

## **Circolare del Ministero della Salute n. 1 DEL 1° Luglio 2002**

### **Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2002-2003**

#### **1. Cenni sull'epidemiologia dell'influenza**

L'influenza costituisce un serio problema epidemiologico per la sua ubiquità, contagiosità, la variabilità antigenica dei virus influenzali, l'esistenza di serbatoi animali e le possibili gravi complicanze.

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.

Va sempre ricordato che l'influenza rappresenta ancora, in Italia, la terza causa di morte per patologia infettiva, preceduta soltanto da AIDS e da tubercolosi, e che 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.

La prevenzione dell'influenza è sempre stata oggetto di particolare interesse nei Piani Sanitari Nazionali (PSN) che si sono succeduti nel tempo, con indicazione, per quanto riguarda le coperture vaccinali, di target operativi di copertura del 75% nella popolazione di età pari a 65 anni ed oltre, categoria di persone maggiormente a rischio per l'insorgenza di complicanze. La vaccinazione antinfluenzale è stata inclusa dal Piano Nazionale Vaccini 1999-2000 tra le priorità a breve termine.

Nella Tabella 1 sono riportate le coperture vaccinali raggiunte nella stagione 2000-2001, stimate sulla base dei dati forniti da Regioni e Province Autonome.

#### **2. L'influenza nel mondo nel periodo ottobre 2000 - settembre 2001**

Nel periodo ottobre 2000 - settembre 2001 l'attività influenzale è stata da media a moderata ed ha riguardato soprattutto bambini in età scolare e giovani adulti, ed è stata principalmente dovuta al sottotipo A(H1N1). Virus del tipo B hanno co-circolato con i ceppi A(H1N1) nella maggior parte delle epidemie, e sono stati predominanti soltanto in pochi Paesi; tuttavia, nell'emisfero settentrionale sono diventati i virus isolati più di frequente nell'ultima parte della stagione. I ceppi del sottogruppo A(H3N2) sono stati invece per lo più isolati da casi sporadici. Nel complesso la stagione 2000-2001 è stata più breve e più mite rispetto alla precedente con picchi tra gennaio e marzo nell'emisfero settentrionale e tra maggio e giugno in quello meridionale, in cui l'attività influenzale è stata particolarmente bassa.

Nel mese di maggio 2001 nella Regione Amministrativa Speciale di Hong Kong è stato riscontrato un aumento di mortalità nel pollame dovuta a virus influenzale aviario A(H5N1), che è stato isolato anche da tre animali vivi destinati ai locali mercati. In conseguenza di ciò sono state messe in atto misure di controllo consistenti nel divieto di commercializzazione e nella distruzione del pollame. I ceppi isolati sono apparsi diversi, dal punto di vista antigenico, da quelli che nel 1997

avevano causato anche 18 casi umani, di cui 6 con esito letale; in quest'occasione non sono stati riscontrati casi di malattia nell'uomo.

### **3. L'influenza in Europa e nel mondo nel periodo ottobre 2001 - aprile 2002**

Nel periodo compreso tra il mese di ottobre 2001 e le prime settimane di febbraio 2002 l'attività influenzale è stata da bassa a moderata in Africa, Asia, Oceania ed Europa; le prime epidemie, da virus influenzali tipo A sono state segnalate nell'ottobre 2001 da paesi dell'America settentrionale e meridionale, mentre un'epidemia da virus B è stata segnalata dalle Filippine.

L'attività influenzale è aumentata poi gradualmente da novembre fino a tutto gennaio in Europa, nell'America del Nord ed in Asia, con isolamenti di virus tanto del tipo A che del tipo B, che in molti paesi hanno co-circolato.

I primi focolai di influenza dovuti al sottotipo A(H3N2) sono stati segnalati in ottobre in Canada e negli Stati Uniti d'America (USA), seguiti nei mesi seguenti da epidemie in molti paesi europei. Inoltre, ceppi virali appartenenti al sottotipo A(H2N3) sono stati isolati anche da casi sporadici in Africa, Asia ed in Europa.

I virus appartenenti al sottotipo A(H1N1) hanno causato focolai epidemici soltanto in Giappone, mentre sono stati isolati da casi sporadici in Asia, Europa, America del Nord ed Oceania.

Tra la fine di settembre 2001 ed il mese di febbraio 2002 sono stati isolati, nel corso di focolai epidemici e da casi sporadici di influenza in Canada, Egitto, Francia, Israele, India, Lettonia, Malesia, Oman, Regno Unito, Singapore ed USA, ceppi influenzali appartenenti ad un nuovo sottotipo, l'A(H1N2). Il sottotipo A(H1N2) è un virus riassortante, con emoagglutinine antigenicamente e geneticamente simili a quelle del ceppo A/Caledonia/20/99 (H1N1) (ceppo incluso nella composizione vaccinale raccomandata per la stagione 2001-2002) e neuroaminidasi antigenicamente e geneticamente simili a quelle del ceppo A/Panama/2007/99(H3N2) (ceppo vaccinale analogo ad A/Mosca/10/99 e possibile alternativa a questo per la produzione della composizione vaccinale 2001-2002 in considerazione della migliore resa in coltura; cfr Circolare n. 8 del 31 maggio 2001).

Gli altri 6 segmenti di gene dei ceppi A(H1N2) finora caratterizzati sono simili a quelli dei recenti isolamenti di A(H3N2), compreso A/Mosca/10/99.

In considerazione di tali somiglianze, gli esperti dell'OMS ritengono che i comuni vaccini antinfluenzali forniscano una buona protezione anche nei confronti del virus riassortante A(H1N2) e le informazioni disponibili consentono di escludere al momento un potenziale pandemico del ceppo riassortante A(H1N2).

I virus di tipo B hanno circolato, tra novembre 2001 e gennaio 2002 insieme al sottotipo A(H3N2) causando epidemie nelle Americhe, in Asia ed in Europa; inoltre, casi sporadici da virus B sono stati riscontrati tanto nell'emisfero settentrionale che in quello australe.

### **4. L'influenza in Italia nel periodo ottobre 2001 – aprile 2002**

La sorveglianza dell'influenza, attuata fino all'anno 2000, mediante sistemi sperimentali, è diventata, in seguito all'Accordo stipulato in sede di Conferenza Permanente per i rapporti fra lo

Stato, le Regioni e le Province Autonome, un sistema istituzionale. La sua gestione diretta, da parte delle Regioni e dalle 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 è costituito da una rete di medici sentinella con popolazioni di assistiti rappresentative di tutto il territorio nazionale. I medici trasmettono settimanalmente le segnalazioni all'ISS ed al CIRI; questi li trasmettono al Ministero della salute che costituisce il punto finale della rete di sorveglianza ed il centro per il ritorno delle informazioni. Obiettivi del sistema sono: descrivere i casi di influenza osservati e stimare i tassi di incidenza dell'influenza nel tempo e nello spazio; verificare, in periodi interpandemici, la circolazione dei diversi ceppi di virus influenzali, identificando la settimana di inizio e il periodo di massima circolazione virale; 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; disporre, in situazioni di emergenza pandemica, di una rete di medici sentinella in grado di fronteggiare la diffusione della pandemia influenzale.

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.*

La sorveglianza virologica, basata sul prelievo di campioni biologici, da pazienti con sintomatologia influenzale in fase acuta, è coordinata dal Laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità.

I risultati sono diffusi settimanalmente attraverso il sito internet <http://www.sanita.it/sanita/malinf/influnet>

Per la stagione 2001-2002 si è registrato un andamento delle ILI intermedio fra quelli registrati, rispettivamente, nelle stagioni 1999-2000 e 2000-2001; l'attività influenzale si è mantenuta bassa fino alla fine del 2001 quando, nel corso dell'ultima settimana, è iniziata la fase di aumento (inizio della fase ascendente più tardivo rispetto alla stagione 1999-2000 e più precoce rispetto alla stagione 2000-2001). (Figure 1 e 2)

Il picco di attività è stato registrato nella 5<sup>a</sup> settimana del 2002, con un'incidenza totale di 8,7 casi per 1000 assistiti (i picchi precedenti erano, rispettivamente, di 11,9 casi per 1000 assistiti nella 3<sup>a</sup> settimana del 2000 e di 5,5 casi per 1000 assistiti nella 6<sup>a</sup> settimana del 2001).

La fascia di età maggiormente colpita è stata, come nelle passate stagioni, quella da 0 a 14 anni, in cui è stata osservata un'incidenza massima di 27,5 casi per 1000 assistiti nella settimana di picco mentre, nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni, l'incidenza di ILI è stata nel complesso molto bassa, con valore massimo di 2,7 casi per 1000 assistiti nella 7<sup>a</sup> settimana del 2002. Nella classe di età 15-64 anni l'incidenza massima, osservata nella 5<sup>a</sup> settimana del 2001, è stata di 6,7 casi per 1000 assistiti.

Questi dati possono essere interpretati sia come effetto della parziale immunità derivante dalle ripetute esposizioni delle persone adulte ed anziane a ceppi virali influenzali circolanti nelle precedenti stagioni ma anche come effetto dei crescenti livelli di copertura vaccinale antinfluenzale nella fascia più anziana della popolazione.

La sorveglianza virologica iniziata, come previsto dal Protocollo, il 12 novembre 2001, ha portato al primo isolamento virale nella 51<sup>a</sup> settimana del 2001: il ceppo isolato è stato caratterizzato come appartenente al tipo B.

Complessivamente, al 28 aprile 2002, sono stati raccolti 1.686 campioni, dei quali il 19% è risultato positivo. Sono stati identificati 316 ceppi virali influenzali, di cui 45 appartenenti al sottotipo A(H3N2), 2 al sottotipo A(H1N1) e 265 al tipo B, oltre a 4 ceppi virali non sottotipizzati.

## **5. Caratteristiche antigeniche degli isolamenti più recenti**

Con i test di inibizione dell'emoagglutinazione (HI), molti ceppi A(H3N2) sono risultati essere strettamente correlati, dal punto di vista antigenico, ai ceppi di referenza vaccinale A/Mosca/10/99 ed A/Panama/2007/99. Sebbene una quota di tali isolati sia risultata distinguibile, dal punto di vista antigenico, da tali ceppi di referenza, le analisi genetiche ed antigeniche nel loro complesso non hanno evidenziato l'emergenza di una variante rappresentativa.

La maggior parte dei ceppi A(H1N1) ed A(H1N2) sono risultati essere antigenicamente strettamente correlati ad A/Nuova Caledonia/20/99, con stretta correlazione delle neuroaminidasi dei ceppi A(H1N2) con quelle dei virus A(H3N2) circolanti nello stesso periodo.

Molti virus del tipo B sono risultati essere strettamente correlati, dal punto di vista antigenico, al ceppo B/Sichuan/379/99. Comunque, la maggior parte dei ceppi isolati in Asia ed in Canada sono apparsi strettamente correlati al ceppo di referenza B/Hong Kong/330/2001; virus simili a B/Hong Kong/330/2001 sono stati isolati anche in Italia.

## **6. Composizione del vaccino antinfluenzale per la stagione 2002-2003**

Nella stagione epidemica 2001-2002 sono circolati virus A(H3N2), A(H1N1), A(H1N2) e B; i virus del sottotipo A(H3N2) sono stati associati ad epidemie in molti paesi ed hanno mostrato, nella maggior parte dei casi, somiglianze con A/Mosca/10/99 e con il ceppo vaccinale A/Panama/2007/99.

Anche i virus A(H1N1) sono stati associati a focolai, per lo più nell'emisfero settentrionale, con somiglianze al ceppo A/Nuova Caledonia/20/99, mentre i ceppi A(H1N2) sono stati isolati da casi sporadici e focolai: i vaccini contenenti il ceppo A/Nuova Caledonia/20/99 hanno indotto

risposte anticorpali nei confronti di A(H1N2) con frequenze e titoli simili a quelle nei confronti del ceppo vaccinale.

I virus del tipo B hanno circolato ampiamente, causando epidemie tanto nell'emisfero settentrionale che in quello australe, con crescente diffusione di virus simili a B/Hong Kong/330/2001 in Asia, America del Nord ed Europa.

Pertanto, 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, ed in conformità con le raccomandazioni diramate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'emisfero settentrionale, il vaccino antinfluenzale da utilizzare per la prossima campagna 2002-2003 sarà un vaccino trivalente contenente i seguenti antigeni:

- antigene analogo al ceppo **A/Mosca/10/99** (H3N2)
- antigene analogo al ceppo **A/Nuova Caledonia/20/99** (H1N1)
- antigene analogo al ceppo **B/Hong Kong/330/2001**

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 inferiore di 12 µg.

N.B. Per la produzione di vaccini possono essere usati, in alternativa ai ceppi indicati dall'OMS, ceppi che garantiscono una migliore resa in coltura quali il ceppo vaccinale A/Panama/2007/99, analogo ad A/Mosca/10/99.

## **7. 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, qualora si verificano superinfezioni batteriche; 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.

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 al 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
- 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
- g) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici

## 3) soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo

## 4) personale di assistenza o contatti familiari di soggetti ad alto rischio

5) 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.

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 emoagglutinina 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 influenzali.

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

## 7.1. 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)

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 raccomanda la somministrazione di due dosi, appropriate per l'età, di vaccino antinfluenzale a distanza di almeno quattro settimane.

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 **(dalla metà di ottobre fino alla fine di novembre)**. La vaccinazione rimane comunque un efficace mezzo protettivo anche se viene effettuata in periodi successivi a quello ottimale.

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 e nella faccia antero-laterale della coscia nei bambini e nei lattanti.

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.

## **7.2. 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 chemioprolifassi 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.

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 se 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 costituisce controindicazione alla somministrazione del vaccino antinfluenzale; alcuni studi hanno 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, per maggior sicurezza, 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.

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

Gli effetti collaterali riferiti più frequentemente dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale consistono in 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.

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.



## 8. 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 commercializzati in Italia.

Amantadina e rimantadina appartengono agli *Inibitori della M2*, attivi esclusivamente nei confronti dei virus influenzali appartenenti al tipo A, ma soltanto la prima è commercializzata in Italia, con specifiche autorizzazioni per l'impiego per la profilassi e la terapia dell'influenza.

Zanamivir ed oseltamivir appartengono agli *inibitori della neuraminidasi*; tali farmaci, di cui solo lo zanamivir è commercializzato in Italia, sono efficaci nei confronti sia dei virus di tipo A che di quelli del tipo B, ma sono stati autorizzati all'immissione in commercio esclusivamente per la terapia dell'influenza negli adulti e nei ragazzi di età superiore a 12 anni, che presentino sintomi tipici della malattia. Non sono stati invece autorizzati per il trattamento profilattico, anche se ne è stato segnalato un certo grado di efficacia a scopo preventivo.

I farmaci antivirali in questione 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, essa 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

### **8.1. 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 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.

### **9. Attività per l'offerta del vaccino antinfluenzale e per la sorveglianza epidemiologica dell'influenza**

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 potrà essere utilizzata la scheda riportata come allegato 1.

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 2, entro il 15 aprile 2003.

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.

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 Direttore Generale  
Dr. Fabrizio Oleari

**Vaccinazione antinfluenzale stagione 2000-01: 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 *	0,3	0,6	1,3	7,7	44,7	11,3
Valle d'Aosta	0,2	0,7	1,3	9,8	56,6	13,1
Lombardia	0,5	0,8	1,5	7,4	46,7	10,4
P.A. Bolzano	0,2	0,3	1,2	8,9	43,3	8,7
P. A. Trento**	np	np	1,4	5,6	48,3	10,4
Veneto	np	np	np	np	60,7	12,1
FVG	0,3	0,7	2,4	11,3	70,0	18,2
Liguria	0,1	0,8	1,9	8,2	42,3	13,0
Emilia Romagna	0,9	1,9	3,0	12,4	58,4	16,8
Toscana***	1,0	1,1	1,8	11,2	51,9	14,6
Umbria	np	np	np	16,5	51,7	14,4
Marche	0,3	0,7	2,2	13,0	60,6	16,3
Lazio****	0,3	0,1	0,3	2,3	18,7	4,0
Abruzzo	0,8	0,7	1,3	12,0	50,2	12,6
Molise	0,5	0,7	2,6	20,0	61,4	17,2
Campania \$	np	np	np	np	62,3	10,8
Puglia*****	np	np	np	np	49,0	np
Basilicata	np	np	np	np	np	np
Calabria	0,4	0,3	0,9	8,7	29,7	6,7
Sicilia*****	np	np	np	np	46,9	np
Sardegna	3,3	2,3	1,9	9,3	39,4	8,9
<b>Italia (medie)</b>	<b>0,6</b>	<b>0,8</b>	<b>1,7</b>	<b>10,3</b>	<b>49,3</b>	<b>12,1</b>

**Legenda:**

\* Piemonte: ha considerato la classe di età 64 e più (e non 65 e più)

\*\*P.A. Trento: ha unito la classe 0-12, con 268 vaccinati, compresi nel Tot Vacc, per una copertura di 0,4%

\*\*\* Toscana: il tasso di copertura totale è comprensivo di 4495 soggetti per i quali manca l'informazione circa l'età

\*\*\*\*Lazio: il tasso di copertura totale è comprensivo dei 14902 soggetti per i quali manca l'informazione circa l'età

\*\*\*\*\* Puglia: ha indicato sue stime per classi aggregate (vedi sotto)

\*\*\*\*\*Sicilia: solo dato >65 anni, per il quale indica una copertura vaccinale diversa (pari al 47,8%)

\$ Campania: medie calcolate su stime della Regione

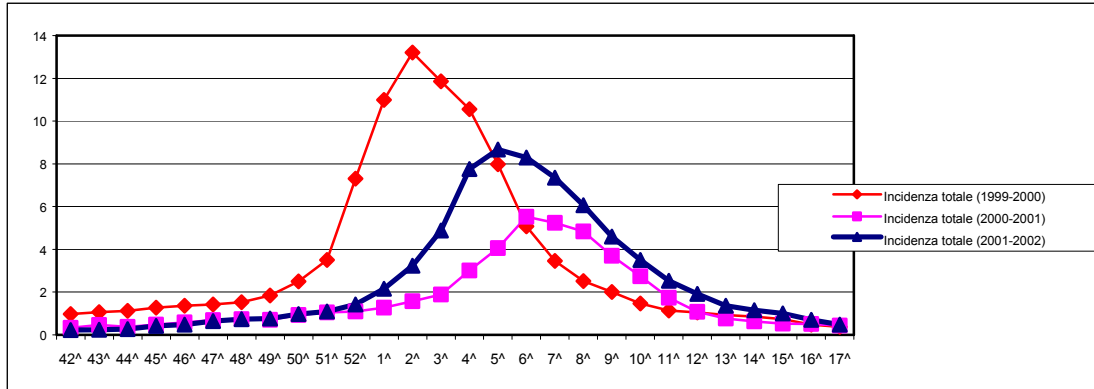
<b>Piemonte</b>	51-63	>=64		
	8,3	42,0		
<b>P.A. TN</b>	0-12	13-50	51-64	65 e più
	0,44	1,41	5,17	48,41
<b>Puglia</b>	0-14	15-64	65 e più	
	0,81	2,73	49,0	

Stima indicata dalla Regione

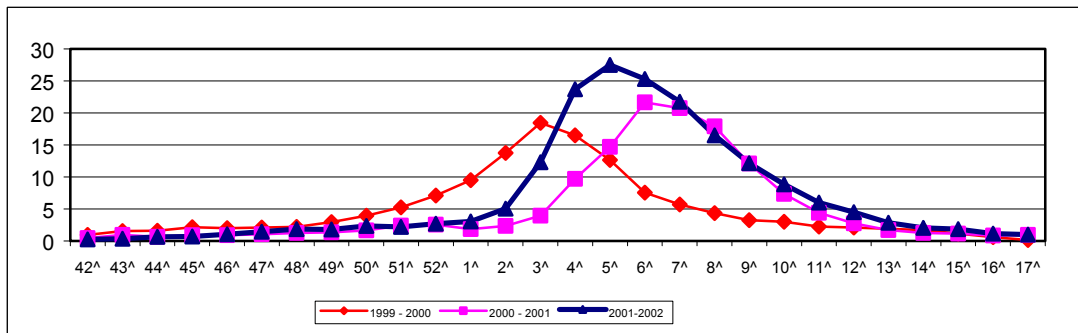
**Fonte: Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione, Ufficio III, Malattie Infettive**

**SISTEMA DI SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA  
DELL'INFLUENZA**

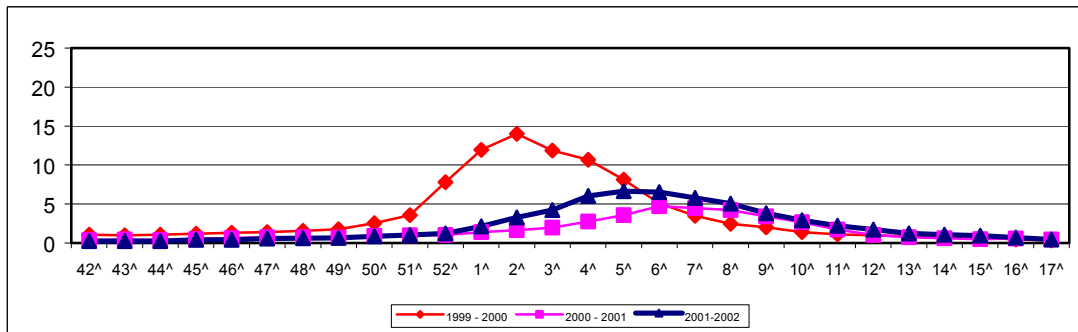
**Figura 1. Confronto stagione 1999/00 - 2000/01 - 2001/02: incidenza totale di sindromi influenzali (ILI)**



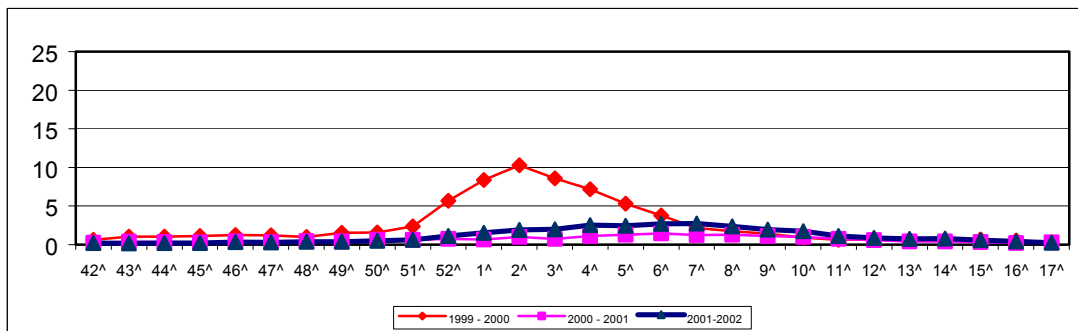
**Figura 2. Confronti stagione 1999/2000-2000/2001-2001/2002, incidenza di ILI per classe d'età  
Classe d'età 0 -14**



**Classe d'età 15- 64**



**Classe d'età 65 e oltre**



SCHEDA DI SOSPETTA REAZIONE A VACCINO: \_\_\_\_\_ IN: \_\_\_\_\_ vaccinato \_\_\_\_\_ contatto \_\_\_\_\_

Regione ..... USL ..... Distretto .....

nome e cognome ..... luogo e data di nascita ..... /.../.../.....

domicilio:..... Tel.....

anamnesi familiare mirata.....

anamnesi fisiologica.....

anamnesi patologica remota.....

farmaci di recente/ contemporanea somministrazione (1).....

luogo di somministrazione del vaccino: USL studio privato altro (2) .....

caratteristiche del vaccino: tipo ..... nome commerciale.....preparazione n° .....

controllo di stato.....data preparazione .....data scadenza .....

data somministrazione dose in causa ..... ora ..... n° dose) .....

via di somministrazione ..... sito .....

ultima somministrazione dello stesso vaccino in data .....altre vaccinazioni praticate contemporaneamente (3):  
a)..... b) ..... c) .....

sintomi insorti il ..... ora ..... eventuali visite specialistiche e/o ricoveri (4): .....  
..... eventuale terapia farmacologica (5): .....

esito: in trattamento .....  
guarigione .....  
reliquati .....  
exitus .....

n° altri soggetti vaccinati con lo stesso prodotto in precedenza e contemporaneamente:.....

reazioni locali	reazioni generali
reazione locale estesa	artralgia
ascesso sterile	cianosi generalizzata
ascesso settico	convulsioni afebrili
necrosi	convulsioni febbrili
ulcerazione	diarrea (6): .....
	encefalite
	encefalopatia
	iperpiressia $\geq 38^{\circ} C \leq 39,5^{\circ} (7)$
	iperpiressia $\geq 39,5^{\circ} C (7)$
altro: .....	ipersensibilità immediata (8): .....
.....	altre manifestazioni ipersensibilità (9): .....
	ipotonia - iporesponsività
	irritabilità
	meningite
	mielite
	pallore
	pianto persistente
	shock anafilattico
	vomito (10): .....
	altro: .....

data ..... medico notificatore ..... servizio .....

firma e timbro ..... tel. .... fax .....

Da inviare a:  
Ministero della Salute -Direzione Generale della Prevenzione – Ufficio III  
(Malattie infettive e profilassi internazionale – Osservatorio Epidemiologico Nazionale)  
Via Sierra Nevada 60, 00144 Roma  
Fax 06 5994 4242

REGIONE/P.A.: \_\_\_\_\_

Vaccinazione antinfluenzale – Campagna 2002-2003

n. di Aziende USL della Regione: \_\_\_\_\_

n. di aziende USL cui si riferiscono i dati: \_\_\_\_\_

Età	Vaccinati		Totale
	Maschi	Femmine	
meno di 3 anni			
3-12 anni			
13-50 anni			
51-64 anni			
≥ 65 anni			

Da inviare a:  
 Ministero della Salute  
 Direzione Generale della Prevenzione –Ufficio III  
 (Malattie infettive e profilassi internazionale – osservatorio Epidemiologico Nazionale)  
 Via Sierra Nevada 60, 00144 Roma  
 Fax 06 5994 4242, e-mail: [malinf@sanita.it](mailto:malinf@sanita.it) oppure [dpv.oemi@sanita.it](mailto:dpv.oemi@sanita.it)

**N.B.:**

***I dati debbono essere inviati esclusivamente in forma aggregata su base regionale, e non di singola Azienda USL***