

Protocollo per la realizzazione di studi “The First Few Hundred (FF100)” o “First Few Cases (FFX)”

Testo 24 GENNAIO 2022

GRUPPO DI LAVORO FFX

Sommario

Glossario.....	2
Prefazione.....	3
Introduzione.....	4
Approccio FFX e riferimenti legislativi e documentali.....	4
Adattamento italiano del protocollo internazionale FFX.....	4
Armonizzazioni delle FFX durante una pandemia.....	4
Attività di preparazione di sistema da realizzare in fase inter-pandemica per facilitare la realizzazione di studi FFX.....	5
Obiettivi.....	5
Metodologia.....	6
Disegno.....	6
Aspetti scientifici.....	6
Definizioni di caso.....	6
Definizioni di contatto.....	7
Ruolo dei laboratori nell'accertamento diagnostico dei casi.....	7
Dimensione campionaria.....	11
Piano delle analisi.....	11
Riportare i risultati.....	13
Modulo di segnalazione.....	14
Aspetti operativi.....	19
Utilizzo dei dati.....	19
Ringraziamenti.....	20
Bibliografia.....	21

Glossario

Caso	Definizione di caso per la malattia in studio in vigore al momento in cui viene condotto lo studio
CC	Collaborating Center
Contatto	Definizione di contatto stretto per la malattia in studio in vigore al momento in cui viene condotto lo studio
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid Anticoagulant
FF100	First Few Hundred
FFX	First Few Cases
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
NA	Non Applicabile
NIC	Centro Nazionale Influenza
Periodo di riferimento	Inizio dell'indagine: primo giorno dopo l'individuazione nel paese di un caso confermato della malattia in studio Durata: come minimo inclusione di tutti i casi e contatti al tempo uno e follow up 14-21 giorni dopo con visite domiciliari.
Popolazione	Primi X casi confermati causati dalla malattia in studio e i loro contatti stretti
PPE	Personal Protective Equipment
Rete Influnet	Sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza
VTM	Viral Transport Medium

Prefazione

L'esordio e la diffusione di un virus influenzale pandemico sono caratterizzati da una grande incertezza circa le principali caratteristiche epidemiologiche, cliniche e virologiche del nuovo patogeno e, in particolare, circa la sua capacità di diffondersi nella popolazione umana e la sua virulenza. All'inizio per i virus influenzali a potenziale pandemico, i parametri epidemiologici, clinici e virologici chiave del virus e le dinamiche dell'epidemia sono sconosciute. Di conseguenza, è necessario indagarli nei primi casi (*First Few Cases* - FFX) al fine di fornire orientamenti e misure di salute pubblica a livello nazionale e internazionale.

Con questo obiettivo è stato realizzato il presente protocollo per la cui realizzazione sono stati tenuti in considerazione i principali documenti internazionali di indirizzo (1,2). I principali parametri che saranno oggetto di valutazione sono la presentazione e decorso clinico della malattia causata dal virus influenzale in studio; il tasso di attacco secondario di infezione tra contatti stretti (in generale e per co-variate quali età, sesso); l'intervallo seriale; la proporzione sintomatica dei casi. Inoltre, tra gli obiettivi secondari del presente protocollo di studio rientrano la definizione il numero di riproduzione di base (R_0); il periodo di incubazione; l'efficacia dell'uso di anti-virali disponibili e l'analisi preliminare della severità clinica dell'infezione (es. rapporto tra casi di infezione e casi con malattia che richiede ricovero in ospedale; letalità).

I parametri rilevati tramite gli studi realizzati con questo protocollo potranno contribuire alla caratterizzazione del patogeno circolante, al dibattito scientifico e alla progettazione di misure non farmacologiche di sanità pubblica e di potenziamento dei servizi sanitari.

L'adozione di framework proposti dall'OMS come modello per la definizione del presente protocollo potrebbe permettere di adottare un approccio globale armonizzato che faciliterà la rapida aggregazione dei dati tra i paesi. Tuttavia, il presente documento rappresenta un prodotto originale realizzato per un eventuale futuro virus influenzale pandemico e l'armonizzazione a livello internazionale potrebbe richiedere un adattamento in base ad eventuali future linee guida messe a disposizione dagli organismi internazionali.

Introduzione

Approccio FFX e riferimenti legislativi e documentali

Nel Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023 (3) si richiama l'importanza di disporre di un protocollo nazionale per la valutazione dei primi casi che permetta di caratterizzare la trasmissibilità del virus pandemico e le caratteristiche di gravità clinica delle infezioni. Tuttavia, si ricorda che, nelle fasi iniziali di una pandemia influenzale può essere complesso definire rapidamente protocolli e procedure, identificando ex novo personale e risorse da dedicare. Per tanto, è utile realizzare una attività di *preparedness* sviluppando in fase inter-pandemica protocolli operativi "quadro" e strumenti per la raccolta dati (es. adattando software studiati per l'indagine dei focolai dall'OMS come "Go Data"), coinvolgendo i referenti regionali della rete italiana di *preparedness* pandemica in attività di formazione specifica ed esercitazione. Oltre alla predisposizione del presente protocollo è previsto di disporre di un software per la realizzazione di studi FFX adattato al contesto di implementazione italiano, che sia disponibile entro tre anni dall'approvazione del Piano (3) e aver sviluppato le capacità e le competenze necessarie alla realizzazione di studi FFX tempestivi coinvolgendo i referenti della rete di italiana *preparedness* pandemica operativa, tramite la realizzazione di corsi di formazione. In fase di allerta pandemica è previsto l'eventuale adattamento del protocollo per l'implementazione, mentre in fase pandemica è prevista la realizzazione di studi FFX, per valutare la trasmissibilità e l'impatto clinico del virus influenzale pandemico.

Adattamento italiano del protocollo internazionale FFX

Studi sui primi focolai di infezione (studi FFX) permettono di acquisire informazioni cruciali sulla trasmissibilità del nuovo virus e sull'impatto clinico della malattia. A loro volta queste informazioni sono cruciali per attivare misure di risposta proporzionali e adeguate. Questo documento costituisce una guida per la preparazione e per la realizzazione tempestiva di studi FFX. L'adattamento italiano qui proposto trae le sue basi dal Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023 (3) e si sviluppa prendendo a riferimento tecnico due documenti internazionali prodotti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (1) e dal protocollo FF100 realizzato dall'agenzia di sanità pubblica del Regno Unito per lo studio dei primi casi umano del virus influenzale A(H7N9) (2).

Armonizzazioni delle FFX durante una pandemia

Le indagini precoci sui primi casi di malattie (studi FFX) sono un insieme di attività di sorveglianza intensificate che sono tra di loro armonizzate per permettere la acquisizione di dati sulle caratteristiche epidemiologiche del nuovo virus pandemico: definendone le modalità di trasmissione, caratterizzandone la trasmissibilità e descrivendo le caratteristiche di gravità clinica osservata delle infezioni confermate.

Questo protocollo delinea il processo precoce e tempestivo di raccolta dei dati relativi ai primi casi confermati di infezione da un nuovo virus influenzale pandemico con lo scopo di acquisire informazioni essenziali sulla base delle quali allineare le prime azioni di risposta pandemica definiti nel Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023 (3). Pertanto, l'applicazione di questo protocollo potrebbe essere la prima indagine epidemiologica realizzata nel paese in seguito ad un nuovo evento pandemico influenzale.

Altre indagini precoci potrebbero essere realizzate contemporaneamente o in seguito per raccogliere ulteriori informazioni sul nuovo virus pandemico in base alle risorse disponibili ed alle competenze. Queste potrebbero includere studi prospettici sulle dinamiche di trasmissione in ambiti specifici (es domestici) o tra gruppi di popolazione definiti (es. operatori sanitari). Queste ulteriori indagini forniranno informazioni ulteriori e più dettagliate sulla trasmissibilità e sulla gravità dell'infezione, sull'impatto delle misure di controllo/mitigazione in atto, sul rischio di infezione secondaria, sulla stima della proporzione di casi asintomatici.

Attività di preparazione di sistema da realizzare in fase inter-pandemica per facilitare la realizzazione di studi FFX

Nelle fasi iniziali di una pandemia influenzale può essere complesso definire rapidamente protocolli e procedure, identificando *ex novo* personale e risorse da dedicare. Pertanto, è utile realizzare una attività di *preparedness* sviluppando in fase inter-pandemica **protocolli operativi “quadro” e strumenti per la raccolta dati** (es. adattando software studiati per l'indagine dei focolai dall'OMS come “Go Data”), coinvolgendo i referenti regionali della rete italiana di *preparedness* pandemica (vedere sezione dedicata alla Governance) in attività di formazione specifica ed esercitazione.

Come descritto nel Piano di Formazione i referenti regionali della Rete italiana di *preparedness* saranno formati in merito alla metodologia da adottare per la realizzazione degli studi sui primi focolai “First Few Hundred (FF100)” o “First Few Cases (FFX)”. Il corso rientra nelle attività previste per i membri della Rete Italiana di Preparedness Pandemica che avranno il compito di realizzare dei moduli di formazione a cascata per gli esperti regionali designati per condurre studi sul territorio in fase pandemica.

La raccolta e l'analisi dei campioni per la diagnosi di influenza avverrà nell'ambito dei laboratori della Rete Influnet. Come precisato nel Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023 in fase interpandemica verrà realizzato o adattato da un software esistente (es. adattando software studiati per l'indagine dei focolai dall'OMS come “Go Data”) un software per la realizzazione di studi FFX adattato al contesto di implementazione italiano.

Inoltre, elementi utili per definire l'approccio alla divulgazione dei risultati e la comunicazione potranno essere rilevati dal Piano di Comunicazione che sarà sviluppato e adottato entro il mese di gennaio 2024.

Obiettivi

L'obiettivo generale è di acquisire precocemente una comprensione di alcuni dei parametri chiave di tipo clinico, epidemiologico e virologico relativo ai primi casi umani di un virus influenzale emergente a potenziale pandemico che si manifestasse sul territorio nazionale in modo da guidare ed uniformare l'aggiornamento dei documenti di indirizzo di sanità pubblica.

Gli obiettivi specifici primari consistono nel valutare:

- Presentazione e decorso clinico della malattia causata dal virus influenzale in studio;
- Tasso di attacco secondario di infezione tra contatti stretti (in generale e per co-variate quali età, sesso);
- Intervallo seriale¹;
- Proporzioni sintomatiche dei casi.

Gli obiettivi specifici secondari consistono nel valutare:

- Il numero di riproduzione di base (R_0);
- Il periodo di incubazione;
- Efficacia dell'uso di anti-virali disponibili;
- Analisi preliminare della severità clinica dell'infezione (es. rapporto tra casi di infezione e casi con malattia che richiede ricovero in ospedale; letalità)

¹ Definito come il periodo di tempo tra l'inizio dei sintomi nel caso indice e l'inizio dei sintomi in un contatto

Metodologia

Disegno

Lo studio FFX descritto in questo protocollo è uno studio prospettico su casi confermati di infezione adattato da protocolli internazionali esistenti (1,2). I partecipanti sono identificati tra coloro che hanno una infezione confermata in laboratorio causata dal virus influenzale pandemico in studio e seguiti in modo prospettico in modo da identificare più rapidamente, rispetto a studi di coorte in cui si seguono nuclei familiari non affetti nel tempo, le caratteristiche di virus emergenti (1).

Questo protocollo dovrebbe essere attivato in seguito alla prima rilevazione di un caso umano da un virus influenzale potenzialmente pandemico rilevato sul territorio nazionale, che potrebbe precedere la dichiarazione di una pandemia influenzale da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Dovrebbe inoltre essere realizzato prima che si siano verificate le condizioni sul territorio Regionale e/o Nazionale di una trasmissione comunitaria diffusa.

Aspetti scientifici

Definizioni di caso

Caso possibile

Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o anamnesi positiva per febbre

E

Reperto clinico/radiologico (RX) di consolidamento polmonare

O

Sindrome da Distress Acuto Respiratorio

O

Altre condizioni cliniche severe/critiche suggestive di un processo infettivo

E

Visita in paesi di conosciuta circolazione del virus in studio nei 10 giorni antecedenti l'insorgenza dei sintomi

O

Accertato contatto stretto con un caso in cui sia stata confermata l'infezione in studio nei 10 giorni antecedenti l'insorgenza dei sintomi

Caso probabile

Caso che incontri le caratteristiche relative alla definizione di caso probabile

E

La cui condizione non è spiegata da altra infezione/eziologia

E

Conferma in laboratorio di una infezione da virus influenzale di tipo A e non tipizzabile

Caso confermato

Qualsiasi persona in cui sia stata confermata in laboratorio l'infezione con il virus oggetto di studio

Caso eliminato

Caso possibile o probabile in cui sia esclusa in laboratorio l'infezione con il virus oggetto di studio

Definizioni di contatto

Contatto stretto

Il periodo di riferimento è inteso dalla data di inizio sintomi del caso indice fino alla fine del periodo sintomatico.

Operatore sanitario: persona che ha fornito assistenza clinica diretta o personale ad un caso confermato o si è trovato in prossimità di una procedura generante aerosol **E** in assenza di dispositivi di protezione individuale (mascherina ad alta filtrazione correttamente indossata, veste, guanti e occhiali protettivi).

Domestico/contatto stretto: qualsiasi persona con contatto faccia a faccia prolungato (>15 minuti) con un caso confermato sintomatico in ambiente domestico o in altro ambiente al chiuso.

Ruolo dei laboratori nell'accertamento diagnostico dei casi

Le seguenti indicazioni intendono fornire linee guida per la raccolta di campioni biologici da casi confermati e da contatti stretti nel caso si tratti, nello specifico, di virus influenzali. Tali indicazioni prendono spunto dalla documentazione ad oggi disponibile e potranno essere eventualmente revisionate in relazione a successive raccomandazioni/aggiornamenti da parte degli Organismi Internazionali (OMS, ECDC).

Test di laboratorio per i casi possibili e probabili

Test di laboratorio in grado di rilevare un virus influenzale di tipo A, non sottotipizzabile con i comuni reagenti per l'influenza stagionale, sono attualmente disponibili nei laboratori di riferimento regionale afferenti alla rete nazionale di sorveglianza virologica "InfluNet", coordinata dal Centro Nazionale OMS per l'Influenza (NIC) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Nel caso venga individuato dal laboratorio di riferimento regionale un virus di tipo A non sottotipizzabile, è fortemente raccomandato l'invio tempestivo del campione biologico residuo al NIC/ISS per il test di conferma, previo accordo con il NIC/ISS stesso.

Test di laboratorio per i casi confermati

E' importante che vengano prelevati tutti i campioni biologici più appropriati dai casi confermati, nel più breve tempo possibile dalla avvenuta conferma ed in accordo con le indicazioni di esperti del laboratorio di riferimento regionale e con il laboratorio di riferimento nazionale. Il team di esperti deve essere a conoscenza del tipo e del numero di campioni biologici da raccogliere, della tempistica ottimale del prelievo, delle tecniche per un corretto prelievo, nonché degli standard di sicurezza per la conservazione, il confezionamento e il trasporto del campione (4,5).

Tra i campioni biologici da raccogliere, è consigliabile includere quelli dalle alte e basse vie respiratorie, fluidi orali, urine, feci, sangue, ad una frequenza stabilita in accordo con il laboratorio di riferimento regionale e nazionale. Campioni per il follow up dai casi dovrebbero essere prelevati sempre in accordo con il suddetto laboratorio. Se il caso è sintomatico, occorre assicurarsi che il personale sanitario incaricato di effettuare il prelievo del campione faccia uso appropriato del "Personal Protective Equipment" (PPE). Il prelievo dei campioni biologici dai casi deve essere eseguito in accordo con le indicazioni di organismi di riferimento internazionali (6).

La Tabella 1 fornisce una possibile lista di campioni da prelevare, unitamente alle indicazioni per un'appropriata conservazione e trasporto (5). L'ordine della priorità dei campioni dipende dal patogeno. Quando l'eziologia non è nota, è utile prelevare campioni di diverso tipo, al fine di aumentare le possibilità di rilevamento e caratterizzazione del patogeno (7).

In aggiunta ai sopraindicati campioni biologici, è importante che vengano prelevati dei campioni di siero da tutti i casi confermati. Sieri da fase acuta dovrebbero essere prelevati prima possibile e, idealmente, non più tardi di 7 giorni dalla

comparsa dei sintomi. Campioni di siero di follow up dovrebbero essere prelevati almeno 14 giorni dopo il primo campione, o 28 giorni dopo la comparsa della malattia, nel caso non fosse stato possibile prelevare un campione quando il caso era sintomatico (2).

Test di laboratorio per i contatti stretti

Durante la visita iniziale dovrebbero essere prelevati sia campioni dalle alte vie respiratorie (tamponi nasofaringei/orofaringei) sia campioni di siero. Indipendentemente dai sintomi, dai contatti stretti dovrebbero essere prelevati anche campioni di follow up, sia delle alte vie respiratorie sia di siero. Il campione di sangue basale dovrà essere prelevato prima possibile e, idealmente, non più tardi di 7 giorni dall'ultima esposizione. Un campione di sangue per follow-up dovrà essere prelevato almeno a 21 giorni dalla data in cui il primo campione era stato raccolto, o 28 giorni dopo l'ultima esposizione se il campione da fase acuta non è stato prelevato (2). Le coppie di sieri (campione basale e campione di follow up) prelevate da tutti i contatti stretti sono necessarie per determinare il tasso di attacco secondario di infezione e la proporzione delle infezioni asintomatiche. I campioni di siero devono essere inviati prontamente al laboratorio di riferimento nazionale. E' essenziale che i campioni di siero vengano raccolti nei tubi appropriati, etichettati nel modo corretto, che il modulo di richiesta sia compilato ed il campione trasportato direttamente al laboratorio di riferimento entro 24 ore.

TABELLA 1. – TIPO DI CAMPIONE PER IL RILEVAMENTO DI PATOGENI RESPIRATORI E INDICAZIONI SULLA MANIPOLAZIONE

Tipo di campione	Terreno di trasporto	Trasporto verso il laboratorio	Conservazione fino al test di laboratorio	Commenti
Escreato	NA	4 °C	≤48 ore: 4 °C >48 ore: -70 °C	Assicurarsi che il materiale sia del tratto respiratorio inferiore
Lavaggio broncoalveolare	NA	4 °C	≤48 ore: 4 °C >48 ore: -70 °C	E' possibile che il patogeno venga diluito
Aspirato tracheale	NA	4 °C	≤48 ore: 4 °C >48 ore: -70 °C	
Aspirato nasofaringeo	NA	4 °C	≤48 ore: 4 °C >48 ore: -70 °C	
Lavaggio nasale	NA	4 °C	≤48 ore: 4 °C >48 ore: -70 °C	
Tampone nasale o faringeo	VTM	4 °C	≤5 giorni: 4 °C >5 giorni: -70 °C	
Tampone naso-faringeo	VTM	4 °C	≤5 giorni: 4 °C >5 giorni: -70 °C	
Campione di tessuto da biopsia o autopsia inclusi quelli da polmone	VTM or saline	4 °C	≤24 ore: 4 °C >24 ore: -70 °C	
Siero	NA	4 °C	≤5 giorni: 4 °C >5 giorni: -70 °C	Raccogliere coppie di campioni: acuto – prima settimana di malattia; convalescente – 2-3 settimane dopo
Sangue intero	EDTA tube	4 °C	≤5 giorni: 4 °C >5 giorni: -70 °C	Per il rilevamento dell'antigene soprattutto nella prima settimana di malattia
Urine	NA	4 °C	≤5 giorni: 4 °C >5 giorni: -70 °C	

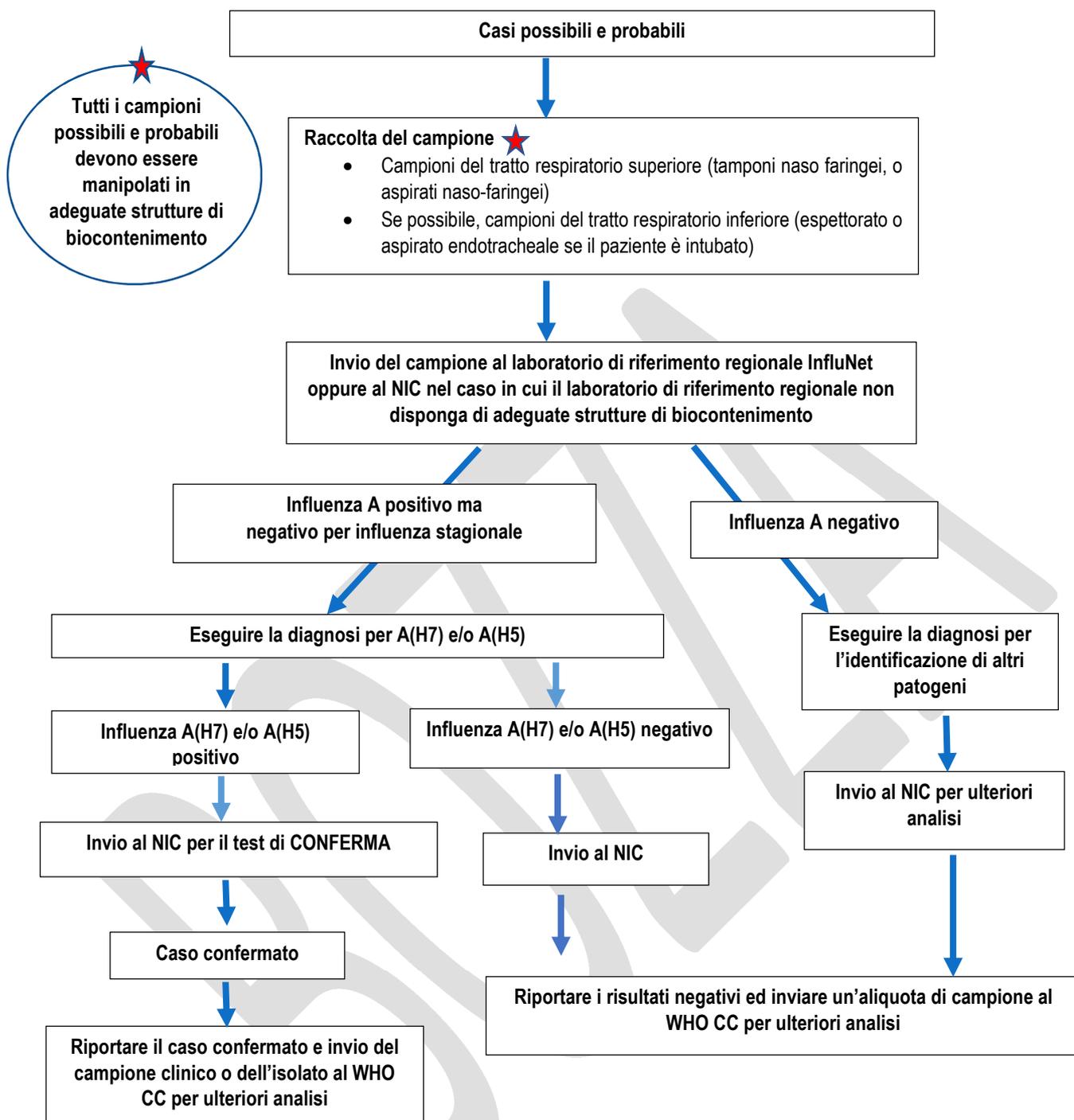
EDTA, ethylene diamine tetra acetic acid anticoagulant; NA, non applicabile; VTM, viral transport medium

La Figura 1 fornisce un possibile algoritmo per la conferma di laboratorio dei casi di influenza. La manipolazione di campioni prelevati da pazienti con fattori di rischio clinici ed epidemiologici che suggeriscono un'infezione con virus

influenzali non-stagionali dovrebbe avvenire ad un livello minimo di contenimento biologico di tipo 2 (BSL-2), con pratiche di laboratorio di tipo BSL-3. Tutte le manipolazioni di campioni contenenti virus vivo devono avvenire sotto cappa biologica di classe-II (o più elevata). Il manuale OMS per la diagnosi di laboratorio di influenza (8) fornisce ulteriori informazioni in proposito.

BSL-3

FIGURA 1 - ALGORITMO PER LA CONFERMA DI LABORATORIO DEI CASI DI INFLUENZA AVIARIA NELL'UOMO (AD ES. SOTTOTIPI A/H7 E A/H5)



Dimensione campionaria

Non esistendo un'ipotesi su cui basare il calcolo della dimensione campionaria e poiché l'obiettivo dell'analisi dei primi casi confermati è di tipo descrittivo, è auspicabile poter raccogliere i dati dei primi 300-400 casi e dei loro contatti per riuscire a descrivere le loro caratteristiche cliniche e le possibili catene di trasmissione. Con tale numerosità, infatti, è possibile stimare con un certo grado di precisione caratteristiche cliniche che hanno una frequenza del 50% (scenario peggiore) con un grado di precisione assoluta del 5% e un livello di confidenza del 95% ($p=50\%$, $\text{precisione}=5\%$ $\text{Alpha}=0,05$, $n=385$).

Piano delle analisi

L'obiettivo dell'indagine FFX non è rispondere a tutte le domande sull'infezione di un nuovo virus influenzale pandemico, ma contribuire con dati chiave a informare le misure di sanità pubblica nella prima fase di una epidemia.

Per questo obiettivo, è importante combinare dati epidemiologici, virologici e sierologici che possano informare tempestivamente sulla situazione pandemica, per promuovere una risposta proporzionata e mirata di sanità pubblica.

Una prima **analisi descrittiva** per tempo, luogo e persona con dati rilevati dall'indagine FFX dovrebbe informare informazioni preliminari sulle caratteristiche cliniche e di prognosi del nuovo virus pandemico. Cioè, per esempio, chi sono i principali gruppi di popolazione colpiti inizialmente con infezione sintomatica, le fasce di età principalmente colpite e i principali fattori di rischio.

Un'**analisi genomica** dei campioni rilevati attraverso l'indagine FFX potrebbe aiutare a fornire informazioni dettagliate sull'origine della pandemia; monitorare nuovi varianti; monitorare una potenziale diffusione di mutazioni di resistenza antivirale; e identificare catene di trasmissione utilizzando il caso confermato come origine potenziale (confrontando la correlazione di due isolati di virus), che a sua volta potrebbe aiutare a stimare il numero di riproduzione basico (R_t). Quest'ultima stima (R_t) è importante per determinare il grado di trasmissione comunitaria nelle fasi iniziali della pandemia, così come per determinare se il ceppo presente è stato acquisito localmente o è stato importato.

Inoltre, è necessario un'**analisi avanzata** (stima dei parametri epidemiologici), che può essere eseguita utilizzando i moduli/questionari FFX e i campioni generati come descritti nella Tabella 2. La tabella include una sezione di commenti/limitazioni che forniscono informazioni sui punti di forza e di debolezza di questo protocollo.

La tabella 2 presenta nella colonna "Modulo FFX e domande dove si possono ricavare i dati per calcolare i parametri" viene attualmente riportata la codifica degli items del documento WHO "The First Few X cases and contacts (FFX) investigation protocol for coronavirus disease 2019 (COVID-19)" che dovrà essere armonizzata con la numerazione delle tabelle del modulo A1 di seguito riportate. Come specificato nel capitolo "Modulo di segnalazione" in questo documento viene presentato un singolo modulo esteso per i soli casi confermati (A1).

TABELLA 2 - DEFINIZIONE E FONTE DEI PARAMETRI EPIDEMIOLOGICI CHE POSSONO ESSERE STIMATI DURANTE UN'INDAGINE FFX.

Parametro	Definizione (spiegazione "semplificata")	Modulo FFX e domande dove si possono ricavare i dati per calcolare i parametri	Commenti, limitazioni
Evoluzione della malattia (tempo, luogo, persona)	Descrizione della distribuzione di casi, per tempo, luogo e persona	Dati demografici Data di conferma di laboratorio Localizzazione Form A0: Q3, Q4 Form A1: Q6, Q8, Q13 Form A2: not applicable (na) Form B1: Q3, Q5, Q6 Form B2: Q3, Q4, Q5, Q7	Per calcolare i trends geospaziali i dati di localizzazione devono essere linkati con quelli di data di notifica
Accesso ai punti cura	Determinare la proporzione della popolazione che accede ai punti di cura del sistema sanitario nazionale (non solo ospedali)	Form A0: Q7 Form A1: Q8, Q9, Q11, Q12 Form A2: Q3, Q5 Form B1: Q7 Form B2: na	

Proporzione di casi sintomatici e asintomatici	La proporzione di casi che sviluppano sintomi della malattia o proporzione di casi asintomatici	Conferma di laboratorio e sintomi Form A0: Q4 Form A1: Q8, Q13 Form A2: Q4, Q8 Form B1: Q6 Form B2: Q4, Q6, Q7	Attraverso tracciamento dei contatti e conferma di laboratorio
Tasso di ospedalizzazione	Misura della frequenza di ricovero in ospedale tra casi confermati, in un periodo di tempo definito	Dati su ospedalizzazioni e possibili complicazioni. Form A0: Q6, Q7 Form A1: Q7, Q8, Q9, Q11, Q12 Form A2: Q5 Form B1: Q7 Form B2: Q7	
Tasso di attacco (clinico) secondaria	Misura della frequenza di nuovi casi sintomatici della malattia che appaiono in un periodo di incubazione tra contatti di un caso confermato, in relazione al numero totale di contatti. Il denominatore deve essere ristretto a contatti suscettibili. È una misura della diffusione persona a persona della malattia	Sintomi e data dell'ultimo contatto con il caso confermato di infezione Form A0: na Form A1: na Form A2: na Form B1: Q5, Q6 Form B2: Q4	-Le prime stime sono suscettibili di bias perché all'inizio alcuni casi saranno più in grado di produrre casi secondari -Le stime sono specifiche del contesto dove è avvenuto il contatto, così come del tipo di contatto
Tasso di infezione secondaria	Misura della frequenza di nuovi casi di infezione (sintomatici o asintomatici) che appaiono in un periodo di incubazione tra contatti di un caso confermato, in relazione al numero totale di contatti. Il denominatore deve essere ristretto a contatti suscettibili. È una misura della diffusione persona a persona della malattia	Conferma di laboratorio Form A0: na Form A1: na Form A2: na Form B1: Q9 Form B2: Q6, Q7	
Proporzione di ospedalizzazione tra i casi	Proporzione di casi confermati che hanno bisogno di ricovero in ospedale	Dati su ospedalizzazioni e possibili complicazioni. Form A0: Q6, Q7 Form A1: Q7, Q8, Q9, Q11, Q12 Form A2: Q5 Form B1: Q7 Form B2: na	È probabile che i primi casi siano più gravi e quindi che la stima sia sottostimata. Casi secondari sono probabilmente più rappresentativa della stima reale.
Quadro clinico iniziale	Descrizione dei sintomi clinici in casi e contatti	Sintomi Form A0: Q4, Q6 Form A1: Q8, Q9 Form A2: Q4, Q5 Form B1: Q6 Form B2: Q4	Studi clinici in ospedali possono migliorare la conoscenza sul percorso clinico della malattia, la sua severità e i fattori di rischio, così come la letalità
Fattori clinici di rischio, in particolare per malattia severa	Comorbidità	Comorbidità Form A0: na Form A1: Q10 Form A2: Q6 Form B1: Q8 Form B2: Q5	Per stimare i fattori di rischio di malattia severa è possibile che sia necessario un disegno di caso-controllo tra ospedalizzati
Risposta sierologica alla infezione	Cambiamenti nel livello di anticorpi sierologici specifici	Risultati di laboratorio Form A0: na Form A1: Q13 Form A2: Q8 Form B1: Q9 Form B2: Q6, Q7	-Soltanto possibile con dati addizionali di laboratorio -Può essere informato anche dai primi studi di focolai per confermare la sierconversione dopo l'infezione
Periodo di incubazione	Il tempo tra l'esposizione che causa l'infezione e lo sviluppo dei primi sintomi (da infezione a malattia)	Data inizio sintomi, data del contatto con caso confermato o con l'evento di esposizione Form A0: Q4, Q7, Q9 (opzionale) Form A1: Q8 Form A2: Q4 Form B1: Q4, Q5, Q6 Form B2: Q3, Q4 Diario di sintomi	
Intervallo seriale	Il tempo tra lo sviluppo di sintomi in un caso confermato e lo sviluppo di sintomi in un contatto (da inizio sintomi a inizio sintomi)	Data inizio sintomi in caso e contatto Form A0: Q4 Form A1: Q8 Form A2: Q4 Form B1: Q6 Form B2: Q4 Diario di sintomi	Importante le informazioni dei primi focolai, dove le catene di trasmissione possono essere più facilmente identificabili
Tempo di generazione	Il tempo tra l'infezione in un caso e l'infezione in un contatto (da infezione a infezione)	Campioni e date Form A0: Q5 Form A1: Q13 Form A2: Q8 Form B1: Q5 Form B2: Q7	Importante le informazioni dei primi focolai, dove le catene di trasmissione possono essere più facilmente identificabili

Letalità	Il numero di deceduti tra i casi, in rapporto con il numero totale di casi (proporzione di casi che sono deceduti)	Esito dei casi confermati Form A0: Q1 Form A1: Q1, Q9, Q13 Form A2: Q3, Q8 Form B1: Q7 Form B2: Q6, Q7	-È necessario un campione grande di casi per osservare un numero significativo di deceduti -In un'indagine FFX questa stima è probabilmente sovrastimata dovuto a un bias di selezione/notifica nelle fasi iniziali
Gruppi di popolazione ad alto rischio	Determinare i gruppi che sono più vulnerabili alla infezione (fasce di età, sesso, occupazione...)	Dati demografici Form A0: Q3, Q7, Q9 (opzionale) Form A1: Q6, Q12 Form A2: Q3, Q6 Form B1: Q3, Q4, Q5 Form B2: Q3, Q5ó	-Alcuni gruppi di popolazione possono non essere rappresentati nell'indagine FFX (per es., donne in gravidanza) -I risultati mostrano un primo segnale, è necessario verificare i risultati con altre fonti di informazioni
Dati genomici, inclusa un'analisi filogenetica		Dati di laboratorio Form A0: Q5 Form A1: Q13 Form A2: Q8 Form B1: Q9 Form B2: Q6	-Un mezzo alternativo per stimare il numero di riproduzione di base, dal confronto della correlazione dei ceppi tra i casi e i loro stretti contatti e la conferma della trasmissione tra gli individui. -I dati possono integrare altri dati di trasmissione per informare le stime dei parametri di trasmissione, anche se è probabile che tali dati vengano ritardati oltre la fase iniziale di risposta della sanità pubblica.
Numero di riproduzione basico (R ₀)	Una misura del numero medio di casi secondari che derivano di un caso confermato nelle fasi iniziali della pandemia. Assume che tutti i contatti sono suscettibili e che non ci sono misure di controllo.	Dati di laboratorio, date di contatto e sintomi in contatti. Form A0: na Form A1: Q13 Form A2: Q8 Form B1: Q4, Q5, Q6 Form B2: Q3, Q4, Q7	-Si può calcolare con diversi approcci e diverse fonti di informazioni (per es., casi totali, casi sintomatici, ricoveri...)
Rapporto di riproduzione (R)	Cambiamento nel numero di medio di casi secondari che derivano di ogni caso confermato, nel tempo e nello spazio (specifico in ogni contesto)	Dati di laboratorio, date di contatto e sintomi in contatti. Form A0: na Form A1: Q13 Form A2: Q8 Form B1: Q4, Q5, Q6 Form B2: Q3, Q4, Q7	Non è l'obiettivo principale dell'indagine FFX nelle prime fase della pandemia, ma se l'indagine continua nel tempo si può trasformare in uno studio di coorte.

Riportare i risultati

Qualsiasi indagine di questo tipo dovrebbe includere la disseminazione delle seguenti informazioni, stratificate per età, sesso, tempo e luogo:

- il numero di casi e il numero di contatti stretti inclusi;
- il numero di casi confermati in laboratorio tra i contatti stretti;
- il numero di contatti stretti sintomatici e asintomatici; e
- il numero di contatti stretti con evidenza sierologica di infezione.

La tempestiva diffusione dei risultati di questa indagine è fondamentale per comprendere la trasmissione del nuovo virus pandemico, al fine di aggiornare le linee guida e informare le risposte e le politiche di salute pubblica nazionali e internazionali per la prevenzione e il controllo delle infezioni.

È anche importante documentare in modo completo il progetto dell'indagine, compresa la definizione di contatti stretti; l'approccio all'accertamento dei casi primari e dei casi secondari; la durata del follow-up; e i metodi di laboratorio utilizzati per garantire che i dati possano essere raggruppati per aumentare la potenza nella stima dei parametri epidemiologici.

Idealmente, le informazioni sarebbero raccolte in un formato standardizzato secondo i questionari e gli strumenti in questo protocollo, per aiutare con l'armonizzazione dei dati e il confronto dei risultati.

Se i dati sono condivisi con qualsiasi agenzia o istituzione che fornisce supporto per l'analisi dei dati, i dati condivisi includeranno solo il numero di identificazione dell'indagine e non alcuna informazione di identificazione personale.

Modulo di segnalazione

Il documento del WHO utilizza due distinti moduli:

- Dati minimi (Mod A0) in cui vengono segnalati anche i casi sospetti e probabili (oltre ai confermati);
- il modulo A1 esteso per i soli casi confermati.

Per le finalità di questo documento, in accordo con il disegno dello studio ovvero prospettico su casi confermati di infezione, è riportato unicamente un adattamento del modulo A1.

ID caso unico/numero cluster (se applicabile):

1. Stato attuale (da aggiornare con follow-up)	
Vivo <input type="checkbox"/> Deceduto verosimilmente a causa dell'infezione in esame <input type="checkbox"/> Sconosciuto/ Perso al follow-up <input type="checkbox"/>	
2. Classificazione ulteriore del caso	
Primario <input type="checkbox"/> Secondario <input type="checkbox"/> Importato <input type="checkbox"/>	
3. Informazioni sul rilevatore dei dati	
Nome	
Istituzione	
Numero di telefono	
E-mail	
Data di compilazione del modulo (gg/mm/aaaa)	___/___/___
4. Informazioni del rispondente (se la persona che fornisce le informazioni è diversa dal caso)	
Nome	
Cognome	
Sesso	Maschio <input type="checkbox"/> Femmina <input type="checkbox"/> Non noto <input type="checkbox"/>
Data di nascita (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Non noto <input type="checkbox"/>
Relazione con il paziente	
Indirizzo dell'intervistato	
Numero di telefono	
5. Dati identificativi del paziente	
Nome	
Cognome	
Sesso	Maschio <input type="checkbox"/> Femmina <input type="checkbox"/> Non noto <input type="checkbox"/>
Data di nascita (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Non noto <input type="checkbox"/>
Numero di telefono	
Età (anni, mesi)	___ anni ___ mesi Non noto <input type="checkbox"/>
Email	
Indirizzo	
Codice Fiscale	
Paese di residenza	
Nazionalità	
Etnia	
Occupazione del paziente (specificare luogo/struttura)	Operatore sanitario <input type="checkbox"/> Lavoro con a contatto con animali <input type="checkbox"/> Tecnico di laboratorio sanitario <input type="checkbox"/> Studente <input type="checkbox"/> Altro, specificare: Per ogni occupazione, si prega di specificare luogo/struttura: _____
Questo caso fa parte di un focolaio epidemico?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se si, specificare:
Struttura sanitaria responsabile	
Asilo/Scuola/Università	
6. Dati della struttura sanitaria/medico di riferimento	
Nome della struttura sanitaria	

Nome del medico di riferimento	
Numero di telefono	
Fax	
eMail	
Indirizzo	

7a. Sintomi del paziente (dall'insorgenza dei sintomi)	
Data di esordio dei sintomi (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Nessun sintomo <input type="checkbox"/>
Febbre (temperatura massima registrata)	
Accesso in una struttura sanitaria? (se SI inserire ulteriori dati)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Data del primo accesso in una struttura sanitaria (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Non applicabile (na) <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Totale strutture sanitarie visitate fino ad oggi	Na <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Specificare
7b. Sintomi respiratori	
Febbre (≥ 38 °C) o storia di febbre	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se Si, specificare la data (gg/mm/aaaa): ___/___/___
Mal di gola	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se Si, specificare la data (gg/mm/aaaa): ___/___/___
Rinorrea	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Tosse	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se Si, specificare la data (gg/mm/aaaa): ___/___/___
Dispnea	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se Si, specificare la data (gg/mm/aaaa): ___/___/___
7c. Altri sintomi	
Brividi	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Vomito	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Nausea	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Diarrea	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Cefalea	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Rash cutaneo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Congiuntivite	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Mialgie	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Artralgie	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Inappetenza	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Epistassi	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Astenia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>

Convulsioni	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Alterazioni di coscienza	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Altri segni neurologici	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se si, specificare:
Altri sintomi	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se si, specificare:

8. Evoluzione clinica/complicanze	
Ricovero	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Data del primo ricovero (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Ricovero Terapia Intensiva	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Data di ammissione in terapia intensiva (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Data di dimissione dalla terapia intensiva (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Sconosciuto <input type="checkbox"/> na <input type="checkbox"/>
Ventilazione meccanica	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Data ventilazione meccanica (gg/mm/aaaa)	Inizio: ___/___/___ Fine: ___/___/___
Durata della ventilazione (giorni)	
Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se Si, data di inizio (gg/mm/aaaa) ___/___/___
Insufficienza renale acuta	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se Si, data di inizio (gg/mm/aaaa) ___/___/___
Insufficienza cardiaca	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se Si, data di inizio (gg/mm/aaaa) ___/___/___
Coagulopatia da consumo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se Si, data di inizio (gg/mm/aaaa) ___/___/___
Polmonite all'RX torace	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se Si, data di inizio (gg/mm/aaaa) ___/___/___
Altre complicanze	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se si, specificare:
Ipotensione che richiede agenti vasoattivi	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
ECMO (Ossigenazione Extracorporea a Membrana)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Data di dimissione dall'ospedale (se applicabile) (gg/mm/aaaa)	___/___/___
Outcome	Vivo <input type="checkbox"/> Deceduto <input type="checkbox"/> na <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Risultato rilevato in data (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Sconosciuto <input type="checkbox"/> na <input type="checkbox"/>

9. Condizioni preesistenti del paziente	
Gravidanza	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
	Se si, specificare il trimestre: Primo <input type="checkbox"/> Secondo <input type="checkbox"/> Terzo <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Obesità	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Cancro	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Diabete	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
HIV/altre immunodeficienze	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>

Malattie cardiache	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Asma (che richiede farmaci)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Malattia polmonare cronica (non asma)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Malattia epatica cronica	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Disturbo ematologico cronico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Malattia renale cronica	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Deficit/malattia neurologica cronica	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Ricevente trapianto organo solido o midollo osseo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Altre condizioni preesistenti LB6	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
	Se si, specificare:

Eventuale terapie antivirali [LB7](#)

10. Interazioni sanitarie	
Contatto con numero di emergenza	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Data del contatto di emergenza (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Visita di assistenza sanitaria primaria (MMG, PDS, ecc.)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Data del primo contatto con assistenza sanitaria primaria (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Sconosciuto <input type="checkbox"/> na <input type="checkbox"/>
Reparto di emergenza visitato (ripetere per tutti i contatti necessari)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Data del primo contatto con reparto di emergenza (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Sconosciuto <input type="checkbox"/> na <input type="checkbox"/>
Ricovero ospedaliero (ripetere per tutti i ricoveri necessari)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Data del ricovero in ospedale (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Sconosciuto <input type="checkbox"/> na <input type="checkbox"/>
Nome e luogo dell'ospedale	Nome: Luogo:

11. Contatti nei giorni precedenti l'esordio dei sintomi (nei 14 giorni precedenti)	
Ha viaggiato LB9 negli ultimi 14 giorni (all'interno dei confini nazionali/regionali?)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
	Se si, date di inizio e fine del viaggio (gg/mm/aaaa):
	dal ___/___/___ al ___/___/___

	Regione visitata:
	Città visitate:
Ha viaggiato negli ultimi 14 giorni (al di fuori dei confini nazionali/regionali?)	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se sì, date di inizio e fine del viaggio (gg/mm/aaaa): dal ___/___/___ al ___/___/___ Paesi visitati: Regioni visitate: Città visitate:
Negli ultimi 14 giorni, ha avuto contatti con casi sospetti o confermati di Influenza?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se Sì, data dell 'ultimo contatto (gg/mm/aaaa): ___/___/___
Il paziente ha partecipato a eventi o a raduni di massa negli ultimi 14 giorni?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se sì, specificare:
Il paziente è stato esposto a persone con sintomi simili negli ultimi 14 giorni?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/>
Luogo di esposizione negli ultimi 14 giorni	Casa <input type="checkbox"/> Ospedale <input type="checkbox"/> Luogo di lavoro <input type="checkbox"/> Gite di gruppo <input type="checkbox"/> Scuola <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Altro, specificare:
Il paziente è stato visitato o ricoverato in una struttura sanitaria negli ultimi 14 giorni?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se sì, specifica:
Il paziente ha frequentato una struttura ambulatoriale negli ultimi 14 giorni?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se sì, specifica:
Il paziente ha ricevuto cure alternative negli ultimi 14 giorni?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sconosciuto <input type="checkbox"/> Se sì, specificare il tipo: .
Occupazione del paziente (specificare luogo/struttura)	Operatore sanitario <input type="checkbox"/> Lavoro con a contatto con animali <input type="checkbox"/> Tecnico di laboratorio sanitario <input type="checkbox"/> Studente <input type="checkbox"/> Altro, specificare: Per ogni lavoro, si prega di specificare luogo/struttura:

12. Dati del paziente utili alle indagini di laboratorio	
ID caso/contatto/ID laboratorio	
Data di nascita (gg/mm/aaaa)	___/___/___ Non noto <input type="checkbox"/>
Presenza comorbidità (vedi tab.9)	Sì <input type="checkbox"/> , specificare: _____ No <input type="checkbox"/> Non noto <input type="checkbox"/>
Vaccinazione Influenza stagionale	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non noto <input type="checkbox"/>
Tipo di esposizione	Caso probabile <input type="checkbox"/> Caso confermato <input type="checkbox"/> Contatto stretto <input type="checkbox"/> Specificare tipo di esposizione, se esposizione professionale <input type="checkbox"/> o comunitaria <input type="checkbox"/>

Aspetti operativi

È necessario un coordinamento nazionale e regionale delle indagini e della condivisione dei dati in tempo reale da definire e consolidare attraverso percorsi formativi specifici. Epidemiologi, modellisti, virologi, statistici, medici clinici, ed esperti di sanità pubblica dovranno collaborare per definire le stime iniziali di parametri clinici, epidemiologici e virologici chiave del nuovo virus pandemico influenzale. La Tabella 3, mostra i ruoli e le responsabilità identificate nelle Istituzioni Italiane sulla base delle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

TABELLA 3 – MATRICE DI COORDINAMENTO DEI RUOLI E DELLE RESPONSABILITÀ PER LA CONDUZIONE DI STUDI FFX IN ITALIA

Cosa?	Chi?
Coordinamento complessivo dell'indagine (Nazionale)	Ministero della Salute (DG PREV), Istituto Superiore della Sanità (ISS), Referenti delle Regioni/PA
Coordinamento complessivo dell'indagine (Regionale)	Referente Regionale della Rete <i>Preparedness</i> ai sensi del PanFlu e team a livello Regionale e Locale
Coordinamento delle analisi di laboratorio (Nazionale)	National Influenza Centre (NIC)- ISS
Coordinamento delle analisi di laboratorio (Regionale)	Laboratorio di Riferimento Regionale (rete Influnet)
Identificazione dei contatti e follow-up	Esperti regionali designati con l'eventuale supporto di MdS e ISS
Raccolta dei dati e invio dei dati nel modo e nei tempi previsti dallo studio	Referente Regionale della Rete <i>Preparedness</i> ai sensi del PanFlu o persona dallo stesso delegata all'interno della Regione
Gestione e analisi dei dati	Reparto Epidemiologia, Biostatistica e Modelli Matematici, ISS
Realizzazione/adattamento e implementazione di uno strumento informatico per la raccolta dei dati richiesti	Ministero della Salute (DG PREV) con il supporto dell'Istituto Superiore della Sanità (ISS)

Il sistema FFX dovrebbe essere definito e mantenuto a livello centrale dal Ministero della Salute (DG PREV) con il supporto tecnico scientifico dell'Istituto Superiore della Sanità (ISS). Questo approccio centralizzato richiede un sistema di "comando e controllo" identificato nel PanFlu nella Rete *preparedness*, che, in periodo interpandemico, mappi le capacità e rafforzi le stesse attraverso un percorso di formazione specifico e che, in fase di allerta pandemica, faciliti la selezione, prioritizzazione e realizzazione delle indagini FFX.

A livello regionale, sarà necessario disporre di team di epidemiologi identificati a livello regionale e formati in fase inter-pandemica sul protocollo e sull'utilizzo del software che sarà realizzato e condiviso a livello nazionale. In fase pandemica le indagini saranno condotte dagli esperti regionali delle Regioni/PA coinvolte con il coordinamento e l'eventuale supporto del Ministero della Salute e dell'ISS.

Utilizzo dei dati

Il Ministero della Salute definisce le modalità di comunicazione e divulgazione dei dati rilevati e delle analisi condotte anche in accordo con quanto previsto dal Piano di Comunicazione che sarà sviluppato e adottato entro il mese di gennaio 2024.

I risultati dello studio verranno comunicate immediatamente alle Regioni/PA ed agli organi centrali coinvolti per informare la gestione pandemica e successivamente condivisi con la comunità scientifica in forma di relazioni o articoli scientifici.

Ringraziamenti

Si ringrazia il gruppo di lavoro Panflu che ha realizzato il protocollo per gli studi “*First Few Hundred (FF100)*” o “*First Few Cases (FFX)*”

Ministero della Salute

Francesco Maraglino, Anna Caraglia, Alessia Rapiti, Ranieri Poli, Daniele Mipatrini

Istituto Superiore di Sanità

Flavia Riccardo, Antonino Bella, Maria Grazia Dente, Alberto Mateo Urdiales, Puzelli Simona, Paola Stefanelli, Lorenzo Bandini

Regione Umbria

Enrica Ricci

BORSA

Bibliografia

1. World Health Organization. The First Few X cases and contacts (FFX) investigation protocol for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponibile su: [https://www.who.int/publications/i/item/the-first-few-x-cases-and-contacts-\(-ffx\)-investigation-protocol-for-coronavirus-disease-2019-\(-covid-19\)-version-2.2](https://www.who.int/publications/i/item/the-first-few-x-cases-and-contacts-(-ffx)-investigation-protocol-for-coronavirus-disease-2019-(-covid-19)-version-2.2)
2. Public Health England. The First Few Hundred (FF100) " Enhanced Case and Contact Protocol v12 [Internet]. Disponibile su: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/360190/2012_13_FF100_Protocol_H7N9_ver_12.pdf
3. Ministero della Salute. Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023 [Internet]. 2021. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3005_allegato.pdf
4. World Health Organization. Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2021-2022. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2021. Disponibile su: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019720>
5. World Health Organization. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection: guide for field operations [Internet]. 2006. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69392>
6. World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care [Internet]. 2014. Disponibile su: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. World Health Organization. Protocol to investigate non-seasonal influenza and other emerging acute respiratory diseases [Internet]. 2018. Disponibile su: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-IHM-GIP-2018.2>
8. World Health Organization. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza [Internet]. 2011. Disponibile su: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/