

Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2004-2005

1. Cenni sull'epidemiologia dell'influenza

L'influenza costituisce un rilevante problema di sanità pubblica a causa della sua ubiquità, e contagiosità, per la variabilità antigenica dei virus influenzali, per l'esistenza di serbatoi animali e per le possibili gravi complicanze.

Nei paesi industrializzati l'influenza costituisce una delle principali cause di morte per malattia infettiva, immediatamente dopo AIDS e tubercolosi; a causa dei costi sanitari diretti ed indiretti nonché per l'attuazione di misure di controllo ed estinzione di focolai epidemici, nel campo della sanità pubblica veterinaria, costituisce una rilevante fonte di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale.

Ciononostante, poiché i suoi sintomi sono simili a quelli di altre malattie, il termine "influenza" viene spesso impropriamente attribuito ad affezioni delle prime vie aeree, di natura sia batterica che virale; ciò porta a minimizzare l'importanza di questa infezione come causa di morbosità e mortalità.

La morbosità per influenza è più alta nei bambini, tuttavia le forme complicate e la mortalità per influenza sono soprattutto a carico delle persone anziane e di particolari gruppi a rischio.

Nel corso di epidemie estese il tasso d'attacco dell'infezione può variare dal 5% al 30%, con conseguenti importanti ripercussioni negative sull'attività lavorativa e sulla funzionalità dei servizi di pubblica utilità, in primo luogo di quelli sanitari.

In caso di pandemia, evenienza che si è manifestata tre volte nel corso del secolo scorso, il tasso d'attacco potrebbe essere di molto superiore, arrivando al 60-70%.

Sulla base di tale considerazioni, è evidente che nel campo della sanità pubblica umana, la prevenzione dell'influenza – basata essenzialmente sulla vaccinazione – debba essere oggetto di massima considerazione da parte delle Autorità di sanità pubblica a livello internazionale e nazionale.

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 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.

La possibilità di prevenire l'influenza mediante vaccini sicuri ed efficaci (la protezione conferita dalla vaccinazione antinfluenzale nei confronti della malattia è stimata, negli adulti sani, intorno al 70-90%) ed i favorevoli rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio

dell'intervento, hanno fatto sì che la prevenzione dell'influenza sia sempre stata oggetto di particolare interesse nei Piani Sanitari Nazionali (PSN) che si sono succeduti nel tempo.

Ciò nonostante, fino all'emanazione del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, che definiva il target operativo di copertura pari ad almeno il 75% nelle persone di età pari o superiore a 65 anni - categoria di persone maggiormente a rischio per l'insorgenza di complicanze - i livelli di copertura vaccinale riferiti dalle strutture del SSN nella popolazione generale e negli ultrasessantacinquenni erano attestati su livelli inferiori al 4% e al 25% rispettivamente; solo negli ultimi anni le coperture vaccinali per influenza sono decisamente aumentate e nella campagna di prevenzione 2002-2003, il tasso medio di copertura vaccinale è stato del 15,2% nella popolazione generale, ed ha raggiunto il 60,7% negli ultrasessantacinquenni (tabella 1); modesti incrementi in termini di copertura sono stati osservati anche nelle altre fasce di popolazione (figure 1 e 2)

Lo scarso numero di Regioni che hanno inviato dati completi relativi alla campagna vaccinale 2003-2004, non consente di effettuare stime attendibili ed esaustive sulle coperture raggiunte.

Poichè il target operativo di copertura del 75% nella popolazione ultrasessantacinquenne, non è stato ancora raggiunto, il miglioramento della copertura vaccinale antinfluenzale per le categorie a rischio è una delle priorità individuate dal Piano Nazionale di Prevenzione Attiva 2004 – 2006.

2. L'influenza nel mondo nel periodo settembre 2003 – febbraio 2004

Nel periodo settembre 2003 - febbraio 2004, attività influenzale è stata segnalata in Africa, nelle Americhe, in Asia, in Europa ed in Oceania; l'attività influenzale, più marcata e con inizio più precoce rispetto ai tre anni precedenti, è stata inizialmente segnalata nell'America del nord e nei Paesi dell'Europa occidentale per estendersi successivamente nei Paesi dell'Europa orientale ed all'Asia dove è stata generalmente moderata malgrado un'intensificazione nelle ultime settimane.

Il virus A(H3N2) è stato dominante nella maggior parte dei Paesi, mentre la circolazione di virus A(H1) è rimasta debole nella maggior parte del mondo, pur provocando focolai epidemici in Islanda ed in Ucraina. La circolazione di virus B è rimasta bassa.

Fra dicembre 2003 e febbraio 2004, 33 casi umani di influenza, di cui 22 mortali, da virus A(H5N1) sono stati segnalati in Vietnam ed in Thailandia, in associazione con epidemie di influenza aviaria da virus A(H5N1) nel pollame. Tutti i virus A(H5N1) isolati da malati o da soggetti deceduti hanno dimostrato possedere un corredo genetico interamente di origine aviaria, fattore che ha sicuramente contribuito alla mancata trasmissione da uomo a uomo. Non è stata, infatti, riscontrata una chiara evidenza di contagio interumano. Nello stesso periodo l'Organizzazione Internazionale Epizootie (OIE) ha comunicato il manifestarsi di focolai di influenza aviaria negli allevamenti avicoli di pollame in tutta l'area estremo orientale ed in Giappone – tutti da virus A(H5) e negli Stati Uniti d'America – da virus A(H7N2). Considerando particolarmente preoccupante, e potenzialmente alla base di gravi conseguenze per la salute umana, la co-circolazione di virus influenzali umani ed animali, l'Organizzazione Mondiale della

Sanità ha dichiarato il passaggio alla Fase 0, Livello 2, del Piano di predisposizione operativa per la pandemia influenzale.

Nel dicembre 2003 un caso isolato di influenza da virus A(H9N2) è stato identificato nella Regione Amministrativa Speciale di Hong Kong.

3. L'influenza in Italia nel periodo ottobre 2003 – aprile 2004

Sorveglianza epidemiologica e virologica

La sorveglianza clinico-epidemiologica dell'influenza, attuata in precedenza attraverso reti pilota, dall'anno 2000 è diventata attività istituzionale, in seguito all'Accordo stipulato in sede di Conferenza Permanente per i rapporti fra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome. La sua gestione diretta, da parte delle Regioni e delle Province Autonome fornisce garanzie di continuità nel tempo e di uniformità della rilevazione, anche grazie ai Protocolli standardizzati messi a punto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dal Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza (CIRI).

Il sistema di sorveglianza epidemiologica – **INFLUNET** - è costituito da una rete di medici sentinella con popolazioni di assistiti rappresentative di tutto il territorio nazionale. I medici inviano settimanalmente le segnalazioni all'ISS ed al CIRI che a loro volta li trasmettono al Ministero della salute, che costituisce il punto finale della rete di sorveglianza ed il centro per il ritorno delle informazioni sia a livello nazionale che internazionale.

La sorveglianza epidemiologica si basa sulle rilevazioni e segnalazioni di INFLUENZA LIKE SINDROME (ILI), a partire dall'inizio della 42° settimana dell'anno fino all'ultima settimana del mese di aprile dell'anno successivo.

La **definizione clinica di caso ILI** è la seguente:

affezione respiratoria acuta ad esordio brusco ed improvviso con febbre > 38°C,

accompagnata da almeno un sintomo tra i seguenti sintomi generali:

- *cefalea, malessere generalizzato, sensazione di febbre (sudorazione, brividi), astenia*

e da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori:

- *tosse, faringodinia, congestione nasale.*

Obiettivi del sistema sono: monitorare la frequenza dei casi di sindrome influenzale osservati, stimare i tassi di incidenza nel tempo e nello spazio e disporre, in situazioni di emergenza pandemica, di una rete di medici sentinella in grado di fronteggiare la diffusione della pandemia influenzale.

Inoltre, è presente un sistema di sorveglianza virologica che mira a verificare, nei periodi interpandemici, la circolazione dei diversi ceppi di virus influenzali, identificando la settimana di inizio e il periodo di massima circolazione virale, e a fornire agli Organismi Internazionali (OMS, Agenzia Europea del Farmaco - EMEA) dati utili all'aggiornamento della composizione vaccinale, verificando il grado di omologia antigenica tra ceppi circolanti nella popolazione e ceppi vaccinali.

L'attività di monitoraggio virologico viene coordinata dal Centro Nazionale dell'Influenza operante presso il Reparto "Malattie virali e vaccini inattivati" dell'Istituto Superiore di Sanità che

si avvale della collaborazione di una rete di laboratori regionali che provvedono alla raccolta dei campioni e alla identificazione dei virus (allegato 2).

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

I risultati sono diffusi settimanalmente attraverso il sito internet <http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/influenza.jsp?lista=0>.

Per ciò che concerne la stagione 2003-2004, l'andamento delle ILI è risultato complessivamente al di sotto dell'atteso, ed i tre valori di picco (4,83; 4,75; 4,63 per 1000 assistiti), registrati rispettivamente nella 6^a, 7^a ed 8^a settimana del 2004, sono stati in assoluto i più bassi fra i valori di picco registrati nelle ultime 5 stagioni di sorveglianza.

La distribuzione per classi d'età, che nell'ultima stagione di sorveglianza ha riguardato anche le classi d'età 0-4 e 5-14 (negli anni precedenti le due classi erano aggregate) è risultata simile agli anni precedenti, ed il massimo contributo è stato dato dalle classi 0-4 e 5-14 mentre l'incidenza più bassa è stata registrata negli ultrasessantacinquenni. (figura 3).

Operando un confronto con le stagioni precedenti (figura 4) si rilevano un inizio ed un picco più tardivi, una fase di plateau più lunga ed un lento decremento di attività, andamento complessivamente simile a quello rilevato nella stagione 2000-2001.

Per ciò che riguarda la sorveglianza virologica (figura 5) complessivamente, al 30 aprile 2004, sono stati raccolti 2.964 campioni, dei quali 423 sono risultati positivi. Sono stati identificati 398 ceppi virali influenzali di tipo A, di cui 331 appartenenti al sottotipo A/H3N2, 8 al sottotipo A/H1N1, 1 al sottotipo A/H1N2 e 58 non sottotipizzati, oltre a 25 ceppi di tipo B.

Il primo isolamento di virus influenzale è avvenuto presso il Centro Universitario di Genova dove è stato identificato un virus di tipo A(H1N1) in un campione raccolto nella 47^a settimana da una bambina di 3 anni; il successivo isolamento è avvenuto a Milano dove, tramite PCR è stato identificato un ceppo di tipo A(H3N2) da un campione raccolto sempre nella 47^a settimana; tutti i primi isolamenti sono stati effettuati su campioni prelevati da bambini di età inferiore a 10 anni.

Il picco della circolazione virale è stato registrato nella 6^a settimana, in corrispondenza del picco di attività clinico-epidemiologica (fig. 6).

Nel complesso, i virus del sottotipo A(H3N2) sono risultati nettamente predominanti ed associati a focolai epidemici, mentre virus del sottotipo A(H1N1) sono stati isolati da casi sporadici.

I Laboratori che per la passata stagione di sorveglianza hanno inviato campioni al Centro Nazionale Influenza sono riportati nell'allegato 2.

4. Caratteristiche antigeniche degli isolamenti più recenti

Con i test di inibizione dell'emoagglutinazione (HI), la maggioranza dei ceppi A(H1N1) e A(H1N2) è risultata simile dal punto di vista antigenico al ceppo A/Nuova Caledonia/20/99; le neuroaminidasi dei virus A(H1N2) sono apparse strettamente correlate a quelle dei virus A(H3N2) attualmente circolanti.

Con gli stessi test, la maggior parte dei ceppi A(H3N2) è risultata simile alla variante A/Fujian/411/2002.

Pochi virus del tipo B sono risultati essere strettamente correlati, dal punto di vista antigenico, al ceppo di riferimento B/Hong Kong/330/2001; la maggior parte erano ceppi B/Yamagata/16/88 e molti potevano essere distinti dal B/Sichuan/379/99 ed erano più direttamente simili a B/Shanghai/361/2002.

5. Composizione del vaccino antinfluenzale per la stagione 2004-2005

Nella stagione epidemica 2003-2004 in numerosi Paesi del mondo sono circolati virus A(H3N2), A(H1N1), A(H1N2) e B.

I sottotipi A(H1N1) ed A(H1N2) sono stati isolati da casi sporadici nella maggior parte dei Paesi, mentre solo due Paesi hanno segnalato focolai epidemici.

I test hanno mostrato che tali sottotipi presentavano caratteristiche simili al ceppo A/Nuova Caledonia/20/99.

I virus del sottotipo A(H3N2) sono stati predominanti ed associati ad epidemie estese in molti Paesi; essi hanno mostrato, nella maggior parte dei casi, somiglianze con il ceppo A/Fujian/411/2002.

I virus del tipo B hanno circolato causando casi sporadici ma non provocando epidemie; la maggior parte è stata trovata antigenicamente analoga al ceppo B/Shanghai/361/2002.

Sulla base dei riscontri epidemiologici e sierologici riguardanti la circolazione di virus influenzali nella passata stagione, ottenuti grazie alla rete per la sorveglianza ed il controllo dell'influenza, che si estende in 82 paesi del mondo, Italia compresa, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che il vaccino antinfluenzale da utilizzare per la prossima campagna 2004-2005 nell'emisfero settentrionale, sia un vaccino trivalente contenente i seguenti antigeni:

- antigene analogo al ceppo **A/Nuova Caledonia/20/99** (H1N1)
- antigene analogo al ceppo **A/Fujan/411/2002**¹ (H3N2)
- antigene analogo al ceppo **B/Shanghai/361/2002**²

¹ il ceppo usato per la produzione di vaccino è A/Wyoming/3/2003; è ugualmente disponibile il ceppo A/Kumamoto/102/2002

² i ceppi B/Shanghai/361/2002 e B/Jilin/20/2003 e B/Jiangsu/10/2003 figurano fra i virus vaccinici potenziali

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

6. Raccomandazioni sull'impiego del vaccino antinfluenzale

La vaccinazione rimane il mezzo migliore, in termini di costo-efficacia e costo-beneficio, per prevenire l'influenza. Anche senza considerare le ricadute di questa malattia in termini di

morbilità e spesa sanitaria, all'influenza sono associate serie complicazioni, per possibili superinfezioni batteriche o patologie concomitanti; essa inoltre è responsabile di un eccesso di mortalità nelle categorie di soggetti maggiormente a rischio in ragione dell'età avanzata o della preesistenza di condizioni morbose predisponenti.

Il ricorso all'ospedalizzazione per il trattamento di forme influenzali, anche non complicate, in persone anziane, comporta serie ripercussioni sulla recettività dei reparti di medicina, con possibili disfunzioni operative nelle procedure di accettazione dei pazienti.

La vaccinazione antinfluenzale, in particolar modo nelle persone anziane, ma anche nelle persone di tutte le età che desiderano prevenire la malattia e contribuire all'interruzione della catena epidemiologica dell'infezione, determina sostanziali riduzioni della morbosità, delle complicazioni e, conseguentemente del tasso di ospedalizzazione per influenza.

Nella stagione 2004-05 la vaccinazione antinfluenzale assume ulteriore rilievo a causa della recente epidemia di influenza aviaria nell'area estremo orientale; l'Organizzazione Mondiale della Sanità, infatti, ha evidenziato il grave rischio per la salute umana che si verrebbe a determinare qualora virus dell'influenza umana ed aviaria (in particolare A/H5N1) co-circolassero negli stessi individui.

Pertanto, in accordo con gli obiettivi specifici indicati dalla pianificazione sanitaria nazionale e con il perseguimento di obiettivi di riduzione della morbosità per influenza e delle sue complicanze, le categorie di soggetti cui i servizi territoriali di prevenzione dovranno offrire la vaccinazione antinfluenzale sono le seguenti:

1) soggetti di età pari o superiore a 65 anni

2) soggetti in età infantile ed adulta affetti da:

- a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa la malattia asmatica), circolatorio, uropoietico ovvero altre severe condizioni patologiche che aumentino il rischio di complicanze
- b) malattie degli organi emopoietici
- c) diabete ed altre malattie dismetaboliche
- d) sindromi da malassorbimento intestinale
- e) fibrosi cistica
- f) malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, inclusa l'infezione da HIV
- g) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici

3) bambini reumatici soggetti a ripetuti episodi di patologia disreattiva che richiede prolungata somministrazione di acido acetilsalicilico e a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale

4) personale sanitario di assistenza

5) contatti familiari di soggetti ad alto rischio

6) soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo

7) personale che, per motivi occupazionali, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali; la protezione di tali categorie è finalizzata ad evitare fenomeni di riassortimento genetico tra virus influenzali umani ed

animali (nel corso di co-infezioni), da cui potrebbero originare nuovi ceppi dotati di potenziale pandemico.

Per la vaccinazione antinfluenzale sono disponibili vaccini a base di virus interi inattivati e vaccini sub-virionici, con o senza adiuvanti.

I vaccini sub-virionici possono a loro volta presentarsi sotto forma di:

- split-virus vaccini, costituiti da particelle virali frammentate e purificate;
- vaccini contenenti soltanto gli antigeni di superficie emoagglutininina e neuroaminidasi.

Questi ultimi vaccini sono da preferire per l'immunizzazione di bambini e di soggetti che abbiano presentato evidenti fenomeni di reazione in occasione di precedenti vaccinazioni con vaccino antinfluenzale intero.

Poiché i vaccini antinfluenzali contengono solo virus inattivati o parti di questi, non possono essere responsabili di infezioni.

Le persone vaccinate dovrebbero essere ragguagliate sul fatto che, particolarmente nella stagione fredda, infezioni respiratorie e sindromi con sintomatologia di tipo influenzale possono essere provocate da molteplici agenti batterici e virali, nei cui confronti il vaccino antinfluenzale non può avere alcuna efficacia protettiva.

6.1. Dosaggio e modalità di somministrazione

Ferme restando le indicazioni contenute negli stampati dei singoli prodotti autorizzati in Italia, lo schema raccomandato per la vaccinazione antinfluenzale è il seguente:

ETA'	VACCINO	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE
da 6 mesi a 35 mesi	split o sub-unità	½ dose (0,25 ml) ripetuta a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta
da 3 anni a 12 anni	split o sub-unità	1 dose (0,50 ml), ripetuta a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta
oltre 12 anni	intero, split o sub-unità	1 dose (0,50 ml)

Il periodo ottimale per l'avvio 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 alla fine di novembre.**

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.

La vaccinazione antinfluenzale rimane comunque un efficace mezzo protettivo anche se effettuata in periodi successivi a quello ottimale, soprattutto laddove situazioni particolari la rendessero opportuna per alcuni soggetti (viaggi internazionali, comparsa di focolai di infezioni aviaria in allevamenti).

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 12 anni di età, **mai vaccinati in precedenza**, si raccomandano due dosi appropriate per l'età di vaccino antinfluenzale, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane per assicurare una soddisfacente risposta immunitaria; la seconda dose di vaccino dovrebbe preferibilmente essere somministrata entro la fine di novembre, primi giorni di dicembre.

Il vaccino antinfluenzale va somministrato per via intramuscolare ed è raccomandata l'inoculazione nel deltoide per tutti i soggetti di età superiore a 12 anni; nei bambini e nei lattanti la sede raccomandata è la faccia antero-laterale della coscia.

Il vaccino antinfluenzale può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, sia pediatrici che per l'età adulta, utilizzando sedi corporee e siringhe diverse.

Il vaccino antinfluenzale deve essere conservato a temperature comprese tra +2°C e +8°C, e **non** deve essere congelato.

6.2. Controindicazioni e precauzioni

Il vaccino antinfluenzale non dovrebbe essere somministrato a persone con ipersensibilità alle proteine dell'uovo o ad altri componenti del vaccino, a meno di una attenta valutazione dei benefici in confronto ai possibili rischi e tenendo conto della possibilità di ricorrere, in caso di effettiva necessità, alla chemioprophilassi con agenti antivirali (amantadina).

La vaccinazione antinfluenzale deve essere rinviata in caso di manifestazioni febbrili in atto. Afezioni minori delle prime vie aeree non controindicano in modo assoluto la somministrazione del vaccino. Va tuttavia rilevato che la somministrazione del vaccino a persone con sintomi riferibili a malattie infettive potrebbe comportare problemi di interpretazione del nesso di causalità con la vaccinazione, nell'eventualità di un evento avverso.

Persone con alterazioni dell'immunocompetenza per effetto di trattamenti immunosoppressori possono rispondere in maniera non ottimale alla vaccinazione antinfluenzale; pertanto sarebbe opportuno, quando possibile, differire la vaccinazione finché non sia trascorso almeno un mese dall'interruzione del trattamento. E' comunque opportuna una attenta valutazione del rischio di contrarre un'infezione influenzale, che in tali persone potrebbe avere un decorso più serio e complicato che in altri, rispetto al rischio di una risposta sub-ottimale.

Il trattamento con cortisonici per uso locale o per uso sistemico a basso dosaggio non costituisce un motivo per differire la vaccinazione antinfluenzale.

La condizione di sieropositività per HIV non costituisce di per sé una controindicazione alla somministrazione della vaccinazione antinfluenzale.

Nei soggetti HIV positivi con bassi valori di linfociti T CD4+, la somministrazione del vaccino potrebbe non evocare una risposta anticorpale a titoli considerati protettivi. Una seconda dose di vaccino in questi soggetti non migliora la risposta anticorpale in modo sostanziale.

Non sono stati dimostrati incrementi sostanziali della replicazione virale, deterioramento della conta dei linfociti T CD4+ e progressione verso l'AIDS in persone HIV positive sottoposte a vaccinazione.

Nei soggetti con malattie autoimmuni il vaccino antinfluenzale va somministrato solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Manifestazioni di ipersensibilità immediata, o reazioni di tipo neurologico in seguito ad una somministrazione di vaccino rappresentano controindicazione assoluta a successive dosi dello stesso vaccino; non costituisce invece controindicazione il dato anamnestico di precedenti effetti indesiderati in sede locale.

Lo stato di gravidanza non solo non costituisce controindicazione alla somministrazione del vaccino antinfluenzale, ma sarebbe da considerare una indicazione alla vaccinazione. Diversi studi hanno infatti messo in evidenza il maggior rischio di serie 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 a base di virus viventi attenuati. In assenza di condizioni mediche predisponenti che rendano imperativa la vaccinazione antinfluenzale, questa può essere differita all'inizio del terzo trimestre di gravidanza, dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio da parte del medico.

La vaccinazione antinfluenzale non è controindicata nelle donne che allattano; l'allattamento non interferisce sfavorevolmente sulla risposta immunitaria.

6.3. Somministrazione simultanea di più vaccini

In linea generale i vaccini inattivati, quali il vaccino antinfluenzale, non interferiscono con la risposta immune ad altri vaccini inattivati o viventi attenuati.

Bambini ad alto rischio di complicazioni per influenza (vedi punto 2 delle raccomandazioni sull'impiego del vaccino antinfluenzale) possono ricevere, se necessario, il vaccino antinfluenzale insieme con altri vaccini obbligatori e raccomandati, in sedi corporee e con siringhe diverse.

Negli adulti ad alto rischio di complicazioni e negli anziani, è possibile effettuare la vaccinazione antinfluenzale contemporaneamente ad altre vaccinazioni, in particolare con quella antipneumococcica, le cui indicazioni sono sostanzialmente le stesse dell'antinfluenzale.

Mentre la vaccinazione antinfluenzale va ripetuta annualmente, per l'antipneumococcica sono indicate dosi di richiamo ogni cinque anni.

6.4. Reazioni indesiderate al vaccino antinfluenzale

Gli effetti collaterali riferiti più frequentemente dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale consistono in reazioni locali: dolore, eritema, tumefazione nel sito di inoculo.

Altre reazioni indesiderate riferite con frequenza, soprattutto in persone mai vaccinate in precedenza, consistono in malessere generale, febbre, mialgie, con esordio da 6 a 12 ore dalla somministrazione della vaccinazione, e della durata di 1 o 2 giorni.

Segnalate anche reazioni allergiche del tipo ipersensibilità immediata (orticaria, angioedema, asma), soprattutto in persone con ipersensibilità nota alle proteine dell'uovo o ad altri componenti del vaccino.

Studi controllati in adulti hanno peraltro dimostrato l'assenza di significative differenze della frequenza di tali sintomi sistemici dopo somministrazione di vaccini influenzali split e di placebo; per quanto riguarda i bambini sono disponibili minori informazioni al riguardo.

Sono stati riferiti, dopo vaccinazione antinfluenzale, altri eventi avversi quali trombocitopenia transitoria, 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 ed aumento della frequenza della sindrome di Guillain Barrè, che presenta invece una associazione con diverse malattie infettive, tra cui la stessa influenza, le infezioni da *Campylobacter jejuni*, e molte infezioni delle prime vie aeree.

7. Chemioprolifassi antinfluenzale

E' possibile l'impiego di farmaci ad azione antivirale per la profilassi ed il trattamento delle infezioni da virus influenzali. Sono disponibili farmaci antivirali appartenenti a due diverse classi, ma non tutti sono attualmente commercializzati in Italia.

Amantadina e rimantadina appartengono agli *Inibitori della M2*, attivi esclusivamente nei confronti dei virus influenzali appartenenti al tipo A; di tali farmaci, soltanto la amantadina è commercializzata in Italia, con specifiche autorizzazioni per l'impiego per la profilassi e la terapia dell'influenza, oltre che per il trattamento del Morbo di Parkinson.

Zanamivir ed oseltamivir appartengono agli *inibitori della neuraminidasi*. Attualmente soltanto lo zanamivir è commercializzato in Italia, mentre l'oseltamivir è stato oggetto nel giugno 2002 di autorizzazione con procedura centralizzata, valida per tutta l'Unione Europea, da parte della Commissione Europea, ma non è ancora commercializzato in Italia.

Zanamivir ed oseltamivir sono efficaci nei confronti sia dei virus di tipo A che di quelli del tipo B. Lo zanamivir è stato autorizzato esclusivamente per la terapia dell'influenza negli adulti e nei ragazzi di età superiore a 12 anni, che presentino sintomi tipici della malattia; non è stato invece autorizzato per il trattamento profilattico, anche se è stato segnalato un certo grado di efficacia a scopo preventivo.

L'oseltamivir è stato autorizzato con la procedura centralizzata di cui sopra per il trattamento dell'influenza in adulti e bambini di età superiore ad 1 anno, e per la prevenzione post-esposizione negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 13 anni, dopo contatto con casi di influenza diagnosticati clinicamente, quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.

Sulla base di tali indicazioni, l'oseltamivir è stato impiegato nell'episodio di influenza aviaria che ha interessato i Paesi Bassi nel 2003, per prevenire l'infezione in operatori professionalmente esposti.

In generale, i farmaci inibitori della neuraminidasi riducono di circa un terzo la durata dell'influenza non complicata ma, ai fini della riuscita del trattamento, questo deve essere iniziato al più presto possibile, e comunque entro due giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Non è stata dimostrata l'efficacia dei farmaci antivirali a base di zanamivir, così come degli altri antivirali (amantadina compresa) nella riduzione delle complicanze maggiori dell'influenza, quali le polmoniti batteriche o virali o l'esacerbazione delle patologie croniche di base, nei soggetti a rischio.

E' stata notata l'emergenza di ceppi influenzali mutanti resistenti in pazienti trattati con farmaci appartenenti ad entrambe le classi di antivirali; anche se questo non costituisce, attualmente, un problema di sanità pubblica, potrebbe diventarlo in seguito ad un uso non appropriato e su larga scala dei farmaci antivirali.

Anche per tale motivo, i farmaci antivirali non sono da considerare un'alternativa alla profilassi vaccinale che, pur con la variabilità legata all'età ed alle condizioni di base del ricevente, presenta un'efficacia di circa il 70-90% e rimane il mezzo più efficace, sicuro ed economico per prevenire l'influenza e le sue complicazioni, riducendo il rischio di ospedalizzazione in percentuali variabili dal 30% al 70%.

La chemioprolifassi, con amantadina, andrebbe quindi consigliata soltanto a quei soggetti ad alto rischio di complicazioni da influenza in cui la somministrazione del vaccino sia controindicata.

La amantadina non interferisce con la risposta anticorpale e, pertanto, può essere consigliata anche a persone ad alto rischio di complicazioni che non abbiano ancora ricevuto il vaccino al momento dell'inizio dell'epidemia influenzale; la chemioprolifassi fornisce in questi casi una protezione passiva nel tempo necessario per la produzione di anticorpi.

La somministrazione deve iniziare prima o immediatamente dopo l'esposizione a contagio e protrarsi per non meno di 6-7 giorni, ma non oltre.

I dosaggi raccomandati sono i seguenti:

Bambini da 1 a 9 anni	5 mg/Kg/die fino ad un massimo di 150 mg, suddivisi in due dosi giornaliere
Bambini da 10 a 13 anni	200 mg/die suddivisi in due dosi giornaliere (2 cpr al dì)
Adulti fino a 64 anni	200 mg/die suddivisi in due dosi giornaliere (2 cpr al dì)
Adulti ≥ 65 anni	fino ad un massimo di 100 mg/die suddivisi in due dosi giornaliere

7.1. Controindicazioni e precauzioni per l'uso della amantadina

L'impiego dell'amantadina è controindicato in caso di ipersensibilità nota al prodotto, in caso di gravidanza accertata o presunta, in caso di età inferiore a 1 anno.

Nei pazienti con insufficienza renale è opportuno procedere ad una riduzione del dosaggio dell'amantadina in caso di *clearance* della creatinina inferiore a 50 mL/min, con sospensione immediata del trattamento in caso di manifestazioni di fenomeni di accumulo o altri eventi avversi.

A causa del declino della funzione renale con il progredire dell'età, il quantitativo giornaliero di amantadina nelle persone di età pari o superiore a 65 anni non deve superare i 100 mg.

La somministrazione di amantadina deve essere accompagnata da un attento monitoraggio per l'individuazione di eventuali eventi avversi in persone con precedenti di episodi convulsivi, con insufficienza epatica, insufficienza cardiaca, ipotensione. La somministrazione contemporanea di antistaminici ed anticolinergici può aumentare l'incidenza di reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale.

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

La copertura vaccinale per l'influenza va migliorata, sia per i soggetti di età pari o superiore a 65 anni, che per i soggetti a rischio di infezioni acquisite in ambito occupazionale o di complicanze per pre-esistenti condizioni di salute. Una recente indagine (progetto ICONA) per la stagione influenzale 2003-2004 ha evidenziato come il raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale sia associato, a livello di ASL, all'acquisto di un numero di dosi di vaccino maggiore della numerosità della popolazione residente oltre i 65 anni e alla percentuale di vaccini somministrati dai Medici di famiglia. Nella stessa indagine è risultato che molte ASL, avendo acquistato un numero insufficiente di dosi, hanno effettuato un secondo acquisto di dosi di vaccino e che alla fine della stagione una proporzione media pari al 7% delle dosi è rimasta inutilizzata. L'indagine ICONA 2003 (ISS) ha inoltre evidenziato come una proporzione esigua (8%) di bambini con condizioni di rischio per l'influenza sia vaccinata.

Tali osservazioni indicano l'opportunità che ogni ASL costituisca un registro dei soggetti a rischio, da invitare attivamente ogni anno per la vaccinazione e metta in pratica ogni iniziativa ritenuta utile ad accrescere il reclutamento dei soggetti (bambini e adulti) portatori di fattori di rischio che rendono consigliabile la vaccinazione antinfluenzale.

Come sottolineato nel Piano Nazionale Vaccini, i medici di famiglia, per i rapporti che mantengono da una parte con i servizi vaccinali e più in generale con il distretto vaccinale, 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.

Si richiama l'attenzione delle SS.LL circa la necessità di avviare per tempo le procedure necessarie per una tempestiva attuazione della profilassi antinfluenzale, comprese quelle relative all'acquisto di congrui quantitativi di vaccino, e si raccomanda di verificare l'andamento delle operazioni vaccinali adoperandosi, per quanto possibile e attraverso i canali ritenuti più opportuni, quali medici di famiglia e farmacisti, per ottenere dati sull'utilizzazione del vaccino antinfluenzale anche al di fuori delle strutture pubbliche.

Si raccomanda inoltre 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).

I dati statistici relativi all'andamento della vaccinazione antinfluenzale, andranno inviati a questo Ministero, **esclusivamente in forma aggregata per Regione** utilizzando lo schema riprodotto nell'Allegato 1, entro il 15 aprile 2005.

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.

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 anche invitate ad individuare laboratori di riferimento per la sorveglianza virologica dell'influenza e delle altre virosi respiratorie.

Nell'assicurare la disponibilità dei competenti Uffici di questo Ministero per ogni eventuale chiarimento, si ringrazia per la collaborazione e si confida in un cenno di riscontro ed assicurazione.

AP
LV
DC

IL MINISTRO

Tabella 1

Vaccinazione antinfluenzale, stagione 2002-03: coperture vaccinali (per 100 abitanti) stimate dal Ministero della Salute, sulla base delle comunicazioni inviate dalle Regioni

Regione	< 3 anni	3-12 anni	13-50 anni	51-64 anni	>=65 anni	Totale
Piemonte	0,8	1,0	1,9	10,0	51,9	13,7
Valle d'Aosta	0,6	0,8	1,6	11,5	56,5	13,6
Lombardia	1,3	1,6	2,1	8,1	59,6	13,4
P.A. Bolzano	0,4	0,5	1,3	9,3	47,3	9,5
P. A. Trento	1,2		1,6	8,5	55,1	12,4
Veneto	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
FVG	0,4	0,8	2,7	12,3	72,7	19,2
Liguria	2,0	2,2	3,4	14,1	59,2	19,3
Emilia Romagna	1,7	3,0	4,0	16,3	66,8	20,1
Toscana	2,4	2,5	2,3	12,6	56,9	16,3
Umbria	0,9	1,3	2,1	13,8	59,4	16,9
Marche	1,3	1,5	3,0	15,5	66,2	18,6
Lazio	0,5	1,0	2,5	14,9	67,6	12,8
Abruzzo	1,0	1,4	1,9	12,5	64,4	16,1
Molise	2,3	2,5	3,8	23,6	66,4	19,8
Campania*	4,5	3,7	3,0	23,5	76,7	16,4
Puglia	3,0	2,8	2,2	16,3	65,8	14,3
Basilicata	0,5	1,1	2,1	17,2	62,7	15,2
Calabria	1,4	1,2	1,4	12,7	44,2	10,2
Sicilia	2,1	1,8	3,0	14,3	61,8	14,2
Sardegna	4,6	3,6	2,4	13,0	53,7	12,3

Italia (medie)	1,6	1,8	2,4	14,0	60,7	15,2
-----------------------	------------	------------	------------	-------------	-------------	-------------

Legenda:

n.p. = la Regione non ha fornito indicazioni sul numero dei vaccinati nella campagna

* Campania: mancano due distretti

Fonte: Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ufficio V Malattie Infettive

Figura 1

**Vaccinazione antinfluenzale in Italia: coperture vaccinali negli anziani.
Confronti fra le stagioni 1999-00, 2000-01, 2001-02 e 2002-03**

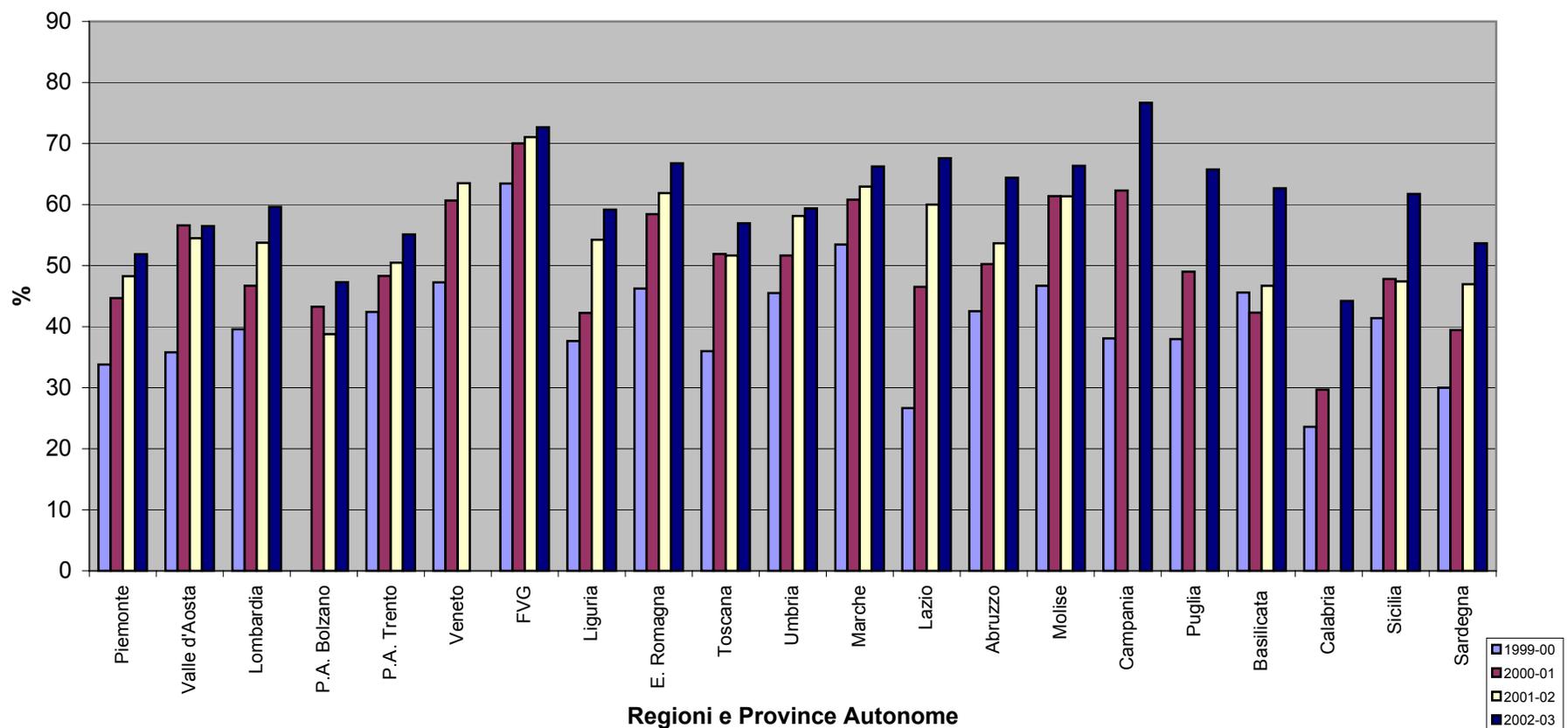
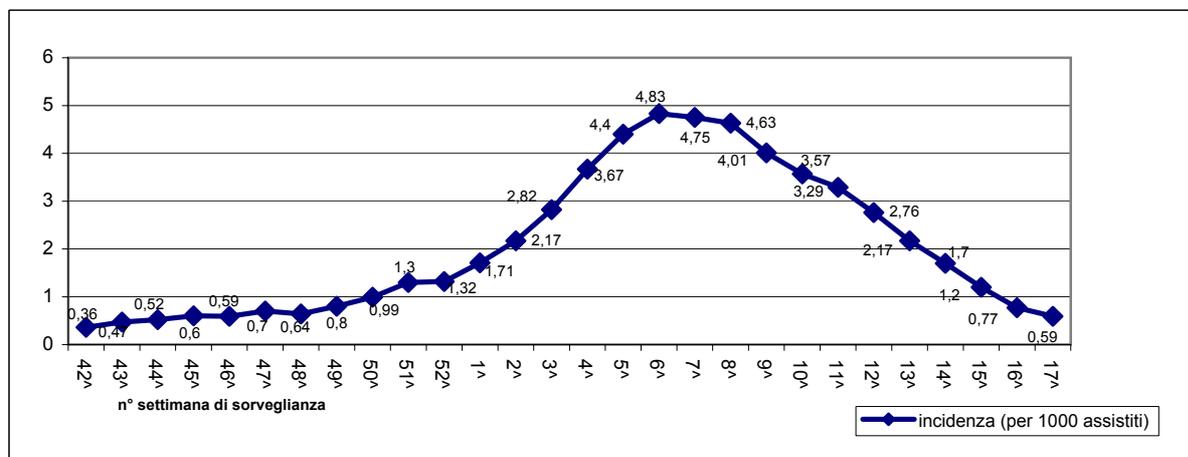


Figura 3

SISTEMA DI SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DELL'INFLUENZA
Incidenza totale delle ILI nella stagione 2003 - 2004



Incidenza delle ILI per classe d'età nella stagione 2003 - 2004

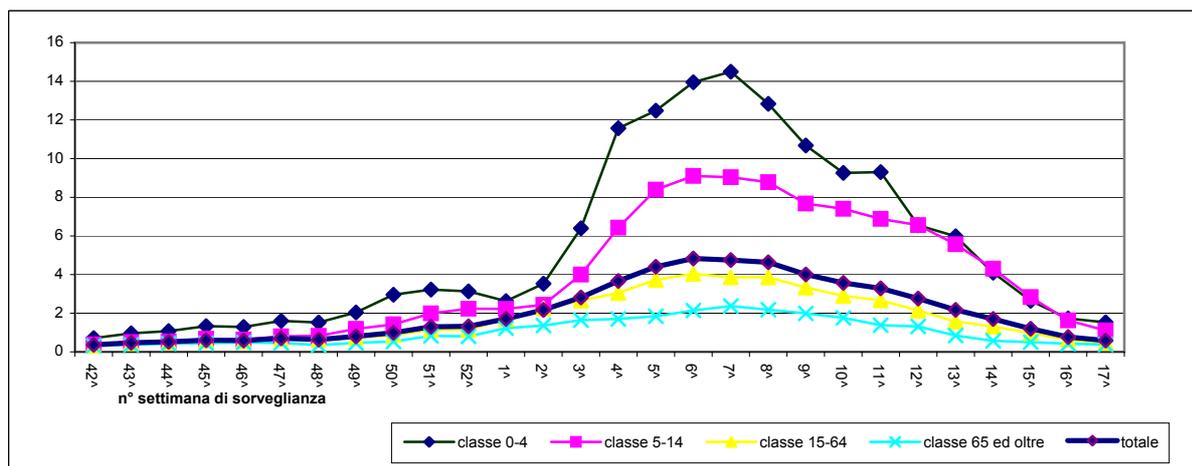
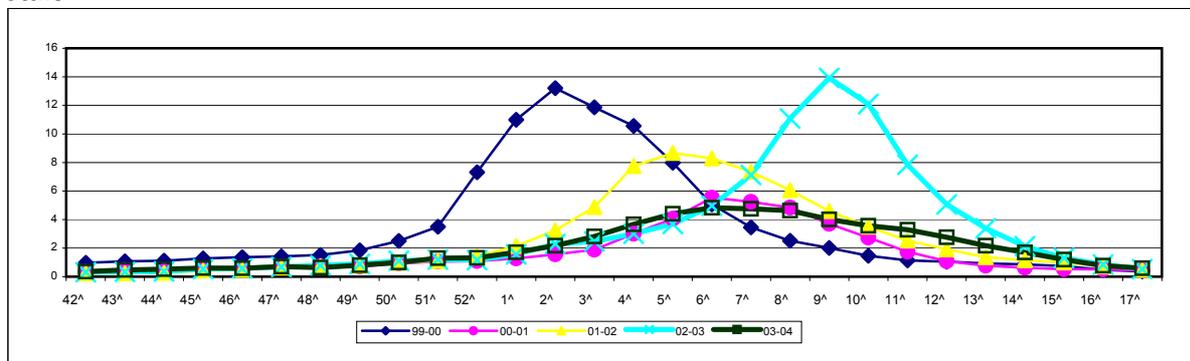


Figura 4

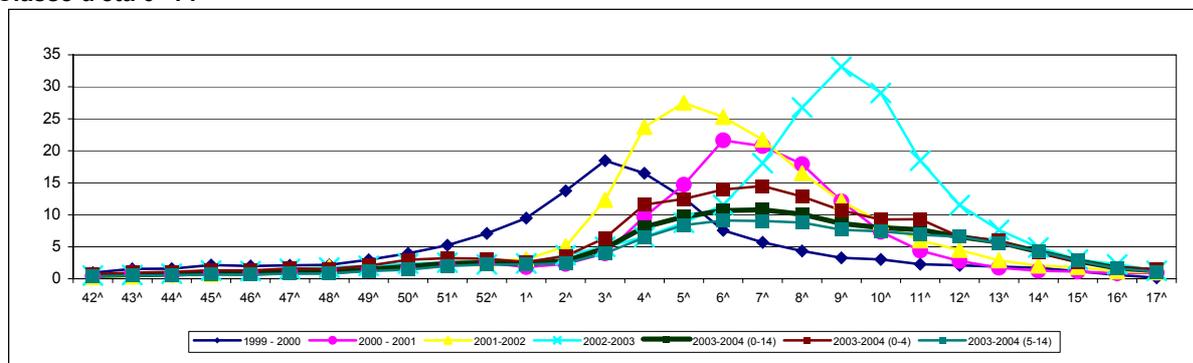
SISTEMA DI SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DELL'INFLUENZA

Confronto fra le incidenze di ILI, totali e per classe d'età, nelle stagioni influenzali dal 1999 al 2004

Totale

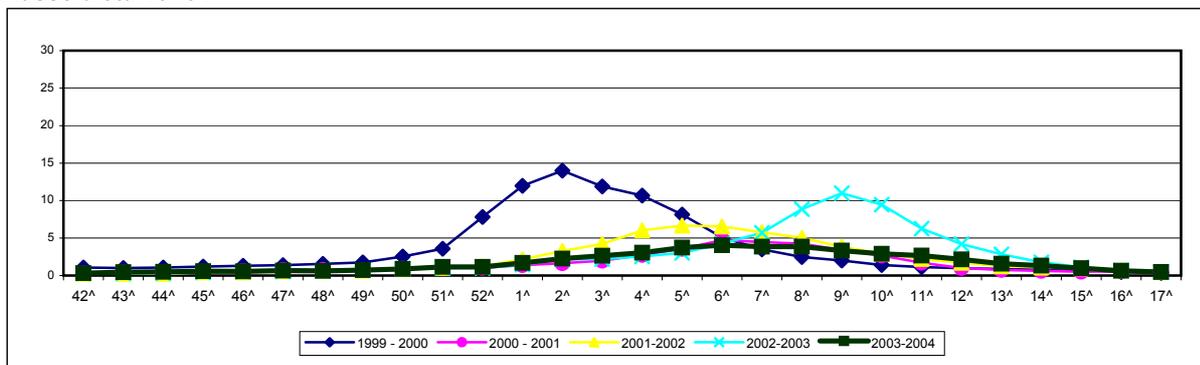


Classe d'età 0 -14*



NB: per la stagione 2003-2004 è riportata sia la classe 0-14 che gli aggregati 0-4 e 5-14

Classe d'età 15- 64



Classe d'età 65 e oltre

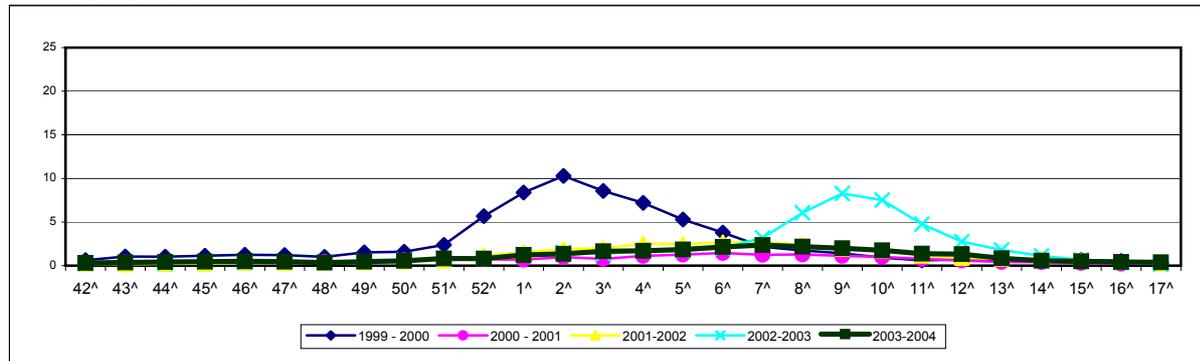
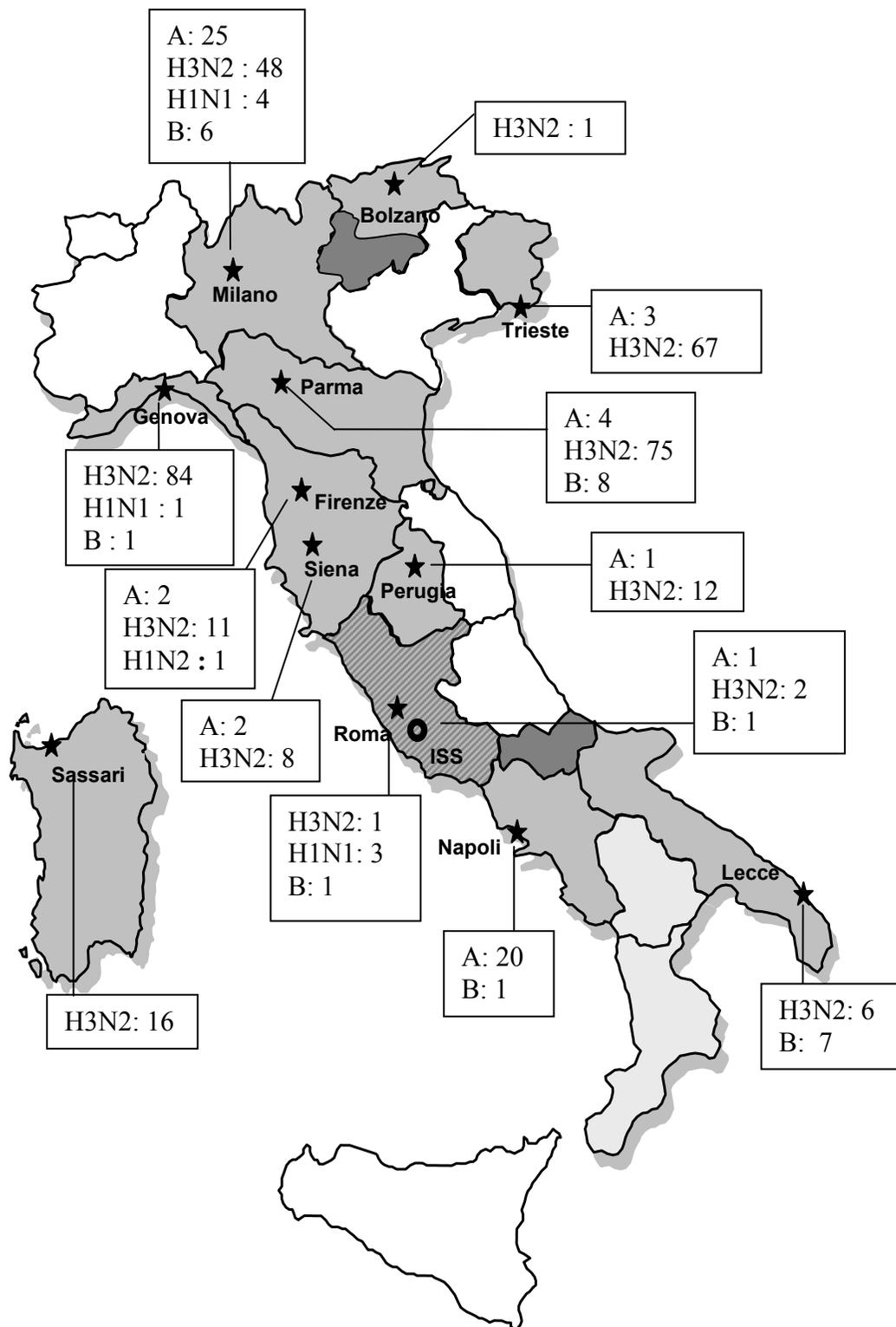


Figura 5



Totale Campioni: 2964
Totale Positivi: 423
Tipo A: 398

Sottotipo A/H3N2: 331
A/H1N1: 8
A/H1N2: 1
Non sottotipizzati: 58

Tipo B: 25

■ Regioni monitorate da Laboratori periferici locali

■ Regioni monitorate dal NIC (ISS)

■ Regioni monitorate da Laboratori di Regioni limitrofe

□ Regioni non partecipanti alla sorveglianza virologica

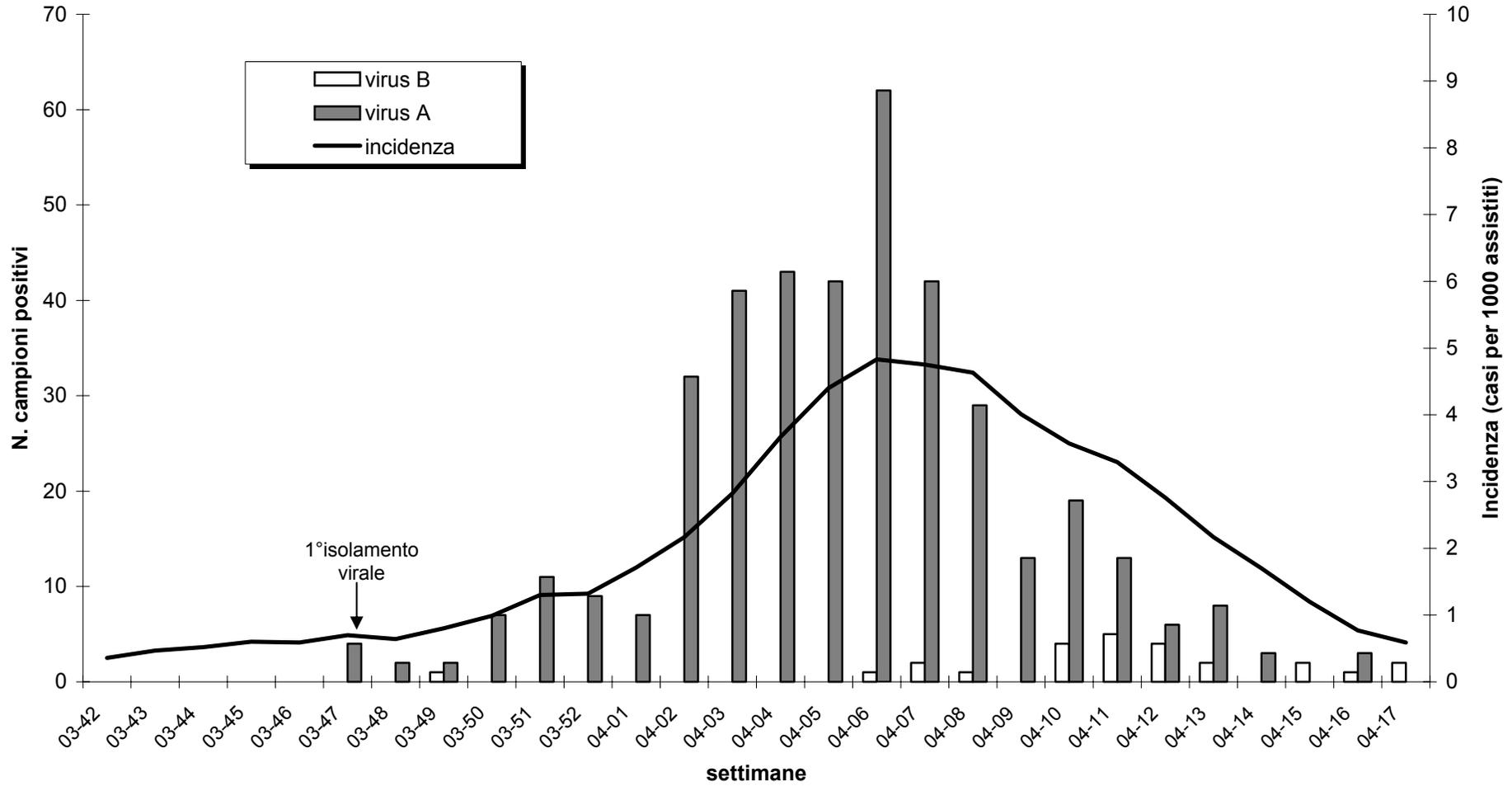
● **Centro Nazionale OMS (NIC)**
per la sorveglianza dell'influenza
(Laboratorio di Virologia dell'ISS)

★ Laboratori periferici
in collaborazione con Il Centro Nazionale

Fonte: Centro Nazionale Influenza –
 Dip.to MIPI - Reparto “Malattie virali e
 vaccini inattivati” Istituto Superiore di Sanità

Sorveglianza virologica
Stagione influenzale 2003-2004
Centro Nazionale Influenza - Dip.MIPI - ISS

Figura 6



Vaccinazione antinfluenzale – Campagna 2004-2005

REGIONE/P.A.: _____

n. di Aziende USL della Regione/P.A.: _____

n. di Aziende USL cui si riferiscono i dati: _____

Età	Vaccinati		Totale
	Maschi	Femmine	
0-4 anni			
5-14 anni			
15-24 anni			
25-64 anni			
65 anni e più			
Totale			

Da inviare a:

Ministero della Salute

Direzione Generale della Prevenzione – Ufficio V

(Malattie infettive e profilassi internazionale – Osservatorio Epidemiologico Nazionale)

Via della Civiltà Romana 7, 00144 Roma

Fax 06 5994 3096, e-mail: dpv.oemi@sanita.it, oppure malinf@sanita.it

N.B.:

I dati debbono essere inviati esclusivamente in forma aggregata, su base regionale e non di singola Azienda USL, entro il 15 aprile 2005

Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia – Stagione 2003-2004

Laboratori che hanno inviato campioni al Centro Nazionale Influenza

Regione	Laboratorio
Liguria	Università di Genova – Dip.to di Scienze della Salute – Sez. di Igiene e Medicina Preventiva - CIRI
Lombardia	Università di Milano - Istituto di Virologia – CIRI
Friuli Venezia Giulia	Università di Trieste – Ist. di Igiene e Medicina Preventiva - CIRI
Provincia Autonoma Bolzano	Azienda Sanitaria ASL Centro Sud – Lab. Microbiologia e Virologia
Emilia Romagna	Università di Parma – Dip.to Sanità Pubblica – Sez. di Igiene
Toscana	Università di Siena – Dip.to di Fisiopatologia, Medicina sperimentale e Sanità Pubblica
	Università di Firenze – Dip.to di Igiene e Sanità Pubblica – Lab. di Virologia
Umbria	Università di Perugia – Dip.to di Igiene e Sanità Pubblica
Lazio	Università Cattolica “S. Cuore” - Istituto di Microbiologia
Campania	Università di Napoli – Dip.to Scienze Mediche Preventive – Sez. di Igiene
Puglia	Università di Lecce – Laboratorio di Igiene – DISTEBA
Sardegna	Università di Sassari – Dip.to Scienze Biomediche – Sez. di Microbiologia sperimentale e clinica