

**Aurelio Sessa**

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Varese

## Aspetti epidemiologici, assistenziali e preventivi dell'influenza

L'influenza è una malattia con un forte impatto sociale ed economico, per la comunità, per l'individuo che si ammala e per la sua famiglia.

L'impatto sulla popolazione generale è ormai ben noto tanto che in tutte le nazioni europee esiste un sistema di sorveglianza epidemiologica e virologica della malattia.

*Influnet* è la rete italiana che raccoglie i dati di oltre 1000 medici di medicina generale (MMG) e pediatri di famiglia presenti sul territorio che segnalano settimanalmente (da ottobre ad aprile di ogni anno) e in tempo reale, tutti i casi di influenza clinica che intercettano nella loro pratica clinica quotidiana. Il 10% di questi medici "sentinella" svolge anche un'attività di sorveglianza virologica eseguendo tamponi faringei o nasali per l'identificazione dei sottotipi di virus causa della sintomatologia clinica.

### Commento alla stagione influenzale 2015-2016

La passata stagione 2015-2016 è stata al limite della bassa e media intensità secondo i livelli della soglia epidemica in relazione al metodo *Moving Epidemic Method* (MEM) sviluppato dal Centro Europeo per il Controllo delle Malattie (ECDC) (Fig. 1) e la popolazione colpita è stata di circa 4.85 milioni di persone (la precedente è stata valutata in 6.3 milioni di persone colpite). Nella Figura 2 è riportata in rosso la curva d'incidenza nella passata stagione messa

a confronto con le altre stagioni influenzali).

Una particolarità della passata stagione è stato il fatto che il picco di incidenza si è mantenuto costante per qualche settimana (dalla 7<sup>a</sup> all'11<sup>a</sup>) conferendo un aspetto a *plateau* della curva e un posizionamento nell'arco temporale più tardivo (tra fine febbraio e fine marzo) rispetto alle precedenti. Le regioni più colpite sono state il Piemonte, Trentino al nord; al centro Marche e Lazio e al sud Campania e Basilicata. La Sardegna aveva mantenuto ancora a fine stagione

livelli mediamente alti di incidenza della malattia.

Come è ben noto il tasso di infezione è più alto nella fascia pediatrica (Fig. 3) ma le complicanze gravi e le morti correlate sono maggiori negli anziani e nei pazienti portatori di patologie croniche. Infatti l'ECDC stima in 40.000 circa le morti in Europa ogni anno per cause correlate all'influenza e il 90% dei decessi si verifica proprio negli anziani con patologie croniche e in condizioni di fragilità<sup>1</sup>.

Il carico assistenziale legato all'influenza è

### FIGURA 1.

*Soglia epidemica dell'influenza secondo il MEM dell'ECDC (da [http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet\\_2016\\_14.pdf](http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2016_14.pdf)).*

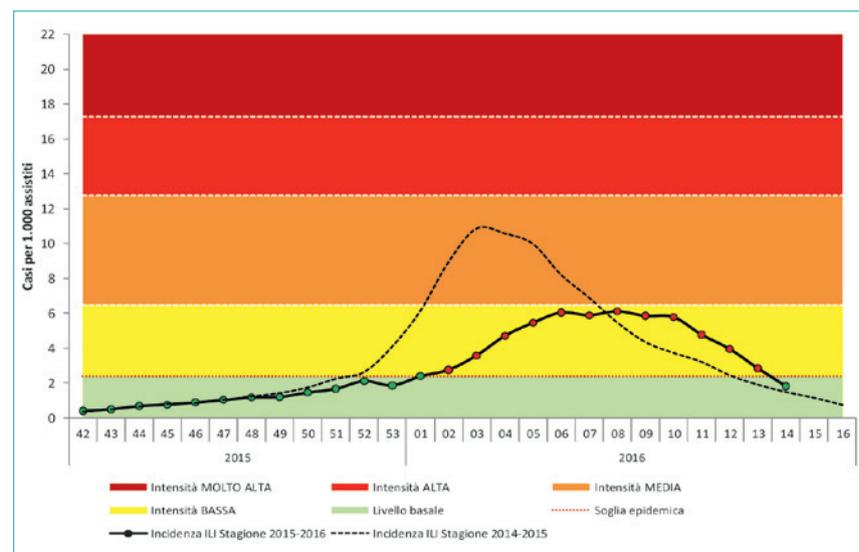


FIGURA 2.

Curve di incidenza dell'influenza nelle stagioni influenzali. In rosso la stagione 2015-2016 (da [http://www.iss.it/binary/iflu/cont/Influnet\\_stagione\\_2015\\_2016.pdf](http://www.iss.it/binary/iflu/cont/Influnet_stagione_2015_2016.pdf)).

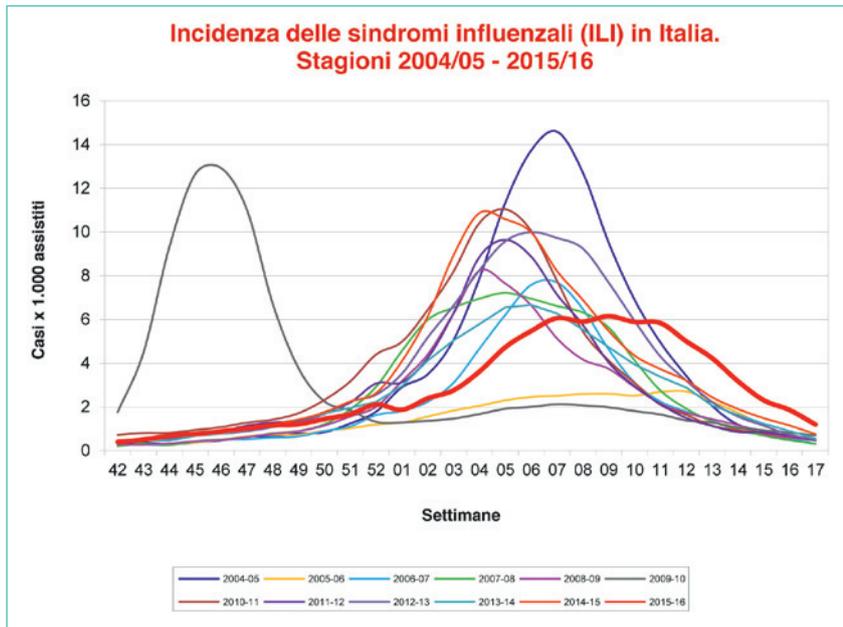
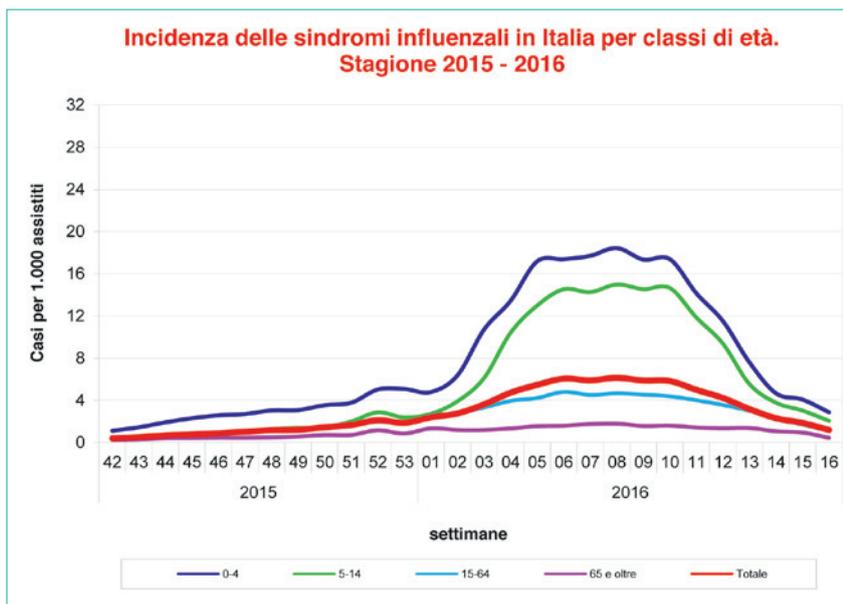


FIGURA 3.

Incidenza dell'influenza nelle diverse fasce di età (da [http://www.iss.it/binary/iflu/cont/Influnet\\_stagione\\_2015\\_2016.pdf](http://www.iss.it/binary/iflu/cont/Influnet_stagione_2015_2016.pdf)).



sostenuto principalmente dalle cure primarie (MMG, Pediatri di famiglia e continuità assistenziale) con un incremento fino a 5 volte delle consultazioni e con una importante ricaduta sul consumo delle risorse del

servizio sanitario. La frequenza delle complicanze associate all'influenza nei soggetti adulti sani è calcolata nel 7.6% mentre i tassi di ricovero sono pari a 93 unità per 100.000 casi di influenza<sup>2</sup>.

## La variabilità del virus influenzale

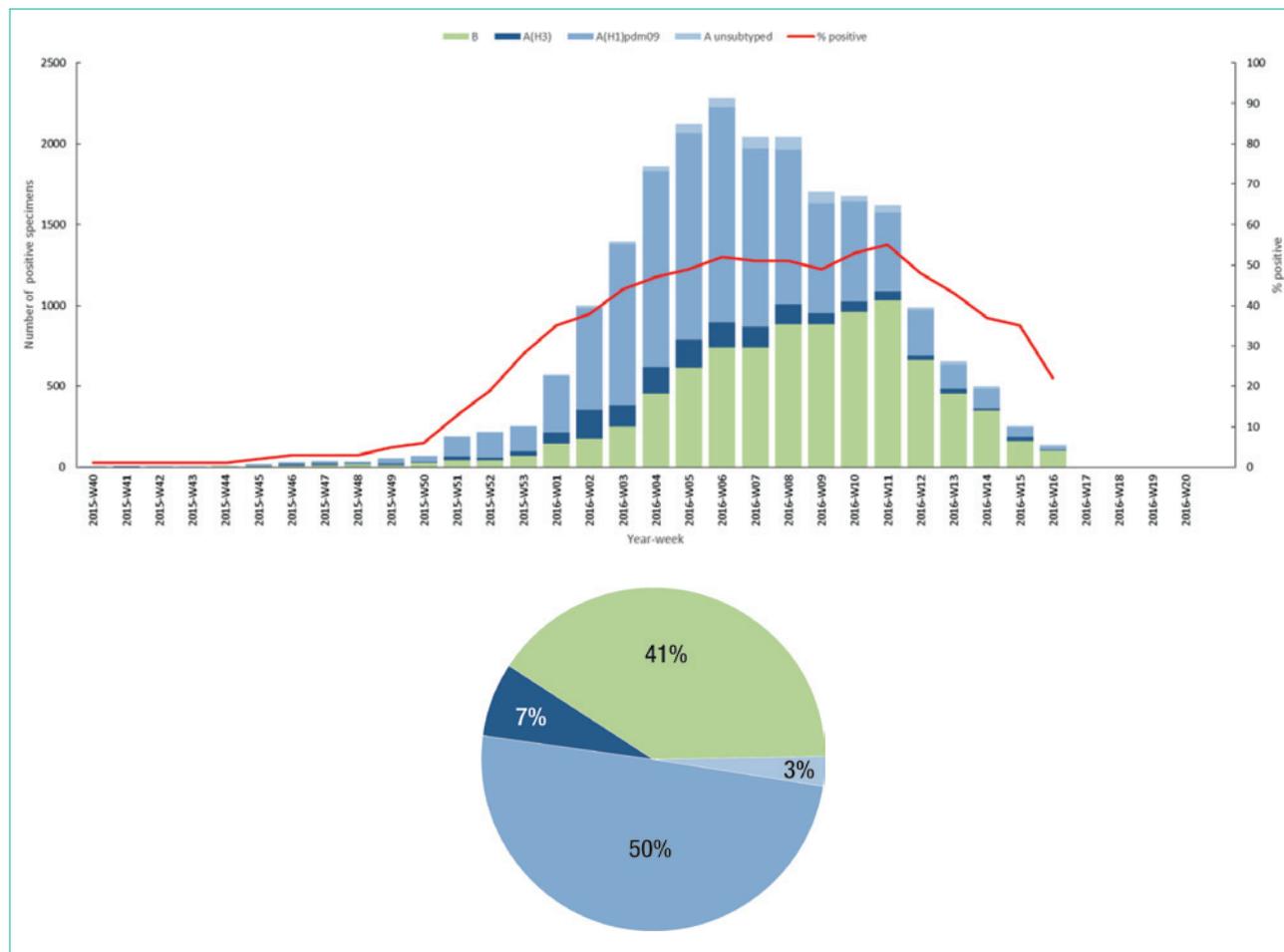
I virus influenzali cambiano continuamente nel corso del tempo attraverso due modalità. La prima, chiamata *antigenic drift*, è caratterizzata da piccole variazioni della struttura antigenica delle proteine di rivestimento del virus che lo rendono comunque abbastanza differente dal precedente (anche se filogeneticamente uguale) fino a tal punto che non ci sia una efficace protezione da parte del vaccino usato nella precedente stagione. Questo è uno dei motivi per cui è necessario richiamare ogni anno la vaccinazione nel soggetto per mantenere aggiornata la sua capacità di risposta immunitaria e quindi di rispondere efficacemente all'esposizione al virus. L'altro tipo di cambiamento è chiamato *antigenic shift* caratterizzato da un cambiamento delle proteine di superficie (emoagglutina o neuraminidasi) che conferisce al virus un aspetto assolutamente nuovo tale da trovare la popolazione assolutamente impreparata dal punto di vista immunitario. Questo evento biologico si traduce poi in un evento clinico-epidemiologico che è la pandemia che ha la caratteristica di diffondersi rapidamente e di colpire un gran numero di persone in poco tempo (ciò che è successo nel 2009 con la pandemia da H1N1 nella sua variante suina). Mentre l'*antigenic drift* praticamente accade ogni annualità, l'*antigenic shift* si presenta raramente (nel corso del XX secolo praticamente nelle tre pandemie).

## Virus A e B

I virus A e B dell'influenza sono quelli che hanno importanza clinica ed epidemiologica per l'uomo.

Nella Figura 4 viene illustrato il risultato della sorveglianza virologica in Europa da cui si evince che c'è stata una forte presenza del virus B specialmente da metà fino a fine stagione influenzale ed in totale l'influenza B è stata responsabile di oltre il 40% dei casi (Fig. 4) mentre in Italia addirittura del 57% di tutti i casi di influenza (Fig. 5). Quello che è accaduto spiega l'attenzione particolare per l'influenza B, ritenuta, a torto, un "male minore" rispetto all'influenza A, forse perché l'influenza B, avendo di fatto come serbatoio biologico solo l'uomo, non è mai stata responsabile di pandemie anche se, nel corso

FIGURA 4.

Distribuzione dei virus influenzali nella stagione 2015-2016 in Europa (da <http://flunewseurope.org>).

dei secoli, tutte le epidemie annuali hanno comportato più morbilità delle pandemie.

L'influenza B è clinicamente indistinguibile dall'influenza A<sup>3</sup> e si presenta periodicamente con quote importanti di pazienti colpiti (Tab. I) oltre al fatto di posizionarsi negli ultimi mesi della stagione influenzale.

Non bisogna pensare che l'influenza B sia meno grave dell'influenza A perché uno studio che ha analizzato oltre 20 mila ricoveri ospedalieri da influenza A paragonandoli con 3500 ricoveri da influenza B non ha dimostrato significative differenze in termini di durata dell'ospedalizzazione e degli esiti, compresi i decessi<sup>4</sup>.

### La vaccinazione antiinfluenzale

È innegabile l'efficacia della vaccinazione

come miglior mezzo per prevenire l'influenza e le sue complicanze con un rapporto costo-beneficio e costo-efficacia assolutamente positivi, come dimostrato da studi su diverse tipologie di popolazione<sup>5</sup>.

Oltre alla prevenzione della malattia, il vaccino nei bambini (laddove è raccomandato anche in quelli sani) offre il valore aggiunto di ridurre l'assenteismo scolastico, le complicanze come l'otite acuta, le esacerbazioni asmatiche e le infezioni respiratorie in altri componenti della famiglia<sup>6</sup>; negli adulti sani il vaccino riduce l'assenteismo dal lavoro, le visite mediche collegate all'influenza, il consumo di antibiotici e l'uso di prodotti da automedicazione<sup>7</sup>; negli anziani riduce le ospedalizzazioni per complicanze cardiache<sup>8</sup>, complicanze respiratorie, e tutti i decessi correlati all'influenza<sup>9</sup>.

Il Ministero della Salute ha posto come

obiettivo minimo perseguibile per i gruppi di popolazione a rischio (a cui viene offerta gratuitamente la vaccinazione) il 75% di copertura e come obiettivo ottimale il 95%, ma, come riportato nella Figura 6, nella popolazione over 65 anni siamo sotto il 50% e nei soggetti con almeno una patologia cronica addirittura al 21%<sup>10</sup>.

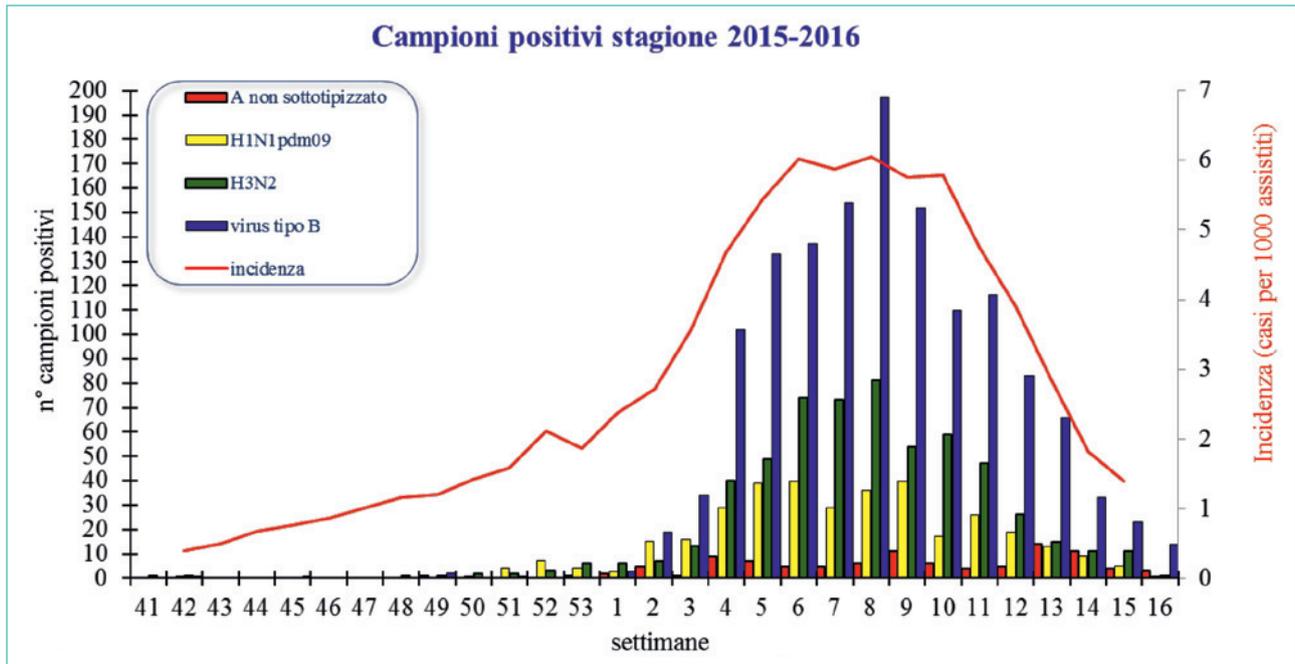
### Vaccino trivalente e vaccino quadrivalente

Attualmente in Italia sono disponibili vaccini antiinfluenzali trivalenti che contengono 2 ceppi di tipo A (H1N1 e H3N2) e un ceppo di tipo B e, da un paio d'anni, anche un vaccino quadrivalente contenente due ceppi di tipo A e due ceppi di tipo B.

L'efficacia del vaccino dipende anche dal perfetto incontro (*match*) tra i virus contenu-

**FIGURA 5.**

Distribuzione dei virus influenzali nella stagione 2015-2016 sulla base dei dati della sorveglianza virologica in Italia ([http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/virologica/AggVir\\_27-4-16.pdf](http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/virologica/AggVir_27-4-16.pdf)).



**TABELLA 1.**

Distribuzione dei virus influenzali A e B in Italia dalla stagione 2003-2004 fino alla stagione 2015-2016.

Stagione influenzale	Virus influenza a %	Virus influenza b %
2003-2004	94,7	5,3
2004-2005	79,9	20,1
2005-2006*		
2006-2007	94,4	5,6
2007-2008	52,3	47,7
2008-2009	94,2	5,8
2009-2010	99,4	0,6
2010-2011	72,6	27,4
2011-2012	96,6	3,4
2012-2013	42,2	57,8
2013-2014	97,0	3,0
2014-2015	84,0	16,0
2015-2016	43,0	57,0

\* Non sono disponibili dati per la bassa attività influenzale

vaccino basandosi proprio sulle indicazioni provenienti dalla sorveglianza virologica ed epidemiologica raccolti dal Global Influenza Surveillance Network.

La composizione trivalente del vaccino anti-influenzale nacque nel 1978 quando venne registrato un mancato *match* tra il vaccino disponibile fino all'anno precedente, contenente solo due ceppi (A/H3N2 e B) e i virus A circolanti (A/H2N2 e A/H1N1)(11).

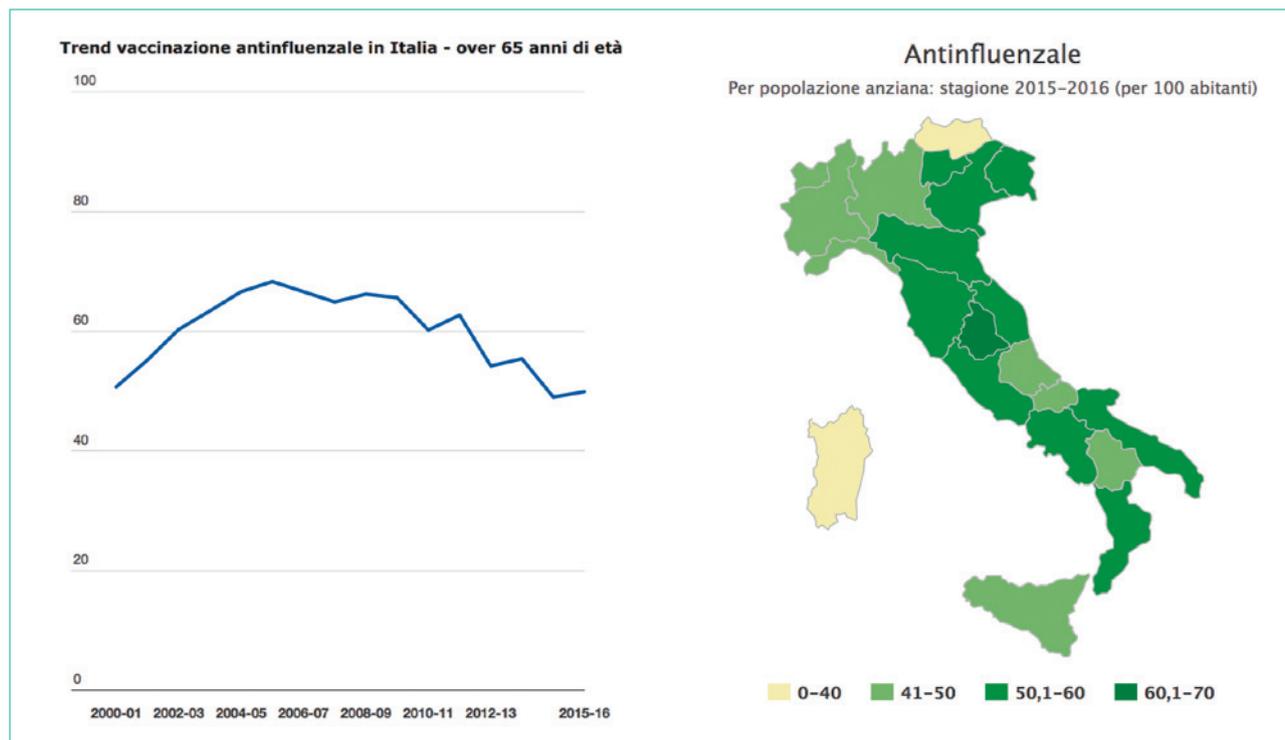
Come successe nel 1972 per i virus A, dalla metà degli anni '80 si è assistito ad una co-circolazione di due lineaggi del virus B (Victoria e Yamagata) con un elevato tasso di co-circolazione dal 2002. Pertanto i vaccini trivalenti che contengono un solo lineaggio forniscono una limitata protezione verso i virus B circolanti appartenenti all'altro lineaggio, non presente del vaccino. Il virus B circolante in una determinata stagione potrebbe non essere contenuto nel vaccino trivalente causando quel fenomeno chiamato *mismatching* (mancata corrispondenza tra i ceppi vaccinali e i ceppi circolanti). Questo fenomeno, verificatosi diverse volte sia in Europa che in USA nelle stagioni influenzali passate, è accaduto anche nell'ultima stagione influenzale in cui il line-

ti nel vaccino e i virus che poi effettivamente circolano nella popolazione. Per tale moti-

vo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica ogni anno la composizione del

## FIGURA 6.

La vaccinazione antiinfluenzale in Italia nella popolazione over 65 e la sua distribuzione nelle varie regioni (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/coperturevaccinali.asp>).



## TABELLA II.

Efficacia del vaccino influenzale nel prevenire l'influenza sintomatica confermata laboratoristicamente nelle diverse fasce di popolazione.

Popolazione	Tipologia di studi	Efficacia (% - 95% IC)
Bambini	Metanalisi di trial clinici randomizzati	80 (74-90)
Adulti sani	Metanalisi di trial clinici randomizzati	77 (66-85)
Anziani	Trial clinici randomizzati	52 (29-67)
Anziani in RSA	Studi di coorte prospettici	60 (non disponibile)

aggio B contenuto nel vaccino trivalente era Yamagata (B/Pucket/3073/2013-lineaggio B Yamagata) mentre la quasi totalità delle infezioni da virus B sono state causate dal lineaggio Victoria; infatti la sorveglianza virologica eseguita su 352 campioni tipizzati come influenza B dalla seconda settimana del 2016 alla 16 settimana, ha evidenziato che il 95.7% di essi apparteneva al ceppo Victoria non contenuto nel vaccino 2015-2016, confermando il fenomeno del B-mismatching che ha poi comportato un numero importante di casi di influenza anche nei vaccinati.

Data la rilevante circolazione del ceppo B Victoria nella scorsa stagione, l'OMS ha aggiornato la composizione del vaccino trivalente per l'emisfero settentrionale per la stagione 2016/2017, che dovrà essere così costituita:

- ceppo A/California/7/2009 (H1N1)pnd09;
- ceppo A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2);
- ceppo B/Brisbane/60/2008 (lineaggio B/Victoria).

Nel caso del vaccino quadrivalente è prevista, l'aggiunta del secondo ceppo B/Phuket/3037/2013-like (lineaggio B/

Yamagata 16/88). Il nuovo vaccino quadrivalente è indicato a partire dai 3 anni di età in tutti i soggetti per i quali la vaccinazione antiinfluenzale è raccomandata dal Ministero della Salute, poiché tutte le persone possono beneficiare dell'ampia protezione fornita dal vaccino quadrivalente. Esiste il rationale per un ampio utilizzo in tutti i soggetti eleggibili alla vaccinazione<sup>12</sup> e, in particolare, nei soggetti con patologia cronica concomitante (respiratoria, cardiovascolare, metabolica, ecc.) che, in caso di influenza, sviluppano le complicanze più rilevanti.

## Conclusioni

Se da un lato la copertura vaccinale in Italia è ancora lontana dai minimi obiettivi auspicati dal Ministero della Salute, dall'altro deve esserci un impegno culturale e comunicativo affinché tutte le persone a rischio siano fortemente motivate a sottoporsi alla vaccinazione antiinfluenzale. Ci si riferisce innanzitutto ai medici e in particolare ai MMG che possono veramente fare la differenza nell'incrementare gradualmente le percentuali di copertura vaccinale. L'aspetto comunicazionale è fondamentale per far comprendere alla popolazione i benefici della vaccinazione non solo negli anziani e nelle persone portatrici di patologie croniche ma anche nell'ambito degli stessi operatori sanitari e nel personale addetto ai servizi di pubblica utilità.

Il nuovo vaccino quadrivalente entra nella quota di vaccini che ogni anno l'ASL acquista per la campagna di vaccinazione rendendo ancora più completa l'offerta vaccinale alla popolazione.

Data l'imprevedibilità dell'epidemiologia

dei virus influenzali, in particolare del tipo B, il vaccino quadrivalente costituisce oggi un grande avanzamento nella prevenzione dell'influenza poiché offre una più ampia copertura verso i ceppi circolanti nel corso della stagione, superando quindi il rischio di B-mismatching, riducendo la probabilità di insuccesso e contribuendo ad aumentare la fiducia della popolazione verso la vaccinazione stessa.

## Bibliografia

- 1 [www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal-influenza](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal-influenza)
- 2 Snacken R. *Managing influenza in primary care*. Dis Manag Health Outcomes 2000;8:79-95.
- 3 Irving SA, Patel DC, Kieke BA, et al. *Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons 2004-2005 through 2007-2008*. Influenza Other Respir Viruses 2012;6:37-43.
- 4 Su S, Chaves SS, Perez A, et al. *Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection*. Clin Infect Dis 2014;59:252-5.
- 5 Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. *Influenza*. Lancet 2003;362:1733-45.
- 6 Hurwitz ES, Haber M, Chang A, et al. *Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts*. JAMA 2000; 284:1677-82
- 7 Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. *Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial*. JAMA 2000;284:1655-63.
- 8 Davis JW, Lee E, Taira DA, et al. *Influenza vaccination, hospitalizations and costs among members of a Medicare managed care plan*. Med Car 2001;39:1273-80.
- 9 Vu T, Farish S, Jenkins M, et al. *A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community*. Vaccine 2002;20:1831-6.
- 10 [www.epicentro.iss.t/passi/dati/VaccinazioneAntiinfluenzale.asp](http://www.epicentro.iss.t/passi/dati/VaccinazioneAntiinfluenzale.asp).
- 11 McCullers JA, Huber VC. *Correlates of vaccine protection from influenza and its complications*. Hum Vaccin Immunother 2012; 8: 34-44
- 12 Ambrose CS, Levin MJ. *The rationale for quadrivalent influenza. Vaccines*. Hum Vaccin Immunother 2012;8:81-8.