



NIC - DMI
Istituto Superiore di Sanità

SORVEGLIANZA VIROLOGICA

dell'INFLUENZA



I.S.S. - D.M.I.

DMI 03/05/2017-0000494



Documento Interno 1

Rapporto N. 24 del 3 maggio 2017

Settimana 17/2017

CENTRO NAZIONALE INFLUENZA/NIC-DMI

Responsabile: Maria Rita Castrucci

Gruppo di lavoro:

Simona Puzelli
Angela Di Martino
Annapina Palmieri
Marzia Facchini
Laura Calzoletti
Concetta Fabiani
Giuseppina Di Mario
Tiziana Grisetti

1 di 17



Con questa settimana si conclude il periodo di sorveglianza virologica relativo alla stagione 2016-2017, come previsto dal Protocollo Influnet.

Con l'occasione si ringraziano tutte le persone che hanno partecipato, a diverso titolo e nei diversi ambiti di competenza, alle attività di monitoraggio della circolazione dei virus influenzali nel nostro Paese, contribuendo in maniera significativa alle decisioni prese in ambito internazionale riguardo la nuova composizione vaccinale per la stagione 2017-2018.

In particolare:

Gruppo di lavoro NIC-ISS

Simona Puzelli
Angela Di Martino
Annapina Palmieri
Marzia Facchini
Laura Calzoletti
Concetta Fabiani
Giuseppina Di Mario
Tiziana Grisetti

CCM – Ministero della Salute

Francesco Maraglino
Ranieri Guerra

Laboratori Periferici partecipanti:

Azienda Sanitaria ASL Centro Sud di Bolzano (Elisabetta Pagani)
Università degli Studi di Trieste (Pierlanfranco D'Agaro)
Ospedale "Amedeo di Savoia"- Torino (Valeria Ghisetti)
Università degli Studi di Milano (Elena Pariani)
IRCCS "San Matteo" di Pavia (Fausto Baldanti)
Università degli Studi di Genova (Filippo Ansaldi)
Università degli Studi di Padova (Giorgio Palù)
Università degli Studi di Parma (Paola Affanni)
Università degli Studi di Firenze (Gian Maria Rossolini)
Università degli Studi di Perugia (Barbara Camilloni)
Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma (Maurizio Sanguinetti)
UOC policlinico di Bari (Maria Chironna)
Università degli Studi di Sassari (Caterina Serra)
Università degli Studi di Palermo (Francesco Vitale)
Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" Ancona (Patrizia Bagnarelli)
IRCCS "L. Spallanzani" di Roma (Maria Capobianchi)
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana – Pisa (Maria Linda Vatteroni)
Azienda Ospedaliera dei Colli Monaldi-Cotugno – Napoli (Riccardo Smeraglia)

*Inoltre si ringraziano tutti i **Referenti Regionali** e i **medici sentinella** che hanno contribuito a livello regionale alla raccolta dei campioni clinici.*

Maria Rita Castrucci

Responsabile Centro Nazionale Influenza



In evidenza:

In quest'ultimo report viene incluso un aggiornamento sui risultati delle analisi evolutive condotte sulle emagglutinine (HA) di un selezionato numero di virus influenzali appartenenti al sottotipo A(H3N2) (Figura 3)

ITALIA

Durante la settimana 17/2017 sono stati raccolti **65** campioni clinici dai diversi laboratori afferenti alla rete Influnet e di questi, **1 (1,5%)** è risultato positivo al virus influenzale di tipo B.

In tabella 1 sono elencati i laboratori che hanno comunicato, in questa settimana, i dati relativi alle indagini di laboratorio.

In tabella 2 vengono riassunti i dati virologici finora ottenuti (sett. 46/2016-17/2017).

Tabella 1 Laboratori Influnet che hanno comunicato i dati nella 17^a settimana del 2017

Città	Laboratorio	Referente
ANCONA	AO Ospedali Riuniti	P. Bagnarelli
BOLZANO	AS Alto Adige	E. Pagani
FIRENZE	UNIVERSITA'	G.M. Rossolini
MILANO	UNIVERSITA'	E. Pariani
NAPOLI	AO dei Colli Monaldi-Cotugno	R. Smeraglia
PADOVA	UNIVERSITA'	G. Palù
PARMA	UNIVERSITA'	P. Affanni
TORINO	AO "Amedeo di Savoia"	V. Ghisetti



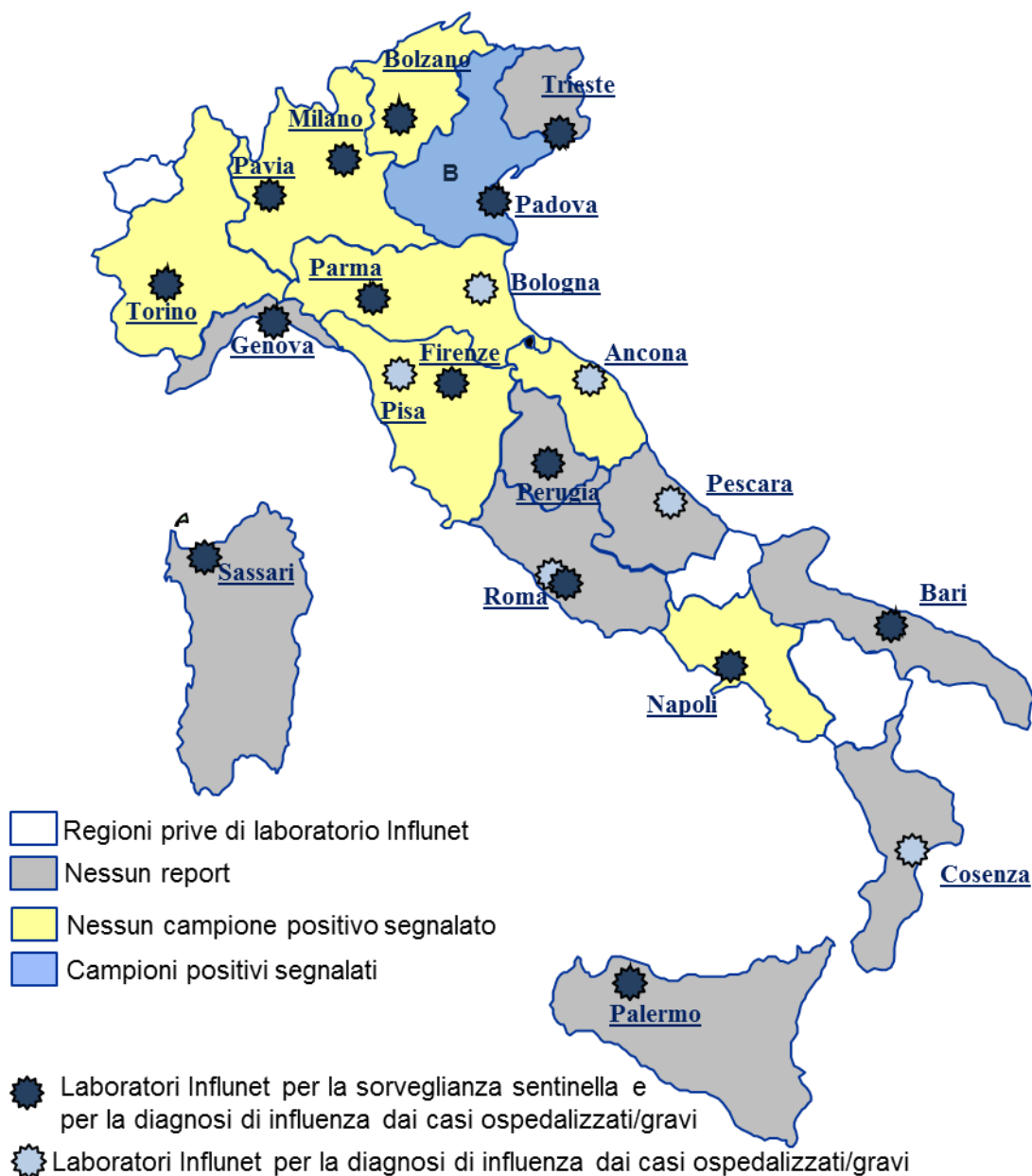


Tabella 2 Risultati delle tipizzazioni/sottotipizzazioni dei virus influenzali circolanti in Italia (a partire dalla settimana 46/2016).

	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	TOT
FLU A	12	22	51	82	156	273	363	409	443	439	383	332	176	98	52	18	15	7	4	2	1	0	1	0	3.339
A				1	6	18	21	17	27	24	27	32	5	1	2	4	3								188
A(H3N2)	12	21	51	78	150	247	337	389	411	407	355	299	169	93	50	13	11	7	4	2	1				3.107
A(H1N1) pdm09		1		3		8	5	3	5	8	1	1	2	4		1	1						1		44
FLU B	0	2	0	0	1	0	0	2	9	3	10	13	14	27	18	24	18	14	5	7	5	4	2	1	179
TOT POSITIVI	12	24	51	82	157	273	363	411	452	442	393	345	190	125	70	42	33	21	9	9	6	4	3	1	3.518

*Su un totale di 12.034 campioni clinici raccolti

N.B. Le apparenti discrepanze rispetto alla tabella della settimana scorsa sono dovute agli aggiornamenti conseguenti ad approfondimenti nelle analisi diagnostiche (tipo/sottotipo)

Figura 1 Andamento settimanale dei campioni positivi della presente stagione rispetto alla stagione 2015/2016

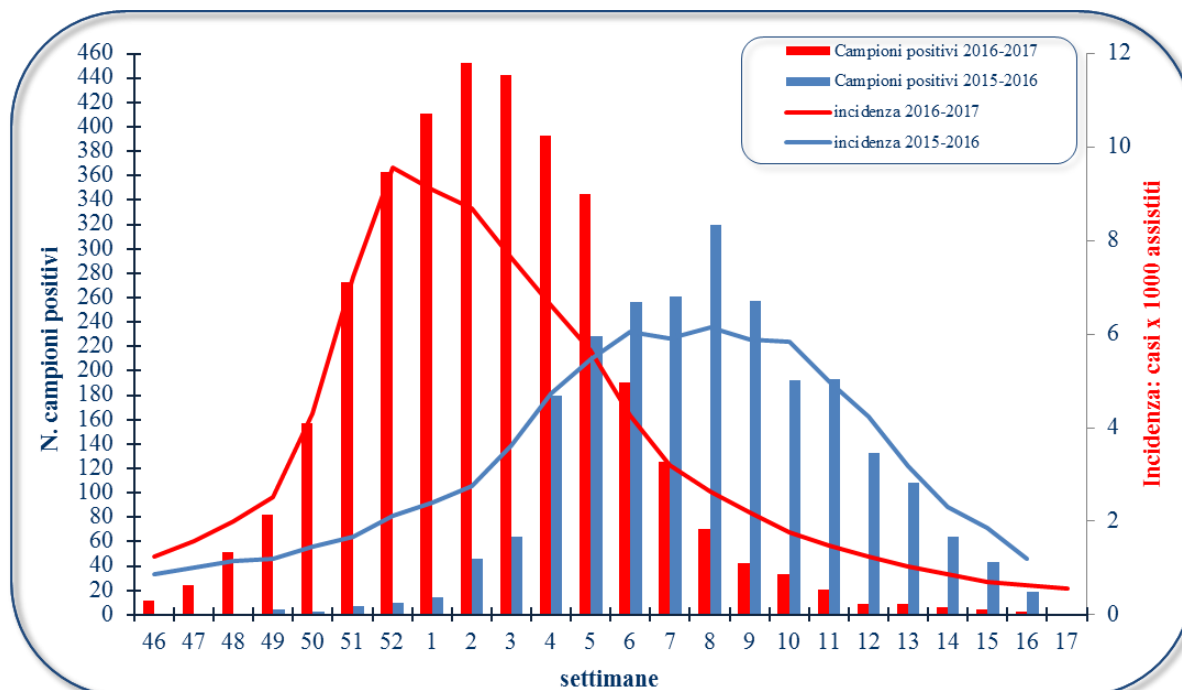
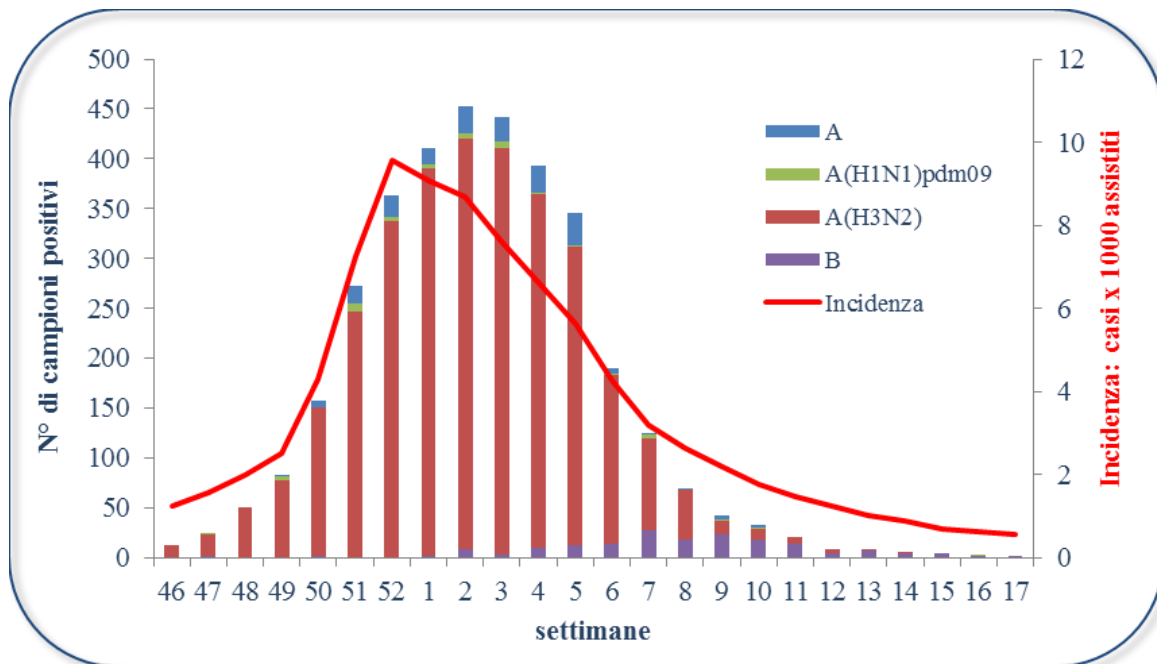


Figura 2 Andamento settimanale dei campioni positivi per tipo/sottotipo (stagione 2016/2017)



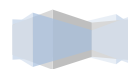
CIRCOLAZIONE, CARATTERISTICHE ED ANALISI EVOLUTIVA DEI CEPPI INFLUENZALI CIRCOLANTI IN ITALIA NELLA STAGIONE 2016/2017

La stagione 2016/2017 in Italia è stata caratterizzata da un avvio anticipato e da un rapido incremento nella circolazione di virus influenzali, fin dal mese di dicembre 2016, con netta prevalenza dei ceppi influenzali di tipo A (95%) appartenenti al sottotipo H3N2 (99% dei ceppi A sottotipizzati), così come riscontrato dalla maggior parte dei paesi europei e del mondo.

Il picco stagionale della circolazione dei virus influenzali è stato registrato già dalle prime settimane di gennaio, a cui è seguito un graduale decremento dalla seconda metà di gennaio e durante tutto il mese di febbraio, alla fine del quale l'attività virale è tornata ai livelli di base.

I virus influenzali **A(H3N2)** hanno predominato durante tutta la stagione. Solo a partire dalla fine di febbraio, si è osservata una proporzione crescente dei virus di tipo B, la cui circolazione si è comunque sempre mantenuta ai livelli minimi. Come anche precedentemente riportato (rapporto n°14 del 22/02/2017), permangono i problemi legati alla caratterizzazione antigenica dei virus A(H3N2), a causa di una ridotta o nulla capacità di agglutinare i globuli rossi di diverse specie animali. A livello europeo, la caratterizzazione antigenica mediante il saggio di inibizione dell'emagglutinazione (test HI) è stata effettuata solo su una piccola proporzione (circa il 10%) dei ceppi H3N2 pervenuti e saggiati nel corso della stagione dal WHO-CC di Londra. Le analisi molecolari e filogenetiche (figura 3) hanno permesso di confermare l'appartenenza di tutti i ceppi analizzati al sottogruppo genetico 3C.2a, la maggior parte dei quali si raggruppa tuttavia all'interno del più recente *sub-clade* 3C.2a1, definito dalle sostituzioni aminoacidiche N171K, I406V e G484E nel gene HA, rispetto al ceppo vaccinale A/Hong Kong/4801/2014 (sottogruppo 3C.2a).

Il WHO e l'ECDC hanno sottolineato che i virus appartenenti ai due suddetti sottogruppi genetici sono antigenicamente simili. Tuttavia, nell'arco della stagione influenzale, si è evidenziata una sostanziale diversificazione genetica nell'ambito del *sub-clade* 3C.2a1, con la comparsa di numerosi *clusters* definiti da ulteriori sostituzioni aminoacidiche nella HA, il cui impatto sulle caratteristiche antigeniche non è ben chiaro. In particolare, nell'ambito del raggruppamento 3C.2a1, è stata riscontrata, in diversi casi, la mutazione aggiuntiva N121K, a cui talvolta si associano ulteriori cambiamenti, quali T135K o I140M.



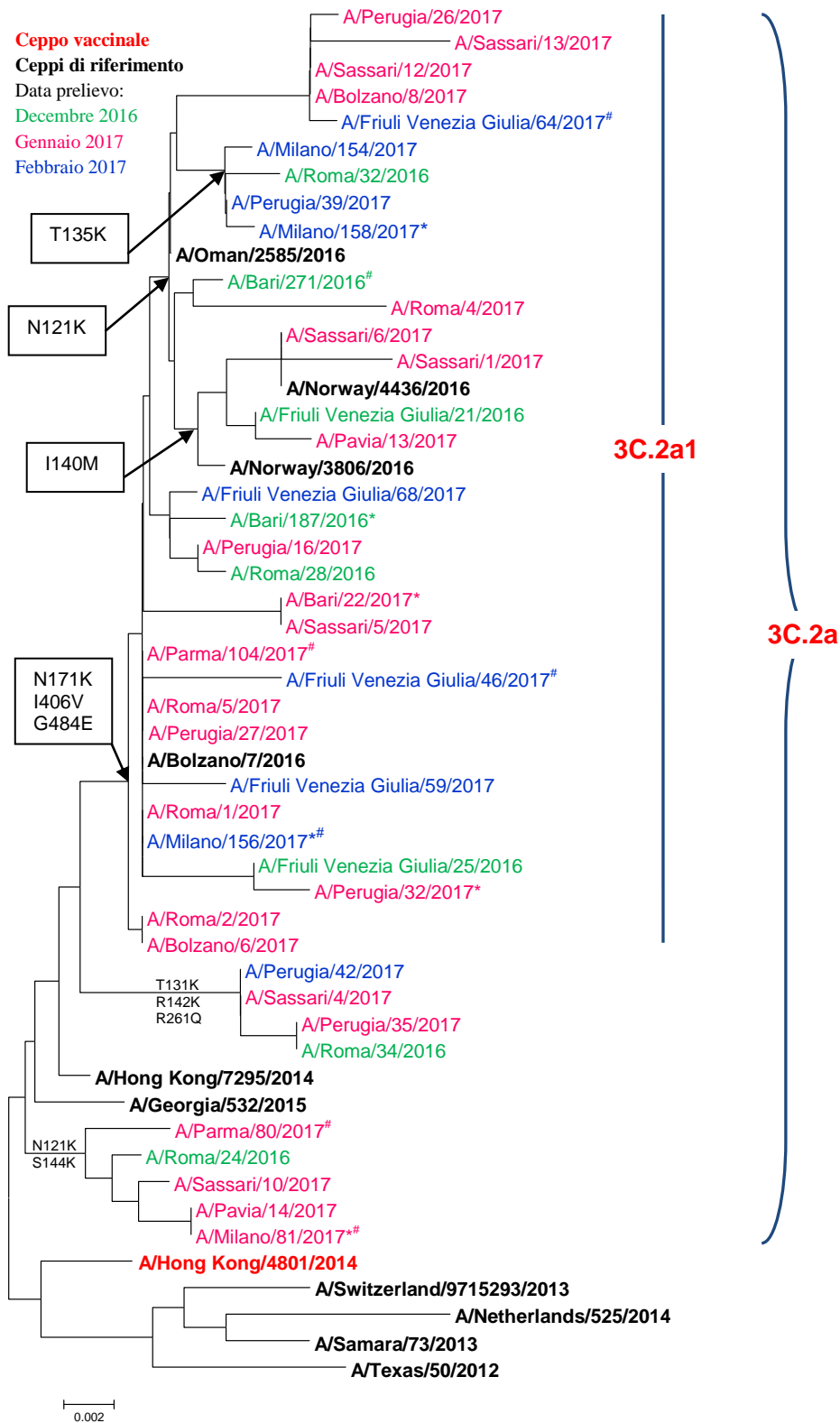
Il confronto delle sequenze del gene HA ottenute da ceppi virali, finora analizzati ed identificati da soggetti vaccinati e non-vaccinati, non ha evidenziato la presenza di particolari mutazioni, mostrandone una ripartizione simile nei diversi *clusters* molecolari.

Per quanto riguarda i virus influenzali **A(H1N1)pdm09** circolanti in Italia nella presente stagione, che hanno rappresentato poco più dell'1% dei ceppi A caratterizzati, le analisi molecolari finora condotte ne hanno evidenziato l'appartenenza al sottogruppo genetico 6B.1, caratterizzato dalle sostituzioni aminoacidiche S84N, S162N e I216T.

Le analisi filogenetiche relative al gene HA di una selezione di virus di tipo **B**, che ad oggi rappresentano il 4,9% dei campioni risultati positivi all'influenza in Italia, hanno evidenziato una predominante circolazione di ceppi appartenenti al lineaggio B/Yamagata ed, in particolare, al *clade* 3 (ceppo di riferimento: B/Phuket/3073/2013), come già riportato nel rapporto n°21 del 12/04/2017. Gli isolati italiani analizzati afferiscono, in particolare, ad un sottogruppo caratterizzato da 2 sostituzioni aminoacidiche, L172Q e M251V in HA1, in confronto al ceppo B/Phuket/3073/2013, come la maggior parte dei ceppi B/Yamagata recentemente isolati in Europa.



Figura 3. Relazioni filogenetiche relative al gene HA di un numero rappresentativo di virus A(H3N2) in Italia. L'analisi filogenetica è stata effettuata presso l'ISS, utilizzando l'algoritmo Neighbor-Joining per la costruzione degli alberi filogenetici.



*sequenza ottenuta presso il laboratorio regionale
#paziente vaccinato

ANALISI DELLA FARMACO-SUSCETTIBILITA' DI VIRUS INFLUENZALI ISOLATI IN ITALIA NELLA STAGIONE 2016/2017

Anche durante la stagione 2016/2017, il NIC ha condotto attività di monitoraggio della farmaco-suscettibilità dei virus influenzali circolanti sul territorio nazionale.

Durante la stagione influenzale, tra i virus pervenuti al NIC, un totale di 68 ceppi isolati in Italia (65 A/H3N2 e 3 di tipo B) sono stati finora saggiati per la suscettibilità agli inibitori della neuraminidasi. Le analisi fenotipiche e di sequenza condotte su tali isolati hanno permesso di evidenziarne la totale sensibilità nei confronti sia dello zanamivir sia dell'oseltamivir.

Il saggio fenotipico ha, infatti, mostrato valori di IC_{50} tipici dei virus influenzali sensibili ad entrambi gli IN. Inoltre, le analisi genotipiche non hanno evidenziato la presenza di marcatori molecolari noti per essere associati a resistenza a tali farmaci.

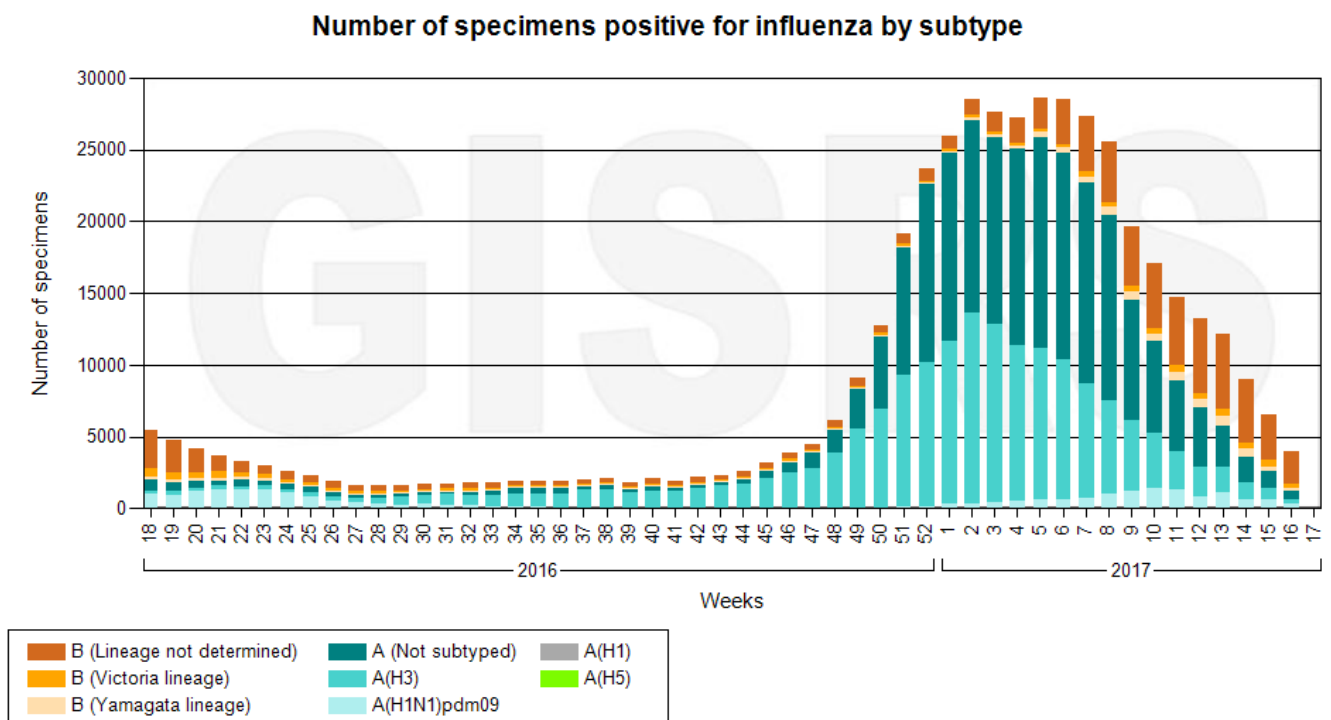


SITUAZIONE INTERNAZIONALE

La circolazione dei virus influenzali nell'emisfero Nord è in continua diminuzione.

Il grafico sottostante riporta la circolazione dei virus influenzali per tipi e sottotipi aggiornata alla settimana di sorveglianza 16/2017.

Global circulation of influenza viruses

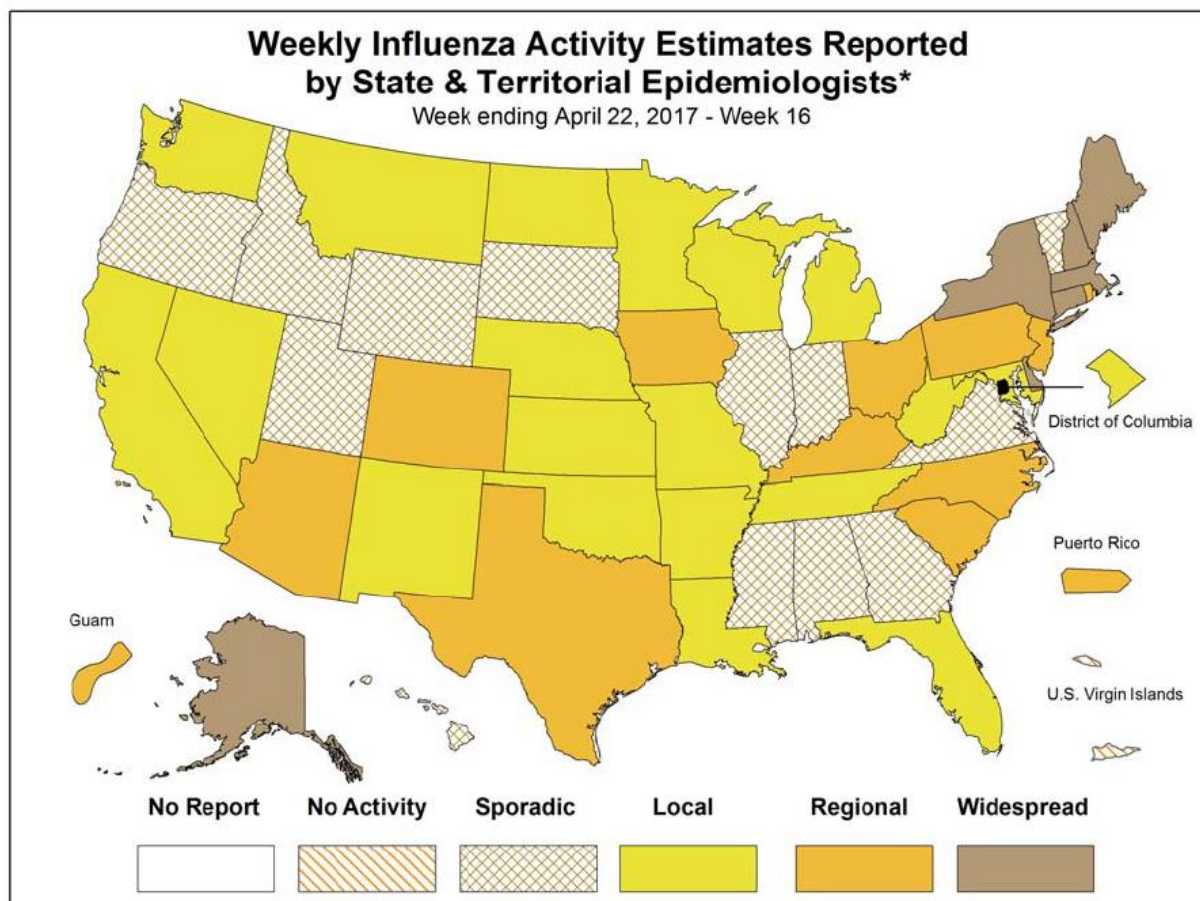


Secondo quanto riportato nell'ultimo report del WHO (1 maggio 2017) e relativo ad oltre 109.000 campioni analizzati dalla rete mondiale del WHO-GISRS, nel periodo compreso tra il 3 e il 16 aprile 2017, 14.597 (13,3%) sono risultati positivi all'influenza. Di questi, 6.108 (41,8%) appartenevano al tipo A e 8.489 (58,2%) al tipo B. Tra i ceppi A sottotipizzati, 1.358 (42,5%) erano H1N1pdm09 e 1.834 (57,5%) H3N2. Nell'ambito dei virus B identificati, 747 (49,3%) appartenevano al lineaggio Yamagata e 767 (50,7%) al lineaggio Victoria.



USA

Durante la settimana 16/2017, la circolazione dei virus influenzali è in ulteriore diminuzione. Nell'ambito delle identificazioni virali, i ceppi di tipo B sono prevalenti.



* This map indicates geographic spread & does not measure the severity of influenza activity



In particolare, nella settimana di sorveglianza 16/2017, sono stati testati **597** campioni clinici dai laboratori di sanità pubblica e 215 (36%) sono risultati positivi al virus influenzale, prevalentemente di tipo B (69,3%). Nell'ambito dei virus A, il sottotipo H3N2 è risultato dominante (87,9%) rispetto al sottotipo H1N1pdm09 (3,0%).

	Week 16	Data Cumulative since October 2, 2016 (Week 40)	
No. of specimens tested	597	78.425	
No. of positive specimens	215	38.611	
<i>Positive specimens by type/subtype</i>			
Influenza A	66 (30,7%)	30.989	(80,3%)
H1N1pdm09	2 (3,0%)	846	(2,7%)
H3	58 (87,9%)	29.804	(96,2%)
Subtyping not performed	6 (9,1%)	339	(1,1%)
Influenza B	149 (69,3%)	7.622	(19,7%)
Yamagata lineage	84 (56,4%)	4.059	(53,3%)
Victoria lineage	21 (14,1%)	1.747	(22,9%)
Lineage not performed	44 (29,5%)	1.816	(23,8%)

Il CDC riporta che, nell'ambito dei 1.999 ceppi finora caratterizzati **geneticamente**:

- 273/273(100%) ceppi **H1N1pdm09** analizzati sono risultati appartenenti al sottogruppo genetico 6B.1;
- 1.031/1.089 (94,7%) ceppi **H3N2** geneticamente caratterizzati sono risultati simili al ceppo A/Hong Kong/4801/2014 (3C.2a); 58/1.089 (5,3%) sono risultati correlati al sottogruppo 3C.3a;
- 637 sono i virus di tipo **B** analizzati, di cui 356 sono risultati correlati al ceppo vaccinale B/Phuket/3073/2013 (*clade* 3, lineaggio B/Yamagata), mentre 281 sono risultati correlati al ceppo vaccinale B/Brisbane/60/2008-like (*clade* 1A, lineaggio B/Victoria).



A partire dal 1° ottobre 2016, sono state finora effettuate 1.479 caratterizzazioni antigeniche:

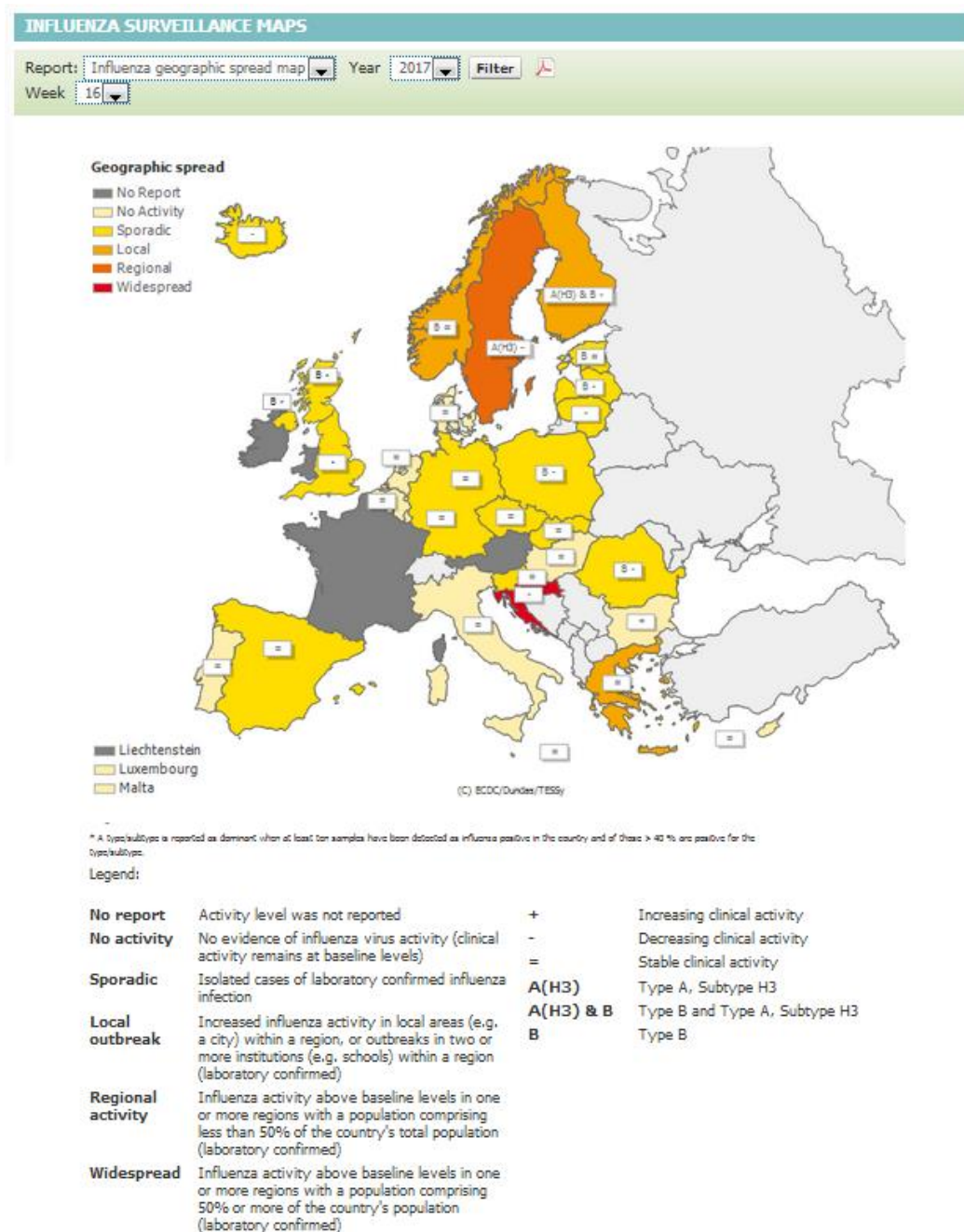
- 251/253 (99,2%) ceppi **H1N1pdm09** analizzati sono risultati antigenicamente correlati al ceppo vaccinale A/California/7/2009;
- 625/647 (96,6%) ceppi **H3N2** antigenicamente caratterizzati, con saggi HI o di neutralizzazione, sono risultati simili al ceppo A/Hong Kong/4801/2014 (ceppo vaccinale per la stagione 2016/2017 nell'emisfero Nord); 18 dei restanti 22 ceppi sono risultati maggiormente correlati al ceppo A/Switzerland/9715293/2013 (sottogruppo 3C.3a);
- 579 sono i virus di tipo **B** analizzati, di cui 312 sono risultati antigenicamente correlati al ceppo vaccinale B/Phuket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata), mentre 240 su 267 ceppi (89,9%) del lineage B/Victoria sono risultati correlati al ceppo vaccinale B/Brisbane/60/2008-like.

Per ulteriori informazioni relativo al quadro complessivo statunitense, si rimanda al report settimanale del [CDC](http://www.cdc.gov).



EUROPA

L'ECDC (TESSy) continua a riportare una circolazione di virus influenzali in diminuzione. La percentuale dei campioni risultati positivi all'influenza nell'ambito della sorveglianza sentinella è leggermente diminuita (13%), rispetto alla scorsa settimana. I virus di tipo B risultano prevalenti, sebbene il numero complessivo delle identificazioni si mantenga basso.



Nella 17^a settimana, vengono riportati finora i dati relativi a 742 identificazioni virali. In particolare:

- 125 virus sono risultati appartenenti al tipo A: di questi, 32 sono stati sottotipizzati come H3N2. Ulteriori 93 virus di tipo A non sono stati ancora caratterizzati;
- 617 virus sono risultati appartenenti al tipo B. Di questi, 6 sono stati caratterizzati come appartenente al lineaggio B/Yamagata e 7 al lineaggio B/Victoria. I rimanenti 604 ceppi non sono stati ancora caratterizzati.

Total of Viral Detections in the Season up till Week 17, 2017

Virus type/subtype	Current week		Season	
	Sentinel	Non-sentinel	Sentinel	Non-sentinel
Influenza A	2	123	16237	109700
A(H1)pdm09	0	0	185	359
A (subtyping not performed)	0	93	2482	70128
A (H3)	2	30	13567	39211
Influenza B	38	579	1833	14536
B(Vic) lineage	7	0	340	322
B(Yam) lineage	0	6	430	1058
Unknown lineage	31	573	1063	13156
Total	40	702	18070	124236

This report has been generated from data submitted to TESSy, The European Surveillance System on 2017-05-03. Page: 1 of 1.
The report reflects the state of submissions in TESSy as of 2017-05-03 at 17:01

Sui campioni raccolti a partire dalla settimana 40/2016, sono stati finora caratterizzati **geneticamente** 3.266 ceppi virali:

- 32 ceppi **H1N1pdm09** sono stati analizzati. Di questi, 27 sono risultati correlati al nuovo ceppo A/Michigan/45/2015 (sottogruppo 6B.1), raccomandato nella composizione vaccinale per l'emisfero Nord (stagione 2017/2018), mentre 5 sono risultati correlati al ceppo A/South Africa/3626/2013 (sottogruppo 6B);
- 858/2.923 (29,3%) ceppi **H3N2** caratterizzati sono risultati appartenere al sottogruppo 3C.2a (A/Hong Kong/4801/2014), 2.029/2.923 (69,4%) al nuovo sottogruppo 3C.2a1 (A/Bolzano/7/2016) e 29/2.923 (0,99%) al sottogruppo 3C.3a (A/Switzerland/9715293/2013); 1/2.923 (0,05%) al sottogruppo 3C.3b



(A/Stockholm/28/2014); 5/2.923 (0,17%) ceppi sono risultati appartenere ad altre categorie;

- 311 virus di tipo **B** sono stati analizzati; tra questi, 235 ceppi (75,6%) appartenenti al lineaggio Yamagata sono risultati correlati al ceppo B/Phuket/3073/2013 (*clade* 3); per 7 ceppi Yamagata non è stato possibile attribuire uno specifico *clade*. Gli altri 69 ceppi (22,2%) appartenenti al lineaggio Victoria sono risultati correlati al ceppo B/Brisbane/60/2008 (*clade* 1A).

Sui campioni raccolti a partire dalla settimana 40/2016, sono stati finora caratterizzati **antigenicamente** 1.138 ceppi virali:

- 12/19 ceppi **H1N1pdm09** analizzati sono risultati antigenicamente correlati al nuovo ceppo A/Michigan/45/2015 e 7 al ceppo vaccinale A/California/7/2009;
- 432/708 (61%) ceppi **H3N2** antigenicamente caratterizzati sono risultati correlati all'attuale ceppo vaccinale dell'emisfero Nord, A/Hong Kong/4801/2014; 8/708 (1,1%) sono risultati correlati al ceppo A/Switzerland/9715293/2013; per 268 ceppi non è stato possibile attribuire alcuna categoria antigenica;
- 431 sono i virus di tipo **B** analizzati, di cui 178 sono risultati antigenicamente correlati al ceppo vaccinale B/Phuket/3073/2013 e 6 al ceppo B/Massachusetts/02/2012 (lineaggio B/Yamagata), mentre per 7 ceppi non è stato possibile attribuire alcuna categoria antigenica. Nell'ambito del lineaggio B/Victoria, 240 ceppi sono risultati correlati al ceppo vaccinale B/Brisbane/60/2008.

Per ulteriori informazioni relative al quadro complessivo europeo, si rimanda ai report settimanali dell'[ECDC](http://ecdc.europa.eu).

