

L'impatto dei virus influenzali e la copertura vaccinale antinfluenzale raggiunta in Italia nella stagione 2021-2022: il sistema di sorveglianza integrata InFluNet e le novità introdotte

Antonino Bella^a, Flavia Riccardo^a, Anna Caraglia^b, Francesco Maraglino^b, Marzia Facchini^a, Giuseppina Di Mario^a, Flavio Mellace^{a,c}, Alberto Mateo Urdiales^a, Paola Stefanelli^a, Patrizio Pezzotti^a, Anna Teresa Palamara^a, Simona Puzelli^a

^aDipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

^bDirezione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma

^cDipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine, Udine

SUMMARY

The impact of influenza viruses and influenza vaccination coverage in Italy in the 2021-2022 season: the InFluNet integrated surveillance system and the introduced news

Introduction

In Italy, the InFluNet integrated influenza surveillance system, during the 2021-2022 season, in the middle of the SARS-CoV-2 pandemic, was adequately modified and strengthened to support the monitoring of the spread of the SARS-CoV-2 virus. The present work aims to describe the impact of the 2021-2022 flu season on the Italian population, also in the light of the changes introduced in the InFluNet surveillance system. For a complete assessment of the impact of influenza viruses, the influenza vaccination coverage achieved during the season was also evaluated.

Materials and methods

InFluNet is based on a network of sentinel physicians made up of general practitioners and pediatricians, recruited by the Italian Regions, who report cases of Influenza Like Illness (ILI) observed among their patients. Sentinel physicians (sentinel flow) and other doctors working in hospitals (hospital flow) also collaborate in the collection of biological samples for the identification of circulating viruses. To evaluate the impact of ILI on the Italian population, overall incidence (per 1,000 assisted) was calculated, as well as stratified by age group. Furthermore, vaccination coverage (%) in the total Italian population and by age group were also calculated.

Results

The 2021-2022 season was characterized by limited circulation of flu viruses. At the end of December 2021, the incidence of ILI reached an initial peak of 5.16 cases per 1,000 assisted. A second peak was identified, also very contained, at the end of March 2022, equal to 5.25 cases per 1,000 assisted. Virological surveillance made it possible to characterize the two waves: the first was mainly supported by the circulation of respiratory syncytial virus, especially in children under five years of age, while the second wave was characterized by the circulation of influenza viruses. 14.4% of clinical samples analyzed by InFluNet network laboratories were found to be positive for influenza viruses. Among the positive samples, 82.9% belonged to the A(H3N2) virus and 29.3% tested positive for SARS-CoV-2. Vaccination coverage in the 2021-2022 season, which decreased in all age groups, was 20.5% in the general population and 58.1% in the elderly population.

Discussion and conclusions

In Italy, the 2021-2022 season marked the return of the circulation of influenza viruses after the start of the COVID-19 pandemic, though in a moderate intensity. The InFluNet surveillance system is turning into a respiratory virus monitoring system and has made it possible, this season, to characterize the trend of ILI and to attribute the increase in cases to the various respiratory viruses. Vaccination coverage decreased compared to the previous season. The adoption of preventive measures in recent seasons has profoundly changed the epidemiology of ILI and respiratory viruses in terms of intensity and seasonality. The accumulation of susceptible population, especially in the pediatric age groups, has partly allowed a greater circulation of respiratory viruses in the 2021-2022 season and will also presumably allow it in future seasons. It is therefore increasingly important to vaccinate against flu to reduce serious complications and deaths, especially in the fragile population.

Key words: influenza like illness; influenza; influenza vaccination coverage

antonino.bella@iss.it

Introduzione

In Italia, da oltre venti anni, il monitoraggio della diffusione dei virus influenzali e delle sindromi simil-influenzali (influenza like illness, ILI), causate anche da altri virus respiratori, avviene attraverso il sistema di sorveglianza sentinella epidemiologica e virologica InFluNet che si avvale

del contributo di una rete di medici sentinella di medicina generale (MMG) e di pediatri di libera scelta (PLS), reclutati dalle Regioni (1). Questa sorveglianza, in piena pandemia da SARS-CoV-2, è stata rivista e al tempo stesso rafforzata per supportare il monitoraggio della diffusione dell'epidemia da SARS-CoV-2 nella comunità (1).

Tale monitoraggio, anche a seguito dell'esperienza della pandemia influenzale da A(H1N1)pdm09 del 2009-2010 e della pandemia da SARS-CoV-2, è diventato sostanziale anche per il "Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023". Il Piano, infatti, ha evidenziato la necessità di mettere a punto una strategia nazionale in grado di affrontare una pandemia influenzale e quindi di saper contestualizzare le misure rispetto alla specificità delle pandemie da virus influenzali, nella consapevolezza che queste sono una parte dei potenziali scenari che si possono verificare in relazione ad altri patogeni emergenti (2).

In accordo al suddetto Piano, l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), nel documento "Novel coronavirus (SARS-CoV-2) Surveillance Strategy", individua la sorveglianza epidemiologica e virologica dei pazienti con ILI che accedono negli ambulatori dei medici sentinella come una delle principali fonti di dati durante la pandemia di COVID-19. I Paesi europei dovrebbero, quindi, valutare i sistemi di sorveglianza sentinella per garantire che siano resilienti e in grado di funzionare in caso di trasmissione diffusa di COVID-19, per alleggerire la pressione sui servizi sanitari. Il sistema di sorveglianza dell'influenza dovrebbe essere rafforzato e ampliato, ove possibile, per aumentare la copertura della popolazione sorvegliata e i campioni dovrebbero essere testati anche per SARS-CoV-2, al fine di consentire il monitoraggio della diffusione e dell'intensità dell'infezione da COVID-19 (3).

A fine 2020, nel pieno della pandemia da SARS-CoV-2, si preannunciava una stagione difficile per la co-circolazione del SARS-CoV-2 e dei virus influenzali. Tuttavia, le misure di prevenzione adottate per contrastare la circolazione del SARS-CoV-2 sono state efficaci anche per contrastare la circolazione dei virus influenzali; nella stagione 2020-2021 il sistema di sorveglianza InFluNet non ha registrato nessun tampone positivo ai virus dell'influenza e l'incidenza delle ILI segnalate a InFluNet è stata costantemente sotto la soglia basale per tutto il periodo del monitoraggio (ottobre 2020-aprile 2021) (4, 5).

Il presente lavoro ha l'obiettivo di descrivere l'impatto della stagione influenzale 2021-2022 sulla popolazione italiana, anche alla luce dei cambiamenti introdotti nel sistema di sorveglianza InFluNet. Per una valutazione completa dell'impatto dei virus influenzali è stata considerata anche la copertura vaccinale antinfluenzale raggiunta durante la stagione.

Materiali e metodi

Il sistema di sorveglianza integrata InFluNet

In Italia il sistema di sorveglianza integrata dell'influenza InFluNet si basa su una rete di medici sentinella costituita da MMG e PLS del Servizio Sanitario Nazionale, che segnalano i casi di ILI osservati tra i loro assistiti. I medici sentinella (flusso sentinella) e altri medici operanti negli ospedali (flusso ospedaliero) collaborano, inoltre, alla raccolta di campioni biologici per l'identificazione dei virus circolanti.

Un campione di oltre 1.500 MMG e PLS rappresentativi di tutte le Regioni italiane e una rete di sorveglianza virologica composta da 16 laboratori di riferimento regionale per l'influenza costituiscono gli elementi fondamentali della sorveglianza InFluNet (1).

L'obiettivo generale del sistema di sorveglianza epidemiologica dell'influenza è quello di costituire una base di dati per valutare l'andamento dell'incidenza delle ILI nel corso degli anni. Gli obiettivi specifici sono: descrivere i casi di sindrome influenzale osservati da un campione di medici sentinella; stimare la settimana di inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia influenzale stagionale; stimare i tassi di incidenza per settimana e per fascia di età. Inoltre, condividere i dati di sorveglianza con l'ECDC nella base dati europea Tessa (1).

Gli obiettivi della sorveglianza virologica sono: monitorare la circolazione dei diversi tipi e sottotipi di virus influenzali nelle diverse aree geografiche e nei diversi periodi della stagione epidemica; valutare l'omologia antigenica tra ceppi epidemici e ceppi vaccinali, attraverso analisi sierologiche e molecolari su campioni clinici prelevati dai pazienti con sintomatologia influenzale; valutare la suscettibilità agli antivirali dei virus influenzali in circolazione, con particolare riferimento ai farmaci inibitori della neuraminidasi. Inoltre, fornire agli organismi di riferimento Internazionale (Organizzazione Mondiale della Sanità, ECDC) dati relativi alle caratteristiche dei virus circolanti in Italia, contribuendo alla definizione della composizione vaccinale utilizzabile nella stagione successiva (1).

Durante la stagione 2021-2022, il protocollo operativo InFluNet & CovidNet mantiene i cambiamenti già introdotti nella precedente stagione influenzale dovuti al contesto emergenziale della pandemia da COVID-19. Infatti, la sintomatologia dell'influenza è paragonabile a quella del COVID-19 e di altre malattie causate da virus respiratori. I laboratori della rete InFluNet effettuano, quindi, sullo stesso tampone la ricerca dei virus influenzali, del SARS-CoV-2 e del virus respiratorio sinciziale, VRS (1).

Analisi dei dati

Per valutare l'impatto delle ILI sulla popolazione italiana è stata calcolata l'incidenza (per 1.000 assistiti), totale e per fascia di età. Per stabilire il livello di incidenza raggiunta nella stagione 2021-2022 sono state utilizzate le soglie calcolate con il metodo MEM (moving epidemic method) dell'ECDC (6, 7). Per quanto riguarda la stagione 2021-2022 sono state stimate le seguenti soglie: 3,16 casi per 1.000 assistiti (livello basale), 9,37 (intensità bassa), 14,37 (intensità media), 17,36 (intensità alta), oltre 17,36 (intensità molto alta).

La percentuale della copertura vaccinale nel totale della popolazione italiana e per fascia di età è stata calcolata rapportando il numero di dosi somministrate dalle Regioni sulla popolazione italiana residente totale e per fascia di età (al 1° gennaio 2022, su base Istat). Le fasce di età utilizzate sono: 6-23 mesi, 2-4 anni, 5-8 anni, 9-14 anni, 15-17 anni, 18-44 anni, 45-64 anni e 65+ anni.

Risultati

I risultati della sorveglianza InFluNet nella stagione 2021-2022

In **Figura 1** è riportato il trend stagionale nazionale dell'incidenza delle ILI, totale e per fascia di età, dalla stagione 2004-2005 a quella 2021-2022. Si osservano stagioni con bassa incidenza e stagioni in cui i virus influenzali hanno maggiormente circolato, con picchi di incidenza totale che hanno superato i 14 casi per 1.000

assistiti, come evidenziato nelle stagioni 2017-2018, 2018-2019. La stagione 2020-2021 è stata caratterizzata dall'assenza di circolazione dei virus influenzali e, infatti, il periodo epidemico delle ILI non è mai iniziato (la soglia basale, per la stagione 2020-2021 di 3,16 casi per 1.000 assistiti, non è stata mai superata in tutto il periodo di monitoraggio).

La stagione 2021-2022, invece, è stata caratterizzata da una circolazione dei virus influenzali contenuta (**Figura 2**). A fine dicembre 2021 l'incidenza delle ILI ha raggiunto un primo picco pari a 5,16 casi per 1.000 assistiti. L'incidenza delle ILI è poi lentamente diminuita, tornando a valori sotto la soglia basale nel mese di febbraio 2022, per poi risalire e raggiungere un secondo picco, anch'esso molto contenuto, alla fine del mese di marzo 2022, pari a 5,25 casi per 1.000 assistiti. Entrambi i picchi stagionali sono stati molto contenuti rispetto alla stagione pre pandemica 2019-2020, in cui il picco ha raggiunto un valore di 12,6 casi per 1.000 assistiti.

La sorveglianza virologica ha permesso di caratterizzare le due ondate: la prima è stata supportata principalmente dalla circolazione del VRS, soprattutto nei bambini sotto i cinque anni di età, mentre la seconda ondata è stata caratterizzata dalla circolazione dei virus influenzali.

Il numero di casi di ILI si è mantenuto basso anche nelle fasce di età pediatrica, età in cui si osserva generalmente l'incidenza più elevata (**Figura 3**), come nella stagione 2019-2020.

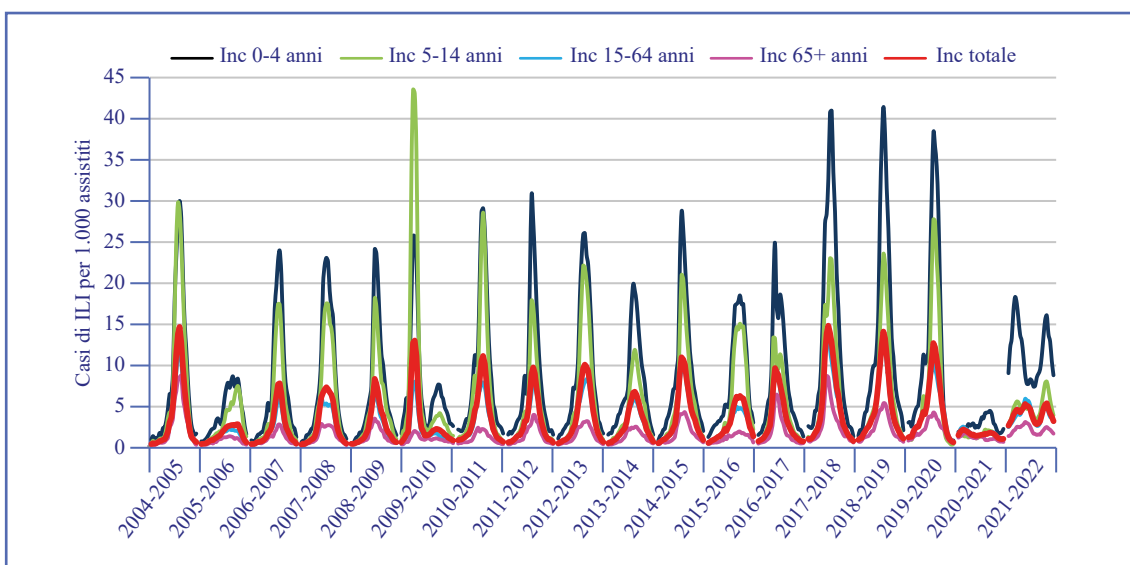


Figura 1 - Incidenza delle sindromi simil-influenzali (influenza like illness, ILI) per 1.000 assistiti, totale e per fascia di età. Italia, stagioni da 2004-2005 a 2021-2022. *Fonte:* InFluNet

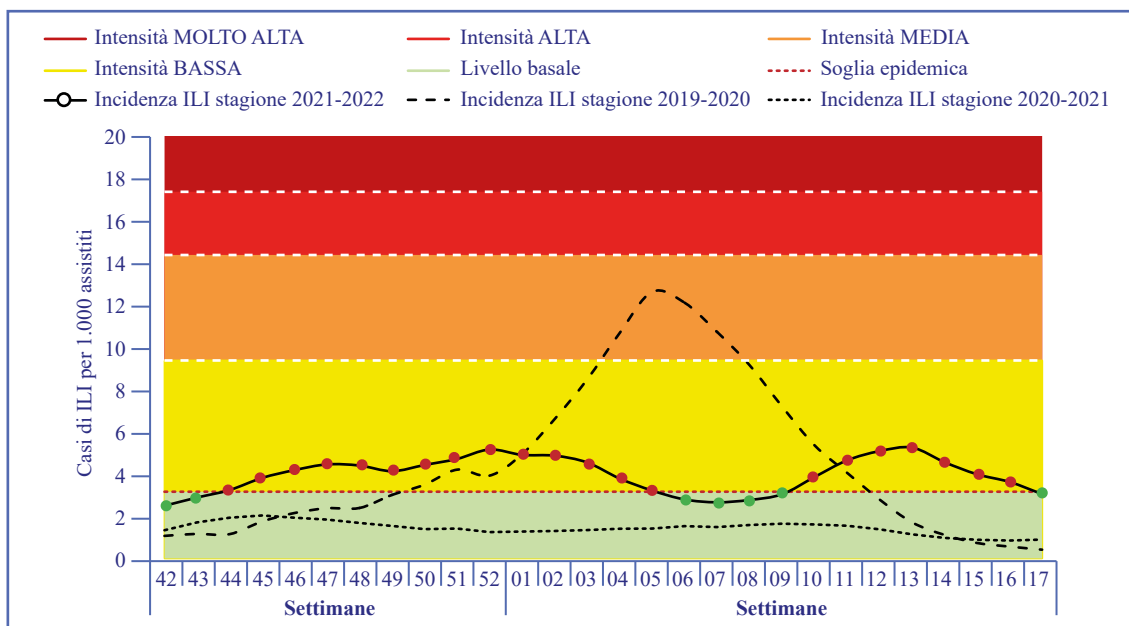


Figura 2 - Incidenza sindromi simil-influenzali (influenza like illness, ILI) per 1.000 assistiti per settimana. Italia, stagioni 2021-2022 (linea continua: il verde sottosoglia, il rosso soprastoglia), 2019-2020 e 2020-2021 (linee tratteggiate). Fonte: InFluNet

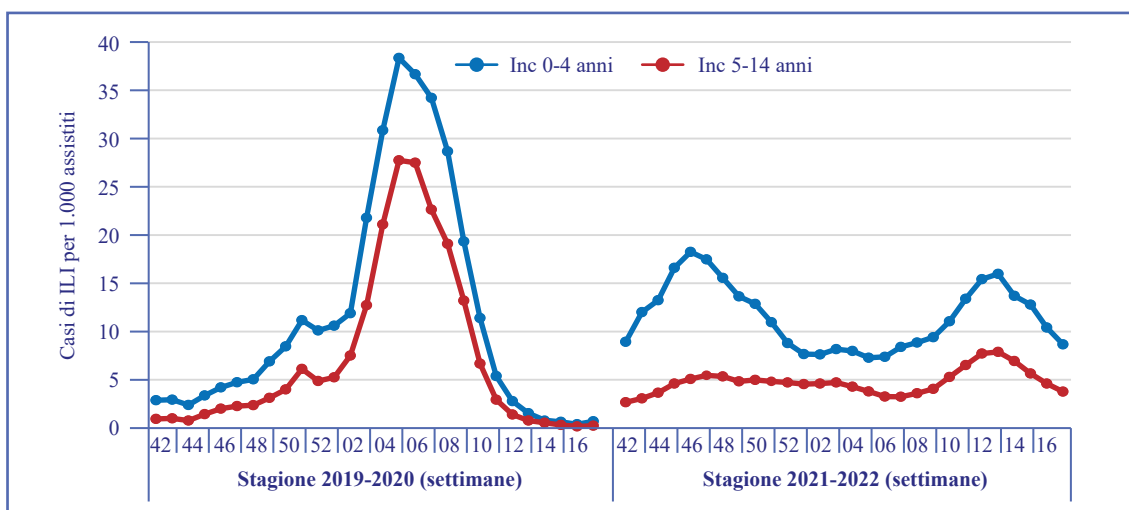


Figura 3 - Incidenza sindromi simil-influenzali (influenza like illness, ILI) per 1.000 assistiti per settimana nelle fasce di età pediatrica. Italia, stagioni 2019-2020 e 2021-2022. Fonte: InFluNet

Dal punto di vista virologico, su un totale di 13.172 campioni clinici analizzati dai laboratori della rete InFluNet su tutto il territorio italiano, il 14,4% è risultato positivo ai virus influenzali nelle settimane di monitoraggio (dalla 46^a settimana del 2021 alla 17^a del 2022) (Figura 4).

Dei 1.902 campioni positivi, 1.896 risultano di tipo A (99,7%) e 6 di tipo B (0,3%). Nell'ambito dei virus di tipo A, la maggior parte (83,1%, n. 1.576) appartiene al sottotipo H3N2, 11 al sottotipo H1N1pdm09, mentre 309 non risultano sottotipizzati. Tra i campioni analizzati, inoltre, 3.860 (29,3%) sono risultati positivi al SARS-CoV-2.

La copertura vaccinale antinfluenzale in Italia nella stagione 2021-2022

Nell'autunno 2021 si è vaccinato il 20,5% degli italiani, poco meno di tre punti percentuali in meno rispetto all'anno precedente (23,7%), in cui era stata raggiunta la massima copertura vaccinale a partire dalla stagione 1999-2000 (Figura 5); sono state somministrate in totale poco più di 12 milioni di dosi di vaccini antinfluenzali. Anche la copertura negli anziani (pari o superiore a 65+ anni) è diminuita e ha raggiunto il 58,1%, quasi sette punti percentuali in meno rispetto alla precedente stagione, in cui era pari al 65,3% (Figura 5).

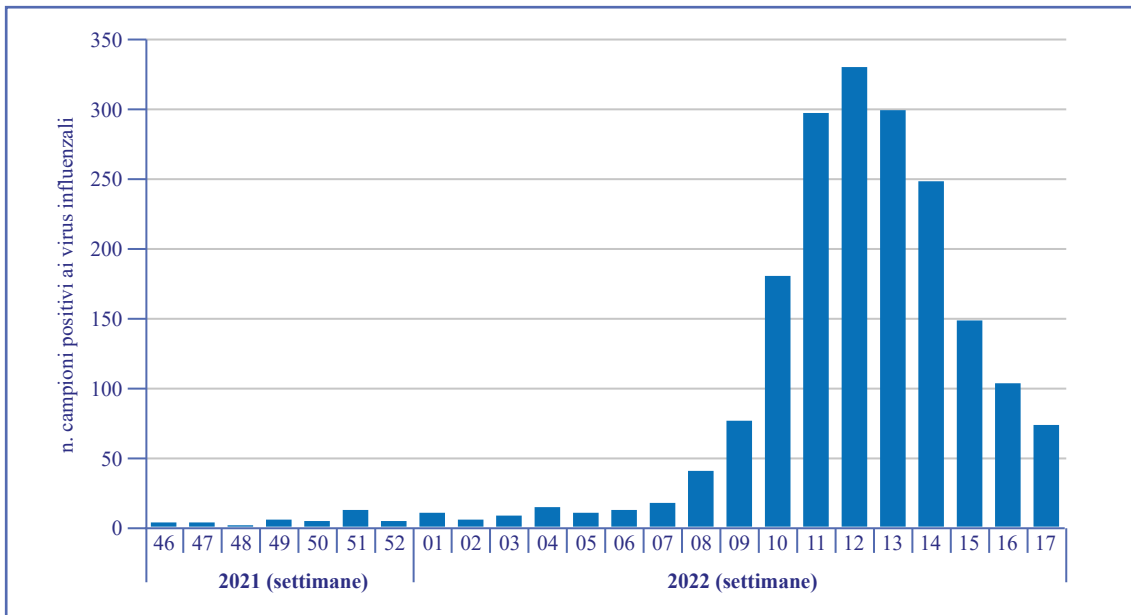


Figura 4 - Numero di campioni positivi ai virus influenzali per settimana. Italia, stagione 2021-2022. Fonte: InfluenzaNet

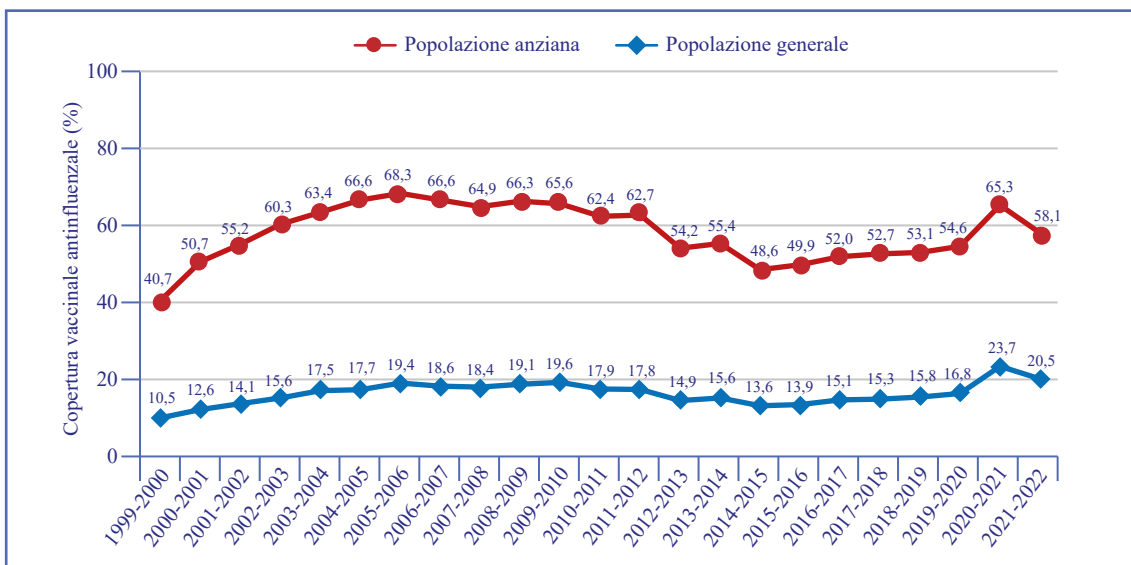


Figura 5 - Copertura vaccinale (%) antinfluenzale nella popolazione generale e nella popolazione anziana (65+ anni). Italia, stagioni da 1999-2000 a 2021-2022

La diminuzione della copertura vaccinale, rispetto alla scorsa stagione, è generalizzata in tutte le fasce di età (Figura 6) e in tutte le Regioni italiane.

Discussione e conclusioni

In Italia, la stagione 2021-2022 ha segnato il ritorno della circolazione dei virus influenzali dopo l'inizio della pandemia di COVID-19 e, soprattutto, dopo l'assenza di campioni clinici positivi ai virus dell'influenza nella stagione precedente (4, 5).

La stagione 2021-2022 è stata caratterizzata da una bassa incidenza di ILI e da una contenuta circolazione dei virus influenzali (14,4% di campioni positivi ai virus influenzali), mentre il 29,3% dei campioni clinici analizzati dalla rete dei laboratori di InfluenzaNet è risultato positivo al virus SARS-CoV-2.

Nonostante il ritorno dell'attività influenzale nel 2021-2022, la circolazione e la tempistica non sono paragonabili a nessuna epidemia influenzale stagionale osservata dopo la pandemia

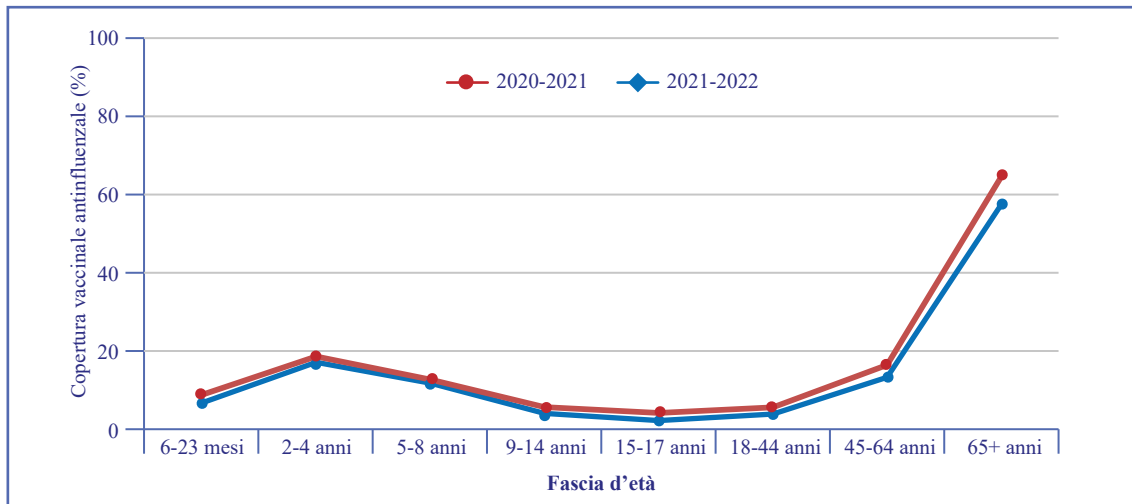


Figura 6 - Copertura vaccinale antinfluenzale per fascia di età. Italia, stagioni 2020-2021 e 2021-2022

influenzale del 2009 o prima della pandemia di COVID-19. L'andamento stagionale, infatti, ha mostrato un'insorgenza tardiva, superando la soglia epidemica nella 13^a settimana del 2022 (fine marzo 2022), con una durata complessiva più breve rispetto a tutte le stagioni successive al 2009. Il primo picco stagionale di ILI, osservato a fine dicembre 2021, è in realtà attribuibile in gran parte al VRS che ha colpito soprattutto i bambini sotto i cinque anni e, sotto l'anno di età, sono state osservate le maggiori complicanze (8).

Il processo di cambiamento del sistema di sorveglianza InFluNet, iniziato con la pandemia da COVID-19, e che lo sta trasformando, da un sistema di monitoraggio dell'influenza a un sistema di sorveglianza dei virus respiratori, ha permesso, in questa stagione, di caratterizzare l'andamento delle ILI e di attribuire ai diversi virus respiratori l'aumento dei casi.

Le misure di prevenzione adottate durante la pandemia di COVID-19 hanno fortemente rallentato la circolazione dei virus influenzali e l'uso delle mascherine nel periodo invernale 2021-2022 ha portato, probabilmente, a un ritardo dell'attività virale iniziato dopo che tali misure sono state allentate.

La situazione epidemiologica dell'influenza osservata in Italia è stata simile anche negli altri Paesi dell'Unione Europea e in quelli dello spazio economico europeo (9).

Le coperture vaccinali, dopo il forte incremento della stagione 2020-2021, con un 23,7% nella popolazione generale e un 65,3% nella popolazione anziana (pari o superiore a 65+ anni), sono nuovamente diminuite nella stagione 2021-2022 di tre punti percentuali nella popolazione generale e di oltre sette in quella anziana.

L'adozione di misure di prevenzione e la massiva circolazione del virus SARS-CoV-2 in queste ultime stagioni hanno profondamente modificato l'epidemiologia delle ILI e dei virus influenzali in termini di intensità e di stagionalità. L'accumulo di popolazione suscettibile, soprattutto nelle classi di età pediatriche, ha permesso in parte una circolazione di virus respiratori più significativa nella stagione 2021-2022, circolazione che diventerà ancora più rilevante nelle future stagioni. È sempre più importante, quindi, ricorrere alla vaccinazione antinfluenzale per ridurre le gravi complicanze e i frequenti decessi, soprattutto nelle popolazioni fragili.

Per questo motivo la vaccinazione antinfluenzale viene, ogni anno, raccomandata dal Ministero della Salute nella Circolare sulla Prevenzione e controllo dell'influenza e offerta a tutte le persone che appartengono a categorie a rischio.

Ringraziamenti

Si ringraziano Angela Di Martino, Concetta Fabiani, Laura Calzoletti, per le attività legate alla sorveglianza virologica InFluNet, Stefania Giannitelli, per le attività legate alla sorveglianza epidemiologica InFluNet.

Citare come segue:

Bella A, Riccardo F, Caraglia A, Maraglino F, Facchini M, Di Mario G, Mellace F, Urdiales AM, Stefanelli P, Pezzotti P, Palamara AT, Puzelli S. L'impatto dei virus influenzali e la copertura vaccinale antinfluenzale raggiunta in Italia nella stagione 2021-2022: il sistema di sorveglianza integrata InFluNet e le novità introdotte. *Boll Epidemiol Naz* 2022;3(4):22-8.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

1. Istituto Superiore di Sanità. *Sorveglianza Virologica dell'Influenza - Influnet. Rapporto N. 24 del 28 aprile 2021 – Settimana 16/2021, Stagione 2020-2021*. www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/virologica/Influnet_Virol_2021-16.pdf; ultimo accesso 21/2/2023.
2. Istituto Superiore di Sanità. *Rapporto Epidemiologico Influnet N. 23 del 1 maggio 2021 – Settimana 16-2021, Stagione Influenzale 2020-2021*. www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2021_16.pdf; ultimo accesso 21/2/2023.
3. Italia. Ministero della Salute. Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 23, 29/1/2021 - Suppl. Ordinario n. 7. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3005_allegato.pdf; ultimo accesso 21/2/2023.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. *Novel coronavirus (SARS-CoV-2) Surveillance Strategy*. www.eahp.eu/sites/default/files/surveillance_strategy.pdf; ultimo accesso 21/2/2023.
5. Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute. *Influnet & CovidNet. Sorveglianza epidemiologica e virologica dei casi di sindrome simil-influenzale, di influenza e di Sars-CoV-2. Protocollo operativo: Stagione 2021-2022*. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3137_allegato.pdf; ultimo accesso 21/2/2023.
6. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, Snacken R, Mott J, Ortiz de Lejarazu R, et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(4):546-58. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00422.x
7. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, Snacken R, Beauté J, Jorgensen P, et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9(5):234-46. doi: 10.1111/irv.12330
8. Nenna R, Matera L, Licari A, Manti S, Di Bella G, Pierangeli A, et al. An Italian Multicenter Study on the Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus During SARS-CoV-2 Pandemic in Hospitalized Children. *Front Pediatr* 2022; 10:930281. doi: 10.3389/fped.2022.930281
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *Seasonal influenza 2021–2022 - Annual Epidemiological Report*. 15/12/2022. www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-2021-2022-annual-epidemiological-report; ultimo accesso 21/2/2023.