



# *Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali*

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE  
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA – CCM  
Ufficio V – Malattie Infettive e Profilassi Internazionale  
DELL'EX MINISTERO DELLA SALUTE

## **Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2008-2009**

### **1. Premessa**

L'influenza costituisce un importante problema di Sanità Pubblica a causa della ubiquità, contagiosità, variabilità antigenica dei virus influenzali, dell'esistenza di serbatoi animali e delle possibili gravi complicanze. Frequente motivo di consultazione medica e di ricovero ospedaliero, e principale causa di assenza dal lavoro e da scuola, l'influenza è ancora oggi la terza causa di morte in Italia per patologia infettiva, preceduta solo da AIDS e tubercolosi. In particolare, si stima che in Italia l'influenza stagionale causi ogni anno circa 8.000 decessi in eccesso, di cui 1000 per polmonite ed influenza, ed altri 7000 per altre cause. L'84% di questi (pari a 6.700 decessi per tutte le cause e 900 decessi per polmonite ed influenza in media) riguarda persone di età  $\geq 65$  anni.

In Italia, l'andamento stagionale delle Sindromi simil influenzali (ILI) è rilevato attraverso la rete di medici sentinella Influnet.

I dati forniti dal sistema di rilevazione, attivo dal 1999, hanno permesso di stimare che le ILI interessano ogni anno il 5-10% della popolazione italiana, a seconda delle caratteristiche del virus influenzale circolante.

Alla base dell'epidemiologia dell'influenza vi è la marcata tendenza di tutti i virus influenzali a variare, cioè ad acquisire cambiamenti nelle proteine di superficie (Emagglutinina e Neuramminidasi) che permettono loro di aggirare la barriera costituita dall'immunità presente nella popolazione con esperienza pregressa di infezione; ciò spiega perchè l'influenza possa ripetutamente colpire la popolazione e causare ricorrenti epidemie.

#### **1.1. L'influenza nel mondo durante la stagione influenzale 2007-2008**

Tra settembre 2007 e gennaio 2008, secondo l'OMS, l'influenza ha circolato in tutti i continenti (Africa, America, Asia, Europa e Oceania). In generale, l'attività influenzale è stata inferiore rispetto allo stesso periodo degli ultimi anni.

Nell'emisfero Sud, fino al Settembre 2007, l'attività dei virus influenzali è stata moderata e successivamente in Ottobre è declinata.

Nell'emisfero Nord, l'attività dei virus influenzali è cominciata a Novembre 2007 in Asia e Nord America, successivamente in Dicembre-Gennaio si è osservato un incremento del numero dei casi; in Europa l'attività è cominciata a Dicembre con un incremento in Gennaio.

Il sistema di sorveglianza Europeo dell'influenza (European Influenza Surveillance Scheme – EISS), ha registrato una intensità bassa nella stagione 2007-2008; solo sei paesi hanno segnalato livelli di incidenza dei virus influenzali al di sopra dell'atteso.

Le richieste di consulenza medica per malattie di tipo influenzale (influenza like illness, ILI) sono state più basse rispetto alla stagione 2006-2007, nella maggior parte dei paesi partecipanti alla sorveglianza. Il maggior numero di richieste di consulenza medica sono avvenute per le fasce di età 0-4 e 5-14, mentre in Inghilterra, Irlanda, Norvegia e Svizzera è stato segnalato il maggior numero di consultazioni nella fascia di età 15-64 anni.

Va tuttavia tenuto presente che la sorveglianza della morbosità per influenza nei paesi europei è effettuata con metodologia diverse. Nelle Nazioni con Servizio Sanitario Nazionale come l'Italia, il numero di casi di ILI (Influenza Like Sindrome), segnalati dai medici sentinella ogni settimana (numeratore), è rapportato al numero di assistiti in carico al medico stesso (denominatore). E' pertanto possibile calcolare un tasso di morbosità globale e per singole classi d'età.

Nei paesi a differente organizzazione sanitaria la morbosità per influenza è stimata invece come percentuale di chiamate per ILI che il medico sentinella riceve settimanalmente. Il confronto fra paesi per quanto concerne il parametro morbosità è pertanto molto approssimativo.

La circolazione dei virus influenzali del tipo A/H1N1 è stata osservata nella maggior parte dell'emisfero Nord, provocando diversi focolai epidemici. Virus influenzali del tipo A/H3N2 hanno sporadicamente circolato in molti paesi, causando epidemie negli Stati Uniti.

I virus di tipo B hanno circolato con bassa frequenza durante tutta la stagione influenzale, mentre hanno provocato epidemie in Cina, Ungheria e Stati Uniti.

## **1.2 Epidemiologia dell'influenza in Italia**

In Italia, l'andamento stagionale delle ILI è rilevato attraverso una rete di medici sentinella, denominata "Influnet", coordinata dal Ministero della Salute, attiva fin dal 1999-2000 e concordata con le Regioni e PA. La raccolta e l'elaborazione delle segnalazioni di malattia è effettuata dai Centri di Riferimento Nazionali: Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI) che utilizzano lo stesso protocollo operativo. L'ISS provvede all'elaborazione a livello nazionale e produce un rapporto settimanale.

La sorveglianza epidemiologica si basa sulle rilevazioni settimanali dei casi di ILI, da parte di circa 900 Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta a partire dall'inizio della 42<sup>o</sup> settimana dell'anno fino all'ultima settimana del mese di aprile dell'anno successivo. Ai medici che partecipano alla sorveglianza si richiede di identificare e annotare giornalmente, sul proprio registro cartaceo, ogni nuovo caso di sindrome influenzale. Ogni settimana il numero aggregato dei casi osservati da ogni medico (divisi per gruppi di età) viene trasmesso al competente Centro di Riferimento.

Durante la stagione 2007-2008, si è registrata, in Italia, una attività di media entità dell'influenza con una incidenza totale pari a 83 casi per 1000 assistiti. Tale valore è intermedio rispetto all'incidenza osservata nella stagione 2005-2006 (41 casi per 1000 assistiti), quando è stato osservato il minimo storico di attività influenzale e quella osservata nella stagione 2004-2005 in cui l'incidenza ha raggiunto il massimo livello (116 casi per 1000 assistiti) dall'avvio della sorveglianza (stagione 1999-2000). Come osservato in tutte le stagioni influenzali, la fascia di età più colpita è quella dei bambini fino a 14 anni (incidenza: 228 per 1000 assistiti tra 0 e 4 anni, e 170 per 1000 tra 5 e 14 anni); l'incidenza decresce all'aumentare dell'età, e raggiunge il valore minimo negli anziani (da 69 per 1000 assistiti tra 15 e 64 anni, a 35 per 1000 tra gli individui di età pari o superiore a 65 anni).

Alla sorveglianza epidemiologica si affianca la sorveglianza virologica mirata alla caratterizzazione qualitativa dei diversi ceppi di virus influenzali circolanti. Mediante la sorveglianza virologica viene identificata la settimana di inizio della circolazione virale e i tipi di virus identificati. Quest'ultima serie di dati è essenziale per l'aggiornamento della composizione del vaccino annuale della stagione successiva.

L'attività di monitoraggio virologico viene coordinata dal Centro Nazionale Influenza (NIC) dell'Istituto Superiore di Sanità, che si avvale della collaborazione di una rete di 15 laboratori regionali che provvedono alla raccolta dei campioni e alla identificazione dei virus.

L'attività di sorveglianza dell'influenza è condotta nell'ambito del programma mondiale dell'OMS e della rete di sorveglianza europea (EISS).

I risultati della sorveglianza epidemiologica e virologica sono diffusi settimanalmente attraverso i siti internet:

**<http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/influenza.jsp?lista=0>** e **<http://www.flu.iss.it>**

Nel corso della stagione 2007/08, nell'ambito delle attività di sorveglianza virologica dell'influenza, sono stati raccolti ed analizzati 1870 campioni clinici, di cui circa il 30% è risultato positivo per influenza, come mostrato in Figura 1. Il periodo di massima raccolta dei campioni è stato registrato tra la 4° e la 5° settimana del 2008, sebbene la circolazione virale si sia mantenuta a livelli piuttosto elevati in un periodo più esteso, compreso tra la 3° e la 7° settimana. In particolare, la percentuale di positività registrata ha raggiunto il picco più elevato (42%) nella 7° settimana.

La stagione è stata contraddistinta dalla contemporanea circolazione di ceppi di tipo A e di tipo B, sebbene i virus di tipo A siano risultati leggermente predominanti (52%) rispetto ai virus di tipo B (48%). Va inoltre sottolineato che i virus di tipo B hanno cominciato a circolare in modo più significativo solo a partire dalla 5° settimana 2008.

Nell'ambito del tipo A, sono stati prevalentemente isolati e/o identificati virus appartenenti al sottotipo A/H1 (73%), rispetto ai ceppi A/H3 (12%). Il restante 15% dei ceppi di tipo A è risultato non sottotipizzabile.

Le analisi di caratterizzazione antigenica e molecolare eseguite sui ceppi virali isolati durante la stagione di sorveglianza, hanno mostrato una più elevata omologia dei virus influenzali A/H1 nei confronti del ceppo A/Brisbane/59/2007 (nuovo ceppo vaccinale considerato per la stagione 2008-2009), rispetto al ceppo A/Solomon Island/3/2006, presente nella composizione vaccinale per la stagione 2007-2008.

Differenze antigeniche e molecolari sono state evidenziate anche per quanto riguarda il sottotipo A/H3. I risultati delle analisi effettuate hanno mostrato una più stretta omologia dei virus H3 circolanti con la nuova variante A/Brisbane/10/2007, inserita nella composizione del vaccino per la prossima stagione, rispetto al vecchio ceppo vaccinale A/Wisconsin/67/05.

Virus influenzali di tipo B appartenenti ai due diversi lineaggi Victoria- e Yamagata-like hanno co-circolato anche durante l'ultima stagione influenzale, anche se la maggior parte dei virus analizzati è risultata appartenere al lineaggio dei virus B/Yamagata-like.

I dati di caratterizzazione antigenica sui virus appartenenti a quest'ultimo lineaggio, hanno evidenziato una stretta omologia con la nuova variante vaccinale B/Florida/4/2006 (Yamagata-like), che sostituirà quindi il ceppo B/Malaysia/2506/04 (Victoria-like), contenuto nel vaccino della precedente stagione influenzale.

Durante la stagione 2007-2008 ed, in particolare a partire dal mese di gennaio 2008, le attività di monitoraggio condotte nell'ambito dello studio della resistenza ai farmaci antinfluenzali ed, in particolare, agli Inibitori della Neuraminidasi, hanno evidenziato che una significativa proporzione dei virus influenzali di tipo A - sottotipo H1N1 - circolanti in Europa (circa il 25%) sono resistenti all'Oseltamivir (Tamiflu). A tal proposito, in Tabella 1 vengono riportati i risultati ottenuti sui virus italiani analizzati nella stagione 2007-2008 e confrontati con i dati messi a

disposizione dagli altri paesi europei. In particolare, su un totale di 106 virus A/H1 italiani analizzati, solo un ceppo è risultato resistente all'Oseltamivir.

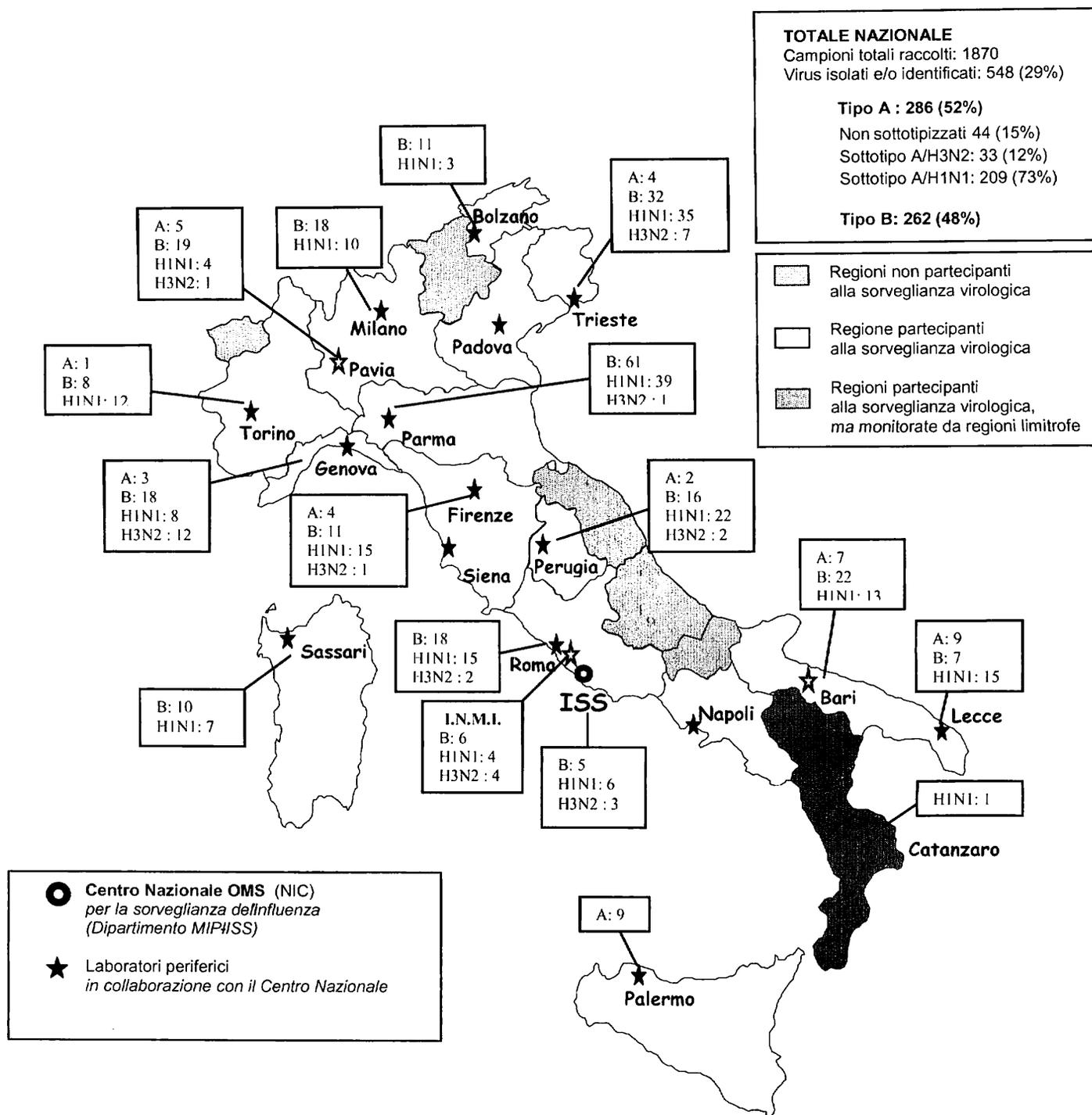


Figura 1. Distribuzione geografica dei ceppi virali identificati sull'intero territorio nazionale (dati aggiornati alla 17<sup>a</sup> settimana 2008)

Paese	virus A/H1N1 analizzati	virus A/H1N1 resistenti all'Oseltamivir	% virus resistenti
Austria	164	12	7.3
Belgio	32	17	53.1
Bulgaria	9	0	0
Croazia	6	0	0
Repubblica Ceca	24	0	0
Danimarca	45	2	4.4
Estonia	7	3	42.9
Finlandia	11	3	27.3
Francia	495	231	46.7
Germania	510	68	13.3
Grecia	65	7	10.8
Ungheria	11	0	0
Irlanda	63	7	11.1
<b>Italia</b>	<b>106</b>	<b>1</b>	<b>0.9</b>
Latvia	11	0	0
Lussemburgo	227	59	26.0
Olanda	170	46	27.1
Norvegia	273	184	67.4
Polonia	10	1	10.0
Portogallo	29	6	20.7
Romania	55	4	7.3
Serbia	23	0	0
Slovacchia	14	0	0
Slovenia	28	1	3.6
Spagna	109	2	1.8
Svezia	36	4	11.1
Svizzera	53	10	18.9
Turchia	3	0	0
Ucraina	25	9	36.0
Regno Unito	347	38	11.0
<b>Europa</b>	<b>2961</b>	<b>715</b>	<b>24.1</b>

*Tabella 1. Virus A/H1N1 resistenti all'Oseltamivir (dati aggiornati al 3/07/2008)*

## 2. La prevenzione dell'influenza

### 2.1 Misure di igiene e protezione individuale

La trasmissione interumana del virus dell'influenza si può verificare per via aerea attraverso le gocce di saliva di chi tossisce o starnutisce, i 'droplet nuclei', ma anche per via indiretta attraverso il contatto con mani contaminate dalle secrezioni respiratorie.

Per questo, una buona igiene delle mani e delle secrezioni respiratorie può giocare un ruolo importante nel limitare la diffusione dell'influenza.

Recentemente l' ECDC ha valutato le evidenze sulle misure di protezione personali (non farmacologiche) utili per ridurre la trasmissione del virus dell'influenza, ed ha raccomandato le seguenti azioni:

1. Lavaggio delle mani (in assenza di acqua, uso di gel alcolici) **Fortemente raccomandato**
2. Buona igiene respiratoria (coprire bocca e naso quando si starnutisce o tossisce, trattare i fazzoletti e lavarsi le mani) **Raccomandato**
3. Isolamento volontario a casa di delle persone con malattie respiratorie febbrili specie in fase iniziale **Raccomandato**
4. Uso di mascherine da parte delle persone con sintomatologie influenzali , quando si trovano in ambienti sanitari (ospedali) **Raccomandato**.

Tali misure si aggiungono a quelle basate sui presidi farmaceutici (vaccinazioni e uso di antivirali).

Una campagna di comunicazione sulla prevenzione dell'influenza dovrà quindi includere informazioni sulle misure non farmaceutiche.

Tra i messaggi da privilegiare vi sono l'igiene respiratoria (contenimento degli starnuti, dei colpi di tosse, con la protezione della mano o di un fazzoletto, evitando contatti ravvicinati se ci si sente influenzati); evidenziare che un gesto semplice ed economico, come il lavarsi spesso le mani, in particolare dopo essersi soffiati il naso o aver tossito o starnutito, costituisce un rimedio utile per ridurre la diffusione dei virus influenzali, così come di altri agenti infettivi.

Sebbene tale gesto sia sottovalutato, esso rappresenta sicuramente l'intervento preventivo di prima scelta, ed è pratica riconosciuta, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, tra le più efficaci per il controllo della diffusione delle infezioni anche negli ospedali.

Altri messaggi dovrebbero, almeno nei primi giorni, essere indirizzati ad informare la popolazione che è bene evitare di recarsi al lavoro, se si è affetti da una sintomatologia influenzale confermata dal medico curante, per evitare di contribuire alla diffusione del contagio.

## **2.2. La vaccinazione**

La vaccinazione antinfluenzale rappresenta un mezzo efficace e sicuro per prevenire la malattia e le sue complicanze.

La composizione dei vaccini antinfluenzali viene aggiornata di anno in anno. In presenza di un buona corrispondenza fra la composizione del vaccino e i virus influenzali circolanti, l'efficacia stimata in adulti sani varia dal 70 al 90%. Nei bambini e ragazzi fino a 16 anni è stimata un'efficacia pari al 60-70%.

Negli anziani che vivono in comunità, l'efficacia stimata della vaccinazione nel ridurre la mortalità legata all'influenza varia dal 23 al 75%. Se si considerano gli anziani che vivono in strutture di lungo-degenza, la stime di efficacia nel ridurre i decessi è del 23-79%.

La prevenzione dell'influenza tramite vaccinazione deve essere oggetto, pertanto, di massima considerazione da parte delle Autorità di sanità pubblica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità indica quale obiettivo primario della vaccinazione antinfluenzale la prevenzione delle forme gravi e complicate di influenza e la riduzione della mortalità prematura in gruppi ad aumentato rischio di malattia grave: una strategia vaccinale basata su questi presupposti presenta un favorevole rapporto costo-beneficio e costo-efficacia.

In ambito europeo, pur con qualche variazione per ciò che concerne l'individuazione dei gruppi a rischio, cui la vaccinazione va offerta in via preferenziale, esiste una sostanziale concordanza sul fatto che principali destinatari della offerta di vaccino antinfluenzale debbano essere le persone di età pari o superiore a 65 anni, nonché le persone di tutte le età con alcune patologie di base che aumentano il rischio di complicazioni a seguito di influenza.

Pertanto, gli obiettivi della campagna vaccinale contro l'influenza sono:

- **riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte dovute alle epidemie stagionali**
- **riduzione dei costi sociali connessi con morbosità e mortalità**

### 2.3 Gli antivirali

Sebbene la vaccinazione antinfluenzale annuale rappresenti la migliore strategia per la prevenzione delle complicanze delle infezioni da virus influenzali, i farmaci antivirali possono essere considerati come ulteriore presidio per il trattamento e la chemioprolifassi dell'influenza.

L'utilizzo degli antivirali per il trattamento dell'influenza è descritto in dettaglio nelle Linee Guida per la gestione della Sindrome Influenzale a cui si rimanda per tutte le indicazioni pertinenti. ([www.snlg-iss.it](http://www.snlg-iss.it))

Degli antivirali attualmente in commercio in Italia (inibitori M2: amantadina; inibitori della neuraminidasi: oseltamivir e zanamivir) sono autorizzati per l'uso profilattico l'amantadina e l'oseltamivir.

L'amantadina è un farmaco indicato per l'influenza causata dai virus di tipo A. Revisioni sistematiche indicano che negli adulti la profilassi con questo farmaco ha un'efficacia del 25% nel prevenire i casi di ILI (Influenza Like Sindrome) (IC 95%: 13%-36%), e del 61% nel prevenire i casi di influenza da virus A confermati in laboratorio (IC 95%: 35%-76%). L'utilizzo del farmaco è associato ad effetti collaterali e quindi non è raccomandato se non in particolari condizioni.

L'oseltamivir è indicato contro l'influenza A e B ed è caratterizzato da migliore tollerabilità, rispetto all'amantadina. L'efficacia di questo farmaco nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio, nei giovani adulti, è risultata essere dell'82%, mentre l'efficacia nel prevenire le forme di ILI risulta estremamente modesta. Nel caso di trattamento post-esposizione di conviventi di casi di malattia l'efficacia è risultata del 58.5% (15.6%-79.6).

In Italia lo zanamivir è autorizzato al commercio con l'indicazione per il solo trattamento di soggetti di età  $\geq 12$  anni. *(La FDA americana ha autorizzato lo zanamivir per la profilassi post-esposizione contro l'influenza A e B di persone dai 5 anni di età in poi. Revisioni sistematiche, inoltre, indicano che lo zanamivir, assunto per inalazione, sia efficace nel prevenire i casi di ILI nel 62% (IC 95%: 15%-83%) dei casi).*

Va sottolineato che l'efficacia profilattica dei farmaci antivirali dipende in modo cruciale dal tempo di somministrazione, che non deve superare le 48 ore dall'esordio dei sintomi del caso indice.

Infine, sono stati descritti fenomeni di resistenza all'oseltamivir. Durante la stagione influenzale 2007-2008 è stata segnalata in Europa una percentuale significativa di virus influenzali del tipo A/H1N1, resistenti all'oseltamivir. In Italia su 106 ceppi testati solo 1 (1%) invece è risultato resistente. I dati disponibili non indicano se l'insorgenza di fenomeni di resistenza sia attribuibile all'uso di antivirali.

L'uso profilattico dei farmaci antivirali non è raccomandato di routine durante le epidemie stagionali di influenza.

Va inoltre ribadito che gli antivirali :

- non sono un'alternativa alla vaccinazione;
- devono essere sempre assunti su prescrizione e sotto controllo medico.
- devono essere assunti con tempestività.

### 3. Raccomandazioni per la vaccinazione antinfluenzale

#### 3.1 Composizione del vaccino antinfluenzale per la stagione 2008-2009

Le informazioni sui ceppi circolanti e il trend epidemiologico sono raccolti dal Global Influenza Surveillance Network dell'OMS, che si avvale della collaborazione dei National Influenza Centres (NIC), presenti in 83 Paesi del mondo. Per l'Italia, il NIC è sito presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Nella stagione epidemica 2007-2008 i test di caratterizzazione antigenica eseguiti sugli isolati più recenti hanno mostrato:

- per il virus A/H1N1: caratteristiche simili al ceppo A/Brisbane/59/2007.
- per il virus A/H3N2: caratteristiche simili al ceppo A/ Brisbane /10/2007.
- per il virus B: caratteristiche simili al ceppo B/Florida/4/2006.

In base ai dati osservati è stata decisa la seguente composizione del vaccino per la prossima stagione 2008-2009 per l'emisfero settentrionale:

- antigene analogo al ceppo **A/Brisbane/59/2007** (H1N1)
- antigene analogo al ceppo **A/ Brisbane /10/2007** (H3N2)<sup>1</sup>
- antigene analogo al ceppo **B/ Florida/4/2006 #**

<sup>1</sup> A/ Brisbane /10/2007 è attualmente un virus vaccinale nell'emisfero meridionale.

# B/Florida/4/2006 e B/ Brisbane /3/2007 ( un virus simile a B/Florida/4/2006 ) sono attualmente virus vaccinali nell'emisfero meridionale.

Le quantità antigeniche standardizzate per ciascun ceppo vaccinale devono, come stabilito dal Gruppo ad hoc sulla Biotecnologia e Farmacologia della Commissione dell'Unione Europea, contenere una quantità di emoagglutinina pari a 15 µg per ceppo e per dose di vaccino antinfluenzale, con limite fiduciario del 95% non inferiore a 12 µg.

#### 3.2. Raccomandazioni sull'impiego del vaccino antinfluenzale

Il vaccino antinfluenzale è indicato per la protezione di tutti i soggetti che non abbiano specifiche controindicazioni alla sua somministrazione, come riportato nei foglietti illustrativi e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ogni specifico vaccino .

Tuttavia, in accordo con gli obiettivi specifici indicati dalla pianificazione sanitaria nazionale ed, in particolare con il Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 (PNV), e con il perseguimento degli obiettivi specifici della vaccinazione antinfluenzale, vengono qui indicati i gruppi di popolazione per cui l'offerta attiva e gratuita di vaccinazione è prioritaria da parte dei servizi territoriali di prevenzione, direttamente o attraverso servizi collegati (medici di famiglia, ospedali, datori di lavoro):

##### 1. Soggetti di età pari o superiore a 65 anni;

##### 2. Bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti affetti da:

- a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO)
- b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite
- c) diabete mellito e altre malattie metaboliche
- d) malattie renali con insufficienza renale

- e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie
- f) tumori
- g) malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV
- h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali
- i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici
- j) patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari)

### **3. Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale**

### **4. Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino nel secondo e terzo trimestre di gravidanza**

Diversi studi hanno messo in evidenza il maggior rischio di gravi complicazioni in seguito all'influenza, anche in assenza di condizioni mediche predisponenti, per le donne nel terzo trimestre di gravidanza o nelle prime fasi del puerperio; i vaccini antinfluenzali sono a base di virus uccisi o di subunità e non comportano quindi, in nessuna fase della gravidanza, i rischi connessi all'impiego di vaccini con virus vivi attenuati.

Per quanto riguarda le donne che saranno nel secondo e terzo trimestre di gravidanza durante la stagione epidemica, è opportuno che vengano vaccinate contro l'influenza per l'aumentato rischio di complicanze gravi e di decesso correlati alla malattia.

La vaccinazione, può essere effettuata in qualsiasi trimestre della gravidanza, in quanto non associata ad effetti avversi nel prodotto del concepimento.

Tuttavia, si ritiene opportuno sottolineare che nel corso del primo trimestre di gravidanza l'effettuazione della vaccinazione antinfluenzale deve essere subordinata ad una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del medico curante, dal momento che la letteratura scientifica riguardante gli effetti della vaccinazione eseguita in questa fase della gravidanza è scarsa e non esaustiva.

### **5. Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti**

I pazienti ricoverati presso le strutture per lungodegenti risultano particolarmente fragili nei periodi di maggiore circolazione dei virus influenzali. Essi risultano generalmente portatori di condizioni individuali o di specifiche patologie che predispongono alle complicanze e rendono particolarmente severo il decorso della malattia influenzale.

Inoltre la vita in comunità rende molto facile il contagio interumano ogni volta che il virus entra nella comunità stessa. Un'ampia letteratura documenta l'utilità della vaccinazione influenzale nelle comunità per lungodegenti.

### **6. Medici e personale sanitario di assistenza**

Le motivazioni per le quali è importante l'immunizzazione del personale sanitario che opera nelle strutture ospedaliere per acuti, nelle comunità per lungodegenti, nelle strutture territoriali e a livello di popolazione (medici e pediatri di famiglia) sono diverse:

- a. il rischio personale di contrarre l'influenza essendo a continuo contatto con soggetti ammalati di forme respiratorie e di influenza specie nei periodi di diffusione epidemica dei virus
- b. l'assenteismo dal lavoro per influenza proprio nel periodo in cui vi è maggiore richiesta di assistenza da parte della popolazione

- c. il rischio di diventare trasmettitore di infezione da virus influenzali nella comunità dove esercitano la loro attività lavorativa (ospedale, strutture per lungodegenti etc.), comunità che richiedono invece il massimo di tutela

Esiste un'ampia letteratura che documenta l'utilità della vaccinazione del personale sanitario.

## **7. Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio**

Tale categoria di soggetti diventa un importante elemento per ridurre il rischio di trasmissione, soprattutto quando i soggetti ad alto rischio non possono essere vaccinati a causa dell'esistenza di vere controindicazioni alla vaccinazione.

## **8. Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori:**

La vaccinazione sarà offerta gratuitamente alle forze di polizia e ai vigili del fuoco, considerato il ruolo essenziale svolto nell'ambito della sicurezza ed emergenza.

Altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione per specifici motivi o, comunque, 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.

## **9. Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani:**

Ai lavoratori a contatto con specie animali, che sono serbatoi naturali dei virus influenzali o che si ammalano a causa di questi, va raccomandata, ed offerta attivamente, la vaccinazione antinfluenzale.

Tale intervento preventivo è finalizzato a mantenere in salute questa categoria di soggetti che, oltre a coloro che sono coinvolti nell'allevamento, comprende operatori che svolgono importanti funzioni di vigilanza e controllo sulla salute animale, che si sono rivelate le armi più efficaci nel contrastare l'introduzione e la diffusione di virus influenzali altamente patogeni e potenzialmente pandemici.

La vaccinazione antinfluenzale, inoltre, è importante anche per evitare coinfezioni in questi soggetti tra virus influenzali umani e virus influenzali patogeni per specie animali, che potrebbero dar luogo ad una ricombinazione virale che potrebbe dare origine ad un nuovo virus influenzale altamente patogeno, trasmissibile da uomo a uomo.

Per tale ragione, la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata a:

- allevatori
- addetti all'attività di allevamento
- addetti al trasporto di animali vivi
- macellatori e vaccinatori
- veterinari pubblici e libero-professionisti

## **10. Informazioni aggiuntive riguardo alla vaccinazione di ulteriori gruppi di popolazione**

### **Bambini non compresi nelle categorie a rischio:**

L'inserimento nelle categorie da immunizzare prioritariamente contro l'influenza di tutti i bambini da 6 mesi a 24 mesi (o fino a 5 anni) è un argomento attualmente al centro di discussione da parte della comunità scientifica internazionale.

Questa scelta è già stata fatta dalla Sanità Americana e Canadese ma i dati di copertura vaccinale finora raggiunti non consentono di valutare l'impatto di tale intervento.

Pertanto i Servizi di Sanità Pubblica dei Paesi europei, compresi quelli italiani, non hanno finora ritenuto di promuovere programmi di offerta attiva gratuita del vaccino influenzale ai bambini che non presentino fattori individuali di rischio.

Ciò non significa che vi siano controindicazioni alla vaccinazione dei bambini "sani" di età superiore a 6 mesi, qualora il loro pediatra optasse per tale scelta. Ma si sottolinea di considerare, stimato il numero limitato di vaccino disponibile, la priorità dell'offerta per i soggetti appartenenti a gruppi a rischio.

Valgono per loro le stesse regole (dosaggio, n° di dosi) indicate per i bambini appartenenti ai gruppi di rischio.

### **Popolazione generale**

Possono scegliere di vaccinarsi contro l'Influenza tutte le persone che desiderano evitare la malattia influenzale per varie motivazioni (timore della malattia, viaggi, lavoro, etc.) salvo quelle per cui esistono specifiche controindicazioni. Il vaccino è disponibile presso le farmacie, ma è bene che tale scelta sia sempre effettuata di concerto con il proprio medico.

## **4. Informazioni sui vaccini antinfluenzali**

**Fermo restando che i vaccini vanno utilizzati sempre seguendo le indicazioni contenute nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) approvati dei singoli prodotti autorizzati in Italia, al fine di supportare l'informazione sul vaccino antinfluenzale, di seguito si riportano alcune importanti indicazioni.**

### **4.1 Tipologia di vaccini**

I vaccini disponibili in Italia sono tutti inattivati e quindi non contengono particelle virali intere attive e sono classificabili nei seguenti tipi:

- vaccino split, contenente virus influenzali frammentati
- vaccino a subunità, contenente solo gli antigeni di superficie, emoagglutinina e neuraminidasi
- vaccino virosomiale, contenente gli antigeni di superficie emoagglutinine e neuroaminidasi legati a virosomi come sistema carrier/adiuvante
- vaccino adiuvato, contenente gli antigeni di superficie emulsionati ad adiuvante oleoso metabolizzabile (MF59)

I vaccini a subunità, sono in genere meno reattogenici rispetto agli altri e pertanto sono particolarmente indicati per l'immunizzazione dei bambini e di adulti che abbiano presentato episodi reattivi a precedenti vaccinazioni

I vaccini virosomiali vanno considerati come vaccini adiuvati; sono autorizzati per l'immunizzazione dei soggetti dai 6 mesi di età.

I vaccini adiuvati con MF59 sono autorizzati, fino ad ora per l'immunizzazione dei soggetti  $\geq 64$  anni. La funzione degli adiuvanti è quella di potenziare la risposta immunitaria alla vaccinazione; per questo trovano particolare indicazione per l'immunizzazione dei soggetti anziani e di quelli poco rispondenti.

#### 4.2 Dosaggio e modalità di somministrazione

Ferme restando le indicazioni riportate su RCP di ciascun vaccino registrato, si riporta di seguito la tabella contenente indicazioni su dosaggio e modalità di somministrazione:

Età	Vaccino	Modalità di somministrazione
Da 6 mesi a 36 mesi	split o sub-unità/virosomiale	- Formulazione pediatrica o mezza dose adulti (0,25 ml) ripetuta a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - Formulazione pediatrica o mezza dose adulti (0,25 ml) se già vaccinati negli anni precedenti.
Da 3 a 9 anni	split o sub-unità/virosomiale	- 1 dose (0,50 ml) ripetuta a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta - 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti.
oltre 9 anni	split o sub-unità/virosomiale	1 dose (0,50 ml)
età $\geq 64$ anni	split o sub-unità/adiuvato con MF59 e con virosomi (virosomiale)	1 dose (0,50 ml)

Poiché la maggior parte della popolazione è stata, con tutta probabilità, infettata dai virus influenzali A/H3N2, A/H1N1 e B nel corso degli ultimi anni, **una sola dose di vaccino antinfluenzale è sufficiente** per i soggetti di tutte le età, con esclusione dell'età infantile.

Per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, **mai vaccinati in precedenza**, si raccomandano **due dosi di vaccino antinfluenzale**, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane (come esplicitato in tabella).

Il vaccino antinfluenzale va somministrato per via intramuscolare ed è raccomandata l'inoculazione nel muscolo deltoide per tutti i soggetti di età superiore a 9 anni; nei bambini e nei lattanti la sede raccomandata è la faccia antero-laterale della coscia.

Il periodo destinato alla **conduzione** delle campagne di vaccinazione antinfluenzale è, per la nostra situazione climatica e per l'andamento temporale mostrato dalle epidemie influenzali in Italia, quello autunnale, a partire **dalla metà di ottobre fino a fine dicembre**.

Un anticipo della somministrazione del vaccino antinfluenzale potrebbe, soprattutto nelle persone anziane che presentano risposte immunitarie meno valide, avere come conseguenza un declino del titolo anticorpale proprio in corrispondenza del picco epidemico stagionale.

Non vi sono controindicazioni alla vaccinazione delle persone asintomatiche anche nel periodo epidemico; Una vaccinazione troppo tardiva potrebbe peraltro non arrivare in tempo a conferire una protezione immunitaria sufficiente a prevenire la malattia.

#### 4.3 Mantenimento del vaccino, temperatura e stabilità.

Il vaccino antinfluenzale deve essere conservato a temperature comprese tra  $+2^{\circ}\text{C}$  e  $+8^{\circ}\text{C}$ , e **non** deve essere congelato.

I vaccini inattivati contro l'influenza, se conservati ad una temperatura corretta, tra  $2$  e  $8^{\circ}\text{C}$ , rimangono stabili per almeno un anno.

Per un mantenimento ottimale si raccomanda di assicurarsi che il vaccino permanga il meno possibile fuori dal frigorifero; il vaccino deve essere trasportato in busta o contenitore per farmaci/alimenti surgelati/refrigerati nei quali sia presente un elemento refrigerante, con il quale va evitato accuratamente che il vaccino venga a diretto contatto.

#### **4.4. Controindicazioni e precauzioni**

Il vaccino antinfluenzale non deve essere somministrato a:

- Lattanti al di sotto dei sei mesi (per mancanza di studi clinici controllati che dimostrino l'innocuità del vaccino in tali fasce d'età).
- Soggetti che abbiano manifestato reazioni di tipo anafilattico ad una precedente vaccinazione o ad uno dei suoi componenti.
- Una malattia acuta di media o grave entità, con o senza febbre, costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione, che va rimandata a guarigione avvenuta.

Un'anamnesi positiva per sindrome di Guillain Barrè costituisce motivo di precauzione riguardo alla somministrazione di vaccino antinfluenzale.

#### **4.5 False controindicazioni**

- Allergia alle proteine dell'uovo, con manifestazioni non anafilattiche;
- Malattie acute di lieve entità;
- Infezione da HIV ed altre immunodeficienze congenite o acquisite. La condizione di immunodepressione non costituisce una controindicazione alla somministrazione della vaccinazione antinfluenzale. La somministrazione del vaccino potrebbe non evocare una adeguata risposta immune. Una seconda dose di vaccino non migliora la risposta anticorpale in modo sostanziale.

#### **4.6 Somministrazione simultanea di più vaccini**

Il vaccino antinfluenzale non interferisce con la risposta immune ad altri vaccini inattivati o vivi attenuati.

I soggetti che rientrano nelle categorie sopra indicate possono ricevere, se necessario, il vaccino antinfluenzale contemporaneamente ad altri vaccini, in sedi corporee e con siringhe diverse.

Negli adulti ad alto rischio di complicazioni e negli anziani, la vaccinazione antinfluenzale è l'occasione opportuna per somministrare contemporaneamente altri vaccini, quali l'antipneumococcico, per prevenire le complicanze dell'influenza o di altre infezioni virali dell'apparato respiratorio, e l'antitetanico, per prevenire i rischi di tale infezione.

#### **4.7. Reazioni indesiderate al vaccino antinfluenzale**

I vaccini antinfluenzali contengono solo virus inattivati o parti di questi, pertanto non possono essere responsabili di infezioni da virus influenzali.

Le persone vaccinate dovrebbero essere ragguagliate sul fatto che, particolarmente nella stagione fredda, infezioni respiratorie e sindromi con sintomatologie simili a quelle dell'influenza possono essere provocate da molteplici altri agenti batterici e virali, nei cui confronti il vaccino antinfluenzale non può avere alcuna efficacia protettiva.

Gli effetti collaterali comuni dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale consistono in reazioni locali, quali dolore, eritema, gonfiore nel sito di iniezione.

Le reazioni sistemiche comuni includono malessere generale, febbre, mialgie, con esordio da 6 a 12 ore dalla somministrazione della vaccinazione e della durata di 1 o 2 giorni.

Vengono raramente segnalate anche reazioni allergiche.

Sono stati riferiti, dopo vaccinazione antinfluenzale, eventi rari quali trombocitopenia, nevralgie, parestesie, disordini neurologici.

La correlazione causale tra la somministrazione di vaccino antinfluenzale e tali eventi non è stata dimostrata.

In particolare, non è stata dimostrata l'associazione tra i vaccini antinfluenzali correntemente in uso e la sindrome di Guillain Barrè, che presenta invece una associazione con diverse malattie infettive, tra cui la stessa influenza ed altre infezioni delle vie aeree.

## **5. Somministrazione simultanea del vaccino anti-influenzale ed anti-pneumococcico in anziani e soggetti a rischio**

Negli adulti ad alto rischio di complicazioni e negli anziani, è possibile effettuare la vaccinazione antipneumococcica contemporaneamente con quella antinfluenzale. Negli ultimi anni, numerosi studi pubblicati in letteratura hanno dimostrato che la simultanea somministrazione del vaccino antipneumococcico e antiinfluenzale elicitava una risposta immunitaria soddisfacente, senza aumentare l'incidenza o la severità degli eventi avversi.

È raccomandabile, dunque, come previsto dal PNV 2005-2007, favorire programmi di offerta attiva della vaccinazione a soggetti di età uguale o superiore a 64 anni, ai soggetti istituzionalizzati, ai soggetti ad alto rischio, con vaccino polisaccaridico 23-valente, in occasione della vaccinazione annuale contro l'influenza e prevedere, contemporaneamente, programmi di sorveglianza per la valutazione dell'efficacia dell'intervento vaccinale. Va comunque tenuto presente che, mentre la vaccinazione antinfluenzale va effettuata annualmente, la vaccinazione antipneumococcica richiede un solo richiamo dopo 5 anni; alla luce delle attuali conoscenze in merito, infatti, si consiglia di effettuare non più di un richiamo dalla prima dose.

Una recente revisione delle evidenze disponibili in letteratura, commissionata dal Ministero della Salute, e i cui risultati sono disponibili su sito [www.epicentro.iss.it/epb](http://www.epicentro.iss.it/epb), conclude che non vi è consenso unanime tra i revisori delle evidenze circa l'efficacia della vaccinazione universale tra gli anziani. In Italia molte regioni e PA hanno comunque deliberato l'offerta di vaccinazione anti-pneumococcica durante le campagne di vaccinazione anti-influenzale; tuttavia non sono ancora disponibili osservazioni circa l'effetto aggiuntivo, in termini di guadagno di salute, ottenuto dalla vaccinazione anti-pneumococcica.

## **6. Raccomandazioni per l'incremento della copertura vaccinale, per l'offerta del vaccino antinfluenzale, e per la sorveglianza epidemiologica dell'influenza**

### **6.1 Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione**

Per ridurre significativamente la morbosità per influenza e le sue complicanze, nonché l'eccesso di mortalità, è necessario raggiungere coperture elevate nei gruppi di popolazione target della vaccinazione, **in particolare nei soggetti ad alto rischio di tutte le età.**

D'altra parte, per quanto detto a proposito delle ricadute della vaccinazione antinfluenzale e del rationale per la sua implementazione, è necessario riconfermare gli obiettivi di copertura già stabiliti dalla pianificazione nazionale (Piano Nazionale Vaccini) ed individuare tutte le modalità necessarie per il raggiungimento di tali obiettivi, soprattutto quelle utili per il raggiungimento dei gruppi a rischio.

Gli obiettivi di copertura, per tutti i gruppi target, sono i seguenti:

- **il 75% come obiettivo minimo perseguibile**
- **il 95% come obiettivo ottimale.**

## 6.2 Interventi

I dati di vendita dei vaccini antinfluenzali ed i dati preliminari di copertura vaccinale relativi alla campagna antinfluenzale 2007-2008, mostrano che la proporzione di vaccinati risulta essere inferiore rispetto a quanto osservato nella stagione 2006-2007.

In base ai dati preliminari di copertura vaccinale forniti dalle Regioni e PA, è possibile stimare che la copertura vaccinale negli ultrassettantenni sia del 65% circa.

Non sono disponibili dati di copertura per le singole categorie a rischio, e la copertura stimata nel totale della popolazione è del 18,5% circa.

Pertanto, la copertura vaccinale negli anziani non ha ancora raggiunto il target previsto a livello nazionale, e mancano le informazioni sui gruppi a rischio, per i quali i risultati di indagini campionarie mostrano coperture assolutamente insufficienti (< 50%).

Si rinnova quindi l'invito al personale medico (MMG e PLS) coinvolto nelle attività di vaccinazione antinfluenzale, a costruire registri dei soggetti a rischio, al fine di rinnovare ogni anno l'offerta attiva a tali soggetti e mettere in pratica ogni iniziativa utile ad accrescere il reclutamento dei bambini e adulti a maggior rischio di complicanze legate all'infezione da virus influenzale stagionale.

Per migliorare il ricorso alla vaccinazione antinfluenzale di queste categorie è importante:

- Condurre campagne informative, che raggiungano l'intera popolazione italiana.

Questo Ministero si è fatto carico di sensibilizzare le Pubbliche Amministrazioni sull'opportunità di vaccinare i soggetti addetti a servizi essenziali ed i soggetti a rischio per attività lavorativa e, negli ultimi anni, sta promuovendo una campagna di comunicazione per gli operatori sanitari e per la popolazione attraverso gli operatori sanitari.

Analogamente, molte Regioni e diverse ASL effettuano, annualmente, campagne di comunicazione sulla vaccinazione influenzale.

Tali iniziative di comunicazione andrebbero ulteriormente implementate, capillarmente, a livello locale.

- Sensibilizzare i medici di medicina generale e pediatri di famiglia sulle categorie target della vaccinazione.

Come sottolineato nel Piano Nazionale Vaccini 2005-2007, i medici e i pediatri di famiglia, per i rapporti che mantengono, da una parte, con i servizi vaccinali e, più in generale, con il distretto sanitario e, dall'altra, con la popolazione, possono svolgere un ruolo chiave nella promozione e nella attuazione delle campagne di vaccinazione antinfluenzale.

Per raggiungere gli obiettivi indicati nella programmazione sanitaria nazionale, è opportuno continuare, nei modi ritenuti più opportuni da Regioni e Province Autonome, la messa in atto di strategie per il coinvolgimento attivo di tali professionisti che, laddove attuato, ha portato ad un sensibile aumento dell'offerta della vaccinazione antinfluenzale.

- Sensibilizzare i medici ospedalieri e specialisti sull'importanza della vaccinazione nelle categorie a rischio

Sensibilizzare, per quanto riguarda la vaccinazione di specifici gruppi professionali, le organizzazioni i datori di lavoro, le Pubbliche Amministrazioni, le Istituzioni scolastiche.

Appare inoltre utile sottolineare che le acquisizioni di vaccino antinfluenzale da parte delle ASL debbano essere calibrati in base a stime reali delle popolazione target da vaccinare, ciò al fine di evitare acquisti insufficienti e/o inappropriati.

### **6.3 Azioni da intraprendere**

**Le azioni da intraprendere per la conduzione della campagna annuale di vaccinazione includono:**

- predisporre registri di soggetti a rischio per l'offerta stagionale;
- invitarli attivamente alla vaccinazione;
- registrare le vaccinazioni effettuate, ottenendo dati sull'utilizzazione del vaccino antinfluenzale anche al di fuori delle strutture delle ASL (MMG, farmacie). I dati statistici relativi all'andamento della vaccinazione antinfluenzale, andranno inviati a questo Ministero, esclusivamente in forma aggregata per Regione, in via provvisoria, entro il 15 gennaio 2009 e, in via definitiva, entro il 15 aprile 2009, utilizzando lo schema che sarà successivamente inviato.

Si richiama l'attenzione delle SS.LL. sull'opportunità del rispetto di tale scadenza, ai fini di un corretto monitoraggio delle attività di profilassi antinfluenzale prima dell'inizio della stagione successiva.

- sorvegliare gli eventi avversi a vaccino; si raccomanda un'attenta sorveglianza delle eventuali reazioni avverse a vaccinazione, per la segnalazione delle quali devono essere seguite le disposizioni fornite dal Decreto del Ministro della Salute del 12 dicembre 2003 (cfr. G.U. n° 36 del 13 febbraio 2004 e lettera circolare DGPREV.V/2062 del 30 gennaio 2004).

- sorvegliare la sindrome influenzale, e migliorare le conoscenze sulle complicanze attribuibili all'influenza (quali decessi e ricoveri).

Le attività di monitoraggio epidemiologico e virologico sono determinanti, non solo ai fini delle decisioni relative alla composizione che dovrà avere il vaccino antinfluenzale nelle successive stagioni epidemiche, ma anche per indirizzare le scelte in materia di programmazione sanitaria.

La sorveglianza epidemiologica viene sistematicamente attivata ogni anno, in base ad un protocollo inviato a tutte gli Assessorati Regionali alla Sanità che individuano i referenti ed i medici sentinella per la sorveglianza settimanale.

Le Regioni sono altresì invitate a potenziare la sorveglianza virologica dell'influenza e delle altre virosi respiratorie, identificando e sostenendo adeguatamente i laboratori afferenti alla rete nazionale.

Per IL MINISTRO  
F.to Il Sottosegretario di Stato  
Prof. Ferruccio Fazio

AC

MGP

FO