

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

CENTRO NAZIONALE INFLUENZA

**Sorveglianza virologica dell'influenza
in Italia (stagione 2004-2005).
Rapporto preliminare**

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

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

05/8

Istituto Superiore di Sanità

Centro Nazionale OMS per l'Influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia (stagione 2004-2005). Rapporto preliminare.

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

2005, iii, 26 p. Rapporti ISTISAN 05/8

Le infezioni da virus influenzali provocano una malattia respiratoria altamente contagiosa che è tipicamente associata all'insorgenza di epidemie. Vaccinarsi rimane la maniera migliore per prevenire e combattere l'influenza. I ceppi utilizzati vengono scelti ogni anno dall'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) sulla base delle segnalazioni provenienti dai sistemi di sorveglianza di tutto il mondo. Il continuo monitoraggio è reso, infatti, necessario dall'alta frequenza di mutazioni che si verificano nei virus influenzali. Il sistema di sorveglianza dell'influenza si avvale di una rete costituita da 110 Centri Nazionali, che collaborano con i quattro Centri di Riferimento OMS (Atlanta, Londra, Melbourne, Tokyo). L'attività di tali Centri consente il continuo monitoraggio della circolazione dei virus influenzali in tutte le Regioni del mondo, permette di identificare tempestivamente le varianti virali emergenti e di valutare, dal punto di vista sia antigenico che molecolare, il grado di variazione acquisita dai virus influenzali circolanti nella popolazione. Vengono qui riportati i dati virologici presentati e discussi al meeting annuale organizzato dall'OMS di Ginevra e che hanno portato alla definizione della composizione del vaccino utilizzabile per la stagione 2005-2006.

Parole chiave: Virus influenzale, vaccinazione, Italia, OMS

Istituto Superiore di Sanità

WHO National Influenza Centre. Virological influenza surveillance in Italy (2004-2005 season). Preliminary report.

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

2005, iii, 26 p. Rapporti ISTISAN 05/8 (in Italian)

Influenza virus infections are responsible for a highly contagious respiratory disease, which typically results in seasonal epidemics. Vaccination is one of the main influenza prevention methods. Due to the frequent genetic changes of the influenza viruses, the influenza vaccine must be modified every year. Influenza virus strains are chosen from the World Health Organization (WHO) according to the information collected by the surveillance systems scattered throughout the world. The influenza network surveillance consists of 110 National Influenza Centres collaborating with the WHO Reference Centres for Influenza of Atlanta, London, Melbourne and Tokyo. This network helps to monitor influenza activity all over the world and allows the timely identification of each variant emerging in the interpandemic period. It also provides an antigenic and molecular evaluation of the variability degree of the influenza viruses circulating world-wide. This report is a summary of the virological and epidemiological data discussed during the WHO meeting held in February 2005 in Geneva, that led to the definition of the influenza vaccine composition for 2005-2006 season.

Key words: Influenza virus, vaccination, Italy, WHO

Si ringraziano per la collaborazione tecnica Simonetta Rasi e Marina Sbattella.

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

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 2005

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

a) Laboratori periferici

Università di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute: *Pietro Crovari*

Università di Milano
Istituto di Virologia: *Fabrizio Pregliasco*

Università di Trieste
Istituto di Igiene e Medicina Preventiva: *Cesare Campello*

Università di Parma
Dipartimento di Sanità Pubblica: *Maria Luisa Tanzi*

Università di Firenze
Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica: *Alberta Azzi*

Università di Siena
Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica: *Emanuele Montomoli*

Università di Perugia
Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica: *Anna Maria Iorio*

Università Cattolica "S. Cuore" di Roma
Istituto di Microbiologia: *Anna Rossi*

Università di Napoli
Dipartimento di Scienze Mediche Preventive: *Gabriella Ribera*

Università di Lecce
Dipartimento di Scienze e Tecnologia Biologiche ed Ambientali (DiSTeBA): *Giovanni Gabutti*

Università di Sassari
Dipartimento di Scienze Biomediche: *Antonina Dolei*

Azienda Sanitaria ASL Centro Sud, Bolzano
Laboratorio di Microbiologia e Virologia: *Patrizia Rossi*

Ospedale Amedeo di Savoia, Torino
Laboratorio di Virologia: *Francesca Piro*

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

- Progetto ISS "Infezioni da virus influenzali umani ed animali: aspetti clinici, epidemiologici, patogenetici e molecolari", finanziato con una quota 1% del Fondo Sanitario Nazionale per l'anno 1998 (disponibile sul sito www.flu.iss.it).
- Progetto ISS "Valutazione virologica ed epidemiologica della circolazione dell'influenza in Italia", finanziato con una quota 1% del Fondo Sanitario Nazionale per l'anno 1999.

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

Molise

Angela Carrino, Amedeo Caruso, Silverio D'abate, Fausto Ferocino, Giuseppe Giuliano, Ernesto La Vecchia, Ettore Napoleone, Vincenzo Pettinicchio, Carlo Raffaele Primiani, Bartolomeo Terzano, Alessandro Tribò, Patrizia Trillo

La sorveglianza epidemiologica dell'influenza è stata curata da:

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

Stefania Salmaso, Antonino Bella, Barbara De Mei, Stefania Giannitelli, Maria Cristina Rota

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

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

Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute

Ufficio V malattie Infettive e Profilassi Internazionale

Anna Pret, Elvira Rizzuto

INDICE

Introduzione	1
Sintesi dei dati del Centro Nazionale Influenza	2
Sorveglianza virologica	2
Organizzazione e strutture coinvolte.....	2
Metodi impiegati nella diagnosi virologica.....	3
Analisi di sequenziamento e filogenesi	3
Risultati delle indagini virologiche in Italia	4
Sorveglianza clinico-epidemiologica.....	9
Comunicazione dei dati virologici ed epidemiologici	10
Dati relativi alla circolazione dei virus influenzali nel mondo	11
Caratteristiche antigeniche degli isolamenti virali più recenti	15
Sottotipo A/H3N2	15
Sottotipo A/H1N1	16
Tipo B	17
Bibliografia	19
Appendice	
Sintesi delle raccomandazioni dell'OMS relative alla vaccinazione antinfluenzale.....	23

INTRODUZIONE

I virus influenzali sono responsabili di un'infezione respiratoria acuta altamente contagiosa, le cui manifestazioni cliniche possono variare dall'assenza di sintomatologia alla polmonite mortale. In genere, tuttavia, l'influenza è descritta da sintomi generali quali: mal di testa, febbre, brividi, dolori muscolari diffusi, malessere generale, tutti accompagnati da sintomi respiratori caratterizzati per lo più da tosse e mal di gola.

L'influenza si distingue dalle altre infezioni respiratorie acute per il suo andamento tipicamente stagionale e nell'emisfero settentrionale interessa soprattutto il periodo invernale.

Alla base della epidemiologia dell'influenza vi è la marcata tendenza di tutti i virus influenzali a variare, cioè la capacità di modificarsi e di generare varianti virali verso le quali la popolazione risulta indifesa.

La vaccinazione antinfluenzale rappresenta la più importante misura di prevenzione contro l'influenza, in termini di costo-efficacia e costo-beneficio.

Essendo, infatti, l'influenza una malattia di origine virale, l'uso degli antibiotici risulta inefficace nel combatterla (1-18); tali farmaci non sono necessari se non in casi particolari o in presenza di complicazioni batteriche. Sono attualmente disponibili farmaci antivirali che, se assunti tempestivamente, sono in grado di ridurre la durata dell'influenza e di attenuare i sintomi bloccando la diffusione del virus da una cellula all'altra dell'organismo; essi, inoltre, sono indicati ove esistano controindicazioni alla somministrazione del vaccino antinfluenzale.

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

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

La composizione del vaccino antinfluenzale è fissata ogni anno durante un incontro internazionale organizzato dall'OMS che si svolge a Ginevra, nel mese di febbraio; nell'ambito di tale incontro, sulla base delle informazioni epidemiologiche, virologiche e sierologiche raccolte dai Centri nazionali, vengono formulate le raccomandazioni relative alla composizione del vaccino utilizzabile nella stagione successiva. L'azione di monitoraggio e l'aggiornamento della situazione epidemiologica mondiale è stata negli ultimi anni perfezionata con la creazione di un archivio, accessibile tramite Internet, sul quale tutti i Centri autorizzati registrano settimanalmente le informazioni epidemiologiche e virologiche.

In Italia la rete di sorveglianza epidemiologica e virologica è costituita dal Ministero della Salute, dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dal Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI), dai Medici di Base e Pediatri.

L'obiettivo è di ridurre l'incidenza dell'influenza, monitorare l'andamento dell'epidemia, fornire tutta una serie di dati utili al fine di verificare l'efficacia della campagna vaccinale.

In Italia, l'immunoprofilassi vaccinale viene effettuata annualmente nell'ambito di specifiche campagne di vaccinazione, promosse dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Sono di seguito riportati i principali dati presentati al meeting del 10 febbraio 2005, che hanno portato alla definizione della nuova composizione del vaccino per la stagione 2005-2006 nell'emisfero settentrionale.

SINTESI DEI DATI DEL CENTRO NAZIONALE INFLUENZA

In questa sezione sono riassunti i dati relativi al monitoraggio della circolazione dei virus influenzali in Italia durante il periodo compreso tra la 46^a settimana del 2004 (8-14 novembre) e la 10^a settimana del 2005 (7-13 marzo). Tali risultati sono stati presentati, unitamente a quelli raccolti da altri Paesi europei, nel corso del meeting annuale dell'OMS svoltosi a Ginevra il 10 febbraio 2005.

Sorveglianza virologica

Organizzazione e strutture coinvolte

La rete dei Laboratori periferici che collaborano con l'ISS e che partecipa alla sorveglianza virologica dell'influenza è così composta:

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

La partecipazione dei medici sentinella ha inoltre permesso di estendere il monitoraggio virologico anche a quelle Regioni sprovviste di strutture laboratoristiche come, la Provincia Autonoma di Trento, la Basilicata, il Molise, la Calabria, i cui campioni sono stati analizzati presso i Laboratori dell'ISS o del CIRI.

La rete dei medici sentinella è stata coordinata sia dall'ISS (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute) che dal CIRI.

In particolare, il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute ha coordinato le Regioni: Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Marche, Molise, Piemonte, Province autonome di Trento e Bolzano, Sardegna, Valle d'Aosta e Veneto, mentre il CIRI ha coordinato le Regioni: Abruzzo, Calabria, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Puglia, Sicilia, Toscana e Umbria.

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

Metodi impiegati nella diagnosi virologica

Le analisi virologiche utili alla ricerca del virus influenzale sono state effettuate su campioni clinici rappresentati da tamponi faringei prelevati durante la fase acuta dell'infezione, generalmente caratterizzata da presenza di febbre elevata.

Per la raccolta dei tamponi faringei è stato utilizzato un apposito kit diagnostico, fornito dall'ISS.

Sono appresso elencate le metodiche a cui si è fatto ricorso per l'isolamento virale e/o l'identificazione di componenti virali.

- ◆ Per l'*isolamento* virale sono state utilizzate:
 - colture cellulari di rene di cane (MDCK) (31-33)
e/o
 - uova embrionate di pollo (34-35).

La presenza di virus è stata evidenziata mediante la ricerca di attività emagglutinante nel liquido colturale 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 (HI) (36-38), utilizzando antisieri policlonali prodotti in pollo e/o furetto presso l'ISS.

- ◆ Per l'*identificazione* di componenti virali (nucleoproteina NP e proteina di superficie emagglutinina HA) direttamente nei campioni clinici, si è fatto ricorso a metodi di diagnosi rapida, quali:
 - RT-PCR
(reazioni polimerasiche a catena di PCR di tipo "multiplex", precedute da trascrizione inversa) (39-47),
 - 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; 48-50).

La RT-PCR è stata condotta mediante l'utilizzo di coppie di primers dirette verso regioni altamente conservate delle proteine virali interne tipo-specifiche (per es. la nucleoproteina-NP dei virus influenzali) e di superficie sottotipo-specifiche (per es. l'emagglutinina-HA dei virus influenzali), permettendo in tal modo, oltre alla diagnosi di influenza, anche la tipizzazione e/o sottotipizzazione del virus identificato.

Analisi di sequenziamento e filogenesi

Gli amplificati ottenuti mediante la reazione di RT-PCR sono stati purificati ed utilizzati nella successiva fase di sequenziamento in cui si è fatto uso del kit "Big Dye Terminator Cycle Sequencing" (Applied Biosystems).

Le analisi e l'allineamento delle sequenze sono state eseguite mediante il programma BIOEDIT 7.0.3. (51-52).

Le analisi filogenetiche relative al dominio HA1 della HA sono state effettuate utilizzando il pacchetto software MEGA2, versione 2.1 e confrontando le sequenze dei virus isolati con quelle già presenti nelle banche dati specifiche (GenBank).

La costruzione dell'albero filogenetico è stata effettuata con il metodo Kimura-2 e con l'algoritmo Neighbor-Joining (53-57).

Risultati delle indagini virologiche in Italia

Il monitoraggio virologico è stato eseguito nel periodo compreso tra la 46^a settimana (8-14 novembre 2004) e la 10^a settimana (7-13 marzo 2005).

In totale sono stati analizzati, dai Centri Universitari di collaborazione e dal Reparto “Malattie virali e vaccini inattivati” dell’ISS, 2903 campioni; di questi 827 (28,5%) sono risultati positivi (Tabella 1). Dei 2903 campioni, 2642 sono stati raccolti da medici sentinella, 261 da medici non sentinella.

Tabella 1. Virus influenzali isolati e/o identificati in Italia nella stagione 2004-2005, su un totale di 2903 campioni clinici raccolti (dati aggiornati al 20 marzo 2005)

Tipizzati	Non sottotipizzati	Sottotipizzati	Varianti antigeniche prevalenti
A 642 (78%)	144 (23%)	H3N2 433 (67%) H1N1 65 (10%)	A/California/7/04 A/New Caledonia/20/99
B 185 (22%)			B/Hong kong/330/01 (B/Victoria/2/87-like) B/Shanghai/361/02 (B/Yamagata/16/88-like)

La stagione influenzale 2004-2005 è stata caratterizzata da una circolazione di virus influenzali piuttosto modesta e prevalentemente associata a casi sporadici fino alla 1^a settimana del 2005. A partire dalla 2^a settimana di sorveglianza si è registrato un significativo aumento dei campioni inviati e dei virus isolati.

I primi casi confermati in laboratorio (Genova) sono stati registrati a novembre, su campioni prelevati da bambini. I virus identificati sono risultati appartenere al sottotipo A/H3N2 (Figura 1).

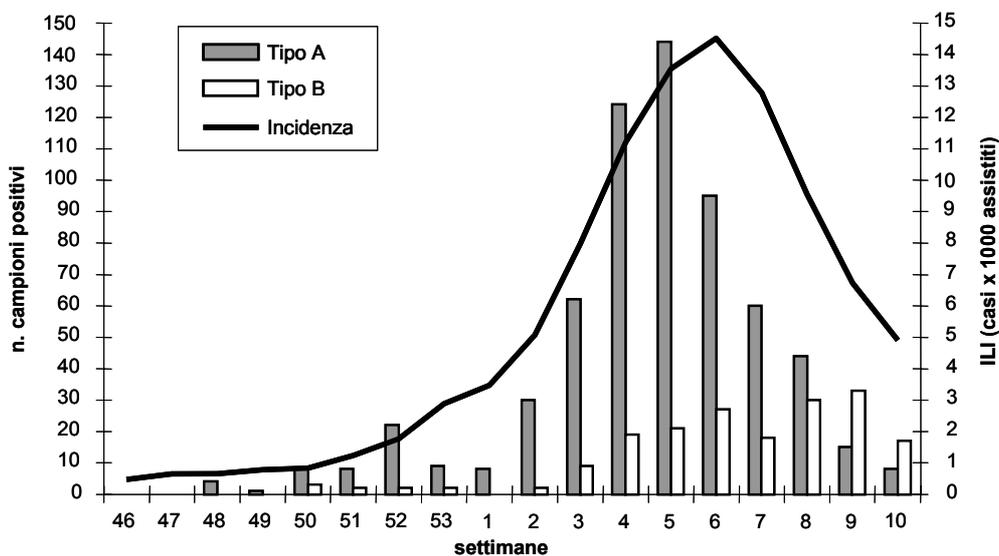


Figura 1. Distribuzione settimanale dei campioni positivi durante la stagione influenzale 2004-2005 (dati aggiornati alla 10^a settimana di sorveglianza)

La caratterizzazione antigenica dei campioni isolati ha evidenziato una netta prevalenza di virus influenzali di tipo A (78%), nel cui ambito si è registrata una quasi esclusiva circolazione del sottotipo A/H3N2 (67%). Solo il 10% dei campioni analizzati è risultato di sottotipo A/H1N1. A differenza delle passate stagioni, non sono stati identificati ceppi influenzali di sottotipo A/H1N2.

Nel 22% dei casi, i campioni analizzati sono risultati appartenere al tipo B.

126 sono i campioni positivi, in gran parte di sottotipo A/H3N2, prelevati da soggetti vaccinati, soprattutto di età > di 64 anni.

Gruppi di età

La distribuzione per classi di età dei pazienti risultati positivi alla diagnosi di laboratorio è mostrata in Figura 2.

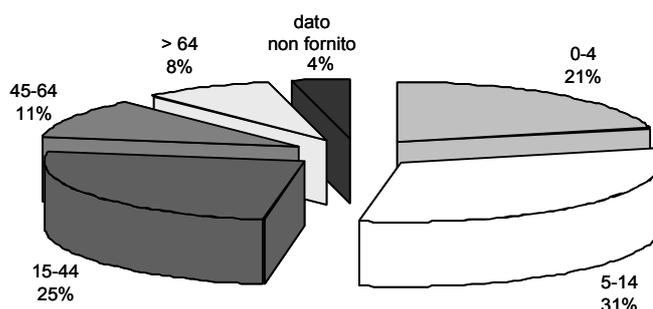


Figura 2. Distribuzione per classi di età dei soggetti positivi alla diagnosi di laboratorio

Prevalentemente colpiti sono risultati i soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni (percentuale totale pari al 52%), mentre nei campioni provenienti da pazienti appartenenti alle classi di età 15-44, 45-64 e > 64 è stata registrata una positività del 25%, dell'11% e dell'8%, rispettivamente. Nel 4% dei casi il dato relativo all'età non è stato fornito.

La Figura 3 riporta la distribuzione per classi di età dei campioni positivi.

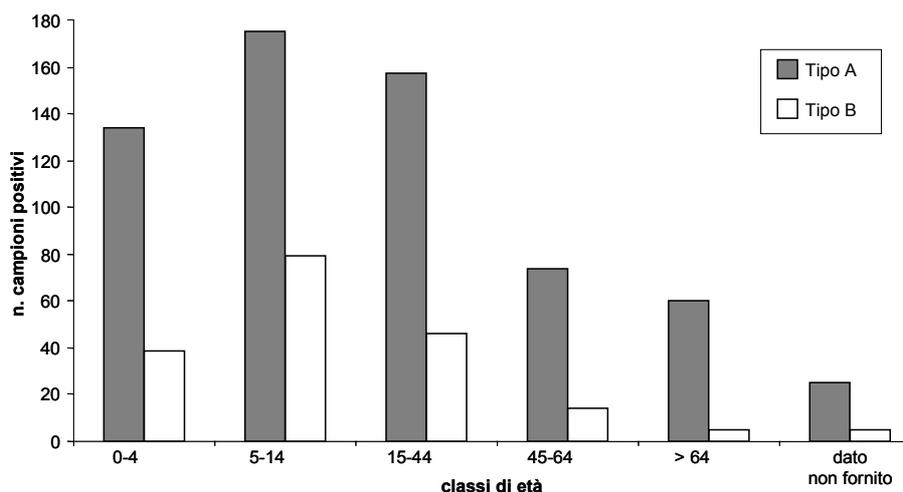


Figura 3. Distribuzione per classi di età dei campioni positivi

Caratterizzazione antigenica degli isolati virali

Sottotipo A/H3N2

La Tabella 2 riporta i risultati dell'analisi sierologica di alcuni virus A/H3N2, eseguita mediante il test classico della inibizione dell'emagglutinazione (HI).

Dai dati riportati si può notare come alcuni dei recenti isolati mostrino una ridotta reattività antigenica verso il siero prodotto contro i ceppi A/Wyoming/3/2003 e A/Wellington/10/04, mentre mostrano una maggiore omologia antigenica verso le recenti varianti A/Oslo/807/04, A/Singapore/37/04 e A/California/7/04.

Tabella 2. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H3N2 isolati in Italia mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)

Virus	A/Wy 3/03	A/Well 1/04	A/Cal 7/04	A/Oslo 807/04	A/Sing 37/04	Data prelievo	Età (anni)
A/Wyoming/3/03^a	2560	320	640	640	160		
A/Wellington/1/04^b	1280	640	640	640	640		
A/California/7/04^c	640	320	1280	2560	640		
A/Oslo/807/04^d	320	160	320	640	320		
A/Singapore/37/04^e	320	160	1280	2560	1280		
A/Milano/78/04	640	160	640	1280	640	dic. 04	n.f.
A/Milano/79/04	80	80	160	160	160	dic. 04	38
A/Parma/7/05	640	160	640	2560	640	gen. 05	12
A/Parma/13/05	320	160	640	2560	640	gen. 05	4
A/Parma/14/05	320	160	640	2560	320	gen. 05	63
A/Firenze/1/05	160	80	320	320	160	gen. 05	64
A/Firenze/4/05	640	160	640	2560	640	gen. 05	41
A/Roma/1/04	160	160	640	1280	320	dic. 04	13
A/Roma/2/04	320	160	640	2560	320	dic. 04	35
A/Roma/1/05	80	80	160	160	160	gen. 05	47

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

^b A/Wellington/1/04 (variante contenuta nel vaccino 2004-2005 per l'Emisfero Sud)

^c A/California/7/04 (nuova variante circolante nella stagione 2004-2005)

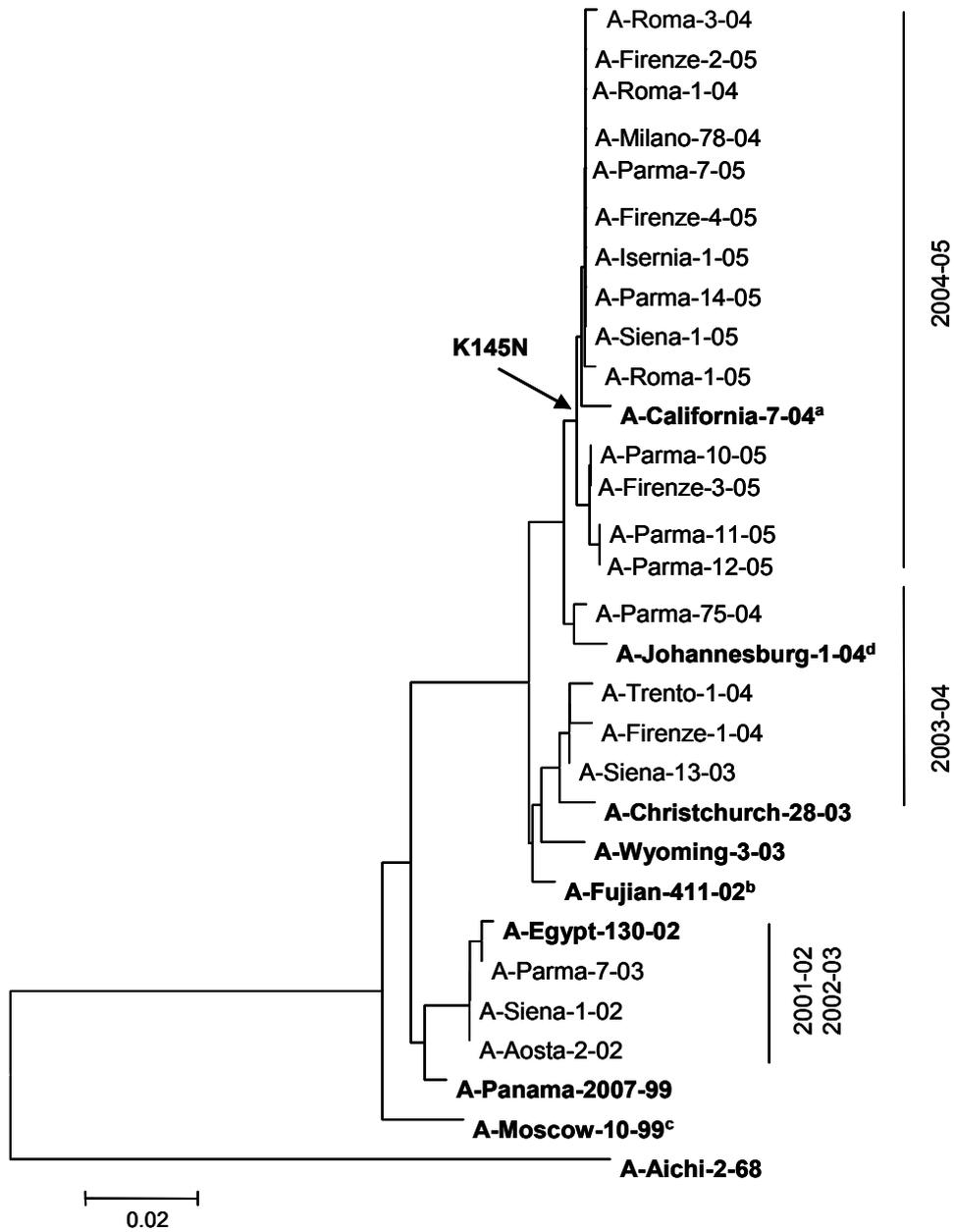
^d A/Oslo/807/04 (nuova variante circolante nella stagione 2004-2005)

^e A/Singapore/37/04 (nuova variante circolante nella stagione 2004-2005)

Al fine di approfondire ulteriormente l'analisi delle caratteristiche dei virus A/H3N2 circolanti, è stato effettuato, presso il Reparto "Malattie virali e vaccini inattivati" dell'ISS, il sequenziamento del dominio HA1 dell'emagglutinina virale e la costruzione del relativo albero filogenetico (51-57).

L'analisi delle relazioni filogenetiche relative ai suddetti ceppi (Figura 4), ha confermato il risultato sierologico, evidenziando come i recenti isolati appaiano più simili alla nuova variante A/California/7/04, che presenta un importante cambiamento aminoacidico nel sito antigenico A (K145N), rispetto al ceppo vaccinale.

La presenza di tale cambiamento aminoacidico nei recenti isolati (Figura 5) può creare un addizionale sito di glicosilazione e risultare, pertanto, in una ridotta reattività antigenica verso il virus vaccinale.



^a **A/California/7/04** : ceppo vaccinale 05/06
^b **A/Fujian/411/02** : ceppo vaccinale 04/05
^c **A/Moscow/10/99** : ceppo vaccinale 03/04
^d **A/Johannesburg/1/04** : ceppo A/Wellington/1/04-like

Figura 4. Relazioni filogenetiche relative al dominio HA1 della HA di recenti isolati umani A/H3N2 in Italia. Le sequenze nucleotidiche ottenute sono state confrontate con altre sequenze di riferimento (in neretto) messe a disposizione dal centro OMS di Londra o direttamente disponibili in GenBank. In neretto vengono evidenziati i cambiamenti aminoacidici

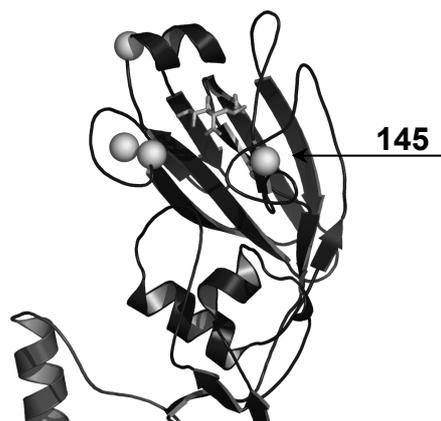


Figura 5. Rappresentazione tridimensionale del dominio HA1 della HA di recenti isolati A/H3N2 con le posizioni aminoacidiche più rilevanti (*immagine gentilmente messa a disposizione dal Medical Research Council - Centro di riferimento dell'OMS di Londra*)

Sottotipo A/H1N1

La tipizzazione sierologica dei ceppi A/H1N1 isolati a Parma (Tabella 3) mostra una stretta correlazione antigenica con il ceppo vaccinale A/New Caledonia/20/99 e con i recenti isolati virali A/Hong Kong/2367/04 e A/Netherlands/128/04, antigenicamente indistinguibili dal ceppo A/New Caledonia/20/99.

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

Virus	A/Beij 262/96	A/NC 20/99	A/HK 2367/04	A/Neth 128/04	Data prelievo	Età (anni)
A/Beijing/262/96^a	1280	640	640	640		
A/New Caledonia/20/99^b	160	1280	1280	1280		
A/Hong Kong/2637/04^c	80	640	640	640		
A/Netherlands/128/04^d	160	640	1280	2560		
A/Parma/23/05	320	1280	1280	2560	gen. 05	30
A/Parma/8/05	320	640	2560	2560	gen. 05	10

^a A/Beijing/262/96 (vecchia variante antigenica)

^b A/New Caledonia/20/99 (ceppo vaccinale 2004-2005)

^c A/Hong Kong/2637/04 (ceppo A/New Caledonia/20/99-like)

^d A/Netherlands/128/04 (ceppo A/New Caledonia/20/99-like)

Tipo B

La Tabella 4 riporta i risultati relativi alla tipizzazione antigenica dei virus B isolati tra gennaio e febbraio 2005. Mentre alcuni ceppi mostrano un consistente grado di omologia verso i ceppi B/Shandong/7/97, B/Brisbane/32/02 e B/Tehran/80/02, appartenenti al lineaggio dei B/Victoria-like e antigenicamente indistinguibili dal ceppo B/Hong Kong/330/01 contenuto nel precedente vaccino 2003-2004, altri virus B isolati sono risultati antigenicamente simili ai ceppi vaccinali B/Shanghai/361 e B/Jiangsu/10/03 del lineaggio B/Yamagata-like. È dunque evidente

la cocircolazione di due sottogruppi antigenici, sebbene con una modesta prevalenza della variante B/Yamagata-like.

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

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/Jiang 10/03		
Victoria-like								
B/Shan/7/97 ^a	320	160	160	<	<	<		
B/Te/80/02 ^b	320	320	160	<	<	<		
B/Bris/32/02 ^c	160	80	160	<	<	<		
Yamagata-like								
B/Sich/379/99 ^d	<	<	<	320	320	<		
B/Shai/361/03 ^e	<	<	<	320	640	40		
B/Jiang/10/03 ^f	<	<	<	80	80	320		
B/Parma/2/05	80	40	<	<	<	<	gen. 05	12
B/Parma/3/05	80	40	<	<	<	<	gen. 05	15
B/Firenze/1/05	160	80	40	<	<	<	gen. 05	10
B/Firenze/2/05	320	160	40	<	<	<	gen. 05	13
B/Firenze/4/05	<	<	<	160	320	320	gen. 05	26
B/Firenze/5/05	<	<	<	160	160	320	gen. 05	26
B/Firenze/6/05	<	<	<	160	160	320	gen. 05	36
B/Firenze/9/05	<	<	<	160	320	320	feb. 05	25
B/Firenze/10/05	<	<	<	160	160	320	feb. 05	7

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

^b B/Tehran/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 vaccinale 2001-2002)

^e B/Shanghai/361/03 (ceppo vaccinale 2004-2005)

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

< = <40

Sorveglianza clinico-epidemiologica

La sorveglianza epidemiologica dell'influenza, gestita dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS, è iniziata l'11 ottobre 2004 (42^a settimana).

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

Nella stagione 2004-2005 (Figura 6), il tasso d'incidenza delle sindromi influenzali è iniziato ad aumentare dalla 53^a settimana del 2004 ed ha raggiunto il valore di massima incidenza nella 6^a settimana del 2005 di sorveglianza (14 casi per 1000 assistiti).

Il confronto tra i dati relativi alle passate stagioni e quelli fino ad ora ottenuti (9^a settimana), evidenzia che l'andamento dell'epidemia influenzale ha raggiunto livelli di incidenza simili a quelli registrati nella stagione 2002-2003.

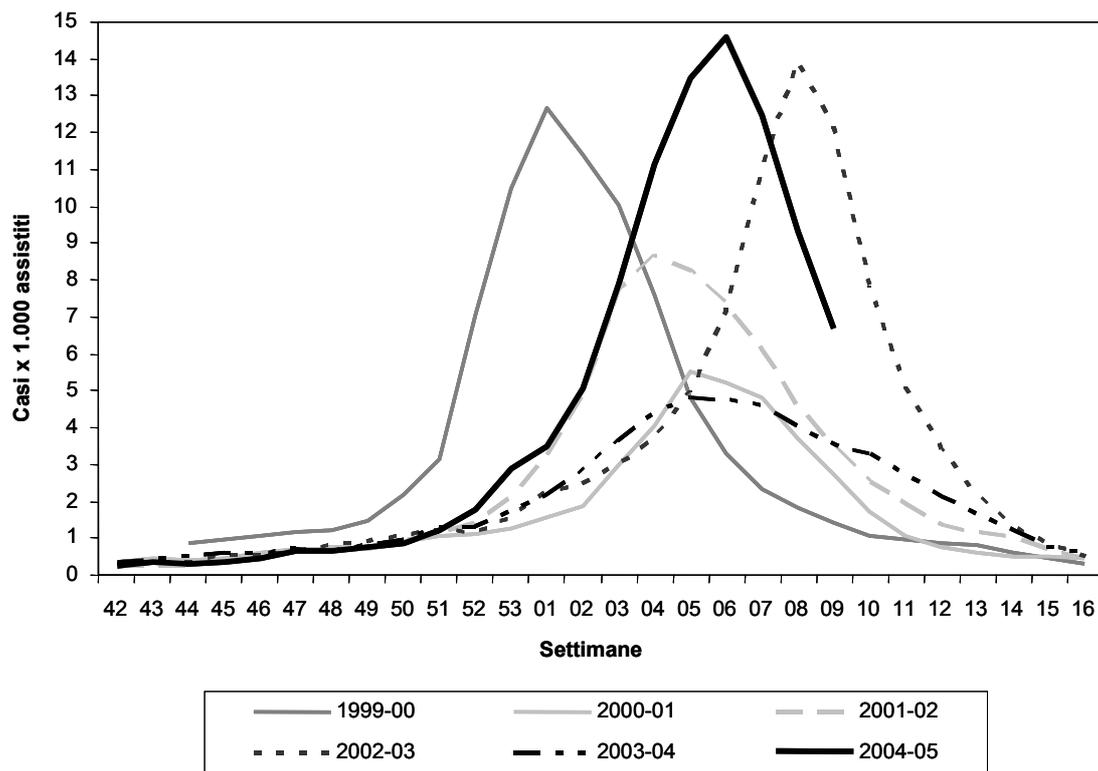


Figura 6. Incidenza nelle stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003, 2003-2004 e 2004-2005

Comunicazione dei dati virologici ed epidemiologici

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

Settimanalmente, inoltre, i dati vengono comunicati all'OMS di Ginevra (www.who.int/GlobasAtlas/hpme.asp), nonché ai Paesi facenti parte dei network europei (EuroGROG, *European GROG – Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe*, www.grog.org; EISS – *European Influenza Surveillance Scheme*, www.eiss.org).

DATI RELATIVI ALLA CIRCOLAZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI NEL MONDO

(Dati riguardanti il periodo compreso tra ottobre 2004 e gennaio 2005)

Di seguito viene riportato il quadro complessivo della circolazione dei virus influenzali nei diversi Paesi partecipanti al Programma Mondiale coordinato dall'OMS.

Dai dati presentati durante il meeting di Ginevra, è emerso che tra il mese di ottobre 2004 e la fine di gennaio 2005 la circolazione dei virus influenzali è stata piuttosto moderata, con un'incidenza complessivamente inferiore a quella registrata, nello stesso periodo, nella scorsa stagione.

Un primo graduale aumento dell'attività influenzale è stato osservato nel Nord America. A partire dalle prime settimane di gennaio il numero di casi di influenza è iniziato ad aumentare anche in alcuni Paesi europei, quali il Belgio, l'Islanda, il Portogallo, la Spagna e la Svizzera dove l'attività influenzale ha raggiunto, proprio in tale periodo, il suo picco.

Dati riguardanti la circolazione dei virus influenzali sono stati forniti da 61 Paesi: 6 in Africa, 9 in America, 10 in Asia, 31 in Europa e 5 in Oceania.

Dei circa 300 ceppi influenzali isolati in 28 Paesi tra ottobre 2004 e gennaio 2005, l'82% è risultato appartenere al tipo A; di questi l'88% è stato sottotipizzato come A/H3N2 e il 12% come A/H1N1, mentre nessun virus influenzale è stato sottotipizzato come A/H1N2. Il 18% dei virus, infine, è risultato appartenere al tipo B (Tabella 5).

Il sottotipo A/H3N2 è risultato dominante nella maggior parte dei Paesi del mondo; epidemie associate a questo sottotipo sono state segnalate in America (Canada, Stati Uniti), in Asia (Cina, Provincia di Taiwan), in Europa (Belgio, Federazione Russa, Francia, Islanda, Italia, Portogallo, Spagna e Svizzera) e in Oceania (Nuova Zelanda). Ceppi appartenenti allo stesso sottotipo sono stati identificati anche in Africa (Algeria, Egitto, Madagascar, Marocco, Senegal e Tunisia), in America (Messico e Perù), in Asia (Filippine, Giappone, Hong Kong SAR, Malesia, Repubblica di Corea, Singapore, Thailandia), in Europa (Bulgaria, Danimarca, Finlandia, Germania, Grecia, Iraq, Irlanda, Israele, Lettonia, Norvegia, Olanda, Polonia, Regno Unito, Serbia e Montenegro, Slovacchia, Slovenia, Svezia, Turchia, Ucraina e Ungheria), in Oceania (Australia, Guam e Nuova Caledonia).

Ceppi influenzali A/H1 hanno circolato prevalentemente in due paesi europei (Grecia e Tunisia); sporadici i casi di identificazione di tale sottotipo riportati da altri paesi.

Focolai associati al tipo B sono stati riportati soprattutto in Asia (Giappone e Sri Lanka), ma segnalazioni riguardanti l'identificazione di tali virus si sono avute anche in Africa (Egitto, Madagascar, Marocco e Senegal), in America (Argentina, Brasile, Canada, Cile, Colombia, Messico, Perù, Stati Uniti), in Asia (Cina, Hong Kong SAR, Malesia, Filippine, Repubblica di Corea, Singapore, Provincia di Taiwan e Thailandia), in Europa (Austria, Federazione Russa, Francia, Germania, Grecia, Islanda, Israele, Italia, Lettonia, Norvegia, Olanda, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Spagna, Svezia, Svizzera, Turchia e Ungheria) e in Oceania (Australia, Nuova Caledonia e Nuova Zelanda).

Numerosi Paesi hanno segnalato isolamenti di virus influenzali del tipo A senza fornire dati sulla sottotipizzazione. Nella maggior parte dei Paesi, i bambini ed i giovani adulti sono risultati i più colpiti dal virus influenzale.

Le Figure 7 e 8 mostrano il numero di isolamenti virali che si sono avuti nel mondo nella stagione passata ed in quella corrente; per la stagione 2004-2005 i dati sono aggiornati alla settimana 10 (7-13 marzo 2005) di sorveglianza.

Tabella 5. Virus influenzali isolati nel mondo tra ottobre 2004 e gennaio 2005

Paese	A/H1N1	A/H3N2	B	
			Lineaggio B/Yamagata	Lineaggio B/Victoria
Ottobre 2004				
Cina			3	
Francia		3		
Germania		1		
Hong Kong	2	2		
Irlanda	1	1		
Malesia		1		1
Senegal		3		
Spagna		1		
Tailandia	1			1
Novembre 2004				
Australia		1		
Belgio		2		
Cina		1	3	
Finlandia		1		
Francia		1		
Hong Kong		1		1
Irlanda	1			
Norvegia			1	
Senegal			4	
Spagna		1		
Svezia		6		
Svizzera		2		
Turchia			1	
Dicembre 2004				
Belgio	1	8		
Cina		2		
Finlandia		1		
Francia	3	6	1	
Germania		10	1	7
Hong Kong		1		
Islanda		8	1	
Italia		6		
Lituania		2		
Norvegia		5	7	
Olanda	3	3	3	
Portogallo		2	1	
Regno Unito	1			
Spagna		10	1	
Svezia		6	1	
Svizzera		3	1	2
Gennaio 2005				
Algeria		1		
Danimarca	2	6		
Egitto				1
Francia	1	13		
Germania	7	13	4	
Grecia	2	3	1	
Islanda		4		
Italia	2	36		4
Norvegia		5	2	
Portogallo	1	13	2	
Regno Unito	1	3		
Slovacchia		4		
Spagna		5		
Svezia		4		
Svizzera		9		
Totale = 304	29 (12%)	220 (88%)	38 (12%)	17 (6%)

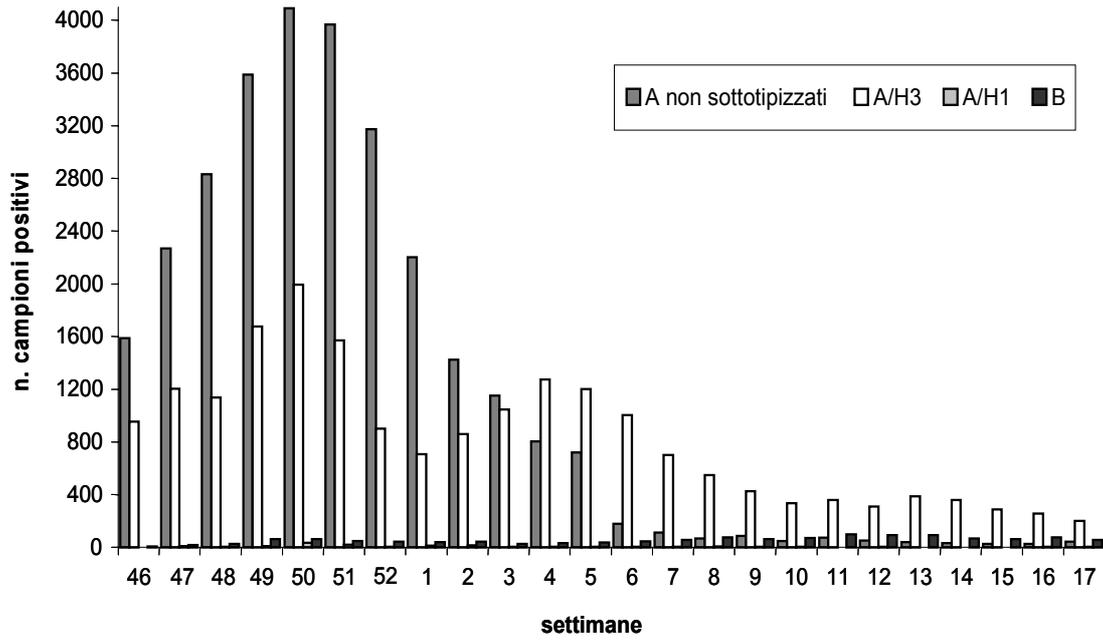


Figura 7. Virus isolati nel mondo nella stagione 2003-2004

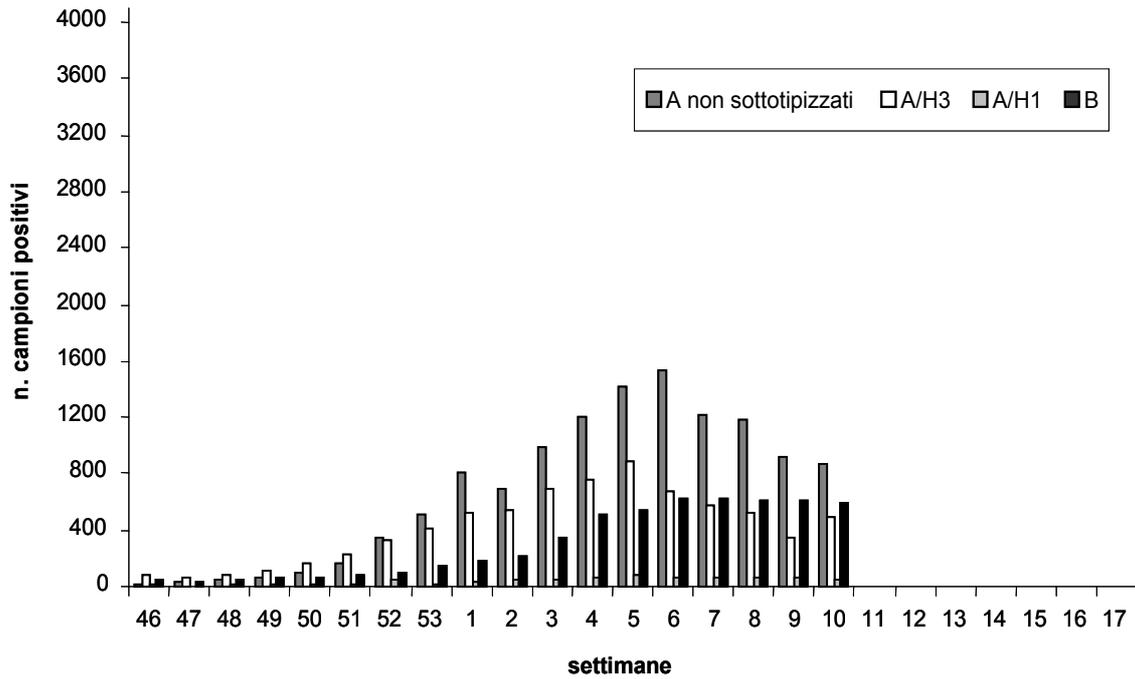


Figura 8. Virus isolati nel mondo nella stagione 2004-2005 (dati aggiornati alla 10^a settimana del 2005)

I dati relativi alla diffusione geografica dei diversi tipi e sottotipi antigenici identificati nel mondo, sono riportati nelle Tabelle 6-9. Come è evidente, in ciascuna tabella viene presa in considerazione anche la circolazione dei virus influenzali nel periodo estivo.

Tabella 6. Distribuzione geografica della circolazione di virus influenzali appartenenti al tipo A

Area geografica	Paesi che hanno registrato isolamenti di virus A n.
Africa	1 Egitto
America	6 Argentina, Brasile, Canada, Colombia, Perù, USA
Asia	3 Hong Kong SAR, Repubblica di Corea, Sri Lanka,
Europa	19 Austria, Belgio, Croazia, Danimarca, Federazione Russa, Finlandia, Francia, Iraq, Irlanda, Israele, Italia, Lettonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Slovenia, Spagna, Svezia, Turchia, Ungheria
Oceania	1 Nuova Caledonia
Totale	30

Tabella 7. Distribuzione geografica della circolazione di virus influenzali appartenenti al tipo A/H1N1

Area geografica	Paesi che hanno registrato isolamenti di virus influenzali di tipo A/H1N1 n.
Africa	2 Senegal, Tunisia
America	4 Brasile, Messico, Perù, USA
Asia	7 Hong Kong SAR, Giappone, Malesia, Provincia di Taiwan, Repubblica di Corea, Singapore, Thailandia
Europa	21 Belgio, Danimarca, Federazione Russa, Francia, Grecia, Irlanda, Israele, Italia, Olanda, Norvegia, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Slovenia, Spagna, Svizzera, Tunisia, Turchia, Ucraina
Oceania	1 Australia,
Totale	35

Tabella 8. Distribuzione geografica della circolazione di virus influenzali appartenenti al sottotipo A/H3N2

Area geografica	Paesi che hanno registrato isolamenti di virus A/H3N2 n.
Africa	6 Algeria, Egitto, Madagascar, Marocco, Senegal, Tunisia
America	4 Canada, Messico, Perù, USA
Asia	9 Cina, Filippine, Giappone, Hong Kong SAR, Malesia, Provincia di Taiwan, Repubblica di Corea, Singapore, Thailandia
Europa	30 Belgio, Bulgaria, Danimarca, Federazione Russa, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Iraq, Irlanda, Islanda, Israele, Italia, Lettonia, Norvegia, Olanda, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Serbia e Montenegro, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia, Svizzera, Turchia, Ucraina, Ungheria
Oceania	4 Australia, Guam, Nuova Caledonia, Nuova Zelanda
Totale	53

Tabella 9. Distribuzione geografica della circolazione di virus influenzali appartenenti al tipo B

Area geografica	Paesi che hanno registrato isolamenti di virus influenzali di tipo B n.
Africa	4 Egitto, Madagascar, Marocco, Senegal
America	8 Argentina, Brasile, Canada, Cile, Colombia, Messico, Perù, USA
Asia	11 Cina, Filippine, Hong Kong SAR, Giappone, India, Malesia, Repubblica di Corea, Provincia di Taiwan, Singapore, Sri Lanka, Thailandia
Europa	23 Austria, Belgio, Federazione Russa, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Islanda, Israele, Italia, Lettonia, Norvegia, Olanda, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Serbia e Montenegro, Slovenia, Spagna, Svezia, Svizzera, Turchia, Ungheria
Oceania	3 Australia, Nuova Caledonia, Nuova Zelanda
Totale	49

Caratteristiche antigeniche degli isolamenti virali più recenti

Sottotipo A/H3N2

Nelle Tabelle 10-12 sono riportati i dati relativi ad alcuni virus A/H3N2 isolati nel mondo. La tipizzazione sierologica ha mostrato per alcuni un consistente grado di omologia con i ceppi A/Wyoming/3/03, antigenicamente correlato al ceppo vaccinale A/Fujian/411/02 e A/Wellington/1/04 e, per altri una stretta correlazione antigenica con la nuova variante A/California/7/04.

Tabella 10. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H3N2 isolati nel mondo mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)

Virus	A/Wyoming/3/03	A/Wellington/1/04	A/California/7/04
A/Wyoming/3/03^a	1280	640	320
A/Wellington/1/04^b	320	1280	320
A/California/7/04^c	160	160	640
A/Singapore/55/04	320	320	640
A/Victoria/513/04	640	320	1280
A/North Carolina/5/04	640	160	640
A/Bangkok/2814/04	40	640	640
A/Singapore/68/04	160	160	320
A/Dakar/76/04	160	160	320
A/Wisconsin/19/04	80	160	640
A/New York/55/04	80	80	320
A/Lisbon/5/05	160	160	640
A/England/305/05	160	80	320
A/Denmark/2/05	160	80	640
A/Iceland/1/05	80	160	640

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

^b A/Wellington/1/04 (variante contenuta nel vaccino 2004-2005 per l'Emisfero Sud)

^c A/California/7/04 (nuova variante antigenica circolante nella stagione 2004-2005)

Tabella 11. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H3N2 isolati in Europa mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)

Virus	A/Wyo 3/03	A/Well 1/04	A/Calif 7/04	A/Sing 37/04	Data isolamento
A/Wyoming/3/03^a	5120	640	1280	1280	
A/Wellington/1/04^b	2560	1280	640	1280	
A/Califotnia/7/04^c	2560	320	1280	1280	
A/Singapore/37/04^d	640	640	1280	2560	
A/Rheinland-Pfalz/22/04	2560	320	1280	1280	dic. 04
A/Baden-Wuerttemberg/10/05	2560	320	1280	1280	gen. 05
A/Baden-Wuerttemberg/7/05	2560	640	1280	2560	gen. 05
A/Nordrhein-Westfalen/3/05	2560	320	1280	1280	gen. 05
A/Thuringen/4/05	2560	320	1280	1280	gen. 05

^a A/Wyoming/3/03 (ceppo A/Fujian/411/02-like)^b A/Wellington/1/04 (variante contenuta nel vaccino 2004-2005 per l'Emisfero Sud)^c A/California/7/04 (nuova variante antigenica circolante nella stagione 2004-2005)^d A/Singapore/37/04 (recente variante antigenica A/California/7/04-like)**Tabella 12. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H3N2 isolati in Europa mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)**

Virus	A/Wyo 3/03	A/Well 1/04	A/Calif 7/04	Data isolamento
A/Wyoming/3/03^a	5120	1280	2560	
A/Wellington/1/04^b	5120	2560	2560	
A/Califotnia/7/04^c	640	320	2560	
A/Shantou/1283/04	1280	640	1280	ott. 04
A/Dakar/76/04	640	320	1280	ott. 04
A/Norway/13/04	320	160	640	dic. 04
A/Barcelona/53/04	640	320	640	dic. 04
A/Barcelona/58/04	320	160	640	dic. 04
A/Bayern/16/04	320	160	640	dic. 04
A/Berlin/43/04	320	160	1280	gen. 05
A/Barcelona/74/05	160	80	640	gen. 05
A/Stockholm/2/05	320	80	640	gen. 05
A/Berlin/1/05	320	160	640	gen. 05
A/Barcelona/99/05	160	80	640	gen. 05
A/Berlin/4/05	160	80	640	gen. 05
A/Denmark/2/05	640	160	1280	gen. 05
A/Nordrhein/32/05	320	160	640	gen. 05
A/Thuringen/2/05	320	160	640	gen. 05
A/Berlin/3/05	320	160	640	gen. 05

^a A/Wyoming/3/03 (ceppo A/Fujian/411/02-like)^b A/Wellington/1/04 (variante contenuta nel vaccino 2004-2005 per l'Emisfero Sud)^c A/California/7/04 (nuova variante antigenica circolante nella stagione 2004-2005)

Sottotipo A/H1N1

Come mostrato nella Tabella 13 la maggior parte dei ceppi influenzali appartenenti al sottotipo A/H1N1, isolati soprattutto in Asia e in Europa, hanno mostrato una stretta correlazione antigenica con i ceppi A/Egypt/96/02 e A/Hong Kong/2367/04, considerati indistinguibili dal ceppo A/New Caledonia/20/99, contenuto nel vaccino antinfluenzale per la stagione 2004-2005.

Tabella 13. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali A/H1N1 mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)

Virus	A/Beij 262/95	A/NC 20/99	A/Eg 96/02	A/HK 2367/04
A/Beijing/262/95^a	640	640	320	640
A/New Caledonia/20/99^b	160	1280	640	1280
A/Egypt/96/02^c	80	640	640	640
A/Hong Kong/2367/04^d	40	640	640	640
A/Okinawa/42/2004	40	320	320	640
A/Hong Kong/4555/2004	160	640	1280	1280
A/Netherlands/130/2004	80	640	640	1280
A/England/57/2004	160	1280	640	1280
A/Dakar/79/2004	160	320	320	320
A/Norway/69/2004	160	1280	640	2560
A/Denmark/3/2005	160	640	640	1280
A/Lisbon/17/2005	160	640	640	1280
A/Bangkok/1544/2004	160	640	640	1280
A/Florida/4/2004	80	640	640	640

^a A/Beijing/262/95 (vecchia variante antigenica)

^b A/New Caledonia/20/99 (ceppo vaccinale 2004-2005)

^c A/Egypt/96/2002 (ceppo riassortante A/H1N2)

^d A/Hong Kong/2367/04 (ceppo A/New Caledonia/20/99-*like*)

Tipo B

La maggior parte (69%) dei virus appartenenti al tipo B, identificati in gran parte dei Paesi, sono risultati antigenicamente simili al ceppo vaccinale B/Shanghai/361/02 e al ceppo antigenicamente indistinguibile B/Jiangsu/10/03, entrambi appartenenti al lineaggio B/Yamagata/16/88. Sporadici i casi di virus B correlati al ceppo B/Shandong/7/97 e alle recenti varianti B/Tehran/80/02 e B/Brisbane/32/02, che hanno una stretta omologia con il ceppo B/Hong Kong/330/01 presente nel vaccino della passata stagione influenzale (2003-2004) (Tabella 14).

Tabella 14. Caratterizzazione antigenica di virus influenzali B mediante test di inibizione dell'emagglutinazione (HI)

Virus	B/Shan 7/97	B/Tehr 80/02	B/Bris 32/02	B/Shai 361/02	B/Jian 10/03
<i>Lineaggio B/Victoria/2/87</i>					
B/Shandong/7/97^a	320	160	160	<	<
B/Tehran/80/02^b	160	320	80	<	<
B/Brisbane/32/02^c	320	160	160	<	<
<i>Lineaggio B/Yamagata/16/88</i>					
B/Shanghai/361/02^d	<	<	<	640	40
B/Jiangsu/10/03^e	<	<	<	80	320
B/Dakar/84/04	<	<	<	80	160
B/Paris/0622/04	<	<	<	80	40
B/Paris/0665/04	<	<	<	80	40
B/Paris/0666/04	<	<	<	80	40
B/Sachsen/1/04	<	<	<	160	160

segue

continua

Virus	B/Shan 7/97	B/Tehr 80/02	B/Bris 32/02	B/Shai 361/02	B/Jian 10/03
B/Lisbon/2/05	<	<	<	160	160
B/Athens/2/05	<	<	<	160	320
B/Lisbon/3/05	<	<	<	320	80
B/Baden-Wuerttemberg/5/05	<	<	<	160	320
B/Baden-Wuerttemberg/4/05	<	<	<	160	80
B/Phitsanulok/2053/04	160	80	40	<	<
B/Paris/0414/04	80	<	<	<	<
B/Bayern/4/04	80	80	40	<	<
B/Bayern/5/04	320	40	40	<	<
B/Switzerland/5580/04	160	40	<	<	<

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

^b B/Tehran/80/02 (ceppo B/Hong Kong/330/01-like)

^c B/Brisbane/320/02 (ceppo B/Hong Kong/330/01-like)

^d B/Shanghai/361/02 (ceppo vaccinale 2004-2005)

^e B/Jiangsu/10/03 (ceppo B/Shanghai/361/02-like)

< = < 40

BIBLIOGRAFIA

1. Kandel R, Hartshorn KL. Novel strategies for prevention and treatment of influenza. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9(1):1-22.
2. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *CMAJ* 2004;171(10):1213-22.
3. Steindl T, Langer T. Influenza virus neuraminidase inhibitors: generation and comparison of structure-based and common feature pharmacophore hypotheses and their application in virtual screening. *J Chem Inf Comput Sci* 2004;44(5):1849-56.
4. Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza : a clinical and economic comparative review. *Drugs* 2004;64(18):2031-46.
5. Ebell MH. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza. *Am Fam Physician* 2004;69(12):2824.
6. Oxford JS, Mann A, Lambkin R. A designer drug against influenza: the NA inhibitor oseltamivir (Tamiflu). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003;1(2):337-42.
7. O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M. Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada. *Value Health* 2003;6(2):116-25.
8. Noyola DE. Neuraminidase inhibitors in pediatric patients: potential place in influenza therapy. *Paediatr Drugs* 2003;5(2):125-31.
9. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ* 2003;168(1):49-56.
10. Masuda T, Shibuya S, Arai M, Yoshida S, Tomozawa T, Ohno A, Yamashita M, Honda T. Synthesis and anti-influenza evaluation of orally active bicyclic ether derivatives related to zanamivir. *Bioorg Med Chem Lett* 2003;13(4):669-73.
11. Wetherall NT, Trivedi T, Zeller J, Hodges-Savola C, McKimm-Breschkin JL, Zambon M, Hayden FG. Evaluation of neuraminidase enzyme assays using different substrates to measure susceptibility of influenza virus clinical isolates to neuraminidase inhibitors: report of the neuraminidase inhibitor susceptibility network. *J Clin Microbiol* 2003;41(2):742-50.
12. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, Griffiths M, Waalberg E, Ward P. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):123-9.
13. Oxford JS, Novelli P, Sefton A, Lambkin R. New millennium antivirals against pandemic and epidemic influenza: the neuraminidase inhibitors. *Antivir Chem Chemother* 2002;13(4):205-17.
14. McKimm-Breschkin JL. Neuraminidase inhibitors for the treatment and prevention of influenza. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(2):103-12.
15. Cheer SM, Wagstaff AJ. Zanamivir: an update of its use in influenza. *Drugs* 2002;62(1):71-106.
16. McGeer A. Oseltamivir was safe and effective for prophylaxis of influenza in the frail elderly. *ACP J Club* 2002;136(1):24.
17. Aoki FY, Doucette KE. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacoter* 2001;2(10):1671-83.
18. McClellan, Perry CM. Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs* 2001;61 (2):263-83.
19. Figaro MK, Belue R. Prevalence of influenza vaccination in a high-risk population: impact of age and race. *J Ambul Care Manage.* 2005;28(1):24-9.

20. Ullmann AJ, Karthaus M, Cornely OA. Vaccination of the immunocompromised host. *Wien Med Wochenschr.* 2004;154(9-10):218-25.
21. Zimmerman RK, Middleton DB, Smith NJ. Vaccines for persons at high risk due to medical conditions, occupation, environment, or lifestyle, 2003. *J Fam Pract* 2003;52(1 Suppl):S22-35.
22. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1161-6.
23. Hsieh YC, Lu MY, Kao CL, Chiang BL, Lin DT, Lin KS, Huang LM. Response to influenza vaccine in children with leukemia undergoing chemotherapy. *J Formos Med Assoc* 2002;101(10):700-4.
24. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, Boschini A, Tanzi E. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine* 2002;20 Suppl 5:B29-32.
25. Rossi G. [Vaccination against influenza in the aged and high-risk persons] *Recenti Prog Med* 2002;93(12):665-6.
26. Hak E, Hoes AW, Verheij TJ. Influenza vaccinations: who needs them and when? *Drugs* 2002;62(17):2413-20.
27. Sarria A, Timoner J. Determination of influenza vaccination in persons 65 years of age and older. *Rev Esp Salud Publica* 2002;76(1):17-26.
28. Nathan RA, Geddes D, Woodhead M. Management of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(6):447-54,487.
29. Snacken R. Influenza vaccination in the elderly. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 1999;55(22):1591-3.
30. Sarnoff R, Rundall T. Meta-analysis of effectiveness of interventions to increase influenza immunization rates among high-risk population groups. *Med Care Res & Rev* 1998;55(4):432-56.
31. 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.
32. 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.
33. Meguro H, Bryant JD, Torrence AE, Wright PF. Canine Kidney Cell line for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 1979;9:175-9.
34. 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.
35. Monto AS, Maasaab 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.
36. 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.
37. Ueda M, Maeda A, Nakagawa N, Kase T, Kubota R, Takakura H, Ohshima A, Okuno Y. Application of subtype-specific monoclonal antibody for rapid detection and identification of influenza A and B viruses. *J Clin Microbiol* 1998;(1131 I):340-4.
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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).
46. Claas ECJ, Sprenger MJW, Kleter GEM, van Beek R, Quint WGV, Masurel N. Type specific identification of influenza viruses A, B and C by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1992;39:1-13.
47. Yamada A, Imanishi J, Nakajima E, Nakajima K, Nakajima S. Detection of influenza viruses in throat swab by using polymerase chain reaction. *Microbiol Immunol* 1991;35:259-65.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symposium* 1999;41:95-98.
52. Tippmann HF. Analysis for free: comparing programs for sequence analysis. *Brief Bioinform* 2004;5(1):82-7.
53. Takezaky N. Tie trees generated by distance methods of phylogenetic reconstruction. *Mol Biol Evol* 1998;15(6):727-37.
54. Tajima F. A simple graphic method for reconstructing phylogenetic trees from molecular data. *Mol Biol Evol* 1990;7(6):578-88.
55. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;152-70.
56. Saitou M, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol* 1987;4:406-25.
57. Kilbourne ED. Molecular epidemiology-influenza as archetype. *Harvey Lect* 1979;73:225-58.

APPENDICE
Sintesi delle raccomandazioni dell'OMS
relative alla vaccinazione antinfluenzale

Le raccomandazioni che seguono sono state diramate dall'OMS e accettate e ratificate a livello europeo, nell'apposita seduta del gruppo di esperti "Ad-hoc Influenza Working Party Meeting", svoltasi a Londra, presso l'EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Products), il 30 marzo 2005.

Cross reattività tra ceppi vaccinali e ceppi circolanti

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

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

È utile ricordare, tuttavia, che l'importanza clinico-epidemiologica di una variante, al di là delle sue caratteristiche antigeniche e molecolari, viene anche misurata attraverso la valutazione della capacità degli anticorpi presenti nei sieri di soggetti vaccinati con il ceppo precedente di riconoscere la nuova variante antigenica. A tal fine, vengono eseguiti, presso i vari Centri di riferimento dell'OMS, studi clinici di cross-protezione in soggetti giovani ed anziani. I risultati di tali indagini, elaborati presso il NIBSC, vengono presentati e discussi al meeting annuale di Ginevra. Nella Tabella A1 sono sintetizzati i risultati di questi studi clinici.

Tabella A1. Studi di cross-protezione su soggetti vaccinati (formulazione 2004-2005) – Test HI

Soggetti vaccinati con:	% di soggetti con titolo anticorpale $\geq 1:40^*$ contro:	
	ceppi contenuti nel vaccino 2004-2005	ceppi virali circolanti nell'inverno 2004-2005
A/NewCaledonia/20/99 (H1N1)	A/NewCaledonia/20/99 (H1N1)	H1N1
<i>bambini</i>	57%	41%
<i>adulti</i>	83%	83%
<i>anziani</i>	65%	65%
A/Fujian/411/02 (H3N2)	A/Fujian/411/02 (H3N2)	H3N2
<i>bambini</i>	75%	24%
<i>adulti</i>	92%	50%
<i>anziani</i>	90%	49%
B/Shanghai/361/02	B/Shanghai/361/02	B
<i>bambini</i>	30%	$\cong 30\%$
<i>adulti</i>	75%	75 %
<i>anziani</i>	61%	61%

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

Come risulta dalla Tabella A1, nei tre gruppi presi in considerazione esiste un soddisfacente grado di cross-reattività antigenica tra ceppi vaccinali e ceppi circolanti per quanto riguarda i virus di sottotipo A/H1N1 e di tipo B. Diversamente, la percentuale di soggetti vaccinati, che presenta anticorpi protettivi (titolo HI $\geq 1:40$) verso la nuova variante A/H3N2 (A/California/7/04), si riduce sensibilmente sia nei bambini (dal 75% al 24%), che negli adulti (dal 92% al 50%) e negli anziani (dal 90% al 49%).

Composizione del vaccino per la stagione 2005-2006

L'insieme dei risultati ottenuti dall'analisi antigenica, molecolare e filogenetica, nonché la circolazione di ceppi A/H3N2 prevalentemente associati alla nuova variante A/California/7/04 in gran parte dei Paesi del mondo e l'evidenza di un bassissimo grado di cross-protezione con l'attuale ceppo vaccinale A/Fujian/411/02, hanno suggerito un cambiamento nel vaccino antinfluenzale che, per l'emisfero settentrionale e per la stagione 2005-2006, avrà la seguente composizione:

FORMULAZIONE 2004-2005		FORMULAZIONE 2005-2006
Ceppo vaccinale	Tipo/sottotipo	Ceppo vaccinale
A/Fujian/411/02	A/H3N2	A/California/7/04
A/New Caledonia/20/99	A/H1N1	A/New Caledonia/20/99
B/Shanghai/361/02	B	B/Shanghai/361/02

Dosaggio e modalità di somministrazione

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

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

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

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

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, giugno 2005 (n. 2) 7° Suppl.