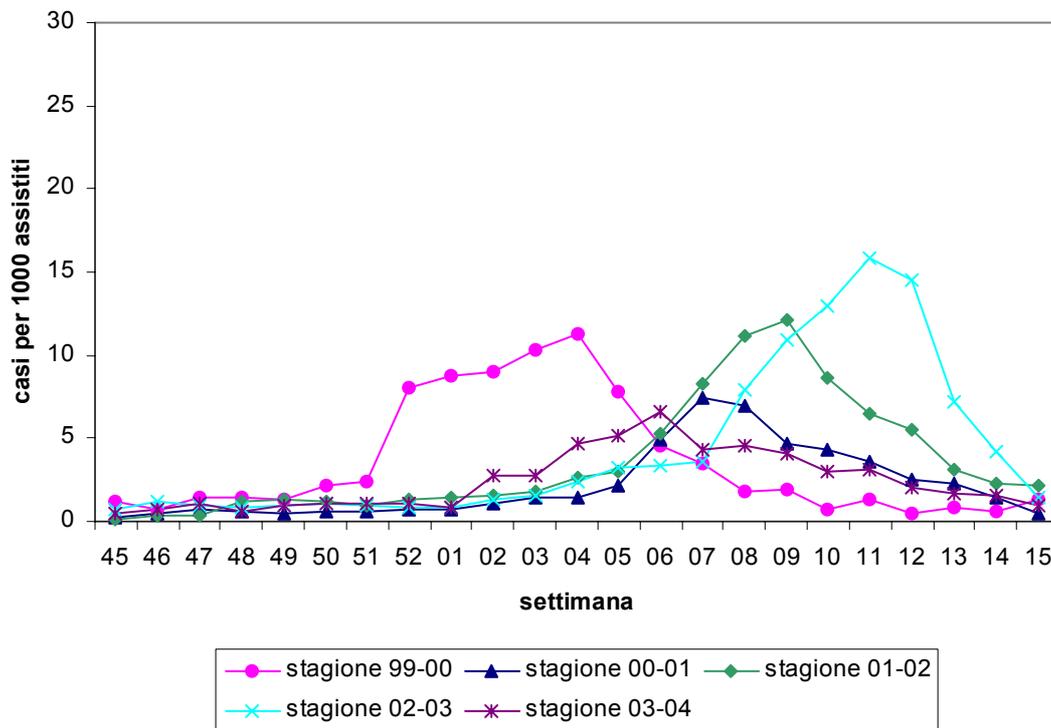


Figura 10. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

Dalla 7^a settimana in poi si è osservata una diminuzione costante fino alla 15^a settimana quando l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

La fascia di età più colpita è stata quella 0-4 anni con un picco di 17 casi/1000 nella 6^a settimana del 2004 (Tabella 10).

Tabella 10. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 45^a settimana del 2003 e la 15^a settimana del 2004

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
					2003-45	18	9	19902	0,45	0	0,00	2
2003-46	18	14	19902	0,70	1	0,69	2	0,70	11	0,94	0	0,00
2003-47	16	19	17300	1,10	6	4,12	1	0,35	11	1,15	1	0,29
2003-48	18	12	19902	0,60	1	0,69	1	0,35	10	0,85	0	0,00
2003-49	18	20	19902	1,00	2	1,37	4	1,40	12	1,02	2	0,52
2003-50	18	22	19902	1,11	2	1,37	1	0,35	17	1,45	2	0,52
2003-51	18	21	19902	1,06	3	2,06	3	1,05	13	1,11	2	0,52
2003-52	17	19	18502	1,03	4	2,75	5	1,77	6	0,57	4	1,09
2004-01	18	16	19902	0,80	0	0,00	0	0,00	14	1,19	2	0,52
2004-02	18	54	19902	2,71	7	4,81	7	2,46	36	3,06	4	1,04
2004-03	18	56	19902	2,81	10	6,87	2	0,70	41	3,49	3	0,78
2004-04	18	93	19902	4,67	7	4,81	22	7,72	57	4,85	7	1,82
2004-05	18	102	19902	5,13	16	11,00	11	3,86	69	5,87	6	1,56
2004-06	18	131	19902	6,58	25	17,18	21	7,37	79	6,72	6	1,56
2004-07	18	85	19902	4,27	10	6,87	17	5,97	56	4,77	2	0,52
2004-08	17	84	18550	4,53	9	6,19	15	5,34	54	5,01	6	1,71
2004-09	17	75	18502	4,05	12	8,25	16	5,68	42	3,98	5	1,36
2004-10	18	60	19902	3,01	12	8,25	11	3,86	32	2,72	5	1,30
2004-11	18	61	19902	3,07	15	10,31	10	3,51	30	2,55	6	1,56
2004-12	18	40	19902	2,01	7	4,81	14	4,92	17	1,45	2	0,52
2004-13	17	32	18502	1,73	11	7,56	4	1,42	14	1,33	3	0,82
2004-14	17	29	18639	1,56	2	1,38	3	1,08	23	2,14	1	0,27
2004-15	17	17	18639	0,91	1	0,69	0	0,00	14	1,30	2	0,55

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia oltre 89.000 individui, di cui 7.453 nella fascia di età 0-4 anni, 9.459 nella fascia di età 5-14, 66.927 nella fascia 15-64 e 5.128 nella fascia oltre i 64 anni.

VALLE D'AOSTA

In Valle d'Aosta hanno partecipato al progetto 9 medici di medicina generale e 1 pediatra di libera scelta appartenenti ad una ASL. La percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 97%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 13.994 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (474 assistiti), 5-14 anni (1.708 assistiti), 15-64 anni (9.530 assistiti), oltre 64 anni (2.282 assistiti).

L'incidenza totale della sindrome influenzale is è mantenuta su valori relativamente bassi (< 3 casi/1000) fino alla 2^a settimana del 2004 per poi aumentare rapidamente fino a raggiungere il picco pari a 6,4 casi/1000 assistiti nella 6^a settimana (Figura 11).

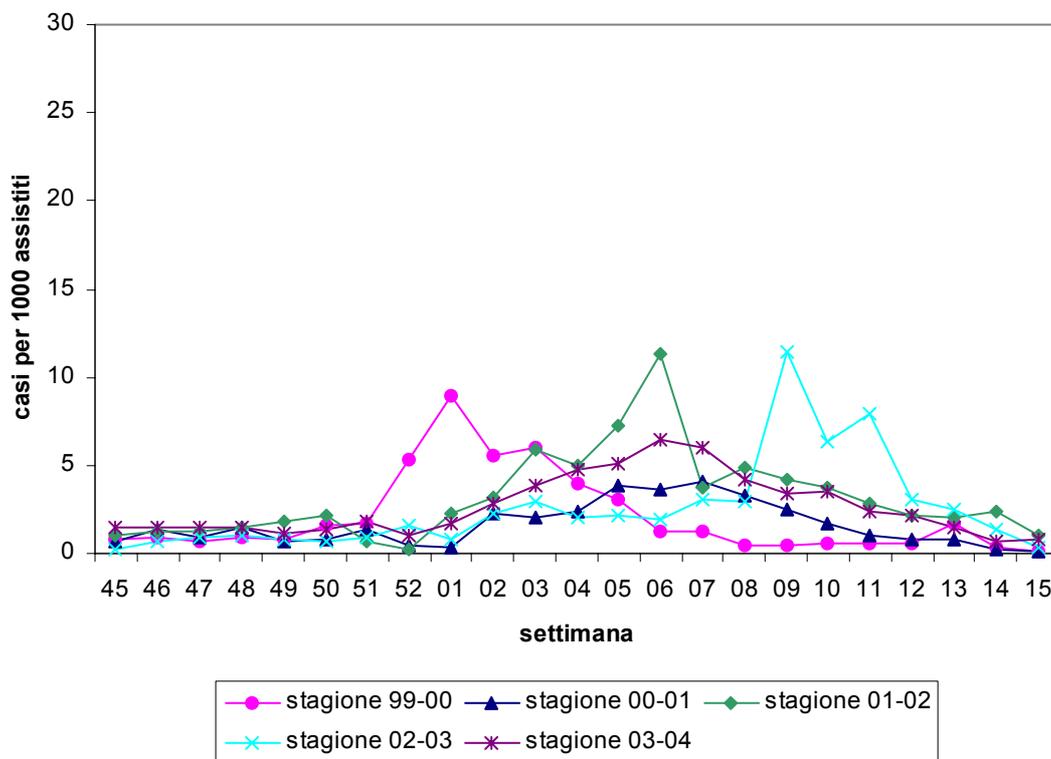


Figura 11. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003 e 2003-2004

Dalla 6^a settimana in poi si è osservato un decremento continuo fino alla 15^a settimana, quando l'attività dei virus influenzali è tornata ai livelli di base.

La fascia di età più colpita è stata quella da 0-4 anni con un picco di 38 casi /1000 nella 7^a settimana del 2004 (Tabella 11).

Tabella 11. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 45^a settimana del 2002 e la 15^a settimana del 2003

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
2003-45	10	21	13994	1,50	0	0,00	4	2,34	13	1,36	4	1,75
2003-46	10	20	13994	1,43	0	0,00	3	1,76	14	1,47	3	1,31
2003-47	10	20	13994	1,43	0	0,00	4	2,34	11	1,15	5	2,19
2003-48	10	21	13994	1,50	2	4,22	5	2,93	13	1,36	1	0,44
2003-49	10	16	13994	1,14	0	0,00	8	4,68	5	0,52	3	1,31
2003-50	10	19	13994	1,36	1	2,11	6	3,51	11	1,15	1	0,44
2003-51	10	26	13994	1,86	3	6,33	4	2,34	18	1,89	1	0,44
2003-52	10	15	13994	1,07	0	0,00	2	1,17	8	0,84	5	2,19
2004-01	10	23	13994	1,64	1	2,11	5	2,93	9	0,94	8	3,51
2004-02	10	39	13994	2,79	5	10,55	9	5,27	19	1,99	6	2,63
2004-03	10	54	13994	3,86	5	10,55	13	7,61	30	3,15	6	2,63
2004-04	10	67	13994	4,79	7	14,77	20	11,71	30	3,15	10	4,38
2004-05	10	72	13994	5,15	12	25,32	25	14,64	31	3,25	4	1,75
2004-06	10	90	13994	6,43	17	35,86	23	13,47	40	4,20	10	4,38
2004-07	10	84	13994	6,00	18	37,97	30	17,56	33	3,46	3	1,31
2004-08	10	59	13994	4,22	12	25,32	14	8,20	27	2,83	6	2,63
2004-09	9	40	11776	3,40	3	6,33	8	4,78	24	3,17	5	2,43
2004-10	9	41	11776	3,48	8	16,88	7	4,19	25	3,30	1	0,49
2004-11	10	33	13994	2,36	4	8,44	9	5,27	19	1,99	1	0,44
2004-12	10	30	13994	2,14	5	10,55	9	5,27	16	1,68	0	0,00
2004-13	9	18	12494	1,44	2	4,22	3	1,79	10	1,19	3	1,54
2004-14	9	8	12494	0,64	2	4,22	0	0,00	6	0,71	0	0,00
2004-15	8	9	11581	0,78	0	0,00	0	0,00	6	0,72	3	1,54

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia oltre 7.200 individui, di cui 1.288 nella fascia di età 0-4 anni 1.278 nella fascia di età 5-14, 3.711 nella fascia 15-64 e 940 nella fascia oltre i 64 anni.

VENETO

In Veneto hanno partecipato al progetto 72 medici di medicina generale e 23 pediatri di libera scelta appartenenti a 9 ASL, la percentuale media di partecipazione nel periodo in studio è stata del 99%. La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 119.749 individui suddivisi in quattro fasce d'età: 0-4 anni (9.476 assistiti), 5-14 anni (14.990 assistiti), 15-64 anni (71.757 assistiti), oltre 64 anni (23.526 assistiti).

L'incidenza della sindrome influenzale si è mantenuta su valori relativamente bassi fino alla 2^a settimana del 2004 (<3 casi/1000) per poi aumentare gradualmente nelle settimane successive fino a raggiungere il picco nella 6^a settimana (7,5 casi/1000) (Figura 12).

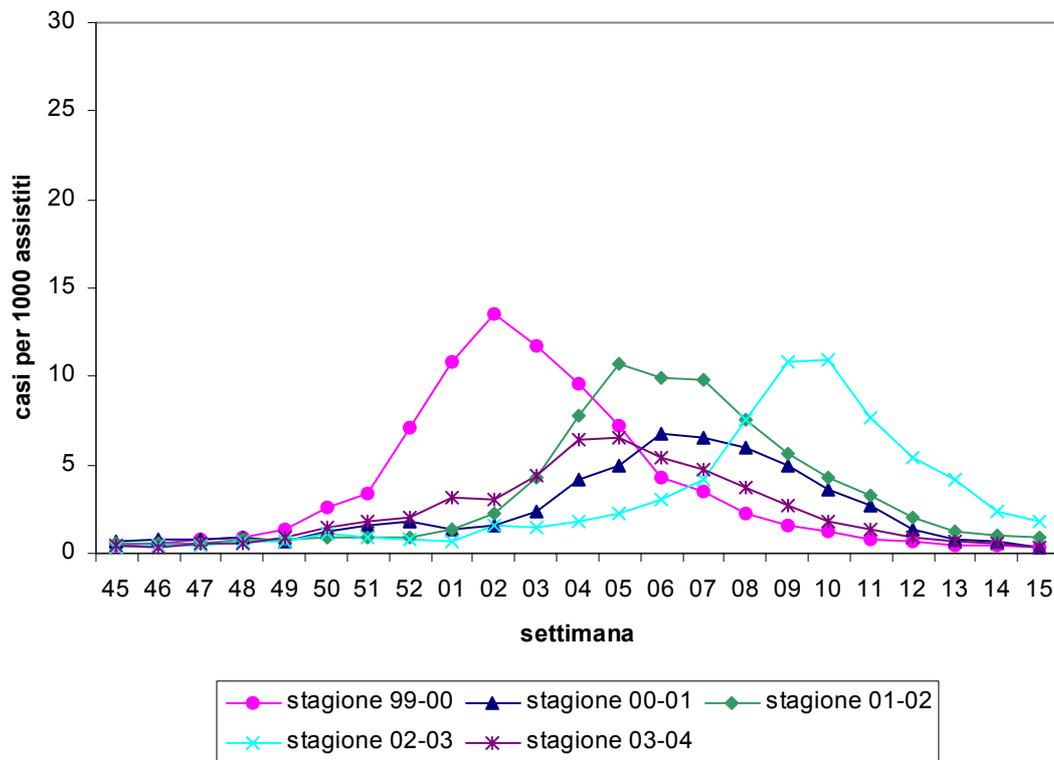


Figura 12. Incidenza totale della sindrome influenzale nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002 e 2002-2003

L'incidenza totale si è mantenuta elevata nella 7^a e nella 8^a settimana, poi si è osservato un decremento fino alla 15^a settimana, quando l'attività del virus influenzale è tornata ai livelli di base.

La fascia di età più colpita è stata quella 0-4 anni con un picco d'incidenza nella 6^a settimana del 2004 pari a 24 casi /1000 assistiti (Tabella 12).

Tabella 12. Incidenza totale e per fascia di età delle sindromi influenzali nel periodo compreso tra la 45ª settimana del 2002 e la 15ª settimana del 2003

Settimana	Totale Medici	Totale casi	Totale assistiti	Incidenza Totale	0-4		5-14		15-64		65 e oltre	
					Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc	Casi	Inc
2003-45	47	42	59190	0,71	4	1,27	1	0,15	32	0,92	5	0,34
2003-46	59	34	72628	0,47	2	0,47	4	0,51	25	0,58	3	0,17
2003-47	60	52	73484	0,71	5	1,09	3	0,36	37	0,86	7	0,40
2003-48	60	44	73548	0,60	3	0,71	4	0,50	32	0,73	5	0,28
2003-49	61	69	74679	0,92	5	1,09	6	0,71	49	1,12	9	0,50
2003-50	60	63	73963	0,85	12	2,83	7	0,88	40	0,91	4	0,22
2003-51	60	87	73284	1,19	13	2,74	13	1,57	49	1,14	12	0,69
2003-52	56	76	68171	1,11	11	2,32	14	1,73	44	1,13	7	0,43
2004-01	58	110	70950	1,55	3	0,70	5	0,64	87	2,05	15	0,91
2004-02	59	159	71128	2,24	8	1,69	5	0,61	123	2,94	23	1,41
2004-03	59	255	72215	3,53	24	5,50	34	4,43	167	3,92	30	1,71
2004-04	57	338	69414	4,87	42	9,92	55	7,04	195	4,74	46	2,83
2004-05	59	494	72220	6,84	76	17,95	128	16,18	240	5,63	50	2,86
2004-06	58	530	70982	7,47	90	23,81	102	13,52	299	6,97	39	2,33
2004-07	56	448	68839	6,51	67	16,95	97	13,33	237	5,82	47	2,78
2004-08	56	431	68139	6,33	75	17,90	79	10,22	219	5,51	58	3,52
2004-09	53	287	63422	4,53	46	10,98	64	8,42	157	4,26	20	1,35
2004-10	54	250	64740	3,86	52	12,41	30	3,93	148	3,91	20	1,33
2004-11	55	180	66255	2,72	29	6,92	23	3,00	113	2,90	15	0,97
2004-12	55	104	66378	1,57	13	3,10	15	1,95	66	1,69	10	0,65
2004-13	53	67	63941	1,05	14	3,34	13	1,70	32	0,86	8	0,54
2004-14	51	45	61778	0,73	9	2,24	9	1,31	26	0,71	1	0,07
2004-15	46	41	56217	0,73	6	1,60	10	1,61	24	0,72	1	0,08

Applicando i tassi di incidenza rilevati nel nostro campione a tutta la popolazione della regione si stima che complessivamente siano stati colpiti dalla malattia oltre 229.000 individui, di cui 30.685 nella fascia di età 0-4 anni, 35.744 nella fascia di età 5-14, 149.201 nella fascia 15-64 e 13.335 nella fascia oltre i 64 anni.

APPENDICE A
Il Progetto di ricerca finalizzato
sul Fondo Sanitario Nazionale 1998

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

Proponente: Dott.ssa Isabella 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 epizootie 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 Dott.ssa 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 stipiti 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 Dott.ssa 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 descrittive 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. È 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 BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, *et al.* (Ed.). *Fields virology*. Third Edition. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers; 1996. p. 1397-1445.
2. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microb Rev* 1992; 56:152-79.
3. Hagan WA, Bruner DW, Timoney JF. *Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals: with reference to etiology, epizootiology, pathogenesis, immunity, diagnosis, and antimicrobial susceptibility*. 8th ed. Ithaca: Comstock Pub. Associates; 1988.
4. Gorman OT, Bean WJ, Kawaoka Y, Webster RG. Evolution of the nucleoprotein gene of influenza A virus. *J Virol* 1990;64:1487-97.
5. Scholtissek C, Schultz U, Ludwig S, Fitch WM. The role of swine in the origin of pandemic influenza. In: Hannoun C, Kendal AP, Klenk HD, Ruben FL (Ed.). *Options for the control of influenza II*. Elsevier Science Publishers; 1993. p. 193-201.
6. Mostov SR, Cate TR, Ruben FL. Prevention of influenza and pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:487-8.
7. Schoenbaum SC. Economic impact of influenza: the individual's perspective. *Am J Med* 1987;82 (6A):4-14.
8. Webster RG, Sharp GB, Claas EC. Interspecies transmission of influenza viruses. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S25-30.
9. Castrucci MR, Campitelli L, Ruggieri A, Barigazzi G, Daniels R, Oxford JS, Donatelli I. Antigenic and sequence analysis of H3 influenza virus haemagglutinin from pigs in Italy. *J Gen Virol* 1994;75:371-9.
10. Campitelli L, Donatelli I, Foni E, Castrucci MR, Krauss S, Webster RG. Continued evolution of H1N1 and H3N2 influenza viruses in pigs in Italy. *Virology* 1997;232:310-8.
11. Claas ECJ, Osterhaus ADME, van Beek R, De Jong J, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472-7.

APPENDICE B
Protocollo operativo
del sistema di sorveglianza FLU-ISS

**Ministero della Salute
Istituto Superiore di Sanità**



Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza



**Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza
basata su medici di medicina generale e Pediatri di libera scelta**



PROTOCOLLO OPERATIVO

**Sorveglianza epidemiologica e virologica
Stagione influenzale 2003-2004**

NOVITÀ DELLA SORVEGLIANZA DELL'INFLUENZA PER LA STAGIONE 2003-2004

Il protocollo operativo per la stagione 2003 – 2004 è sostanzialmente uguale a quello utilizzato nell'anno passato.

L'unica novità prevede la specifica rilevazione delle sindromi influenzali osservate in età pediatrica in due distinte classi di età, l'anno scorso registrate in un'unica classe: dai 0 ai 14 anni di età.

In particolare, quest'anno è stata prevista la rilevazione specifica delle sindromi influenzali osservate in bambini dai 0 ai 4 anni, e dai 5 ai 14 anni di età.

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA

Razionale

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

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

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

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

Il reclutamento dei medici sentinella è effettuato dalle Regioni in collaborazione con le società scientifiche ed i sindacati dei medici di famiglia convenzionati con il SSN (FIMMG, SIMG, SIP, etc.).

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

La identificazione dei virus influenzali è effettuata dai Laboratori virologici regionali; laddove essi non sono presenti suppliscono per quanto possibile i laboratori di altre regioni o i laboratori dell'ISS e del CIRI. Tutte le identificazioni o isolamenti di virus sono segnalati al Centro Nazionale per l'Influenza, presso il Laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità. La stretta collaborazione tra tutte le componenti citate, a partire dai medici sentinella, si è dimostrata essenziale per individuare e valutare tempestivamente l'inizio della stagione influenzale e identificare i virus circolanti.

Obiettivi

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

Nella stagione 2003-2004 il sistema di sorveglianza dell'influenza prevede di raggiungere i seguenti obiettivi specifici:

descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di sindrome influenzale osservati da un campione di medici sentinella del Servizio Sanitario Nazionale;

stimare la settimana di inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia influenzale;

- stimare i tassi di incidenza per settimana nella stagione influenzale;
- stimare i tassi di incidenza per le fasce di età 0-4, 5-14, 15-64, 65 e oltre;
- stimare la frequenza di soggetti vaccinati tra i casi di sindrome influenzale di età pari o superiore a 65 anni;
- valutare la presenza di gradienti geografici di diffusione, da utilizzare in modelli per la previsione di un'eventuale pandemia;
- stimare settimanalmente la frequenza di ospedalizzazione tra i casi di influenza.

Metodi

Copertura geografica e stima del campione di medici

Poiché l'influenza è una malattia con incidenza elevata, per la stima del suo andamento spazio temporale, è sufficiente garantire la sorveglianza dell' 1-2% della popolazione totale di ogni regione. Il sistema di sorveglianza può fornire stime di frequenza sufficientemente precise anche con un numero ridotto di regioni, purché distribuite tra nord, centro e sud Italia.

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. Un numero maggiore di medici, non migliora significativamente la stima, ma potrebbe costituire una garanzia di numerosità sufficiente, nel caso in cui alcuni medici decidano di abbandonare la rilevazione.

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

Attività del centro di Coordinamento Nazionale

Il Centro di Coordinamento avrà il compito di:

- redigere il protocollo operativo in collaborazione con le regioni e il Ministero della Salute;
- costruire la base di dati e le procedure per l'invio e la consultazione dei dati aggregati;
- raccogliere e analizzare settimanalmente i dati di sorveglianza nazionali e inviarli al Ministero della Salute;
- contribuire allo scambio di dati con analoghe reti di sorveglianza dell'influenza europee;
- curare il ritorno delle informazioni ai medici partecipanti.

Attività del referente regionale e /o di ASL

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

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

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

Attività dei medici sentinella

Registrazione dei medici sentinella

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

- il proprio nome, cognome, anno di nascita;
- il recapito al quale desidera ricevere la documentazione (protocollo, lettere informative, ecc.);
- il recapito telefonico per comunicazioni sui dati di sorveglianza (dalla ASL o dal Centro di coordinamento nazionale) e gli orari preferibili;
- la possibilità di accesso alla rete Internet ed eventuale indirizzo di posta elettronica;
- il numero totale di pazienti assistiti per il 2003 (in caso di variazioni nel corso dell'anno, fornire l'ultimo dato più aggiornato) distinti per fasce di età:
 1. numero di assistiti di età inferiore a 5 anni;

2. numero di assistiti di età compresa tra 5 e 14 anni;
 3. numero di assistiti di età compresa tra 15 e 64 anni;
 4. numero di assistiti di età di 65 anni e oltre;
- la disponibilità ad effettuare tamponi faringei e, in caso affermativo, la possibilità di conservarli in un frigorifero.

Qualora i medici avessero difficoltà ad ottenere le informazioni relative al numero degli assistiti suddivisi per fascia d'età, sarà cura della ASL competente fornire tali dati al Centro di Coordinamento nazionale (ISS).

Rilevazione dei casi di sindrome influenzale

Ai medici che partecipano alla sorveglianza si richiede di identificare e annotare giornalmente, sul proprio registro cartaceo, ogni nuovo paziente riscontrato affetto da sindrome influenzale nel periodo di sorveglianza (13 ottobre 2003 - 25 aprile 2004). Le informazioni individuali raccolte dovranno essere aggregate e i totali trasmessi ogni settimana al Centro di Coordinamento.

Per facilitare il calcolo dei totali nel registro cartaceo sono state aggiunte le colonne su cui apporre una crocetta per classe di età di appartenenza.

Si richiede ai medici sentinella di segnalare settimanalmente anche il numero di pazienti che sono stati ricoverati per sindrome influenzale o complicanze ad essa correlate.

I dati individuali dei pazienti devono essere trascritti nel registro cartaceo (**Allegato 4**) poiché la fase di ricovero può non essere contemporanea alla diagnosi di influenza. I medici sentinella devono segnalare sia i pazienti da loro ricoverati nella settimana in corso, sia i pazienti del cui ricovero sono venuti a conoscenza in quella stessa settimana.

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

Ogni settimana il numero aggregato dei casi osservati da ogni medico (divisi per gruppi di età) sarà trasmesso al Centro di coordinamento locale o nazionale (a seconda della organizzazione della specifica regione), insieme all'informazione sul numero di pazienti tra i propri assistiti di età pari o superiore a 65 anni di cui sia noto il ricovero per influenza (o complicanze ad essa correlate).

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

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

Definizione clinica di “Sindrome influenzale” (Allegato 3)

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

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

e da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori:

- tosse
- faringodinia
- congestione nasale.

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

- 1) i bambini più piccoli non sono in grado di descrivere la sintomatologia sistemica che invece si può manifestare con:
 - irritabilità
 - pianto
 - inappetenza
- 2) nel lattante l'influenza è spesso accompagnata da vomito e diarrea e solo eccezionalmente da febbre;
- 3) occhi arrossati e congiuntivite sono caratteristici dell'influenza nei bambini in età prescolare, in caso di febbre elevata;
- 4) nel bambino di 1-5 anni la sindrome influenzale si associa frequentemente a laringotracheite e bronchite e a febbre elevata.

Periodo di raccolta dei dati

I dati dovranno essere raccolti a partire dalla 42^a settimana del 2003 (lunedì 13 ottobre) fino alla 17^a settimana del 2004 (domenica 25 aprile).

Analisi dei dati a livello centrale

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

- **settimanalmente**
 1. numero di medici che nella settimana hanno inviato dati e popolazione sorvegliata (totale e per fascia di età);
 2. tassi di incidenza nazionali totali e per fascia di età;
 3. tassi di incidenza per regione, totali e per fascia di età;
 4. confronto con i dati analoghi della stagione precedente;
- **alla fine della stagione influenzale**
 1. incidenza delle sindromi influenzali per settimana, per età e per regione;
 2. incidenza cumulativa di ricoveri tra i casi ultrasessantaquattrenni;
 3. incidenza cumulativa tra i casi vaccinati di età pari o superiore a 65 anni;
 4. descrizione della diffusione geografica dell'influenza nell'arco della stagione.

Diffusione dei dati

L'Ufficio Malattie Infettive e Profilassi Internazionale della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute pubblica le informazioni sull'andamento nazionale dell'influenza, tramite stampa e mezzi informatici.

Così come sancito nel già citato accordo della Conferenza Stato-Regioni, i dati raccolti, analizzati ed opportunamente elaborati dall'Istituto Superiore di Sanità, vengono pubblicati nel sito Internet del Ministero della Salute: <http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/influenza.jsp?lista=0>.

SORVEGLIANZA VIROLOGICA

Razionale

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

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

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

- **Drift antigenico:**
 - porta alla comparsa di varianti antigeniche minori, a seguito di mutazioni puntiformi che alterano la sequenza degli aminoacidi di cui sono composte le due proteine;
 - è un fenomeno comune a tutti i tipi (A, B, e C) e sottotipi virali (A/H3N2, A/H1N1);
 - è responsabile delle epidemie stagionali.
- **Shift antigenico:**
 - è un fenomeno esclusivo di virus di tipo A;
 - consiste nella comparsa nell'uomo di nuovi sottotipi antigenici, non circolanti precedentemente nella specie umana e quindi dotati di elevato potenziale pandemico (rapida diffusione nella popolazione mondiale, indipendentemente dall'età e dalla situazione vaccinale);
 - è la conseguenza di riassortimenti genetici tra virus umani ed animali (aviari), che si verificano principalmente nel corso di infezioni miste, in ospiti intermedi (specie suina). Occasionalmente, tuttavia, si può avere un passaggio diretto di virus aviari all'uomo, come avvenuto nel 1997 ad Hong Kong (trasmissione di virus A/H5N1 dal pollo all'uomo).

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

Il sistema di sorveglianza sentinella italiano si inserisce in questo contesto mondiale di attività di sorveglianza accorpando, a livello nazionale, il monitoraggio virologico a quello clinico.

Obiettivi

In periodo interpandemico

- Verificare la circolazione di virus influenzali, mediante esami di Laboratorio su campioni clinici prelevati dai pazienti con sintomatologia influenzale, da parte di medici sentinella segnalatori.
- Descrivere l'andamento stagionale e diffusione geografica della circolazione dei virus influenzali, identificando la settimana di inizio e il periodo di massima circolazione virale.
- Fornire agli Organismi Internazionali (OMS, Agenzia Europea del Farmaco - EMEA) dati utili all'aggiornamento della composizione vaccinale, verificando il grado di omologia antigenica tra ceppi circolanti nella popolazione e ceppi vaccinali.

In situazione di emergenza pandemica

- Disporre di una rete di medici sentinella, distribuiti su tutto il territorio nazionale, in grado di fronteggiare la diffusione della pandemia, identificando tempestivamente e circoscrivendo i primi focolai di infezione.

A questo proposito si sottolinea che la capacità di risposta di un Paese ad una emergenza pandemica è fortemente influenzata dall'esistenza di una attività sistematica di sorveglianza clinico-virologica condotta annualmente. È quindi importante mantenere attiva la rete dei medici sentinella in anni di circolazione epidemica o sub-epidemica di Influenza.

Metodo

Periodo di osservazione e raccolta dei campioni clinici

Il monitoraggio della circolazione dei virus influenzali sarà effettuato a partire dalla 46^a settimana 2003 e si protrarrà per l'intero periodo di sorveglianza.

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

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

Analisi dei campioni e strutture laboratoristiche coinvolte

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

Le Regioni sprovviste di Laboratorio di riferimento potranno far ricorso ai laboratori di altre Regioni, se disponibili o, per quanto possibile, ai Laboratori dell'ISS e del CIRI.

Tutte le identificazioni o isolamenti di virus sono segnalati al Centro Nazionale per l'Influenza presso il Laboratorio di Virologia dell'ISS.

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

Flusso dei dati

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

Comunicazioni dei dati virologici a livello internazionale

Come negli anni precedenti, i risultati della sorveglianza virologica 2002/2003 saranno comunicati settimanalmente all'OMS, nonché ai Paesi facenti parte della rete europea EUROGROG ed EISS.

I dati relativi alle caratteristiche antigeniche dei ceppi virali italiani saranno discussi a Ginevra (OMS) e a Londra (EMEA) per l'aggiornamento della composizione del vaccino utilizzabile nella successiva stagione 2003/2004.

Allegato 1

Informazioni sul Referente Regione o la ASL

Regione _____ ASL _____

Cognome _____

Nome _____

Via _____

Città _____ CAP _____

Telefono _____ Fax _____

E-mail _____

Istruzioni per la compilazione

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

Ad ogni referente verrà assegnato in seguito un codice identificativo ed una password che ne permetterà il riconoscimento quando si conetterà al sito Internet dell'ISS per la consultazione dei dati inseriti.

Allegato 2

Informazioni sul medico sentinella

Regione _____ ASL _____

Cognome _____

Nome _____

Anno di nascita _____

Recapito

Via _____

Città _____ CAP _____

Telefono _____ Fax _____

Orario _____

Connessione a Internet: sì no E-mail _____

N° assistiti 0-4 anni _____

N° assistiti 5-14 anni _____

N° assistiti 15-64 anni _____

N° assistiti 65 anni/oltre _____

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

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

Allegato 3

Definizione di caso di sindrome influenzale

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

“Sindrome influenzale”

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

- cefalea, malessere generalizzato, sensazione di febbre (sudorazione, brividi), astenia
- e da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori:
- tosse, faringodinia, congestione nasale

N.B.

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

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

Allegato 4

Esempio

**Dati individuali di nuovi casi di “sindrome influenzale”
da annotare giornalmente nella settimana:
01 dicembre 2003 – 07 dicembre 2004
Settimana di riferimento 2003-49**

Iniziali Paziente	Età	0-4	5-14	15-64	>64 Vacc	
					SI	NO
AL	3	X				
MR	0	X				
FR	45			X		
CD	23			X		
PD	78				X	
AM	43			X		
AL	85					X
SA	76				X	
DF	34			X		
MG	21			X		
GM	10		X			

Istruzioni per la compilazione:

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

Il modulo può essere scritto a mano purché a stampatello.

La casella “iniziali” ha solo lo scopo di evitare al medico di registrare più di una volta lo stesso caso.

Alla fine della settimana il medico dovrà sommare il numero dei casi in ogni colonna e riportare i totali nelle caselle riepilogative poste in basso al modulo stesso (seconda pagina). La casella “numero vaccinati di anni 65 e oltre deve contenere il n° totale dei pazienti ultrasessantatrenni che sono stati vaccinati cioè il n° totale dei pazienti che hanno una X sia nella colonna “65 e oltre” e Vaccinato = SI.

I casi di influenza da segnalare sono solo quelli che si osservano tra i propri assistiti.

Per vaccinato, si intende solo chi è stato vaccinato per l'anno in corso da almeno due settimane



Allegato 5

ELENCO DELLE SETTIMANE DI SORVEGLIANZA

Settimana	dal	al
2003-42	13-ott-03	19-ott-03
2003-43	20-ott-03	26-ott-03
2003-44	27-ott-03	03-nov-03
2003-45	03-nov-03	09-nov-03
2003-46	10-nov-03	16-nov-03
2003-47	17-nov-03	23-nov-03
2003-48	24-nov-03	30-nov-03
2003-49	01-dic-03	07-dic-03
2003-50	08-dic-03	14-dic-03
2003-51	15-dic-03	21-dic-03
2003-52	22-dic-03	28-dic-03
2004-01	29-dic-03	04-gen-04
2004-02	05-gen-04	11-gen-04
2004-03	12-gen-04	18-gen-04
2004-04	19-gen-04	25-gen-04
2004-05	26-gen-04	01-feb-04
2004-06	02-feb-04	08-feb-04
2004-07	09-feb-04	15-feb-04
2004-08	16-feb-04	22-feb-04
2004-09	23-feb-04	29-feb-04
2004-10	01-mar-04	07-mar-04
2004-11	08-mar-04	14-mar-04
2004-12	15-mar-04	21-mar-04
2004-13	22-mar-04	28-mar-04
2004-14	29-mar-04	04-apr-04
2004-15	05-apr-04	11-apr-04
2004-16	12-apr-04	18-apr-04
2004-17	19-apr-04	25-apr-04

Allegato 6

Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia Stagione 2003/2004

Protocollo operativo per la raccolta di campioni clinici

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

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

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

PRELIEVO DEL TAMPONE FARINGEO

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

REGISTRAZIONE DATI

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

SPEDIZIONE

1. Porre le provette contenenti i tamponi faringei nell'apposito contenitore di metallo o di plastica;
2. Inserire il contenitore di metallo nella bustina di plastica trasparente ("Trans-bag") e sigillarla bene;
3. Porre il "Modulo dati paziente", completo dei dati richiesti, nella tasca esterna della suddetta "Trans-bag" ed inserire tutto il materiale così preparato nell'apposita busta di carta imbottita pre-etichettata;
4. Inviare al Laboratorio di Riferimento (Regionale o ISS).

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

Allegato 7

Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia Stagione 2003/2004

DATI MEDICO

COGNOME e NOME (iniziali): _____

INDIRIZZO: _____

EVENTUALE CODICE REGIONALE: _____

STRUTTURA LABORATORISTICA DI RIFERIMENTO: _____

DATI PAZIENTI

INIZIALI PAZIENTE	SESSO	ETA'	DATA PRELIEVO	VACCINATO	NOTE
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

Allegato 8

Laboratori universitari inseriti nel sistema di sorveglianza virologica

Campania

Università di Napoli, Dipartimento Di Scienze Mediche Preventive, Dott.ssa G. Ribera

Emilia Romagna

Università di Parma, Istituto di Igiene, Prof.ssa M.L. Tanzi

Friuli Venezia Giulia

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

Lazio

Università Cattolica, Istituto di Microbiologia, Prof.ssa A. Rossi

Liguria

Università di Genova, Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Igiene e Medicina Preventiva, Prof. P. Crovari

Lombardia

Università di Milano, Istituto di Virologia, Dott. F. Pregliasco

Piemonte

Ospedale "A. di Savoia", Torino, Laboratorio di Virologia Dott. G. Paggi

Provincia Autonoma di Bolzano

ASL Centro Sud, Lab. di Microbiologia e Virologia, Dott. F. Rizza

Puglia

Università di Lecce, Laboratori di Igiene, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Prof. G. Gabutti

Sardegna

Università di Sassari, Dipartimento Scienze Biomediche, Prof.ssa A. Dolei

Sicilia

Università di Palermo, Dipartimento di Igiene e Microbiologia, Prof. N. Romano

Toscana

Università di Siena, Istituto di Igiene, Dott. E. Montomoli

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

Umbria

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

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA

Centro di Coordinamento (ISS)

Il Centro di Coordinamento epidemiologico FLU-ISS 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

Barbara De Mei

Stefania Giannitelli

Maria Cristina Rota

I recapiti sono:

Indirizzo postale:

Stefania Salmaso
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

SORVEGLIANZA VIROLOGICA

Centro di Coordinamento (ISS)

Il Centro di Coordinamento virologico ISS è attivo presso il reparto Infezioni Virali dell'Apparato Respiratorio del Laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il gruppo di lavoro è composto da:

Isabella Donatelli (responsabile scientifico)

Chiara Affinito

Laura Calzoletti

Laura Campitelli

Concetta Fabiani

Simone Fiaccavento

Simona Puzelli

I recapiti sono:

Indirizzo postale:

Isabella Donatelli

Laboratorio di Virologia

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena 299

00161 Roma

E-mail: donatell@iss.it

Telefono: 06 49903243 - 3257

Fax: 06 4990208

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
a stampa o online deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

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

Roma, dicembre 2004 (n. 4) 4° Suppl.