

Studio epidemiologico di un focolaio da Norovirus rilevato nel 2009 in una residenza assistita per anziani in Italia Centrale

Elisabetta Di Giannatale¹, Alessandra Alessiani¹, Francesca Sauro¹, Francesco Sbraccia², Giuseppe Croce², Antonella Nissim², Alessandra Carnevale², Giacomo Migliorati¹

¹ Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise "G. Caporale", Campo Boario, 64100 Teramo, Italia
e.digiannatale@izs.it

² Casa di riposo "G. De Benedictis", Viale F. Crispi 245, 64100 Teramo, Italia

Parole chiave

Italia,
Gastroenterite,
Norovirus,
Residenza assistita per
anziani.

Riassunto

In una residenza assistita per anziani, nella regione Abruzzo, in Italia Centrale, tra gennaio e marzo 2009, è stato riscontrato un focolaio da *Norovirus* genotipo GII.4 (variante 2006). Le indagini condotte nella residenza, tipologicamente esposta a infezioni da *Norovirus*, come riportato con frequenza in letteratura, si sono concentrate sull'individuazione della fonte d'infezione e della via di propagazione del virus. Sono stati effettuati controlli igienico-sanitari e analisi microbiologiche e chimiche sul sistema idrico della struttura, su ospiti e operatori della residenza. Per conoscere le condizioni relative all'insorgenza dell'infezione e alla diffusione dell'agente patogeno è stato realizzato ed erogato un questionario finalizzato a individuare le abitudini di vita dei soggetti presenti nella residenza.

Veterinaria Italiana 2013, **49** (2), 169-174. doi: 10.12834/VetIt.2013.492.175.180

Introduzione

I *Norovirus* appartengono alla famiglia *Caliciviridae*, microrganismi responsabili di gastroenterite nell'uomo. Dotati di spiccata variabilità genetica, questo genere di virus comprende 5 genogruppi (GI-GV) e 31 cluster genetici. In particolare, i genogruppi I, II e IV sono patogeni per l'uomo (4, 11).

La trasmissione può avvenire attraverso il contatto interumano, ma anche per ingestione di acqua o alimenti contaminati o per contatto diretto con superfici contaminate (2, 3, 10, 12, 17). I sintomi più comuni sono: nausea, vomito, diarrea, talvolta febbre, mal di testa e dolori articolari. In genere, la sintomatologia compare 12-48 ore dopo l'infezione permanendo fino a un massimo di 60 ore. In bambini e adulti si riscontra un elevato tasso di attacco (25), favorito dalla bassa dose infettante e dall'incapacità delle comuni pratiche di pulizia di abbattere la carica virale (8).

La diffusione di *Norovirus* è talmente elevata da dar luogo alla creazione di modelli matematici specifici per il loro controllo, soprattutto nelle strutture nosocomiali (30). In Italia non esiste un sistema nazionale di sorveglianza per le infezioni da *Norovirus*. Le esigue segnalazioni hanno permesso di evidenziare come il genogruppo più diffuso sia GII con il relativo genotipo GII.4, e le varianti GII.4 2006 a e GII.4 2006 b, come nel resto d'Europa (1, 9, 10, 13, 15, 24).

Le strutture più comunemente coinvolte sono quelle deputate all'alloggio di persone per lunghi periodi come quelle sanitarie e di assistenza per gli anziani, soprattutto nei mesi invernali (14, 17, 26, 27).

Il presente studio prende in esame una residenza assistita per anziani nella regione Abruzzo, in Italia Centrale, in cui è stato registrato, nel periodo gennaio-marzo 2009, un focolaio di gastroenterite da *Norovirus*. Sono stati effettuati controlli igienico-sanitari e analisi chimiche e microbiologiche sul sistema idrico della struttura, su ospiti e operatori della residenza. Per conoscere le condizioni relative all'insorgenza dell'infezione e alla diffusione dell'agente patogeno è stato realizzato ed erogato un questionario finalizzato a individuare le abitudini di vita dei soggetti presenti nella residenza.

Materiali e metodi

Struttura della residenza assistita per anziani

La residenza assistita per anziani è risultata costituita da due stabili separati (A e B) con funzioni diversificate e proprio personale medico e paramedico. L'epidemia ha interessato solo lo stabile B.

Nello stabile A (disposto su due piani, ognuno do-

tato di refettorio, infermeria, salotto con televisore, telefoni comuni nel corridoio) costituito da 42 camere, doppie e triple, dotate di bagno, sono risultati presenti anziani con gravi problemi di salute e patologie senili, alcuni di essi con difficoltà di movimento e necessità di assistenza continua.

Nello stabile B (disposto su due piani, ognuno dotato di soggiorno con televisore) costituito da 76 camere singole e 12 camere doppie, tutte con bagno e telefono, sono risultati presenti anziani parzialmente o del tutto autosufficienti, spesso con lievi problemi di salute, alcuni in grado di uscire autonomamente dalla residenza. Dei due piani, il primo, dotato di refettorio, è risultato riservato agli anziani parzialmente autosufficienti, il secondo a quelli autosufficienti. Al piano terra sono risultati ubicati: refettorio, salone ricreativo, ambulatorio, cappella e, con entrata indipendente, la sede dell'associazione di volontariato incaricata del trasporto gratuito degli anziani in ospedale. I servizi medici, paramedici, di catering e pulizia sono risultati assicurati da 29 operatori. In particolare, il lavaggio della biancheria comune è stato realizzato dalla lavanderia interna, quello degli indumenti personali sia dagli anziani stessi che da lavanderie esterne. La pulizia dello stabile è stata assicurata da una cooperativa di servizi esterna alla struttura che ha provveduto alla pulizia quotidiana degli ambienti. La ristorazione è stata demandata, in entrambe le strutture, ad uno stesso servizio catering che ha consegnato i pasti tre volte al giorno. Lo stabile B, nel periodo interessato dall'epidemia, ha fatto registrare 62 ospiti.

Indagine epidemiologica

L'indagine epidemiologica è stata condotta con uno studio di coorte coinvolgendo tutti gli ospiti residenti e il personale operante nello stabile B. Un apposito questionario è stato realizzato e distribuito per la raccolta organizzata delle informazioni riguardanti: dati personali, mansioni, tempo di permanenza nella struttura, sintomatologia, alimenti consumati e visite ricevute. Soggetti interessati da almeno 3 episodi di diarrea o vomito nelle 24 ore sono stati definiti come "casi".

Per l'indagine epidemiologica, i soggetti afferenti alla residenza sono stati divisi in due gruppi: uno costituito da 62 ospiti e l'altro da 29 operatori. Al termine, i soggetti intervistati sono stati 54, di cui 46 ospiti e 8 operatori.

Analisi microbiologica delle feci

Sono stati esaminati 13 campioni di feci di altrettanti soggetti con sintomatologia gastroenterica recente o in atto al momento dell'intervista. I campioni sono stati analizzati per ricerca di: *Campylobacter* spp.,

Tabella 1. Sequenze oligonucleotidiche e sonda TaqMan per la regione di giunzione ORF1-ORF2 dei *Norovirus* GI e GII.

Norovirus GI	
NV1LCpr-probe:	6-FAM-5'-TGG ACA GGA GAY CGC RAT CT-3'-TAMRA
ON1F4:	5'-CGC TGG ATG CGN TTC CAT-3'
NV1LCR:	5'-CCT TAG ACG CCA TCA TCA TTT CC-3'
Norovirus GII	
QN1F5- probe:	VIC-5'-AGC ACG TGG GAG GGC GAT CG-3'-TAMRA
QN1F2d:	5'- ATG TTC AGR TGG ATG GAG RTT CTC WGA -3'
COG2R:	5'- TCG ACG CCA TCT TCA TTC ACA -3'

Salmonella spp., *Escherichia coli* O157, *Shigella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Norovirus* e *Rotavirus*.

La ricerca di *Campylobacter* è stata effettuata mediante semina diretta su agar m-CCDA (Biolife, Milano, Italia) e agar Karmali (Biolife), incubazione a 42°C in microaerofilia. La ricerca di *Salmonella* spp. è stata condotta secondo la norma ISO 6872:2002, quella di *Escherichia coli* O157, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica* e *Listeria monocytogenes* per semina diretta, rispettivamente, su agar MacConkey Mugsorbitolo (Oxoid, Basingstoke, Union Kingdom), agar *Salmonella-Shigella* (Biolife), agar CIN (Biolife), agar sangue (BioMerieux, Crajonne, Francia). Tutte le colture sono state incubate a 37°C per 24 ore.

La ricerca di *Rotavirus* è stata effettuata mediante metodo ELISA utilizzando il kit commerciale ProSpect (Oxoid). Quella di *Norovirus* con RT-PCR impiegando il kit commerciale IDEIA *Norovirus* (IDEIA, Dallas, USA). L'RNA per l'RT-PCR è stato estratto utilizzando il kit commerciale High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche, Milano, Italia). L'amplificazione è stata eseguita con il kit SuperScript™ III Platinum® One-Step Quantitative RT-PCR System (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA).

Gli oligonucleotidi e la sonda TaqMan utilizzati per la regione di giunzione ORF1-ORF2 sono riportati nella Tabella 1.

Il profilo termico per la reazione di RT-PCR è stato il seguente: 50°C x 15' e 94°C x 2' (retroscrizione), 45 cicli costituiti da 15' a 95°C (amplificazione) e 30" a 60°C (annealing).

L'analisi PCR Real Time è stata eseguita con ABI Prism® 7900 HT Fast RT-PCR. Un'aliquota dei campioni è stata inviata all'Istituto Superiore di Sanità per la conferma del risultato.

Analisi microbiologiche e chimiche delle acque

Complessivamente sono stati prelevati 5 campioni di acqua: 3 campioni di acqua potabile (prelevati dalla cisterna dell'acqua di riserva, dal rubinetto della cu-

cina in uso all'associazione di volontariato e dal distributore automatico presente nella sala ricreativa) e 2 campioni di acqua non potabile (prelevati dall'impianto antincendio e dall'impianto frigorifero).

I campioni sono stati analizzati per la ricerca di *Escherichia coli* e Coliformi (ISO 308-1:2000), *Pseudomonas aeruginosa* (ISO 16266:2006), Enterococchi (ISO 7899-2:2000), Carica batterica totale a 37°C e 21°C (ISO 8199:2005), *Clostridium perfringens* (6).

Per la ricerca di virus, i campioni di acqua sono stati concentrati utilizzando filtri PrepScale™ TFF Cardri-ge (Millipore, Milano, Italia). In seguito, i campioni sono stati decontaminati e ulteriormente concentrati per ultrafiltrazione con Centricon plus 20 (Millipore). Ai concentrati ottenuti sono stati applicati gli stessi metodi utilizzati per la ricerca dei virus nelle feci.

Il cloro residuo è stato determinato con metodo cromogeno utilizzando il kit Aquaquant® Cloruro (Merck, Milano, Italia). I solidi sospesi sono stati rilevati filtrando un litro d'acqua con sistema a membrana da 0,45 µm e determinati per via gravimetrica dopo essiccamento a 103-105°C.

Misure sanitarie

È stata effettuata un'accurata disinfezione di tutti gli ambienti comuni e riservati, comprese le suppellettili.

La disinfezione delle superfici è stata effettuata per contatto con soluzione di Virkon® all'1% (DuPont, Subdory, UK), quella di utensili e oggetti per immersione nella stessa soluzione per almeno 10 minuti. Stoviglie e biancheria sono state lavate con ipoclorito 1.000 ppm a temperature superiori a 60°C,

come indicato dalle linee guida internazionali per la prevenzione delle gastroenteriti virali negli ospedali (2, 3). È stato organizzato un incontro con gli operatori della struttura in cui sono state ribadite le norme igieniche e richiamato il corretto utilizzo dei mezzi di protezione individuale. I soggetti coinvolti nell'epidemia sono stati invitati a una più accurata igiene personale, a rimanere nelle proprie camere e, nel caso degli operatori, ad astenersi dal lavoro per almeno 48 ore dopo la scomparsa dei sintomi.

Risultati

Al questionario hanno risposto 62 ospiti e 8 operatori. In realtà è stato possibile raccogliere informazioni utili solo da 54 intervistati (59% dei soggetti afferenti alla residenza), fra cui 46 ospiti e 8 operatori. L'indagine ha permesso di evidenziare tra gli intervistati quelli che hanno dichiarato di aver manifestato la sintomatologia gastroenterica nel periodo 1 gennaio-17 marzo 2009 (Figura 1). Degli intervistati 8 soggetti, 6 ospiti e 2 operatori della residenza, sono rientrati nella classificazione di "caso". In particolare, 4 ospiti e 2 operatori hanno riferito episodi febbrili. Dei soggetti intervistati, indipendentemente dalla definizione di "caso", 7 individui sono risultati positivi a *Norovirus*. Fra questi, 4 soggetti hanno riferito di aver avuto episodi di vomito nel locale adibito a refettorio.

L'esame batteriologico per la ricerca di batteri enterici è risultata negativa per tutti i 13 campioni esaminati.

La ricerca virologica ha interessato 12 campioni di feci, un campione non è stato esaminato poiché quantitativamente insufficiente. Per *Norovirus* sono

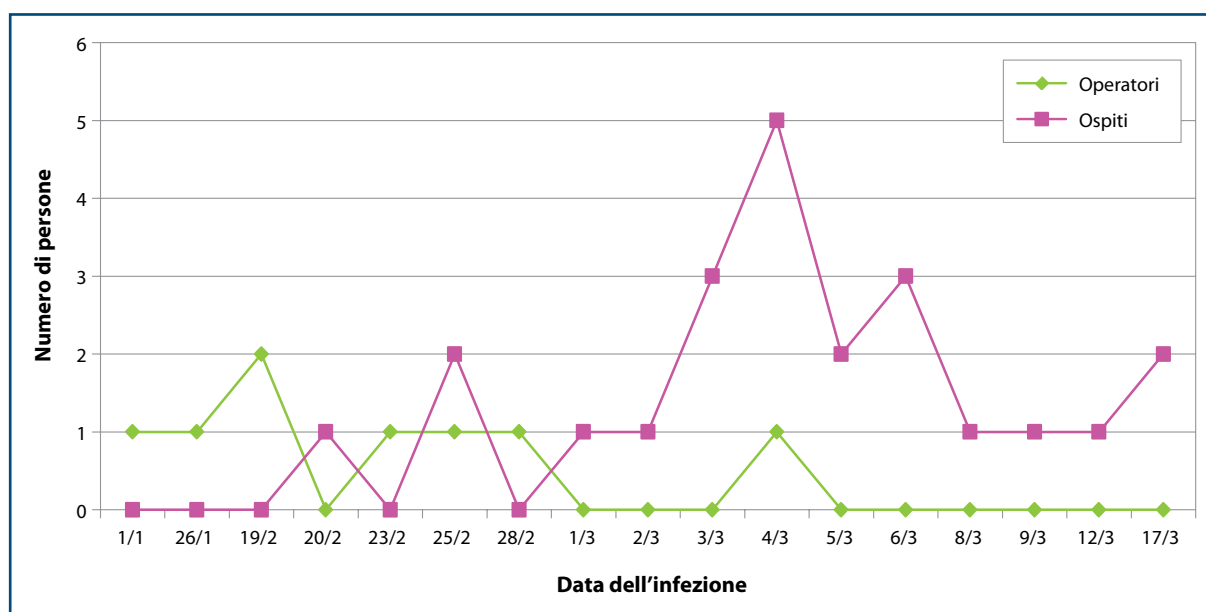


Figura 1. Numero di soggetti intervistati con sintomatologia gastroenterica nel periodo 1 gennaio - 17 marzo 2009.

Tabella II. Risultati degli esami batteriologici e chimici delle acque analizzate.

Punto di prelievo	Tipo di acqua	Carica batterica 30°C (CFU/ml)	Carica batterica 21°C (CFU/ml)	Coliformi totali (CFU/100ml)	Coliformi fecali (CFU/100 ml)	Streptococchi (CFU/100 ml)	<i>P. aeruginosa</i> (CFU/100 ml)	<i>C. perfringens</i> (CFU/100 ml)	<i>Salmonella</i>	<i>Campylobacter</i>	Solidi sospesi (mg/l)	Cloro residuo (mg/l)
Impianto frigorifero	NP	160	160	20	0	3	28	6	A	A	1,1	NR (<0,1)
Impianto antincendio	NP	0	0	0	0	0	0	0	A	A	NE	0,1
Cisterna dell'acqua di riserva	P	>300	>300	20	0	2	50	8	A	A	25,1	NR (<0,1)
Cucina	P	0	0	0	0	0	0	0	A	A	NE	0,1
Distributore di acqua	P	120	>300	0	0	0	40	0	A	A	NE	NE

NP = acqua non potabile; P = acqua potabile; NR = non rilevabile; NE = non eseguito; A = assente.

risultati positivi 5 campioni (41,7%) con metodo ELISA e 8 (66,6%) con metodo RT-PCR. I campioni positivi alla RT-PCR sono risultati del genotipo GII4 variante 2006. Un campione è risultato positivo per *Rotavirus*.

Per quanto riguarda le analisi delle acque, quelle prelevate dall'impianto frigorifero, dalla cisterna e dal distributore posto nella sala ricreativa hanno fatto riscontrare una carica batterica elevata. Non è stata rilevata la contaminazione da *Norovirus*.

La presenza di solidi sospesi è stata rilevata nell'acqua dell'impianto frigorifero e della cisterna, il cloro residuo in quella dell'impianto antincendio e in quella erogata in cucina.

I risultati degli esami microbiologici e chimici effettuati sulle acque sono riportati nella Tabella 2.

Discussione

In base ai primi rilievi effettuati, la natura virale del focolaio gastroenterico è stata sospettata in antecedente alla conferma ottenuta con i test microbiologici, in quanto la sintomatologia è risultata coerente con la descrizione di focolai da *Norovirus* effettuata da Kaplan: periodo di incubazione di 24-48 ore, episodi di vomito superiori al 50% dei casi, durata della malattia tra 12 e 60 ore, esami colturali negativi per batteri patogeni (8). L'indagine epidemiologica è stata eseguita basandosi sulla fonte d'infezione e sulla sua diffusione, sono state studiate le condizioni strutturali della residenza, le relazioni interpersonali sia tra ospiti sia con soggetti esterni alla residenza. In questo tipo di infezione, infatti, il contatto interumano ha incidenza molto elevata (7). Il numero di dati ottenuti con il questionario è stato inferiore rispetto a quanto atteso. Contemporaneamente all'erogazione del questionario si è deciso di verificare lo stato della rete idrica e la sua possibile correlazione con l'infezione. L'esito negativo delle ricerche batteriologiche, virologiche e chimiche ha dimostrato l'estraneità dell'acqua all'episodio epi-

demico osservato. L'acqua del distributore e l'acqua di riserva hanno mostrato un'alta carica batterica, ma non batteri o virus enterici.

Il servizio di catering comune ai pazienti dei due stabili e il coinvolgimento solo di persone dello stabile B hanno evidenziato l'estraneità degli alimenti all'episodio epidemico.

Il ridotto numero di campioni di feci su cui è stato possibile effettuare le ricerche microbiologiche, purtroppo, ha limitato i dati oggettivi a disposizione dell'indagine. Infatti, rispetto al numero di individui apparentemente coinvolti, i campioni sono stati numericamente esigui per l'incapacità dei soggetti e la scarsa collaborazione del personale, preposto al loro sostegno, a effettuare il prelievo. La relativa non comparabilità dei risultati ottenuti con ELISA e RT-PCR è da associare alla differente sensibilità delle due metodiche (5, 28, 29).

La presenza del menù stabilito dal servizio catering, con cadenza quindicinale, ha permesso di valutare e conseguentemente scartare anche il possibile coinvolgimento di alimenti nell'epidemia, favorendo l'ipotesi dell'esclusiva diffusione del virus per contagio interumano. Ipotesi avvalorata da quanto riportato nel questionario dal primo ospite ad aver accusato la sintomatologia, il quale ha riferito l'abitudine di non uscire dalla residenza.

La condivisione delle aree comuni da parte dei soggetti autosufficienti ha assunto, di conseguenza, rilevanza fondamentale nella diffusione epidemica della gastroenterite.

In seguito ai casi di gastroenterite registrati nella residenza, a scopo profilattico, sono state adottate norme igieniche più rigorose che hanno permesso l'interruzione della trasmissione virale. Questa evenienza suggerisce come l'isolamento dei soggetti malati fino a 48 ore dopo la scomparsa di sintomi e il contemporaneo uso di disinfettanti adeguati siano l'unica soluzione per arginare questo tipo di focolaio (3, 4).

Conclusioni

I *Norovirus* rappresentano un importante problema di Sanità Pubblica a causa della loro capacità di produrre infezioni umane clinicamente rilevanti in tutti i gruppi di età, a causa dell'alta infettività associata alle diverse vie di trasmissione e all'incapacità di sviluppare nell'uomo un'immunità duratura.

In Italia, a causa della mancanza di un idoneo sistema di sorveglianza e di protocolli diagnostici applicati di routine nei laboratori di analisi, unitamente alla breve durata della sintomatologia e dell'immunità acquisita, si registra una sottostima dell'effettiva incidenza dell'infezione da *Norovirus* nella popolazione.

Il presente studio, tramite i rilievi effettuati da psichiatra e psicologo, ha evidenziato come la presenza

e la persistenza della gastroenterite nella residenza abbiano determinato negli ospiti uno stato ansioso depressivo-reattivo, tale da determinare un decadimento della qualità di vita.

L'indagine ha permesso di ravvisare la necessità di potenziare la diagnosi differenziale delle forme gastroenteriche per attuare misure preventive specifiche nei confronti dei differenti agenti eziologici. A riguardo, di notevole ausilio è l'attuazione di un piano d'informazione della popolazione in modo da sensibilizzarla e renderla parte attiva nella limitazione della diffusione dell'infezione. Purtroppo nella residenza indagata, dove l'età media degli ospiti è risultata di circa 80 anni, l'attuazione di un piano di informazione, con la conseguente modifica dei comportamenti a riguardo, è difficilmente attuabile se non per i soli operatori.

Bibliografia

- Boccia D., Tozzi A.E., Cotter B., Rizzo C., Russo T., Buttinelli G., Caprioli A., Marziano M.L. & Ruggeri F.M. 2002. Waterborne outbreak of Norwalk-like virus gastroenteritis at a tourist resort, Italy. *Emerg Infect Dis*, **8** (6), 563-568.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2012. Norovirus in healthcare setting. (<http://www.cdc.gov/HAI/organisms/norovirus.html> ultimo accesso gennaio 2013).
- Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute EpiCentro. 2011. Norovirus (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/norovirus/epid.asp>).
- Chadwick P.R., Beards G., Brown D., Caul E.O., Cheesbrough J., Clarke I., Curry A., O'Brien S., Quigley K., Sellwood J. & Westmoreland D. 2000. Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small round structured viruses. *J Hosp Infect*, **45** (1), 1-10.
- de Bruin E., Duizer E., Veennema H. & Koopmans M.P.G. 2006. Diagnosis of Norovirus outbreaks by commercial ELISA or RT-PCR. *J Virol Meth*, **137** (2), 259-264.
- Decreto Legislativo n. 31/2001. Attuazione della direttiva 98/83/CE relativa alla qualità delle acque destinate al consumo umano. *Gazz Uff*, **52**, 3.03.2001 - Suppl Ordinario, 41.
- Greig J.D. & Lee M.B. 2008. Enteric outbreaks in long-term care facilities and recommendation for prevention: a review. *Epidemiol Infect*, **137** (2), 145-155.
- Kaplan J.E., Feldman R., Campbell D.S., Lookabaugh C. & Gary G.W. 1982. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness on outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Public Health*, **72** (12), 1329-1332.
- Kroneman A., Vennema H., Harris J., Reuter G., von Bonsdorff H., Hedlund O., Vainio K., Jackson V., Pothier P., Koch J., Schreier E., Böttiger B. & Koopmans M., 2006. The Food-borne viruses in Europe. *Eurosurveillance*, **11** (50), article1 (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?PublicationType=W&Volume=11&Issue=50&OrderNumber=1>).
- Kroneman A., Verhoef L., Harris J., Duinzer E., van Duynhoven Y., Gray J., Iturriza M., Bottiger B., Falkenhorst G., Johnsen C., von Bonsdorff C.H., Maunula L., Kuusi M., Pothier P., Galley A., Schreier E., Hohne M., Hohne M., Koch J., Szucs G., Reuter G., Krisztalovics K., Lynch M., McKeown P., Foley B., Coughlan S., Ruggeri F.M., Di Bartolo I., Vainio K., Isakbaeva E., Poljsak-Prjatelj M., Grow A.H., Mijovski J.Z., Bosch A., Buesa J., Fauquier A.S., Hernandez-Pezzi G., Hedlund K.O. & Koopmans M. 2008. Analysis of integrated virological and Epidemiological Reports of norovirus outbreaks collected within the foodborne viruses in Europe Network from 1 July 2001 to 30 June 2006. *J Clin Microbiol*, **46** (9), 2959-65.
- Kroneman A., Vennema H., Deforche K., van der Avoort H., Penaranda S., Oberste M.S., Vinjé J., M. Koopmans. 2011. An automated genotyping tool for enteroviruses and noroviruses. *J Clin Vir*, **51**, 121-125
- Lee S.H, Levy D.A., Craun G.F., Beach M.J. & Calderon R.L. 2002. Surveillance for waterborne disease outbreaks, United States 1999-2000. CDC Surveillance Summaries, 22 Nov 2002. *MMWR*, **51** (08), 1-28.
- Logann C., O'Leary J.J. & O'Sullivan N. 2007. Real-time reverse transcription PCR detection of norovirus, sapovirus and astrovirus as causative agents of acute viral gastroenteritis. *J Virol Meth*, **146** (1-2), 36-44.
- Lopman B. 2004. Viral gastroenteritis epidemic of 2002 associated with new norovirus variant. *Eurosurveillance*, **8** (11). (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2410>).
- Lopman B., Reacher M., Gallimore C. & Adak G.K., Gray J.J. & Brown D.W. 2003. A summer time peak of

- 'winter vomiting disease': surveillance of noroviruses in England and Wales. *BMC Public Health*, **3**, 1-4 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/3/13> ultimo accesso 21/01/13).
16. Lopman B., Vennema H., Kohli E., Pothgier P., Sanchez A., Negrodo A., Buesa J., Schreier E., Reacher M., Brown D., Gray G., Iturriza M., Gallimore C., Bottiger B., Hedlund K.-O., Torvèn M., von Bonsdorff C.-H., Maunula L., Pljsak-Prijatelj M., Zimsek J., Rauter G., Szürgy G., Melegh B., Svensson L., van Duynhoven Y. & Koopmans M. 2004. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet*, **363** (9414), 682-688.
 17. Martinelli D., Prato R., Chironna M., Sallustio A., Caputi G., Conversano M., Ciofi Degli Atti M., D'Ancona F.P., Germinario C.A. & Quarto M. 2007. Large outbreak of viral gastroenteritis caused by contaminated drinking water in Apulia, Italy, May-October 2006. *Eurosurveillance*, **12** (16), 3176.
 18. Mattei R., Severoni C., Neri L., Donati E. & Savarino A. 2008. Local epidemiological surveillance of norovirus infections in children hospitalised for gastroenteritis. *Microbiol Med*, **23** (4), 203-207.
 19. Maunula L. & Von Bonsdorff C.H. 2005. Norovirus genotypes causing gastroenteritis outbreaks in Finland 1998-2002. *J Clin Virol*, **34** (3), 186-194.
 20. Medici M.C., Morelli A., Arcangeletti M.C., Calderaio A., De Conto F., Martinelli M., Abelli L.A., Dettori G. & Chezzi C. 2009. An outbreak of norovirus infection in an Italian residential-care facility for the elderly. *Clin Microbiol Infect*, **15** (1), 97-100.
 21. Medici M.C., Martinelli M., Abelli L., Ruggeri M.F., Di Bartolo I., Arcangeletti M.C., Pardini F., De Conto F., Izzì G., Bernasconi S., Chezzi C. & Dettori G. 2006. Molecular epidemiology of norovirus infections in sporadic cases of viral gastroenteritis among children in northern Italy. *J Med Virol*, **78** (11), 1486-1492.
 22. Migliorati G., Prencipe V., Ripani A., Di Francesco C., Casaccia C., Crudeli S., Ferri N., Giovannini A., Marconi M.M., Marfoglia C., Melai V., Savini G., Scortichini G., Semprini P. & Ruggeri F.M. 2008. An outbreak of gastroenteritis in a holiday resort in Italy. Epidemiological survey, implementation and application of preventive measures. *Vet Ital*, **44** (3), 469-481.
 23. Nordgren J., Lindgren P.-R., Matussek A. & Svensson L. 2010. Norovirus gastroenteritis outbreak with a secretor-independent susceptibility pattern, Sweden. *Emerg Infect Dis*, **16** (1), 81-87.
 24. Ottaviani M. & Bonadonna L. 2007. Metodi analitici per le acque destinate al consumo umano. Parte 2. Metodi microbiologici. Rapporti ISTISAN 00/14 Pt.2-ISS.1123-3117 (<http://www.iss.it/binary/aqua/cont/Rapptstisan%2007%205.1204715346.pdf>).
 25. Petersen L.R., Ammon A., Hamouda O., Breuer T., Kiessling S., Bellach B., Niemer U., Bindert F.J., Ostroff S., and Kurth R. 2000. Developing national epidemiologic capacity to meet the challenges of emerging infections in Germany. *Emerg Infect Dis*, **6** (6), 576-584.
 26. Rimoldi S.G., Pagani C., Lombardi A., Molteni E., Bossi C., Tonielli C. & Gismondi M. 2009. Epidemiological evaluation of sporadic cases of norovirus infection in community and hospitalized patients. *Microbiol Med*, **24** (1), 47-49.
 27. Said M.A., Perl T. M. & Sears C.L. 2008. Gastrointestinal flu: norovirus in health care and long-term care facilities. *Clin Infect Dis*, **47** (9), 1202-1208.
 28. Tsang O.T.Y., Wong A.T.Y., Chown C.B., Yung R.W.H., Lim W.W.L. & Liu S.H. 2008. Clinical characteristics of nosocomial outbreaks in Hong Kong. *J Hosp Infect*, **69** (2), 135-140.
 29. Vainio K. & Myrmet M. 2006. Molecular epidemiology of norovirus outbreaks in Norway during 2000 to 2005 and comparison of four norovirus real-time reverse transcriptase PCR assay. *J Clin Microbiol*, **44** (10), 3695-3702.
 30. Vanderpas J., Louis J., Reynders M., Mascart G. & Vandenberg O. 2009. Mathematical model for the control of nosocomial norovirus. *J Hosp Infect*, **71** (3), 214-222.