

AL02

**SISTEMA DI SORVEGLIANZA SANITARIA DELLE SINDROMI RESPIRATORIE E
INFLUENZALI**

Sommario

Sintesi dell'intervento.....	3
Razionale del campionamento	4
Indicazioni Operative.....	10

Sintesi dell'intervento

Premessa

La sorveglianza sanitaria risponde all'esigenza di monitoraggio e contenimento di epidemie. La raccolta di campioni biologici in contesti specifici permette l'identificazione precoce di microrganismi circolanti e di valutare l'eventuale diffusione sul territorio di una malattia infettiva.

Obiettivo

Attivare un campionamento mirato alla sorveglianza sanitaria tra i soggetti che accedono presso le strutture di Pronto Soccorso (PS) di Regione Lombardia (RL) per sindromi respiratorie ed influenzali.

Lo scopo è quello di sorvegliare la presenza/assenza di una malattia nella popolazione.

Attività

I soggetti che accedono ad alcune strutture di PS pubbliche e private sul territorio lombardo con sintomi influenzali e di infezione acuta delle vie respiratorie saranno **campionati** e sottoposti a **tampone naso-faringeo**. I laboratori di riferimento avranno il compito di eseguire le indagini molecolari sui campioni biologici raccolti.

La dimensione campionaria è stata stabilita in modo da identificare con un certo livello di confidenza la presenza di malattia (ovvero per rispondere alla domanda: qual è il numero di soggetti da testare per avere nel campione almeno 1 soggetto positivo?). In particolare, la dimensione campionaria dipende da: (i) numerosità della popolazione da cui si estrae il campione; (ii) prevalenza presunta di malattia; (iii) livello di confidenza.

La popolazione di riferimento è quella che accede ai PS presenti sul territorio lombardo con diagnosi riconducibile ai seguenti codici ICD9-CM delle Malattie respiratorie: 460-466 (infezioni acute delle vie respiratorie), 470-478 (altre malattie delle vie respiratorie superiori), 480-487 (polmonite e influenza), 490-496 (malattie polmonari croniche ostruttive e condizioni associate), 510-519 (altre malattie del sistema respiratorio).

Nonostante la stagionalità del fenomeno, la dimensione campionaria rimane stabile e si è quindi deciso di procedere con un **campionamento settimanale fisso**. Scelto a priori un livello di confidenza pari al 95%, la dimensione dipende, a questo punto, solo dalla prevalenza presunta di malattia. In generale, quando la patologia è presente nella popolazione con una frequenza relativamente bassa, la prevalenza dipende, in modo direttamente proporzionale, dal tasso di incidenza e dalla permanenza media del soggetto nello stato di malattia. Il campione è stato calcolato pari a **322 unità/settimana** con una prevalenza presunta di malattia rispettivamente pari al 1%.

Il campione è suddiviso in modo proporzionale su tutti i PS pubblici e privati presenti sul territorio lombardo (**schema di campionamento per quote**), escludendo le strutture non generalmente indicate per il trattamento delle principali patologie dell'apparato respiratorio. Il campionamento non è probabilistico dal momento che i soggetti non saranno estratti casualmente, bensì scelti per ordine di arrivo in PS. Il personale di PS dovrà occuparsi di raggiungere la quota/settimana stabilita.

In aggiunta al campione precedentemente descritto, si includeranno tutti i soggetti che entrano in PS e vengono ricoverati in terapia intensiva.

Razionale del campionamento

1. Obiettivo

Attivare un campionamento mirato alla sorveglianza sanitaria tra i soggetti che accedono presso le strutture di Pronto Soccorso (PS) di Regione Lombardia (RL) per sindromi respiratorie e influenzali.

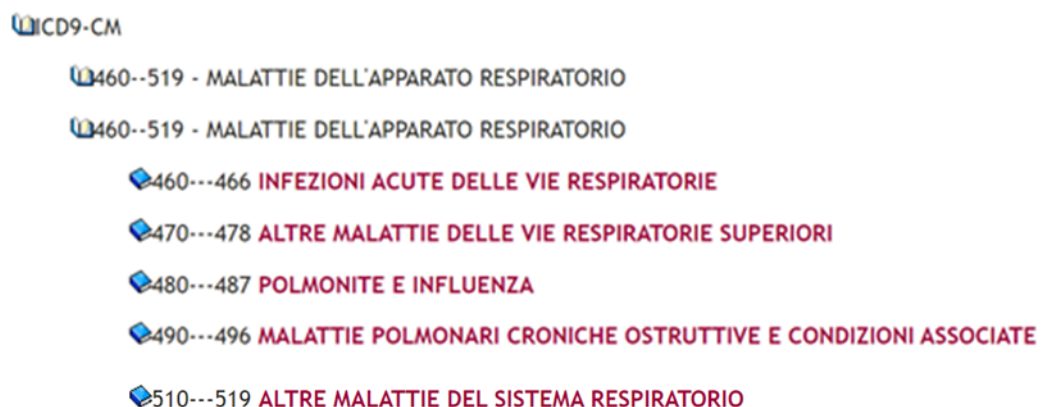
2. Materiali e Metodi

2.1 Estrazione accessi al PS

È stata effettuata la selezione dei seguenti codici ICD9-CM delle Malattie respiratorie (sindromi respiratorie e sindromi influenzali) ed estratti i conteggi degli accessi ai PS,

- Per ogni PS della Lombardia;
- Dal 2018 all'ultimo periodo disponibile del 2022, per settimana (W1, ..., W52/W53);

Inoltre, il dataset contiene l'informazione relativa all'ente di appartenenza amministrativa del PS (ASST, IRCCS, etc.) e se struttura pubblica o privata.



2.2 Selezione dei PS

Il campionamento è stato limitato ai PS con accessi medi per malattie respiratorie superiori a 10 soggetti/settimana. In questo modo, dalla lista sono state escluse le strutture non generalmente indicate per il trattamento delle principali patologie dell'apparato respiratorio.

2.3 Definizione della prevalenza media di popolazione

La prevalenza media delle sindromi respiratorie e influenzali è stata determinata calcolando le medie mobili semplici degli accessi ai PS di RL, osservati per gli anni dal 2018 al 2021. Per definizione, la media mobile semplice viene calcolata entro una finestra di ampiezza variabile, scelta a piacere. Lo scopo è quello di smussare i picchi e filtrare il rumore di fondo. Per la scelta ottimale della finestra temporale si procede confrontando diverse ampiezze. La **figura 1** rappresenta un esempio di media mobile in un intorno di 3, 5 e 7 giorni. La scelta di un intorno dispari è preferibile dal momento che permette di ottenere dei valori centrati.

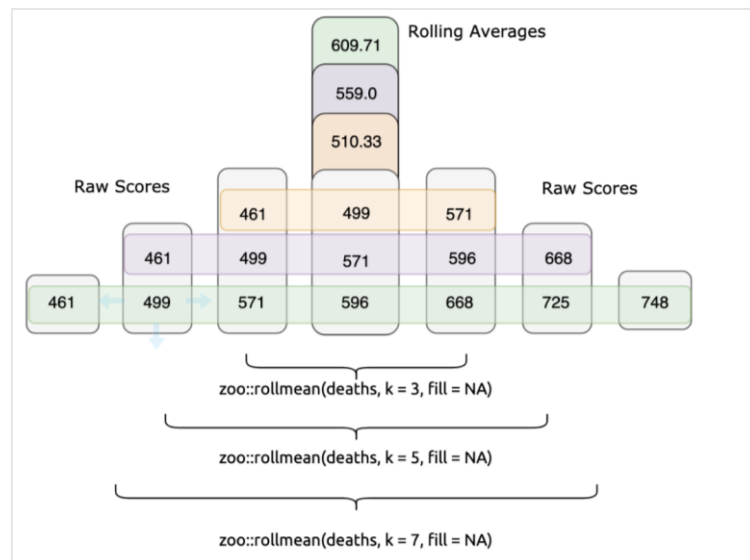


Figura 1. Rappresentazione grafica di un esempio di calcolo delle medie mobili in un intorno rispettivamente di 3, 5, e 7 giorni (tratto da <https://www.storybench.org/how-to-calculate-a-rolling-average-in-r/>).

2.4 Dimensione campionaria

Lo scopo è quello di stabilire **qualitativamente se una malattia è presente o meno nella popolazione** (non quello di valutare la frequenza/prevalenza del fenomeno). Tale necessità si verifica in occasione di epidemie per valutare l'eventuale diffusione sul territorio di una malattia infettiva.

La dimensione campionaria deve essere definita in modo tale da identificare con un certo livello di confidenza la presenza di malattia (ovvero per rispondere alla domanda: qual è il numero di soggetti da estrarre tale da avere nel campione almeno 1 soggetto positivo?) [1, 2, 3].

La variabile casuale che descrive il fenomeno nel caso di bassa prevalenza di malattia (<5%) ha distribuzione **ipergeometrica** (campionamento senza reinserimento) che nel caso di prevalenza maggiore è approssimabile ad una binomiale. La formula per il calcolo della numerosità campionaria si basa sulla relazione

$$(1-p) \cdot n = (1-\text{livello di confidenza})$$

La dimensione campionaria si ricava risolvendo per n,

$$n = \log_a / [\log(1-p)]$$

dove a è 1- livello di confidenza e p è la prevalenza. La corrispondente formula nel caso si utilizzi la distribuzione ipergeometrica è

$$n = \left(1 - (1 - a)^{\frac{1}{NP}}\right) \times \left(N - \frac{NP - 1}{2}\right)$$

1-a = livello di confidenza

N = numerosità della popolazione da cui si estrae il campione

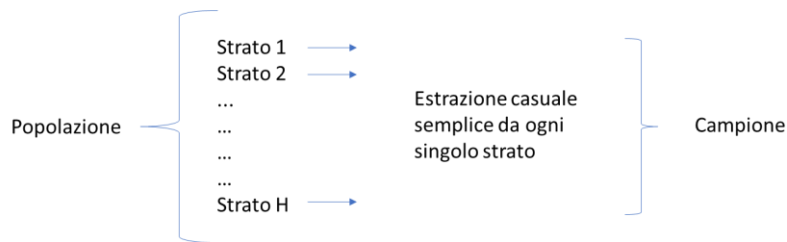
P = prevalenza di malattia

2.5 Software statistico

Per il calcolo della media mobile è stato utilizzato il software R v.4.0.5 [4], library *zoo*.

2.6 Piano di campionamento

È stato applicato uno schema di **campionamento per quote** (stratificato proporzionale non probabilistico) essendo le unità organizzate per caratteristiche territoriali. Il campionamento non è probabilistico dal momento che i soggetti non saranno estratti casualmente, bensì scelti per ordine di arrivo in PS. Il personale di PS dovrà occuparsi di raggiungere la quota/settimana stabilita.



Il campione rispecchierà le stesse proporzioni della popolazione rispetto alla variabile di stratificazione:

$$n_h = W_h * n \text{ per ogni } h = 1, \dots, H$$

Dove,

n_h , ampiezza del singolo campione estratto da ogni strato h

n , ampiezza totale del campione

W_h , N_h/N = frequenza relativa in ogni strato h ovvero (ampiezza di ogni strato h /ampiezza della popolazione)

3. Risultati

Il dataset di estrazione contiene le informazioni relative agli accessi di 81 strutture di PS di cui 17 private.

Gli accessi totali per settimana e per anno e gli accessi totali per ente di appartenenza per anno sono rappresentati in **Figura 2 e 3**, mentre gli accessi cumulativi totali per anno sono stati rispettivamente di 214.894 (anno 2018), 215.361 (anno 2019), 177.660 (anno 2020), 146.479 (anno 2021) e 51.092 (prime 17 settimane del 2022).

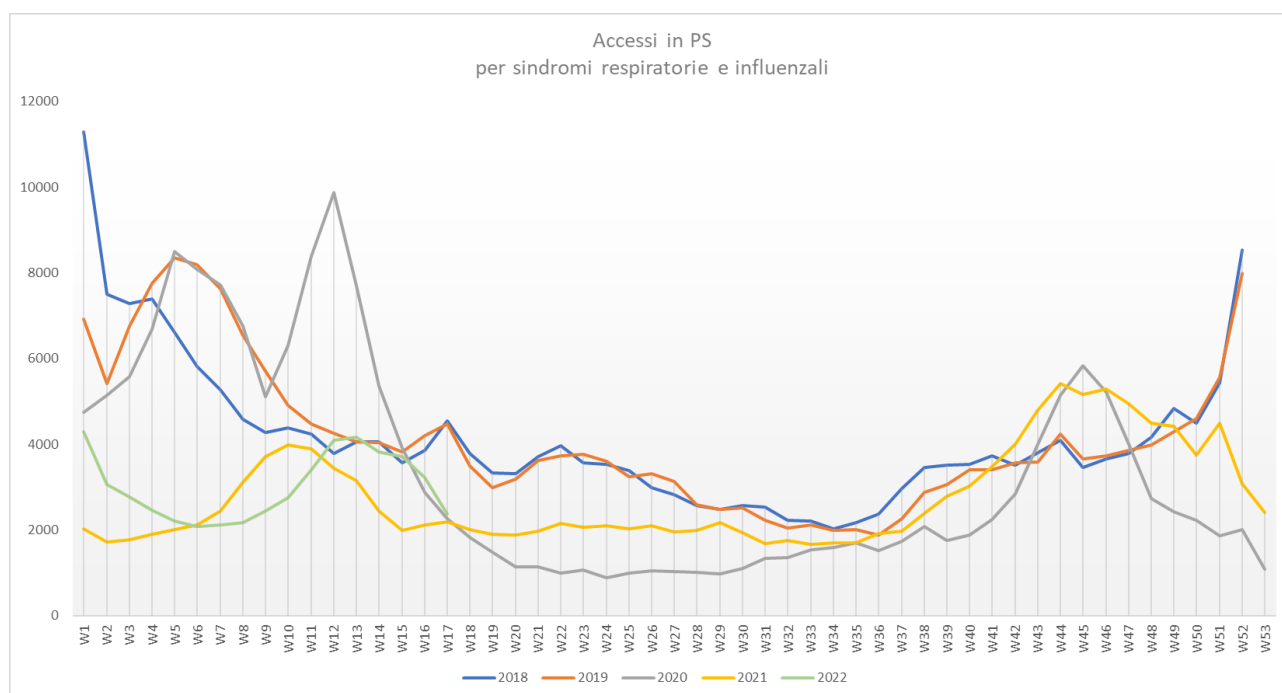


Figura 2. Conteggio degli accessi totali per sindromi respiratorie e influenzali presso i PS pubblici e privati di Regione Lombardia per settimana e per gli anni 2018, 2019, 2020, 2021 e la prima parte del 2022.

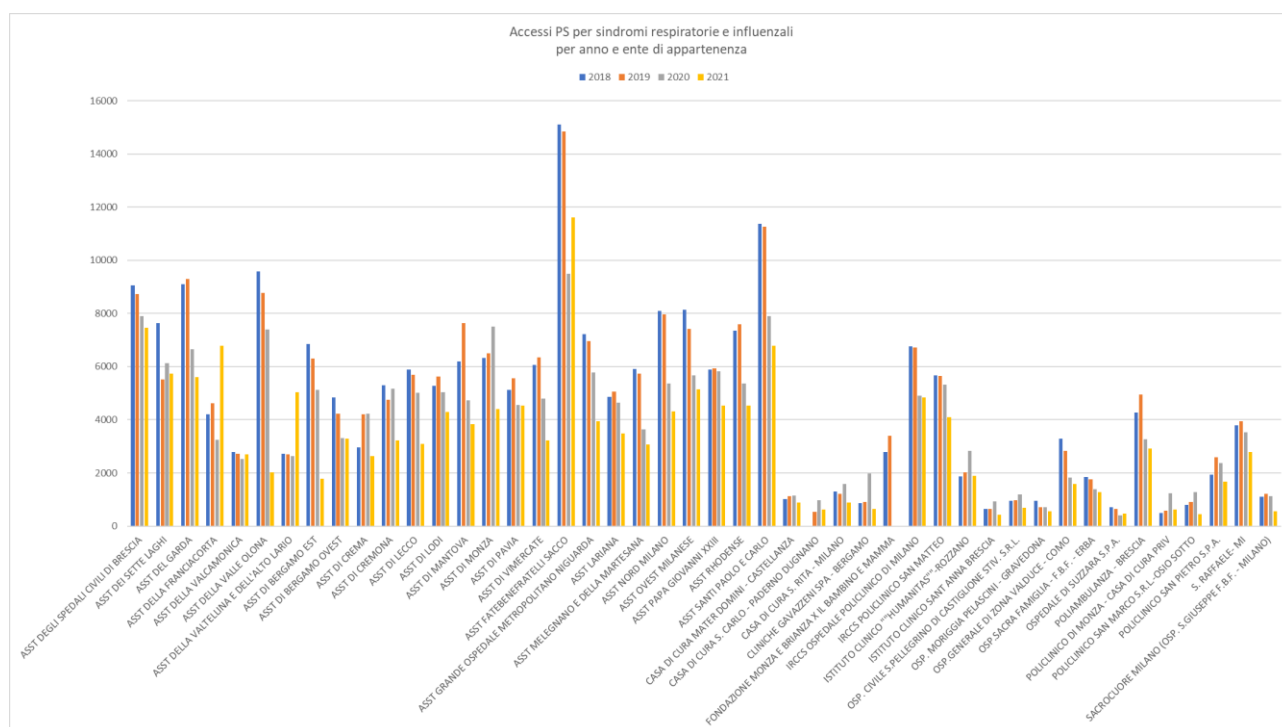


Figura 3. Accessi totali in PS per ente di appartenenza amministrativa avvenuti tra il 2018 e il 2021.

Per stabilire l'accesso medio a settimana, sono state calcolate le medie mobili in un intorno di 3, 5 e 7 settimane. In **figura 3** sono rappresentate graficamente le suddette medie mobili per ciascuno degli anni considerati in parallelo all'andamento degli accessi osservati (linea rossa).

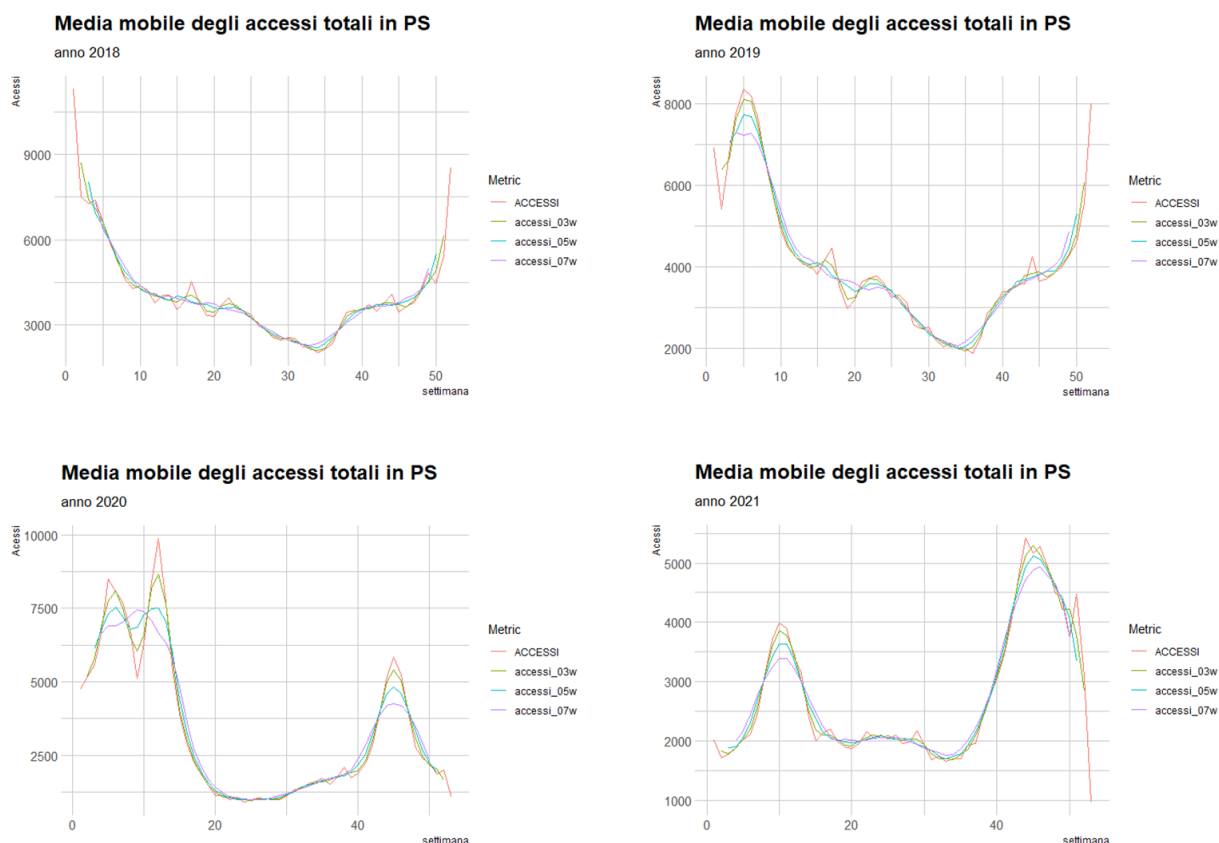


Figura 3. Andamento delle medie mobili semplici centrate su un intorno di 3 (linea verde), 5 (linea blu) e 7 (linea lilla) settimane, relative agli accessi in PS di RL per malattie respiratorie e influenzali per ciascuno degli anni presi in considerazione. La linea rossa raffigura gli accessi osservati.

Dal confronto grafico delle tre medie mobili si è deciso di utilizzare la media mobile calcolata nell'intorno di 5 settimane e sono state estratte quelle corrispondenti a 1, 12, 24, 36 e 48 settimane. Infatti, essendoci un fenomeno di stagionalità, sono state prese come prevalenze medie di riferimento quelle **trimestrali** con l'idea di modificare il campionamento in funzione del periodo considerato.

In **figura 4**, sono riportati i valori di dimensione campionaria totale per settimana all'inizio di ogni trimestre, calcolate secondo la formula illustrata nei metodi, per tutti gli anni, per diverse ipotetiche prevalenze di malattia (0,01; 0,02; 0,05 e 0,10) e per due diversi livelli di confidenza (90 e 95%).

ANNO 2018						
1- α	Settimana	Numerosità della popolazione	Prevalenza presunta di malattia			
			0,01	0,02	0,05	0,10
0,95	1	8014,6	293	147	58	28
	12	4103,4	287	146	58	28
	24	3482	286	145	58	28
	36	2594	282	144	58	28
	48	4183,8	288	146	58	28
0,90	1	8014,6	226	113	45	22
	12	4103,4	223	112	45	22
	24	3482	222	112	45	22
	36	2594	219	112	45	22
	48	4183,8	223	112	45	22

ANNO 2019						
1- α	Settimana	Numerosità della popolazione	Prevalenza presunta di malattia			
			0,01	0,02	0,05	0,10
0,95	1	7041,8	292	147	58	28
	12	4344,4	288	146	58	28
	24	3531,0	286	145	58	28
	36	2196,4	279	143	58	28
	48	4086,2	287	146	58	28
0,9	1	7041,8	225	113	45	22
	12	4344,4	223	112	45	22
	24	3531,0	222	112	45	22
	36	2196,4	218	111	44	22
	48	4086,2	223	112	45	22

ANNO 2020						
1- α	Settimana	Numerosità della popolazione	Prevalenza presunta di malattia			
			0,01	0,02	0,05	0,10
0,95	1	6131,8	291	147	58	28
	12	7524,8	292	147	58	28
	24	993,4	257	138	57	28
	36	1721,4	274	142	57	28
	48	3322	285	145	58	28
0,90	1	6131,8	225	113	45	22
	12	7524,8	226	113	45	22
	24	993,4	205	108	44	22
	36	1721,4	215	110	44	22
	48	3322	221	112	45	22

ANNO 2021						
1- α	Settimana	Numerosità della popolazione	Prevalenza presunta di malattia			
			0,01	0,02	0,05	0,10
0,95	1	1879,6	276	143	58	28
	12	3380,8	285	145	58	28
	24	2088,6	278	143	58	28
	36	1930,6	276	143	58	28
	48	4579,2	289	146	58	28
0,9	1	1879,6	216	111	44	22
	12	3380,8	222	112	45	22
	24	2088,6	217	111	44	22
	36	1930,6	216	111	44	22
	48	4579,2	223	113	45	22

Figura 4. Dimensioni campionarie per trimestre, anno, prevalenza di malattia e due diversi livelli di significatività.

Dal momento che le variazioni trimestrali medie sono minime, si è deciso di utilizzare una dimensione campionaria fissa per tutti i trimestri. È stato preso il 2018 come anno di riferimento. La dimensione campionaria risulta essere 293 o 147 unità/settimana se si considerano rispettivamente una prevalenza presunta di malattia pari all'1 o al 2%. Inoltre, la dimensione campionaria finale è stata aggiustata con un aumento del 10%, tenendo conto di alcune criticità che potrebbero alterare la probabilità di rilevare la malattia:

- Errori durante il prelievo del campione;
- Errori durante il processamento del campione;
- 1- sensibilità del test (% falsi negativi);

Infine, si includeranno tutti i soggetti che entrano in PS e vengono ricoverati in terapia intensiva. La dimensioni campionarie (n_h) per ciascun PS per settimana sono riportate nell'allegato excel "tabella_N_sett". Il campione totale è stato ripartito in ciascun PS in modo proporzionale alla numerosità dei rispettivi accessi medi rispetto alla popolazione totale afferente.

Bibliografia

- [1] Noordhuizen, JPTM et al 2001. Application of quantitative methods in veterinary epidemiology.
- [2] Dohoo, I et al. Veterinary epidemiologic research 2nd edition.
- [3] Fosgate, GT. Practical sample size calculations for surveillance and diagnostic investigations. J Vet Diagn Invest 2009, 21:3-14
- [4] R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

Indicazioni Operative

Definizione di Caso

Per garantire la massima omogeneità di rilevazione, è fornita una definizione clinica di “sindrome influenzale” che include le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori.

Qualsiasi soggetto che si presenta in pronto Soccorso presenti improvviso e rapido insorgere di:
almeno uno tra i seguenti sintomi generali:

- febbre o febricola;
- malessere/spossatezza;
- mal di testa;
- dolori muscolari;

e, almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori:

- tosse;
- mal di gola;
- respiro affannoso.

Per la diagnosi clinica di influenza nel bambino è importante considerare quanto indicato per gli adulti tenendo conto che i bambini più piccoli non sono in grado di descrivere la sintomatologia sistemica che invece si può manifestare con irritabilità, pianto e inappetenza. Nel lattante l’influenza è spesso accompagnata da vomito e diarrea e solo eccezionalmente da febbre. Spesso nei bambini in età prescolare occhi arrossati e congiuntivite sono caratteristiche dell’influenza, in caso di febbre elevata. Nel bambino di 1-5 anni la sindrome influenzale si associa frequentemente a laringotracheite e bronchite e a febbre elevata.

Il paziente deve essere informato del prelievo e i risultati devono essere refertati come ogni altro esame.

Dimensione del Campione

La dimensione del campione scelta è di una prevalenza di malattia del 1% ed un intervallo di confidenza del 95%. Nella tabella di seguito sono indicati il numero di pazienti da campionare ogni settimana. Si intende campionare i primi pazienti arrivati con tali sintomi ogni settimana. La settimana si intende che inizia da lunedì e termina domenica.

Gli ospedali sono stati selezionati sulla base del numero di accessi in pronto soccorso per sindromi respiratorie.

	N° SOGGETTI per SETTIMANA
ENTE	PREVALENZA=1%
FONDAZ.IRCCS CA' GRANDA - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	17
FONDAZIONE POLIAMBULANZA - BRESCIA	12
IRCCS S. RAFFAELE - MILANO	8
ISTITUTI OSPITALIERI – CREMONA	8
OSPEDALE VALDUCE	8
OSPEDALE BASSINI - CINISELLO BALSAMO	8
OSPEDALE BOLOGNINI – SERIATE	8
OSPEDALE C. POMA – MANTOVA	8

OSPEDALE CA' GRANDA-NIGUARDA - MILANO	17
OSPEDALE CIVILE – VOGHERA	8
OSPEDALE CIVILE DI LEGNANO	8
OSPEDALE DEI BAMBINI - BRESCIA	12
OSPEDALE DI VIZZOLO PREDABISSI	8
OSPEDALE DI CIRCOLO - BUSTO ARSIZIO	8
OSPEDALE DI CIRCOLO – RHO	8
OSPEDALE DI CIRCOLO A. MANZONI - LECCO	9
OSPEDALE DI DESENZANO	9
OSPEDALE DI TREVIGLIO E CARAVAGGIO	9
OSPEDALE G. FORNAROLI MAGENTA	11
OSPEDALE G.SALVINI-GARBAGNATE MIL.SE	9
OSPEDALE M. MELLONI – MILANO	9
OSPEDALE MAGGIORE – CREMA	8
OSPEDALE MAGGIORE DI LODI	8
OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII - BG	12
OSPEDALE S. ANNA – COMO	8
OSPEDALE S. CARLO BORROMEO - MILANO	12
OSPEDALE S. PAOLO – MILANO	12
P.O. CITTA' DI SESTO S. GIOVANNI	11
POLICLINICO S. MATTEO – PAVIA	14
PRESIDIO OSPED. V. BUZZI - MILANO	12
PRESIDIO OSPEDALIERO DI CHIARI	8
PRESIDIO OSPEDALIERO DI DESIO	9
PRESIDIO OSPEDALIERO DI VIMERCATE	9
	322

Variazioni degli ospedali sopracitati o del numero di campioni potranno essere determinate dalla DG Welfare in relazione alla variazione in relazione al mutare del contesto epidemiologico od organizzativo.

NON è previsto il campionamento di un numero di casi maggiore di quanto richiesto, in assenza di casi per assenza di sintomatologia (ad esempio nelle stagioni estive), non è previsto il campionamento di pazienti che non rientrano nella definizione di caso.

Si precisa che le indicazioni per la sorveglianza campionaria non sono da considerarsi di riferimento per l'attività del clinico che, ove lo ritiene opportuno, può attivare approfondimenti specifici per la ricerca di patogeni (compresi quelli non citati): tale attività andrà rendicontata come da flussi correnti e non con le modalità descritti nel presente documento.

Elenco virus da includere nel pannello di ricerca.

Per ogni paziente campionato dovranno essere incluse le seguenti ricerche

- Virus Influenzali di tipo A e B con sotto-tipizzazione per A/H1 e A/H3
- Virus Respiratorio Sinciziale
- Metapneumovirus
- Virus Parainfluenzali tipo 1,2,3,4a/4b
- Coronavirus umani (OC43, 229E, NL63, HKU1)

- Adenovirus umani
- Enterovirus e Rinovirus umani

Ogni ospedale è autonomo nella scelta del laboratorio a cui fare riferimento

Ulteriori analisi o ricerca di patogeni diversi potranno essere richieste dalla DG Welfare in relazione al mutare del contesto epidemiologico.

Analogamente verrà data indicazione da Regione Lombardia per l'attività di sequenziamento in relazione al patogeno individuato.

Modalità di rendicontazione

La rendicontazione delle analisi di laboratorio avverrà tramite il tracciato MICROBIO. In attesa della piena funzionalità di tale tracciato i laboratori coinvolti invieranno a elena.pariani@unimi.it settimanalmente i dati secondo un tracciato con i seguenti campi di seguito esempio di tabella compilata

- Nome ospedale
- Setting (pronto soccorso oppure terapia intensiva)
- data prelievo
- età (numero)
- genere (F/M)
- Virus Influenzali di tipo A e B con sotto-tipizzazione per A/H1 e A/H3 (1 se positivo, 0 se negativo)
- Virus Respiratorio Sinciziale
- Metapneumovirus
- Virus Parainfluenzali tipo 1,2,3,4a/4b
- Coronavirus umani (OC43, 229E, NL63, HKU1)
- Adenovirus umani
- Enterovirus e Rinovirus umani

Tempistiche e modalità di invio verranno comunicate da DG Welfare.

Attivazione della Sorveglianza

L'attivazione della Sorveglianza sarà coordinata dalla DG Welfare tramite apposite che verranno convocate ad hoc nei mesi di marzo/aprile 2023.

Esempio di compilazione

Nome ospedale	Setting	data prelievo	età (numero)	genere (F/M)	Virus Influenzali di tipo A e B con sotto-tipizzazione per A/H1 e A/H3	Virus Respiratorio Sinciziale	Metapneumovirus	Virus Parainfluenzali tipo 1,2,3,4a/4b	Coronavirus umani (OC43, 229E, NL63, HKU1)	Adenovirus umani	Enterovirus e Rinovirus umani
OSPEDALE DI TREVIGLIO E CARAVAGGIO	Pronto soccorso	1/1/2023	45	F	1	0	0	0	0	0	0
OSPEDALE DI TREVIGLIO E CARAVAGGIO	Pronto soccorso	1/1/2023	54	M	0	0	0	0	1	0	0
OSPEDALE DI TREVIGLIO E CARAVAGGIO	Pronto soccorso	1/1/2023	66	M	1	0	0	0	0	0	1
OSPEDALE DI TREVIGLIO E CARAVAGGIO	Pronto soccorso	1/1/2023	88	M	0	1	0	0	0	1	0
OSPEDALE DI TREVIGLIO E CARAVAGGIO	Pronto soccorso	1/1/2023	17	F	0	0	1	0	0	0	0
OSPEDALE DI TREVIGLIO E CARAVAGGIO	Pronto soccorso	1/1/2023	5	M	0	0	0	1	0	0	0
OSPEDALE DI TREVIGLIO E CARAVAGGIO	Pronto soccorso	1/1/2023	76	M	0	0	0	0	1	0	0
OSPEDALE DI TREVIGLIO E CARAVAGGIO	Pronto soccorso	1/1/2023	3	F	0	0	0	0	0	0	0
OSPEDALE DI TREVIGLIO E CARAVAGGIO	Pronto soccorso	1/1/2023	78	F	0	0	0	0	0	0	0