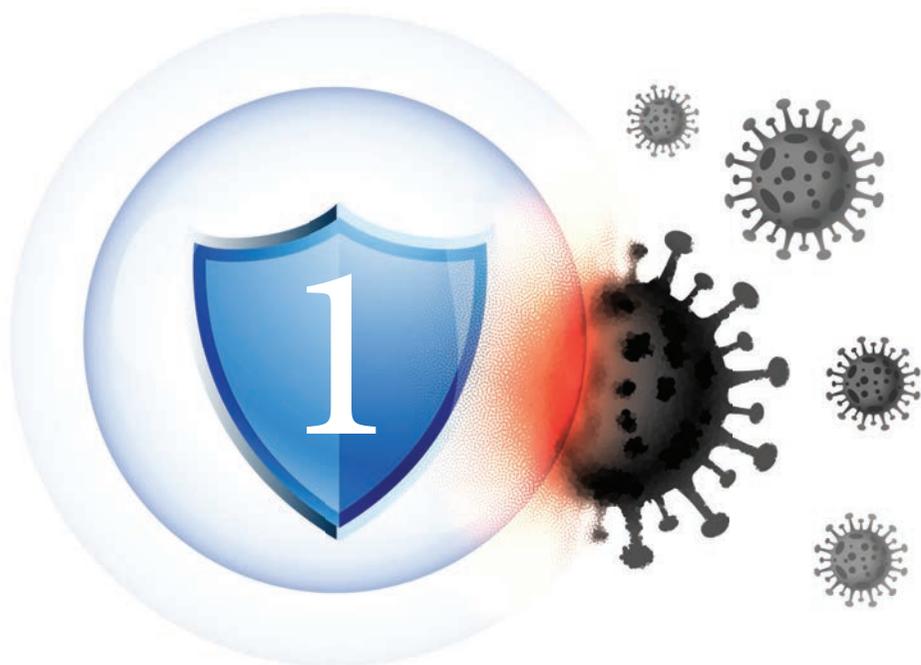


Il razionale della vaccinazione antinfluenzale: il burden clinico ed economico dell'influenza stagionale



*Giovanna Elisa Calabrò, Floriana D'Ambrosio, Pier Paolo Russo,
Anna Nisticò, Chiara de Waure*

L'influenza è una malattia infettiva virale delle vie respiratorie che può essere prevenuta attraverso la vaccinazione e presenta un andamento epidemiologico stagionale a carattere epidemico. Nelle aree a clima temperato, come in Italia, le epidemie stagionali di influenza si verificano principalmente durante la stagione invernale, mentre nelle regioni tropicali si manifestano durante tutto l'anno. Si stima che queste epidemie annuali causino da 3 a 5 milioni di casi di malattia grave in tutto il mondo rendendosi responsabili di alti livelli di morbilità e mortalità e di elevati costi diretti e indiretti legati alla gestione dei casi e delle possibili complicanze.¹

I virus dell'influenza appartengono alla famiglia *Orthomyxoviridae*, e sono virus a RNA a singolo filamento a polarità negativa.² Possiamo distinguere quattro diversi tipi di virus influenzali, A, B, C e D. I virus influenzali di tipo A e B sono i più diffusi e sono i principali responsabili delle epidemie stagionali. Il virus di tipo C è meno frequente e può provocare infezioni lievi. I virus di tipo D, infine, infettano principalmente i bovini e, tutt'ora, non sono ancora stati riscontrati casi di possibili infezioni tra gli uomini.³

Il virus dell'influenza di tipo A è il più comune,⁴ può infettare sia l'uomo che gli animali (soprattutto gli uccelli), può essere causa di epidemie stagionali e diffondersi a livello pandemico. Esso viene suddiviso in sottotipi in base alle combinazioni di due glicoproteine di superficie, l'emoagglutinina (HA) e la neuraminidasi (NA): più specificatamente abbiamo 18 diversi sottotipi di emoagglutinina (HA 1-18) e 11 di neuraminidasi (N1-11).^{3,5} Attualmente, i sottotipi di virus influenzali di tipo A che circolano maggiormente tra gli uomini sono A(H1N1) e A(H3N2). Il sottotipo A(H1N1) è noto anche come A(H1N1)pdm09, poiché ha causato la pandemia del 2009 e ha sostituito il precedente A(H1N1), che circolava prima del 2009.¹⁻³

I virus dell'influenza B, invece, si distinguono in due *lineage*, *B/Yamagata* e *B/Victoria*, e causano, generalmente, forme meno gravi di influenza rispetto ai virus di tipo A.⁵

Una peculiarità dei virus influenzali è la loro tendenza a mutare a livello genetico: essi possono presentare delle varianti antigeniche delle due glicoproteine HA e NA che gli permettono di eludere la risposta immunitaria dell'ospite, nonostante abbia contratto precedenti infezioni. Per questo motivo la maggior parte della popolazione risulta immunologicamente suscettibile alle nuove varianti influenzali e, di conseguenza, queste possono diffondersi facilmente. La variabilità genetica dei virus influenzali si basa su due meccanismi: l'*antigenic drift* (o deriva antigenica) e l'*antigenic shift* (o spostamento antigenico).⁶ L'*antigenic drift* è alla base delle epidemie stagionali nell'uomo e riguarda i virus di tipo sia A che B, anche se nei virus A avviene in maniera più marcata e frequente. Esso consiste in un cambiamento della sequenza degli aminoacidi che compongono le proteine di superficie HA e NA (responsabili della risposta immunitaria nell'individuo), creando così delle varianti che risultano irriconoscibili agli anti-

corpi della maggior parte della popolazione e rendendo un ampio numero di individui suscettibili al nuovo ceppo.⁷ L'*antigenic shift*, invece, si manifesta esclusivamente nei virus influenzali di tipo A e comporta la comparsa di un nuovo ceppo virale con una proteina di superficie di un sottotipo diverso da quelli comunemente circolanti. Lo *shift* consiste in un riassortimento di segmenti di RNA fra virus influenzali umani e animali (aviari o suini), oppure si verifica a seguito di un salto di specie (trasmissione diretta di virus dagli animali all'uomo), e genera una nuova variante virale capace di provocare un'infezione improvvisa e invasiva in tutto il mondo, ovvero una pandemia.⁷

Per quanto riguarda la modalità di trasmissione dell'infezione, essa avviene principalmente per via aerea da persona a persona attraverso goccioline di saliva (*droplet*) emesse dai soggetti infetti attraverso colpi di tosse, starnuti o semplicemente colloquiando. Un'altra modalità di trasmissione è attraverso il contatto diretto con persone infette (mani contaminate sugli occhi, sul naso o sulla bocca) o indiretto tramite superfici contaminate. Ambienti chiusi, affollati e con scarso ricambio di aria facilitano la diffusione dei virus influenzali. Il periodo di incubazione del virus è di 1-4 giorni. Coloro che contraggono l'influenza sono contagiosi da 1-2 giorni prima della comparsa della sintomatologia e permangono in tale stato di contagiosità fino a 5-10 giorni dopo, anche se per bambini e adulti immunocompromessi tale periodo può essere prolungato.^{6, 8}

L'influenza può presentare un decorso asintomatico, sintomatico senza complicazioni o comportare complicazioni di carattere severo. Tra i sintomi più comuni che possiamo accreditare all'influenza (di carattere respiratorio e generale) annoveriamo: febbre/febbriola improvvisa (superiore a 38 °C), cefalea, faringodinia, rinorrea, corizza, tosse, mialgie, artralgie, malessere generale, astenia e congiuntivite. In età pediatrica i picchi febbrili possono raggiungere anche i 40 °C e si possono avere anche sintomi gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea. Generalmente, nei casi lievi, i sintomi dell'influenza si risolvono entro pochi giorni (3-4 giorni per la febbre e 7 giorni per gli altri sintomi), mentre astenia e tosse possono perdurare più a lungo (anche per 2 settimane).^{1, 2, 5, 8}

In alcuni casi l'influenza può evolvere in quadri clinici severi con gravi complicanze e persino portare al decesso. Le complicanze dell'influenza sono principalmente di natura respiratoria, ma possono coinvolgere anche il sistema cardiovascolare e nervoso. Anziani (oltre i 65 anni), bambini piccoli (<5 anni), le donne in gravidanza e gli individui con patologie croniche sono i soggetti maggiormente suscettibili a tali forme gravi, sebbene tutta la popolazione possa manifestare complicanze. Sono stati stimati dai 290.000 ai 650.000 decessi per cause respiratorie associati all'influenza ogni anno, e tra 99.000 e 200.000 morti dovuti a infezioni a carico del tratto respiratorio inferiore attribuibili annualmente all'influenza.^{1, 3, 4, 9}

1. LA SORVEGLIANZA DELL'INFLUENZA STAGIONALE

In Europa, ogni anno, si verificano dai 4 ai 50 milioni di casi sintomatici di influenza e tra i 15.000 e i 70.000 decessi associati a tale malattia, secondo quanto stimato dal Centro Europeo di Prevenzione e Controllo delle Malattie (ECDC).^{1,3}

Il monitoraggio e la sorveglianza dell'influenza stagionale sono affidati a sistemi di raccolta e condivisione dei dati. A livello globale, il primo programma internazionale di sorveglianza dell'influenza fu avviato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) negli anni '50 con il nome di GISRS (*Global Influenza Surveillance and Response System*, Sistema di sorveglianza Globale dell'influenza). L'Italia entrò a far parte di tale programma successivamente attraverso il progetto *European Influenza Surveillance Scheme* (EISS), promosso dall'Unione Europea (UE).

A livello nazionale, diversi sistemi di monitoraggio sono stati elaborati con lo scopo di attuare una sorveglianza epidemiologica dei dati stagionali sull'influenza e di pubblicarne i rapporti, come FluView negli Stati Uniti e FluNews in Europa.^{9,10}

In Italia, per quanto riguarda la sorveglianza clinico-epidemiologica, disponiamo di un sistema integrato coordinato dall'ISS (Istituto Superiore di Sanità), con il contributo del Ministero della Salute e con il supporto delle Regioni e Province Autonome, che ha preso il nome di InFluNet, per poi prendere quello di RespiVirNet con l'estensione della sorveglianza, oltre che all'influenza, anche ad altri virus respiratori.¹¹ Il sistema InFluNet fu avviato in forma sperimentale nella stagione 1999-2000 e, a seguito della Conferenza Stato Regioni del 28 settembre 2000, ha assunto forma istituzionale con l'obiettivo di monitorare i dati epidemiologici e virologici delle sindromi simil-influenzali nel corso delle stagioni epidemiche.¹² InFluNet, oggi RespiVirNet, si avvale dell'operato di un gruppo di medici sentinella, costituiti da Medici di Medicina Generale (MMG) e da Pediatri di Libera Scelta (PLS), che segnalano i casi di sindrome simil-influenzale (*influenza-like-illness*, ILI) osservati tra i loro assistiti e, insieme ad altri medici operanti nel territorio e negli ospedali, si occupano della raccolta di campioni biologici per l'identificazione di virus circolanti. Possiamo distinguere perciò due tipi di sorveglianza, ovvero una epidemiologica e una virologica. All'ISS spetta il compito di raccolta ed elaborazione dei dati che vengono poi settimanalmente divulgati in un bollettino epidemiologico e virologico, pubblicato sul portale online dedicato.¹³

La definizione clinica di ILI è stata modificata dalla stagione 2014-15 per renderla omogenea a quella adottata in Europa dall'ECDC (Decisione della Commissione Europea del 28/IV/2008). Viene definita "simil-influenzale" una sindrome caratterizzata dall'insorgenza acuta di almeno uno tra i seguenti sintomi generali:

- ♥ febbre o febricola;
- ♥ malessere/sposatezza;

- ♥ mal di testa;
- ♥ dolori muscolari;
- e almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori:
- ♥ tosse;
- ♥ mal di gola;
- ♥ respiro affannoso.¹³

Il sistema di sorveglianza epidemiologica copre un periodo compreso tra la 42° settimana di ogni anno e la 17° dell'anno successivo e consente di valutare:

- ♥ i casi di ILI osservati dal campione di medici sentinella;
- ♥ la settimana di inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia stagionale;
- ♥ i tassi di incidenza per settimana;
- ♥ i tassi di incidenza per fascia di età.

Per ottenere una stima solida delle ILI in Italia, il sistema coinvolge un campione di MMG e di PLS sufficiente a garantire la sorveglianza di almeno il 4% della popolazione nazionale. La segnalazione deve essere effettuata anche in assenza di casi di ILI (zero reporting) per consentire una stima corretta dell'incidenza.¹³

La sorveglianza virologica si avvale della collaborazione di una rete di laboratori di riferimento regionale (Rete RespiVirNet), riconosciuti dal NIC (National Influenza Centre, Centro Nazionale dell'OMS per l'influenza dell'ISS) per le attività di diagnostica e caratterizzazione dei virus.

Il periodo di sorveglianza virologica parte dalla 46° settimana di ogni anno e arriva alla 17° dell'anno successivo e ha come obiettivi:

- ♥ il monitoraggio della circolazione dei diversi tipi, sottotipi e lineaggi dei virus influenzali, nei diversi periodi della stagione epidemica e nelle diverse aree geografiche;
- ♥ la valutazione dell'omologia antigenica tra ceppi epidemici e ceppi vaccinali del virus influenzale, con analisi sierologiche e molecolari su campioni clinici prelevati dai pazienti con sintomatologia influenzale;
- ♥ la valutazione della suscettibilità dei virus ai farmaci antivirali, in particolare ai farmaci inibitori della neuraminidasi;
- ♥ la stima del numero delle infezioni da SARS-CoV-2 e da altri virus respiratori nel sistema "RespiVirNet".^{3, 13}

Gli esami di laboratorio vengono effettuati su tamponi oro/naso-faringei, raccolti dai medici sentinella durante la fase acuta della malattia (rialzo febbrile). Il tampone deve essere effettuato non più di 7 giorni dopo l'esordio dei sintomi e su di esso, oltre i virus influenzali, può essere rilevata la presenza di altri virus respiratori, in particolare SARS-CoV-2, Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), Rhinovirus, virus Parainfluenzali, Adenovirus, Metapneumovirus, Bocavirus e altri Coronavirus umani diversi dal SARS-CoV-2. Il campionamento deve essere effettuato, inoltre, prevalentemente nelle fasi iniziali (per

valutare l'omologia tra i ceppi circolanti e i ceppi vaccinali contenuti nel vaccino in corso) e finali (per valutare l'eventuale comparsa di nuove varianti tardive da poter integrare nel vaccino seguente) della stagione epidemica. I campioni clinici raccolti vengono inviati ai laboratori regionali della rete, che provvedono all'identificazione virale, utilizzando modalità e metodologie concordate con il centro di riferimento nazionale. Settimanalmente i risultati delle analisi virologiche vengono inviate al centro di riferimento nazionale, che, a sua volta, trasmette i dati all'OMS e all'ECDC.¹³

Oltre a RespiVirNet, in Italia disponiamo anche di un altro sistema di monitoraggio per l'influenza, che corrisponde a FluNews-Italia: si tratta di un rapporto periodico che integra i risultati di differenti sistemi di sorveglianza, quali casi gravi (Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata), Sismg (sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera), InfluenzaWeb (sistema di sorveglianza via web delle sindromi influenzali) e lo stesso RespiVirNet, al fine di fornire un quadro quanto più completo possibile sulla circolazione dei virus influenzali.

Dati epidemiologici

Attraverso la raccolta e rielaborazione dei dati pubblicati nei report dei sistemi di sorveglianza InNet-Epi e RespiVirNet per le stagioni influenzali dalla 2010/11 alla 2022/23^{14, 15} è possibile descrivere i valori di incidenza cumulativa di ILI (calcolati come numero totale di casi diviso per la popolazione assistita media nell'intera stagione) per classi di età (0-4 anni, 5-14 anni, 15-64 anni, ≥65 anni). Come si evince dalla **Figura 1.1**, è possibile apprezzare come in quasi tutte le stagioni influenzali si osservi un andamento decrescente dell'incidenza cumulativa con l'avanzare dell'età dei soggetti. Le fasce di età pediatriche risultano le più suscettibili a contrarre la sindrome simil-influenzale, in particolar modo i bambini nei primi anni di età (0-4 anni), che in ogni stagione presentano i picchi di incidenza più alti: l'incidenza cumulativa, per questa fascia di età, ha raggiunto i valori più bassi nella stagione 2020/21 e i valori più alti nella stagione 2022/23. Questa classe di età è seguita, nella maggior parte delle stagioni, dai soggetti in età adolescenziale (5-14 anni), che hanno presentato l'incidenza più alta nella stagione 2022/23 e più bassa nella stagione 2020/21. Gli assistiti della classe di età più anziana (≥65 anni) in tutte le stagioni influenzali mostrano i valori di incidenza di ILI più bassi rispetto agli altri: riscontriamo, infatti, incidenze che partono da un minimo di 2,8% (stagione 2010/11) ad un massimo di 12,8% (stagione 2022/23). La stagione 2020/21 è stata complessivamente caratterizzata da valori di incidenza di ILI ai minimi storici. Ciò si può ricollegare alla concomitante pandemia da virus SARS-CoV-2.

I dati relativi ai tassi di incidenza per settimana di ILI, per ogni singola stagione dal 2010 al 2023, li possiamo apprezzare nella **Figura 1.2**, costruita sui dati disponibili

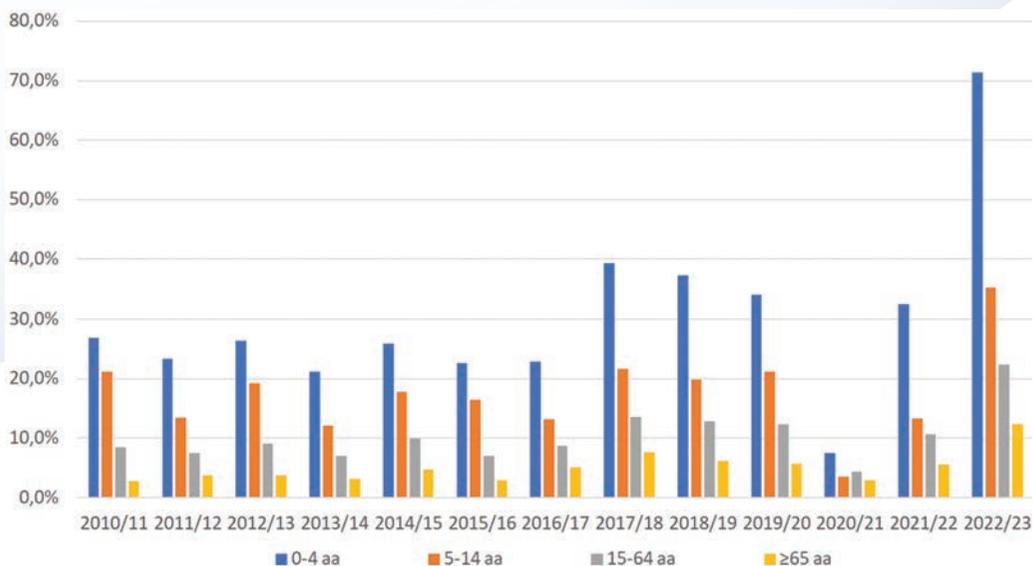


Figura 1.1 Incidenza cumulativa di ILI (%) (ordinate), per classi di età nelle stagioni dalla 2010/11 alla 2022/23 (ascisse) (Fonte: ISS, InFluNet).

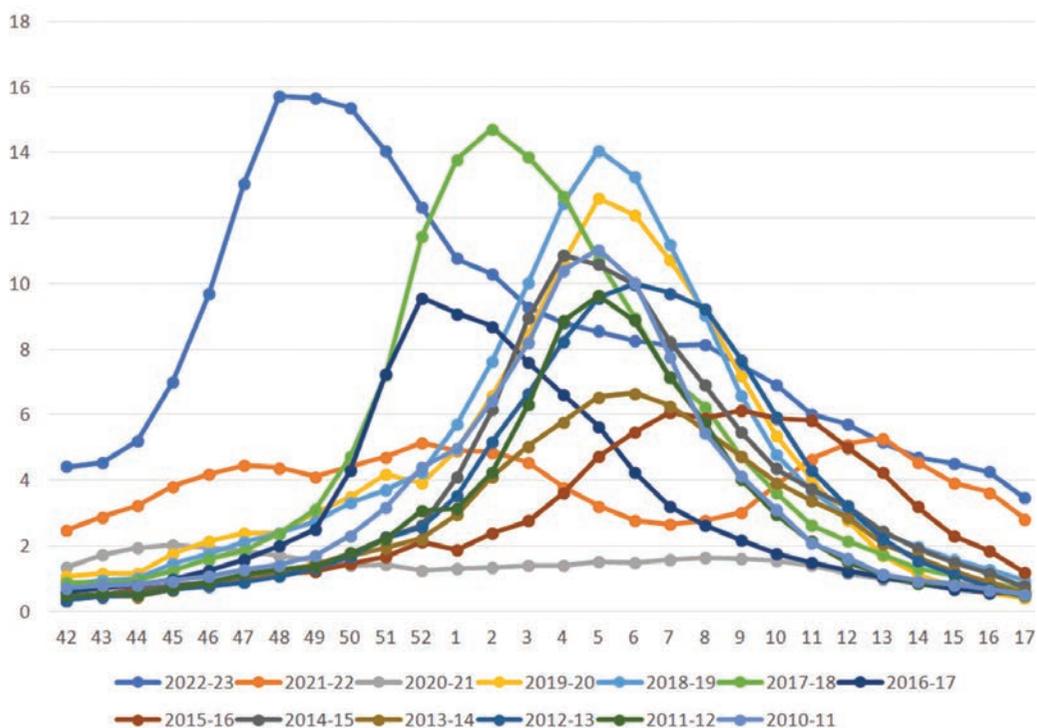


Figura 1.2 Incidenza di ILI per 1000 abitanti (ordinate), per settimana, per ogni stagione influenzale dalla 2010/11 alla 2022/23 (ascisse) (Fonte ISS, InFluNet).¹⁶

da InFluNet,¹⁶ ponendo sull'asse delle ascisse le settimane di ogni stagione influenzale (dalla 42° alla 17° dell'anno successivo) e su quello delle ordinate i casi di ILI per 1000 assistiti. Da tale grafico possiamo notare che, generalmente, il picco epidemico viene raggiunto intorno alla 4°-5° settimana dell'anno (fine gennaio – inizio febbraio). In alcune stagioni il picco epidemico è stato anticipato: ad esempio lo riscontriamo intorno alla 45° settimana nella stagione 2020/21, alla 48° settimana per la stagione 2022/23, alla 52° per la 2016/17 e 2021/22 e alla 2° per la stagione 2017/18. In altri casi tale picco risulta posticipato come per la stagione 2015/16 (9° settimana), 2013/14 (6° settimana) e 2021/22 (13° settimana).¹⁶

Con riferimento al periodo epidemico, considerando come soglia epidemica un'incidenza settimanale di due casi di ILI per 1000 assistiti e riprendendo il lavoro pubblicato sul Journal of Preventive Medicine and Hygiene del 2022¹⁷ aggiornandolo con i dati della stagione 2022/23,¹⁸ si evince come lo stesso abbia inizio in media intorno alla 50° settimana (più specificatamente tra la 48° e la 52°) e termini intorno alla 13°, con una durata media di circa 14 settimane (**Tabella 1.I**).

Tabella 1.I | Periodo epidemico per ogni singola stagione dalla 2010/11 alla 2022/23, con settimana iniziale, settimana finale e durata (numero di settimane), nella popolazione totale (Fonte: ISS, InFluNet).^{16, 17, 18}

Stagione	Settimana iniziale	Settimana finale	Durata (N. settimane)
2010/11	50°	11°	14
2011/12	51°	11°	13
2012/13	51°	13°	15
2013/14	52°	13°	14
2014/15	51°	13°	15
2015/16	52°	14°	16
2016/17	48°	9°	14
2017/18	48°	12°	17
2018/19	47°	13°	19
2019/20	46°	12°	19
2020/21	45°	45°	1
2021/22	42°	17°	28
2022/23	42°	17°	28

Le stagioni che hanno presentato una durata maggiore del periodo epidemico sono state la 2021/22 e la 2022/23, equivalente a circa 28 settimane per entrambe. A seguire abbiamo le stagioni 2018/19 e 2019/20, con una durata di 19 settimane per entrambe. Per la stagione influenzale 2020/21 non si può parlare di periodo epidemico in quanto solo in corrispon-