

L'influenza rappresenta un serio problema di Sanità Pubblica e una rilevante fonte di costi diretti e indiretti per la gestione dei casi e delle complicanze della malattia e l'attuazione delle misure di controllo ed è tra le poche malattie infettive che di fatto ogni uomo sperimenta più volte nel corso della propria esistenza indipendentemente dallo stile di vita, dall'età e dal luogo in cui vive.

In tutto il mondo, le epidemie annuali provocano circa un miliardo di casi di influenza, da circa tre a cinque milioni di casi di malattia grave e da circa 250.000 a 500.000 decessi.

Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno, in Europa, si verificano dai 4 ai 50 milioni di casi sintomatici di influenza e che 15.000/70.000 cittadini europei muoiono ogni anno di cause associate all'influenza. Il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli con condizioni cliniche croniche di base.

L'influenza e la polmonite sono classificate tra le prime 10 principali cause di morte in Italia.

La circolazione del virus influenzale quest'anno è stata molto intensa, superiore anche quella della stagione pandemica del 2009/10 e paragonabile solo alla stagione 2004/05.

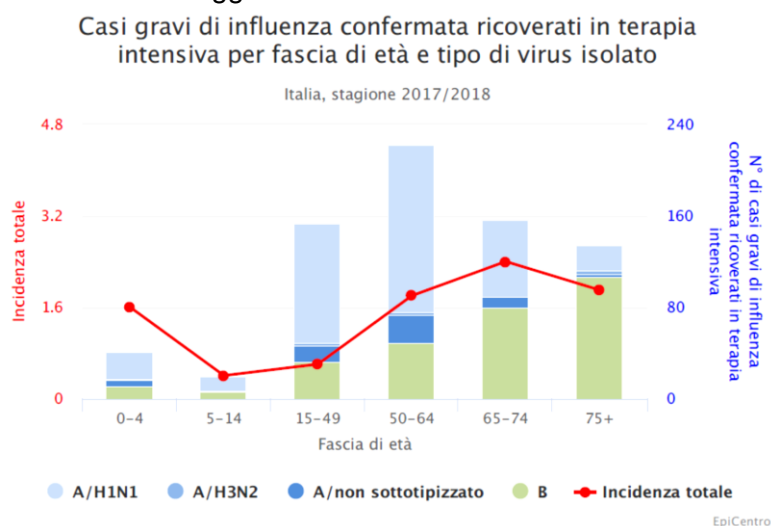
In particolare, all'ottava settimana del 2018 si sono registrati 7.495.000 casi di influenza, un incremento di circa 2 milioni di casi se paragonato all'intero periodo di sorveglianza della stagione 2016 (5.440.000 casi).

Dall'inizio della sorveglianza (settembre 2018) sono stati segnalati 764 casi gravi di influenza confermata ricoverati in terapia intensiva dei quali 173 sono deceduti. Per la prima volta dalla stagione 2009/2010 tutte le regioni, escluso il Molise, riportano la presenza di casi gravi confermati di influenza ricoverati in terapia intensiva. Il 90% dei decessi (uno dei quali importato) si è verificato in soggetti di età superiore ai 25 anni. In 13 casi i soggetti deceduti non presentavano condizioni di rischio preesistenti e 2 donne erano gravide.

L'influenza è una malattia respiratoria che può manifestarsi in forme di diversa gravità, che in alcuni casi, possono comportare il ricovero in ospedale e anche la morte.

La figura mostra la distribuzione dei casi gravi e complicati di influenza osservati in Italia nel corso della stagione, suddivisi per fasce di età e tipo di virus identificato.

Dall'analisi della distribuzione dei tipi/sottotipi di virus influenzali per fasce di età è emerso che il tipo B ha prevalso nettamente nei soggetti >65 anni.

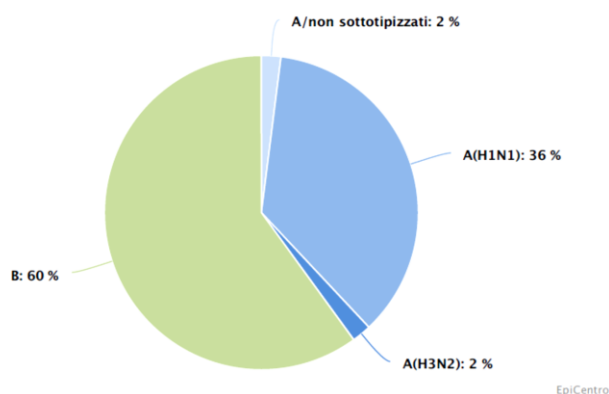


Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata

Il sistema permette di descrivere l'epidemiologia delle forme gravi e complicate di influenza confermata ed è basato sulle segnalazioni al ministero della Salute e all'Istituto superiore di sanità dei casi gravi e complicati di influenza confermata in laboratorio, le cui condizioni prevedano il ricovero in Unità di terapia intensiva (UTI) e/o, il ricorso alla terapia in Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)

La stagione 2017/2018 in Italia è stata caratterizzata da un avvio anticipato e da una co-circolazione di virus influenzali di tipo A e B, con prevalenza di virus di tipo **B** (60%), fin dalle prime settimane di sorveglianza.

Proporzione di campioni positivi per tipo/sottotipo segnalati
(settimane 46/2017-17/2018)



InfluNet-Vir: sistema di sorveglianza virologico dell'influenza

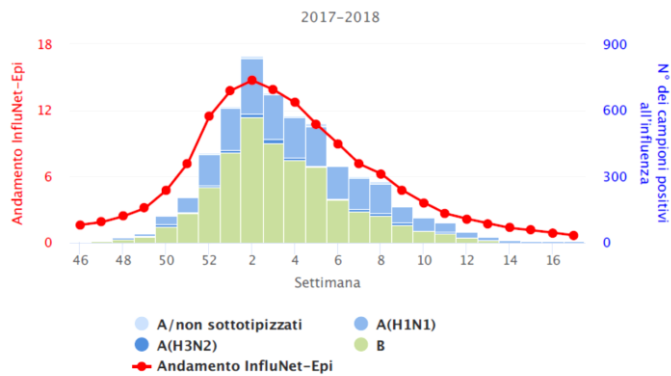
InfluNet-Vir, il sistema di sorveglianza virologico dell'influenza in Italia è basato sui campioni inviati dai Medici di medicina generale, Pediatri di libera scelta e dagli ospedali ai laboratori di riferimento regionali. Il sistema permette di monitorare le circolazione dei diversi tipi di virus influenzale in Italia

Nell'ambito del tipo B, la maggior parte dei ceppi caratterizzati è risultata appartenere al lineaggio **Yamagata** (99,6%), contenuto solo nel vaccino stagionale quadrivalente.

Tra i virus di tipo A, che hanno rappresentato il restante 40% dei ceppi circolanti, si è osservata una netta prevalenza di ceppi appartenenti al sottotipo **H1N1pdm09** (94% dei ceppi A sottotipizzati), mentre i virus appartenenti al sottotipo H3N2 hanno circolato solo a bassi livelli durante tutta la stagione.

Ad oggi, 16.135 campioni clinici sono stati raccolti sia nell'ambito della sorveglianza sentinella che da casi ospedalizzati e, di questi, 5.494 sono risultati positivi per il virus influenzale.

Andamento settimanale dei campioni positivi per tipo/sottotipo
2017-2018

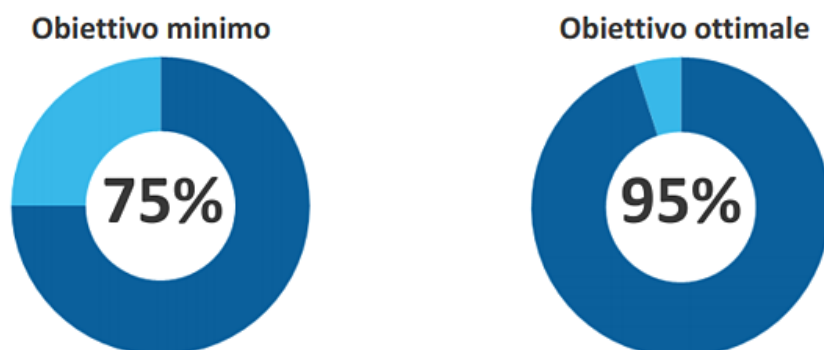


InfluNet-Vir: sistema di sorveglianza virologico dell'influenza

InfluNet-Vir, il sistema di sorveglianza virologico dell'influenza in Italia è basato sui campioni inviati dai Medici di medicina generale, Pediatri di libera scelta e dagli ospedali ai laboratori di riferimento regionali. Il sistema permette di monitorare le circolazione dei diversi tipi di virus influenzale in Italia

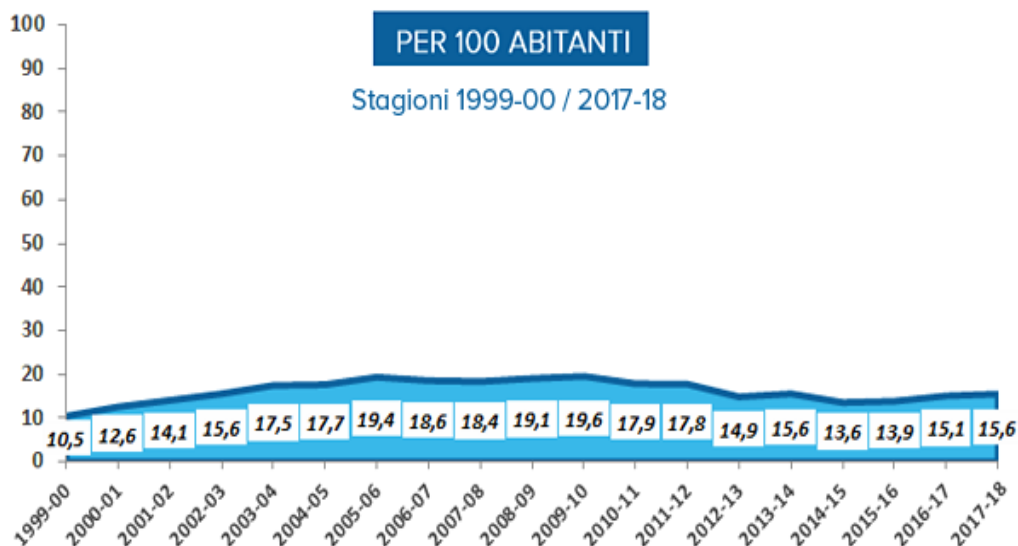
Oms Europa ed Ecdc hanno evidenziato un calo delle coperture vaccinali contro l'influenza tra i gruppi ad alto rischio, in grado di compromettere la possibilità di proteggere la popolazione durante le epidemie stagionali o un'eventuale futura pandemia. Dai dati emersi da una indagine svolta dalla stagione 2008/2009 a quella 2014/2015 si evince che in circa la metà dei Paesi oggetto dell'analisi è vaccinato meno di un terzo degli anziani. La vaccinazione è la misura più efficace per prevenire le forme gravi e complicate di influenza e pertanto l'Oms Europa e l'Ecdc hanno ribadito l'importanza di raggiungere l'obiettivo minimo di copertura del 75% nelle categorie per cui la vaccinazione è raccomandata e hanno sottolineato che in molti Paesi questo obiettivo non è stato raggiunto, sollecitando azioni mirate a incrementare le coperture.

OBIETTIVI DI COPERTURA PER TUTTI I GRUPPI TARGET



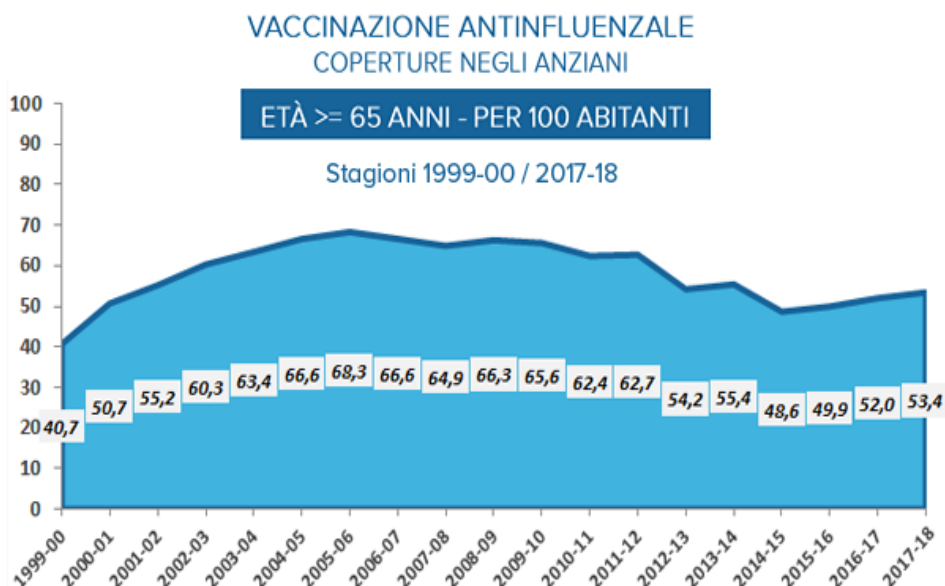
Le coperture vaccinali della stagione 2017/2018, aggiornate al 7 giugno 2018, sono sostanzialmente stabili (15,6%) rispetto alla stagione precedente (15,1%).

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE COPERTURE NELLA POPOLAZIONE GENERALE



Dati sulle vaccinazioni antinfluenzali negli anziani

Nella prima metà degli anni 2000, l'andamento dei dati di copertura del vaccino antinfluenzale, negli over65, mostra un trend positivo. A partire dalla stagione 2009/10 si osserva un drastico calo, passando da una copertura del 65,6 % al 48,6%, registrato nella stagione 2014/2015. Dalla stagione 2015/16 l'andamento mostra un costante aumento della copertura vaccinale arrivando al 53,4% dell'ultima stagione.



Fonte: Elaborazioni del Ministero della Salute - Istituto superiore di sanità, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province autonome - 7 giugno 2018

Vaccinazione antinfluenzale: stagione 2017-2018. Coperture vaccinali per 100 abitanti

Regione	6_23_mesi	2_4_anni	5_8_anni	9_14_anni	15_17_anni	18_44_anni	45_64_anni	65_anni	Totale
PIEMONTE	0,3	0,6	0,6	0,7	0,8	1,6	6,5	47,9	14,5
VALLE D'AOSTA	0,2	0,6	0,3	0,5	0,7	1,5	6,2	44,1	12,6
LOMBARDIA	0,5	1,1	0,9	0,7	0,7	1,0	3,6	47,7	12,1
PA BOLZANO	0,5	0,5	0,8	0,5	0,5	1,1	4,5	35,3	8,6
PA TRENTO	2,2	2,1	1,7	1,5	0,8	1,7	5,9	53,5	14,0
VENETO	1,1	1,8	1,7	1,3	1,5	2,4	8,0	55,1	15,7
FRIULI	0,3	0,6	0,6	0,7	1,1	2,4	8,2	55,7	17,6
LIGURIA	1,0	2,0	1,8	1,0	1,4	3,0	10,4	50,1	18,3
EMILIA ROMAGNA	1,2	1,8	1,8	1,7	1,5	2,7	9,4	53,3	16,5
TOSCANA	4,8	8,6	6,9	4,8	7,2	2,7	9,5	55,3	18,4
UMBRIA	0,1	0,4	0,4	0,4	0,7	1,7	8,0	63,4	18,8
MARCHE	0,6	1,1	1,0	1,0	1,4	1,9	8,4	50,0	15,3
LAZIO	0,5	1,1	1,1	1,1	1,3	2,6	10,0	51,8	15,0
ABRUZZO	0,3	0,8	0,7	0,7	0,9	1,5	6,6	49,1	13,9
MOLISE	0,2	0,4	0,5	0,6	1,6	2,4	11,4	61,0	18,8
CAMPANIA	2,7	4,1	3,9	2,6	3,2	2,8	11,9	57,4	15,4
PUGLIA	4,2	8,2	6,6	6,9	10,8	3,0	14,0	59,4	18,9
BASILICATA	0,5	1,1	1,9	1,3	2,3	3,0	10,7	53,2	16,2
CALABRIA	0,8	1,2	1,2	0,9	1,5	1,3	7,8	61,2	15,6
SICILIA	1,0	1,4	1,5	1,2	2,0	2,8	12,1	54,3	15,8
SARDEGNA	1,1	1,6	2,4	1,4	1,9	3,8	12,3	70,5	21,2
Totale	1,4	2,4	2,2	1,8	2,5	2,2	8,8	53,4	15,6

Aggiornato al 7 giugno 2018

Fonte:

elaborazioni MINISTERO DELLA SALUTE - ISS, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome

Il Ministro della Salute Beatrice Lorenzin ha firmato, il 30 maggio 2018, la Circolare "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019", elaborata dalla Direzione generale della prevenzione sanitaria.

La circolare non comporta modifiche sostanziali alle modalità di prevenzione e controllo dell'influenza e ai tempi della campagna di vaccinazione antinfluenzale, ma prevede, l'inserimento dei donatori di sangue tra le categorie a cui la vaccinazione è offerta attivamente e gratuitamente. Il vaccino antinfluenzale è raccomandato per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età che non hanno controindicazioni al vaccino raccomandato l'avvio tempestivo della vaccinazione a tutte le persone di età pari o superiore ai 65 anni (Regione Calabria offerta gratuita per i soggetti di età pari o superiore ai 60 anni), ai pazienti a rischio (il cui elenco è contenuto nella circolare) e agli operatori sanitari che hanno contatto diretto con i pazienti a più alto rischio di acquisizione/trasmisione dell'infezione influenzale.

Si ricorda, inoltre, l'importanza della vaccinazione nelle donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, offerta gratuitamente. L'Organizzazione mondiale della sanità nel suo *position paper* più recente sull'influenza ritiene, infatti, le donne in gravidanza il più importante dei gruppi a rischio per se stesse e per il feto.

Tabella 1. Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente.

Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:
<ul style="list-style-type: none">- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.- Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:<ul style="list-style-type: none">a) <i>malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);</i>b) <i>malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;</i>c) <i>diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30);</i>d) <i>insufficienza renale/surrenale cronica;</i>e) <i>malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;</i>f) <i>tumori;</i>g) <i>malattie congenite o acquisite che comportino carenza produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;</i>h) <i>malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;</i>i) <i>patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;</i>j) <i>patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari);</i>k) <i>epatopatie croniche.</i>- Soggetti di età pari o superiore a 65 anni.- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.
Persone che possono trasmettere l'infezione a soggetti ad alto rischio:
<ul style="list-style-type: none">- Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali.- Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato).
Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori:

<ul style="list-style-type: none"> - Forze di polizia - Vigili del fuoco - Altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie. - Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.
Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di
infezione da virus influenzali non umani:
<ul style="list-style-type: none"> - Allevatori - Addetti all'attività di allevamento - Addetti al trasporto di animali vivi - Macellatori e vaccinatori - Veterinari pubblici e libero-professionisti
Altre categorie
<ul style="list-style-type: none"> - Donatori di sangue

gli obiettivi della campagna vaccinale stagionale contro l'influenza sono:

- riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte
- riduzione del rischio di trasmissione a soggetti ad alto rischio di complicanze o ospedalizzazione
- riduzione dei costi sociali connessi con morbosità e mortalità

Tutti i vaccini antinfluenzali disponibili in Italia sono stati autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e/o dall'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA). Le caratteristiche antigeniche dei ceppi virali influenzali che hanno circolato nell'ultima stagione influenzale forniscono la base per selezionare i ceppi da includere nel vaccino dell'anno successivo. La decisione sui ceppi virali da includere nel vaccino viene presa dall'OMS.

In particolare, i dati raccolti fino a febbraio 2018, nell'ambito delle attività di sorveglianza virologica, coordinate dai NIC dei Paesi dell'emisfero settentrionale, rilevano che la stagione influenzale 2017/2018 in Europa è stata caratterizzata nel complesso da una predominanza di virus di tipo B, maggiormente appartenenti al lineaggio B/Yamagata, con proporzioni variabili, da paese a paese, dei virus di tipo A appartenenti ai sottotipi A(H3N2) e A(H1N1)pdm09. In altre parti del mondo, come ad esempio in Nord America, è stata invece osservata una predominanza di ceppi A, appartenenti al sottotipo H3N2.

Nella riunione annuale, svoltasi a Ginevra il 22 febbraio 2018, l'OMS ha pertanto indicato che la composizione del vaccino quadrivalente per l'emisfero settentrionale nella stagione 2018/2019 sia la seguente:

- antigene analogo al ceppo A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09;
- antigene analogo al ceppo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2);
- antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria); e
- antigene analogo al ceppo B/Phuket/3073/2013-like (lineaggio B/Yamagata).

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS raccomanda, per il virus dell'influenza B, l'inserimento dell'antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria).

Si fa inoltre presente che recentemente AIFA, ha condotto un approfondimento sull'assenza di lattice/latex/gomma naturale nelle diverse componenti delle siringhe pre-riempite (es. cappuccio, pistone, tappo) dei vaccini influenzali autorizzati per la stagione 2017-2018.

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 non fa riferimento a specifiche caratteristiche di ciascun vaccino, in considerazione dell'evoluzione scientifica e tecnologica del settore; viceversa raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi.

In considerazione del fatto che, per il quarto anno consecutivo, si è verificato il *mis-match* tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) raccomanda ai Paesi Membri l'uso del vaccino quadrivalente. Pertanto, sarebbe preferibile, a partire dai 6 mesi d'età, l'utilizzo del QIV per l'immunizzazione dei bambini e degli adolescenti, degli operatori sanitari, degli addetti all'assistenza e degli adulti con condizioni di malattia cronica.

In considerazione della netta prevalenza del virus di tipo B, si può affermare che la stagione 2017-2018 si è caratterizzata per un B-mismatch quasi completo.

La mancata corrispondenza tra ceppi vaccinali e virus circolanti viene definita *mismatch*: un *mismatch* avviene quando il ceppo virale raccomandato e contenuto nel vaccino non corrisponde al ceppo che circola in modo predominante in quella stagione influenzale. Il fenomeno è del tutto imprevedibile data la capacità evolutiva dei virus influenzali e, come di evince dalla figura sottostante, abbastanza frequente.

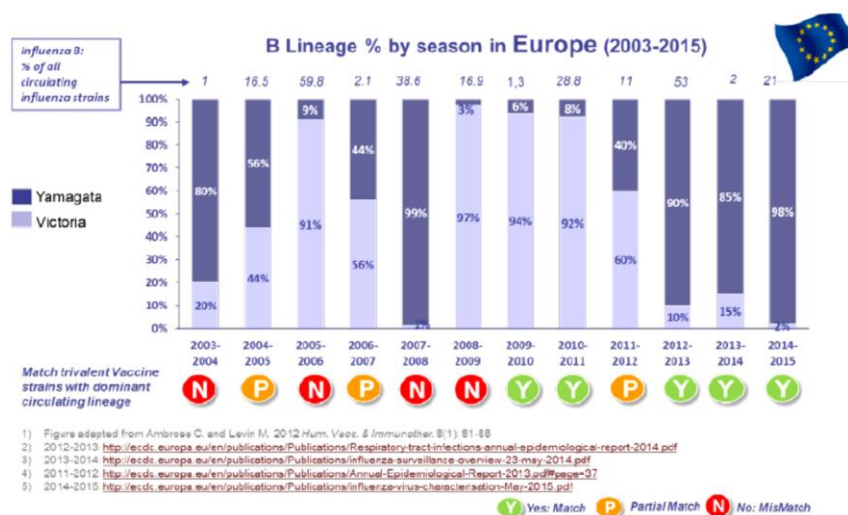


Figura 2. Circolazione eterogenea e imprevedibile del virus influenzale B (Dati europei 2003-2015 adattati da Ambrose 2012)

Poiché i vaccini trivalenti contengono un solo ceppo B, è evidente come la probabilità che si verifichi un *B-mismatch* sia particolarmente elevata; l'incapacità di prevedere correttamente il *lineage* B predominante durante la stagione influenzale impatta negativamente sulla protezione individuale da influenza B, limitando l'efficacia delle campagne di vaccinazione antinfluenzale.

Durante le stagioni in cui vi è poca corrispondenza tra virus B circolante e virus B contenuto nel vaccino, vi è dunque una potenziale incompleta protezione che porta ad un'aumentata incidenza di morbilità e mortalità, in particolare quando l'influenza B è prevalente in quella stagione.

Tenendo quindi in considerazione:

- la variabilità della prevalenza del ceppo B nelle diverse stagioni influenzali, oltre che la sua aumentata circolazione
- il fenomeno del B-mismatch (totale o parziale) e il conseguente carico di malattia
- la limitata protezione crociata tra i due *lineages* B
- l'impossibilità di prevedere con precisione quale dei *lineages* B circolerà

si rende necessaria un'analisi attenta.... (da integrare con raccomandazioni e suggerimenti fimmg)

Il vaccino antinfluenzale quadrivalente che contiene 2 ceppi di virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 ceppi di virus di tipo B, appartenenti ai due *lineages* B/Victoria e B/Yamagata permette di superare i limiti legati alla mancata protezione contro il *lineage* B non presente nel vaccino trivalente, ma circolante rappresentando un rischio effettivo per le popolazioni vulnerabili

Alla luce delle evidenze presentate, il vaccino quadrivalente per l'influenza può rappresentare la logica naturale evoluzione per le campagne di vaccinazione influenzale, in linea con quanto riportato nella circolare ministeriale Prevenzione e controllo dell'influenza:

raccomandazioni per la stagione 2018-2019 per la stagione influenzale 2018 e soprattutto in linea con quanto riportato nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017- 2019 che "raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi".

BIBLIOGRAFIA

- Circolare “Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019”,
- PNPV 2017-2019
- How close are countries of the WHO European Region to achieving the goal of vaccinating 75% of key risk groups against influenza? Results from national surveys on seasonal influenza vaccination programmes, 2008/2009 to 2014/2015” su *Vaccine*
- Elaborazioni del Ministero della Salute - Istituto superiore di sanità, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province autonome - 7 giugno 2018
- Influnet-Vir: sistema di sorveglianza virologico dell'influenza
- Flunews – Italia: rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza stagione 2017-2018 settimana 17