



*Ministero del Lavoro, della Salute
e delle Politiche Sociali*

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
SETTORE SALUTE
UFFICIO V - MALATTIE INFETTIVE E PROFILASSI INTERNAZIONALE

TELEFAX

Prot.DGPREV.V/P/

A

ASSESSORATI ALLA SANITA' REGIONI
STATUTO ORDINARIO E SPECIALE
LORO SEDI

ASSESSORATI ALLA SANITA' PROVINCE
AUTONOME TRENTO E BOLZANO
LORO SEDI

e, per conoscenza
ALL'UFFICIO DI GABINETTO
SEDE

AL COORDINAMENTO INTERREGIONALE
PREVENZIONE
VIA TADDEO ALDEROTTI 26/N
FIRENZE

**OGGETTO: SORVEGLIANZA DELLA NUOVA INFLUENZA AH1N1 E SORVEGLIANZA
EPIDEMIOLOGICA DELL'INFLUENZA – STAGIONE 2009-2010 – ALLINEAMENTO
DEI SISTEMI DI SORVEGLIANZA.**

FACENDO SEGUITO ALLA CIRCOLARE MINISTERIALE DEL 13 OTTOBRE 2009 N.
DGPREV/V/46387/P/I.4.C.A.9, DI PARI OGGETTO, SI TRASMETTE (COME CONCORDATO IN DATA
ODIERNA NELLA RIUNIONE DEL CIP), L'INTEGRAZIONE AL PROTOCOLLO OPERATIVO DI
SORVEGLIANZA DELL'INFLUENZA "INFLUNET" PER LA STAGIONE 2009-2010.

AL RIGUARDO SI PREGA DI SOSTITUIRE GLI ALLEGATI 9 E 10 INOLTRATI CON LA PREDETTA
NOTA DEL 13 U.S., CON QUELLI TRASMESSI CON LA PRESENTE.

IL DIRETTORE GENERALE

Dr. Fabrizio OLEARI

Ministero della Salute

0046540-P-14/10/2009

DGPREV I.4.c.a.9/2009/14



52001613

2. SORVEGLIANZA VIROLOGICA

2.1 PREMESSA

Il sistema di sorveglianza virologica dell'influenza in Italia fa capo al Centro Nazionale Influenza (*NIC*), presso l'Istituto Superiore di Sanità (*ISS*), collegato al Ministero della Salute (*MoH*).

Il *NIC* fa parte, su designazione del *MoH*, della rete mondiale dei laboratori coordinati dall'OMS, per lo svolgimento delle attività del Global Influenza Programme (*GIP*). Tutti i laboratori del Network OMS vengono regolarmente validati, attraverso lo svolgimento di External Quality Assessment Projects (*WHO-EQAP*), effettuati semestralmente. Essi sono tutti notificati e registrati presso il Centro Europeo di Controllo delle Malattie (*ECDC*) di Stoccolma.

A livello nazionale, l'attività del *NIC* si avvale della collaborazione di una rete di laboratori accademici e/o ospedalieri (**Rete Influnet**), presenti nella maggior parte delle Regioni Italiane. Le competenze tecnico-scientifiche di detti laboratori sono periodicamente valutate dal *NIC*, attraverso lo svolgimento di Controlli di Qualità (*QCA*) e il conseguente accreditamento per la diagnostica dei diversi tipi e sottotipi virali.

Fino al 2007, l'obiettivo delle attività laboratoristiche di sorveglianza era finalizzato esclusivamente alla valutazione del grado di omologia antigenica tra ceppi circolanti e ceppi vaccinali, presupposto indispensabile per l'aggiornamento annuale della composizione del vaccino stagionale. A tal fine, venivano impiegate metodiche tradizionali di laboratorio lunghe e indaginose (isolamento virale, analisi antigenica).

Nel 2007, il Centro di Controllo delle Malattie (*CCM*) del *MoH* ha incaricato l'*ISS*, nell'ambito delle misure previste dal Piano Pandemico Nazionale (*PPN*), di svolgere un Programma finalizzato all'ampliamento e al potenziamento della rete dei laboratori, con particolare riferimento all'implementazione della **diagnostica rapida per i virus influenzali e all'arruolamento di strutture ospedaliere provviste di Reparti per Malattie Respiratorie**.

Obiettivo specifico del Progetto era quello di addestrare i laboratori all'esecuzione di metodiche molecolari (real-time PCR), in grado di fornire una risposta diagnostica in un tempo non superiore alle 3 ore dall'arrivo del campione in laboratorio. Ciò al fine di permettere, **in caso di pandemia**, l'attuazione delle misure di contenimento previste nel *PPN*. Nell'ambito dello stesso Progetto sono stati anche arruolati, su indicazione delle Regioni, nuovi laboratori ospedalieri. Tutti i laboratori, vecchi e nuovi, partecipanti al Progetto, sono stati validati per la diagnosi di virus potenzialmente pandemici (ceppo

aviario H5N1) e, successivamente all'emergenza pandemica, anche per il nuovo virus A(H1N1)v, come di seguito meglio riportato.

2.1.2 EMERGENZA PANDEMICA DA NUOVO VIRUS A(H1N1)V E

ACCREDITAMENTO DEI LABORATORI PER LA DIAGNOSTICA DEL NUOVO VIRUS

Come è noto, a partire da aprile 2009 un nuovo ceppo di virus influenzale di origine suina (poi denominato A/H1N1v), inizialmente identificato nel Messico e negli USA, si è poi diffuso in tutto il mondo, Italia compresa.

Conseguentemente l'11 giugno 2009 l'OMS ha innalzato il livello di allerta pandemica alla Fase 6, corrispondente allo stato di pandemia conclamata.

Trattandosi di un virus completamente nuovo ed inaspettato, i protocolli e i reagenti diagnostici in uso, compresi quelli validati e distribuiti dall'OMS, si sono dimostrati inadeguati e non in grado di discriminare tra virus stagionali e virus pandemici.

Pertanto, in attesa di nuove linee guida e di reagenti specifici da parte del CDC di Atlanta e dell'OMS, è stato necessario seguire percorsi diagnostici alternativi, messi in atto nel nostro Paese, sotto stretto coordinamento del NIC.

A causa di queste incertezze, in una prima fase dell'emergenza, il MoH ha assegnato al NIC il compito di confermare tutte le diagnosi da H1N1v, segnalate dai laboratori periferici, mediante un riesame, eseguito su contro-campioni inviati dal laboratorio periferico.

Nel corso dei mesi successivi, sulla base della consistenza e della qualità dei dati forniti, si è proceduto ad una validazione di alcuni laboratori, per i quali si è passati ad un sistema di conferma su base documentale.

Successivamente (Circolare MoH del 27/07/2009 e seguenti), si è passati ad una sorveglianza sindromica, pur mantenendo la necessità di una conferma di laboratorio in tutti quei casi che presentassero un quadro clinico impegnativo tale da richiedere il ricovero ospedaliero.

Alla luce del lavoro svolto negli ultimi mesi si ritiene importante fornire alcuni chiarimenti in relazione al ruolo dei laboratori Influnet nella gestione dei casi epidemici e pandemici per la prossima stagione influenzale 2009/2010

2.2 STAGIONE INFLUENZALE 2009/2010

2.2.1 PECULIARITÀ

La prossima stagione influenzale sarà del tutto peculiare, sia dal punto di vista virologico (circolazione di 4 differenti ceppi virali, con diverso grado di trasmissibilità), sia per quanto riguarda la campagna di vaccinazione (basata quest'anno su due diversi tipi di vaccino).

Più in dettaglio, si assisterà alla co-circolazione di:

- Virus epidemici:
 - A/Brisbane/59/2007 A(H1N1)
 - A/Brisbane/10/2007 A(H3N2)
 - B/Brisbane/60/2008 } inseriti nel vaccino stagionale 2009/2010
- Virus pandemico A(H1N1)v (ceppo A/California/2009), contenuto nel vaccino monovalente pandemico 2009/2010

Inoltre occorre tener presente che i casi gravi di malattia, tali da richiedere il ricovero ospedaliero, potranno essere causati non solo dal ceppo pandemico A(H1N1)v, ma anche dai ceppi stagionali.

Nella prossima stagione influenzale, il sistema di monitoraggio dell'influenza pandemica e quello di sorveglianza dei ceppi epidemici stagionali si sovrapporranno inevitabilmente.

In questa situazione i diversi laboratori potranno avere un ruolo distinto, in relazione ai diversi obiettivi della sorveglianza ed in linea con le loro specifiche attribuzioni, anche istituzionali, a livello regionale (alcune strutture, soprattutto quelle ospedaliere di recente inserimento nella rete Influnet, sono Centro di riferimento regionale per l'emergenze infettivo logiche ma non partecipano ad attività relative alla sorveglianza stagionale dell'influenza):

2.2.2 OBIETTIVI DELLA SORVEGLIANZA VIROLOGICA

A. Aggiornamento della composizione dei vaccini, stagionale e pandemico

L'utilizzo di due diversi tipi di vaccino rende necessario procedere ad una caratterizzazione antigenica non solo dei 3 ceppi epidemici, ma anche del ceppo pandemico A(H1N1)v, al fine di identificare variazioni antigeniche significative tra ceppi di campo e ceppi vaccinali.

Alla fine della stagione si potrà disporre di dati utili all'aggiornamento della composizione vaccinale. In base ai dati di prevalenza di un ceppo rispetto all'altro (il virus H1N1v California-like prevarrà presumibilmente sul virus stagionale H1N1 Brisbane-like), è

possibile che l'OMS raccomandi per la stagione 2010/2011 l'utilizzo di un unico vaccino trivalente con la sostituzione del ceppo Brisbane con la variante California. Si rimanda a questo proposito a quanto pubblicato nello scorso settembre dall'OMS relativamente alle raccomandazioni per la composizione del vaccino nell'Emisfero Sud.

(Link: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2010south/en/index.html>)

Questo tipo di indagine riguarderà i virus isolati da campioni clinici prelevati dai medici sentinella ed inviati, **come negli anni passati**, ad uno dei laboratori indicati nell'elenco dell'**Allegato 9** e sarà effettuata a partire dalla 46° settimana 2009, per l'intero periodo di sorveglianza (**Allegato 6**). Per la raccolta, potrà essere utilizzato il Kit diagnostico "Virocult", seguendo semplici istruzioni (**Allegato 7**) e compilando, per ciascun campione prelevato, la "Scheda raccolta dati", contenente le informazioni relative alle iniziali del paziente, il sesso, l'età, la data di inizio sintomi, la data del prelievo, la situazione vaccinale e l'eventuale uso di farmaci antivirali (**Allegato 8**).

Tutta questa attività riguarderà prevalentemente i casi clinici caratterizzati da un quadro sintomatologico modesto.

B. Sorveglianza dei casi gravi e delle ospedalizzazioni

Gli accertamenti di laboratorio sul virus pandemico sono limitati, al momento, ai casi gravi (Circolare del MoH del 27/07/2009). È importante, infatti, seguire l'evoluzione molecolare di questi virus, con particolare riferimento a quei cambiamenti (mutazioni/riassortimenti genetici fra i diversi ceppi circolanti), da cui potrebbero originare ceppi dotati di aumentata virulenza. Diventa pertanto importante il monitoraggio delle forme gravi, attraverso una completa genotipizzazione, che includa anche lo studio delle proteine interne.

Inoltre, sarà necessario proseguire gli studi sulla possibile emergenza di varianti farmaco-resistenti.

Questi studi saranno condotti dal NIC su campioni forniti da tutti i laboratori indicati nell'Allegato 9 e 10.

2.3 FLUSSO DEI DATI

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

2.4 COMUNICAZIONE DEI DATI VIROLOGICI A LIVELLO INTERNAZIONALE

Come negli anni precedenti, i risultati della sorveglianza virologica 2009-2010 saranno comunicati settimanalmente dall'ISS all'OMS e al Centro Europeo di Controllo delle Malattie (ECDC).

I dati relativi alle caratteristiche antigeniche dei ceppi virali italiani saranno discussi a Ginevra (OMS) e a Londra (EMEA) per l'aggiornamento della composizione del vaccino utilizzabile nella successiva stagione 2010-2011.

2.5 EVENTUALE ARRUOLAMENTO DI NUOVI LABORATORI

Si fa presente che l'arruolamento di ulteriori laboratori eventualmente segnalati dalle Regioni deve avvenire in un contesto di validazione tecnico- scientifica, seguendo specifici Protocolli dell'OMS ed in linea con quanto già avvenuto per l'accreditamento dei laboratori attualmente facenti parte della Rete Influnet (**Allegati 9 e 10**)

Allegato 9

Laboratori accreditati dal NIC coinvolti nella sorveglianza di:

- **casi con quadro clinico modesto (sistema sentinella – MMG/PLS)**
- **casi con quadro clinico grave, tale da richiedere ricovero ospedaliero (Circolare MoH 27/07/2009 e successive)**

Centro di Riferimento Nazionale (NIC) per l'OMS

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

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

1. CIRI-IV, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova
(Prof. F. Ansaldo)
2. Istituto di Virologia, Università di Milano
(Prof. A. Zanetti)
3. Dipartimento di Scienze di Medicina Pubblica, Università di Trieste
(Prof. C. Campello)
4. Dipartimento Diagnostica di laboratorio, Laboratorio di Virologia, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino
(Dott.ssa V. Ghisetti)
5. Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Università di Padova
(Prof. G. Palù)
6. Dipartimento di Igiene e Microbiologia, Sezione Igiene, Università di Palermo, CIRI-IV
(Prof. F. Vitale)
7. ASL Centro Sud, Lab. di Microbiologia e Virologia, Bolzano
(Dott.ssa C. Larcher)
8. Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Parma
(Prof.ssa M.L. Tanzi)
9. Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, Lab. di Virologia, Università di Firenze
(Prof.ssa A. Azzi)
10. Dipartimento Igiene e Sanità Pubblica, Università di Perugia
(Prof.ssa A.M. Iorio)
11. Istituto di Microbiologia, Università Cattolica "S. Cuore", Roma
(Prof. G. Fadda)
12. Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari
(Prof.ssa A. Dolei)
13. Fondazione I.R.C.C.S., Policlinico "San Matteo", Servizio di Virologia Pavia
(Prof. F. Baldanti)

Allegato 10

Laboratori accreditati dal NIC coinvolti SOLO nella diagnostica dei casi ospedalizzati (quadro clinico grave - Circolare MoH 27/07/2009)

1. UOC Laboratorio Virologia, I.R.C.C.S. "Lazzaro Spallanzani",
(Dott.ssa M. Capobianchi)
2. Unità Operativa Microbiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Bologna
Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna,
(Prof. V. Sambri)
3. Università degli Studi di Pisa
Dipartimento di patologia Sperimentale, B.M.I.E., Unità complessa di Virologia
(Prof. L. Ceccherini Nelli)
4. Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" Umberto I
Laboratorio di Virologia – Ancona
(Dott.ssa P. Bagnarelli)
5. Laboratorio analisi Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia, PO "Spirito Santo", Pescara
(Dott.ssa L. Cosentino)
6. Laboratorio Analisi, PO "G.Vietri", Larino (CB)
(Dott.ssa M. Bucci)
7. Azienda Ospedaliera, U.O.C. Virologia, A.O. "Cotugno", Napoli
(Dott. C. Esposito)
8. UOC policlinico di Bari
(Prof.ssa M. Chironna)
9. U.O.C. Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera "Annunziata", Cosenza
(Dott.ssa C.Giraldi)