

Progetto per Ministero della Salute (CCM) 2007-2008
Prosecuzione del progetto

TITOLO DELLA RICERCA:

Studio dell'eziologia e dell'incidenza delle paralisi flaccide acute in Italia. Ricerca di poliovirus in soggetti con immunodeficienza e nell'ambiente.

Dott.ssa Lucia Fiore, Dipartimento MIPI, Istituto Superiore di Sanità, Roma

a *fe*

TITOLO

Studio dell'eziologia e dell'incidenza delle paralisi flaccide acute in Italia. Ricerca di poliovirus in soggetti con immunodeficienza e nell'ambiente.

ANALISI STRUTTURATA DEL PROBLEMA

Problema e Spiegazioni plausibili

Con la risoluzione WHA 41.28 del Maggio 1988, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha incluso nel suo "Expanded Program on Immunization" (EPI) l'obiettivo dell'eradicazione della poliomielite nel mondo. Tale obiettivo, cui anche l'Italia aderisce, poggia su tre requisiti fondamentali: i. l'aumento dei livelli di immunizzazione preventiva tramite vaccinazione; ii. il miglioramento della sorveglianza dei casi di paralisi flaccida acuta (AFP); iii. la sorveglianza dei poliovirus selvaggi nell'ambiente. La sorveglianza attiva delle AFP è il sistema più potente per valutare la persistenza della circolazione di poliovirus selvaggi. La AFP è una sindrome acuta, caratterizzata da paralisi o paresi degli arti, possibile paralisi dei muscoli respiratori e della deglutizione, assenza di spasticità o di altri segni di interessamento del SNC, con raggiungimento del massimo grado di gravità in un periodo di tempo compreso tra 1 e 10 giorni.

In aggiunta ai casi di poliomielite da virus selvaggio, le AFP includono la poliomielite vaccino-associata, le sindromi simil-poliomielitiche sostenute da enterovirus quali *Echovirus* e *Coxsackievirus*, la sindrome di Guillan-Barrè e altre neuropatie di varia origine, dalle quali è essenziale attuare la diagnosi differenziale, tramite *follow up* e indagini virologiche dettagliate. I casi attesi di AFP oscillano attorno a 1/100.000 soggetti di età compresa tra 0 e 15 anni, e il raggiungimento di un tasso almeno pari a questo da parte di un sistema di sorveglianza consente di validarne efficienza e sensibilità adeguate ad aree in cui la poliomielite sia diventata rara. Altri indicatori richiesti dall'OMS includono la completezza delle notifiche mensili di AFP che deve essere almeno del 90%, una tempestività delle notifiche di almeno l'80% e indagini sui casi di AFP avviate entro 48 ore dalla segnalazione, con raccolta di almeno due campioni di feci entro 14 giorni dall'inizio della sintomatologia. Deve essere inoltre eseguito un *follow-up* di tutti i casi di AFP per 60 giorni, al fine di verificare il permanere di paralisi. Infine, va mantenuto un livello adeguato nella "performance" di laboratorio, con la consegna dei campioni di feci entro 3 giorni dall'invio (target $\geq 80\%$) e in buone condizioni (perdite, disseccamento, catena del freddo, ecc.). Il laboratorio deve fornire i risultati delle indagini virologiche entro 28 giorni dal ricevimento dei campioni e isolare enterovirus non polio in almeno il 10% dei campioni di feci.

In ottemperanza alle indicazioni OMS, in Italia vengono attivamente ricercati tutti i casi di AFP nella popolazione, in particolare nei soggetti fino ai 15 anni, e vengono effettuate indagini virologiche dettagliate per distinguere i casi di poliomielite da poliovirus selvaggio. In particolare, il Reparto Enterovirus dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) opera dal 1991 quale Centro Regionale di Referenza e Ricerca per la Poliomielite (in aggiunta ai Centri di Helsinki, Parigi, Mosca, Bilthoven e Berlino) a supporto della rete di laboratori virologici nazionali Europei istituita dall'OMS per un'attività di sorveglianza coordinata (Global Laboratory Polio Network). Oltre al supporto per i programmi di sorveglianza di Albania, Bosnia, Kosovo, Serbia-Montenegro, Bulgaria, Macedonia, Grecia e Malta, l'ISS coordina in sinergia con il Ministero della Salute l'attività di sorveglianza attiva delle AFP in Italia, i cui risultati hanno dimostrato l'assenza di casi di polio da selvaggio dal 1982. Nonostante lo *status* di polio-esente, resta tuttavia la necessità di mantenere la sorveglianza fino alla certificazione dell'eradicazione del poliovirus selvaggio e della poliomielite su scala mondiale, quando saranno riportati, mensilmente per almeno due anni, zero casi di paralisi flaccida da virus poliomielitici di tipo selvaggio in tutti i paesi. In effetti, nonostante i considerevoli risultati delle campagne di vaccinazione di massa dal 1988 ad oggi con un calo globale dei casi di poliomielite da 35.000 ai circa 2000 casi nel 2006 e 600 casi fino ad Ottobre 2007, il rischio di importazione in Europa di virus polio selvaggio dall'Africa centrale, India e Pakistan resta elevato, come testimoniato nel 2001 dall'epidemia da poliovirus di tipo 1 importato in

Bulgaria dall'India e dal ritrovamento di virus selvaggio di provenienza indiana in un soggetto di 5 anni con encefalite in Georgia, 2001.

In Italia, i livelli di immunizzazione sono nel complesso molto alti (più del 95%). Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato la presenza di sacche di suscettibili nella popolazione, per mancata o ritardata vaccinazione, deficienze dell'assistenza sanitaria, ecc. Queste osservazioni, in aggiunta ai rischi di reintroduzione di virus selvaggi collegati agli eventi politici e ai flussi migratori dai paesi limitrofi, suggeriscono la necessità di mantenere l'attuale rete italiana di sorveglianza della poliomielite in Italia e possibilmente intensificarne l'attività, assieme alla valutazione delle coperture vaccinali, attraverso la verifica periodica dello stato immunitario della popolazione. Questo è oggi ancor più motivato alla luce dei recenti cambiamenti nella scheda di vaccinazione. Nel 2002, è stata infatti introdotta nel paese la vaccinazione parenterale con vaccino inattivato di Salk IPV (Inactivated Polio Vaccine). Se l'IPV ha da un alto azzerato il rischio di paralisi vaccino-associate proprio del vaccino vivo, dall'altro questo vaccino risulta meno protettivo dell'OPV a livello della mucosa intestinale, e quindi meno efficiente nel bloccare la replicazione ed eventuale trasmissione di virus selvaggi o vaccino-derivati reintrodotti nella popolazione.

Va tenuto in considerazione che nei paesi in via di sviluppo, proprio per l'assenza di malattia, la difficoltà di mantenere coperture vaccinali appropriate con sistemi di vaccinazione di routine è tendenzialmente in crescita. Al contempo, si registra l'emergenza di ceppi di poliovirus di derivazione vaccinale (VDPV) che, circolando diffusamente in popolazioni con insufficiente copertura vaccinale, riacquisiscono caratteristiche proprie dei ceppi selvaggi quali: elevata trasmissibilità da persona, significativo tasso di attacco paralitico, proprietà antigeniche non "vaccine-like". Ne sono testimonianza i recenti focolai epidemici nell'isola di Hispaniola (Haiti e Repubblica Dominicana) nel 2000-2001, nelle Filippine nel 2001, nel Madagascar nel 2002 e in Cina nel 2004, che pongono nuovi interrogativi sul tipo di vaccino antipolio da usare nelle fasi di post-eliminazione ed eradicazione, soprattutto laddove non ci sia garanzia di una copertura vaccinale elevata e uniforme nel tempo.

Non va sottovalutato il problema legato alla circolazione residua di polio vaccinali retromutati o neurovirulenti in soggetti con immunodeficienze. In Italia, si è infatti verificato nell'Aprile del 2000 un caso di VAPP in una bambina immunodeficiente di 2 anni la quale aveva ricevuto tre dosi di vaccino vivo di Sabin (OPV) entro il Luglio 1999. Il poliovirus di tipo 2 Sabin-like isolato dai campioni di feci presentava numerose mutazioni genomiche consistenti con una lunga permanenza e replicazione del virus nell'intestino del soggetto fino alla riacquisizione della neurovirulenza. Studi condotti in Inghilterra e negli Stati Uniti su soggetti con immunodeficienza hanno messo in evidenza la presenza di «polio long-term excretors» asintomatici, in grado di eliminare con le feci poliovirus vaccinali, spesso con un elevato livello di retromutazioni e molto neurovirulenti, per periodi anche di dieci anni. L'escrezione a lungo termine potrebbe causare una nuova circolazione di poliovirus rivirulentati in soggetti normali suscettibili (in particolare i bambini) sprovvisti di livelli anticorpali protettivi.

Infine, va ricordato che in Israele e Francia, dove il vaccino IPV è in uso da molti anni, è stata riscontrata in passato la presenza di poliovirus selvaggi nell'ambiente, nonostante l'assenza di casi clinici nella popolazione. Più recentemente, in Egitto e Cina e in alcuni paesi europei (Kazakistan, Slovacchia), sono stati trovati nell'ambiente poliovirus derivanti da vaccino marcatamente mutati. Queste osservazioni identificano rischi analoghi anche per l'Italia, e individuano la necessità di incrementare l'attività di monitoraggio ambientale per verificare la possibile circolazione residua di poliovirus selvaggi o vaccino-derivati neurovirulenti nel nostro paese. L'Italia è un Paese a rischio di importazione di questi virus, in considerazione del numero elevato di immigranti da aree dove persistono focolai epidemici di polio selvaggio e da paesi in cui viene ancora effettuata la vaccinazione con il vaccino Sabin.

Soluzioni proposte

Questo progetto si propone di controllare e contrastare il rischio di reintroduzione di poliovirus neurovirulenti, selvaggi o vaccino-derivati, attraverso il consolidamento e lo sviluppo operativo della rete di sorveglianza delle AFP già operante in Italia e coordinata dall'ISS e dal Ministero della Salute. Per il raggiungimento degli obiettivi, verranno incrementate le attività di sorveglianza dei

casi di AFP su base clinica, attraverso il coinvolgimento di medici dei reparti di neurologia e pediatria e malattie infettive. L'ISS effettuerà corsi di addestramento per operatori di laboratori virologici in grado di condurre indagini virologiche di primo livello sui casi di AFP. Verrà inoltre implementato il sistema di ricerca attiva e notifica dei casi di AFP. Saranno infine implementate le tecniche di caratterizzazione dei ceppi di poliovirus e altri enterovirus in linea con gli sviluppi tecnologici in ambito OMS. Verrà infine estesa l'attività di ricerca di poliovirus nell'ambiente e lo studio *ad hoc* di soggetti con immunodeficienze, finalizzato all'individuazione di potenziali soggetti *long term excretors*.

Fattibilità

Il soddisfacente livello di attività raggiunto in anni di attività di sorveglianza delle AFP, pienamente corrispondente alle direttive specifiche dell'OMS, il ruolo centrale del laboratorio di virologia dell'ISS per la polio in ambito OMS a livello nazionale e internazionale, e la costante crescita tecnico-scientifica dei laboratori periferici della rete, assicurano la fattibilità del progetto di sorveglianza proposto, in linea con quanto espletato positivamente nel recente passato.

Criticità

Le relative criticità del progetto riguardano la necessità di mantenere e accrescere il livello di conoscenza e considerazione della possibile origine virale di patologie di tipo neuronale dei clinici ospedalieri preposti alla diagnosi e gestione del caso clinico e fondamentali per la segnalazione alla rete di sorveglianza. La disponibilità di risorse economiche adeguate gioca inoltre un ruolo rilevante per la filiera esecutiva del progetto, nel rispetto delle tempistiche e modalità di raccolta, conservazione e invio dei campioni clinici, per i *follow up*, per l'aggiornamento tecnico-scientifico dei membri della rete (workshop, riunioni), per il mantenimento dei contatti tra le diverse professionalità costituenti la stessa rete di sorveglianza, per l'aggiornamento tecnico-strumentale.

Bibliografia

1. The initiative for the global eradication of poliomyelitis. A guide for clinicians. Geneva; WHO. p. (EPI/POLIO/93-2).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Certification of poliomyelitis eradication in the Americas, 1994. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1994; 13: 720-22..
3. Hull BP, Dowdle WR. Poliovirus surveillance: building the global Polio Laboratory Network. *J Infect Dis* 1997; 175: S1
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward poliomyelitis eradication--India, January 2004-May 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005 Jul 8;54(26):655-9.
5. Aylward RB, Linkins J. Polio eradication: mobilizing and managing the human resources. *Bull World Health Organ.* 2005 Apr;83(4):268-73. Epub 2005 Apr 25.
6. Aylward RB, Heymann DL. Can we capitalize on the virtues of vaccines? Insights from the polio eradication initiative. *Am J Public Health.* 2005 May;95(5):773-7.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute flaccid paralysis surveillance systems for expansion to other diseases, 2003-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004 Dec 3;53(47):1113-6.
8. Paul Y, Priya. Polio eradication in India: some observations. *Vaccine.* 2004 Oct 22;22(31-32):4144-8.
9. Minor PD. Polio eradication, cessation of vaccination and re-emergence of disease. *Nat Rev Microbiol.* 2004 Jun;2(6):473-82.
10. Diamanti E., Ibrahim B., Tafaj F., Mezini E., Dodbiba A., Dobi V., Catone S., Genovese D., Simeoni P., Fiore L. Surveillance of suspected poliomyelitis in Albania 1980-1995: suggestion of increased risk of vaccine associated poliomyelitis. *Vaccine* (1998) 16: 940-947.
11. Prevots D.R, Ciofi degli Atti M.L., Sallabanda A., Diamanti E., Aylward R.B., Kakariggi E., Fiore L., et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Albania, 1966: high attack rate among adults and apparent interruption of transmission following nation-wide mass vaccination. *Clin. Inf. Dis.* (1998) 26: 419-25.
12. Fiore L., Genovese D., Diamanti E., Catone S., Ridolfi B., Ibrahim B., Ikonomi R., van der Avoort H.G.A.M., Hovi T., Crainic R., Simeoni P., Amato C. Antigenic and molecular characterization of wild type 1 poliovirus causing outbreak of poliomyelitis in Albania and neighbouring countries. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 1912-8.
13. Maiello A., Ossola O., Guidetti A., Guidetti L., Poncetta D., Fiore L., Buttinelli G., Moiraghi Ruggenini A. Enteroviruses in the recreational waters of Lake Orta. *Lakes and Reservoirs: research and management* (1999), 4: 93-99.
14. Fiore L., Novello F., Simeoni P., Amato C., Vellucci L., De Stefano D., Grandolfo M.E., Luzzi I. and the AFP study group. Surveillance of acute flaccid paralysis in Italy: 1996-97. *Eur. J. Epidemiol.* (1999), 15: 757-763.
15. Muscat M., Fiore L., Busutti R., Gilles H.M. Surveillance of wild polioviruses in patients with acute flaccid paralysis in Malta during 1998. *Eur. J. Epidemiol.* (2000), 16: 1057-1060
16. Patti A.M., Santi A.L., Fiore L., Vellucci L., De Stefano D., Bellelli E., Barbuti S., G. Fara and the AFP Study Group. Enterovirus surveillance of Italian healthy children. *Eur. J Epidemiol.* (2000), 16: 1035-1038.
17. Kunchev, M. Kojouharova, S. Gyurova, N. Korsum, and L. Fiore. Imported wild poliovirus causing poliomyelitis: Bulgaria 2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report* (2001), 50 (46):1033-5.
18. Di Leonardo, G. Buttinelli, C. Amato, F. Novello, B. Ridolfi and L. Fiore. Rapid methods for identification of poliovirus

- isolates and determination of polio neutralizing antibody titers in human sera. *J. Virol. Meth.* (2002), 101: 189-196.
19. Marturano J. and Fiore L. Investigation of the presence of recombinant polioviruses in the hit population in Albania during the 1996 outbreak. *J. Clin. Microbiol.* (2002), 40: 316-317.
 20. Buttinelli G., Donati V., Fiore S., Marturano J., Plebani A., Balestri P., Soresina A.R., Vivarelli R., Delpeyroux F., Martin J., and Fiore L. Nucleotide variation in Sabin type 2 poliovirus from an immunodeficient patient with poliomyelitis. *J. Gen Virol.* (2003),84:1215-21
 21. Kojouharova M., P. Zuber L.F., Gyurova S., Fiore L., Buttinelli G., Kunchev A., Vladimirova N., Korsun N., Filipova R., Boneva R., Oblapenko G., Wassilak S. G. Poliomyelitis in Bulgaria, 2001. (2003) *WHO Bulletin* 81, 1-7.
 22. Fiore L., Plebani A., Buttinelli G., Fiore S., Donati V., Maturano J., Soresina A. R., Martire B, Azzari C, Nigro G., Cardinale F., Trizzino A., Pignata C., Alvisi P, Anastasio E., Marseglia G., A. Ugazio Search for poliovirus long-term excretors among patients affected by agammaglobulinemia. (2004) *Clin Immunol.* 111,98-102.

- 1 il progetto di sorveglianza AFP ed ambientale verrà portato avanti anche dopo la scadenza del periodo descritto essendo attività richiesta dall'OMS al fine della certificazione del paese libero da polio.
- 2 Il progetto viene svolto in collaborazione con tutte le Regioni ed i responsabili dei Centri di Riferimento Regionali sono stati selezionati sulla base della esperienza consolidata in campo epidemiologico e virologico.

OBIETTIVO GENERALE

L'obiettivo del presente progetto è la dimostrazione dell'assenza di casi di polio paralitica da virus selvaggi attraverso il consolidamento di una rete di sorveglianza delle paralisi flaccide acute (AFP) in Italia, avente valenza nazionale, rispondente alle caratteristiche di efficienza e sensibilità richieste dall'OMS per paesi industrializzati impieganti vaccino antipolio inattivato e armonizzata con le altre reti di sorveglianza AFP europee. Il raggiungimento di tale obiettivo richiede l'implementazione e l'armonizzazione delle tecniche di indagine clinico-epidemiologiche, delle tecniche di ricerca attiva dei casi, della segnalazione e della raccolta dei dati, della raccolta dei campioni clinici e dell'analisi virologica di laboratorio. Sarà inoltre prioritario perfezionare il raccordo tra i due centri di coordinamento presso l'ISS e il Ministero della Salute.

OBIETTIVO SPECIFICO 1

Studio dell'incidenza e della eziologia delle paralisi flaccide in Italia.

Valutazione dell'incidenza delle AFP in Italia attraverso il consolidamento della rete di sorveglianza nazionale già presente sul territorio nazionale.

Identificazione e immediata segnalazione al Ministero della Salute all'OMS e all'Istituto Superiore di Sanità di tutti i casi di paralisi flaccida ad insorgenza acuta in soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni.

Raccolta tempestiva di campioni di feci, siero o altri materiali biologici per l'isolamento di virus e la determinazione del titolo anticorpale antipolio o verso altri enterovirus.

Definizione del ruolo di poliovirus selvaggi o vaccino-derivati o di altri enterovirus (Echo e Coxsackievirus) nell'eziologia delle AFP.

Tipizzazione e la caratterizzazione molecolare dei ceppi virali isolati.

Studio dell'eziologia delle malattie simil-poliomielitiche quali la sindrome di Guillain-Barré, la mielite trasversa, ecc.

OBIETTIVO SPECIFICO 2

Ricerca di poliovirus nei soggetti con immunodeficienza.

Verifica della circolazione di poliovirus selvaggi o vaccinali retromutati in popolazioni particolari a rischio, quali gli individui immunodeficienti, in particolare soggetti con agammaglobulinemia X recessiva o secondaria.

Individuazione di possibili soggetti "*polio long-term excretors*", che potrebbero costituire reservoirs asintomatici di poliovirus anche dopo l'avvenuta eradicazione.

Isolamento e caratterizzazione dei ceppi di poliovirus e altri enterovirus dai soggetti immunodeficienti.

Studio dell'evoluzione molecolare e antigenica dei ceppi di poliovirus eliminati.

Individuazione di possibili interventi terapeutici e di profilassi.

OBIETTIVO SPECIFICO 3

Circolazione ambientale dei poliovirus e altri enterovirus

Studio pilota in sei città (Palermo, Bari, Napoli, Sassari, Parma e Milano) per la verifica della possibile circolazione residua di poliovirus selvaggi o vaccino-derivati neurovirulenti in Italia dopo l'adozione del vaccino antipolio inattivato di Salk (IPV) nell'Agosto 2002.

Valutazione dei livelli di contaminazione virale dei reflui urbani (in particolare liquami all'ingresso dei depuratori, prima dei trattamenti), al fine di definire la circolazione ambientale di poliovirus, enterovirus e virus enteritogeni

Identificazione di aree a rischio per la popolazione e possibili sorgenti di contaminazione con poliovirus e altri enterovirus.

PIANO DI VALUTAZIONE PER OGNI OBIETTIVO SPECIFICO

Obiettivo generale	Miglioramento della sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute in Italia	
Obiettivo specifico 1	Studio dell'incidenza e della eziologia delle paralisi flaccide acute in Italia	
Indicatore di risultato	Indicatori di <i>performance</i> stabiliti dall'OMS	
Standard di risultato	Zero mesi con indicatori disattesi	
Azione	Indicatore/i di processo	Standard di processo
Segnalazione casi AFP	Identificazione di un centro di referenza regionale	Zero regionicon assenza di centro di referenza
	incidenza AFP nella popolazione 0-15 anni	> 1:100,000
	completezza delle notifiche di AFP	>90%
	avvio indagini sui casi di AFP entro 48 ore	>80%
	<i>follow-up</i> dei casi di AFP entro 60 giorni	>80%
Indagini virologiche	isolamento di enterovirus non polio	>5%
	score <i>proficiency test</i> OMS per ISS	>80%
	score <i>proficiency test</i> ISS per 6 centri virologici regionali	>80%
Diffusione dei risultati	invio schede notifiche AFP dai centri regionali	zero casi senza schede
	invio <i>report</i> settimanali dall'ISS al Ministero della Salute, all'OMS e ai centri di referenza regionali	zero settimane senza <i>report</i>

CRONOGRAMMA

Mese	rendicontazione											
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Invio lettere di richiesta per continuare la sorveglianza annuale	■						■					
Raccolta adesioni		■						■				
Invio istruzioni per esecuzione piano di sorveglianza	■						■					
Attività di sorveglianza e indagini virologiche		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Realizzazione report annuale						■	■	■	■	■	■	■
Workshop annuale						■	■	■	■	■	■	■

(continua)

Obiettivo specifico 2	Verifica della circolazione di poliovirus selvaggi o vaccinali retromutati in individui immunodeficienti, in particolare soggetti con agammaglobulinemia X recessiva o secondaria.	
Indicatore di risultato	Verifica dell'arruolamento di soggetti con immunodeficienza. Verifica della completezza delle indagini virologiche effettuate sui soggetti arruolati.	
Standard di risultato	Arruolamento del maggior numero possibile di soggetti con XLA attraverso la collaborazione con l'AIP (associazione immunodeficienze primitive). >95% dei campioni biologici recapitati al laboratorio in condizioni adeguate	
Azione	Indicatore/i di processo	Standard di processo
Identificazione casi XLA	Numero di pazienti arruolati	>20
Indagini virologiche	Numero di campioni di feci prelevati da ogni paziente	1
	Numero di campioni di siero prelevati da ogni paziente	1
	Numero di campioni inviati all'ISS e sottoposti a indagini virologiche	Tutti i campioni
Diffusione dei risultati	invio risultati al Ministero della Salute, all'OMS e all'AIP	zero casi senza report dei risultati

CRONOGRAMMA

Mese	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Redazione istruzioni per la raccolta dei campioni	■											
Diffusione delle istruzioni ai medici afferenti all'AIP	■											
Raccolta dei campioni		■	■	■			■	■	■			
Isolamento virale				■	■	■			■	■	■	
Tipizzazione e caratterizzazione degli isolati						■	■	■				■
Pubblicazione report							■	■	■	■	■	■

(continua)

Obiettivo specifico 3	Verifica della circolazione ambientale dei poliovirus selvaggi o vaccino-derivati e altri enterovirus: studio pilota in sei città localizzate al Sud, Centro e Nord Italia	
Indicatore di risultato	Verifica dell'attivazione della rete di sorveglianza ambientale nelle sette città campione. Verifica della messa a punto e trasferimento di metodi OMS per la trattamento della diagnostica virologica ai centri collaboranti per monitoraggio dell'ambiente. Verifica della raccolta bimensile dei campioni di liquame a monte dei depuratori, secondo le indicazioni OMS (popolazione <300.000, 2 campioni mensili; popolazione >300.000, 4 campioni mensili). Verifica della completezza delle indagini virologiche effettuate da ISS e alcuni Centri sub-nazionali, attraverso i report inviati al Ministero della Salute e all'OMS.	
Standard di risultato	Raccolta adeguata e periodica dei campioni secondo gli indicatori dell'OMS. Trattamento dei campioni ed esecuzione delle indagini virologiche presso l'ISS e 3 dei centri di riferimento	
Azione	Indicatore/i di processo	Standard di processo
Identificazione dei centri collaboranti alla sorveglianza	Città con centro di riferimento	tre
	Numero di campioni raccolti per mese per depuratore	2 popolazione <300.000, 4 popolazione >300.000,
	Numero di campioni inviati ai centri di riferimento in condizioni appropriate	> 95% campioni
	Trattamento dei campioni secondo le indicazioni OMS	Tutti i campioni
Analisi virologiche	Numero di campioni inviati all'ISS e ai laboratori di riferimento e sottoposti a indagini virologiche	Tutti i campioni

CRONOGRAMMA

Mese	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Redazione istruzioni per la raccolta dei campioni												
Diffusione delle istruzioni ai centri collaboranti												
Raccolta dei campioni												
Isolamento virale												
Tipizzazione e caratterizzazione degli isolati												
Pubblicazione report												

PIANO FINANZIARIO

Unità Operativa 1	referente	compiti			
Istituto Superiore di Sanità, MIPI	Lucia Fiore	- Coordinamento e azioni centrali: - Produzione e diffusione materiale informativo - Raccolta dati epidemiologici e virologici - Analisi virologiche - Elaborazione dati - Trasferimento dati Min.Sal,(CCM), OMS e Centri di riferimento regionali			
Risorse	Compiti e prodotti attesi	1° anno *	2° anno *	3° anno*	totale
Personale					
1 ricercatore	Analisi virologiche	25.000	25.000		50.000
1 tecnico di laboratorio	Analisi virologiche	20.000	20.000		40.000
Beni e servizi					
Materiale di consumo	Analisi virologiche	13.000	12.000		25.000
Spedizioniere	Trasferimento materiali	2.000	2.000		4.000
Missioni					
Riunioni e convegni	Meeting annuali e presentazione dati	8.000	8.000		16.000
Spese generali					
Spese generali		7.500	7.500		15.000
Totale		75.000	75.000		150.000

* a seconda del progetto (annuale, biennale, triennale) le risorse finanziarie dovranno essere divise per singolo anno

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	1° anno *	2° anno *	3° anno*	totale
Personale	45.000	45.000		90.000
Beni e servizi	15.000	14.000		25.000
Missioni/Convegni	8.000	8.000		16.000
Spese generali	7.500	7.500		15.000
Totale	75.000	75.000		150.000

* a seconda del progetto (annuale, biennale, triennale) le risorse finanziarie dovranno essere divise per singolo anno