



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

TESI DI DOTTORATO

**Epidemiologia delle infezioni respiratorie acute
nella popolazione assistita presso l'Ospedale
Policlinico San Martino IRCCS di Genova nel
periodo gennaio 2013 – giugno 2019**

Candidato:
Dott. Federico Grammatico

Relatore:
Prof. Andrea Orsi

Anno Accademico 2019/2020

Sommario

PARTE COMPILATIVA

Capitolo 1: Introduzione.....	Pag 3
Capitolo 2: Epidemiologia.....	Pag12
Capitolo 3: Sintomi.....	Pag 18
Capitolo 4: Sistemi di sorveglianza.....	Pag 23
Capitolo 5: Capitolo V: Vaccini disponibili ed in fase di studio.....	Pag 31

PARTE SPERIMENTALE

Introduzione.....	Pag 38
Materiali e metodi.....	Pag39
Risultati.....	Pag 40
Conclusioni.....	Pag 71

Bibliografia.....	Pag 73
-------------------	--------

Capitolo 1 - INTRODUZIONE

Con infezioni respiratorie acute (Acute Respiratory Infection, ARI) si intende un gruppo di quadri clinici caratterizzati da sintomatologia a carico delle alte o basse vie dell'apparato respiratorio, causati da differenti agenti eziologici [1]. Tali infezioni sono una delle principali cause di morbosità e mortalità in tutto il mondo [2]. Queste sono malattie ubiquitarie, altamente contagiose che colpiscono individui di tutte le età, con maggiore severità nelle fasce di età infantile ed anziana [1, 3].

La mortalità dovuta alle ARI si stima essere intorno ai 4 milioni di decessi per anno, con una maggiore distribuzione nei Paesi a medio-basso reddito. Oltre a causare un elevato numero di prestazioni sanitarie, soprattutto nei servizi pediatrici, le ARI sono responsabili di elevati costi indiretti dovuti ad assenze scolastiche e lavorative [4, 5]. La diffusione dei patogeni può avvenire per via aerea diretta, attraverso secrezioni respiratorie contaminate quali tosse e starnuti (droplets), o per via aerea indiretta, tramite oggetti contaminati (fomites), o ancora attraverso contatto diretto. La trasmissibilità dei patogeni viene facilitata in spazi chiusi ed in locali con un'alta densità di popolazione. Le epidemie si presentano con maggior frequenza nelle stagioni invernali, più precisamente nel periodo compreso tra ottobre e marzo [6].

Molteplici fattori concorrono nel favorire l'elevata frequenza delle infezioni respiratorie: la numerosità degli agenti eziologici potenzialmente responsabili di queste sindromi, la loro diffusione e la breve durata dell'immunità conseguente alla patologia. La scarsa immunogenicità della maggior parte dei patogeni coinvolti nelle infezioni respiratorie determina infatti una breve durata dell'immunità acquisita, ed è per questo motivo che nel corso della vita sono possibili reinfezioni da parte dello stesso agente eziologico [7, 8]

Le categorie a più alto rischio di infezione, e quindi a rischio di sviluppare complicanze, sono i bambini, i soggetti anziani e i pazienti immunocompromessi o con patologie croniche [9].

La porta d'ingresso dei patogeni responsabili di queste infezioni è rappresentata principalmente dalle prime vie respiratorie e in minor parte dalle congiuntive [6] infatti

l'anatomia di questi organi fornisce, con la grande variabilità di temperatura, umidità e pH, un potenziale habitat per i patogeni.

La sintomatologia delle infezioni respiratorie risulta blanda nella maggioranza dei casi, ma a seconda del patogeno e delle caratteristiche dell'ospite può assumere maggiore gravità e dare gravi complicanze.

Le infezioni delle vie respiratorie possono coinvolgere le alte vie (riniti, faringiti, tonsilliti, laringiti e otiti medie), o interessare le basse vie (bronchioliti, bronchiti e polmoniti), quest'ultime sono generalmente più gravi e spesso sono caratterizzate dalla presenza concomitante di diversi tipi di microrganismi. [1, 3].

Tra i quadri possibili vanno menzionate per la loro frequenza le sindromi simil-influenzali (Influenza-like illness, ILI), definite dall'European Centre for Disease Prevention and Control come condizioni cliniche caratterizzate dalla comparsa improvvisa di almeno un sintomo sistemico (febbre superiore a 38 °C, malessere, mal di testa, mialgia) e almeno un sintomo respiratorio tra tosse, mal di gola e respiro affannoso [10].

Caratteristiche dei virus responsabili di ARI:

Adenovirus:

Questi virus rappresentano una delle possibili cause di patologia respiratoria in bambini e reclute militari. I costi dovuti alle cure, all'assenteismo ed al ritardo nell'addestramento delle truppe, ha portato negli anni '60 al loro approfondito studio. Gli Adenovirus appartengono alla famiglia delle Adenoviridae, sono virus privi di envelope a Dna a doppia catena. Sono classificati in specie (A-G), ed attraverso le proprietà di emagglutinazione e sierotipo in oltre 50 tipi. Gli adenovirus sono virus di grandi dimensioni, dotati di capsidi icosaedrico costituito da proteine di membrana dotate di numerose proprietà. Risultano stabili ad agenti chimici e fisici, così come a pH acidi e basici, riuscendo quindi a sopravvivere per lunghi periodi all'esterno dell'ospite. Queste caratteristiche li rendono particolarmente adatti alla trasmissione verso altri ospiti. I virus possono essere distrutti dalla temperatura (56 °C per 30

minuti), dai raggi UV, dall'acido cloridrico, e della formalina, ma risultano resistenti a etere e cloroformio. Gli Adenovirus replicano all'interno del nucleo della cellula e tendono ad essere ospite-specifici. Particolare importanza è stata attribuita a questi virus, data la loro oncogenità in ospiti animali, tuttavia questa caratteristica non è stata evidenziata nell'uomo. [14]

Coronavirus:

I coronavirus prendono il nome dalla caratteristica struttura delle proiezioni superficiali del virione, sono la seconda causa dopo il Rhinovirus del comune raffreddore e negli anni hanno causato importanti outbreaks in Cina (SARS-CoV) e in medio-oriente (MERS-CoV). [15]

Bocavirus:

Questi virus, scoperti per la prima volta nel 2005, appartengono alla famiglia delle Parvoviridae, sottofamiglia Parvovirinae e causano patologia esclusivamente nei vertebrati. La struttura solitamente di piccole dimensioni è quella di un virus privo di envelope, icosaedrico, costituito da un singolo filamento di DNA. Il genoma è costituito da 5 Kilobasi, con l'aggiunta di una sequenza terminale di lunghezza variabile compresa tra 32 e 52 nucleotidi. Sono proposte due teorie riguardo alla replicazione di questo tipo di virus: il modello a "rollin hairpin" e quello a "rollin-circle". In altri virus della famiglia dei Parvoviridae è stata dimostrata la replicazione secondo modello a forcina, caratterizzata dalla formazione di intermedi concatenati. Il genoma virale è suddiviso in 2 regioni codificanti proteine non strutturali (ORF1 e ORF2) e in una regione codificante le proteine strutturali VP1 e VP2 (ORF3). Le caratteristiche e le funzioni delle proteine codificate in questo tipo di virus sono ancora in fase di studio.[]

Metapneumovirus:

Il metapneumovirus umano (hMPV), scoperto nel 2001 in Olanda in un paziente con sintomatologia sospetta per infezione da RSV[16]. Dal primo isolamento, questo virus è stato rilevato nel 4-16% delle ARI. L'incidenza risulta variabile a seconda delle stagioni e delle annate, I soggetti particolarmente colpiti da questo patogeno appaiono

essere primariamente i bambini, ma possono essere colpiti anche soggetti in età adulta, così come pazienti immunocompromessi.[Metapneumo2]. Appartenente alla famiglia delle Paramyxoviridae, sottofamiglia Pneumovirinae, genere Pneumovirus, gli hMPV vengono ulteriormente divisi in 2 genotipi e 4 sottotipi. Il virione è pleiomorfico, di dimensioni variabili tra 150 e 600 nm e presenta numerose affinità di struttura con i Virus Respiratori sinciziali umani. Il genoma è organizzato in un filamento di RNA a singolo filamento a polarità negativa, suddiviso in 8 geni, che a loro volta codificano 9 proteine. Il core di RNA viene circondato dalla proteina della matrice (M) e coperto da una envelope lipidica contenente 3 proteine di superficie, necessarie all'adesione e fusione con la cellula bersaglio. In seguito all'ingresso del virione nel citoplasma della cellula bersaglio avviene la replicazione del materiale virale e successivamente la fuoriuscita del nuovo materiale neoformato attraverso la parete della cellula ospite. I Metapneumovirus interferiscono, come altri membri della famiglia Paramyxoviridae, con la risposta immune dell'ospite. I virus antagonizzano la risposta immune regolando i recettori deputati al riconoscimento di pattern, mentre l'infezione interferisce con l'attività delle cellule dendritiche e riduce l'attivazione antigene-specifica delle cellule T. In conclusione la clearance del virus rimane incompleta ed aumentano le probabilità di una re-infezione.[17]

Virus dell'influenza:

Il virus influenzale, essendo facilmente trasmissibile tra gli individui, è responsabile di epidemie annuali ed è l'agente eziologico di svariate patologie acute, che possono riguardare sia le vie respiratorie superiori che inferiori.

Il primo isolamento nell'uomo risale al 1933 in Inghilterra, anche se in precedenza virus influenzali erano già stati isolati in polli e suini. Dagli anni Trenta ad oggi sono stati identificati quattro tipi di virus: A, B, C, D, tutti appartenenti alla stessa famiglia, gli Orthomixovirus. I primi due sono responsabili di epidemie stagionali negli uomini, in particolare il virus A. Questo tipo di virus influenzale risulta quello più comunemente circolante e, risultando maggiormente suscettibile a cambiamenti antigenici, non conferisce un'immunità permanente ed è responsabile di gravi infermità.[18]

Tutti i virus influenzali sono caratterizzati da una struttura sferica di 80-120 nm di diametro e sono costituiti da un singolo filamento di acido ribonucleico (RNA) a polarità

negativa. La distinzione tra virus A, B, C si basa sulle caratteristiche della nucleoproteina (NP) e degli antigeni proteici della matrice (M) e dalle glicoproteine di superficie.

Il virus dell'influenza è avvolto da una membrana lipidica dalla cui superficie originano gli antigeni di superficie. Due glicoproteine virali della superficie virale assumono notevole importanza patogenetica e preventiva e, sulla base della loro caratterizzazione, il virus A viene ulteriormente suddiviso per differenze sierologiche e genetiche in due sottotipi. Queste glicoproteine sono le Emoagglutinine (HA) e le Neuraminidasi (NH); lo studio di queste proteine ha permesso la descrizione di 16 sottotipi di emoagglutinina (da H1 a H16) e 9 sottotipi di neuraminidasi (da N1 a N9).

I virus influenzali di tipo A che colpiscono la specie umana sono caratterizzati da tre tipi di emoagglutinina (H1, H2, H3), queste proteine hanno notevole importanza nella capacità virale di causare infezione nell'ospite. Queste proteine risultano coinvolte nell'adesione del virus alle cellule epiteliali delle vie aeree superiori, dove sono presenti i recettori specifici per l'H, ed agli eritrociti, dai quali deriva il nome "emoagglutinina". Vi sono poi due tipi di neuraminidasi (N1 e N2), necessarie per la penetrazione del virus nella cellula e per la liberazione dell'agente patogeno dalle cellule infette, una volta avvenuta la moltiplicazione.

Le emoagglutinine e le neuraminidasi si associano in maniera variabile; le tipologie più comuni e quelle che hanno causato le più recenti pandemie sono: H1N1, H2N2 e H3N2.[18]

Il virus A, principale patogeno per l'uomo e causa di epidemie e pandemie, è classificato in sottotipi in base alle diverse combinazioni di emoagglutinine (HA) e neuraminidasi (NA). Le ultime stagioni hanno riconosciuto l'influenza, nei due sottotipi A (H1N1) e A (H3N2), come i due sottotipi maggiormente circolanti nell'essere umano, tuttavia questo virus riconosce come possibili bersagli anche gli animali, principalmente maiali, cavalli ed uccelli.

A differenza del virus A, il virus B, ad oggi è stato isolato solo nell'uomo e non viene classificato in sottotipi, ciononostante vengono riconosciuti due distinti lineage: Yamagata e Victoria. Il virus influenzale di tipo B presenta drift antigenici con meno frequenza e rapidità rispetto ai virus A ed in genere causa malattie più lievi, colpendo

soprattutto i bambini. Nelle ultime stagioni influenzali entrambi i lineage hanno circolato contemporaneamente. [19]

Il virus C è meno frequente ed è causa di infezioni lievi rispetto ai due precedenti.

Il virus D, a differenza degli altri tre tipi, colpisce principalmente gli animali, non sono documentati casi di infezione nell'uomo.[18] [19]

I ceppi influenzali isolati nei laboratori territoriali vengono identificati tramite una nomenclatura standard attraverso la quale vengono indicati: la tipologia del virus, la sede geografica dove è avvenuto l'isolamento, il numero sequenziale, l'anno di isolamento ed infine, nel caso dei virus influenzali A, i sottotipi HA e NA.

Una delle caratteristiche principali dei virus influenzali è la loro capacità di mutare la specificità antigenica delle proteine di superficie (H e N).

Le variazioni della H e della N hanno sono indipendenti l'una dall'altra ed avvengono in modo rapido e imprevedibile. Tale instabilità antigenica è alla base della continua emergenza di nuove varianti virali che riescono ad eludere "la barriera dell'immunità" della popolazione, che si presenta sprovvista di anticorpi protettivi contro i nuovi antigeni, ed a causare epidemie influenzali annuali e, talvolta, pandemie.

Le variazioni antigeniche avvengono secondo due meccanismi differenti: Antigenic Drift e Antigenic Shift

L'Antigenic Drift è una variazione antigenica minore, legata a mutazioni puntiformi, che causa un progressivo mutamento della sequenza degli aminoacidi che compongono le proteine di superficie, tale mutazione delle proteine di superficie causa un minor riconoscimento da parte delle cellule del sistema immunitario. Questo fenomeno può verificarsi sia nel virus di tipo A che nel tipo B (sebbene nei primi si verifichi in maniera più frequente e marcata). Il ceppo mutato diventa quindi irriconoscibile agli anticorpi dei soggetti già infettati precedentemente, rendendo così un ampio numero di individui suscettibili al virus.

Il drift antigenico è quindi responsabile delle epidemie annuali che si verificano nei periodi interpandemici.[18] [20]

L'Antigenic Shift, invece, rappresenta una variazione maggiore del genoma dei virus influenzali, tale mutazione è caratteristica dei virus di tipo A e si verifica in media ogni 20-30 anni, risultando responsabile delle pandemie influenzali. [18]

Le mutazioni variano gli aminoacidi virali dal 20 al 50% rispetto a quelli dei virus precedentemente circolanti, tale percentuale è molto più elevata rispetto a quella delle epidemie annuali, nelle quali i cambiamenti riguardano il 2-4% del genoma.

Questa variazione marcata causa la comparsa di nuovi sottotipi antigenici non comunemente circolanti nell'uomo in precedenza. Solitamente gli shift antigenici sono causati da riarrangiamento genetico tra virus umani e animali (aviari o suini), oppure da trasmissione diretta di virus non-umani all'uomo (l'esempio più recente è quello verificatosi ad Hong Kong nel 1997).

In caso di Antigenic Shift, la popolazione non è mai entrata in contatto con i "nuovi" antigeni, pertanto tali mutamenti di maggiore entità possono creare virus con potenziale pandemico, ovvero causare una diffusione della patologia improvvisa ed invasiva in tutta la popolazione mondiale. I soggetti naive non hanno alcuna protezione immunitaria, sia acquisita naturalmente che per effetto della vaccinazione, nei confronti di questi nuovi ceppi virali [18] [20]

Virus respiratori sinciziali:

Tra i vari agenti patogeni potenzialmente responsabili di ARI menzione particolare merita il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV). Si tratta di virus appartenenti alla famiglia Paramyxoviridae, e rappresentano la causa più frequente di infezioni delle basse vie respiratorie (bronchioliti, polmoniti) nella prima infanzia. Questi quadri si presentano sotto forma di piccole manifestazioni epidemiche tutti gli inverni, caratterizzati purtroppo da un'elevata mortalità. Negli adulti le infezioni da RSV evolvono in genere in forma attenuata ma possono, in presenza di patologie concomitanti (ematologiche, pneumologiche, cardiovascolari) e nei soggetti a rischio (donne in gravidanza, anziani) dare quadri gravi [1][2][RSV].

Virus parainfluenzali 1-4:

I virus parainfluenzali, scoperti alla fine degli anni '50, sono virus respiratori responsabili generalmente di sindromi lievi simili all'influenza. Normalmente, questi virus causano quadri clinici non gravi, ma raramente possono causare gravi patologie del tratto respiratorio. Tra i virus parainfluenzali, quattro tipi sierologici possono dare patologie nell'uomo. I virus parainfluenzali tipo 1, 2 e 3 sono frequentemente responsabili di infezioni delle basse vie respiratorie in neonati e bambini piccoli. Questi virus sono specialmente associati con la laringotracheobronchite (croup). Il virus parainfluenzale di tipo 4 causa solamente lievi infezioni del tratto respiratorio superiore in tutte le fasce d'età.[15]

Rhinovirus:

I Rhinovirus (hHRVs), scoperti per la prima volta nel 1950 nello sforzo di scoprire l'eziologia del raffreddore comune [RHINO], sono la più comune causa di patologia delle alte vie aeree. Questi virus hanno distribuzione ubiquitaria a livello geografico e durante tutto l'arco dell'anno.

Gli HRV notevole impatto in termini di costi diretti ed indiretti, contribuendo considerevolmente all'assenteismo da scuola e dal posto di lavoro.[21]

In passato gli HRV erano considerati causa di processi benigni, tuttavia numerosi studi li collegano a esacerbazioni di patologie polmoari croniche, asma, bronchioliti in bambini e polmoniti fatali nell'anziano o nell'immunocompromesso.[RHINO] Membri della famiglia Picornaviridae, genere Enterovirus, gli HRV sono virus a RNA a singola catena, composta da circa 7200 bp. Il materiale genetico virale è organizzato in un unico gene, codificante per 11 proteine [21], queste si suddividono in costituenti il capsido virale e in proteine non strutturali, con compiti di replicazione ed assemblaggio del materiale genetico. Le proteine di membrana costituiscono la struttura icosaedrica del virione, inoltre funzionano come sito di attacco per permettere l'adesione alla cellula bersaglio. [21]

In accordo con le ultime pubblicazioni dell'International Committee on Taxonomy of viruses (ICTV) International Committee on Taxonomy of Viruses.[22] sono descritti tre principali specie di Rinovirus (A, B e C), a loro volta suddivise in oltre 150 sierotipi.[21]

La trasmissione interumana dei virus avviene tramite contatto diretto o tramite fomi, in quanto il virus può resistere sulle mani o superfici per alcune ore. La carica virale influenza significativamente la trasmissione. [15]

I Rhinovirus infettano primariamente l'epitelio delle vie aeree, ma utilizzano diverse modalità per diffondersi nell'organismo a seconda del genere. HRV-A e HRV-B utilizzano le ICAM-1 o le LDLr per penetrare all'interno della cellula, mentre HRV-C utilizza molecole differenti.[15]

Capitolo 2 Epidemiologia:

Adenovirus:

A seconda della via di inoculo, il tipo di virus e lo stato immunologico del paziente le infezioni da adenovirus possono risultare asintomatiche o causare importanti quadri clinici. La prevalenza dell'infezione rilevata attraverso la presenza di anticorpi risulta elevata, anche considerando che circa solo il 50% delle infezioni da adenovirus avvenute nell'infanzia risulta sintomatica. Viene stimato che in età scolastica la maggior parte dei bambini siano già stati esposti a numerosi tipi di adenovirus. La maggior parte degli Adenovirus vengono descritti come endemici a livello mondiale, sebbene vengono descritte differenze nella distribuzione geografica dei differenti genotipi. Negli studi condotti a partire dagli anni 80 è stata evidenziata l'emergenza di nuovi ceppi (Ad7h), così come la maggior frequenza di infezioni multiple o da ceppi rari in pazienti con fattori di rischio. I principali fattori riconosciuti come facilitanti l'infezione da adenovirus sono: bambini, pazienti immunocompromessi, degenti presso le Intensive care Unit (ICU). Particolare importanza ha presentato la circolazione di questi virus tra le reclute militari, dato registrato in numerosi paesi: Stati Uniti, Cina, Finlandia, Olanda, UK, Turchia, Singapore e Sud Corea. [14]

Bocavirus:

Questi patogeni riconoscono una distribuzione a livello mondiale, la loro trasmissione può avvenire durante l'arco di tutto l'anno, ma risulta maggiormente frequente durante i mesi invernali e primaverili. La distribuzione viene dimostrata dall'incidenza di infezioni del tratto respiratorio e gastrointestinale, oltre che dalla dimostrazione del virus in campioni di feci. I soggetti coinvolti possono essere bambini come adulti in Europa, Asia, America, Africa e Australia. Guido et al. Nei loro studi, stimano che la prevalenza di HboV in campioni del tratto respiratorio possa variare dall'1 al 56,8%, e che in campioni di feci possa variare dal 1.3 al 63% a seconda del Paese.[13]

Coronavirus:

Questi virus sono costituiti da virioni ricoperti da un envelope glicoproteico, e misurano tra gli 80 e i 160nm di diametro. Il genoma di questi virus è costituito da RNA a polarità positiva, mentre le glicoproteine di superficie assumono la caratteristica disposizione a corona da cui deriva il nome. La struttura glicoproteica della corona permette a questi virus di resistere alle condizioni ambientali del tratto gastrointestinale e di conseguenza di essere trasmessi anche per via oro-fecale. Le proteine virali principali sono la proteina L necessaria a produrre e trascrivere mRNA, la proteina E2 (mediatrice dell'adesione e fusione del virus alla membrana) e la proteina E1 (proteina di matrice transmembrana). Particolari ceppi virali appartenenti a questa famiglia producono la proteina E3 emagglutinina neuroamminidasi.[15]

Virus dell'influenza:

Il virus dell'influenza A, diversamente dai virus B e C, è largamente diffuso in natura colpendo sia uomini che animali. Ha una rilevanza epidemiologica importante in quanto la diffusione del virus può essere ampliata per mezzo di reservoir animali, ambienti adatti a nuovi riarrangiamenti genici. [18]

Ogni anno nel mondo il virus dell'influenza colpisce una percentuale di popolazione adulta che va dal 5% al 15% (ossia da 350 milioni a 1 miliardo di persone), a differenza dell'incidenza infantile che raggiunge il 20-30%. Si stima che tra i 3 ed i 5 milioni di casi influenzali annuali a livello mondiale, il 10% di questi sviluppino complicanze che portino al decesso i soggetti più fragili (da 250 a 500 mila persone). [24]

Gli effetti del virus non si presentano nella medesima maniera a livello internazionale; nei Paesi industrializzati risultano essere fatali in particolare negli individui con età \geq 65 anni, mentre nei Paesi in via di sviluppo non è noto con esattezza, ma si ritiene che vi sia un elevato numero di decessi tra i bambini. [24]

Nell'emisfero settentrionale, l'influenza stagionale si verifica generalmente durante la stagione invernale, più precisamente tra novembre ed aprile. Nella maggior parte dei paesi l'epidemia ha una durata di circa trenta-sessanta giorni ed in Europa persiste

approssimativamente quattro mesi. Al di fuori della stagione influenzale possono verificarsi infezioni sporadiche ad esempio in estate, anche se tale incidenza risulta essere molto bassa nel continente europeo poiché le infezioni possono essere la conseguenza di casi importati da aree equatoriali (dove la trasmissione è per lo più annuale) e dall'emisfero meridionale in cui gran parte dell'epidemia si verifica nel periodo compreso tra giugno a ottobre.[26]

In Italia l'influenza stagionale interessa in media l'8% della popolazione ogni anno. L'attività dei virus influenzali incomincia nel periodo autunnale con la curva epidemica che generalmente raggiunge il picco nei mesi invernali, colpendo soprattutto i più piccoli (neonati/bambini 0-4 e bambini/adolescenti 5-14 anni), per ridursi poi in primavera e in estate. Tuttavia, è importante ricordare come ogni anno il picco possa verificarsi in periodi diversi dell'autunno-inverno.[25]

Le epidemie influenzali rappresentano una grande minaccia per la salute pubblica a causa della loro contagiosità e trasmissibilità, che spesso conduce ad alta morbilità e mortalità in tutti i Paesi.[26] Le condizioni climatiche che favoriscono la trasmissione dei virus sono bassa umidità e temperature fredde, oltre al sovraffollamento in spazi stretti e chiusi.

In tutti i Paesi del mondo il bambino è considerato come uno dei principali "veicoli di diffusione" del virus influenzale non solo nella propria famiglia ma anche nella comunità. Questa definizione deriva dalla mancanza o ridotta preesistente risposta immunitaria al virus influenzale, che ne facilita l'infezione e di conseguenza la malattia. A causa della frequente infezione e trasmissione, l'Influenza aumenta l'onere economico di molte famiglie, soprattutto quelle con bambini in età scolare, sia in maniera diretta tramite l'acquisto di medicinali sia indirettamente con la perdita di giorni lavorativi.[24]

Metapneumovirus:

Questi virus sono stati isolati in tutti i continenti, con una distribuzione stagionale. Gli hMPV vengono rilevati principalmente nei mesi primaverili ed invernali, da Gennaio a Marzo nell'emisfero settentrionale e da Giugno a Luglio nell'emisfero meridionale. [27].

In alcuni studi la circolazione dei hMPV è stata osservata al termine della stagione influenzale e del picco di incidenza di RSV, mentre in altri studi risultava coincidente con la circolazione di questi patogeni [28][29]. L'infezione viene trasmessa tramite droplets, e si stima che una percentuale compresa tra il 90 e 100% dei bambini sia stato infettato entro i 10 anni; le reinfezioni in età adulta possono essere conseguenti a diminuzione dell'immunità o a infezione da ceppi differenti.[17]

Sono stati descritti alcuni fattori di rischio associati a forme di infezione da hMPV severa, tra questi si evidenziano:

- prematurità alla nascita
- infezioni nosocomiali preesistenti
- patologie polmonari croniche
- patologie croniche cardiache
- patologie croniche neurologiche.

Non è stata dimostrata una differenza tra i ceppi di Metapneumovirus in termini di virulenza o severità della malattia, mentre è stato evidenziato come spesso si presenti in co-infezione con altri virus: RSV, Bocavirus, Rhinovirus, Enterovirus, Virus Parainfluenzali, Virus Influenzali e Coronavirus. Pneumococco, Mycoplasma Pneumoniae e Chlamidiae Pneumoniae sono risultati i batteri più frequentemente coinvolti in co-infezioni con batteri. [17]

Virus respiratori sinciziali A e B:

I virus respiratorio sinciziale causano infezioni che si localizzano alle vie respiratorie, come suggerisce il nome questi virus causano nelle strutture colpite la formazione di sincizi. Il danno diretto indotto dal virus è causato dall'invasione dell'epitelio respiratorio, seguito dal danno mediato dalla risposta immune. La necrosi dei tessuti

causa l'accumulo nelle vie aeree di piccolo calibro di materiale necrotico e fibrina. Le vie aeree dei neonati e dei bambini piccoli risultano facilmente ostruite. Le infezioni da RSV mostrano maggiore prevalenza nei bambini piccoli, la quasi totalità dei bambini risulta sieropositivo entro il secondo anno di vita. Si stima che ogni anno avvengano 64 milioni di casi, e 160000 decessi in seguito a queste infezioni. Questi virus riconoscono una caratteristica stagionalità, con un picco di incidenza in inverno. RSV si dimostra molto contagioso, con un periodo di incubazione variabile tra 4 e 5 giorni. La diffusione del virus avviene per svariati giorni al termine della sintomatologia, specialmente nei bambini. La trasmissione virale avviene attraverso aerosol, ma anche attraverso il contatto con le mani e con fomite.[15]

Virus parainfluenzali 1-4:

I virus Parainfluenzali sono ubiquitari, e le loro infezioni risultano comuni. Questi virus si trasmettono da persona a persona tramite droplet e contatto. Normalmente l'infezione primaria avviene nella prima infanzia, in bambini di età inferiore ai cinque anni. La reinfezione può avvenire durante tutto l'arco della vita, ad indicare come l'immunità risulti temporanea. Questi virus seguono una caratteristica stagionalità, i tipi 1 e 2 si presentano caratteristiche amente in autunno, mentre il virus parainfluenzale di tipo 3, durante tutto l'anno.[15]

Rhinovirus:

HRV è causa di patologie respiratorie durante tutto l'arco dell'anno con distribuzione diffusa a livello globale. Numerosi studi, in passato, hanno dimostrato un picco di incidenza di infezioni causate da questo virus nei primi mesi dell'autunno ed un picco minore in primavera. In studi recenti, Miller et al. Utilizzando metodiche di diagnostica molecolare, RT-PCR hanno confermato queste evidenze.[30]

In definitiva, le patologie respiratorie causate da infezioni da HRV sono risultate le maggiormente frequenti in primavera, estate e mesi autunnali, mentre RSV e Virus Influenzali risultano più frequenti in inverno. La distribuzione geografica delle rilevazioni virali su tutto l'arco dell'anno è risultata rilevante in aree temperate, tropicali, subtropicali e regioni semiaride. Nelle aree tropicali, è stata evidenziata la maggior

incidenza nelle stagioni piovose.[15] La maggior quota di infezioni da Rhinovirus risulta acquisita in comunità, sebbene sia in aumento la percentuale di infezioni nosocomiali interessanti sia i pazienti che gli operatori sanitari. La trasmissione virale è stata descritta tramite esposizione diretta, via respiratoria edroplets, quindi può avvenire anche tramite fomi. [31]

Capitolo 3: Sintomi

Adenovirus:

Gli adenovirus infettano la maggior parte dei bambini nei primi anni di vita, nonostante questo meno del 50% di queste infezioni causano sintomatologia rilevabile. Però di studiare è mostrato come le manifestazioni più frequenti siano faringiti, bronchiti, bronchioliti, Krupp o polmonite; l'incidenza evidenzia una caratteristica stagionalità con un aumento in inverno, primavera e inizio dell'estate; e i due sessi sono ugualmente interessati. Quadri clinici caratteristici causati da questi virus possono essere: "la malattia respiratoria acuta della recluta militare", "la febbre faringocongiuntivale", "la cistite emorragica", "le gastroenteriti" e la "cheratocongiuntivite epidemica".[14]

Inoltre, queste infezioni possono essere gravate da complicanze, maggiormente frequente in pazienti immunocompromessi o con fattori di rischio (anamnesi positiva per trapianto di midollo osseo, trapianto di organo solido). Questo tipo di soggetti risulta più suscettibile a sviluppare polmoniti, infezioni disseminate, partiti o infezioni del tratto urinario. Alcuni studi hanno dimostrato che i soggetti colpiti da questo tipo di complicanze possono andare incontro a decesso.[14]

Bocavirus:

Questi virus raggiungono il tratto gastrointestinale attraverso il torrente ematico o vi arrivano per via diretta, dopo essere penetrati nell'organismo tramite le vie respiratorie o l'ingestione diretta. Numerose evidenze hanno dimostrato il coinvolgimento di questi virus infezione delle alte e basse vie respiratorie. La presentazione clinica più frequente consiste in: tosse, febbre, rinorrea, bronchiolite, polmonite, ed esacerbazione di asma. Tuttavia, la presenza del virus è stata dimostrata anche in pazienti con manifestazioni gastrointestinali, in cui la sintomatologia più frequente era caratterizzata da nausea, vomito e diarrea.[13][27]

Coronavirus:

Questa famiglia di virus cresce in maniera ottimale ad una temperatura compresa tra i 33 e i 35 gradi centigradi, e per questo motivo l'infezione normalmente rimane

circoscritta nelle alte vie respiratorie. Questi virus causano un danno citolitico, e quando colpiscono il tratto respiratorio provocano infezione e determinano l'interruzione della funzione delle cellule epiteliali ciliate. I Coronavirus causano tra il 10 ed il 15% delle infezioni del tratto respiratorio superiore, provocando una patologia simile al comune raffreddore, ma con un periodo di incubazione maggiore (media 3 giorni). L'infezione causata da questi virus può esacerbare condizioni croniche preesistenti. La popolazione maggiormente colpita da questa famiglia di virus risulta essere quella dei bambini, inoltre questi virus presentano una caratteristica stagionalità circolando prevalentemente in inverno e primavera. SARS-CoV e MERS-CoV, virus di origine animale, sono virus citolitici che possono replicarsi a temperature corporee in cellule epiteliali, linfociti e leucociti. La combinazione della patogenesi virale, e dell'immunopatogenesi può portare a complicanze ai polmoni, ai reni, al fegato e ai tessuti gastrointestinali ed all'esaurimento delle cellule immunitarie. La SARS può portare ad una polmonite atipica caratterizzata da febbre alta (>38 C), brividi, mal di testa, vertigini, malessere, mialgia, tosse o difficoltà respiratorie, che può esitare in una sindrome da distress respiratorio acuto. [15]

Anche i virus MERS-CoV possono causare una sindrome da distress respiratorio acuto, caratterizzata da una letalità vicina al 50%. [15]

Virus dell'influenza:

L'influenza è una malattia contagiosa e molto variabile: può causare sintomatologia lieve come una semplice rinite, o sfociare in complicanze più gravi come una polmonite virale che può risultare in un esito fatale per il paziente. In generale, soltanto il 50% degli individui infetti manifestano la tradizionale sintomatologia influenzale.

In base all'età si possono individuare differenti quadri clinici sia per l'influenza di tipo A che per il tipo B, anche se la sintomatologia più grave spesso risulta essere dall'infezione del virus di tipo A, a tal punto da richiedere la consulenza medica e spesso l'ospedalizzazione.

L'interazione tra i diversi fattori dell'ospite:

– presenza di recettori sulle cellule bersaglio e stato di immunocompetenza

e del virus:

– capacità di aderire alle cellule dell'uomo e la propria diffusione- caratterizzano la patogenicità del virus dell'influenza. [18]

In seguito ad un periodo di incubazione medio di 2 giorni (con una possibile variazione da 1 a 4 giorni), l'influenza è caratterizzata da un'improvvisa manifestazione di sintomi respiratori e generali. Nei bambini, adolescenti ed adulti vi è un improvviso innalzamento della temperatura corporea (che può anche raggiungere i 40°C) accompagnato da brividi, arrossamento del volto, cefalea, mialgie (in particolare dorsali), anoressia, inappetenza ed uno stato di malessere. Spesso possono comparire rinite, tosse ed in alcuni casi mal di gola, con la frequente co-presenza di una faringite non essudativa. [18]

Ulteriori sintomi influenzali sono quelli oculari, tra i quali prevalgono: fotofobia, lacrimazione, bruciore e senso di dolore ai movimenti oculari. L'ipertermia ha una durata di 2-3 giorni, anche se può persistere anche per cinque giorni.

Infine, la sintomatologia respiratoria si sviluppa dal secondo al quarto giorno: la tosse ha una durata di 7-10 giorni; invece, un senso generale di debolezza ed affaticamento può persistere anche fino a due settimane.

Nella maggior parte dei soggetti influenzati tipicamente si ha la scomparsa della sintomatologia in breve tempo, anche se la tosse e lo stato di malessere possono protrarsi per due settimane o più. [18]

Metapneumovirus:

Le manifestazioni cliniche conseguenti all'infezione da hMPV sono indistinguibili da quelli causati da un'infezione da RSV. Le diagnosi più frequentemente riscontrate in pazienti positivi per hMPV sono: bronchioliti, bronchiti e polmoniti.[32]

I sintomi più comunemente riportati sono febbre, tosse, ipossia, infezione delle alte vie respiratorie, infezione delle basse vie respiratorie, La durata media della febbre in pazienti positivi per hMPV risulta circa in 10 giorni, mentre le reinfezioni sono caratterizzate da lieve sintomatologia e febbre. È stato osservato che la reinfezione di pazienti anziani può essere caratterizzata da sintomi più gravi e può portare al decesso. Alcuni studi hanno inoltre suggerito che l'infezione da hMPV possa essere associato ad un aumento di incidenza di patologie neurologiche (da convulsioni febbrili ad encefaliti severe).[32]

Virus respiratori sinciziali A e B:

I virus respiratorio sinciziale possono causare forme cliniche molto variabili, da un comune raffreddore fino alla polmonite. La sintomatologia varia a seconda dell'età del soggetto interessato, nell'adolescente nell'adulto la sintomatologia più frequente è rappresentata da rinorrea e infezioni delle alte vie respiratorie. Nel neonato e nel bambino piccolo la sintomatologia può essere più grave, fino alla bronchiolite. I sintomi più frequenti sono: febbre, tachipnea, tachicardia, rumori respiratori. In soggetti con patologie croniche o altri fattori di rischio può avere esito fatale.[15]

Virus parainfluenzali 1-4:

I virus parainfluenzali tipo uno 1,2,3 e 4 possono causare quadri variabili interessanti il tratto respiratorio. La sintomatologia può variare da una lieve infezione delle alte vie respiratorie simile all'influenza, alla bronchiolite o alla polmonite. Adolescenti ed adulti generalmente mostrano quadri più lievi rispetto a neonati e bambini, sebbene la complicità della polmonite possa comparire anche in età avanzata. L'infezione nei neonati da virus parainfluenzale può avere un decorso peggiore rispetto all'infezione nell'adulto, causando spesso bronchiolite, polmonite e croup.[15]

Rhinovirus:

La maggior parte delle infezioni da HRV assume un andamento asintomatico, con l'aumento dell'utilizzo di tecniche di diagnostica molecolare è stato possibile

diagnosticare la quota altrimenti non rilevata. La percentuale maggiore di infezioni asintomatiche avviene nel soggetto giovane, con un valore compreso tra il 10 ed il 30% nei bambini di età inferiore ai 4 anni.[30] I Rhinovirus possono essere agenti eziologici di patologie delle vie aeree superiori come il comune raffreddore; la sintomatologia più frequente include rinorrea, congestione nasale, gola irritata, tosse, mal di testa, sensazione di febbre e malessere. La sintomatologia risulta sovrapponibile a quella dovuta a infezione da Coronavirus. Tra le infezioni delle alte vie sono frequenti: l'otite media acuta (OMA), le rinosinusiti e le bronchioliti. Mentre le più frequenti manifestazioni dovute all'infezione delle basse vie respiratorie da parte degli HRVs sono: le bronchioliti, il croup e le polmoniti acquisite in comunità (CAP). In pazienti immunocompromessi possono avvenire esacerbazioni di patologie polmonari croniche, quali l'asma, BPCO e fibrosi cistica.[21]

Capitolo 4: Sistemi di sorveglianza

Per contrastare efficacemente le future pandemie, dopo l'esperienza dell'influenza spagnola, nel 1952 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) creò una rete di sorveglianza internazionale, la Global Influenza Surveillance Network (GISN) con lo scopo di individuare in anticipo i ceppi prevalenti o quelli che presentassero una mutazione antigenica di grado elevato. L'attività dei virus influenzali venne perciò monitorata da quattro centri dell'OMS (Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza – CCRRI -) di Atlanta (USA), Londra (Regno Unito), Melbourne (Australia) e Tokyo (Giappone). Nel 2011 venne ribattezzata Sistema globale di sorveglianza e risposta all'influenza (GISRS), la rete comprende 153 istituzioni in 114 paesi ed effettua sia una sorveglianza epidemiologica che virologica con l'obiettivo di monitorare l'evoluzione dei virus influenzali e di emanare raccomandazioni. [36]

GIRS è una delle reti globali più antiche tutt'ora in funzione ed è cresciuto non solo grazie alla dedizione di generazioni di scienziati ma anche grazie al sostegno dei governi nazionali che ospitano le istituzioni dei membri del GIRS. Si tratta di un sistema rapido, di carattere volontario e di qualità garantita, operativo tutto l'anno ed è sostenuto dagli Stati Membri attraverso un processo di designazione ufficiale e di riconoscimento.[35]

Il compito principale del GIRS è salvaguardare la popolazione mondiale dalle minacce dell'influenza ricoprendo il ruolo di:

Sistema globale di sorveglianza, preparazione e risposta all'influenza stagionale, pandemica e zoonotica.

Piattaforma globale per il monitoraggio dell'epidemiologia e delle malattie influenzali.

Allarme globale per nuovi virus influenzali ed altri agenti patogeni respiratori.[36]

Attualmente fanno parte del GIRS istituzioni localizzate in 114 Stati Membri dell'OMS:

114 Centri Nazionali per l'influenza (NIC), designati dagli Stati Membri e riconosciuti dall'OMS, formano la prima linea di vigilanza e monitoraggio.

6 Centri OMS di collaborazione per l'influenza (CC), centri internazionali di eccellenza sull'influenza

4 Laboratori di regolamentazione essenziali (ERL), designati dall'OMS si trovano nell'interfaccia tra la sorveglianza e lo sviluppo di vaccini.

13 Laboratori di riferimento dell'H5 (H5RefLabs), anche essi designati dall'OMS si trovano nell'interfaccia uomini-animali ed aiutano i paesi e l'OMS a scoprire e confermare rapidamente i nuovi virus. [35]

La colonna importante del Sistema globale di sorveglianza e risposta all'influenza dell'OMS (GIRS) sono i Centri Nazionali per l'influenza (NIC): si tratta di istituzioni nazionali autorizzate e designate dai corrispondenti ministeri della salute nazionale e successivamente riconosciute dall'OMS. Ruoli fondamentali svolti dai NIC sono i seguenti: essere laboratorio di riferimento per l'influenza nel proprio paese; agire come risorsa tecnica su questioni relative all'influenza per la loro autorità nazionale; essere un punto di contatto chiave per l'OMS su questioni relative all'influenza nel loro paese ed infine aderire alle loro norme nazionali e/o internazionali sulla biosicurezza per contrastare la circolazione dei virus dell'influenza.[38]

Fino ad oggi i centri NIC hanno raccolto e testato quasi tre milioni di campioni clinici e condiviso più di ottomila virus influenzali rappresentativi con i CC dell'OMS per ulteriori analisi. Si individuano così le caratteristiche dei virus e l'andamento epidemiologico delle malattie attraverso il quale la sanità pubblica elabora una risposta all'epidemia ed una prevenzione ad una possibile pandemia, oltre che alla selezione dei virus vaccinali ed al suo sviluppo.[39]

4.2 Il GIP

L'organo/ente coordinativo del GIRS è il Global Influenza Program (GIP) dell'OMS, il quale fornisce agli Stati membri assistenza strategica, supporto tecnico e

coordinamento delle attività fondamentali per far sì che i loro sistemi sanitari siano predisposti contro le minacce stagionali, zoonotiche e pandemiche, le quali “preoccupano” la popolazione.[40]

Il GIP monitora l'attività influenzale con successiva raccolta ed analisi dei dati di sorveglianza influenzale sia virologica che epidemiologica relativi alla popolazione mondiale, pubblicando un aggiornamento ogni due settimane. Le fonti di queste revisioni sono dati epidemiologici e virologici disponibili, tra cui FluNet (riportato dal Sistema globale di sorveglianza e risposta all'influenza dell'OMS), FluID (dati epidemiologici riportati dai punti focali nazionali) e rapporti sull'influenza degli uffici regionali dell'OMS e degli Stati membri. Tuttavia, la disponibilità e qualità dei dati al momento dello sviluppo può rendere variabile la completezza degli aggiornamenti.[41]

La condivisione regolare dei dati di sorveglianza e monitoraggio dell'influenza di qualità da parte dei vari paesi permette all'OMS di:

- Fornire a paesi, aree e territori informazioni sulla trasmissione dell'influenza in altre regioni del mondo, per consentire ai responsabili delle politiche nazionali di prepararsi meglio alle prossime stagioni;
- Descrivere le caratteristiche critiche dell'epidemiologia dell'influenza, compresi i gruppi di rischio, le caratteristiche di trasmissione e l'impatto;
- Monitorare le tendenze globali sulla trasmissione dell'influenza;
- Sostenere la selezione dei ceppi influenzali per la produzione di vaccini.[42]

4.3 Sorveglianza Epidemiologica

La sorveglianza epidemiologica si basa sulla rilevazione e segnalazione dei casi di “influenza like syndrome” (ILI) della popolazione, a partire dalla 42° settimana dell'anno fino alla 17° settimana dell'anno successivo, per valutare l'andamento delle incidenze

nel corso degli anni. È perciò una delle attività più importanti una volta che sono stati identificati i determinanti di malattia.

Il sistema di sorveglianza epidemiologica influenzale ha come obiettivo il raggiungimento delle seguenti finalità:

- Esporre i casi di sindrome influenzale studiati da un campione di medici sentinella del Servizio Sanitario Nazionale;
- Utilizzare i dati di incidenza per l'elaborazione di modelli matematici per la stima sia dell'impatto dell'influenza stagionale sia delle misure di contenimento e mitigazione applicate; da queste misure vengono poste le basi per la stagione influenzale successiva;
- Stimare i tassi di incidenza per ogni settimana durante la stagione influenzale;
- Valutare i tassi di incidenza per fascia di età;
- Condividere i dati di sorveglianza con l'ECDC nella base dati europea Tessa;
- Determinare la settimana d'inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia influenzale.[43]

4.4 Sorveglianza Virologica

Durante i periodi interpandemici ed epidemici la sorveglianza virologica mira ad identificare la circolazione dei diversi ceppi di virus influenzali, dato che ogni anno alcuni di essi possono estinguersi oppure causare epidemie-pandemie.

Il sistema di sorveglianza virologica influenzale viene impiegato per la realizzazione dei seguenti obiettivi:

- Monitorare la circolazione dei due tipi (A e B) con i rispettivi sottotipi (A/H3N2 e A/H1N1) ed i due lineaggi (B/Yamagata e B/Victoria) di virus influenzali, nelle diverse aree geografiche e nei diversi periodi della stagione epidemica;

- Valutare l'omologia antigenica tra ceppi epidemici e ceppi vaccinali attraverso analisi sierologiche e molecolari su campioni clinici prelevati dai pazienti con sintomi influenzali;
- Esaminare la suscettibilità dei virus influenzali in circolazione agli antivirali, prestando particolare attenzione alla relazione con i farmaci inibitori della neuraminidasi.
- Fornire agli Organismi di riferimento Internazionale (OMS, ECDC) i dati relativi alle peculiarità dei virus circolanti in Italia per l'aggiornamento della composizione vaccinale utilizzabile nella stagione influenzale successiva.[43]

4.5 La sorveglianza in Europa

L'ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie) è un'agenzia dell'Unione Europea, il cui compito include non solo il coordinamento delle reti di sorveglianza dell'Unione Europea ma anche l'identificazione, la valutazione e la comunicazione delle minacce attuali ed emergenti alla salute umana da parte di malattie trasmissibili. L'ECDC perciò raccoglie i dati sia epidemiologici che virologici di sorveglianza dagli Stati membri provenienti in gran parte da reti sentinella nazionali, i quali sono principalmente formati da Medici di Medicina Generale (MMG) che coprono almeno l'1-5% della popolazione nei loro rispettivi paesi. Alcuni Stati conducono una sorveglianza universale contro l'influenza, ovvero segnalano tutti i casi che soddisfano la relativa definizione; altri invece indagano anche i casi (ospedalizzati) / nosocomiali, andando ad analizzare i campioni per individuare le caratteristiche del virus.[44]

Il bollettino influenzale europeo dell'ECDC dell'OMS descrive e commenta l'attività dell'influenza nei 50 Stati Membri (SM) con i sistemi di sorveglianza dell'influenza ordinaria nelle regioni europee dell'OMS. Tale comunicato fornisce informazioni integrate su tempi, diffusione, prevalenza e caratteristiche dei virus circolanti, sull'impatto e gravità dell'influenza stagionale a livello regionale e nel contesto dell'attività mondiale. Queste informative sono rivolte agli specialisti della sanità pubblica ed ai medici in modo tale che successivamente vengano riferite al processo decisionale, includendo la selezione del ceppo vaccinale contro l'influenza. I dati

raccolti sono pubblicati settimanalmente su FluNews Europe durante la stagione dell'influenza (ovvero dalla 40° settimana alla 20° settimana dell'anno successivo) ed ogni mese dalla 39° settimana. Si elabora così un'analisi il cui risultato risulta congiunto dall'ECDC e dall'ufficio Regionale OMS per l'Europa.[44] I seguenti dati epidemiologici e virologici sia di tipo quantitativo che qualitativo vengono raccolti attraverso la banca dati del Sistema Europeo di Sorveglianza (The European Surveillance System - TESSy) ospitata dall'ECDC, con successiva analisi e presentazione nel bollettino. Si tratta dunque di:

- Consultazioni aggregate per malattia simil-influenzale (ILI) o infezioni respiratorie acute (ARI) per gruppo di età, segnalate da operatori sanitari primari sentinella.
- Indicatori qualitativi: intensità, diffusione geografica e tendenza.
- Dati virologici: tipi e sottotipi di virus influenzali raccolti da fonti sentinella e non sentinella, caratterizzazione genetica e antigenica di virus testati, suscettibilità antivirale.
- Dati basati sui casi relativi all'influenza grave ospedalizzata: fascia di età, influenza causale (sotto) tipo, stato della vaccinazione, condizioni sottostanti.[45]

Inoltre l'ECDC coordina la rete europea di sorveglianza dell'influenza (EISN) e ha come compito quello di combinare la sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza per fornire ai decisori e agli esperti di salute pubblica negli Stati membri UE / SEE le informazioni necessarie per valutare meglio l'attività dell'influenza in Europa ed intraprendere le azioni appropriate. In conclusione, l'EISN ha come scopo principale la diminuzione di malattie correlate all'influenza nel territorio europeo. Vi è infine una sottorete all'interno dell'EISN, la Rete europea dei laboratori di riferimento per l'influenza umana (rete ERLI), la quale coordina le attività di sorveglianza virologica. [46]

Una volta terminate le indagini, i dati di ciascun Paese sono disponibili al pubblico ed aggiornati ogni settimana, mostrando quindi i risultati sotto forma di tabelle, mappe e grafici.[47]

4.6 InluNet: la Sorveglianza Epidemiologica in Italia

In Italia, a seguito alla stagione pandemica del 2009/2010, il sistema di monitoraggio delle ILI InluNet, è stato deputato al controllo dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza stagionale. Si tratta di una sorveglianza coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con il Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza (CIRI) di Genova ed il sostegno del Ministero della Salute. La rete è costituita da medici sentinella – ovvero medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri Libera Scelta (PLS) - dei referenti presso le Asl ed infine gli Assessorati Regionali alla Sanità con il compito di raccogliere i campioni biologici e trasmettere settimanalmente il numero dei casi osservati. Per questo motivo, l'obiettivo principale è quello di funzionare da sistema di "allerta", in grado di rilevare un improvviso aumento dei casi di sindrome influenzale (ILI) a livello locale ed estimarne l'incidenza settimanale nel periodo invernale, in modo tale da definire la durata e l'intensità dell'epidemia e riconoscere i ceppi virali circolanti. Inoltre, il sistema si suddivide in due emireti, le quali ricevono i dati relativi ai casi di ILI osservati tra la popolazione. La prima linea è coordinata dall'ISS e racchiude le seguenti regioni: Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Marche, Molise, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta, Veneto, Provincia autonoma di Trento e Provincia autonoma di Bolzano. Alla seconda emirete, coordinata dal CIRI, fanno riferimento i medici e pediatri delle seguenti regioni: Abruzzo, Calabria, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Puglia, Sicilia, Toscana ed Umbria. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) si comporta da coordinatore tecnico-scientifico poiché ogni settimana raccoglie ed elabora le segnalazioni nazionali inviate dalle due emireti, producendo così un rapporto settimanale che viene pubblicato sul sito del Ministero della Salute[42] ed, inoltre, assieme al Centro Nazionale per l'Influenza (NIC) si occupa dell'invio settimanale sia dei dati epidemiologici all'ECDC che dei dati virologici all'OMS e all'ECDC.

Nel nostro Paese la sorveglianza dell'influenza adopera diversi sistemi di sorveglianza: InluNet Epi: rileva l'andamento stagionale delle sindromi simil-influenzali (influenza-like-illness, ILI) tramite i medici sentinella, determinando così inizio, durata ed intensità dell'epidemia.

InfluNet Vir: raccoglie i dati sulla caratterizzazione dei diversi tipi e sottotipi di virus influenzali. E' coordinata dal Centro Nazionale OMS per l'influenza (National Influenza Centre – NIC) dell'Istituto Superiore di Sanità (Dipartimento di Malattie Infettive) e viene svolta in collaborazione con una rete di laboratori di riferimento regionale (Rete InFluNet).[23]

All'interno del Ministero della Salute si trova il centro per il ritorno delle informazioni che, con l'utilizzo di stampe e mezzi informatici, aggiorna direttamente operatori, utenti ed i sistemi di sorveglianza europei ed internazionali circa l'andamento nazionale influenzale. Guardando al passato, si è osservato come la stretta collaborazione tra tutte le componenti citate in precedenza, compresi i medici sentinella, si sia rivelata essenziale per il monitoraggio stagionale delle ILI. L'elevata variabilità antigenica delle proteine di superficie del virus influenzale e la contemporanea circolazione dei ceppi di tipo A (H3N2, H1N1) e dei due diversi lineaggi di tipo B (B/Yamagata e B/Victoria) rende necessario aggiornare periodicamente la composizione vaccinale. Questo monitoraggio è reso possibile grazie all'attività di sorveglianza virologica, la quale permette la valutazione dell'omologia tra ceppi di campo e ceppi vaccinali. [43]

RSV:

Al momento non è ancora attivo un sistema di sorveglianza per le infezioni causate da questo virus, né è ancora stata approvata una definizione di caso. L'argomento è stato trattato durante un workshop svoltosi a Stoccolma nel novembre 2015 (Workshop on burden of RSV disease in Europe, ECDC Expert Consultation Meeting [11]) durante il quale è emersa la necessità di approfondire il tema data la probabile sottostima dell'impatto dell'RSV sulla salute della popolazione.

Capitolo V: Vaccini disponibili ed in fase di studio

Adenovirus:

I primi trial clinici su vaccini contro adenovirus risalgono al 1957, preparato inattivo bivalente cresciuto in cellule renali di scimmia. Nello stesso periodo un preparato trivalente è stato studiato e messo in commercio. La produzione di massa nel vaccino ha mostrato però una variazione di antigenicità, portando ad una minor diminuzione dei ricoveri (57%) causati da questo virus, rispetto a quanto osservato negli studi (90%). Tuttavia la dimostrazione della contaminazione dei lotti vaccinali da parte di un virus oncogenico, ha portato negli anni 60 al ritiro dal mercato di questo preparato. Dagli anni 60 sono stati studiati altri preparati: vivi attenuati, virus interi in capsule per assorbimento intestinale, monovalenti e plurivalenti. Dagli anni 80 oggi diversi tipi di vaccini sono stati approvati e messi in commercio e successivamente ritirati e dalle case farmaceutiche. Ad oggi un vaccino contenente virus vivo non attenuato (Ad4 o Ad7) in forma di capsule per assorbimento enterico è disponibile in commercio. I vaccini contro adenovirus sono somministrati di routine alle reclute dell'esercito militare degli Stati Uniti ed ai cadetti della guardia costiera.[23]

Virus dell'influenza:

In termini di costo-efficacia e di costo-beneficio per la prevenzione delle infezioni da virus influenzale e delle sue complicanze, la vaccinazione rimane la modalità con maggior beneficio.

L'OMS fornisce le raccomandazioni come guida per lo sviluppo e produzione dei vaccini contro il virus dell'influenza; queste sono rivolte alla salute pubblica nazionale, alle autorità di regolamentazione ed alle aziende produttrici di vaccini. Proprio per la natura dei virus in continua mutazione ed evoluzione, il Sistema globale di sorveglianza e risposta all'influenza (GISRS) dell'OMS, in collaborazione con i National Influenza Centres (NIC) monitora costantemente la circolazione dei virus influenzali ed aggiorna la composizione vaccinale annualmente. Le raccomandazioni dell'OMS inerenti la composizione vaccinale per la successiva stagione influenzale sono

solitamente pubblicate nel mese di febbraio per l'Emisfero settentrionale ed a settembre per l'Emisfero meridionale.[18] [39]

Il vaccino antinfluenzale risulta essere più efficace quando i virus in circolazione sono ben abbinati ai virus contenuti nei vaccini. Il 21 febbraio 2019 si è svolta a Ginevra la riunione annuale dell'OMS, dove sono state emanate le raccomandazioni per la composizione del vaccino quadrivalente antinfluenzale per l'Emisfero Nord nella stagione 2019-2020.[49]

Dalla stagione 2013-2014, l'OMS raccomanda la produzione di un vaccino quadrivalente, contenente 2 ceppi di tipo A e due di tipo B.[50]

Con l'obiettivo di ridurre in maniera significativa i casi di ILI e le sue complicanze, ed inoltre per tentare di diminuire i livelli di trasmissione tra abitanti ed i costi di assistenza sanitaria, è necessario ottenere e mantenere elevate coperture vaccinali nei vari gruppi di popolazione a rischio.

Gli obiettivi di copertura identificati sono i seguenti:

- Il 75% come obiettivo minimo perseguibile;
- Il 95% come obiettivo ottimale.

Per raggiungere tali obiettivi, è necessario perciò individuare le diverse modalità attraverso le quali agire. Innanzitutto, bisogna creare una lista degli individui idonei esenti per patologia. Successivamente incrementare la compliance vaccinale attraverso il coinvolgimento dei MMG, i PLS ed i medici ospedalieri e delle associazioni. Sensibilizzare anche i ginecologi/ostetrici sull'importanza della vaccinazione durante la gravidanza. Inoltre, è importante promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari che lavorano nei reparti dove vi è un elevato rischio di acquisizione/trasmissione dell'infezione ed in seguito monitorare effettivamente quante coperture vaccinali sono state effettuate.[43]

La popolazione maggiormente a rischio

La vaccinazione antinfluenzale è indicata per la protezione di tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età che non presentino specifiche controindicazioni alla sua somministrazione.

In Italia, l'offerta è raccomandata, attiva e gratuita ai soggetti che per le loro condizioni personali e di salute rientrano nelle categorie a rischio di complicanze qualora la contraggano.

Tale vaccino è comunque proposto a tutti i soggetti che desiderino prevenire la malattia influenzale e che non abbiano specifiche controindicazioni.[51]

Per la stagione 2019-2020, il ministero della Salute ha definito, le categorie di rischio per cui la vaccinazione risulta raccomandata.

- Donne gestanti all'inizio della stagione epidemica.
- Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:
 - 1) Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio
 - 2) Malattie dell'apparato cardio-circolatorio
 - 3) Diabete mellito e altre malattie metaboliche
 - 4) Insufficienza renale/surrenale cronica
 - 5) Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie
 - 6) Tumori
 - 7) Malattie congenite o acquisite che comportino carenza produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV
 - 8) Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali
 - 9) Patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici
 - 10) Patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari)
 - 11) Epatopatie croniche
- Soggetti di età pari o superiore a 65 anni
- Bambini ed adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale
- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti

- Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato).
- Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali
- Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori: Forze di polizia, Vigili del Fuoco, categorie socialmente utili
- Soggetti che, per motivi di lavoro, sono a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani: allevatori, addetti all'attività di allevamento, addetti al trasporto di animali vivi, macellatori e vaccinatori, veterinari pubblici e libero-professionisti
- Donatori di sangue
- Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.[43]

L'influenza stagionale causa malattie gravi ed alti tassi di ospedalizzazione e mortalità tra i bambini di età inferiore a 6 mesi in tutto il mondo. Al momento, non è approvato nessun vaccino somministrabile in questa fascia d'età e conseguentemente, risulta necessario incrementare la copertura per la vaccinazione antinfluenzale delle donne in gravidanza come metodo di protezione delle madri e del feto, nonché quella delle persone in stretto contatto con i bambini.[46]

La diversa tipologia di vaccini

Attualmente a livello mondiale sono stati formulati cinque tipologie di vaccini diretti contro il virus dell'influenza stagionale:

1. Vaccini inattivati (VII)
2. Vaccino inattivato adiuvato (VIIa)
3. Vaccino vivo attenuato (LAIV)
4. Vaccino ricombinati (RIV)
5. Vaccino quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)

La protezione indotta dal vaccino inizia circa due settimane dopo la sua somministrazione e permane per un periodo di circa sei-otto mesi per poi successivamente decrescere.

In Italia, tutti i vaccini a disposizione della popolazione sono stati autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e/o dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

La maggior parte di essi viene somministrato con un'iniezione intramuscolo, nella parte superiore del braccio (muscolo deltoide) negli adulti e nel muscolo antero-laterale della coscia nei bambini, tuttavia sono state prodotte formulazioni che prevedono la somministrazione per altre vie: intradermica e spray. [53]

Nel corso delle stagioni influenzali è stato osservato come tra gli adulti sani il vaccino antinfluenzale fornisca protezione nonostante i virus circolanti non corrispondano con esattezza ai ceppi vaccinali; mentre tra gli anziani, la vaccinazione può essere meno efficace nella prevenzione della malattia, ma riduce comunque la gravità della malattia e l'incidenza di complicanze e decessi.[18]

La popolazione di età pari o superiore ai 65 anni rientra nelle categorie a rischio di complicanze in seguito all'infezione da virus dell'influenza, avendo quindi raccomandazione a ricevere la vaccinazione. E' stato dimostrato come, a causa dell'immunosenescenza la risposta anticorpale possa non essere ottimale. Per contrastare questo fenomeno sono stati formulati altre tipologie di vaccini: vaccini inattivati adiuvati, che attraverso l'aggiunta di un adiuvante mirano ad aumentare la risposta immunitaria e ottenere una risposta adeguata anche nella popolazione anziana; e vaccini a dose antigenica aumentata che aspirano ad ottenere anch'essi una risposta adeguata mediante un aumento della quantità antigenica ed una conseguente maggior risposta immune.

Un gruppo di studio canadese ha svolto una revisione sistematica e una meta-analisi, evidenziando come sui soggetti over65 anni il vaccino antinfluenzale ad alte dosi risulti più efficace nel prevenire le infezioni influenzali rispetto al vaccino a dosi standard, oltre ad essere stato ben tollerato e più immunogenico.[54]

Le controindicazioni riguardanti il vaccino:

- Bambini di età inferiore ai 6 mesi d'età

- Individui che in passato hanno manifestato una reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose
- Individui che in passato hanno manifestato una reazione allergica grave (anafilassi) ad una componente del vaccino
- Individui che presentito momentaneamente una malattia acuta di media o grave entità, con o senza comparsa di febbre. In tal caso, la vaccinazione verrà rimandata una volta guariti
- Individui con la Sindrome di Guillan-Barrè isorta entro sei settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino
- Individui che svilupparono nevrile/neuropatia periferica entro sei settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino.[55]

Nella stagione invernale circolano molteplici batteri e virus che possono provocare sintomi respiratori e febbre, venendo scambiati per influenza.

Sono in fase di studio, ma al momento non sono disponibili in commercio vaccini diretti verso Metapneumovirus, Virus respiratori sinciziali A e B, Virus parainfluenzali 1-4, Rhinovirus, Bocavirus, Coronavirus.

PARTE SPERIMENTALE

Introduzione

Differenti agenti eziologici possono essere responsabili di un gruppo di quadri clinici caratterizzati da sintomatologia a carico delle alte o basse vie dell'apparato respiratorio, queste prendono il nome di infezioni respiratorie acute (Acute Respiratory Infection, ARI).[1]

L'infezione acuta delle vie respiratorie (ARI) è una delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo. A livello globale, le ARI sono state responsabili di circa il 20% dei decessi totali nei bambini di età inferiore ai 5 anni nel solo 2000; inoltre, circa il 70% di questi decessi si è verificato nell'Africa subsahariana e nelle regioni meridionali dell'Asia.[57][58]

La sintomatologia può essere difficilmente attribuita all'agente eziologico, in quanto un alto numero di patogeni può causare quadri clinici simili. Sebbene le ARI possano essere causate da diversi agenti patogeni (virus, batteri e funghi), l'eziologia virale risulta la maggiormente frequente. [56]

In Inghilterra negli anni 2014 e 2015 sono avvenuti circa 700000 ammissioni in reparti di emergenza conseguenti ad infezioni acute causate da virus respiratori, di cui oltre 50000 sono esitati col decesso del paziente.[59]

Brandish et al. nelle loro osservazioni hanno dimostrato che la ricerca di virus respiratori in pazienti ospedalizzati in UK è richiesta solamente sulla base del sospetto clinic di infezione e non routinariamente, e che il tempo medio di attesa di refertazione è compreso tra 24 e 48 ore.[59]

Nonostante l'impatto delle infezioni causate dai virus influenzali rimanga un obiettivo di ricerca importante, l'avvento di nuove tecnologie, quali la polymerase chain reaction (PCR), ha permesso di realizzare l'importanza della circolazione dei virus non influenzali ed aumentare la consapevolezza riguardo all'importanza dell'impatto sul carico di malattia e le differenze dei vari sottotipi virali sulla severità clinica. [56]

La disponibilità di PCR Multiplex, in grado di rilevare contemporaneamente più microrganismi responsabili di infezioni respiratorie ha permesso di ottenere una diagnostica più completa e di iniziare a comprendere la reale epidemiologia delle infezioni respiratorie.[60]

Materiali e Metodi

Sono state analizzate le richieste di analisi per la ricerca di virus respiratori pervenute al laboratorio dell'Ospedale Policlinico San Martino nel periodo compreso tra il 1 Gennaio 2013 ed il 31 Giugno 2019. L'attuazione nel nostro nosocomio di sistemi di sorveglianza integrati rappresenta un elemento chiave per comprendere l'epidemiologia dei virus respiratori.

Il sistema di sorveglianza virologica esegue la ricerca dei più comuni microrganismi a trasmissione aerea attraverso test di biologia molecolare su campioni del tratto respiratorio di pazienti ricoverati presso il nosocomio. I campioni biologici (tampone nasofaringeo, lavaggio bronco-alveolare, broncoaspirato, espettorato) dei soggetti con sintomatologia riferibile ad infezione respiratoria acuta vengono saggiati per la ricerca di virus e batteri quali agenti eziologici di infezioni respiratorie. Sono stati analizzati i risultati ottenuti dal Allplex™ Respiratory Panel Assays, RV12 Seegene, e RV15 Seegene, basati su Multiplex Real time PCR. Questa metodica rileva i principali virus respiratori (Adenovirus, Parainfluenza virus 1, Parainfluenza virus 2, Parainfluenza virus 3, Parainfluenza virus 4, Coronavirus 229E, Coronavirus NL63, Coronavirus OC43, Virus Respiratorio Sinciziale A4, Virus Respiratorio Sinciziale B, Influenza virus A, Influenza virus B, Metapneumovirus, Rhinovirus, Enterovirus, Bocavirus) compresa la sottotipizzazione del virus influenzale di tipo A (H1, H1pdm09, H3). Il kit rileva anche sei batteri respiratori (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*).



Figura 1. Schermata risultati PCR

Per la rilevazione è stato utilizzato Oracle Discoverer, software di gestione data warehouse con strumenti di query, reporting e analisi dei dati provenienti dal laboratorio dell'Ospedale Policlinico San Martino. Sono stati estratti il numero totale delle richieste dei tamponi nasofaringei eseguiti presso il nosocomio ed i referti risultati positivi per la ricerca dei virus respiratori.

I dati sono stati elaborati in Excel stratificando le richieste pervenute al Laboratorio, per le stagioni del periodo in esame, per singolo anno e per trimestri. Si è successivamente provveduto ad analizzare i referti positivi per i virus respiratori.

Ulteriori analisi sono state condotte stratificando i referti a seconda dell'area specialistica (chirurgia, riabilitazione, pediatria, neonatologia, medicina interna, terapia intensiva ed emato-oncologia) del reparto richiedente e del sesso del paziente

Risultati

Nel periodo in osservazione sono stati ricevuti 16945 campioni, di cui 9158 maschi. Stratificati i dati per provenienza si può osservare come la maggior quota di campioni provenga da reparti di degenza, seguita dai campioni prelevati negli ambulatori e una minor quota dai reparti di emergenza. Il rapporto maschi/femmine si conferma positivo sia nei campioni provenienti dai reparti di degenza che ambulatoriali, mentre nei campioni provenienti dal DEA la frequenza maggiore risulta in pazienti di sesso femminile.

Tabella 1. Numero di richieste suddivise per sesso

	Teste	AMB	DEG	DEA	SM
M	9158	2720	6414	24	8626
F	7787	2181	5578	28	7411
Tot	16945	4901	11992	52	16037

Una volta suddivisa la provenienza dei campioni per reparto si può osservare come la maggioranza dei campioni provenga dalle aree mediche e dalle specialità emato-oncologiche, e il sesso maggiormente rappresentato risulti quello maschile, in tutte le aree fuorché nelle riabilitazioni.

Tabella 2. Richieste di analisi divise per reparto e sesso del paziente

TUTTI	Teste	M	F
DEA	52	24	28
EM_ONC	8394	4605	3789
ICU	896	559	337
MED	6651	3451	3199
NEO	396	213	183
PSI	3	1	2
RHB	187	91	96
SUR	102	51	51
UNK	271	163	102

Stratificate le richieste provenienti dalle varie aree per la tipologia di paziente, si osserva come le richieste ambulatoriali siano quasi esclusivamente derivanti dalle aree mediche ed emato-oncologiche, con netta predominanza di quest'ultime. Si inverte questa proporzione nelle richieste provenienti dalle degenze, dove le richieste dalle aree mediche risultano le più frequenti.

Tabella 3 e 4. Richieste ambulatoriali e dei reparti di degenza stratificate per reparto e sesso del paziente

AMB	Teste	M	F
DEA	0	0	0
EM_ONC	4552	2535	2017
ICU	0	0	0
MED	343	180	163
NEO	1	0	1
PSI	0	0	0
RHB	0	0	0
SUR	5	5	0
UNK	0	0	0

DEG	Teste	M	F
DEA	0	0	0
EM_ONC	3842	2070	1772
ICU	896	559	337
MED	6307	3271	3036
NEO	395	213	182
PSI	3	1	2
RHB	187	91	96
SUR	97	46	51
UNK	265	163	102

Una volta suddiviso l'andamento delle richieste per trimestre del periodo in osservazione, si nota l'andamento in crescita delle richieste, con predominanza dei reparti di area medica, ematologica ed oncologica, ed andamento stagionale con minor numero di richieste nel secondo e terzo trimestre e aumento nel primo e quarto.

Tabella 5. Richieste di analisi nell'intero periodo divise per area e trimestre

		Teste	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
2013	I trimestre 2013	499	304	20	143	2	0	6	1	23
	II trimestre 2013	437	259	9	157	1	0	1	0	10
	III trimestre 2013	328	185	11	120	0	0	1	0	11
	IV trimestre 2013	399	230	12	141	0	0	2	1	13
2014	I trimestre 2014	657	385	28	206	2	0	0	0	34
	II trimestre 2014	397	245	10	119	2	0	0	0	19
	III trimestre 2014	461	303	16	127	1	0	0	0	14
	IV trimestre 2014	501	333	23	128	7	0	1	3	6
2015	I trimestre 2015	796	484	39	229	11	0	1	2	29
	II trimestre 2015	501	333	13	136	5	0	1	2	11
	III trimestre 2015	381	250	10	105	3	0	1	4	6
	IV trimestre 2015	514	322	23	147	13	0	0	1	8
2016	I trimestre 2016	670	350	26	244	33	0	4	3	3
	II trimestre 2016	502	277	33	166	13	0	2	1	6
	III trimestre 2016	382	201	14	152	9	0	2	1	1
	IV trimestre 2016	568	319	24	196	12	1	2	4	9
2017	I trimestre 2017	1042	449	67	434	67	0	14	4	3
	II trimestre 2017	613	325	21	234	21	0	3	3	6
	III trimestre 2017	431	237	18	156	10	0	4	2	3
	IV trimestre 2017	684	335	34	283	18	0	10	3	0
2018	I trimestre 2018	1378	464	107	676	60	0	32	15	16
	II trimestre 2018	781	358	40	343	14	0	13	6	3
	III trimestre 2018	512	219	30	242	5	1	7	4	3
	IV trimestre 2018	852	364	71	366	17	0	16	7	7

L'analisi descrittiva delle richieste stratificata per fasce d'età mostra come l'età adulta e anziana sia la più rappresentata, con il picco di frequenza nella categoria compresa tra i 65 e 74 anni. Il rapporto M/F risulta positivo in tutte le fasce di età da 0 a 84 anni, ma risulta invertito dagli 85 anni.

Tabella 6. Richieste di analisi per fasce di età e sesso

	Teste	M	F
0-4	397	216	181
5-14	113	63	50
15-24	774	426	348
25-34	1297	694	603
35-44	1590	895	695
45-54	2576	1462	1114
55-64	2998	1593	1405
65-74	3157	1819	1338
75-84	2686	1410	1276
85-94	1287	561	726
≥95	70	19	51

Osservato l'andamento delle età nelle aree specialistiche si conferma l'aumento di frequenza con l'aumentare dell'età, si può osservare come le aree mediche ed emato-oncologiche siano le più rappresentate, ma si osserva un diverso andamento tra uomini e donne nelle richieste provenienti dalle ICU (intensive care unit).

Tabella 6. Richieste di analisi per fasce di età e area di provenienza

	Teste	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	397	1	0	1	318	0	0	0	77
5-14	113	3	1	14	66	0	0	0	27
15-24	774	486	27	219	9	0	7	5	11
25-34	1297	933	23	314	1	1	2	9	7
35-44	1590	979	62	486	0	1	7	15	27
45-54	2576	1671	111	730	2	0	20	5	32
55-64	2998	1946	177	798	0	0	26	17	30
65-74	3157	1499	241	1318	0	0	42	24	29
75-84	2686	651	211	1716	0	1	56	23	22
85-94	1287	218	43	992	0	0	27	3	3
≥95	70	7	0	62	0	0	0	1	0

Tabella 7. Richieste di analisi per fasce di età e area di provenienza nel sesso maschile

MASCHI	TesteM	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	216	0	1	0	0	177	0	0	0	38
5-14	63	2	3	0	11	31	0	0	0	16
15-24	426	4	277	13	114	4	0	4	2	8
25-34	694	3	477	14	188	0	0	1	6	5
35-44	895	6	555	32	272	0	0	4	4	22
45-54	1462	3	969	63	390	1	0	12	3	21
55-64	1593	3	1002	120	428	0	0	8	12	20
65-74	1819	0	854	164	747	0	0	24	15	15
75-84	1410	2	363	129	866	0	1	25	9	15
85-94	561	1	101	24	419	0	0	13	0	3
≥95	19	0	3	0	16	0	0	0	0	0

Tabella 8. Richieste di analisi per fasce di età e area di provenienza nel sesso femminile

FEMMINE	TesteF	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	181	0	0	0	1	141	0	0	0	39
5-14	50	0	0	1	3	35	0	0	0	11
15-24	348	6	209	14	105	5	0	3	3	3
25-34	603	4	456	9	126	1	1	1	3	2
35-44	695	7	424	30	214	0	1	3	11	5
45-54	1114	2	702	48	340	1	0	8	2	11
55-64	1405	1	944	57	370	0	0	18	5	10
65-74	1338	4	645	77	571	0	0	18	9	14
75-84	1276	4	288	82	850	0	0	31	14	7
85-94	726	0	117	19	573	0	0	14	3	0
≥95	51	0	4	0	46	0	0	0	1	0

AMB	TesteAMB	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	3	1	0	1	1	0	0	0	0
5-14	3	3	0	0	0	0	0	0	0
15-24	321	311	0	10	0	0	0	0	0
25-34	646	626	0	20	0	0	0	0	0
35-44	678	631	0	47	0	0	0	0	0
45-54	1080	1014	0	65	0	0	0	1	0
55-64	1229	1168	0	59	0	0	0	2	0
65-74	725	638	0	86	0	0	0	1	0
75-84	191	143	0	47	0	0	0	1	0
85-94	24	16	0	8	0	0	0	0	0
≥95	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Tabella 10. Richieste ambulatoriali di analisi per fasce di età e area di provenienza nel sesso maschile

AMB MASCHI	Teste AMB-M	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
5-14	3	3	0	0	0	0	0	0	0
15-24	181	178	0	3	0	0	0	0	0
25-34	334	324	0	10	0	0	0	0	0
35-44	374	350	0	24	0	0	0	0	0
45-54	632	599	0	32	0	0	0	1	0
55-64	616	589	0	25	0	0	0	2	0
65-74	431	382	0	48	0	0	0	1	0
75-84	135	100	0	34	0	0	0	1	0
85-94	12	8	0	4	0	0	0	0	0
≥95	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Tabella 11. Richieste ambulatoriali di analisi per fasce di età e area di provenienza nel sesso femminile

AMB FEMM	Teste AMB-F	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	2	0	0	1	1	0	0	0	0
5-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-24	140	133	0	7	0	0	0	0	0
25-34	312	302	0	10	0	0	0	0	0
35-44	304	281	0	23	0	0	0	0	0
45-54	448	415	0	33	0	0	0	0	0
55-64	613	579	0	34	0	0	0	0	0
65-74	294	256	0	38	0	0	0	0	0
75-84	56	43	0	13	0	0	0	0	0
85-94	12	8	0	4	0	0	0	0	0
≥95	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabella 12. Richieste di analisi provenienti dalle Unità Operative per fasce di età e area di provenienza

DEG	TesteDEG	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	394	0	0	0	317	0	0	0	77
5-14	108	0	1	14	66	0	0	0	27
15-24	443	175	27	209	9	0	7	5	11
25-34	644	307	23	294	1	1	2	9	7
35-44	899	348	62	439	0	1	7	15	27
45-54	1491	657	111	665	2	0	20	4	32
55-64	1765	778	177	739	0	0	26	15	30
65-74	2428	861	241	1232	0	0	42	23	29
75-84	2489	508	211	1669	0	1	56	22	22
85-94	1262	202	43	984	0	0	27	3	3
≥95	69	6	0	62	0	0	0	1	0

Tabella 13. Media, Mediana, quartili e dev.ST delle richieste di analisi

	Teste	M	F	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
Media	58,23	57,56	59,01	44,22	54,15	64,16	66,56	3,01	51,99	68,95	60,33	35,30
Dev. ST	20,9	32,40	32,79	2,70	29,59	14,81	34,62	0,92	0,75	7,42	4,90	5,70
Mediana	60,53	60,10	61,11	40,33	55,52	66,83	71,40	0,78	42,12	73,37	64,94	40,95
Minimo	0,00	0,00	0,00	14,55	4,02	14,51	3,08	0,00	32,06	17,45	23,55	0,01
Quartile 1	45,34	44,97	46,32	27,44	42,36	54,98	53,53	0,24	37,09	59,56	43,03	4,07
Quartile 3	74,38	73,26	75,78	58,43	66,58	76,28	81,58	3,66	61,96	81,45	76,00	60,07
Massimo	106,31	100,62	106,31	87,54	100,62	94,50	106,31	50,74	81,80	93,25	96,70	87,32

Tabella 14. Media, Mediana, quartili e dev.ST delle richieste di analisi provenienti dagli ambulatori

AMB	Teste	M	F	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
Media	50,86	51,37	50,21	50,30		58,13	0,45			64,74	
Dev. ST	24,52	24,98	23,94	27,46		13,39	0,02			14,18	
Mediana	53,03	52,97	53,05	52,63		58,95	0,45			63,28	
Minimo	0,45	4,02	0,45	4,02		3,08	0,45			53,67	
Quartile 1	39,17	39,80	38,73	38,28		46,15	0,45			58,90	
Quartile 3	62,28	63,12	61,42	61,53		70,80	0,45			68,48	
Massimo	100,62	100,62	91,00	100,62		89,65	0,45			79,35	

Tabella 14. Media, Mediana, quartili e dev.ST delle richieste di analisi provenienti dai reparti di degenza

DEG	Teste	M	F	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
Media	61,30	60,25	62,51	58,71	64,16	67,02	3,02	51,99	68,95	60,11	35,30
Dev. ST	33,49	33,02	33,97	31,62	15,84	23,76	5,27	26,30	16,85	23,17	29,26
Mediana	66,10	65,15	67,54	60,07	66,83	72,03	0,78	42,12	73,37	65,42	40,95
Minimo	0,00	0,00	0,00	15,46	14,51	14,22	0,00	32,06	17,45	23,55	0,01
Quartile 1	48,92	47,94	50,32	47,67	54,98	54,23	0,24	37,09	59,56	40,24	4,07
Quartile 3	78,27	76,74	80,14	71,90	76,28	81,95	3,67	61,96	81,45	76,08	60,07
Massimo	106,31	100,20	106,31	97,34	94,50	106,31	50,74	81,80	93,25	96,70	87,32

L'analisi delle differenze delle età delle richieste ambulatoriali rispetto alle richieste nei reparti di degenza mostra notevoli differenze tra le età medie e mediane, con valori nettamente inferiori nelle prime (50.86 anni media 53.03 anni mediana) rispetto alle seconde (61.30 anni media e 66.10 mediana). Si osserva una notevole differenza nelle richieste effettuate nelle degenze tra le specialità mediche (67.02 media) ed emato-oncologiche (58.71 anni media).

Positivi

Tabella 15 Positivi per provenienza e sesso

	Teste	AMB	DEG	DEA	SM
M	2006	517	1484	5	1694
F	1660	398	1257	5	1436
Tot	3666	915	2741	10	3130

L'analisi delle positività mostra come nel periodo in esame siano stati rilevati 3666 positivi, con predominanza nel sesso maschile e nelle corsie di degenza.

TUTTI		M	F
DEA	10	5	5
EM_ONC	1572	883	689
ICU	240	156	84
MED	1332	688	644
NEO	321	176	145
PSI	1	0	1
RHB	49	23	26
SUR	23	6	17
UNK	118	69	49

AMB		M	F
DEA	0	0	0
EM_ONC	823	465	358
ICU	0	0	0
MED	91	51	40
NEO	0	0	0
PSI	0	0	0
RHB	0	0	0
SUR	1	1	0
UNK	0	0	0

Suddivisi i risultati per le specialità di richiesta, si conferma il maggior numero di positivi nelle aree mediche ed emato-ocologiche, con costante distribuzione tra maschi e femmine.

DEG		M	F
DEA	0	0	0
EM_ONC	749	418	331
ICU	240	156	84
MED	1241	637	604
NEO	321	176	145
PSI	1	0	1
RHB	49	23	26
SUR	22	5	17
UNK	118	69	49

SM		M	F
DEA	10	5	5
EM_ONC	1572	883	689
ICU	160	99	61
MED	1313	676	637
NEO	2	2	0
PSI	1	0	1
RHB	49	23	26
SUR	23	6	17
UNK	0	0	0

Tabella 18 e Tabella19 positivi per area di provenienza da reparti di degenza e Ospedale San Martino

L'andamento delle positività mostra un aumento nel primo e terzo trimestre in tutte le specialità, con la massima frequenza nei reparti in cui il numero di richieste risulta maggiore. Si può osservare anche un aumento delle positività con il passare degli anni, probabilmente influenzato dall'aumento delle richieste e dalla variazione delle metodiche utilizzate. L'aumento risulta costante anche all'interno delle specialità, così come è riconoscibile l'andamento stagionale.

	Teste	M	F
<i>0-4</i>	338	175	163
<i>5-14</i>	58	38	20
<i>15-24</i>	133	78	55
<i>25-34</i>	218	111	107
<i>35-44</i>	319	215	104
<i>45-54</i>	485	283	202
<i>55-64</i>	622	332	290
<i>65-74</i>	610	346	264
<i>75-84</i>	567	309	258
<i>85-94</i>	301	114	187
<i>≥95</i>	15	5	10

Tabella 20. Positivi stratificati per fasce di età e sesso

I risultati delle positività stratificato in fasce di età e divisi per sesso del paziente mostrano come i positivi si presentino prevalentemente nei bambini di età inferiore ai 4 anni e nei pazienti di età superiore ai 35 anni, con picco per entrambi i sessi nella fascia di età compresa tra i 65 e 74 anni.

		Teste	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
2013	I trimestre 2013	181	0	96	10	51	0	0	3	1	20
	II trimestre 2013	115	0	77	2	30	0	0	1	0	5
	III trimestre 2013	40	0	24	2	8	0	0	0	0	6
	IV trimestre 2013	83	0	50	1	24	0	0	1	0	7
2014	I trimestre 2014	187	0	100	11	51	1	0	0	0	24
	II trimestre 2014	36	0	22	1	7	0	0	0	0	6
	III trimestre 2014	73	0	64	2	5	0	0	0	0	2
	IV trimestre 2014	57	0	35	7	12	1	0	0	0	2
2015	I trimestre 2015	155	0	84	5	47	7	0	0	0	12
	II trimestre 2015	53	0	36	0	14	2	0	0	0	1
	III trimestre 2015	15	0	9	0	6	0	0	0	0	0
	IV trimestre 2015	38	0	19	2	12	2	0	0	0	3
2016	I trimestre 2016	92	0	36	5	35	14	0	1	1	0
	II trimestre 2016	43	0	21	5	13	2	0	0	0	2
	III trimestre 2016	27	0	15	2	9	1	0	0	0	0
	IV trimestre 2016	80	0	32	5	32	7	1	1	0	2
2017	I trimestre 2017	359	0	121	29	132	67	0	6	2	2
	II trimestre 2017	128	0	57	3	46	22	0	0	0	0
	III trimestre 2017	69	0	43	2	17	6	0	0	1	0
	IV trimestre 2017	205	0	103	11	67	19	0	4	1	0
2018	I trimestre 2018	508	4	130	45	227	76	0	8	7	11
	II trimestre 2018	192	2	104	10	61	13	0	2	0	0
	III trimestre 2018	61	0	29	2	26	2	0	0	1	1
	IV trimestre 2018	174	1	79	10	68	10	0	5	1	0
2019	I trimestre 2018	511	3	124	62	241	51	0	14	7	9
	II trimestre 2018	168	0	56	5	85	18	0	2	1	1

	Teste	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	338	0	0	0	0	279	0	0	0	59
5-14	58	1	1	0	2	39	0	0	0	15
15-24	133	2	97	2	26	2	0	2	1	1
25-34	218	0	151	9	53	0	0	0	3	2
35-44	319	2	198	17	90	0	1	1	4	6
45-54	485	2	311	28	131	1	0	2	2	8
55-64	622	1	388	55	154	0	0	10	3	11
65-74	610	0	265	57	263	0	0	12	6	7
75-84	567	2	121	57	360	0	0	15	3	9
85-94	301	0	38	15	240	0	0	7	1	0
≥95	15	0	2	0	13	0	0	0	0	0

Tabella 22. Positivi stratificati per fasce d'età e area di provenienza

MASCHI	TesteM	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	175	0	0	0	0	150	0	0	0	25
5-14	38	1	1	0	2	23	0	0	0	11
15-24	78	1	59	1	13	2	0	1	0	1
25-34	111	0	68	8	32	0	0	0	1	2
35-44	215	1	132	13	61	0	0	1	2	5
45-54	283	1	193	16	64	1	0	2	0	6
55-64	332	1	195	37	87	0	0	5	1	6
65-74	346	0	150	39	144	0	0	8	1	4
75-84	309	0	66	36	193	0	0	4	1	9
85-94	114	0	19	6	87	0	0	2	0	0
≥95	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0

Tabella 23. Positivi in pazienti maschi stratificati per fasce di età e area

FEMMINE	TesteF	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	163	0	0	0	0	129	0	0	0	34
5-14	20	0	0	0	0	16	0	0	0	4
15-24	55	1	38	1	13	0	0	1	1	0
25-34	107	0	83	1	21	0	0	0	2	0
35-44	104	1	66	4	29	0	1	0	2	1
45-54	202	1	118	12	67	0	0	0	2	2
55-64	290	0	193	18	67	0	0	5	2	5
65-74	264	0	115	18	119	0	0	4	5	3
75-84	258	2	55	21	167	0	0	11	2	0
85-94	187	0	19	9	153	0	0	5	1	0
≥95	10	0	2	0	8	0	0	0	0	0

Tabella 24. Positivi in pazienti femmine stratificati per fasce di età e area

AMB	TesteAMB	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5-14	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
15-24	67	0	65	0	2	0	0	0	0	0
25-34	94	0	90	0	4	0	0	0	0	0
35-44	141	0	121	0	20	0	0	0	0	0
45-54	196	0	180	0	16	0	0	0	0	0
55-64	233	0	216	0	16	0	0	0	1	0
65-74	136	0	116	0	20	0	0	0	0	0
75-84	45	0	34	0	11	0	0	0	0	0
85-94	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
≥95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

DEG	TesteDEG	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
0-4	338	0	0	0	0	279	0	0	0	59
5-14	56	0	0	0	2	39	0	0	0	15
15-24	64	0	32	2	24	2	0	2	1	1
25-34	124	0	61	9	49	0	0	0	3	2
35-44	176	0	77	17	70	0	1	1	4	6
45-54	287	0	131	28	115	1	0	2	2	8
55-64	388	0	172	55	138	0	0	10	2	11
65-74	474	0	149	57	243	0	0	12	6	7
75-84	520	0	87	57	349	0	0	15	3	9
85-94	299	0	38	15	238	0	0	7	1	0
≥95	15	0	2	0	13	0	0	0	0	0

Tabella 26. Positivi nelle aree di degenza stratificati per età e area

L'età media dei positivi è variabile tra i vari reparti, a causa delle caratteristiche delle diverse popolazioni afferenti, si può osservare lieve differenza tra l'età media (56 e 51 anni) delle positività ambulatoriali e dei reparti di degenza, mentre i valori di mediana discostano maggiormente (53 anni e 63 anni).

Le fasce di età più rappresentate in entrambi i sessi sono quelle di età maggiore di 45 anni, si può osservare come le positività nelle richieste provenienti dai reparti emato-oncologici siano presenti in fasce di età inferiore (15-24 anni) rispetto ai pazienti delle altre aree.

Osservando l'andamento del numero assoluto di positivi diviso per area e sesso si osserva una maggiore presenza di positivi nel sesso maschile, conseguente al maggior numero di richieste in questa popolazione, mentre è meritevole di ulteriore approfondimento la differente distribuzione delle positività provenienti dalle aree emato-oncologiche e mediche. Il maggior numero di positivi provenienti dai reparti di area emato-oncologica si presenta tra i 45 e i 74 anni, mentre nei reparti di area medica viene rilevato tra i 74 e 94 anni.

Si nota dai rilevamenti effettuati come la numerosità dei positivi delle aree più rappresentate (emato-oncologiche e mediche) si differenzi una volta analizzata la provenienza dei campioni. Il numero di positivi di provenienza ambulatoriale per le aree emato-oncologiche è molto maggiore di quelle richieste dai reparti, mentre per le richieste dai reparti di area medica la maggior quota di positivi si trova nelle richieste provenienti dalle degenze

	Positivi	M	F	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
Media	54,81	53,72	56,13	46,95	54,04	65,11	68,73	2,13	42,12	70,67	56,71	24,01
Dev. ST	25,4	32,36	33,06	2,73	28,93	16,57	34,82	1,32	0,70	8,31	4,70	6,69
Mediana	59,44	58,24	61,15	44,72	55,76	66,53	73,08	0,68	42,12	73,98	59,67	4,96
Minimo	0,00	0,01	0,00	14,84	14,08	19,00	14,29	0,00	42,12	19,32	23,55	0,04
Quartile 1	40,87	40,44	41,90	28,27	42,30	57,60	57,23	0,28	42,12	63,30	38,66	2,08
Quartile 3	74,53	72,72	76,57	60,55	65,95	77,59	82,79	2,53	42,12	80,83	70,32	51,67
Massimo	99,01	99,01	98,85	84,10	97,34	94,50	99,01	50,74	42,12	92,10	88,18	82,19

Tabella 25. media, mediana e devST positivi

AMB	Positivi	M	F	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
Media	51,30	51,77	50,69		50,68		56,81				58,90	
Dev. ST	23,53	23,95	23,01		27,66		14,96				12,28	
Mediana	53,11	52,67	54,20		52,96		57,30				58,90	
Minimo	14,08	14,08	15,20		14,08		15,20				58,90	
Quartile 1	39,44	40,51	38,95		38,94		43,02				58,90	
Quartile 3	62,51	62,28	62,70		61,61		70,39				58,90	
Massimo	88,18	88,18	85,87		83,66		88,18				58,90	

Tabella 26. media, mediana e devST positivi ambulatoriali

DEG	Positivi	M	F	DEA	EM_ONC	ICU	MED	NEO	PSI	RHB	SUR	UNK
Media	56,01	54,44	57,86		57,74	65,11	69,61	2,13	42,12	70,67	56,61	24,01
Dev. ST	34,22	33,38	35,12		31,28	15,22	24,68	3,99		15,57	21,87	28,98
Mediana	63,54	61,76	65,96		58,54	66,53	74,38	0,68	42,12	73,98	61,47	4,96
Minimo	0,00	0,01	0,00		16,96	19,00	14,29	0,00	42,12	19,32	23,55	0,04
Quartile 1	41,91	40,42	44,98		46,55	57,60	58,83	0,28	42,12	63,30	37,88	2,08
Quartile 3	77,74	75,70	80,08		70,36	77,59	83,27	2,53	42,12	80,83	70,34	51,67
Massimo	99,01	99,01	98,85		97,34	94,50	99,01	50,74	42,12	92,10	88,18	82,19

Tabella 27. media, mediana e devST positivi in pazienti ricoverati

Tabella 28. Richieste per singolo virus per anno ed età

TUTTE RICHIESTE	ADNOV	BOCAV	CORON	ENTER	INFA	INFB	METPN	PIV1	PIV2	PIV3	PIV4	RHINO	RSVA	RSVB	
PERIODO	0-4	396	394	396	397	407	397	396	396	397	395	397	393	397	397
	5-14	113	113	112	113	114	113	113	113	113	113	113	113	113	113
	15-24	751	753	748	752	774	768	752	749	751	750	753	750	752	747
	25-34	1270	1271	1268	1271	1293	1291	1271	1266	1268	1267	1271	1263	1268	1267
	35-44	1546	1546	1540	1542	1599	1576	1545	1541	1546	1543	1545	1533	1539	1535
	45-54	2499	2500	2494	2500	2585	2557	2498	2495	2499	2495	2499	2491	2496	2489
	55-64	2915	2916	2908	2915	3020	2975	2916	2911	2914	2908	2916	2902	2906	2906
	65-74	3070	3072	3067	3070	3166	3124	3068	3065	3070	3064	3072	3055	3067	3062
	75-84	2578	2579	2568	2575	2709	2658	2579	2575	2578	2577	2579	2562	2573	2569
	85-94	1232	1232	1230	1232	1306	1280	1232	1232	1232	1231	1231	1228	1230	1228
	≥95	62	62	62	61	70	69	62	62	62	62	62	62	62	62
2013	0-4	32	32	32	32	32	32	31	32	32	32	32	31	32	32
	5-14	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	15-24	109	109	109	109	109	108	109	109	109	108	109	109	109	107
	25-34	190	190	190	190	190	191	190	187	190	188	190	186	188	186
	35-44	249	249	248	249	258	253	249	248	249	248	249	246	248	244
	45-54	317	316	317	316	328	327	315	315	317	317	315	314	313	311
	55-64	269	270	267	270	275	274	270	268	269	267	270	267	267	268
	65-74	231	231	231	231	233	232	230	230	231	228	231	227	231	229

	75-84	171	170	171	170	173	173	170	171	171	170	170	168	170	169
	85-94	53	53	52	53	53	53	53	53	53	52	52	52	52	51
	≥95	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2014	0-4	46	46	46	46	46	46	46	45	46	45	46	44	46	46
	5-14	16	16	16	16	13	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	15-24	124	124	123	124	126	125	124	123	124	124	124	124	125	123
	25-34	193	194	192	194	195	195	194	193	193	193	194	193	193	194
	35-44	237	237	235	237	241	238	236	234	237	235	236	233	236	234
	45-54	388	388	386	388	390	389	388	387	388	385	388	388	388	385
	55-64	441	440	438	440	437	441	440	440	441	438	440	437	437	438
	65-74	333	333	332	333	334	333	333	333	333	333	333	330	332	331
	75-84	184	184	181	184	189	185	184	184	184	184	184	180	181	181
	85-94	64	64	64	64	69	64	64	64	64	64	64	64	64	64
	≥95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2015	0-4	27	27	27	27	27	27	27	27	27	26	27	27	27	27
	5-14	8	8	8	8	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	15-24	105	105	105	105	105	105	104	105	105	105	105	104	105	104
	25-34	174	174	174	174	176	175	174	173	174	173	174	171	174	174
	35-44	256	256	255	256	263	255	256	256	256	256	256	253	253	254
	45-54	378	378	378	378	387	379	378	378	378	377	378	375	377	377
	55-64	392	392	392	392	402	392	392	392	391	390	392	390	391	390
	≥64														

	65-74	418	418	418	418	434	418	418	415	418	416	418	415	417	416
	75-84	271	271	271	271	289	271	271	271	271	271	271	269	271	268
	85-94	139	139	139	139	148	140	139	139	139	139	139	138	139	139
	≥95	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
2016	0-4	54	54	53	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54
	5-14	20	20	19	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	15-24	106	108	104	108	109	109	108	105	106	106	108	106	106	106
	25-34	180	180	179	180	183	182	180	180	179	180	180	180	180	180
	35-44	166	166	165	166	170	167	166	165	166	166	166	164	165	165
	45-54	354	356	352	356	362	358	355	353	354	354	356	353	356	355
	55-64	371	372	369	372	373	374	372	369	371	371	372	369	370	369
	65-74	418	420	417	420	429	421	418	417	418	417	420	416	419	418
	75-84	301	304	297	304	308	306	304	298	301	301	303	298	301	301
	85-94	125	125	124	125	126	126	125	125	125	125	125	124	124	124
	≥95	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
2017	0-4	97	97	97	97	96	97	97	97	97	97	97	97	97	97
	5-14	18	18	18	18	17	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	15-24	106	106	106	105	108	108	106	106	106	106	106	106	106	106
	25-34	220	220	220	220	226	226	220	220	220	220	220	220	220	220
	35-44	225	225	225	224	230	231	225	225	225	225	225	225	224	225
	45-54	393	393	393	393	396	397	393	393	393	393	393	393	393	393

	55-64	494	494	494	494	511	504	494	494	494	494	494	494	494	494
	65-74	504	504	504	504	509	508	504	504	504	504	504	504	503	503
	75-84	424	424	423	423	431	425	424	424	424	424	424	424	424	424
	85-94	226	226	226	226	228	227	226	226	226	226	226	226	226	225
	≥95	9	9	9	9	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9
2018	0-4	89	87	89	89	97	89	89	89	89	89	89	89	89	89
	5-14	12	12	12	12	14	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	15-24	113	113	113	113	119	117	113	113	113	113	113	113	113	113
	25-34	214	214	214	214	223	220	214	214	213	214	214	214	214	214
	35-44	258	258	257	256	271	268	258	258	258	258	258	257	258	258
	45-54	412	412	411	412	435	424	412	412	412	412	412	411	412	412
	55-64	584	584	584	583	617	604	584	584	584	584	584	581	583	583
	65-74	676	676	675	674	705	693	676	676	676	676	676	673	676	675
	75-84	724	723	722	720	749	739	723	724	724	724	724	721	723	723
	85-94	325	325	325	325	338	332	325	325	325	325	325	324	325	325
	≥95	20	20	20	19	21	21	20	20	20	20	20	20	20	20
I semestre 2019	0-4	51	51	52	52	55	52	52	52	52	52	52	51	52	52
	5-14	19	19	19	19	21	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	15-24	88	88	88	88	98	96	88	88	88	88	88	88	88	88
	25-34	99	99	99	99	100	102	99	99	99	99	99	99	99	99
	35-44	155	155	155	154	166	164	155	155	155	155	155	155	155	155

45-54	257	257	257	257	287	283	257	257	257	257	257	257	257	256
55-64	364	364	364	364	405	386	364	364	364	364	364	364	364	364
65-74	490	490	490	490	522	519	489	490	490	490	490	490	489	490
75-84	503	503	503	503	570	559	503	503	503	503	503	502	503	503
85-94	300	300	300	300	344	338	300	300	300	300	300	300	300	300
≥95	26	26	26	26	31	31	26	26	26	26	26	26	26	26

Tabella 330. Positivi stratificati per singolo virus periodo ed Età

Positivi		ADNOV	BOCAV	CORON	ENTER	INFA	INFB	METPN	PIV1	PIV2	PIV3	PIV4	RHINO	RSVA	RSVB
PERIODO	0-4	23	23	14	10	29	7	21	5	3	9	2	70	61	61
	5-14	2	4	4	1	10	7	5	1	0	1	1	16	4	2
	15-24	12	0	21	2	18	3	4	3	0	13	4	36	6	11
	25-34	6	12	31	3	12	2	7	10	1	16	0	73	19	26
	35-44	12	7	35	6	57	15	9	10	2	35	6	97	6	22
	45-54	3	4	58	6	85	24	31	15	1	58	13	116	31	40
	55-64	16	6	65	10	115	40	38	11	5	61	6	148	37	64
	65-74	10	4	59	12	119	52	36	11	4	56	6	142	21	78
	75-84	3	2	76	3	124	56	43	8	2	36	1	131	22	60
	85-94	5	0	27	3	99	24	20	6	1	17	1	54	9	35
	≥95	0	0	1	1	3	2	0	0	1	0	0	3	0	4
	2013	0-4	4	4	1	1	0	2	0	1	0	1	0	4	3
5-14		2	0	0	0	1	2	1	0	0	0	1	4	2	1
15-24		2	0	7	0	2	1	3	0	0	0	2	6	4	3
25-34		0	2	3	0	3	0	0	4	0	2	0	11	6	3
35-44		2	3	8	1	8	2	2	5	0	5	3	16	2	5
45-54		0	1	7	0	3	7	9	5	0	9	4	17	15	17
55-64		2	0	8	0	6	7	1	1	0	4	1	16	13	5
65-74		3	0	6	0	0	6	4	1	0	5	1	13	8	9
75-84		0	0	5	0	1	4	2	2	0	3	0	5	6	8

2014

85-94	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	3	1	1
≥95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
0-4	2	0	2	0	7	0	0	1	1	1	0	7	8	3
5-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
15-24	1	0	4	0	1	1	0	0	0	5	2	6	1	2
25-34	1	6	1	0	0	0	2	0	0	7	0	4	4	12
35-44	0	1	1	0	14	0	1	1	0	10	0	4	0	4
45-54	0	0	7	0	15	1	4	1	0	15	3	7	2	2
55-64	2	3	7	0	7	0	0	1	2	25	0	9	8	10
65-74	2	0	6	0	7	0	0	3	2	11	0	11	2	7
75-84	0	0	2	0	9	0	4	1	0	6	0	6	2	2
85-94	0	0	0	0	7	0	1	0	0	1	0	3	0	1
≥95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-4	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	2	0	4
5-14	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
15-24	0	0	1	0	1	0	0	3	0	0	0	3	0	2
25-34	1	1	7	0	1	0	1	1	0	1	0	4	0	2
35-44	0	0	5	0	6	3	0	1	1	4	0	3	2	5
45-54	0	1	5	0	9	0	1	1	0	4	1	2	4	3
55-64	1	0	6	0	7	1	7	0	0	5	0	9	2	9
65-74	0	0	5	0	11	2	5	0	0	7	0	9	2	7

2015

2016

75-84	0	0	3	0	19	0	3	0	0	2	0	6	0	2
85-94	0	0	6	0	13	4	0	1	0	2	0	1	0	3
≥95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-4	0	1	0	0	3	0	3	1	1	1	0	3	5	1
5-14	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	0	1	1	1
15-24	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
25-34	0	1	6	0	1	0	1	1	1	1	0	3	1	2
35-44	3	0	1	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
45-54	1	0	7	1	6	0	1	3	1	1	0	13	1	2
55-64	0	1	6	0	12	2	5	3	0	4	1	7	1	11
65-74	0	0	5	0	9	2	4	2	1	5	0	6	2	7
75-84	0	1	8	0	2	2	4	2	1	0	0	3	0	6
85-94	0	0	2	0	9	0	1	2	1	2	0	2	1	5
≥95	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
0-4	9	5	3	5	4	0	5	2	0	0	2	24	21	20
5-14	0	0	1	0	1	2	0	0	0	1	0	7	1	0
15-24	1	0	2	0	4	0	1	0	0	4	0	10	0	1
25-34	1	2	4	1	1	0	2	4	0	0	0	31	6	4
35-44	1	1	2	3	9	1	1	3	1	8	1	39	1	3
45-54	0	2	5	2	15	2	5	5	0	2	3	32	6	4
55-64	7	0	11	9	19	7	5	6	2	6	0	40	4	10

2017

2018

65-74	1	1	13	6	27	8	6	5	0	5	1	36	6	13
75-84	0	0	11	3	20	2	4	1	0	2	1	25	2	15
85-94	3	0	6	2	19	4	3	2	0	3	0	14	4	9
≥95	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
0-4	4	7	4	3	11	5	4	0	0	3	0	16	14	25
5-14	0	1	1	0	3	1	1	0	0	0	0	1	0	0
15-24	2	0	2	2	1	0	0	0	0	1	0	7	0	3
25-34	2	0	8	2	3	2	1	0	0	3	0	18	1	1
35-44	4	1	10	0	9	9	3	0	0	6	1	26	0	3
45-54	1	0	15	3	16	14	5	0	0	8	1	34	1	9
55-64	2	2	14	1	25	23	12	0	1	8	4	49	5	13
65-74	1	0	10	6	24	34	8	0	1	9	2	33	1	23
75-84	0	1	26	0	16	48	19	2	1	10	0	52	3	18
85-94	1	0	6	1	16	15	5	0	0	6	0	19	2	10
≥95	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	3	0	0
0-4	4	5	3	1	3	0	8	0	0	2	0	14	10	7
5-14	0	3	2	1	3	0	1	0	0	0	0	2	0	0
15-24	5	0	4	0	8	0	0	0	0	3	0	4	1	0
25-34	1	0	2	0	3	0	0	0	0	2	0	2	1	2
35-44	2	1	8	1	8	0	1	0	0	2	1	9	1	2
45-54	1	0	12	0	21	0	6	0	0	19	1	11	2	3

I semestre
2019

55-64	2	0	13	0	39	0	8	0	0	9	0	18	4	6
65-74	3	3	14	0	41	0	9	0	0	14	2	34	0	12
75-84	3	0	21	0	57	0	7	0	0	13	0	34	9	9
85-94	1	0	7	0	35	0	10	1	0	2	0	12	1	6
≥95	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2

Tabella 30. Proporzioni tamponi positivi su richieste effettuate per singolo virus stratificate per periodo e fasce di età

Proporzione		ADNOV	BOCAV	CORON	ENTER	INFA	INFB	METPN	PIV1	PIV2	PIV3	PIV4	RHINO	RSVA	RSVB
PERIODO	0-4	5,8	5,8	3,5	2,5	7,1	1,8	5,3	1,3	0,8	2,3	0,5	17,8	15,4	15,4
	5-14	1,8	3,5	3,6	0,9	8,8	6,2	4,4	0,9	0,0	0,9	0,9	14,2	3,5	1,8
	15-24	1,6	0,0	2,8	0,3	2,3	0,4	0,5	0,4	0,0	1,7	0,5	4,8	0,8	1,5
	25-34	0,5	0,9	2,4	0,2	0,9	0,2	0,6	0,8	0,1	1,3	0,0	5,8	1,5	2,1
	35-44	0,8	0,5	2,3	0,4	3,6	1,0	0,6	0,6	0,1	2,3	0,4	6,3	0,4	1,4
	45-54	0,1	0,2	2,3	0,2	3,3	0,9	1,2	0,6	0,0	2,3	0,5	4,7	1,2	1,6
	55-64	0,5	0,2	2,2	0,3	3,8	1,3	1,3	0,4	0,2	2,1	0,2	5,1	1,3	2,2
	65-74	0,3	0,1	1,9	0,4	3,8	1,7	1,2	0,4	0,1	1,8	0,2	4,6	0,7	2,5
	75-84	0,1	0,1	3,0	0,1	4,6	2,1	1,7	0,3	0,1	1,4	0,0	5,1	0,9	2,3
	85-94	0,4	0,0	2,2	0,2	7,6	1,9	1,6	0,5	0,1	1,4	0,1	4,4	0,7	2,9
≥95	0,0	0,0	1,6	1,6	4,3	2,9	0,0	0,0	1,6	0,0	0,0	4,8	0,0	6,5	
2013	0-4	12,5	12,5	3,1	3,1	0,0	6,3	0,0	3,1	0,0	3,1	0,0	12,9	9,4	3,1
	5-14	10,0	0,0	0,0	0,0	5,0	10,0	5,0	0,0	0,0	0,0	5,0	20,0	10,0	5,0
	15-24	1,8	0,0	6,4	0,0	1,8	0,9	2,8	0,0	0,0	0,0	1,8	5,5	3,7	2,8
	25-34	0,0	1,1	1,6	0,0	1,6	0,0	0,0	2,1	0,0	1,1	0,0	5,9	3,2	1,6
	35-44	0,8	1,2	3,2	0,4	3,1	0,8	0,8	2,0	0,0	2,0	1,2	6,5	0,8	2,0

	45-54	0,0	0,3	2,2	0,0	0,9	2,1	2,9	1,6	0,0	2,8	1,3	5,4	4,8	5,5
	55-64	0,7	0,0	3,0	0,0	2,2	2,6	0,4	0,4	0,0	1,5	0,4	6,0	4,9	1,9
	65-74	1,3	0,0	2,6	0,0	0,0	2,6	1,7	0,4	0,0	2,2	0,4	5,7	3,5	3,9
	75-84	0,0	0,0	2,9	0,0	0,6	2,3	1,2	1,2	0,0	1,8	0,0	3,0	3,5	4,7
	85-94	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,9	0,0	0,0	0,0	1,9	1,9	5,8	1,9	2,0
	≥95	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0
2014	0-4	4,3	0,0	4,3	0,0	15,2	0,0	0,0	2,2	2,2	2,2	0,0	15,9	17,4	6,5
	5-14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,3	0,0	0,0
	15-24	0,8	0,0	3,3	0,0	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0	4,0	1,6	4,8	0,8	1,6
	25-34	0,5	3,1	0,5	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	3,6	0,0	2,1	2,1	6,2
	35-44	0,0	0,4	0,4	0,0	5,8	0,0	0,4	0,4	0,0	4,3	0,0	1,7	0,0	1,7
	45-54	0,0	0,0	1,8	0,0	3,8	0,3	1,0	0,3	0,0	3,9	0,8	1,8	0,5	0,5
	55-64	0,5	0,7	1,6	0,0	1,6	0,0	0,0	0,2	0,5	5,7	0,0	2,1	1,8	2,3
	65-74	0,6	0,0	1,8	0,0	2,1	0,0	0,0	0,9	0,6	3,3	0,0	3,3	0,6	2,1
	75-84	0,0	0,0	1,1	0,0	4,8	0,0	2,2	0,5	0,0	3,3	0,0	3,3	1,1	1,1
	85-94	0,0	0,0	0,0	0,0	10,1	0,0	1,6	0,0	0,0	1,6	0,0	4,7	0,0	1,6
	≥95	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2015	0-4	0,0	3,7	3,7	0,0	3,7	0,0	3,7	0,0	3,7	3,8	0,0	7,4	0,0	14,8
	5-14	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	0,0	12,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	15-24	0,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0	0,0	2,9	0,0	0,0	0,0	2,9	0,0	1,9
	25-34	0,6	0,6	4,0	0,0	0,6	0,0	0,6	0,6	0,0	0,6	0,0	2,3	0,0	1,1
	35-44	0,0	0,0	2,0	0,0	2,3	1,2	0,0	0,4	0,4	1,6	0,0	1,2	0,8	2,0
	45-54	0,0	0,3	1,3	0,0	2,3	0,0	0,3	0,3	0,0	1,1	0,3	0,5	1,1	0,8
	55-64	0,3	0,0	1,5	0,0	1,7	0,3	1,8	0,0	0,0	1,3	0,0	2,3	0,5	2,3
	65-74	0,0	0,0	1,2	0,0	2,5	0,5	1,2	0,0	0,0	1,7	0,0	2,2	0,5	1,7
	75-84	0,0	0,0	1,1	0,0	6,6	0,0	1,1	0,0	0,0	0,7	0,0	2,2	0,0	0,7
	85-94	0,0	0,0	4,3	0,0	8,8	2,9	0,0	0,7	0,0	1,4	0,0	0,7	0,0	2,2
	≥95	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2016	0-4	0,0	1,9	0,0	0,0	5,6	0,0	5,6	1,9	1,9	1,9	0,0	5,6	9,3	1,9

	5-14	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	10,0	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0	5,0	5,0	5,0
	15-24	0,9	0,0	1,0	0,0	0,9	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	25-34	0,0	0,6	3,4	0,0	0,5	0,0	0,6	0,6	0,6	0,6	0,0	1,7	0,6	1,1
	35-44	1,8	0,0	0,6	0,6	1,8	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	45-54	0,3	0,0	2,0	0,3	1,7	0,0	0,3	0,8	0,3	0,3	0,0	3,7	0,3	0,6
	55-64	0,0	0,3	1,6	0,0	3,2	0,5	1,3	0,8	0,0	1,1	0,3	1,9	0,3	3,0
	65-74	0,0	0,0	1,2	0,0	2,1	0,5	1,0	0,5	0,2	1,2	0,0	1,4	0,5	1,7
	75-84	0,0	0,3	2,7	0,0	0,6	0,7	1,3	0,7	0,3	0,0	0,0	1,0	0,0	2,0
	85-94	0,0	0,0	1,6	0,0	7,1	0,0	0,8	1,6	0,8	1,6	0,0	1,6	0,8	4,0
	≥95	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2017	0-4	9,3	5,2	3,1	5,2	4,2	0,0	5,2	2,1	0,0	0,0	2,1	24,7	21,6	20,6
	5-14	0,0	0,0	5,6	0,0	5,9	11,1	0,0	0,0	0,0	5,6	0,0	38,9	5,6	0,0
	15-24	0,9	0,0	1,9	0,0	3,7	0,0	0,9	0,0	0,0	3,8	0,0	9,4	0,0	0,9
	25-34	0,5	0,9	1,8	0,5	0,4	0,0	0,9	1,8	0,0	0,0	0,0	14,1	2,7	1,8
	35-44	0,4	0,4	0,9	1,3	3,9	0,4	0,4	1,3	0,4	3,6	0,4	17,3	0,4	1,3
	45-54	0,0	0,5	1,3	0,5	3,8	0,5	1,3	1,3	0,0	0,5	0,8	8,1	1,5	1,0
	55-64	1,4	0,0	2,2	1,8	3,7	1,4	1,0	1,2	0,4	1,2	0,0	8,1	0,8	2,0
	65-74	0,2	0,2	2,6	1,2	5,3	1,6	1,2	1,0	0,0	1,0	0,2	7,1	1,2	2,6
	75-84	0,0	0,0	2,6	0,7	4,6	0,5	0,9	0,2	0,0	0,5	0,2	5,9	0,5	3,5
	85-94	1,3	0,0	2,7	0,9	8,3	1,8	1,3	0,9	0,0	1,3	0,0	6,2	1,8	4,0
	≥95	0,0	0,0	0,0	11,1	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1
2018	0-4	4,5	8,0	4,5	3,4	11,3	5,6	4,5	0,0	0,0	3,4	0,0	18,0	15,7	28,1
	5-14	0,0	8,3	8,3	0,0	21,4	8,3	8,3	0,0	0,0	0,0	0,0	8,3	0,0	0,0
	15-24	1,8	0,0	1,8	1,8	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0	6,2	0,0	2,7
	25-34	0,9	0,0	3,7	0,9	1,3	0,9	0,5	0,0	0,0	1,4	0,0	8,4	0,5	0,5
	35-44	1,6	0,4	3,9	0,0	3,3	3,4	1,2	0,0	0,0	2,3	0,4	10,1	0,0	1,2
	45-54	0,2	0,0	3,6	0,7	3,7	3,3	1,2	0,0	0,0	1,9	0,2	8,3	0,2	2,2
	55-64	0,3	0,3	2,4	0,2	4,1	3,8	2,1	0,0	0,2	1,4	0,7	8,4	0,9	2,2
	65-74	0,1	0,0	1,5	0,9	3,4	4,9	1,2	0,0	0,1	1,3	0,3	4,9	0,1	3,4

	75-84	0,0	0,1	3,6	0,0	2,1	6,5	2,6	0,3	0,1	1,4	0,0	7,2	0,4	2,5
	85-94	0,3	0,0	1,8	0,3	4,7	4,5	1,5	0,0	0,0	1,8	0,0	5,9	0,6	3,1
	≥95	0,0	0,0	5,0	0,0	0,0	9,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,0	0,0	0,0
I	0-4	7,8	9,8	5,8	1,9	5,5	0,0	15,4	0,0	0,0	3,8	0,0	27,5	19,2	13,5
semestre	5-14	0,0	15,8	10,5	5,3	14,3	0,0	5,3	0,0	0,0	0,0	0,0	10,5	0,0	0,0
2019	15-24	5,7	0,0	4,5	0,0	8,2	0,0	0,0	0,0	0,0	3,4	0,0	4,5	1,1	0,0
	25-34	1,0	0,0	2,0	0,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	2,0	1,0	2,0
	35-44	1,3	0,6	5,2	0,6	4,8	0,0	0,6	0,0	0,0	1,3	0,6	5,8	0,6	1,3
	45-54	0,4	0,0	4,7	0,0	7,3	0,0	2,3	0,0	0,0	7,4	0,4	4,3	0,8	1,2
	55-64	0,5	0,0	3,6	0,0	9,6	0,0	2,2	0,0	0,0	2,5	0,0	4,9	1,1	1,6
	65-74	0,6	0,6	2,9	0,0	7,9	0,0	1,8	0,0	0,0	2,9	0,4	6,9	0,0	2,4
	75-84	0,6	0,0	4,2	0,0	10,0	0,0	1,4	0,0	0,0	2,6	0,0	6,8	1,8	1,8
	85-94	0,3	0,0	2,3	0,0	10,2	0,0	3,3	0,3	0,0	0,7	0,0	4,0	0,3	2,0
	≥95	0,0	0,0	0,0	0,0	6,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,7

Il numero di richieste analizzato per anno e fasce di età mostra un aumento costante dei tamponi eseguiti nel periodo in studio, con la maggior frequenza distribuita nella popolazione anziana. La maggior parte delle richieste vengono effettuate in batterie per la ricerca di tutti i virus, per cui non si evidenziano particolari differenze nel numero di richieste tra i diversi virus. L'andamento dei valori assoluti delle positività rispecchia l'aumento del numero di richieste assolute nelle varie stagioni, la stratificazione per fascia di età conferma quanto presente in letteratura riguardo alla popolazione caratteristicamente colpita dai vari agenti eziologici.

Per correggere l'aumento delle richieste e del relativo aumento del numero assoluto di positivi, è stata calcolata la proporzione di campioni positivi. L'analisi dei risultati mostra il caratteristico andamento stagionale delle positività dei vari virus. Dalle proporzioni viene rilevata l'andamento della circolazione dei virus nelle varie stagioni, identificando stagioni con maggior o minor impatto. Inoltre, viene evidenziata l'incidenza caratteristica dei vari virus nelle fasce di età specifiche: si conferma la maggiore incidenza dell'influenza di tipo B nei bambini rispetto al tipo A.

Tabella 31. Analisi Coinfezioni in tutto il periodo

	FLU B	PIV 1	PIV2	PIV3	PIV4	ADENO	CORO NA	RHINO	METAP NEUM O	BOCA	ENTER O	RSVA	RSVB
FLU A	8	3	1	6	1	2	5	12	2	3	4	14	11
FLU B	-	0	0	1	0	1	1	3	0	0	3	6	1
PIV 1	-	-	0	2	0	1	1	5	1	0	1	3	3
PIV 2	-	-	-	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1
PIV 3	-	-	-	-	0	1	2	17	4	3	0	1	6
PIV 4	-	-	-	-	-	0	1	4	3	0	0	4	0
ADENO	-	-	-	-	-	-	4	13	2	2	0	2	7
CORON A	-	-	-	-	-	-	-	21	4	3	1	8	20
RHINO	-	-	-	-	-	-	-	-	7	6	8	21	17
METAP NEUM O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	7	8
BOCA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	15
ENTER O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
RSVA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
RSVB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Osservando la tabella delle coinfezioni si può osservare come i virus maggiormente coinvolti siano i Rhinovirus, Coronavirus e Virus respiratori sinciziali. La presenza dei

Rhinovirus durante tutto l'anno potrebbe facilitare il loro coinvolgimento in infezioni combinate, in sovrapposizione a virus circolanti in determinati periodi epidemici. Scarsamente rappresentati in questa tabella i virus parainfluenzali che non sembrano concorrere in questo tipo di infezioni.

Conclusioni

La popolazione in esame rappresenta la popolazione di un ospedale per adulti, la fascia di età infantile risulta scarsamente rappresentata poiché questo tipo di paziente afferrisce ad un altro nosocomio dell'area metropolitana, si osserva un maggior numero di richieste e risultati positivi per pazienti di sesso maschile, sebbene una volta calcolata la proporzione di positività, le osservazioni sono paragonabili a quanto riportato in letteratura.

L'andamento delle positività rilevate conferma la tipica stagionalità dei virus, con differenze significative tra i vari tipi virali.

I virus dell'influenza (A e B) confermano l'andamento stagionale nei mesi invernali, RSV (A e B) insieme a Coronavirus e Metapneumovirus mostrano la maggior frequenza di rilevamenti nella prima metà dell'anno, altri patogeni, compresi Adenovirus e PIV, mostrano maggior tropismo per i mesi estivi.

I Rhinovirus si confermano il tipo virale maggiormente circolante, seguiti da Coronavirus e Parainfluenzali, patogeni normalmente caratterizzati da patologie di scarso impatto sulla popolazione. L'elevata numerosità dei campioni positivi per Rhinovirus si conferma anche nel calcolo delle coinfezioni, dove risultano nuovamente i maggiormente rappresentati.

Le aree specialistiche dove è stata osservata la maggiore proporzione di rilevamenti virali sono state le aree di ematologia-oncologia e medicina, con differenze significative secondo il tipo virale in esame. Stratificando i risultati in base all'età, è stata rilevata un'ampia variabilità di età media e mediana tra i vari agenti.

Si sono notate differenze nelle età maggiormente rappresentate nei risultati positivi dei tamponi eseguiti nelle aree emato-oncologiche e aree mediche, così

come all'interno delle stesse aree variano le età medie dei pazienti ambulatoriali rispetto ai pazienti ricoverati. Queste rilevazioni vanno analizzate tenendo conto delle diverse tipologie di malattie e fattori di rischio che presentano le diverse classi di pazienti.

I dati estratti meritano un approfondimento per meglio caratterizzare l'epidemiologia dei virus rilevati, la disponibilità di un sistema di sorveglianza sindromica e una sorveglianza virologica in grado di caratterizzare i patogeni respiratori circolanti nella popolazione adulta sono un elemento chiave per comprendere l'epidemiologia di questi virus e valutare eventuali strategie preventive e terapeutiche, alla luce della prossima disponibilità di preparati vaccinali efficaci nel contrastare alcuni di questi patogeni.

BIBLIOGRAFIA

1. www.who.int/acuterespiratorytractinfection.html
2. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet Infect Dis*
3. Harrison, Principi medicina interna,
4. Burden of disease in children with respiratory tract infections in primary care: diary-based cohort study M J C Schot a, *, A R J Dekker a , C H van Werkhoven a , A W van der Velden a , J W L Cals b, B D L Broekhuizen c , R M Hopstaken d, N J de Wit a and T J M Verheij a,
5. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Fendrick AM1, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M.
6. Moroni M, D'Arminio Monforte A, Milazzo L. Infezioni dell'apparato respiratorio in Moroni M, Esposito R, De Lalla F. MALATTIE INFETTIVE. Masson s.p.a.- Milano, 2003;355-380
7. <http://www.iss.it/flue/index.php?lang=1&anno=2017&tipo=13>;
8. Ansaldi F, Orsi A, Altomonte F, et al. Syndrome surveillance and molecular epidemiology for early detection and tracing of an outbreak of measles in Liguria, Italy. *J Med Virol* 2009; 81:1807-13
9. Ansaldi F, Orsi A, Altomonte F, et al. Emergency department syndromic surveillance system for early detection of 5 syndromes: a pilot project in a reference teaching hospital in Genoa, Italy. *J Prev Med Hyg* 2008; 49:131-5
10. <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>
11. ECDC Expert Consultation Meeting Stockholm 23-24 November 2015 <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/technical-workshop-burden-rsv-disease-europe>
12. S. Panda et al. / *International Journal of Infectious Diseases* 25 (2014) 45–52
13. Guido M, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges, *World J Gastroenterol* 2016 October 21
14. Plotkin's Vaccines, 7' edizione 2017, Plotkin Stanley
15. Medical microbiology, 8' edizione 2016, Patrick Murray
16. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719–24
17. Ren, J et al. "Recent vaccine development for human metapneumovirus." *The Journal of general virology* vol. 96,Pt 7 (2015): 1515-20. doi:10.1099/vir.0.000083
18. Giorgio Bartolozzi – *Vaccini e vaccinazione* – Terza edizione – Elsevier
19. World Health Organization – *Influenza (seasonal)*. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

20. Istituto Superiore di Sanità (ISS) – *Influenza, I virus influenzali e i loro mutamenti*. Sito web:
<http://www.epicentro.iss.it/influenza/tec>
21. Vandini, Silvia et al. “Impact of Rhinovirus Infections in Children.” *Viruses* vol. 11,6 521. 5 Jun. 2019, doi:10.3390/v11060521
22. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Ref list]
23. Istituto superiore di sanità – Epicentro – *Influenza, aspetti epidemiologici*. Sito web:
<https://www.epicentro.iss.it/influenza/epidemiologia-mondo>, ultimo accesso 28 agosto 2019
24. Istituto superiore di sanità – Epicentro – *Influenza, aspetti epidemiologici* Sito web:
<https://www.epicentro.iss.it/influenza/epidemiologia-mondo>, ultimo accesso 28 agosto 2019
25. Ministero della Salute – *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020*
26. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) - *Factsheet about seasonal influenza*. Sito web: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>
27. Pilger DA, Cantarelli VV, Amentea SL, Leistner-Segal S. Detection of human bocavirus and human metapneumovirus by real-time PCR from patients with respiratory symptoms in Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;106:56–60
28. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000–2005. *Clin Infect disease* 2006;43(5):585–92
29. Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:546–57
30. Miller EK, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR, Hartert TV, Anderson LJ, Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, Edwards KM. 2007. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *J. Infect. Dis.* 195:773–781
31. Vandini, Silvia et al. “Impact of Rhinovirus Infections in Children.” *Viruses* vol. 11,6 521. 5 Jun. 2019, doi:10.3390/v11060521
32. Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:634–40
33. ^[25] Jagadesh A, Salam AA, Mudgal PP, Arunkumar G. - *Influenza virus neuraminidase (NA): a target for antivirals and vaccines*. *Arch Virol.* 2016; 161(8):2087-94.
34. ^[26] Li S, Leader S. - *Economic burden and absenteeism from influenza-like illness in healthy households with children (5–17 years) in the US* - *Respir Med* 2007;101(6):1244 -1250
35. ^[30] World Health Organization – *Influenza, Fact sheet: Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*. Sito web:
https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/gisrs_one_pager/en/, ultimo accesso 16 ottobre 2019
36. ^[31] World Health Organization – *Influenza, Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*.
37. Sito web: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/, ultimo accesso 5 ottobre 2019

38. ^[32] World Health Organization – *Influenza, National Influenza Centres*. Sito web: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/national_influenza_centres/en/, ultimo accesso 15 ottobre 2019
39. ^[33] World Health Organization - *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the southern hemisphere 2020 influenza season and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness*. Sito web: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020_south/en/ ultimo accesso 30 ottobre 2019
40. ^[34] World Health Organization – *Influenza*. Sito web: <http://www.whogis.com/influenza/gip/en/>, ultimo accesso 15 ottobre 2019
41. ^[35] World Health Organization – *Influenza, Influenza update 353*. Sito web: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/, ultimo accesso 15 ottobre 2019
42. World Health Organization – *Influenza, Surveillance and monitoring*.
Sito web: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/, ultimo accesso 15 ottobre 2019
43. Protocollo Operativo InluNet: stagione 2019-120 - *Sistema di Sorveglianza Sentinella dell'Influenza - Sorveglianza Epidemiologica e Virologica dell'Influenza - Protocollo operativo*, ultimo accesso 22 ottobre 2019
44. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) - *Flu News Europa: Weekly influenza update*. Sito web: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/surveillance-and-disease-data/flu-news-europe>, ultimo accesso 18 ottobre 2019
45. Flu News Europe – *System, Description of regional surveillance and national systems contributing to Flu news Europe*.
Sito web: <https://flunewseurope.org/System>, ultimo accesso 20 ottobre 2019
46. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) – *European Influenza Surveillance Network (EISN)*.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn>, ultimo accesso 15 ottobre 2019
47. World Health Organization – *Influenza, FluNet*.
Sito web: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/, ultimo accesso 11 ottobre 2019
48. Istituto Superiore di Sanità – *InluNet, chi siamo*. Sito web: <http://old.iss.it/iflu/>, ultimo accesso 14 ottobre 2019
49. Istituto superiore di sanità – *Epicentro – Influenza, Vaccini disponibili per la stagione 2019-2020*.
Sito web: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/Vaccini-Disponibili>, ultimo accesso 30 ottobre 2019
50. Ministero della Salute – *Influenza, Vaccinazioni contro l'influenza*. Sito web: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=686&area=influenza&menu=vuoto>, ultimo accesso 30 ottobre 2019

51. [Moriarty LF](#), [Omer SB](#) - *Infants and the seasonal influenza vaccine: A global perspective on safety, effectiveness, and alternate forms of protection*; [Hum Vaccin Immunother](#). 2014;10(9):2721-8.
52. [Wilkinson K](#), [Wei Y](#), [Szwajcer A](#), [Rabbani R](#), [Zarychanski R](#), [Abou-Setta AM](#), [Mahmud SM](#) - *Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis*. [Vaccine](#). 2017 May 15;35(21):2775-2780.
53. ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni*. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2759, ultimo accesso 30 ottobre 2019
54. Ministero della Salute – *Influenza, I falsi miti sul vaccino*. Sito web: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=5080&area=influenza&menu=vuoto>, ultimo accesso 30 ottobre 2019
55. Istituto superiore di sanità – Epicentro, Vaccini e vaccinazioni, *Le reazioni avverse alla vaccinazione e i rischi delle malattie infettive prevenibili*. Sito web: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/ReazioniAvverse>
56. Extensive multiplex PCR diagnostic reveal new insight into the epidemiology of viral respiratory infections, Nickbakhsh S, et al; *Epidemiol. Infect.* (2016), 144, 2064-2076
57. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections, The *Lancet Infectious Diseases*, Volume 2, Issue 1, 2002, Pages 25-32,
58. Brian G Williams, Eleanor Gouws, Cynthia Boschi-Pinto, Jennifer Bryce, Christopher Dye
59. Brandish et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial
60. Brittain-Long R, et al. Seasonal variations of 15 respiratory agents illustrated by the application of a multiplex polymerase chain reaction assay. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2012