

OGGETTO: Approvazione del documento "Riorganizzazione della sorveglianza e miglioramento diagnostico delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva nella Regione Lazio".

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

VISTA la Legge Costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3 concernente "Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione";

VISTO lo Statuto della Regione Lazio;

VISTA la L.R. 18 febbraio 2002, n.6, concernente "Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale", e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTO il R.R. 6 settembre 2002, n.1, concernente "Regolamento di organizzazione degli Uffici e dei Servizi della Giunta regionale", e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTA la Legge di stabilità regionale 2017 n. 17 del 31 dicembre 2016;

VISTA la Legge 23 dicembre 1978, n. 833 recante "Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale";

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 concernente il "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421 e successive modificazioni";

VISTA la Legge Regionale 16 giugno 1994, n. 18, concernente il riordino del servizio sanitario regionale ai sensi del d.lgs. 502/1992;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013, con cui il Presidente della Regione Lazio Nicola Zingaretti è stato nominato Commissario ad Acta per la realizzazione degli obiettivi di risanamento finanziario previsti nel Piano di Rientro dai disavanzi regionali nel settore sanitario;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale del Lazio n. 837 del 11 dicembre 2017 di "Attribuzione al Segretario generale pro tempore del potere di adozione di atti e di provvedimenti amministrativi inerenti la direzione regionale Salute e Politiche sociali";

VISTO il Regolamento Regionale 30 aprile 2014, n. 11 "Trattamento dei dati sensibili e giudiziari di competenza della Giunta regionale, delle aziende Unità Sanitarie Locali, degli enti dipendenti e delle agenzie regionali, delle società e degli altri enti privati a partecipazione regionale, ai sensi

Gua

degli articoli 20 e 21 del decreto legislativo 30 giugno 2003, n.196 (Codice in materia di protezione dei dati personali)" che definisce le modalità per i trattamenti di dati sensibili e giudiziari previsti dalle leggi vigenti;

VISTO il DCA n. U0058 del 12 luglio 2010, concernente "Rete Assistenziale delle Malattie Infettive";

VISTO il DCA n. U00412 del 26 novembre 2014, concernente "Rettifica DCA n. U00368/2014 avente ad oggetto "Attuazione Programmi Operativi 2013-2015 di cui al Decreto del Commissario ad Acta n. U00247/2014. Adozione del documento tecnico inerente: "Riorganizzazione della rete ospedaliera a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi sanitari della Regione Lazio";

VISTO la Determinazione n. G04440 del 16 aprile 2015 della Direzione Regionale Formazione, Ricerca e Innovazione, Scuola e Università, Diritto allo Studio, concernente "Avviso pubblico relativo a progetti di ricerca presentati da Università e Centri di ricerca - LR 13/2008 approvato con Determinazione n. G04431 del 12/12/2013 – Approvazione graduatoria delle proposte progettuali idonee presentate da Atenei Statali del Lazio ed Enti di Ricerca Pubblici, di cui alle lettere A e B dell'art. 2 dell'Avviso";

RILEVATO che con la citata Determinazione n. G04440 del 16 aprile 2015 è stato approvato il progetto dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" dal titolo "Costruzione di una filiera diagnostica e bioinformatica per l'identificazione e classificazione eziologica delle meningoencefaliti nel Lazio attraverso sequenziamento ad alta processività dei genomi virali" (Programma FILM-E);

VISTO il Decreto del Commissario ad acta n. U00452 del 22 settembre 2015, recante "Piano Regionale per la Sorveglianza e la Gestione di Emergenze Infettive durante il Giubileo Straordinario 2015 – 2016";

VISTO il DCA n. U00540 del 12 novembre 2015, riguardante "Adozione del documento "Percorso assistenziale per la gestione dei casi con patologia infettiva primaria o associata a comorbidità, ai sensi del DCA U00412/2014" (Rete Malattie infettive);

VISTO il "Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018" approvato dalla Conferenza Stato Regioni con Intesa del 13 novembre 2014 (n. 156/CSR), recepito con DCA n. U00017 del 16/01/2015;

VISTO il Decreto del Commissario ad acta n. U00593 del 16 dicembre 2015 di "Modifica e integrazione del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 (di cui al DCA n.00309 del 06/07/2015) ai sensi dell'Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2015 (Rep. Atti n.56/CSR) concernente il "Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2014-2018 – Documento per la valutazione", con particolare riferimento al Progetto 7.2 Miglioramento della sorveglianza delle malattie infettive;

RILEVATO che il citato Progetto 7.2 Miglioramento della sorveglianza delle malattie infettive, di cui al DCA U00593/2015, è volto a rafforzare la sorveglianza delle malattie infettive attraverso il potenziamento dei sistemi esistenti e l'introduzione di nuove sorveglianze;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n U00052 del 22 febbraio 2017 avente ad oggetto "Adozione del Programma Operativo 2016-2018 a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi della Regione Lazio nel settore sanitario denominato "Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale";

VISTI i Decreti del Commissario ad Acta n. U00257 del 05/07/2017 e n. U00291 del 18/07/2017 concernenti: Attuazione del Programma Operativo di cui al Decreto del Commissario ad Acta n. U00052/2017. Adozione del Documento Tecnico denominato: "Programmazione della rete ospedaliera nel biennio 2017-2018, in conformità agli standard previsti nel DM 70/2015";

VISTO il Decreto del Commissario ad acta n. U00569 del 29 dicembre 2017 di "Approvazione dello schema di Protocollo d'Intesa tra Regione Lazio e Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" (INMI) per il rinnovo del SERESMI - Servizio Regionale per Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle Malattie Infettive presso l'INMI, di cui al DCA n. U00314 del 7 ottobre 2014";

CONSIDERATO che con riguardo alle sindromi neurologiche di origine infettiva le ricerche e le analisi epidemiologiche evidenziano una significativa riduzione delle meningiti batteriche ed una transizione epidemiologica verso quelle causate da agenti virali e, inoltre, una evoluzione dell'epidemiologia degli agenti virali che include la quasi totale scomparsa di vecchi virus, come il virus della parotite, e l'incremento esponenziale di altri virus (es. gli enterovirus);

TENUTO CONTO che l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", quale struttura di riferimento regionale, ha elaborato un dettagliato documento tecnico volto alla riorganizzazione del sistema di sorveglianza e delle procedure diagnostiche in riferimento all'evoluzione delle sindromi neurologiche di origine infettiva, presentato e dibattuto nel corso dell'evento seminariale organizzato dalla Regione Lazio in data 21 novembre 2017, a cui hanno partecipato i rappresentanti ed esperti di tutte le strutture interessate;

RILEVATO che il documento tecnico "Riorganizzazione del sistema di sorveglianza e miglioramento diagnostico delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva" muove dall'esigenza di superare le principali criticità degli attuali sistemi di sorveglianza nella Regione Lazio, elaborando un nuovo modello organizzativo che comprende:

- Protocollo per la gestione della sindrome neurologica acuta a sospetta eziologia infettiva presso il Pronto soccorso (PS);
- Protocollo per le procedure diagnostiche;
- Procedura operativa per la sorveglianza dei casi;
- Protocollo per l'indagine epidemiologica e interventi di sanità pubblica;
- Procedura operativa per la costruzione di una filiera diagnostica e bioinformatica per l'identificazione e classificazione eziologica delle meningoencefaliti;

RITENUTO di procedere all'adozione del documento "Riorganizzazione del sistema di sorveglianza e miglioramento diagnostico delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva", di cui all'Allegato 1, che forma parte integrante e sostanziale del presente atto;

RITENUTO di stabilire che le Direzioni Aziendali e tutte le strutture del SSR interessate devono assicurare, per quanto di competenza, le attività previste nel documento "Riorganizzazione del sistema di sorveglianza e miglioramento diagnostico delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva" di cui all'Allegato 1, entro 90 giorni dalla pubblicazione del presente atto;

DECRETA

Per le motivazioni espresse in premessa che si intendono integralmente richiamate:

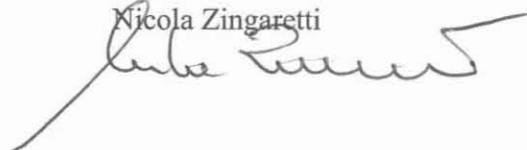
- Di adottare il documento "Riorganizzazione del sistema di sorveglianza e miglioramento diagnostico delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva", di cui all'Allegato 1, che forma parte integrante e sostanziale del presente atto;
- Di stabilire che le Direzioni Aziendali e tutte le strutture del SSR interessate devono assicurare, per quanto di competenza, le attività previste nel documento "Riorganizzazione del sistema di sorveglianza e miglioramento diagnostico delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva", di cui all'Allegato 1, entro 90 giorni dalla pubblicazione del presente atto.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul B.U.R.L.

Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale innanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio nel termine di giorni 60 (sessanta) dalla sua pubblicazione, ovvero, ricorso straordinario al Capo dello Stato entro il termine di giorni 120 (centoventi) dalla sua pubblicazione.

27 APR. 2018

Nicola Zingaretti





**Riorganizzazione del sistema di sorveglianza e
miglioramento diagnostico delle sindromi neurologiche di
sospetta origine infettiva nella Regione Lazio.**

Aprile 2018

Sommario

1	Background e rationale scientifico	3
2	Analisi delle criticità degli attuali sistemi di sorveglianza nella Regione Lazio e dei protocolli operativi per la gestione della sindrome neurologica acuta di sospetta origine infettiva	5
2.1	Criticità degli attuali standard operativi del protocollo di gestione delle sindromi neurologiche acute di sospetta origine infettiva	5
2.2	Criticità delle attuali procedure operative per la sorveglianza dei casi	6
2.3	Criticità nelle attuali procedure operative per l'indagine epidemiologica e per le misure di profilassi e sorveglianza sanitaria	8
2.4	Criticità nelle attuali procedure operative per le misure di sanità pubblica	9
3	Il nuovo modello organizzativo	10
3.1	Protocollo per la gestione della sindrome neurologica acuta a sospetta eziologia infettiva presso il Pronto soccorso (PS)	10
3.2	Protocollo per le procedure diagnostiche	11
3.3	Procedura operativa per la sorveglianza dei casi	13
3.4	Protocollo per l'indagine epidemiologica e interventi di sanità pubblica	15
3.5	Procedura operativa per la costruzione di una filiera diagnostica e bioinformatica per l'identificazione e classificazione eziologica delle meningo-encefaliti	16
	ALLEGATO 1	18
	Procedure per l'invio e il trasporto dei campioni di liquor	18
	ALLEGATO 2	21
	Scheda di sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva	21
	ALLEGATO 3	26
	Procedure per la coltura, l'isolamento e l'invio dei ceppi batterici e dei campioni biologici	26
	I riferimenti generali e la normativa regionale di riferimento	29

1 Background e razionale scientifico

Una delle maggiori sfide alle quali i sistemi sanitari sono chiamati a rispondere è determinata da una continua evoluzione dell'epidemiologia delle sindromi neurologiche di origine infettiva che determina la necessità di rimodulare continuamente i sistemi di risposta e sorveglianza.

In particolare si è osservata una significativa riduzione delle meningiti batteriche ed una transizione epidemiologica verso quelle causate da agenti virali. È stato, infatti, messo in evidenza non solo che ora i virus causano meningiti più frequentemente dei batteri, ma anche che l'evoluzione dell'epidemiologia degli agenti virali include la quasi totale scomparsa di vecchi virus, come il virus della parotite, e l'incremento esponenziale di altri virus, come ad esempio gli enterovirus.

Studi condotti nel Regno Unito su osservazioni di un periodo di 50 anni hanno messo in evidenza come le campagne vaccinali abbiano profondamente modificato l'epidemiologia delle meningiti in età pediatrica.

I vaccini non sono l'unica causa di questa transizione epidemiologica, che è attribuibile anche ai cambiamenti degli stili di vita. La stessa osservazione relativa all'aumento delle infezioni da enterovirus va contestualizzata nell'ambito della popolazione maggiormente colpita, bambini di età inferiore ai 3 anni. Le ragioni di questo aumento sono molteplici e potenzialmente dovute anche ad una ridotta immunità materna (adulti meno esposti).

Infine, gli spostamenti di persone e merci rappresentano da sempre un potenziale fattore facilitante la diffusione delle patologie infettive. A questo non vanno solo legati gli eventi di migrazione, ma soprattutto i movimenti rapidi e frequenti, quali quelli determinati dal commercio e dal turismo. Vanno considerati in questo ambito il potenziale di importazione di vettori e l'introduzione di ceppi batterici resistenti alle vaccinazioni.

L'aumento della popolazione con diverse condizioni di immunodepressione (HIV, trapianti, farmaci immunomodulanti e biologici, chemio e radioterapie) che influiscono sulla suscettibilità individuale alle infezioni ed alla loro invasività, è un ulteriore fattore determinante il fenomeno della transizione epidemiologica.

I mutamenti climatici rendono oggi le aree temperate esposte al rischio di endemia di nuovi patogeni virali a trasmissione vettoriale (*arbovirus*), fino ad ora presenti solo nelle aree tropicali. Un caso emblematico noto è quello dell'introduzione endemica nelle aree temperate (prima nord-Americane e poi Europee) del Virus *West Nile*.

Epidemiologia delle sindromi neurologiche acute infettive nella Regione Lazio

Tra il 2001 ed il 2015 l'incidenza delle meningiti batteriche (flussi SIMI) è variata tra 3.13 e 1.60 casi per 100.000 residenti/anno. Non sono stati osservati particolari elementi di ciclicità temporale, mentre nel complesso si è assistito ad un trend globale in riduzione (il tasso di incidenza si è attestato nell'ultimo biennio stabilmente a meno di 2 casi per 100.000 residenti). La causa più frequente di meningite batterica è stato lo pneumococco (circa il 58%). Le infezioni da meningococco hanno invece rappresentato poco più del 21% del totale delle notifiche. Resta significativo il numero delle diagnosi di meningite batterica (meningiti a liquor torbido) in assenza di definizione etiologica: la quota con etiologia non definita si è infatti mantenuta stabilmente tra il 15 e il 20% tra il 2005 ed il 2015; è scesa sotto al 10% solo nel 2016. Tra il 2015 ed il 2016 si è notato un significativo miglioramento della qualità dei flussi informativi. A fronte di assenza di un cambiamento sostanziale nella gestione clinica delle sindromi neurologiche acute, sono stati registrati aumenti sostanziali della quantità di informazioni circa la tipizzazione (sierotipo) dei ceppi di meningococco, passati dal 46.7% al 89.5% tra il 2015 e il 2016.

Limitatamente alle meningiti meningococciche, sono stati osservati nello stesso periodo di tempo 24 decessi (letalità: 8.48%), in assenza di significative differenze tra i sessi. È stato invece osservato un trend in crescita della letalità con l'aumentare dell'età, passando da meno del 10% nei casi al di sotto dei 55 anni di età a più del 20% nei casi di età maggiore di 70 anni. Nel complesso, tra il 2001 ed il 2015, l'incidenza è variata tra 2.39 e 0.82 casi per 100.000 residenti/anno. Questi andamenti in apparente controtendenza rispetto a quanto accade in altri contesti Europei, che vedono le eziologie virali in relativo aumento, vanno letti alla luce delle possibili incongruenze del sistema di notifica e delle caratteristiche proprie delle infezioni virali neuroinvasive. Infatti la sindrome neurologica è spesso una manifestazione secondaria di infezioni virali sistemiche emergenti (arbovirus, malattie da paramixovirus ed infezioni da enterovirus). Questo può avere portato alla mancata segnalazione di forme neuroinvasive moderate in tutti quei casi di infezioni diagnosticate senza il ricorso alla puntura lombare.

L'analisi dei dati del Laboratorio di riferimento regionale negli ultimi 3 anni, mostra un trend in aumento dei pazienti per i quali è stata richiesta la ricerca di virus su liquor (230 nel 2015, 314 nel 2016 e 415 nel 2017). Il numero assoluto delle positività è lievemente aumentato nel tempo (49 nel 2015, 65 nel 2016 e 72 nel 2017). Anche il numero di pazienti per i quali è stata effettuata la ricerca di agenti batterici è aumentato nel corso del tempo (156 nel 2015, 213 nel 2016, 214 nel 2017) e il trend delle positività è rimasto sostanzialmente stabile, attestandosi intorno al 10%.

2 Analisi delle criticità degli attuali sistemi di sorveglianza nella Regione Lazio e dei protocolli operativi per la gestione della sindrome neurologica acuta di sospetta origine infettiva

Sulla scorta dei dati epidemiologici anzi riportati l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", quale struttura di riferimento regionale, ha presentato un dettagliato programma per la revisione degli attuali sistemi di sorveglianza e delle procedure diagnostiche delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva.

2.1 Criticità degli attuali standard operativi del protocollo di gestione delle sindromi neurologiche acute di sospetta origine infettiva

Criticità principale

Il percorso clinico-diagnostico attualmente prefigurato dal protocollo sindromico non consente l'accertamento diagnostico nel 15-20% delle meningiti batteriche e nella maggior parte dei casi delle meningiti virali. Nelle attuali procedure viene effettuata la notifica anche in caso di sospetto, in modo da consentire l'attivazione di un'appropriata indagine epidemiologica. Tuttavia questa notifica anche in caso di sospetto non consente di eliminare una serie di criticità in relazione al ritardo con cui a volte si perviene alla definizione eziologica dei casi o in relazione alla sua non definizione.

Criticità correlate

La non puntuale definizione eziologica comporta:

- Indagine epidemiologica non attuata o ritardata.
 - La puntuale definizione eziologica secondo l'attuale procedura consente di attuare con tempestività l'indagine mirata nella maggior parte delle meningiti batteriche, ma non consente indagini mirate nella maggior parte delle sindromi neurologiche acute ad eziologia virale. Pertanto resta rilevante il problema di una puntuale identificazione eziologica in relazione soprattutto ai virus emergenti (Chikungunya, West Nile virus, ecc.) e della conseguente indagine epidemiologica, e il ritardo dell'indagine epidemiologica in caso di non rispondenza alla definizione di caso delle cosiddette

meningiti decapitate.

- Eventuali interventi di sanità pubblica omessi e/o ritardati.

La mancata o ritardata attuazione dell'indagine epidemiologica mirata comporta un ritardo negli interventi di:

- prevenzione primaria: interventi ambientali, misure di sanità pubblica, eventuali campagne vaccinali; questo è rilevante soprattutto per le sindromi neurologiche acute ad eziologia virale, riguardanti sia virus epidemici noti che virus emergenti;
- prevenzione secondaria: identificazione dei contatti.
- La gestione ed il trattamento non appropriati dei casi, con le seguenti ricadute:
 - adozione di terapia non etiologicamente mirata e ad ampio spettro in tutte le forme di sindrome neurologica a sospetta eziologia infettiva;
 - adozione di misure di isolamento di livello superiore fino alla diagnosi eziologica;
 - ritardati interventi di prevenzione secondaria ai fini della trasmissione dell'infezione tra i contatti (comunitaria o ospedaliera).

Superamento delle criticità:

Definizione eziologica più puntuale e tempestiva delle sindromi neurologiche acute di sospetta eziologia infettiva, possibile solo attraverso la centralizzazione di un esame appropriato del liquor presso il Laboratorio di Riferimento Regionale che dispone di metodiche di diagnostiche avanzata.

2.2 Criticità delle attuali procedure operative per la sorveglianza dei casi

Nel Lazio la sorveglianza delle meningoencefaliti si fonda su 3 differenti flussi:

- SIMI (Sistema Informativo delle Malattie Infettive), aggiornato dal Ministero della Sanità con DM del 15/12/1990, recepito dalla Regione Lazio con DGR n. 8216 del 27/10/1993.
- Sorveglianza speciale (istituita a seguito della Circolare del Ministero della Sanità n. 400 2/15/5709 del 29.12.1993) che prevede l'invio della scheda di sorveglianza al SISP della ASL di notifica, che provvede a trasmetterla per le vie brevi alla Regione Lazio, al Ministero della Salute ed all'Istituto Superiore di Sanità.
- Sistema di Sorveglianza di Laboratorio, istituito nella R Lazio con DGR n. 4260 del 4 agosto 1998.

Va tuttavia notato che il sistema soffre ancora di rilevanti carenze. In particolare i flussi informativi: a) provengono essenzialmente da sistemi di sorveglianza passiva; b) sono fortemente eterogenei tra loro per quantità e qualità delle informazioni raccolte; c) sono stati implementati in tempi differenti; e d) non è stata ancora adottata una piattaforma informatica per la gestione delle diverse informazioni in tempo reale. Va sottolineato che al momento non è ancora stato posto in essere un intervento strutturale per garantire un'integrazione organica di questi flussi. A questo proposito, un'analisi retrospettiva condotta recentemente dal SERESMI sui casi classificati come meningiti da meningococco del 2015, trasmessi dalle ASL su supporto informatico, ha messo in evidenza che una quota non trascurabile dei casi inseriti nel flusso SIMI sono risultati ascrivibili ad altra eziologia. Su richiesta della Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, è stata dunque effettuata una indagine retrospettiva dei casi per il periodo 2005-2016 considerando i 3 flussi di sorveglianza ed il flusso delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). In questo modo è stato possibile ridefinire l'incidenza di malattia invasiva meningococcica tra il 2005 ed il 2016. Questa analisi ha messo in evidenza due elementi rilevanti: 1) Il trend temporale di malattia invasiva da meningococco nel Lazio non mostrava differenze significative nel periodo (anzi il numero massimo dei casi ha mostrato una netta diminuzione negli ultimi anni); 2) nessuna delle fonti utilizzate poteva essere considerata come esaustiva e il sistema nel suo complesso era segnato da criticità di strutturali.

Criticità principale

La segnalazione in caso di sospetto lascia alla sensibilità del medico che osserva il caso l'attivazione dei flussi informativi previsti dalla specifica normativa; spesso attivati in ritardo soltanto a seguito di definizione eziologica. Questo comporta la identificazione con ritardo di eventuali focolai epidemici, soprattutto in relazione a eventuali patogeni emergenti o riemergenti.

Criticità correlate

- Sottonotifica dei casi laddove la definizione eziologica resta misconosciuta, con conseguente omissione degli appropriati interventi di sanità pubblica, se previsti.
- Ritardo dei diversi interventi di sanità pubblica correlati alla definizione eziologica del caso, nonostante la notifica di caso sospetto, anche quando vengono compilate le schede specifiche di sorveglianza.
- Ritardo nei flussi informativi previsti dalla vigente normativa.

Superamento delle criticità

- Accrescere la sensibilità diagnostica dei medici di Pronto Soccorso (PS) e dei reparti di ricovero attraverso la promozione di una maggiore aderenza al protocollo sindromico, in modo da individuare tutti i casi sospetti che necessitano dell'attivazione di sorveglianze speciali.
- Prevedere percorsi dedicati per questo tipo di sospetto eziologico, finalizzati ad una pronta definizione diagnostica e trasmissione dell'informazione.
- Rivedere la scheda di notifica, con aggiunta di informazioni epidemiologiche e prevedendo apposite sezioni da compilare ai diversi livelli di gestione dei casi, inclusi gli esiti.

2.3 Criticità nelle attuali procedure operative per l'indagine epidemiologica e per le misure di profilassi e sorveglianza sanitaria

Le attuali procedure di indagine epidemiologica consentono di acquisire i dati epidemiologici relativi al caso indice con particolare riguardo a: condizioni predisponenti (fattori di rischio); comunità frequentata; eventuali viaggi nel periodo precedente l'inizio della sintomatologia; eventuali comportamenti a rischio.

Solo a seguito della definizione eziologica, si perviene all'attivazione di:

- indagini mirate;
- misure di profilassi e sorveglianza specifiche;
- interventi ambientali.

Criticità principale

Le attuali procedure consentono di acquisire le informazioni utili alla puntuale e tempestiva attivazione degli interventi soltanto per determinate patologie ad eziologia batterica. Cosa che non avviene per la maggior parte delle patologie ad eziologia virale, che rimangono non definite, soprattutto per quanto riguarda i virus emergenti.

Criticità correlate

Nessuna procedura di allerta per patogeni soggetti a sorveglianza speciale.

Nessuna procedura per stabilire l'opportunità dell'indagine epidemiologica mirata.

Nessuna possibilità di sorvegliare il percorso assistenziale dei pazienti e di valutare gli esiti.

Superamento delle criticità

- Avere a disposizione una definizione diagnostica quanto più completa e tempestiva.
- Pervenire a una nuova standardizzazione delle procedure e dei protocolli correlati all'indagine epidemiologica e alle conseguenti misure di intervento.

2.4 Criticità nelle attuali procedure operative per le misure di sanità pubblica

Criticità principale

Le procedure diagnostiche attualmente disponibili consentono di giungere a una definitiva caratterizzazione eziologica soltanto per parte delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva. In particolare rimangono non definite la maggior parte delle sindromi ad eziologia virale, soprattutto per quanto riguarda i virus emergenti.

Criticità correlate

Ridotta possibilità di definire l'incidenza complessiva e di specifici virus neurotropi.

Ridotta possibilità di definire le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei soggetti a maggiore rischio di infezione e di sviluppo di forme gravi di malattia.

Ridotta possibilità di stabilire strategie per la prevenzione e/o mitigazione degli eventi futuri.

Superamento delle criticità

Al fine di superare le difficoltà diagnostiche residue, relative soprattutto alle meningoencefaliti a liquor limpido, l'INMI utilizza, nell'ambito del programma regionale *“Costruzione di una filiera diagnostica e bioinformatica per l'identificazione e classificazione eziologica delle meningo-encefaliti nel Lazio attraverso sequenziamento ad alta processività dei genomi virali”*, un modello di diagnostica avanzata che si avvale dell'ausilio della metagenomica.

È necessaria la messa a punto di strategie diagnostiche innovative sulla base dei patogeni identificati, la costruzione di una banca dati finalizzata all'inserimento e alla classificazione dei virus identificati, la loro rappresentazione in tempi e aree diverse e lo sviluppo di una piattaforma interattiva per l'inserimento e la condivisione dei dati con le strutture sanitarie della Regione, disponendo nel contempo di protocolli diagnostici semplificati.

3 Il nuovo modello organizzativo

3.1 Protocollo per la gestione della sindrome neurologica acuta a sospetta eziologia infettiva presso il Pronto soccorso (PS).

Il medico di PS

- dispone le misure di controllo delle infezioni sulla base del sospetto eziologico. Se sono presenti lesioni cutanee (e.g. da Virus Varicella Zoster) lo stesso valuta anche l'isolamento da contatto;
- prescrive l'esecuzione degli esami ematici previsti dal Protocollo di gestione dei pazienti adulti affetti da sindrome neurologica acuta;
- richiede l'esecuzione degli esami neuroradiologici come da Protocollo di gestione dei pazienti adulti affetti da sindrome neurologica acuta;
- valuta la necessità della consulenza rianimatoria e di qualsiasi altra consulenza specialistica;
- esegue la rachicentesi (se non controindicazioni);
- invia il liquor e sangue al Laboratorio locale;
- invia il liquor al Laboratorio di Riferimento Regionale presso l'INMI, secondo le modalità previste dall'Allegato 1;
- valuta la necessità di ulteriori esami strumentali (e.g. EEG, Ecografia addome, RX Torace);
- inizia l'opportuna terapia antibiotica e/o antivirale;
- classifica il paziente sulla base della scheda Medical Early Warning Score (MEWS) e del Glasgow Coma Scale (GCS);
- riceve (in tempi successivi) il risultato degli esami di Laboratorio dal Laboratorio Locale e dal Laboratorio di Riferimento Regionale;
- attiva il consulente infettivologo per valutare l'attivazione del percorso assistenziale, previsto per la Sindrome Neurologica Acuta dalla Rete Regionale di Malattie Infettive, rispettando le afferenze previste dalla Rete:
 - PS/DEA di ospedale senza reparto di Malattie Infettive: la consulenza sarà assicurata dalla struttura di Malattie Infettive competente per afferenza o, in alternativa, dal servizio centralizzato di telemedicina specialistica di Malattie Infettive istituito presso l'INMI;

- PS/DEA di ospedale con reparto di Malattie Infettive: la consulenza sarà assicurata dal reparto di malattie infettive dell'ospedale o in alternativa dal centro Hub di riferimento;
- segnala il caso alla ASL di competenza nel più breve tempo possibile, e comunque entro 12 ore, mediante la nuova Scheda di sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva (sezioni A e B, Allegato 2). Laddove previsto, attiva telefonicamente il medico di turno del SISP della ASL di competenza o, durante gli orari di chiusura del servizio il medico del SISP di pronta disponibilità, contestualmente all'invio della notifica e attraverso il numero unico di allerta della ASL di pertinenza. Nel caso in cui sospetti un'etiologia soggetta a specifica normativa, compila inoltre la relativa Scheda di Sorveglianza;
- Dispone il trasferimento del paziente.

3.2 Protocollo per le procedure diagnostiche

Il Laboratorio Locale

- Esegue in urgenza:
 - emocromo;
 - esami ematochimici;
 - test di coagulazione;
 - ogni altro esame richiesto dal medico di PS/DEA;
 - esame chimico-fisico del liquor e conta cellule.
- Invia i risultati al PS/DEA richiedente.
- Riceve e processa l'emocoltura.
- Sui campioni di *liquor* effettua, se possibile in urgenza:
 - analisi morfologica del sedimento;
 - esame batterioscopico;
 - ricerca degli antigeni batterici (ove opportuno);
 - esame colturale, secondo le modalità indicate nell'Allegato 3;
 - semina su piastra par-test per la determinazione del potere antibatterico residuo;
- Se non osserva crescita batterica, referta il campione come negativo;
- Se osserva crescita batterica, esegue saggio di antibiotico-sensibilità sull'isolato batterico ed eventuale sierotipizzazioni ed invia il campione al laboratorio di Riferimento Regionale;
- Invia gli isolati da liquor o sangue al laboratorio di Riferimento Regionale per la tipizzazione secondo le modalità indicate nell'allegato 3, insieme ai dati di tipizzazione eventualmente da

loro ottenuti;

- Invia il risultato degli esami al PS/DEA richiedente utilizzando il numero di fax indicato sulla scheda di accompagnamento del campione;
- In caso di esame colturale negativo procede, nell'ambito dei protocolli e delle procedure interne e sulla base delle indicazioni del medico responsabile del caso, con indagini di approfondimento. Nell'impossibilità di procedere *in loco* con le indagini di approfondimento, invia il campione di *liquor* al Laboratorio di Riferimento Regionale presso l'INMI secondo le indicazioni contenute nell'Allegato 1.

Solo i Laboratori Locali con funzioni di Hub eseguono, a eventuale completamento dell'iter diagnostico:

- indagini molecolari per l'identificazione rapida dell'agente eziologico;
- sierotipizzazione;
- eventuale tipizzazione molecolare per l'identificazione del gruppo clonale di appartenenza sui ceppi batterici.

Il Laboratorio di Riferimento Regionale

- Riceve il campione di liquor accompagnato dalle Sezioni A e B della nuova Scheda di sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva (Allegato 2).
- Eseguisce l'esame FilmArray (pannello ME) e invia il referto via fax al numero indicato sull'Allegato 2, entro 3 ore dal ricevimento del campione.
- Comunica il referto al SERESMI (dati cumulativi inviati solo ai fini di sorveglianza che non sostituiscono la notifica).
- Procede, sulla base dei risultati del FilmArray, all'esecuzione di eventuali esami di secondo livello, da concordare con il medico referente in base al sospetto clinico, utilizzando, se necessario, campioni aggiuntivi oltre al liquor.
- Riceve e tipizza i ceppi batterici isolati e inviati dai Laboratori Locali.
- Su richiesta, supporta i Laboratori Locali nell'esecuzione degli esami di loro competenza.
- Fornisce tutti gli ulteriori risultati disponibili alla struttura che ha inviato il campione.
- Fornisce tutti gli ulteriori risultati disponibili al SERESMI.
- Provvede all'invio dei campioni al Laboratorio di Riferimento Nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità, ove previsto e tiene i rapporti con il Laboratorio di Riferimento Nazionale per garantire i livelli nazionali e internazionali della sorveglianza sulle sindromi neurologiche

acute infettive e le altre forme invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo.

- Conserva i ceppi batterici.
- Aliquota i campioni di *liquor* e di altri materiali biologici residui che verranno conservati presso la Banca Biologica.

Nota: il referto degli esami su *liquor* effettuati presso il Laboratorio di Riferimento Regionale verranno inviati al SERESMI con cadenza periodica ai soli fini della sorveglianza. È responsabilità del medico che ha in carico il paziente la segnalazione del caso al SISP della ASL di competenza.

3.3 Procedura operativa per la sorveglianza dei casi

Viene prevista una nuova Scheda allegata alla Scheda di segnalazione di base, contenente un numero di informazioni più ampio ai fini dell'indagine epidemiologica (Allegato 2).

La nuova procedura prevede che:

Il medico di PS

- Compila in tutte le sue parti le sezioni A e B (e G, se già disponibile il risultato di laboratorio per la definizione del caso) della nuova Scheda di Sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva e le invia **nel più breve tempo possibile, e comunque entro 12 ore**, al Servizio di Igiene e Sanità pubblica (SISP) della ASL di competenza.
- Compila, laddove sospetti un'eziologia soggetta a specifica normativa, la specifica Scheda di Sorveglianza in tutte le sue parti e la invia nel più breve tempo possibile, e comunque entro 12 ore, al Servizio di Igiene e Sanità pubblica (SISP) della ASL di competenza.

Il SISP della ASL competente per territorio

- Conduce l'indagine epidemiologica in relazione alle notizie richieste dalla scheda epidemiologica aggiuntiva.
- Compila la sezione C della Scheda di Sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva, relativa ai dati epidemiologici.
- Compila e/o valida la classificazione del caso indicata nella Scheda di sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva (sezione G, Allegato 2).
- Invia **immediatamente** la nuova Scheda di sorveglianza delle sindromi neurologiche di

sospetta origine infettiva e l'eventuale specifica Scheda di Sorveglianza a:

- SERESMI (fax: 06 56561845; email: seresmi@pec.inmi.it);
- SISP della ASL di residenza e/o domicilio e delle altre ASL interessate.
- Invia al SERESMI e ai SISP delle altre ASL interessate tutti gli eventuali aggiornamenti successivamente pervenuti.

Il medico responsabile del reparto di ricovero

- Compila all'ingresso del paziente, nel corso del ricovero, alla sua dimissione e, se previsto al termine del *follow-up*, la sezione dei dati clinici e degli esami, la sezione dell'esito e delle complicanze e la sezione della classificazione finale di caso della Scheda di sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva (sezioni D, E e G, Allegato 2).
- Trasmette la Scheda di Sorveglianza al SISP della ASL di competenza al momento della dimissione del paziente.
- Per tutti i casi per cui è previsto il *follow-up*, trasmette al SISP della ASL di competenza tutti gli aggiornamenti disponibili al termine dell'ultimo follow-up effettuato o previsto (sezione E della Scheda di sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva, Allegato 2).
- Trasmette ogni ulteriore aggiornamento al SISP della ASL di competenza utilizzando, se opportuno, un modello MI-BASE e l'eventuale specifica Scheda di Notifica e Sorveglianza.

Il medico del reparto trasmette la notifica e ogni ulteriore aggiornamento tramite la Direzione Sanitaria, che è responsabile della completezza della compilazione e del flusso informativo.

II SERESMI

- Per tutti i casi nella cui scheda di Sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva è riportata la presenza di reliquati, conduce l'indagine clinica telefonica a 180 giorni dalla dimissione del paziente.
- Per tutti i casi in cui è prevista l'indagine clinica telefonica, compila la sezione F della scheda di Sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva (Allegato 2).
- Per tutti i casi soggetti a specifica normativa e secondo le norme in vigore, trasmette la Scheda di Notifica e Sorveglianza nonché tutte le modifiche/integrazioni successivamente pervenute a secondo i tempi e le modalità previsti dalla normativa in vigore a:

- Istituto Superiore di Sanità;
- Ministero della Salute.

Nota: È possibile che la scheda di sorveglianza venga compilata da più figure, ognuno per la parte di cui ha competenza o conoscenza, prevedendo quindi più compilatori che vengono indicati sulla scheda stessa; la ASL di competenza viene identificata come la più indicata a chiudere la scheda una volta che ha acquisito tutte le informazioni necessarie.

3.4 Protocollo per l'indagine epidemiologica e interventi di sanità pubblica

Le nuove procedure di indagine epidemiologica condotte dai medici di sanità pubblica delle ASL sono adeguate come segue. Devono permettere di ottenere:

Informazioni relative al caso indice:

- provenienza geografica del caso (eventualmente, data di arrivo in Italia);
- riferiti spostamenti sul suolo nazionale e/o internazionale nelle settimane precedenti l'inizio della sintomatologia (date e modalità di viaggio);
- esposizione a soggetti con patologia diffusiva;
- esposizione ad animali (e.g. esposizione e/o puntura d'insetto/zecca, esposizione a cani, gatti, pipistrelli, roditori);
- esposizione professionale o ricreativa (e.g. bagni in acque potenzialmente contaminate);
- consumo di alimenti a rischio;
- eventuali comportamenti a rischio.

Informazioni relative ai contatti del caso indice:

- contatti stretti ad alto rischio di contagio o di sviluppare forme gravi di malattia per età o condizioni predisponenti;
- informazioni relative alle collettività interessate, con particolare riguardo al tipo di comunità coinvolte (chiuse, semiaperte, sanitarie) e alla partecipazione ad eventi di massa.

N.B.: Le nuove procedure prevedono inoltre specifici sistemi per i singoli patogeni.

II SERESMI

- Adegua le sue procedure attivando la sorveglianza telefonica a 180 giorni dalla dimissione per tutti i casi in cui nella nuova scheda di Sorveglianza è riportata la presenza di reliquati.
- Adotta specifici protocolli per la sorveglianza del percorso assistenziale dei pazienti e per la valutazione degli esiti.

3.5 Procedura operativa per la costruzione di una filiera diagnostica e bioinformatica per l'identificazione e classificazione eziologica delle meningo-encefaliti

Il nuovo modello organizzativo prevede la centralizzazione presso i Laboratori dell'INMI delle procedure di diagnostica avanzata per una maggiore e più puntuale definizione etiologica, finalizzata oltre che ad un appropriato trattamento dei casi, soprattutto ad una pronta messa in atto degli interventi di sanità pubblica. Tra tali procedure è fondamentale l'esecuzione dell'esame diagnostico FilmArray (pannello ME), che sarà eseguito senza oneri per la struttura che lo invia, in quanto finanziato con specifici fondi regionali nell'ambito di un programma sperimentale, e costituisce il presupposto per la realizzazione di una piattaforma regionale bioinformatica per la l'identificazione e la classificazione eziologica delle meningoencefaliti. Infatti, la Determinazione n. G04440/2015 della Direzione Regionale Formazione, Ricerca e Innovazione, Scuola e Università, Diritto allo Studio, la Regione Lazio ha ammesso alle agevolazioni il progetto dal titolo "Costruzione di una filiera diagnostica e bioinformatica per l'identificazione e classificazione eziologica delle meningoencefaliti nel Lazio attraverso sequenziamento ad alta processività dei genomi virali" (Programma FILM-E). In considerazione di quanto sopra, fermo restando che l'offerta gratuita del test FilmArray viene comunque garantita quando viene richiesta ed è prevista, per gli aspetti che riguardano la parte sperimentale del programma è necessario quanto segue:

Il medico responsabile del reparto di ricovero

- Informa il paziente (o il genitore/affidatario di un minore), consegna il modulo informativo e ne acquisisce il consenso informato, seguendo le indicazioni ricevute dal Laboratorio di Riferimento Regionale.
- Compila la sezione H "Partecipazione a FILM-E" della scheda di Sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva (Allegato 2).
- Trasmette la Scheda di Sorveglianza compilata nella sezione H "Partecipazione a FILM-E" al Laboratorio di riferimento Regionale, secondo le modalità indicate nell'Allegato 1.

Il Laboratorio di Riferimento Regionale

- Riceve e conserva la scheda di Sorveglianza delle sindromi neurologiche di sospetta origine infettiva opportunamente compilata nella sezione H.
- Procede all'esecuzione degli esami di secondo livello utilizzando, se necessario, campioni biologici aggiuntivi oltre al *liquor*.

La Direzione Operativa della rete regionale delle Malattie Infettive e il SERESMI uniformeranno le loro procedure operative e i loro protocolli a quanto stabilito dal presente DCA.

ALLEGATO 1

Procedure per l'invio e il trasporto dei campioni di liquor

Il Laboratorio di Riferimento Regionale, istituito presso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, comprende le unità operative complesse "Laboratorio di Microbiologia e Banca Biologica", "Laboratorio di Virologia e Laboratori di Biosicurezza", ed è ubicato presso il Padiglione Baglivi.

L'accettazione dei campioni urgenti e le relative attività diagnostiche sono attive h24, gestite attraverso il servizio di guardia attiva afferente al Laboratorio di Virologia.

Prima di inviare campioni, è necessario contattare il dirigente di guardia, ai seguenti numeri telefonici:

- 06-55170666;
- 320-4343793.

La quantità minima di campione (liquor) da inviare è:

- 2 o più ml (in una o più provette sterili). Se non disponibile tale quantità di *liquor* possono tuttavia essere inviati volumi inferiori, previo contatto telefonico con il dirigente virologo di guardia ai numeri sopra indicati;

Se oltre al *FilmArray* si richiede l'effettuazione di ulteriori esami (microbiologici o virologici), è necessario concordare la tipologia e la procedura di richiesta per l'invio di campioni aggiuntivi. In tal caso è necessario che al Laboratorio di Riferimento vengano comunicati i dati dell'esame chimico-fisico e della cellularità del liquor.

Modalità di preparazione del campione di liquor per l'invio al Laboratorio di Riferimento

Su ogni singola provetta deve essere apposta un'etichetta riportante a chiare lettere:

- nome/cognome del paziente;
- la tipologia del campione (liquor);
- la data di prelievo.

Le informazioni riportate sulle provette devono essere coerenti con quelle inserite nella Scheda di Sorveglianza che accompagna il campione.

I prelievi devono essere accompagnati dalla prima pagina della Scheda di Sorveglianza (Allegato 2), compilata almeno nelle sezioni A e B.

La Scheda di Sorveglianza può anche essere inviata al laboratorio o per e-mail o via fax ai seguenti indirizzi e n. di telefono:

1) acceviro@inmi.it

2) 06-55170676; 06-5594555

In particolare, le seguenti informazioni sono indispensabili:

- Nome /Cognome del paziente;
- tipologia di campione;
- reparto di provenienza;
- nome e cognome del medico richiedente;
- recapito telefonico del medico richiedente;
- numero di fax al quale inviare il referto.

Confezionamento e trasporto

Il trasporto al Laboratorio deve essere effettuato entro il più breve tempo possibile dal prelievo. La rilevabilità degli acidi nucleici microbici può essere inficiata da condizioni ambientali drastiche, pertanto i campioni vanno mantenuti refrigerati (+4-8°C) durante la conservazione e il trasporto. Nel caso il laboratorio locale non fosse in grado di eseguire l'esame colturale, secondo le modalità indicate nell'allegato 3, una provetta di Liquor va inviata al Laboratorio Riferimento a temperatura ambiente.

Ai fini della biosicurezza, il trasporto dei campioni va eseguito secondo le correnti raccomandazioni per il trasporto di campioni diagnostici.

Consegna dei campioni

L'indirizzo cui inviare in campioni è il seguente

**Laboratorio di Virologia
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani"
Padiglione Baglivi
Via Portuense, 292
00149 Roma**

Trasmissione dei risultati

Il risultato dell'esame *FilmArray* sarà comunicato al medico richiedente e il referto inviato via fax, con la massima tempestività (normalmente entro 3 ore dall'arrivo del campione in laboratorio) ai recapiti indicati nella Scheda che accompagna il campione.

Per garantire la comunicazione tempestiva, è indispensabile che sia fornito il recapito del medico richiedente ed il numero di fax per l'invio del referto.

PaO2 _____ mmHg

PaO2/FiO2 _____

Tempo trascorso dall'arrivo in PS/DEA e inizio della terapia antibiotica: ____ h ____ min

Se trasferito, specificare:

Ospedale _____ Reparto _____

SEZIONE C – DATI EPIDEMIOLOGICI

(A cura dei medici del SISISP della ASL di competenza e di tutte le altre ASL coinvolte)

Professione _____ Comunità frequentata _____

Permanenza all'estero o in Italia in zone diverse dal domicilio nei 30 gg precedenti l'inizio dei sintomi:

1. _____
 2. _____
 3. _____
- Stato estero/Comune data inizio data fine

Partecipazione a eventi di massa Sì, spec. _____ NO

Contatto con animali nei 60 gg precedenti l'inizio dei sintomi Sì, spec. _____ NO

Puntura da insetto/zecca nei 60 gg precedenti l'inizio dei sintomi Sì, spec. _____ NO

Morso di animale nei 60 gg precedenti l'inizio dei sintomi Sì, spec. _____ NO

Esposizione professionale o ricreativa (e.g. bagni in acque potenzialmente contaminate)
 Sì, spec. _____ NO

Contatto con caso confermato di infezione Sì, spec. _____ NO

Nome e Cognome del contatto _____

Comunità in cui è avvenuto il contatto _____

Comune/Paese in cui è avvenuto il contatto _____

Il caso fa parte di un focolaio, anche sospetto?¹ Sì, spec. _____ NO

Solo per i casi a trasmissione alimentare:

Consumo di alimenti a rischio Sì, spec. _____ NO

Medico compilatore _____

Telefono _____

SEZIONE D - DATI CLINICI ED ESAMI

(A cura del medico responsabile del reparto di ricovero)

1. DATI CLINICI

Ricovero:

1. reparto _____ dal ____/____/____ al ____/____/____

¹ Indicare sì anche in caso di sospetto (e.g contatti con analoga sintomatologia)

2. reparto _____ dal __/__/__ al __/__/__
3. reparto _____ dal __/__/__ al __/__/__

Segni e sintomi

- Febbre Cefalea Vomito Diarrea
- Artralgie/Mialgie Rash Fotofobia Irritabilità
- Allucinazioni/Delirio Convulsioni Stato confusionale/Agitazione psicomotoria
- Sopore/Letargia Coma Rigor nuchalis
- Altri segni meningei, specificare _____
- Paresi/paralisi, specificare _____
- Altri segni neurologici focali, specificare _____
- Altro, specificare _____

Glasgow Coma Scale _____
PaO2 _____ mmHg

Medical Early Warning Score (MEWS) _____
PaO2/FiO2 _____

Il caso era vaccinato per l'agente in causa?¹ Sì No Non noto
Se sì, n. dosi: _____ Data ultima dose: __/__/__

2. ESAMI DI LABORATORIO

Esame del Liquor Data __/__/__

Aspetto: Limpido Torbido Ematico
Leucociti/mm³ _____ (Neutrofili% _____ Linfociti% _____)
Proteine: mg/dL _____ Glucosio: mg/dL _____
Altro, specificare _____

Es. sierologico per _____ Data __/__/__
IgM Positivo (Titolo _____) Negativo Dubbio
IgG Positivo (Titolo _____) Negativo Dubbio

Es. sierologico per _____ Data __/__/__
IgM Positivo (Titolo _____) Negativo Dubbio
IgG Positivo (Titolo _____) Negativo Dubbio

Es. molecolare: POSITIVO, specificare _____ NEGATIVO

Esami su sangue

Es. emocromocitometrico all'ingresso Data __/__/__
Eritrociti/mm³ _____ Hb _____ g/dL Hct _____ %
Leucociti/mm³ _____ (Neutrofili% _____ Linfociti% _____) PLT/mm³ _____

Es. ematochimici all'ingresso Data __/__/__
Glicemia _____ mg/dL Creatinina _____ mg/dL GOT _____ UI/L
GPT _____ UI/L LDH _____ UI/L CPK _____ UI/L
VES _____ PCR _____

¹ Indicare sì anche per eventuali trattamenti di chemioprolifassi effettuati (e.g immunoglobuline)

Es. sierologico per _____ Data __/__/____
IgM Positivo (Titolo _____) Negativo Dubbio
IgG Positivo (Titolo _____) Negativo Dubbio

Es. sierologico per _____ Data __/__/____
IgM Positivo (Titolo _____) Negativo Dubbio
IgG Positivo (Titolo _____) Negativo Dubbio

Es. molecolare: POSITIVO, specificare _____ NEGATIVO

Altri esami

Esame _____ Data __/__/____ Esito _____

3. ESAMI STRUMENTALI

RX Torace SI, data __/__/____ esito: _____ NO

EEG SI, data __/__/____ esito: _____ NO

TAC SI, data __/__/____ esito: _____ NO

RMN SI, data __/__/____ esito: _____ NO

Terapia antibiotica somministrata, specificare¹ _____

Giorni di terapia antibiotica: _____

SEZIONE E – ESITO E COMPLICANZE

(A cura del medico responsabile del reparto di ricovero)

Condizioni cliniche al momento della dimissione

Guarito Quadro clinico in miglioramento Reliquati Deceduto

Complicanze

Ipoacusia/Sordità Disartria Epilessia Atassia/disturbi della deambulazione
 Paralisi/paresi, specificare _____ Ritenzione urinaria/fecale
 Altro, specificare _____

Esito al *follow-up* data __/__/____

Guarigione Reliquati

Se decesso, data __/__/____

Se reliquati, specificare _____

Medico compilatore _____

Telefono _____

SEZIONE F – INDAGINE CLINICA TELEFONICA

(A cura del SERESMI)

¹ Indicare anche le terapie antibiotiche iniziate presso il PS/DEA e poi sospese all'arrivo in reparto.

Data ____/____/____

Guarigione Reliquati Decesso Perso al *follow-up*

Se reliquati, specificare _____

Se decesso, data ____/____/____

SEZIONE G – CLASSIFICAZIONE FINALE DI CASO
(A cura dei medici del SISP della ASL di competenza)

Caso di _____

A. Possibile Probabile Confermato

B. Importato Autoctono

Medico compilatore _____

Telefono _____

SEZIONE H – PARTECIPAZIONE A FILM-E
(A cura del medico responsabile del reparto di ricovero)

Il paziente ha firmato il consenso informato per la partecipazione allo studio:

Sì, in data ____/____/____

No, specificare la motivazione _____

Medico compilatore _____

Telefono _____

ALLEGATO 3

Procedure per la coltura, l'isolamento e l'invio dei ceppi batterici e dei campioni biologici

L'esame colturale del liquor va effettuato su piastre di agar sangue, agar cioccolato (solo per l'isolamento di *Neisseria meningitidis* anche terreno di Thayer-Martin; le piastre devono essere riscaldate a 37°C per 10 minuti prima della semina del campione) e arricchimento in brodo di emocoltura.

Neisseria meningitidis

Seminare il ceppo in piastra di agar cioccolato o terreno di Thayer-Martin. La coltura deve essere tenuta in incubazione 18-24 ore in atmosfera arricchita di CO₂. A crescita avvenuta, la piastra, sigillata e posta in un contenitore rigido, deve essere immediatamente inviata affinché il ceppo resti vitale. L'invio deve essere effettuato a Temperatura Ambiente.

Qualora non ci fosse crescita batterica, il campione di liquor positivo residuo mantenuto refrigerato a +4°C, deve essere inviato al Laboratorio di Riferimento Regionale per conferma e tipizzazione mediante test molecolari. Una provetta infrangibile e sterile, contenente il campione, va posta in posizione verticale in un contenitore rigido di plastica o metallo. L'invio deve avvenire in condizioni refrigerate. Nel caso in cui il campione biologico sia stato congelato, deve essere inviato in ghiaccio secco in modo da mantenerlo congelato durante il trasporto.

Streptococcus pneumoniae

È consigliato effettuare l'invio dei ceppi isolati su agar sangue (oppure agar CNA). La coltura deve essere tenuta in incubazione per non più di 18-20 ore. Inviare due piastre di agar sangue per ogni ceppo: una seminata da non più di 24 ore ed una piastra appena seminata ma non incubata (è un backup in caso di ritardo nell'arrivo della spedizione; può essere omessa per spedizioni in ambito locale). La piastra, sigillata e posta in un contenitore rigido, può essere spedita a temperatura ambiente. Qualora non ci fosse crescita batterica, il campione di liquor positivo residuo mantenuto refrigerato a +4° C, deve essere inviato al laboratorio di riferimento regionale per conferma e tipizzazione mediante test molecolari. Una provetta infrangibile e sterile, contenente il campione, va posta in posizione verticale in un contenitore rigido di plastica o metallo. L'nvio deve avvenire in condizioni refrigerate. Nel caso in cui il campione biologico sia stato congelato, deve essere inviato in ghiaccio secco in modo da mantenerlo congelato durante il trasporto.

Haemophilus influenzae

Seminare il ceppo in piastra di agar cioccolato o agar HTM (Haemophilus Test Medium Agar). La coltura deve essere tenuta in incubazione 18-24 ore in atmosfera arricchita di CO₂. A crescita avvenuta, la piastra deve essere spedita entro 24-48 ore. La piastra, sigillata e posta in un contenitore rigido, può essere spedita a temperatura ambiente. Qualora non ci fosse crescita batterica, il campione di liquor positivo residuo mantenuto refrigerato a +4° C, deve essere inviato al laboratorio di riferimento regionale che provvederà a inviarli al laboratorio di riferimento nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità per ulteriori indagini molecolari. Nel caso in cui il campione biologico sia stato congelato, deve essere inviato in ghiaccio secco in modo da mantenerlo congelato durante il trasporto.

Si raccomanda l'invio dei ceppi in coltura; nel caso in cui non fosse possibile i ceppi possono essere inviati congelati seguendo le procedure di seguito riportate:

- *Neisseria meningitidis*: congelare il ceppo cresciuto in terreno liquido *Brain-Heart Infusion Broth* al 20% di glicerolo;
- *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*: congelare i ceppi in provette Microbank (Pro-Lab Diagnostics) o equivalenti. La provetta *microbank* contiene granuli colorati (circa 25) in un liquido crioconservante; la porosità dei granuli consente ai microrganismi di aderire facilmente alla superficie dei granuli.

Meningiti di ndd

Inviare campioni biologici (liquor, sangue, altro da sito sterile) per la conferma dell'agente eziologico (mediante indagine molecolare) ed eventualmente la sua sierotipizzazione su campioni biologici nel caso di meningite/malattia batterica invasiva ad eziologia non nota.

I campioni di *liquor*, mantenuti a +4°, vanno inviati in provette infrangibili e sterili poste in posizione verticale in un contenitore rigido di plastica o metallo, e inviati in condizioni refrigerate.

I campioni di siero vanno mantenuti e inviati a temperatura ambiente in provette infrangibili e sterili in un contenitore rigido di plastica o metallo.

L'invio dei ceppi/campioni biologici deve essere sempre accompagnato da copia delle relative schede di segnalazione previste dalla normativa.

I ceppi batterici/campioni biologici possono essere inviati al seguente indirizzo:

Laboratorio di Microbiologia e Banca Biologica
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani"
Padiglione Baglivi
Via Portuense, 292
00149 Roma

Referenti:

Silvia D'Arezzo, silvia.darezzo@inmi.it, tel.0655170675-679, Fax 0655170683

Antonella Vulcano, antonella.vulcano@inmi.it, tel 0655170687, Fax 0655170683

Carla Nisii, carla.nisii@inmi.it, tel.0655170675-679, Fax 0655170683

I riferimenti generali e la normativa regionale di riferimento

- Decreto ministeriale 15 dicembre 1990. Disponibile al *link*: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_1357_allegato.pdf;
- Lettera circolare del Ministero della Salute N 400.2/15/5709 del 29/12/1993;
- Lettera circolare del Ministero della Salute N 400.2/15/3290 del 27/07/1994;
- Deliberazione della Giunta Regionale n. 4260 del 04 agosto 1998: Sistema di sorveglianza per le meningiti e le altre forme invasive da batteri. Individuazione dei laboratori regionali di riferimento;
- Decisione di esecuzione della CE 2012/506/UE dell'8 agosto 2012 recante modifica della decisione 2002/253/CE che stabilisce la definizione dei casi ai fini della dichiarazione delle malattie trasmissibili alla rete di sorveglianza comunitaria istituita ai sensi della decisione n. 2119/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio. Disponibile al *link*: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012D0506&from=IT>;
- Nota Regionale Prot. n. 37788 del 26 gennaio 2016 "Indicazioni operative per la notifica delle malattie infettive in occasione del Giubileo 2015";
- Lettera Circolare n. 5783 del 1 marzo 2016 "Malattia invasiva da Meningococco C in Toscana - Potenziamento della segnalazione di casi e indicazioni per chi si reca in Toscana";
- Lettera Circolare Prot. n. 144728 del 17 marzo 2016 "Malattia invasiva da Meningococco C in Toscana. Recenti disposizioni ministeriali finalizzate al potenziamento delle attività di sorveglianza. Armonizzazione ed allineamento con la normativa regionale vigente";
- Protocollo per la sorveglianza nazionale delle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo e delle meningiti batteriche in Italia. Versione 24 luglio 2016. Disponibile al *link*: http://www.iss.it/binary/mabi/cont/ProtocolloSchedaMIB_20160411.pdf;
- Lettera circolare del Ministero della Salute N 0014381 del 09/05/2017. Disponibile al *link*: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=59229&parte=1%20&serie=null>;
- Sistema di sorveglianza, regolato dal DGR 4260 del 04/08/1998, finalizzato al miglioramento delle capacità diagnostiche e di tipizzazione molecolare di *N. meningitidis*, di *S. pneumoniae* e di *H. influenzae*;
- Nota Regionale Prot. n. 615841 del 12 dicembre 2016 "Attività di sorveglianza infettivologica nel corso del Giubileo Straordinario della Misericordia";
- Nota Regionale Prot. n. 382804 del 25 luglio 2017 "Aggiornamento dei flussi di sorveglianza delle malattie infettive nella Regione Lazio";
- Decreto del Commissario ad Acta (DCA) n. U0058 del 12/07/2010 "Rete Assistenziale delle Malattie Infettive";
- DCA n. U00540/2015 Adozione del documento "Percorso assistenziale per la gestione dei casi con patologia infettiva primaria o associata a comorbidità", ai sensi del DCA U00412/2014 di riorganizzazione della rete ospedaliera";

- DCA n. U00314 del 7/11/2014 Approvazione dello schema di Protocollo d'Intesa tra Regione Lazio e Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" (INMI) per la costituzione di un Servizio Regionale per Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle malattie infettive (SERESMI) presso l'INMI, e s.m.i.;
- DCA n. U00452/2015 "Piano Regionale per la Sorveglianza e la Gestione di Emergenze Infettive durante il Giubileo Straordinario 2015 – 2016";
- DCA n. U00309/2015, "Approvazione del Piano regionale per la Prevenzione 2014-2018, ai sensi dell'Intesa Stato, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano del 13 novembre 2014";
- DCA n. U00257 del 5 luglio 2017 Attuazione Programma Operativo di cui al Decreto del Commissario ad Acta n. U00052/2017. Adozione del Documento Tecnico denominato: "Programmazione della rete ospedaliera nel biennio 2017-2018, in conformità agli standard previsti nel DM 70/2015".