



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

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE  
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA – CCM  
Ufficio V – Malattie Infettive e Profilassi Internazionale  
SETTORE SALUTE

## **Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2009-2010**

### **1. Premessa**

L'influenza è una malattia provocata dai virus influenzali, che colpisce prevalentemente le vie respiratorie. L'infezione si trasmette per via aerea, attraverso le goccioline di saliva, emesse con la tosse, lo starnuto o anche semplicemente parlando.

Il periodo di contagiosità comincia un po' prima che si manifestino i primi sintomi e si prolunga per 5-7 giorni (il periodo di contagiosità nei bambini può essere più lungo che negli adulti). Il periodo di incubazione dell'influenza è di 1-4 giorni (in media 2). I virus dell'influenza, che resistono molto bene nell'ambiente esterno in situazioni di bassa temperatura ed umidità, si diffondono facilmente negli ambienti affollati.

I sintomi dell'influenza (febbre, mal di testa, malessere generale, tosse, raffreddore, dolori muscolari ed articolari) sono comuni a molte altre malattie, per, cui dal punto di vista clinico, la definizione di caso di sindrome influenzale (influenza like illness = ILI) prevede una affezione respiratoria ad esordio acuto, con febbre oltre i 38°C, accompagnata da almeno uno tra i seguenti sintomi sistemici: cefalea, malessere generalizzato, sudorazione, brividi, astenia, e da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori: tosse, faringodinia, congestione nasale.

Soprattutto nei bambini, le ILI, si possono manifestare anche con sintomi a carico dell'apparato gastro-intestinale (nausea, vomito, diarrea).

Solitamente la malattia dura circa una settimana e si risolve con la guarigione. In alcuni casi possono verificarsi complicanze causate da sovra infezioni batteriche a carico di apparati diversi come polmonite, sinusite e otite (queste ultime soprattutto nei bambini), disidratazione, e dal peggioramento di malattie preesistenti (ad esempio malattie croniche dell'apparato cardiovascolare, respiratorio, renale, ecc).

L'influenza costituisce un importante problema di Sanità Pubblica a causa della ubiquità, contagiosità, variabilità antigenica dei virus influenzali, dell'esistenza di serbatoi animali e delle possibili gravi complicanze. Frequente motivo di consultazione medica e di ricovero ospedaliero, e

principale causa di assenza dal lavoro e da scuola, l'influenza è ancora oggi la terza causa di morte in Italia per patologia infettiva, preceduta solo da AIDS e tubercolosi. In particolare, si stima che in Italia l'influenza stagionale causi ogni anno circa 8.000 decessi<sup>1</sup> in eccesso, di cui 1000 per polmonite ed influenza, ed altri 7000 per altre cause. L'84% di questi (pari a 6.700 decessi per tutte le cause e 900 decessi per polmonite ed influenza in media) riguarda persone di età  $\geq 65$  anni.

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

In Italia, l'andamento stagionale delle ILI è rilevato attraverso la rete di medici sentinella Influnet. I dati forniti dal sistema di rilevazione, attivo dal 1999, hanno permesso di stimare che le ILI interessano ogni anno il 4-12% della popolazione italiana, a seconda delle caratteristiche del virus influenzale circolante in una data stagione.

Per quanto attiene la situazione epidemiologica del nuovo virus A(H1N1)v e le relative misure di mitigazione e controllo, queste sono in continua evoluzione e differiscono da quelle condotte per la prevenzione e controllo dell'influenza stagionale.

Si sottolinea, inoltre, che la conduzione di una campagna vaccinale con vaccini pandemici considera criteri differenti da quelli adottati per la vaccinazione stagionale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), infatti, raccomanda la vaccinazione pandemica a categorie considerate prioritarie, quali: operatori sanitari e personale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e soggetti a rischio per patologie pregresse. Alla luce dei possibili scenari epidemici nazionali, basati su modelli matematici, sarà considerata l'immunizzazione di tali categorie. È in corso di valutazione, inoltre, l'estensione della campagna vaccinale pandemica anche ai soggetti in età scolare, che sono più suscettibili di contrarre tale infezione e, conseguentemente, a trasmetterla.

### **1.1 L'influenza nel mondo durante la stagione influenzale 2008-2009**

Tra settembre 2008 e gennaio 2009, secondo l'OMS, l'influenza ha circolato in tutti i continenti (Africa, America, Asia, Europa e Oceania). In generale, l'attività influenzale è stata inferiore rispetto allo stesso periodo degli ultimi anni, anche se in alcuni Paesi europei è stata registrata una maggiore attività.

Nell'emisfero Sud, la circolazione dei virus influenzali è continuata fino a novembre 2008 ed in Australia, ha raggiunto il picco epidemico a settembre 2008. I virus influenzali predominanti in Australia e Nuova Zelanda sono stati quelli appartenenti al sottotipo B, mentre in altri Paesi, con entità variabile, hanno co-circolato, oltre ai virus influenzali di tipo B, anche quelli del tipo A/H1N1 ed A/H3N2.

Nell'emisfero Nord, l'attività dei virus influenzali è stata moderata. In Giappone, Tunisia e in molti Paesi europei, è stata segnalata la circolazione di virus influenzali di tipo A/H3N2 a dicembre e gennaio. In Nord America hanno co-circolato virus influenzali di tipo A/H1N1, A/H3N2 e B. In particolare, negli Stati Uniti sono stati predominanti i virus influenzali di tipo A/H1N1 e in Canada sono stati predominanti i virus influenzali di tipo B.

Il sistema di sorveglianza Europeo dell'influenza (European Influenza Surveillance Scheme – EISS), ha mostrato che nella stagione 2008-2009 quindici paesi hanno segnalato un'alta intensità di

---

<sup>1</sup> Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001.

Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC, Salmaso S, Ciolfi degli Atti ML. Emerg Infect Dis. 2007 May;13(5):694-9.

influenza. Il maggior numero di richieste di consulenza medica sono avvenute per le fasce di età 0-4 e 5-14 anni, mentre in Inghilterra, Norvegia e Romania è stato segnalato il maggior numero di consultazioni nella fascia di età 15-64 anni.

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

Nei paesi a differente organizzazione sanitaria, la morbosità per influenza è stimata invece come percentuale di chiamate per ILI, che il medico sentinella riceve settimanalmente. Il confronto fra paesi va quindi effettuato con cautela.

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

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

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

Durante la stagione 2008-2009, si è registrata, in Italia, una attività di media entità dell'influenza con una incidenza totale pari a 72 casi per 1000 assistiti. Tale valore è intermedio rispetto all'incidenza osservata nella stagione 2005-2006 (41 casi per 1000 assistiti), quando è stato osservato il minimo storico di attività influenzale e quella osservata nella stagione 2004-2005 in cui l'incidenza ha raggiunto il massimo livello (116 casi per 1000 assistiti) dall'avvio della sorveglianza (stagione 1999-2000). Come osservato in tutte le stagioni influenzali, la fascia di età più colpita è quella dei bambini fino a 14 anni (incidenza: 156 per 1000 assistiti); in particolare il picco massimo è stato osservato nella fascia 0-4 anni (193 casi per 1000 assistiti), seguito dalla fascia 5-14 anni (139 casi per 1000 assistiti); l'incidenza decresce all'aumentare dell'età, e raggiunge il valore minimo negli anziani (da 59 per 1000 assistiti tra 15 e 64 anni, a 34 per 1000 tra gli individui di età pari o superiore a 65 anni).

Alla sorveglianza epidemiologica si affianca la sorveglianza virologica, mirata alla caratterizzazione qualitativa dei diversi ceppi di virus influenzali circolanti, essenziale per l'aggiornamento della composizione del vaccino annuale della stagione successiva.

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

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

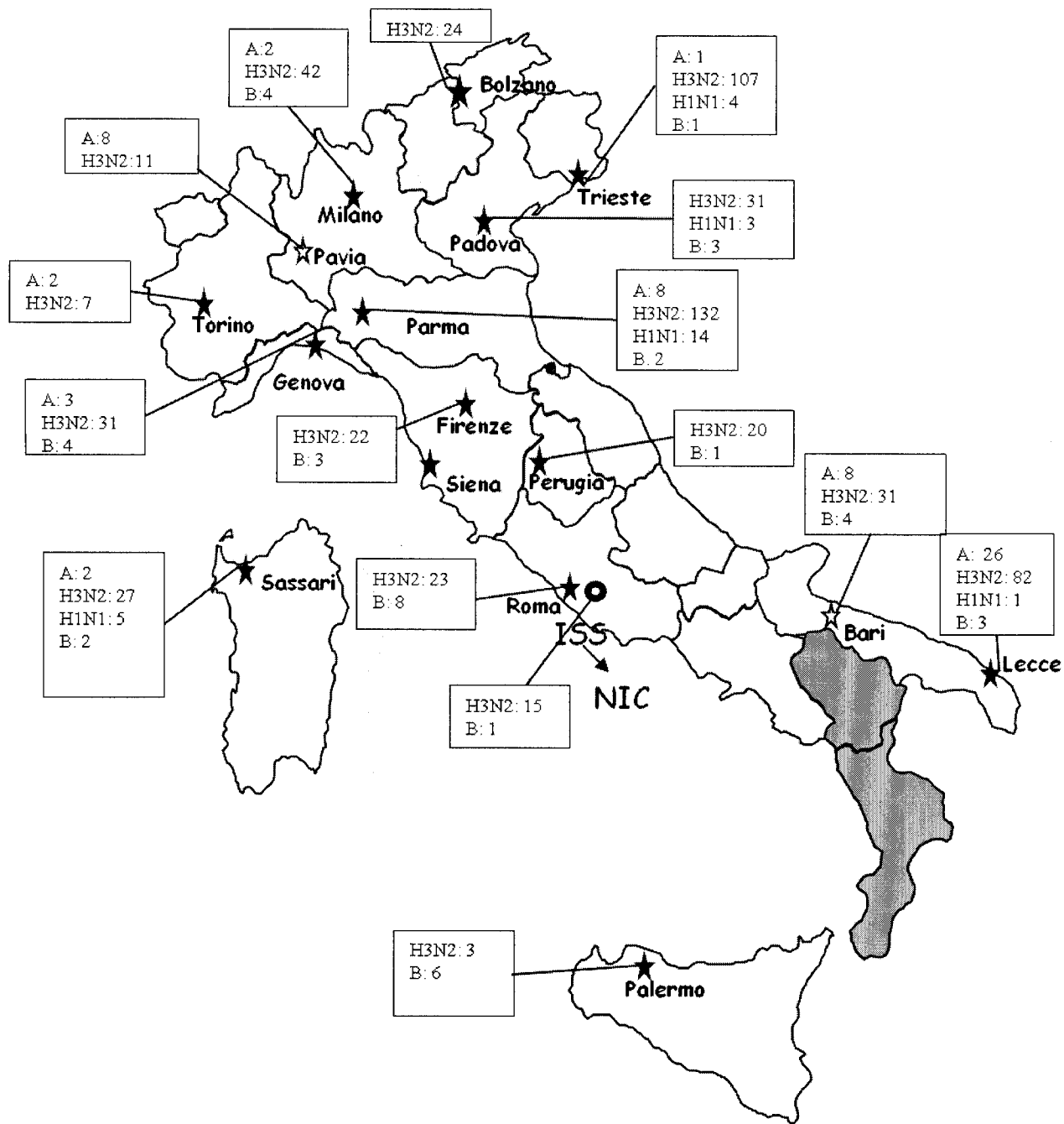
Durante la stagione 2008/09, nell'ambito delle attività di sorveglianza virologica dell'influenza, sono stati raccolti ed analizzati 2213 campioni clinici di cui 737 (33%) sono risultati positivi per influenza, come mostrato in Figura 1. Il periodo di massima raccolta dei campioni è stato registrato tra la 3° e la 5° settimana del 2009, sebbene la circolazione virale si sia mantenuta a livelli piuttosto elevati in un periodo più esteso, compreso tra la 2° e la 6° settimana. In particolare, la percentuale di positività registrata ha raggiunto il picco più elevato (44%) nella 1° settimana.

I virus influenzali di tipo A sono risultati complessivamente predominanti (94%) rispetto a quelli di tipo B (6%) ed il sottotipo H3, è stato nettamente prevalente (87%), nell'ambito del tipo A, rispetto ai ceppi H1 (4%). Sul restante 9% dei ceppi di tipo A non è stato possibile ottenere una sottotipizzazione. Va sottolineato, inoltre, che i virus di tipo B hanno cominciato a circolare soltanto a partire dalla 4° settimana del 2009.

Le analisi di caratterizzazione antigenica e molecolare eseguite sui ceppi virali isolati durante la stagione di sorveglianza, hanno mostrato un'elevata omologia dei virus influenzali A/H3 nei confronti del ceppo A/Brisbane/10/2007 e dei virus A/H1 nei confronti del ceppo A/Brisbane/59/2007, già presenti nella composizione vaccinale per la stagione 2008/09 e, pertanto, confermati dall'OMS anche nella composizione vaccinale per la prossima stagione 2009/10.

Nell'ambito dei virus di tipo B, le analisi effettuate hanno confermato anche per quest'ultima stagione, una co-circolazione, sebbene a livelli molto bassi, di ceppi appartenenti ai due lineaggi Victoria- e Yamagata-like. Tuttavia, soprattutto nella seconda metà della stagione, i ceppi appartenenti al lineaggio Victoria-like sono risultati nettamente dominanti e strettamente correlati, sia dal punto di vista antigenico che molecolare, al nuovo ceppo di riferimento B/Brisbane/60/2008. In linea con quanto riportato anche nel nostro Paese, l'OMS ha deciso di sostituire il vecchio ceppo vaccinale B/Florida/4/2006 (lineaggio Yamagata-like) con la nuova variante B/Brisbane/60/2008 (lineaggio Victoria-like).

Durante la stagione 2008-2009, le attività di monitoraggio condotte nell'ambito dello studio della resistenza ai farmaci antinfluenzali ed, in particolare, agli Inibitori della Neuraminidasi, hanno permesso di rilevare che tutti i virus influenzali di tipo A - sottotipo H1N1 - analizzati nel laboratorio del NIC (18 sul totale di 27 ceppi isolati e/o identificati in tutta Italia) sono risultati resistenti all'Oseltamivir (Tamiflu), sebbene ancora sensibili allo Zanamivir (Relenza). A tal proposito, in Tabella 1 vengono confrontati i risultati ottenuti sui virus italiani nell'ultima stagione con i dati messi a disposizione dagli altri paesi europei.



**Figura 1. Rete Influnet dei laboratori partecipanti al Programma di sorveglianza stagionale (dati aggiornati alla 17<sup>a</sup> settimana 2009)**

Paese	virus A/H1N1 analizzati	virus A/H1N1 resistenti all'Oseltamivir	% virus resistenti
Belgio	1	1	100
Repubblica Ceca	4	4	100
Francia	17	17	100
Germania	67	66	98.5
Grecia	1	1	100
Irlanda	10	9	90
<b>Italia</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>100</b>
Latvia	3	3	100
Olanda	6	6	100
Norvegia	9	9	100
Portogallo	4	4	100
Slovacchia	1	1	100
Spagna	14	14	100
Svezia	13	12	92.3
Svizzera	2	2	100
Regno Unito	87	86	98.9
<b>Europa</b>	<b>257</b>	<b>253</b>	<b>98.4</b>

**Tabella 1. Virus A/H1N1 resistenti all'Oseltamivir (dati aggiornati al 16/06/2009)**

I risultati della sorveglianza epidemiologica e virologica sono diffusi settimanalmente attraverso i siti internet: <http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/influenza.jsp?lista=0> e <http://www.flu.iss.it>

## **2. La prevenzione dell'influenza**

### **2.1 Misure di igiene e protezione individuale**

La trasmissione interumana del virus dell'influenza si può verificare per via aerea attraverso le gocce di saliva di chi tossisce o starnutisce, ma anche attraverso il contatto con mani contaminate dalle secrezioni respiratorie. Per questo, una buona igiene delle mani e delle secrezioni respiratorie può giocare un ruolo importante nel limitare la diffusione dell'influenza. Recentemente l'ECDC ha valutato le evidenze sulle misure di protezione personali (misure non farmacologiche) utili per ridurre la trasmissione del virus dell'influenza, ed ha raccomandato le seguenti azioni:

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

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

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

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

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

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

## **2.2. La vaccinazione**

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2.3 Gli antivirali

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

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

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

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

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

In Italia lo zanamivir è autorizzato al commercio con l'indicazione per il solo trattamento di soggetti di età  $\geq 12$  anni. Va sottolineato che l'efficacia profilattica dei farmaci antivirali dipende in modo cruciale dal tempo di somministrazione, che non deve superare le 48 ore dall'esordio dei sintomi del caso indice.

Infine, sono stati descritti fenomeni di resistenza all'oseltamivir. Durante la stagione 2008-2009, secondo i dati dell'OMS, la prevalenza di resistenza all'oseltamivir è stata più alta in Canada, Hong Kong, Giappone, Corea e USA. In Europa la prevalenza è stata molto alta in Francia, in Germania, Irlanda, Italia e Regno Unito.

Le attività di monitoraggio condotte nell'ambito dello studio della resistenza ai farmaci antinfluenzali ed, in particolare, agli Inibitori della Neuraminidasi, hanno permesso di rilevare che tutti i virus influenzali di tipo A - sottotipo H1N1 - analizzati in Italia sono risultati resistenti all'Oseltamivir (Tamiflu), sebbene ancora sensibili allo Zanamivir (Relenza).

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

Va inoltre ribadito che gli antivirali :

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

## 3. Raccomandazioni per la vaccinazione antinfluenzale

### 3.1 Composizione del vaccino antinfluenzale per la stagione 2009-2010

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