



NIC - DMI  
Istituto Superiore di Sanità

## SORVEGLIANZA VIROLOGICA

dell'INFLUENZA



# Rapporto N. 24 del 2 maggio 2018

**Settimana 17/2018**

**CENTRO NAZIONALE INFLUENZA/NIC-DMI**

Responsabile: Maria Rita Castrucci

### **Gruppo di lavoro:**

Simona Puzelli  
Angela Di Martino  
Marzia Facchini  
Laura Calzoletti  
Concetta Fabiani  
Giuseppina Di Mario

Con questa settimana si conclude il periodo di sorveglianza virologica relativo alla stagione 2017-2018, 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 2018-2019.

*In particolare:*

**Gruppo di lavoro NIC-ISS**

Simona Puzelli  
Angela Di Martino  
Marzia Facchini  
Laura Calzoletti  
Concetta Fabiani  
Giuseppina Di Mario

**CCM – Ministero della Salute**

Francesco Maraglino  
Anna Caraglia  
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 (Luigi Atripaldi)

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 filogenetiche condotte sulle emagglutinine (HA) di un selezionato numero di virus influenzali appartenenti al sottotipo A(H1N1)pdm09 e al tipo B (Figure 3 e 4)

## ITALIA

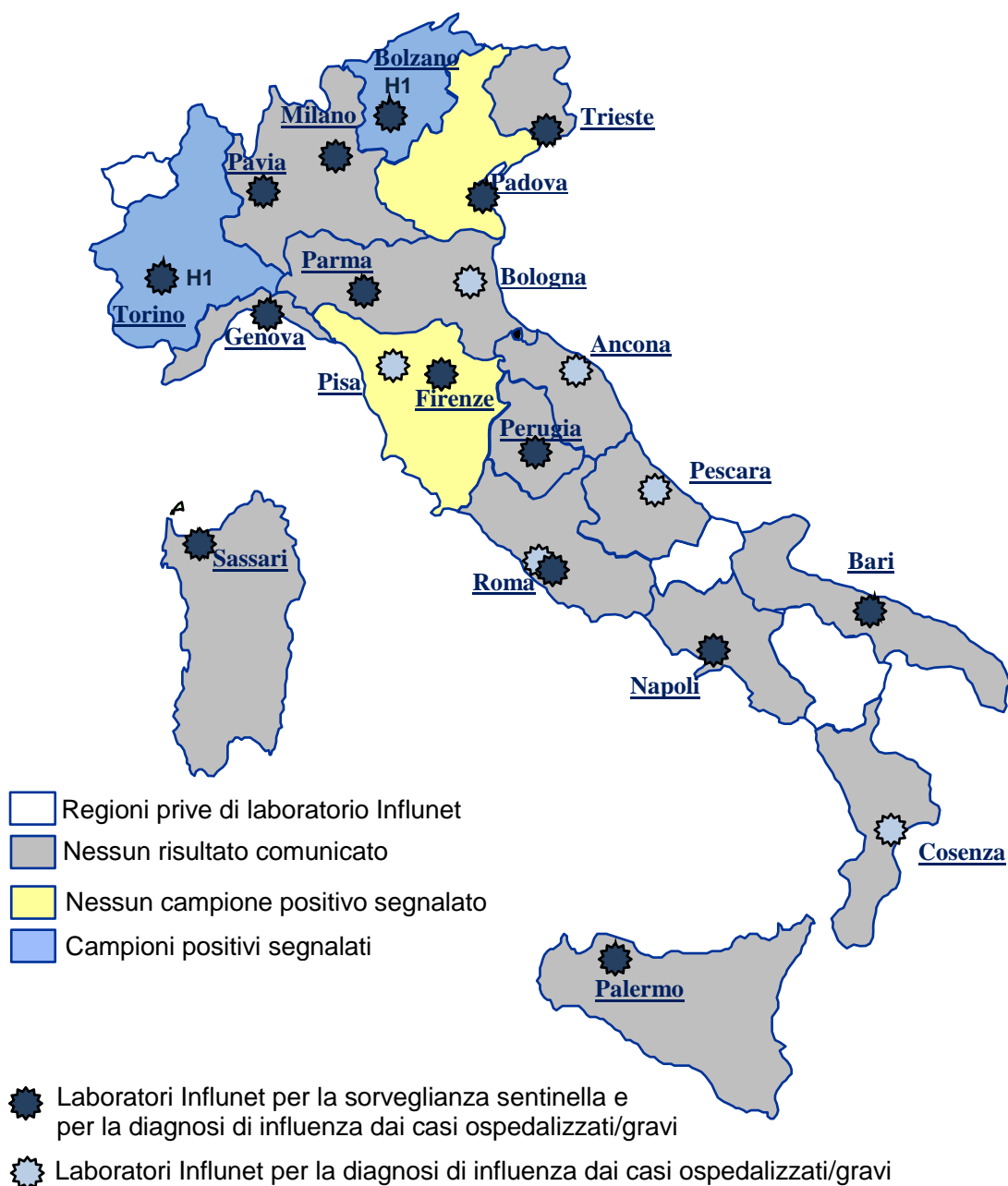
Durante la settimana 17/2018 sono stati segnalati, attraverso il portale InfluenzaNet, **58** campioni clinici ricevuti dai diversi laboratori afferenti alla rete InfluenzaNet e di questi, **3 (5%)** sono risultati positivi al virus influenzale, tutti di tipo **A**, sottotipo **H1N1pdm09**.

In tabella 1 sono elencati i laboratori che hanno comunicato i dati riguardanti le indagini di laboratorio, relativamente alla diciassettesima settimana.

In tabella 2 vengono riassunti i dati virologici finora ottenuti (sett. 46/2017- 17/2018).

**Tabella 1** Laboratori InfluenzaNet che hanno comunicato i dati nella 17<sup>a</sup> settimana del 2018

Città	Laboratorio	Referente
<b>BOLZANO</b>	AS Alto Adige	E. Pagani
<b>FIRENZE</b>	UNIVERSITA'	G.M. Rossolini
<b>PADOVA</b>	UNIVERSITA'	G. Palù
<b>TORINO</b>	AO "Amedeo di Savoia"	V. Ghisetti



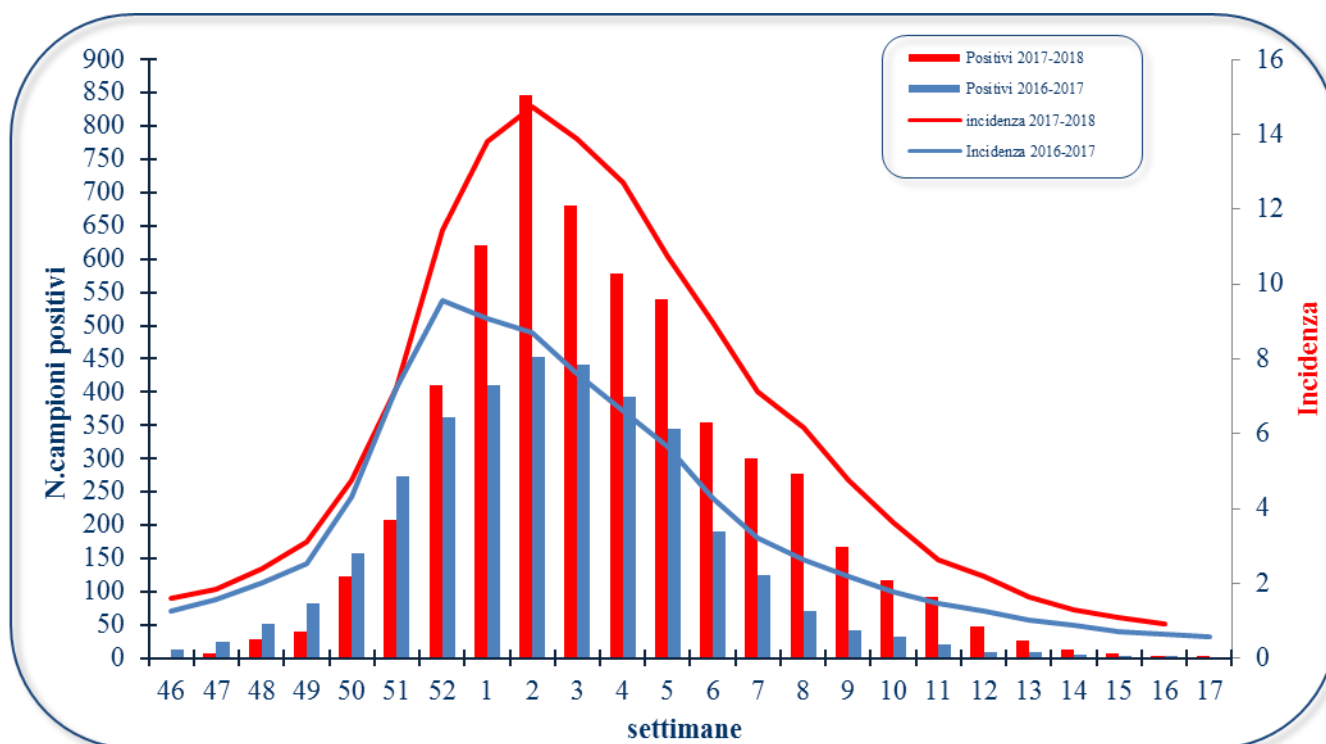
**Tabella 2** Risultati delle tipizzazioni/sottotipizzazioni dei virus influenzali circolanti in Italia (a partire dalla settimana 46/2017).

	46	47	48	49	50	51	52	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	TOT
FLU A	0	1	10	13	48	75	160	211	277	225	205	197	161	158	156	87	67	49	27	17	13	7	4	3	2171
A	0	0	2	0	1	3	10	9	8	8	12	13	7	5	6	4	3	1	1	2	0	2	1	0	98
A(H3N2)	0	0	1	4	9	6	9	10	13	15	13	6	5	8	8	6	2	2	1	3	1	0	0	0	122
A(H1N1)pdm09	0	1	7	9	38	66	141	192	256	202	180	178	149	145	142	77	62	46	25	12	12	5	3	3	1951
FLU B	2	7	18	27	74	132	251	409	570	455	373	343	193	143	121	81	51	43	20	9	0	1	0	0	3323
TOT POSITIVI	2	8	28	40	122	207	411	620	847	680	578	540	354	301	277	168	118	92	47	26	13	8	4	3	5494*

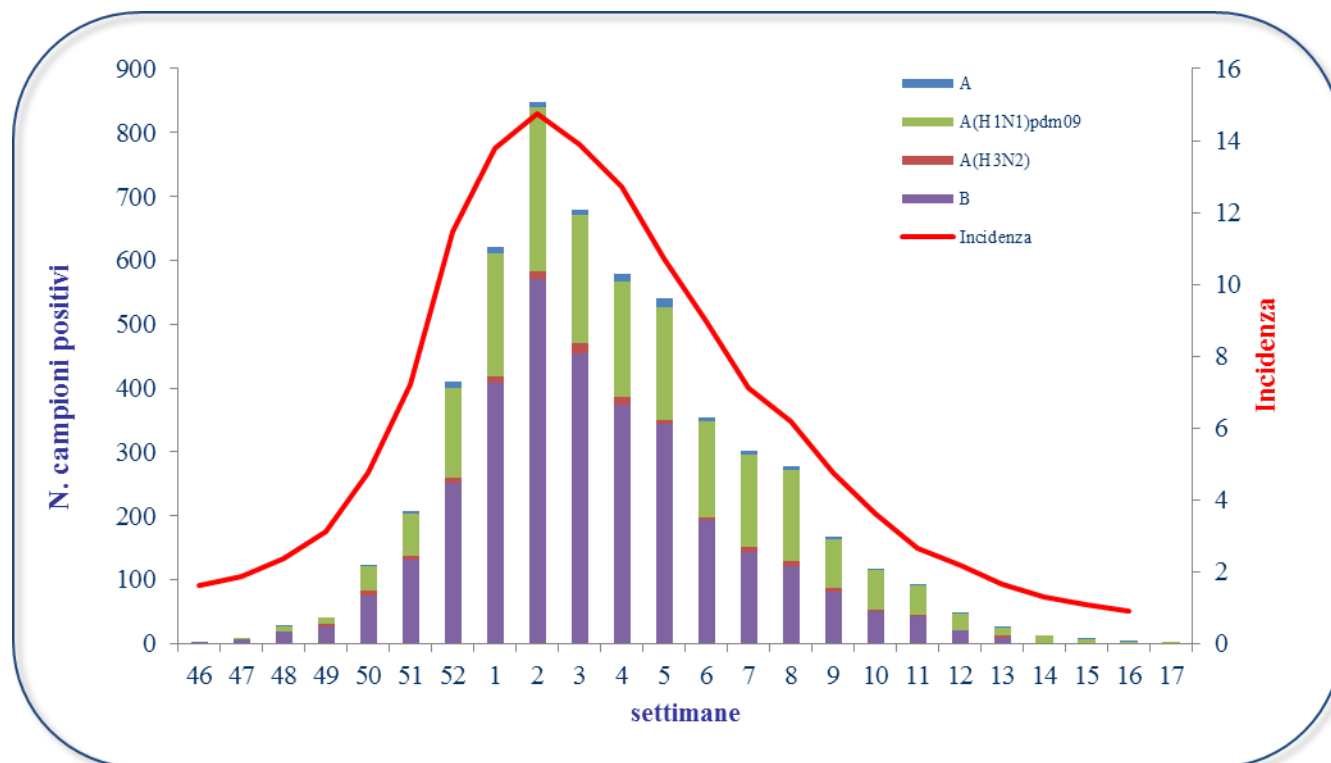
\*Su un totale di 16.135 campioni clinici pervenuti in laboratorio

N.B. Le apparenti discrepanze rispetto alla tabella delle settimane scorse sono dovute ai recenti inserimenti di dati sul portale ed ai continui aggiornamenti conseguenti ad approfondimenti nelle analisi diagnostiche (tipo/sottotipo)

**Figura 1** Andamento settimanale dei campioni positivi della presente stagione rispetto alla stagione 2016/2017



**Figura 2** Andamento settimanale dei campioni positivi per tipo/sottotipo (stagione 2017/2018)



## CIRCOLAZIONE, CARATTERISTICHE ED ANALISI FILOGENETICA DEI CEPPI INFLUENZALI CIRCOLANTI IN ITALIA NELLA STAGIONE 2017/2018

La stagione 2017/2018 in Italia è stata caratterizzata da un avvio anticipato e da una co-circolazione di virus influenzali di tipo A e B, con prevalenza di virus di tipo **B** (60%), fin dalle prime settimane di sorveglianza. Nell'ambito del tipo B, la maggior parte dei ceppi caratterizzati è risultata appartenere al lineaggio **Yamagata** (99,6%), contenuto solo nel vaccino stagionale quadrivalente. Tra i virus di tipo A, che hanno rappresentato il restante 40% dei ceppi circolanti, si è osservata una netta prevalenza di ceppi appartenenti al sottotipo **H1N1pdm09** (94% dei ceppi A sottotipizzati), mentre i virus appartenenti al sottotipo H3N2 hanno circolato solo a bassi livelli durante tutta la stagione.

Ad oggi, 16.135 campioni clinici sono stati raccolti sia nell'ambito della sorveglianza sentinella che da casi ospedalizzati e, di questi, 5.494 (34%) sono risultati positivi per il virus influenzale. Il periodo di massima raccolta dei campioni è stato registrato nella settimana 02/2018, in corrispondenza con il picco epidemico stagionale; nella stessa settimana è stata inoltre registrata la percentuale di positività più elevata (49,6%), sebbene la circolazione virale si sia mantenuta a livelli piuttosto elevati per un periodo più esteso, compreso tra le settimane 01/2018 e 05/2018 (Figure 1 e 2).

Per quanto riguarda i virus influenzali **A(H1N1)pdm09** che hanno circolato in Italia nella presente stagione, le analisi filogenetiche relative al gene HA, eseguite prevalentemente su ceppi più recenti ottenuti da campioni raccolti dalla fine di gennaio in poi (Figura 3), ne hanno evidenziato l'appartenenza al sottogruppo genetico 6B.1, caratterizzato dalle sostituzioni aminoacidiche S84N, S162N e I216T, con la totalità dei ceppi contraddistinti anche dalle seguenti sostituzioni aggiuntive: S74R, S164T e I295V. Molti dei virus analizzati erano inoltre caratterizzati dalla sostituzione T120A.

I virus influenzali **A(H3N2)** hanno rappresentato solo il 2% del numero totale di virus influenzali identificati sul territorio nazionale, nell'arco dell'intera stagione.

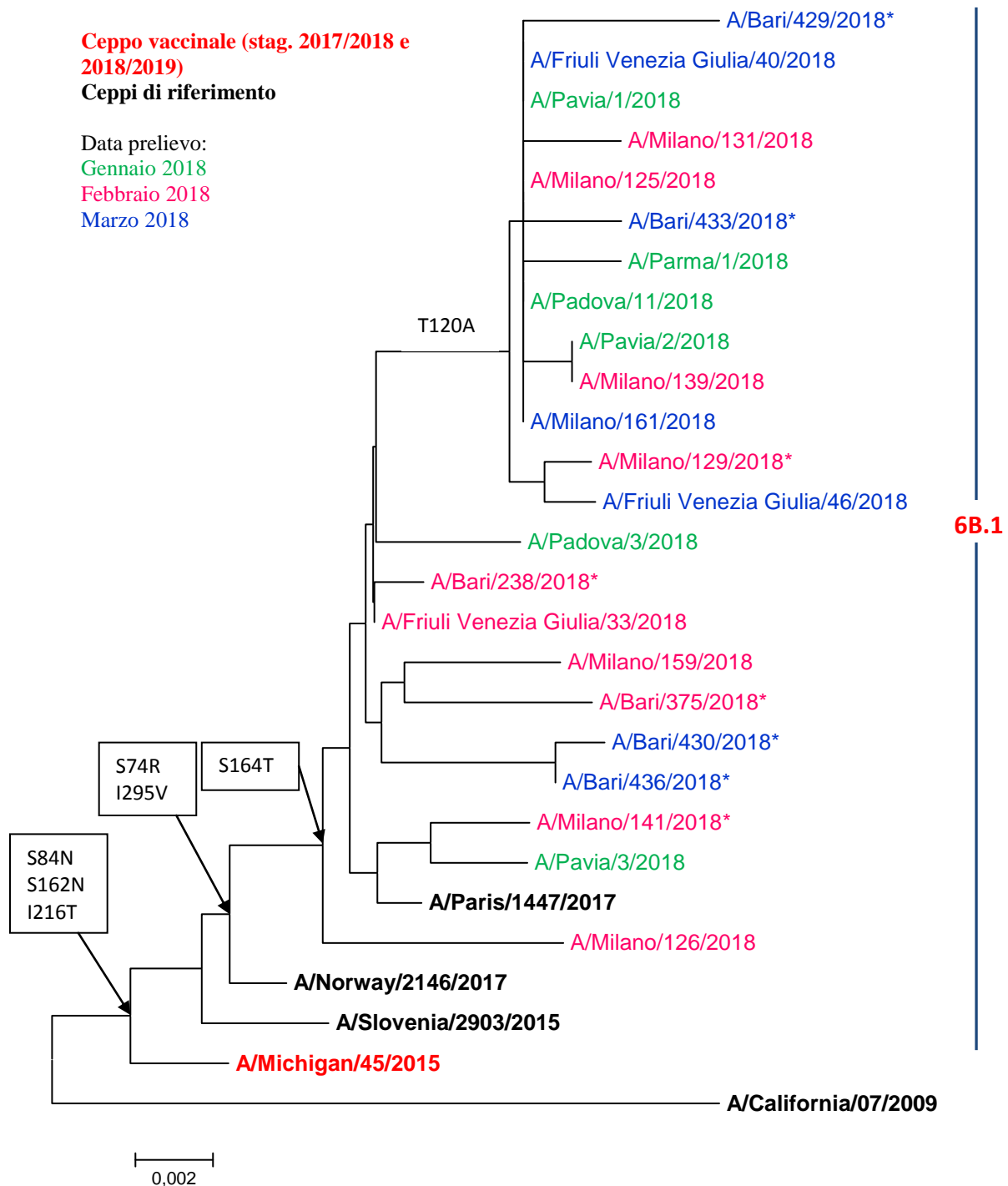
Come più volte sottolineato anche di recente (rapporto n°16 del 07/03/2018), permangono i problemi legati alla caratterizzazione antigenica dei suddetti virus, a causa di una ridotta o nulla capacità di agglutinare i globuli rossi di diverse specie animali. A livello europeo, la caratterizzazione antigenica mediante il saggio di inibizione dell'emagglutinazione (test HI) è stata effettuata su circa il 25% dei ceppi H3N2 pervenuti e saggiati presso il WHO-CC di Londra. Le analisi molecolari e filogenetiche hanno permesso di confermare l'appartenenza di tutti i ceppi analizzati al sottogruppo genetico **3C.2a** (ceppo di riferimento: A/Hong Kong/4801/2014), come già riportato nel suddetto rapporto n°16. Solo una minoranza di virus si raggruppa, invece, all'interno del *sub-clade* **3C.2a1** (ceppo di riferimento: A/Singapore/INFIMH160019/2016, nuovo ceppo vaccinale per la stagione 2018/2019 per l'emisfero nord).

Le analisi filogenetiche relative al gene HA di una selezione di virus di tipo **B** identificati in Italia nella stagione 2017/2018 (Figura 4), 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°10 del 24/01/2018. Tutti i virus 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, così come la maggior parte dei ceppi B/Yamagata recentemente isolati in Europa.

Nell'ambito dei soli 6 ceppi B appartenenti al lineaggio Victoria (0,4% dei virus B caratterizzati quest'anno), l'analisi molecolare relativa al gene HA di 3 di questi virus (Figura 4) ne hanno evidenziato l'appartenenza al *clade* genetico 1A, rappresentato dal ceppo di riferimento vaccinale B/Brisbane/60/2008, sebbene si raggruppino tutti in un *sub-cluster* caratterizzato dalle sostituzioni aggiuntive I117V, D129G ed I180V in HA1. Da sottolineare che, nei 3 ceppi italiani, è stata evidenziata la presenza della delezione di 2 aminoacidi in posizione 162 e 163 in HA1, tipica dei virus appartenenti al *clade* 1A-2Del, emerso nel 2017 (ceppi di riferimento: B/Norway/2409/2017 e B/Colorado/06/2017, quest'ultimo recentemente incluso nella formulazione vaccinale trivalente per la stagione 2018/2019, nell'emisfero nord).

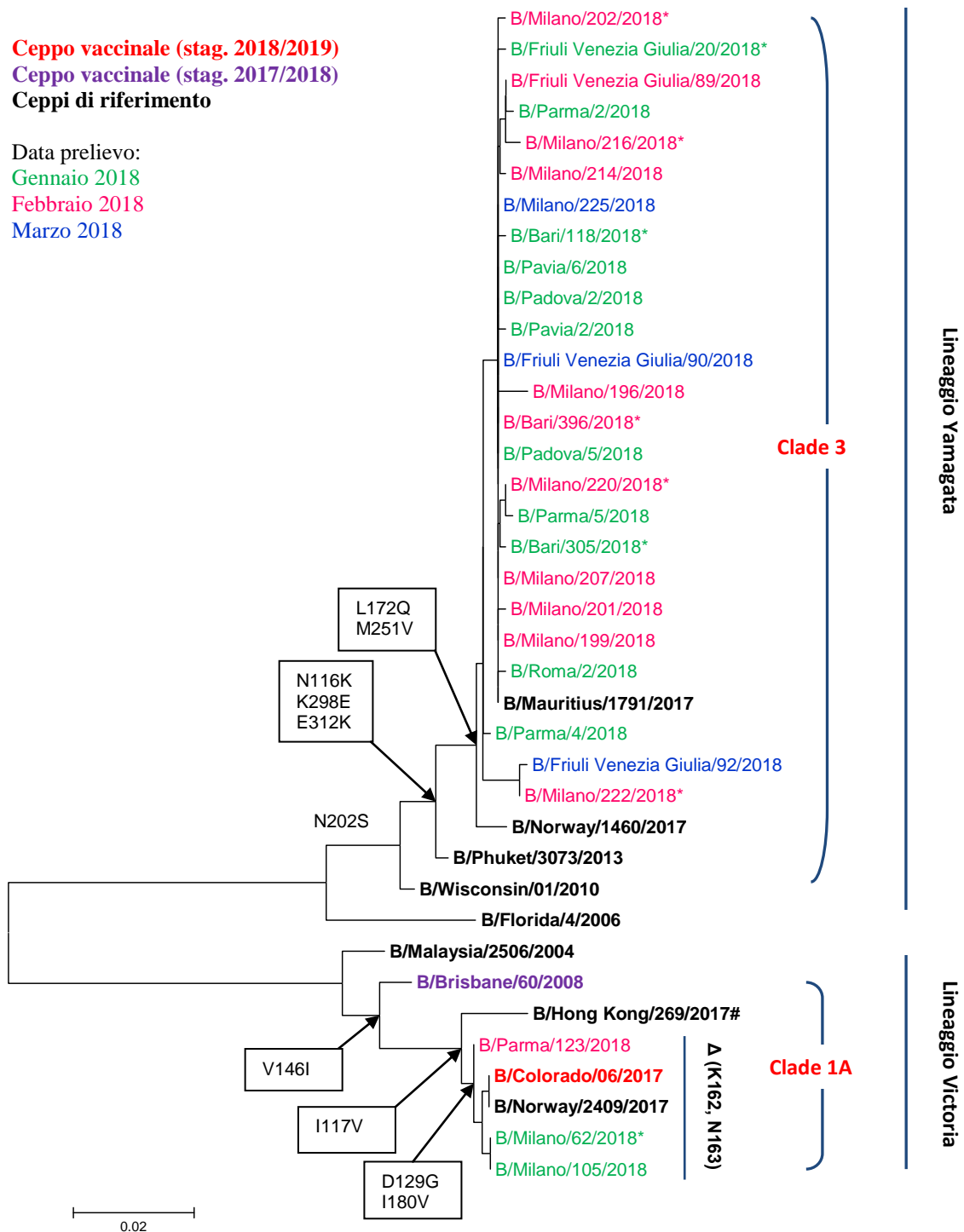


**Figura 3.** Relazioni filogenetiche relative al gene HA di un numero rappresentativo di virus A(H1N1)pdm09 in Italia. L'analisi filogenetica è stata effettuata presso l'ISS, utilizzando l'algoritmo Neighbor-Joining per la costruzione degli alberi filogenetici.



\*: sequenza ottenuta presso il laboratorio regionale

**Figura 4.** Relazioni filogenetiche relative al gene HA di un numero rappresentativo di virus B 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; Δ(K162, N163): presenza di delezione di 2 aminoacidi in posizione 162, 163  
#: presenza della delezione di 3 aminoacidi in posizione 162, 163 e 164 (Δ (K162, N163, D164))

## ANALISI DELLA FARMACO-SUSCETTIBILITA' DI VIRUS INFLUENZALI ISOLATI IN ITALIA NELLA STAGIONE 2017/2018

Nell'ambito della stagione 2017/2018, il NIC ha condotto attività di monitoraggio della farmaco-suscettibilità dei virus influenzali circolanti sul territorio nazionale.

Nel complesso, tra i virus pervenuti al NIC, un totale di 110 ceppi isolati in Italia (43 A/H1N1pdm09, 9 A/H3N2 e 58 di tipo B) sono stati finora saggiati per la suscettibilità agli inibitori della neuraminidasi (IN). Le analisi fenotipiche e di sequenza del gene NA condotte su tali isolati hanno permesso di evidenziarne la totale sensibilità nei confronti sia dello zanamivir sia dell'oseltamivir (Tabella 3).

Il saggio fenotipico ha, infatti, mostrato valori di IC<sub>50</sub> 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.

**Tabella 3** Risultati delle analisi (fenotipiche e genotipiche) per la valutazione della suscettibilità agli IN di virus influenzali isolati in Italia, durante la stagione 2017/2018.

	N. testati	N. resistenti/N. sensibili
<b>A(H1N1)pdm09</b>	43	0/43
<b>A(H3N2)</b>	9	0/9
<b>Influenza B</b>	58	0/58
<b>Total N.</b>	<b>110</b>	<b>0/110</b>

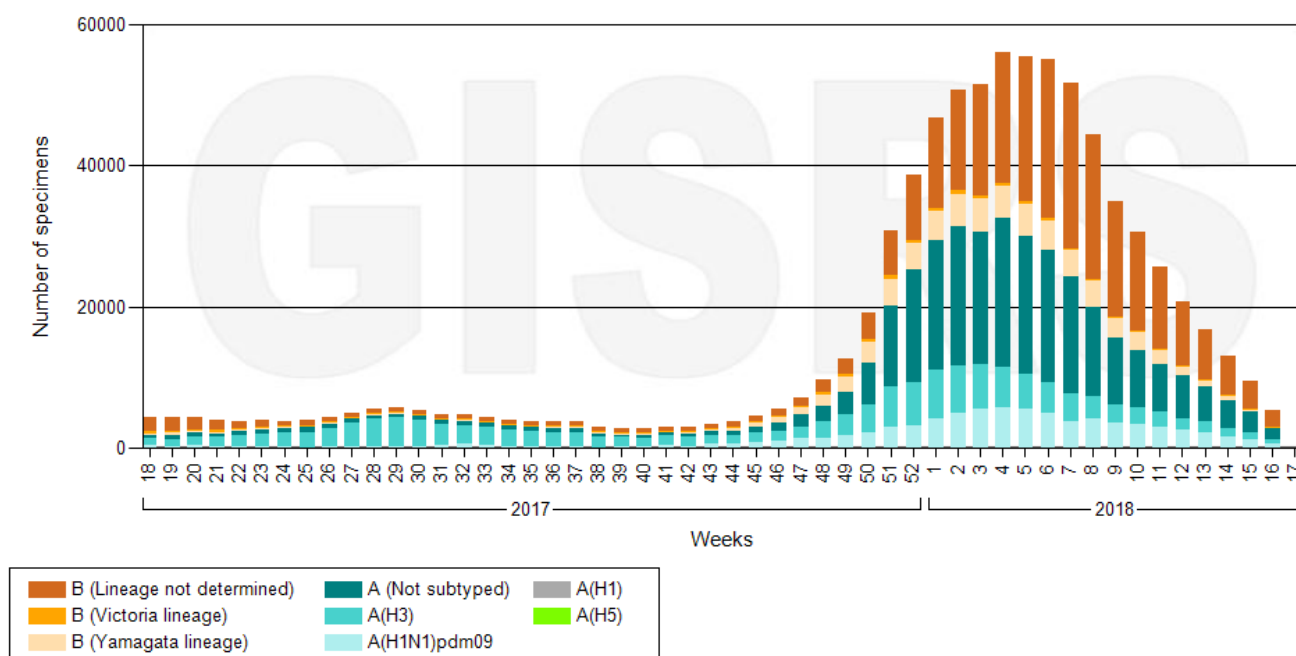
## SITUAZIONE INTERNAZIONALE

La circolazione dei virus influenzali è tornata a livelli inter-stagionali nella maggior parte dei Paesi delle zone temperate dell'emisfero Nord, ad eccezione dei Paesi dell'Europa orientale. Nelle zone temperate dell'emisfero Sud la circolazione rimane ancora al di sotto della soglia stagionale. Nel complesso, si osservano proporzioni simili nelle identificazioni virali attribuibili ad influenza di tipo A e di tipo B.

Il grafico sottostante riporta la circolazione dei virus influenzali per tipi e sottotipi aggiornata alla 17<sup>a</sup> settimana di sorveglianza del 2018.

### Global circulation of influenza viruses

Number of specimens positive for influenza by subtype



Secondo quanto riportato nell'ultimo report del WHO (30 aprile 2018) e relativo ad oltre 137.071 campioni analizzati dalla rete mondiale del WHO-GISRS, nel periodo compreso tra il 2 ed il 15 aprile 2018, 21.639 sono risultati positivi all'influenza. Di questi, 12.034 (55,6%) appartenevano al tipo A e 9.605 (44,4%) al tipo B. Tra i ceppi A sottotipizzati, 3.077 (58,2%) erano H1N1pdm09 e 2.211 (41,8%) H3N2. Nell'ambito dei virus B identificati, 917 (88,7%) appartenevano al lineaggio Yamagata e 117 (11,3 %) al lineaggio Victoria.

## USA

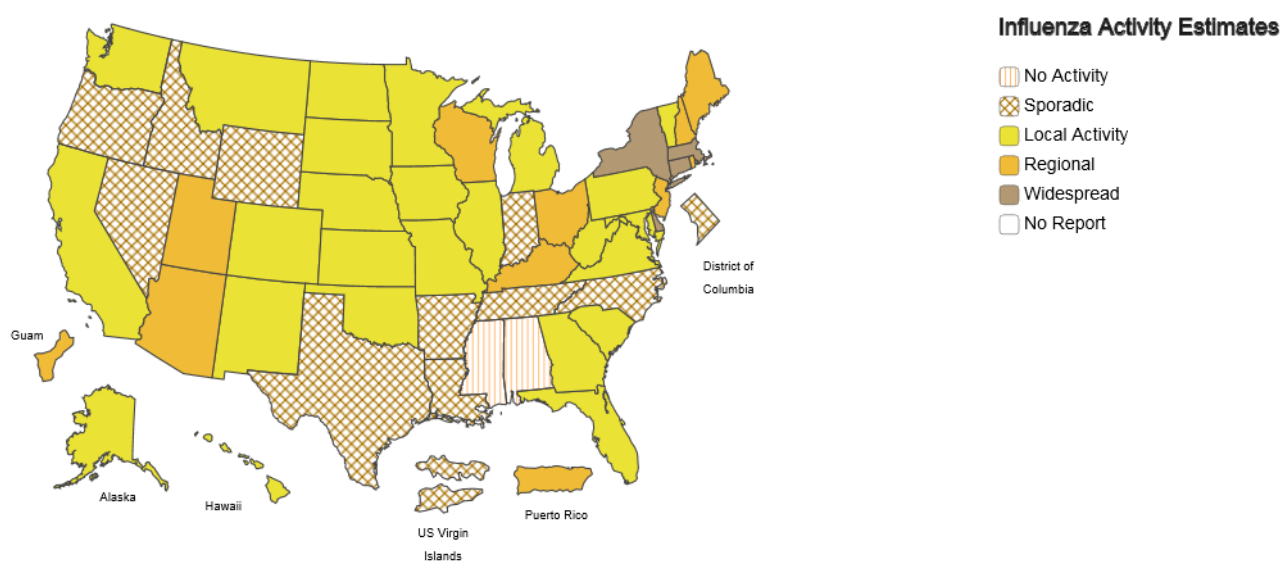
Durante la settimana 16/2018, la circolazione dei virus influenzali risulta in ulteriore diminuzione in tutti gli Stati Uniti, come evidenziato nella mappa sottostante, aggiornata al 21 aprile 2018.

I virus A(H3N2) sono risultati predominanti nell'arco dell'intera stagione 2017/2018 sebbene, nelle ultime settimane, siano stati più frequentemente riportati casi di influenza di tipo B, rispetto al tipo A.

### A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division

Weekly Influenza Activity Estimates Reported by State and Territorial Epidemiologists\*

Week Ending Apr 21, 2018 - Week 16



\*This map indicates geographic spread and does not measure the severity of influenza activity.

In particolare, nella 16<sup>a</sup> settimana di sorveglianza del 2018, sono stati testati 619 campioni clinici dai laboratori di sanità pubblica che spesso ricevono campioni già risultati positivi per influenza dai laboratori clinici e pertanto la percentuale di positività non è considerata indicativa dell'attività influenzale. Dei 216 campioni risultati positivi al virus influenzale il 29,6% appartiene al tipo A e il 70,4% al tipo B. Il sottotipo H3N2 risulta prevalente (67,2%), rispetto al sottotipo H1N1pdm09 (31,3%).

	Week 16	Data Cumulative since October 1, 2017 (Week 40)
No. of specimens tested	619	93,053
No. of positive specimens*	216	51,376
<i>Positive specimens by type/subtype</i>		
Influenza A	64 (29.6%)	37,116 (72.2%)
A(H1N1)pdm09	20 (31.3%)	5,360 (14.4%)
H3N2	43 (67.2%)	31,157 (83.9%)
Subtyping not performed	1 (1.6%)	599 (1.6%)
Influenza B	152 (70.4%)	14,260 (27.8%)
Yamagata lineage	105 (69.1%)	9,718 (68.1%)
Victoria lineage	21 (13.8%)	1,187 (8.3%)
Lineage not performed	26 (17.1%)	3,355 (23.5%)

Il CDC riporta che, nell'ambito dei 2.777 ceppi sui quali sono state effettuate caratterizzazioni genetiche o antigeniche:

- 686/686 (100%) ceppi **H1N1pdm09** analizzati geneticamente sono risultati appartenere al sottogruppo genetico 6B.1. Di questi ceppi, 603 sono stati caratterizzati anche a livello antigenico ed hanno evidenziato una stretta correlazione nei confronti del ceppo vaccinale A/Michigan/45/2015;
- 959/1.157 (83%) ceppi **H3N2** geneticamente caratterizzati sono risultati appartenere al *clade* 3C.2a, 136/1.157 (12%) al sottogruppo 3C.2a1 e 62/1.157 (5%) al sottogruppo 3C.3a; 534/553 (96,6%) ceppi antigenicamente caratterizzati sono risultati simili al ceppo A/Michigan/15/2014 (3C.2a), un

virus A/Hong Kong/4801/2014-like (ceppo vaccinale per la stagione 2017/2018 nell'Emisfero Nord) propagato in cellule;

- 934 sono i virus di tipo **B** analizzati, di cui 733 appartenenti al lineaggio Yamagata e 201 al lineaggio Victoria. Nell'ambito dei ceppi Yamagata, le analisi filogenetiche hanno evidenziato una stretta correlazione nei confronti del ceppo B/Phuket/3073/2013 (*clade* 3); 613 ceppi, caratterizzati a livello antigenico, sono risultati correlati al suddetto ceppo.

Tutti i ceppi Victoria sono risultati filogeneticamente correlati al ceppo vaccinale B/Brisbane/60/2008 (*clade* 1A); fino ad ora, 48 ceppi (24%) sono risultati correlati, dal punto di vista genetico e/o antigenico, al suddetto ceppo vaccinale, mentre per altri 153 ceppi (76%) è stata evidenziata la delezione di 2 aminoacidi (162 e 163) in HA, tipica dei virus appartenenti al *clade* 1A-2Del, emerso nel 2017. Per 136 di questi virus, analizzati dal punto di vista antigenico, è stata osservata una ridotta reattività nei confronti del suddetto ceppo vaccinale.

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

## EUROPA

L'ECDC (TESSy) registra un netto decremento nella circolazione dei virus influenzali nella maggior parte dei Paesi, sebbene si osservi ancora una positività all'influenza del 12% tra i campioni raccolti nell'ambito della sorveglianza sentinella. I virus di tipo A e B continuano a co-circolare, con prevalenza dei ceppi di tipo A. In particolare, nella 17<sup>a</sup> settimana, vengono finora riportati i dati relativi a **411** identificazioni virali:

- 272 virus sono risultati appartenenti al tipo A: di questi 61 sono stati sottotipizzati come H1N1pdm09 e 47 come H3N2. Ulteriori 164 virus di tipo A non sono stati ancora caratterizzati;
- 139 virus sono risultati appartenenti al tipo B. Di questi, 4 sono stati caratterizzati come appartenenti al lineaggio B/Yamagata e nessuno al lineaggio B/Victoria. I rimanenti 135 ceppi non sono stati ancora caratterizzati.

### Total of Viral Detections in the Season up till Week 17, 2018

Virus type/subtype	Current week		Season	
	Sentinel	Non-sentinel	Sentinel	Non-sentinel
Influenza A	12	260	9196	94130
A(H1)pdm09	10	51	4938	17353
A (subtyping not performed)	1	163	1529	57842
A (H3)	1	46	2667	18932
Influenza B	6	133	15584	118007
B(Vic) lineage	0	0	209	92
B(Yam) lineage	3	1	7283	8220
Unknown lineage	3	132	8092	109695
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>393</b>	<b>24780</b>	<b>212137</b>

This report has been generated from data submitted to TESSy, The European Surveillance System on 2018-05-02. Page: 1 of 1. The report reflects the state of submissions in TESSy as of 2018-05-02 at 17:00



Sui campioni (sentinella e non-sentinella) raccolti a partire dalla settimana 40/2017, sono stati finora caratterizzati **antigenicamente** 2.924 ceppi virali:

- 945/945 ceppi **H1N1pdm09** analizzati sono risultati antigenicamente correlati al ceppo A/Michigan/45/2015; per 1 ceppo non è stato possibile attribuire una categoria.
- 82/137 ceppi **H3N2** antigenicamente caratterizzati sono risultati correlati al ceppo vaccinale dell'emisfero Nord, A/Hong Kong/4801/2014; 43 sono risultati correlati al ceppo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (ceppo vaccinale raccomandato per la stagione 2018/2019 nell'emisfero Nord); per 12 ceppi non è stata attribuita la categoria.
- 1.841 virus di tipo **B** sono stati analizzati; 1.770 appartengono al lineaggio Yamagata e, di questi, 1.769 sono risultati correlati al ceppo B/Phuket/3073/2013 (*clade* 3), mentre uno solo al ceppo B/Massachusetts/02/2012 (*clade* 2). Tra i 71 virus appartenenti al lineaggio Victoria, 43 sono risultati correlati al ceppo B/Brisbane/60/2008 (*clade* 1A), mentre 28 hanno mostrato di appartenere al *clade* 1A-2Del (B/Norway/2409/2017).

Sui campioni (sentinella e non-sentinella) raccolti a partire dalla settimana 40/2017, sono stati finora caratterizzati **geneticamente** 2.684 ceppi virali:

- 432/432 ceppi **H1N1pdm09** analizzati sono risultati correlati al ceppo A/Michigan/45/2015 (sottogruppo 6B.1), raccomandato nella composizione vaccinale dell'emisfero Nord.
- 521/955 (54%) ceppi H3N2 caratterizzati sono risultati appartenere al sottogruppo 3C.2a (A/Hong Kong/4801/2014), 409/955 (43%) al sottogruppo 3C.2a1 (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016) e 22/955 (2%) al sottogruppo 3C.3a (A/Switzerland/9715293/2013); 3 ceppi sono risultati appartenere ad altra categoria.
- Tra i 1.297 virus B analizzati, 1.167 appartengono al lineaggio Yamagata e risultano correlati al ceppo B/Phuket/3073/2013-like (*clade* 3). Tra i 130 virus appartenenti al lineaggio Victoria, 78 sono risultati correlati al ceppo B/Brisbane/60/2008-like (*clade* 1A) e 52 al ceppo B/Norway/2409/2017 (*clade* 1A-2Del).

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