

Influenza: prevenzione, trattamento e ruolo dell'automedicazione

Fabrizio Ernesto Pregliasco

Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano

L'influenza rientra nel grande capitolo delle infezioni respiratorie acute (IRA). Questa lunga serie di affezioni sono ancora oggi una delle maggiori cause di morbosità e di mortalità in tutto il mondo. Si stima che un quarto delle visite di un medico di famiglia siano dovute a queste cause: raffreddore, faringite, laringite, tracheite, influenza, bronchite e polmonite. Un'indagine dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in 88 paesi di diversi continenti ha evidenziato che dopo i 55 anni le malattie respiratorie acute rappresentano mediamente il 13% delle cause di morte¹.

Le malattie respiratorie acute hanno diversi agenti eziologici quali batteri, clamidie, micoplasmi, ma le cause più frequenti e più importanti sono di origine virale.

Le IRA rappresentano una quota numericamente importante delle patologie che colpiscono ogni anno la popolazione generale. La loro incidenza per persona, secondo uno studio epidemiologico condotto negli Stati Uniti, sarebbe attorno a 2,5 episodi all'anno. Se poi consideriamo le infezioni delle alte vie respiratorie si calcola che, da sole, possano rappresentare il 25% circa delle visite ambulatoriali di un medico di medicina generale (MMG). Da un punto di vista strettamente eziologico, considerata anche la scarsa sensibilità dei sistemi diagnostici disponibili, non possiamo stabilire quale e quanta parte di IRA sia dovuta ad agenti infettivi. Alcune stime ci forniscono indicazioni che attestano attorno al 70% la quota di IRA provocate da virus e all'8% quella dovuta a batteri.

Nell'ambito dell'eziologia virale secondo questi stessi dati *Rhinovirus* e *Coronavirus* da soli sarebbero responsabili del 48% di tutte le IRA. Sono peraltro considerati asso-

ciati alle IRA i tre virus influenzali, A, B e C, i 4 virus parainfluenzali, il virus respiratorio sinciziale, i 51 adenovirus e i 73 enterovirus¹. In ambito batteriologico la percentuale di IRA provocate da agenti batterici oscilla dal 5 al 10%, e gli agenti patogeni più frequentemente in causa sono: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Clamidia pneumoniae*¹.

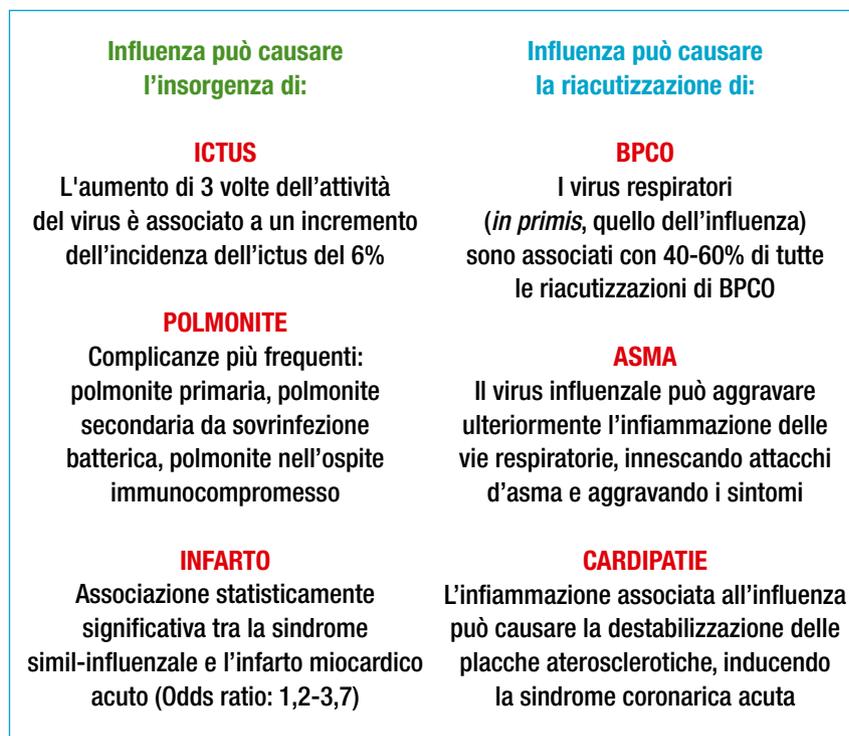
A livello globale, l'influenza stagionale ha un impatto sanitario, sociale ed economico drammatico; secondo le stime dell'OMS,

ogni anno nel mondo la malattia colpisce in forma grave circa 3-5 milioni di persone, causando circa 250-500 mila morti¹ (Fig. 1). Nel nostro Paese l'influenza causa circa 10 mila morti l'anno (mortalità per tutte le cause)² e il costo totale di una stagione influenzale si aggira attorno a 1,4 miliardi di euro³.

L'epidemiologia dell'influenza è legata all'età: ad esempio, l'incidenza della sindrome simil-influenzale generalmente diminuisce con l'età, i bambini piccoli risultano infatti maggiormente colpiti³. D'altra parte, la mortalità più alta si regi-

FIGURA 1.

Complicanze associate all'influenza⁴⁻⁹.



stra tra gli anziani: è stato calcolato che l'80-90% di tutte le morti correlate con l'influenza si riscontra tra gli ultrasessantacinquenni. Analogamente, il 50-70% di tutti i ricoveri ospedalieri associati all'influenza si verifica in questa fascia d'età¹⁰. Infatti, l'età avanzata è un fattore di rischio per l'influenza per sé, anche in assenza delle patologie croniche concomitanti. A dimostrazione di ciò, Mertz et al.¹¹ hanno documentato che gli ultrasessantacinquenni colpiti dall'influenza hanno un rischio 4,7 volte maggiore di essere ospedalizzati e 3 volte maggiore di morire per qualsiasi causa rispetto agli adulti di età < 65 anni¹¹. La maggiore vulnerabilità della popolazione anziana è legata a un deperimento progressivo delle funzioni del sistema immunitario, noto come immunosenescenza. Il rischio aumenta ulteriormente negli anziani con patologie croniche concomitanti che rappresentano una notevole fetta di popolazione; in Italia oltre il 30% e il 50% dei soggetti di età rispettivamente 65-69 e > 74 anni soffre di almeno una patologia cronica grave.

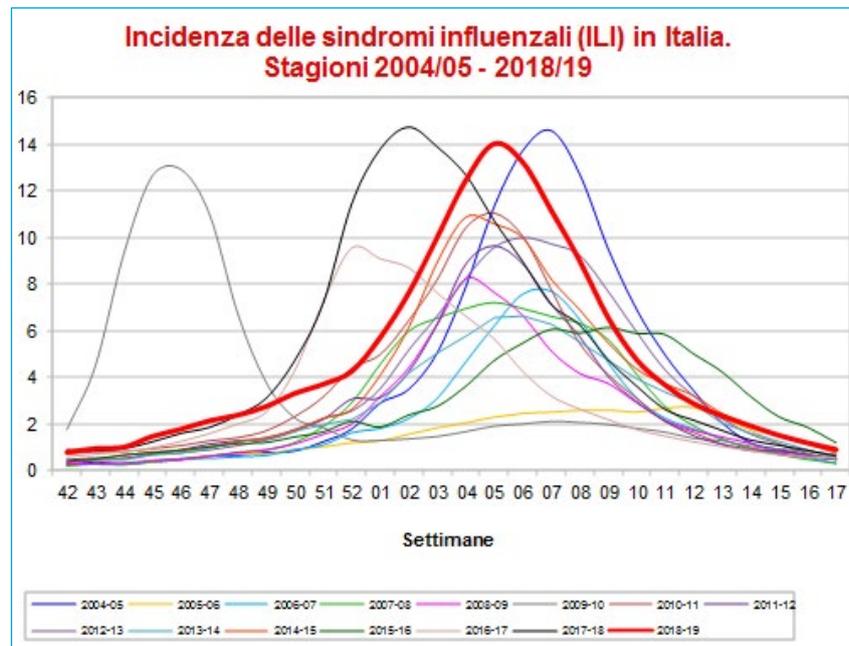
Un altro aspetto interessante riguarda la distribuzione dei ceppi del virus influenzale in diverse fasce di età. Sebbene sia il virus A che quello B co-circolino, essi non sono distribuiti in maniera uniforme tra le singole classi di età. È stato dimostrato che in Italia¹² durante 11 stagioni influenzali (2002-2012), rispetto al virus A, i ceppi appartenenti al tipo B sono stati isolati da persone più giovani, soprattutto quelli di età tra 5 e 17 anni. Infatti, tra gli anziani i ceppi B sono stati isolati solo nel 5% dei casi circa, mentre tra i bambini e adolescenti di età 5-17 anni tale proporzione saliva al 19,2%¹².

Clinica

L'influenza, che rappresenta la parte più rilevante delle IRA, è una malattia infettiva di tipo virale, il suo periodo di incubazione è molto breve (24-48 ore), la sua propagazione è rapidissima e il contagio avviene tramite le secrezioni rinofaringee. Il picco in genere è atteso tra la fine di gennaio e i primi di febbraio, periodo in cui il virus sembra avere maggiori possibilità di diffusione. Ogni anno con un numero di casi in Italia variabile dai 5 a 9 milioni in funzione delle variazioni dei virus e delle condizioni mete-

FIGURA 2.

Andamento delle stagioni influenzali (da: www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews#epi; Rapporto Epidemiologico InFluNet, Rapporto N. 27 del 11 giugno 2019).



reologiche più o meno favorevoli (Fig. 2). Sebbene ogni anno le caratteristiche antigeniche dei virus circolanti variano, i sintomi che contraddistinguono l'influenza sono sempre gli stessi e perciò facilmente riconoscibili: febbre, dolori articolari diffusi, disturbi respiratori (tosse, mal di gola, raffreddore) e, talvolta, gastrointestinali. Si parla di influenza vera e propria quando i tre sintomi si presentano insieme, diversamente siamo di fronte a quelle infezioni respiratorie dovute ad altri virus respiratori, di gran lunga più frequenti e presenti durante tutto il periodo invernale mentre l'epidemia influenzale vera e propria si concentra in quattro/sei settimane. La vera influenza si differenzia da tutte le restanti forme respiratorie per l'insorgenza brusca della febbre oltre il 38°C e la presenza contemporanea di almeno un sintomo generale quale stanchezza e dolori articolari e almeno un sintomo respiratorio quale tosse e naso chiuso. Ci sono 262 tipi di virus che possono determinare infezioni respiratorie acute con un gradiente di sintomatologia crescente partendo dal *Rhinovirus* del raffreddore comune che determina solo una congestione nasale e lievi sintomi generali sino al virus influenzale con intensità crescenti (Tab. I).

Le precauzioni

La regola della prevenzione è sempre valida. Si può tentare di scongiurare il pericolo di influenza e IRA coprendosi bene quando si esce all'aperto, proteggendo soprattutto la testa e la gola. È buona abitudine inspirare attraverso il naso ed espirare con la bocca. Anche l'alimentazione gioca un ruolo importante: alcune vitamine, i minerali e altri composti antiossidanti, sono veri e propri alleati dell'organismo nella lotta contro virus e batteri; via libera dunque al consumo di agrumi, carote, zucca, cipolla, non dimenticando l'importanza di bere molta acqua, soprattutto sotto forma di bevande calde che, favorendo la fluidificazione del muco, sono sempre un toccasana in caso di influenza.

Fondamentale il lavaggio frequente delle mani che si è dimostrato mezzo di prevenzione scientificamente dimostrato anche se nella pratica non applicato adeguatamente.

Terapia

A patto che non ci siano complicanze, le IRA si curano attraverso l'uso responsabile dei comuni farmaci da banco. Evitare di assumere antibiotici nella prima fase salvo prescrizione medica ad esempio per soggetti BPCO o asmatici.

TABELLA I.*È un raffreddore o un'influenza?*

Sintomo	Raffreddore	Influenza
Febbre	Rara	> 38°C - esordio brusco per 3-4 gg
Mal di testa	Raro	Forte
Stanchezza	Leggera	Forte e precoce
Tosse	Rara	Persistente
Rinite	Caratteristica	Non frequente
Starnuti	Frequenti	Non frequenti
Gola arrossata	Caratteristica	Non frequente
Dolori muscolari	Rari	Frequenti

TABELLA II.*Farmaci di automedicazione per il trattamento dei sintomi influenzali e parainfluenzali.*

Disturbi sintomi	Tipologia di farmaco di automedicazione	
Gocciolamento nasale, starnuti, congiuntivite	Antistaminici (desclorfeniramina, clorfenamina, feniramina)	
Naso chiuso	Spray nasali che contengano vasoconstrictori (efedrina, fenilefrina, xilometazolina, pseudoefedrina, oximetazolina, nafazolina)	
Mal di gola	Colluttori anticongestionanti o antisettici o pastiglie da sciogliere in bocca a base di sostanze disinfettanti (clorexidina, cetilpiridinio, benzidamina, dequalinio)	
Tosse	Se è secca: sedativi a base di destrometorfano, dropropizina, cloperastina Se è grassa: fluidificanti come gli espettoranti (guaifenesina) e mucolitici (carbocisteina, acetilcisteina, bromexina, ambroxolo)	
Febbre e stati di malessere/dolori	Antipiretici per la febbre: paracetamolo o acido acetilsalicilico, ibuprofene, ma anche diclofenac, naprossene, ketoprofene	
Disturbi intestinali	Antidiarrotici come le polveri assorbenti (caolino e subgallato di bismuto) o inibitori della motilità intestinale quale la loperamide (farmaco senza obbligo di ricetta medica, ma controindicato nei bambini) Utili i fermenti lattici che ripristinano la flora intestinale	

Se predomina la febbre, è ottimo il paracetamolo; in presenza di dolori articolari si può optare per principi attivi come l'acido acetilsalicilico o l'ibuprofene, che all'azione antipiretica associano effetti antinfiammatori; se vi è presenza di tosse utilizzare principi attivi quali il destrometorfano tenendo presente che, seppur efficaci, la somministrazione di sedativi per la tosse può causare il ristagno delle secrezioni, chiaramente rischioso per quei pazienti affetti da bronchite cronica. È bene ricordare che i sintomi vanno attenuati ma non

del tutto azzerati, la febbre è parte della reazione infiammatoria. Le indicazioni al paziente sono quelle di attuare un'automedicazione responsabile tenendo presente che questi vanno utilizzati per breve tempo e da usare per attenuare i sintomi senza azzerarli per seguire l'andamento della malattia e permettere un'adeguata reazione dell'organismo scegliendo, tra i tanti medicinali disponibili, quelli con uno o più principi attivi da graduare in funzione del corollario di sintomi e consultare il farmacista per sceglierli senza correre il

rischio di controindicazioni legate all'uso di altri farmaci (Tab. II).

Utilizzo degli antivirali

Sui virus influenzali si sono dimostrati efficaci alcuni farmaci antivirali. Non tutti, però: i soli antivirali raccomandati per il trattamento e la prevenzione dell'influenza umana sono l'oseltamivir e lo zanamivir. Altri farmaci antivirali in uso da tempo come l'amantadina e la rimantadina non sono più efficaci, in quanto i virus influenzali hanno sviluppato resistenza nei loro confronti. Va ricordato, però, che i farmaci antivirali non sono vaccini e non devono essere usati a scopo preventivo a discrezione del paziente; ma devono essere assunti sotto il controllo e dietro prescrizione di un medico.

Nella maggior parte dei casi il trattamento con gli antivirali non è necessario. La terapia antivirale risulta fondamentale in caso di soggetti con un quadro clinico grave o a elevato rischio di complicanze molto serie. Diversamente, il trattamento con farmaci antivirali può apportare soltanto un beneficio modesto alla persona con influenza, mentre aumenta la possibilità di fenomeni di resistenza, che renderebbero questi farmaci non più efficaci. Secondo le ultime indicazioni il trattamento con antivirali è necessario solo in alcuni casi:

- gli antivirali sono fortemente raccomandati nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza, che presentino i seguenti indicatori di gravità: ipossia (anche con radiografia del torace negativa), shock ipotensivo, alterazione del sensorio;
- gli antivirali sono raccomandati nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza, in persone che abbiano condizioni che possono facilitare lo sviluppo di complicanze: gravidanza o donne in allattamento, asma in trattamento, obesità con indice di massa corporea (BMI) > 30;
- gli antivirali vanno presi in considerazione nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza, che rientrino nelle categorie a rischio per lo sviluppo di complicanze: bambini di età inferiore a 2 anni; persone affette da malattie croniche polmonari, cardiovascolari (esclusa l'ipertensione), renali, epatiche, ematologiche, neurologiche,

neuromuscolari, diabete e altri disordini metabolici, infezione da HIV e immunodepressi per cause naturali o iatrogene.

La vaccinazione

È ormai ben consolidato che la vaccinazione è il mezzo di sanità pubblica più efficace per contrastare l'influenza¹. A questo proposito, i principali Enti internazionali come l'OMS e l'Unione Europea [EU Council] nonché il recente Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 sottolineano l'importanza di raggiungere livelli di copertura della vaccinazione antinfluenzale pari ad almeno il 75% dei soggetti anziani e a rischio. La copertura ottimale sarebbe invece del 95%. Nonostante queste raccomandazioni, il *burden* socio-sanitario elevato e l'esistenza di vaccini sicuri ed efficaci, la copertura vaccinale rimane ben al di sotto del 75% nella maggior parte dei Paesi industrializzati. In Italia, la copertura vaccinale, secondo i dati del Ministero della Salute nei soggetti anzia-

ni non ha mai raggiunto il valore consigliato, passando dal 68,3% (copertura massima) nella stagione 2005-06, al 53,1% nella stagione 2018-19.

In commercio sono disponibili diverse tipologie di vaccino antinfluenzale. Ad oggi l'indicazione è quella di utilizzare vaccini quadrivalenti che contengono due virus di tipo A e due virus di tipo B tenendo conto che dal 1977 sono costantemente presenti sulla scena epidemiologica tre gruppi di virus: A/H3N2, A/H1N1 e B, con la separazione nel 1985 del virus B in due *lineage*, Victoria e Yamagata, antigenicamente distinti, e co-circolanti tanto che le Autorità Regolatorie hanno riscontrato la difficoltà di prevedere con esattezza quale *lineage* B avrebbe realmente circolato nella stagione influenzale successiva (Fig. 3).

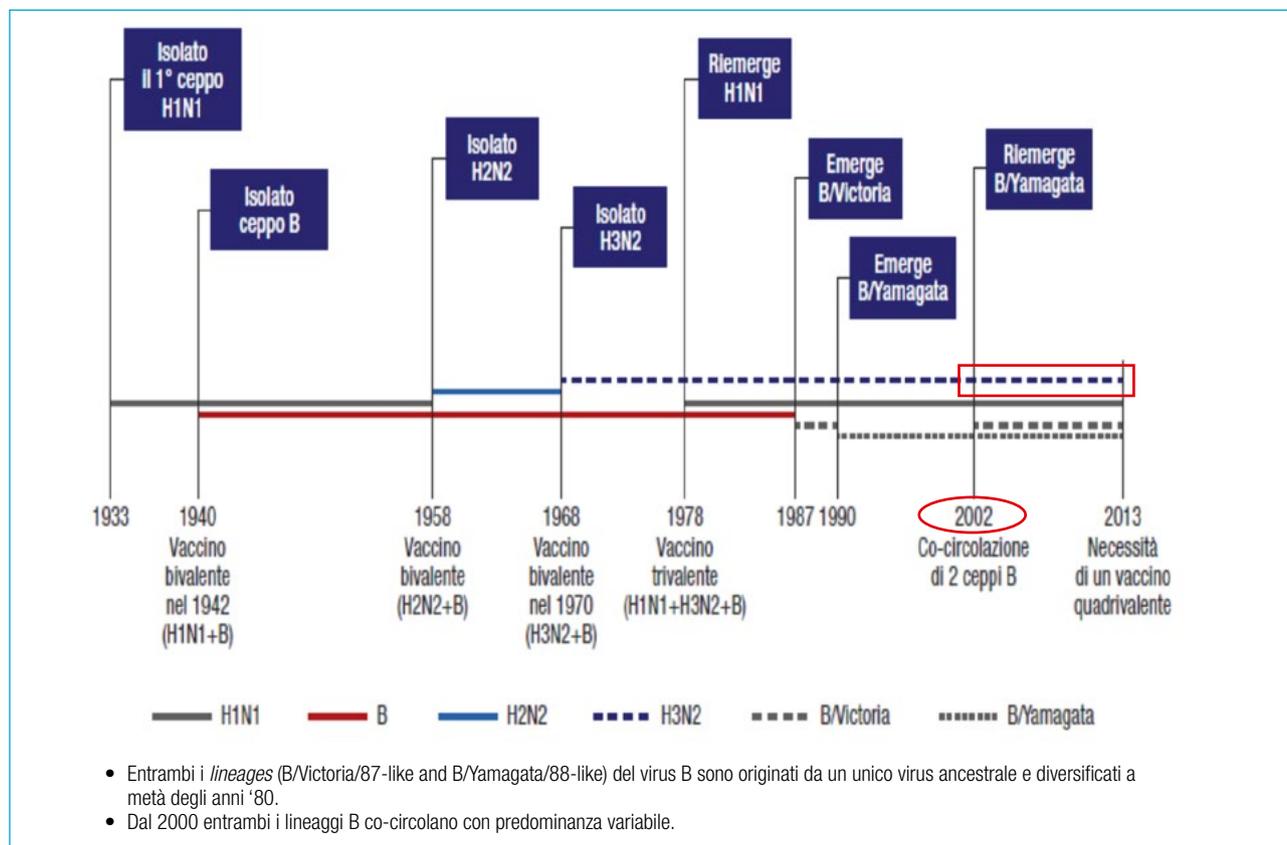
Per superare il problema del *B-matching* dovute alla co-circolazione dei 2 *lineage* B, a febbraio 2012, l'OMS ha raccomandato ai produttori di vaccini di considerare lo sviluppo di vaccini antinfluenzali quadrivalenti contenenti i 2 virus A ed entrambi i

lineage B oggi prodotti da diverse aziende farmaceutiche.

Da ricordare, inoltre, che l'aggiunta di MF59 al vaccino a subunità ha permesso di creare una nuova classe di vaccini antinfluenzali, noti come "vaccini adiuvati" che garantiscono una risposta immunitaria più intensa nei soggetti immunosenescenti¹³. Sebbene, ad oggi, non siano ancora disponibili per questo tipo di vaccini nella formulazione quadrivalente, essi rappresentano una scelta privilegiata nei grandi anziani, come da indicazioni ministeriali considerando anche il peso dei virus influenzali A in questi soggetti¹⁴.

Sino allo scorso anno i vaccini influenzali disponibili in Europa venivano prodotti solo utilizzando uova embrionate di pollo. Questo processo è altamente standardizzato e sicuro ma presenta alcuni limiti: è infatti necessario un gran numero di uova per soddisfare la produzione e il processo richiede tempi relativamente lunghi; inoltre, non tutti i virus crescono in maniera ottimale in questo sistema, e possono verificarsi delle mutazioni adattative¹⁷.

FIGURA 3.
Evoluzione dei virus influenzali^{15,16}.



Per questi motivi è stato sviluppato un sistema innovativo di produzione del vaccino che utilizza la coltura cellulare con cellule appositamente selezionate e altamente selettive per il virus influenzale, e il nuovo sistema di produzione è più facilmente standardizzabile e controllabile minimizzando il rischio di mutazioni che riducono l'efficacia vaccinale per *mismatch* con i ceppi realmente circolanti^{18,19}.

Alcuni fattori giocano contro la reale percezione di pericolosità delle IRA e dell'influenza e in particolare riguardo all'importanza della vaccinazione fra gli anziani: le motivazioni addotte per la mancata vaccinazione comprendono preoccupazioni per gli effetti collaterali e per la reale utilità dell'immunizzazione e una sottovalutazione della pericolosità e contagiosità della malattia. Queste motivazioni possono essere spiegate tenendo conto che:

- la scarsa fiducia nell'utilità della vaccinazione può basarsi sul fatto che l'influenza è clinicamente indistinguibile da altre IRA;
- la sottovalutazione della serietà dell'influenza può essere spiegata dal fatto che la malattia nelle persone sane non comporta gravi conseguenze;
- l'opinione di essere immuni dall'influenza o di una sua scarsa contagiosità può derivare dal fatto che il virus si propaga molto più rapidamente tra bambini e ragazzi mentre gli anziani sono una minoranza di coloro che si ammalano.

Conflitto di interessi

Fabrizio Ernesto Pregliasco negli ultimi due anni dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre fonti di finanziamento con Proxima Salute, Roche, Sanofi.

Bibliografia

- 1 Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, et al. *Textbook of influenza*. 2nd ed. Wiley Blackwell 2013.
- 2 Rizzo C, Bella A, Viboud C, et al. *Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001*. *Emerg Infect Dis* 2007;13:694-9.
- 3 Lai PL, Panatto D, Analdi F, et al. *Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic*. *Hum Vaccin* 2011;7(Suppl):217-25.
- 4 Field TS, Zhu H, Tarrant M, et al. *Relationship between supra-annual trends in influenza rates and stroke occurrence*. *Neuroepidemiology* 2004;23:228-35.
- 5 Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. *Complications of viral influenza*. *Am J Med* 2008;121:258-64.
- 6 Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. *Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review*. *Lancet Infect Dis* 2009;9:601-10.
- 7 Mallia P, Johnston, S. *Influenza infection and COPD*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:55-64.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. *Flu and people with asthma*. www.cdc.gov/flu/asthma/.
- 9 Madjid M, Aboshady I, Awan I, et al. *Influenza and cardiovascular disease: is there a causal*

relationship? *Tex Heart Inst J* 2004;31:4-13.

- 10 Loubet P, Loulergue P, Galtier F, et al. *Seasonal influenza vaccination of high-risk adults*. *Expert Rev Vaccines* 2016;5:1507-18.
- 11 Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. *Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis*. *BMJ* 2013;347:f5061.
- 12 Caini S, Huang QS, Ciblak MA, et al. *Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study*. *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9(Suppl 1):3-12.
- 13 Frey SE, Reyes MR, Reynales H, et al. *Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59[®]-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects*. *Vaccine* 2014;32:5027-34.
- 14 Mannino S, Villa M, Apolone G, et al. *Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy*. *Am J Epidemiol* 2012;176:527-33.
- 15 Petrova VN, Russell CA. *The evolution of seasonal influenza viruses*. *Nat Rev Microbiol* 2018;16:47-60.
- 16 Berry IM, Melendrez MC, Li T, et al. *Frequency of influenza H3N2 intra-subtype reassortment: attributes and implications of reassortment spread*. *BMC Biol* 2016;14:117.
- 17 CDC - 2018. *How influenza vaccines are made*. Disponibile all'indirizzo: www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm.
- 18 CDC - 2018. *Cell-based influenza vaccines*. Disponibile all'indirizzo: www.cdc.gov/flu/prevent/cell-based.htm.
- 19 Gregersen JP, Schmitt HJ, Trusheim H, et al. *Safety of MDCK cell culture-based influenza vaccines*. *Future Microbiol* 2011;6:143-52.

In collaborazione con Federchimica Assosalute