

**PAOLO BONANNI**

**Dipartimento di Scienze  
della Salute  
Università di Firenze**

# LE INFLUENZE

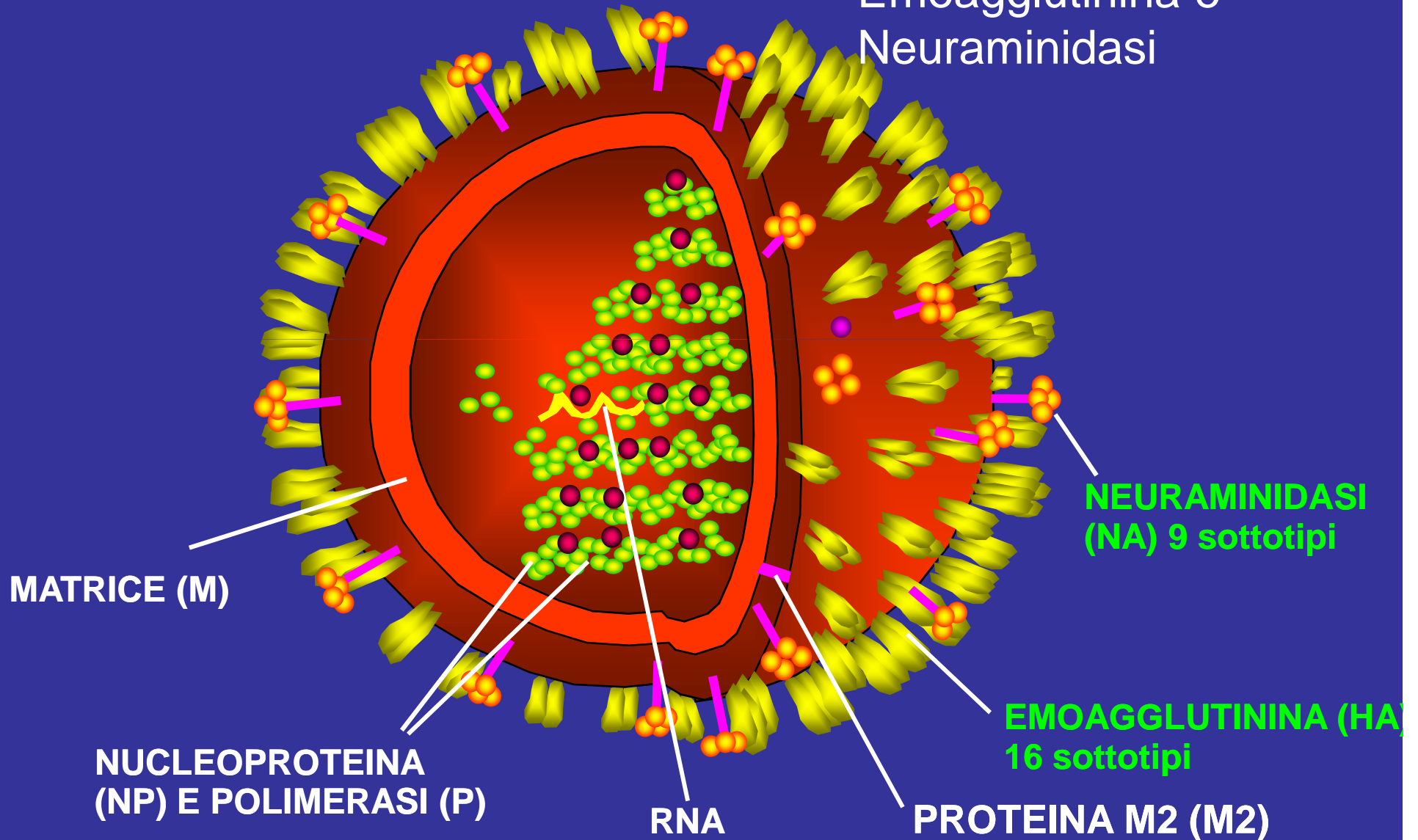
- L'influenza è una malattia respiratoria acuta dovuta alla infezione da virus influenzali.
- È una malattia stagionale che, nell'emisfero occidentale, si verifica durante il periodo invernale.
- L'influenza è causata da un virus appartenente alla famiglia degli **Orthomixovirus** (virus ad RNA con involucro pericapsidico)
- Esistono tre tipi di virus: il tipo A e il tipo B, responsabili della sintomatologia influenzale classica, e il tipo C, di scarsa rilevanza clinica (generalmente asintomatico).

# CLASSIFICAZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI

- **Tipo A** - serbatoio: uomo ed animali (uccelli, equini, suini, mammiferi marini, etc.)
  - numerosi sottotipi (H1-15; N1-9) e varianti minori (ceppi)
- **Tipo B** - serbatoio: esclusivamente umano
  - nessun sottotipo, solo varianti minori (ceppi)
- **Tipo C** - serbatoio: umano
  - nessun sottotipo

# VIRUS DELL'INFLUENZA































































Due glicoproteine di superficie:  
Emoagglutinina e  
Neuraminidasi



# ANTIGENI E ANTICORPI

- **Emoagglutinina:** permette l'assorbimento delle particelle virali sulla membrana delle cellule in cui avverrà successivamente la replicazione
- **Anticorpi anti-emoagglutinina:** impediscono al virus di aggredire le cellule dell'apparato respiratorio e quindi di moltiplicarsi
- **Neuraminidasi:** favorisce il distacco delle particelle virali neoformate dalla membrana cellulare
- **Anticorpi anti-neuraminidasi:** limitano l'infezione da cellula a cellula

# Sottotipi antigenici dell' emagglutinina (H) e della neuraminidasi (N)

H1						N1					
H2						N2					
H3						N3					
H4						N4					
H5						N5					
H6						N6					
H7						N7					
H8						N8					
H9						N9					
H10											
H11											
H12											
H13											
H14											
H15											
H16											

- Gli uccelli ospitano tutti i sottotipi, l'uomo e altri animali solo alcuni
- Importante il rimescolamento antigenico tra varie specie: uomo, uccelli, maiali

## **RESISTENZA dei virus influenzali**

- Sono notevolmente labili agli agenti fisici e chimici.
- Si conservano a 0° C per circa un mese
- Sono inattivati in pochi minuti a 56° C o per esposizione a raggi UV
- Su di loro sono attivi tutti i disinfettanti chimici nelle ordinarie modalità di applicazione

# MODALITÀ DI TRASMISSIONE

1. **CONTATTO** con altre persone infette (SALIVA, MUCO DELLE VIE RESPIRATORIE) può penetrare nell'organismo attraverso le mucose (BOCCA, OCCHI E NASO).
2. **PER VIA AEREA:** dal momento del contagio fino a 3-4 giorni successivi ai primi sintomi (che si manifestano a distanza di 1-4 giorni dall'infezione) → Questo significa che il virus può essere trasmesso anche da persone apparentemente sane.
3. Rapida diffusione in **AMBIENTI AFFOLLATI**.



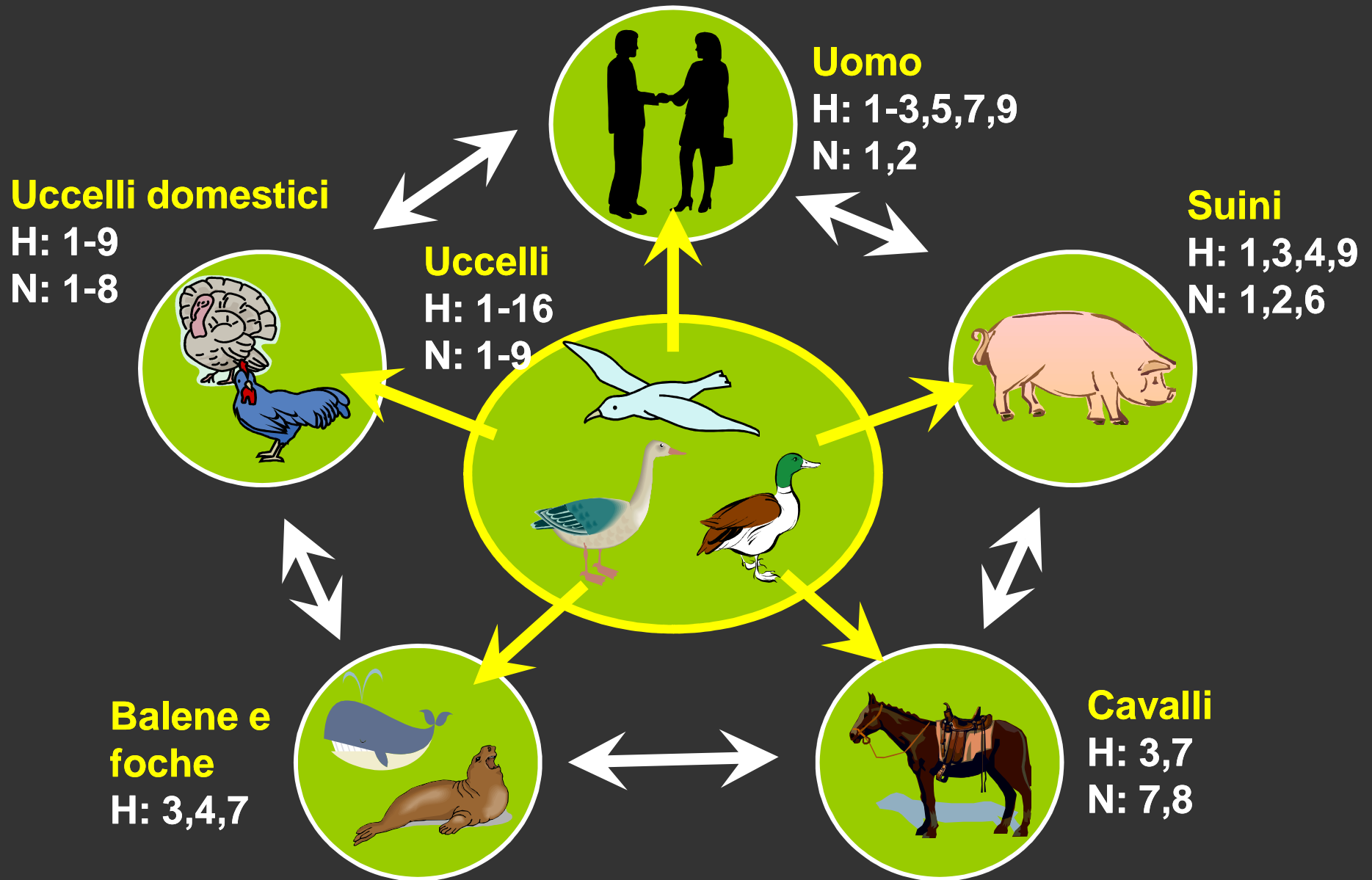
# SINTOMI

- **FEBBRE ELEVATA** (circa 3 giorni), con brividi, dolori ossei e muscolari, mal di testa, grave malessere generale, mal di gola, raffreddore e tosse non catarrale.
- **Nei lattanti**, in genere, la febbre non si manifesta ma si osservano **VOMITO E DIARREA**.
- **Negli anziani** (>75 anni d'età) la febbre rimane bassa, l'insorgenza dei disturbi è graduale e comporta soprattutto debolezza e dolori articolari.
- La **DIAGNOSI** di influenza si basa comunemente sui sintomi clinici (tracheo-bronchite con secrezioni nasali, tosse, febbre) con possibili quadri polmonitici gravi.
- La diagnosi certa si effettua solo con **L'ISOLAMENTO DEL VIRUS INFLUENZALE**.

# Caratteristica peculiare dei virus influenzali è L'INSTABILITÀ GENETICA

- **ANTIGENIC DRIFT (DERIVA ANTIGENICA)** Riguarda tutti i tipi e sottotipi influenzali
  - Una o più mutazioni puntiformi
- **ANTIGENIC SHIFT (SPOSTAMENTO ANTIGENICO)** proprio del tipo A
  - Riassortimento genetico tra virus umani e tra virus umani e animali
  - Trasmissione interspecie
  - Ricomparsa sullo scenario epidemiologico di un virus circolante in passato

# Ecologia dei virus influenzali A



16 HA e 9 NA: almeno 144 combinazioni possibili

# LE INFLUENZE

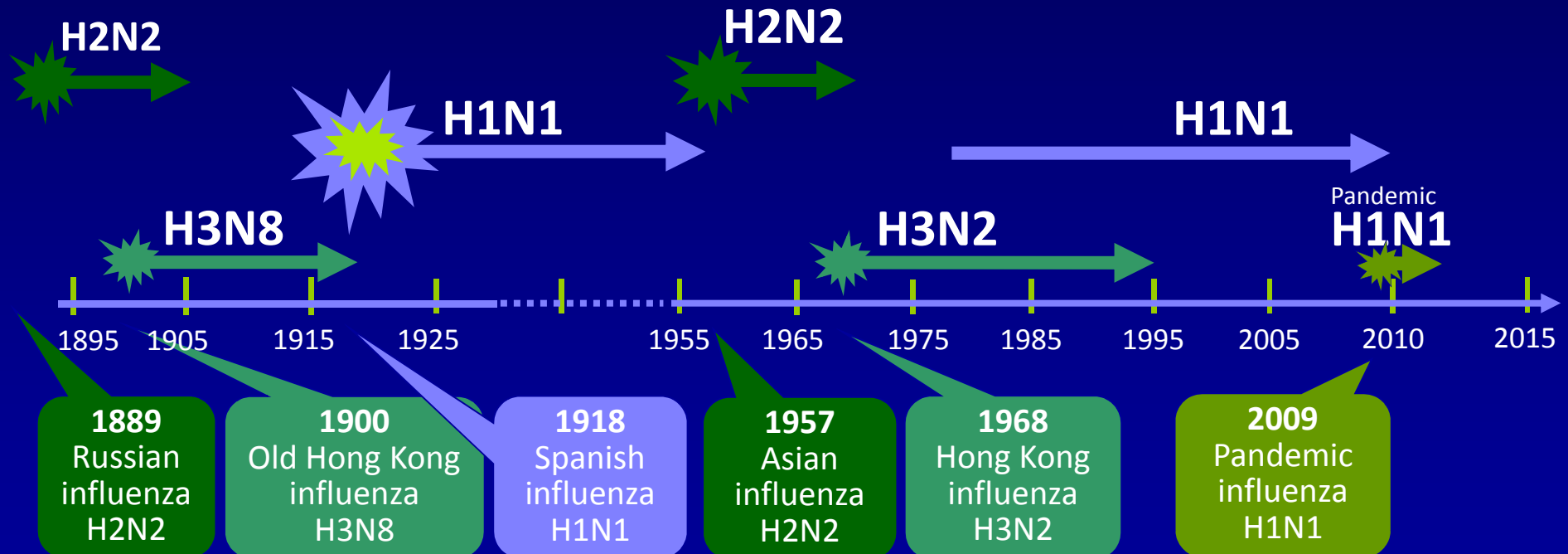
- Responsabili di almeno trenta **GRANDI PANDEMIE**. La più severa, nel 1918, ha provocato dai 20 ai 40 milioni di morti.
- I ceppi influenzali che vengono isolati sono identificati tramite una **nomenclatura standard** attraverso la quale viene indicato
  - il tipo di virus, la locazione geografica dove è stato isolato per la prima volta, il numero sequenziale di isolamento, l'anno di isolamento e i sottotipi HA e NA
- Le pandemie si verificano ad intervalli di tempo imprevedibili e in questo secolo sono avvenute nel 1918 (Spagnola, H1N1), nel 1957 (Asiatica, H2N2), nel 1968 (Hong Kong, H3N2) e nel 1977 (H1N1).
- Occorre anche che il nuovo virus sia capace di trasmettersi da uomo a uomo in modo efficace.

# Pandemie di influenza nel passato

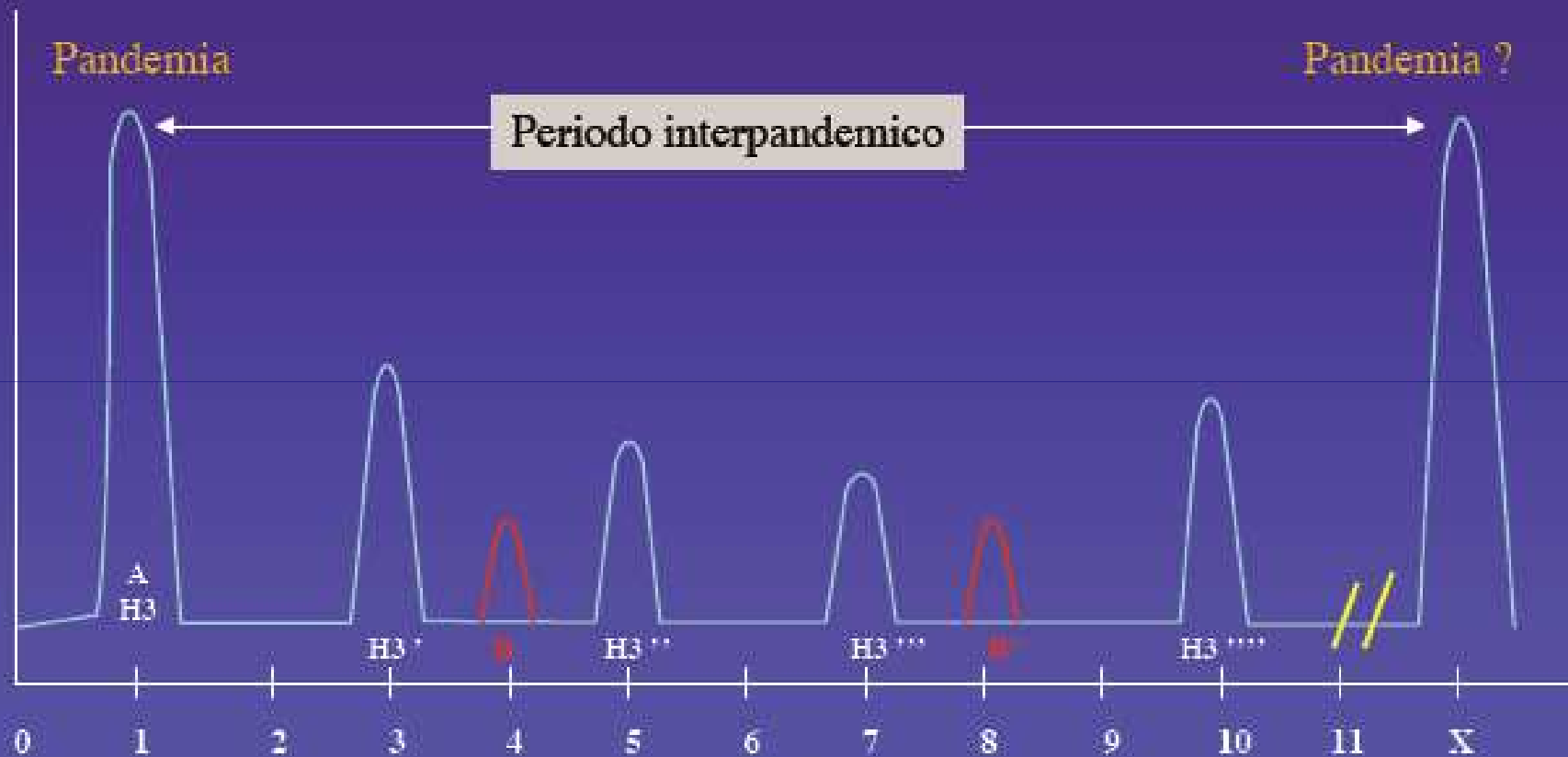
NOME DELLA PANDEMIA	DATA	DECESSI	SOTTOTIPO COINVOLTO
Influenza russa	1889-90	1 milione	H2N2
Influenza spagnola	1918-20	40 milioni	H1N1
Influenza asiatica	1957-58	1-4 milioni	H2N2
Influenza di Hong Kong	1968-69	0,75-1 milioni	H3N2

# Cronologia di comparsa delle principali varianti “maggiori” di virus influenzali

Recorded human pandemic influenza  
(early sub-types inferred)



# Schema dell'andamento epidemiologico dell'influenza in seguito alla comparsa di una variante "maggiore" di tipo A (pandemia) e delle varianti "minori" di tipo A e B (periodo interpandemico)



Anni



Introduzione di un nuovo virus A, ad es. sottotipo H3



Variazioni minori significative del virus A e del virus B



Ipotetica introduzione di un nuovo sottotipo di virus A: H4?

# Attuale politica di Controllo dell'Influenza nei periodi interpandemici

- Obiettivo: ridurre i danni e i costi causati dall'infezione

- Strategia
  - Sorveglianza
  - Prevenzione
    - Vaccinazione mirata a gruppi specifici o estesa
    - Chemioprolifassi
  - Terapia
    - Specifica
    - Coadiuvante
    - Delle complicanze batteriche



# Principali obiettivi della sorveglianza dell'influenza

- Individuare il più precocemente possibile le epidemie di influenza e provvedere all'isolamento dell'agente causale
- Stimare l'impatto dell'influenza attraverso la raccolta ed analisi dei dati di morbosità e mortalità
- Sorvegliare periodicamente lo stato immunitario della popolazione nei confronti delle diverse varianti virali (sieroepidemiologia)

# PARAMETRI DI SORVEGLIANZA

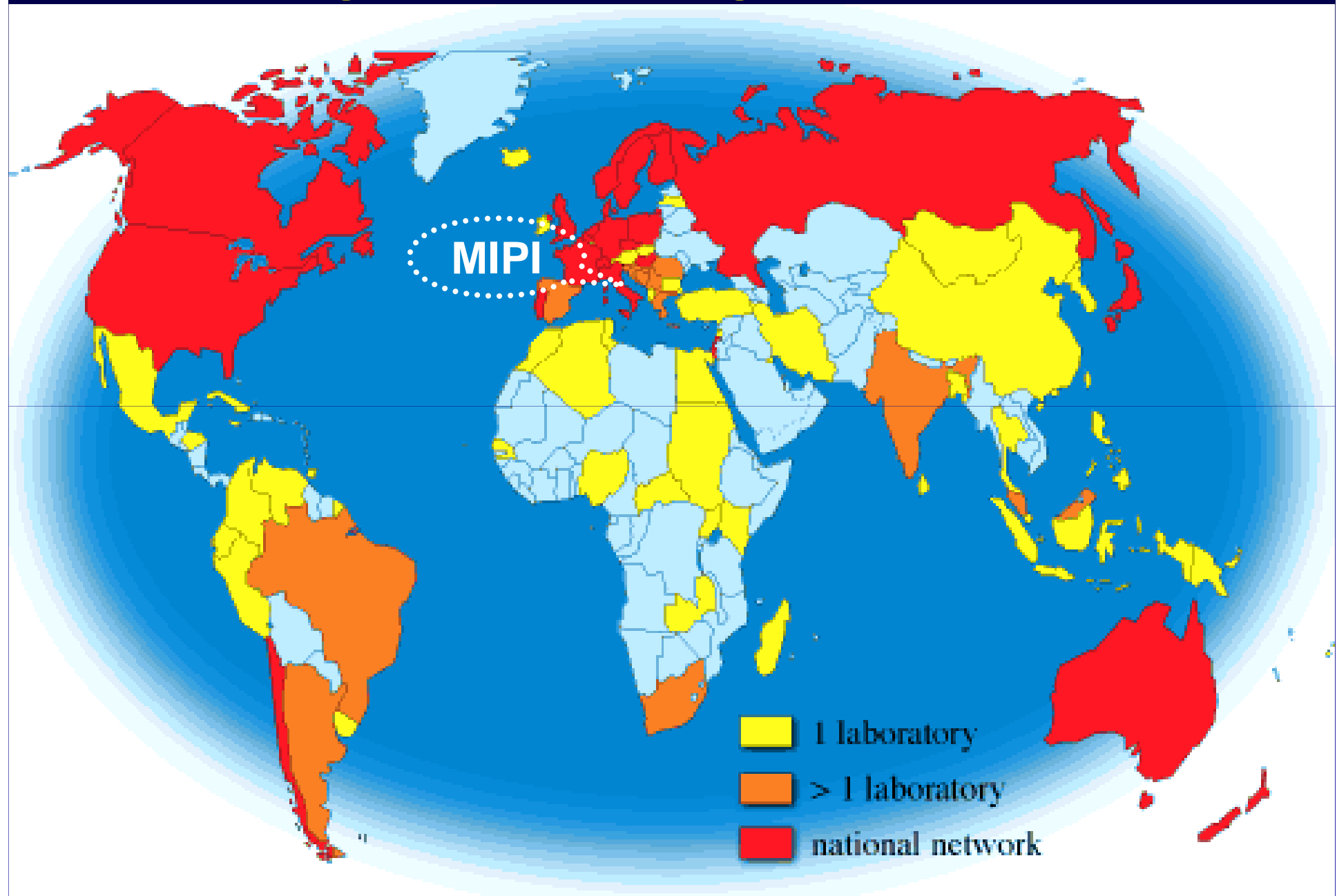
- **SORVEGLIANZA VIROLOGICA**: si realizza mediante la raccolta di secrezioni naso-faringee degli ammalati e l'isolamento (o identificazione dei suoi componenti) dei virus influenzali in esse presenti
- **SORVEGLIANZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICA** (medici "sentinella")
- **Mortalità**
- **Ricoveri ospedalieri**
- **Altri indicatori: assenteismo scolastico e lavorativo; consumo di farmaci; etc.**

# SORVEGLIANZA VIROLOGICA

- L'isolamento e la caratterizzazione dei vaccini costituisce l'obiettivo principale del Programma Mondiale dell'OMS, che viene realizzato da una rete internazionale di **Centri Nazionali di riferimento**.

In **Italia** il Centro Nazionale di riferimento è il Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI), reparto Malattie virali e vaccini inattivati **dell'Istituto Superiore di Sanità**

# Sorveglianza Virologica - Rete OMS



# Sorveglianza CLINICO-EPIDEMIOLOGICA attraverso i “medici sentinella”

Viene creata sul territorio una rete di medici di famiglia, che sorveglia un campione di popolazione pari all' 1-3 % del totale. Ciascuno di essi comunica settimanalmente, al Centro di Sorveglianza, il numero di ammalati di Influenza (**ILI**) o di Malattia Respiratoria Acuta (**ARI**) indifferenziata osservati fra i suoi assistiti.

# Definizione di ARI e ILI

## ARI (Acute respiratory Illness):

**Malattia Respiratoria Acuta** = raffreddore (rinite), rino-faringite, tonsillite, laringo-tracheite, tracheite, bronchite acuta.

## ILI (*Influenza-like Illness*):

**Malattia simil-influenzale** = malattia ad insorgenza improvvisa, con :

- febbre > 38 ° C,
- almeno un sintomo respiratorio: tosse, mal di gola, sintomi nasali
- almeno un sintomo fisico: mal di testa, malessere, mialgia, brividi, prostrazione.



Aggregazione ed elaborazione dati

**ISS-  
Roma**

**CIRI-  
Genova**

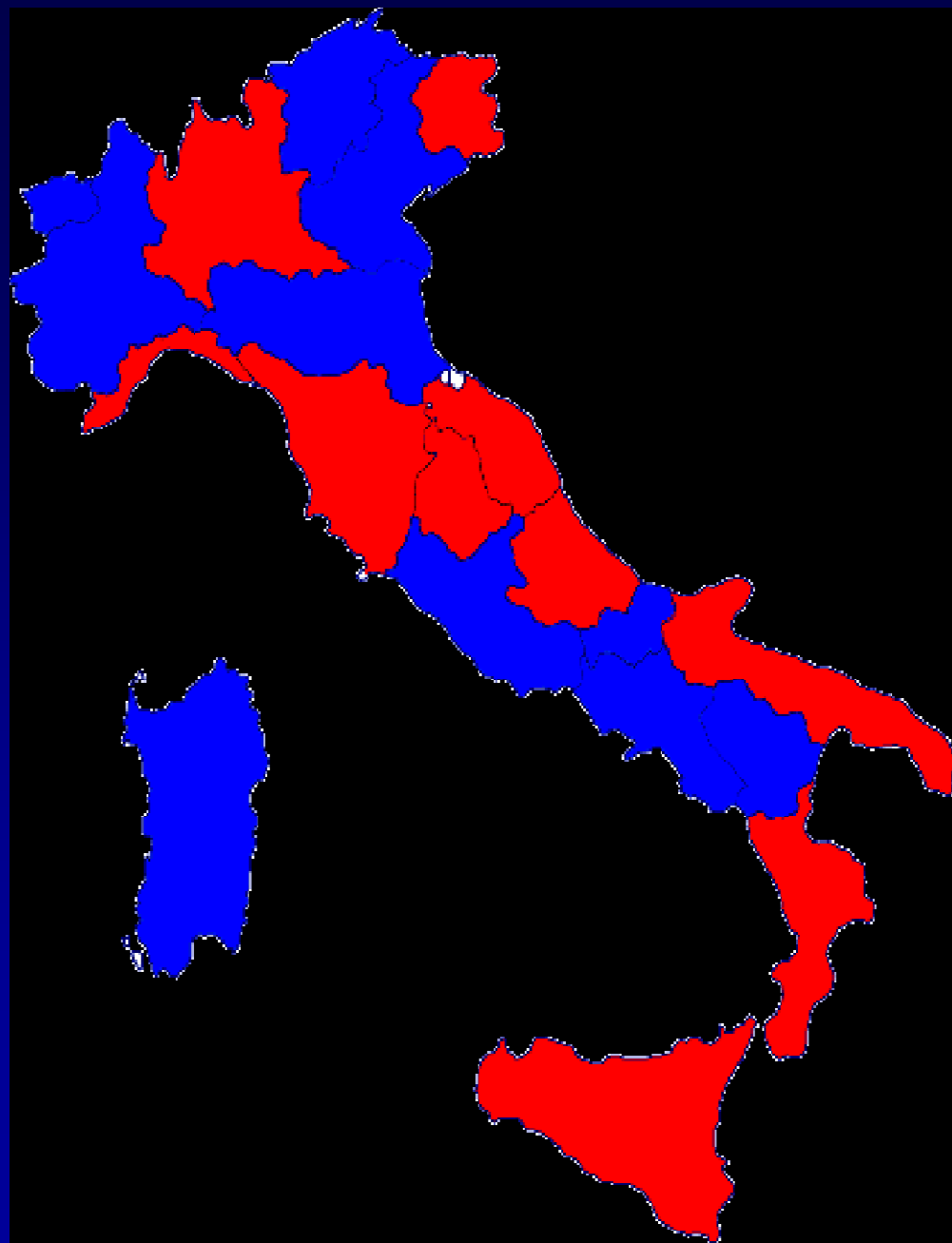
**CENTRI DI RACCOLTA**

**INTERNET**

**MEDICI SENTINELLA**



# Rete Italiana Sorveglianza Influenza



- Regioni coordinate dal Centro di Ricerca Interuniversitario (CIRI) sull'Influenza
- Regioni coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS)





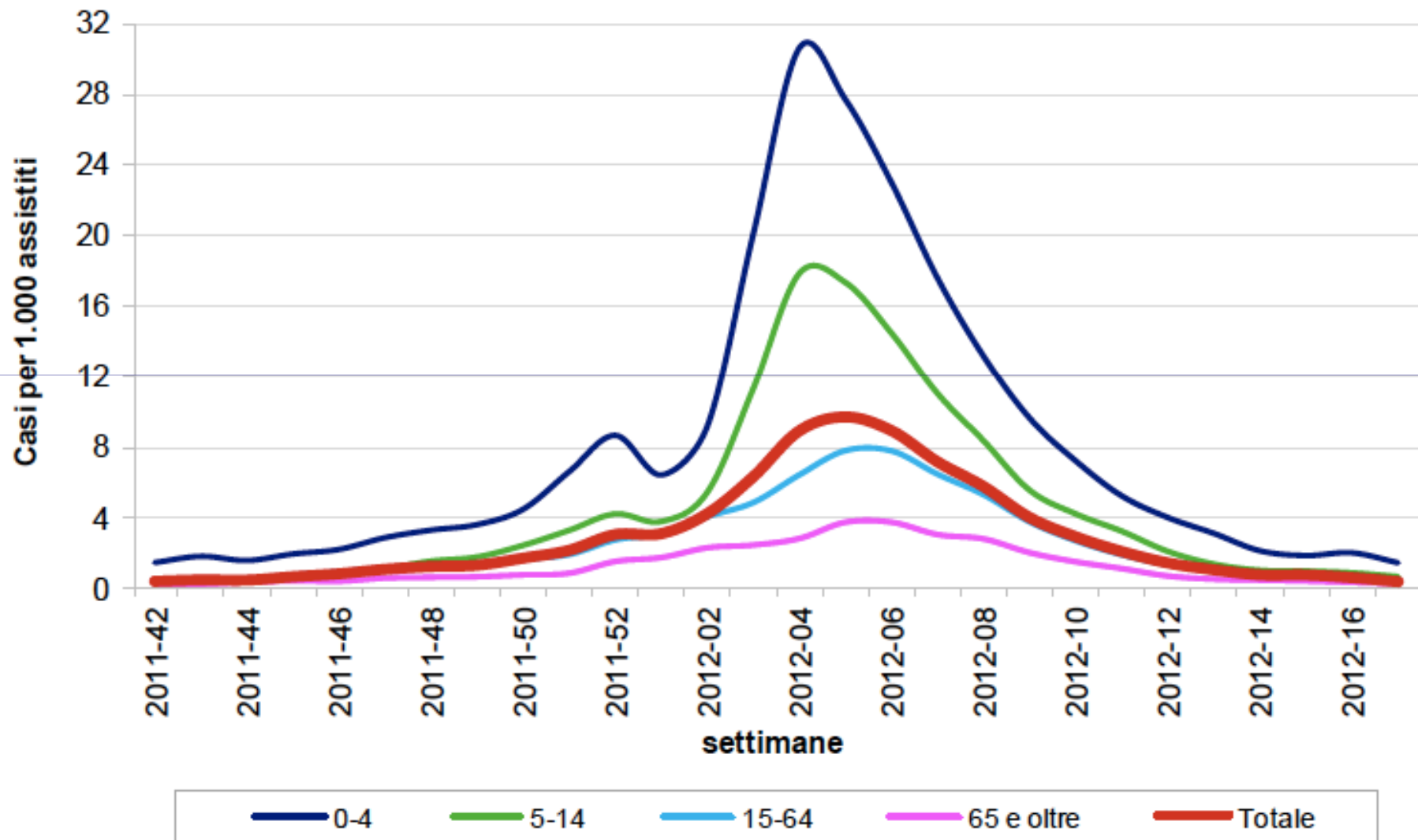
# INCIDENZA

La frequenza con cui insorgono casi di influenza, pur essendo assai diverso da epidemia a epidemia, si aggira per lo più intorno al **10 – 20%** della popolazione generale.

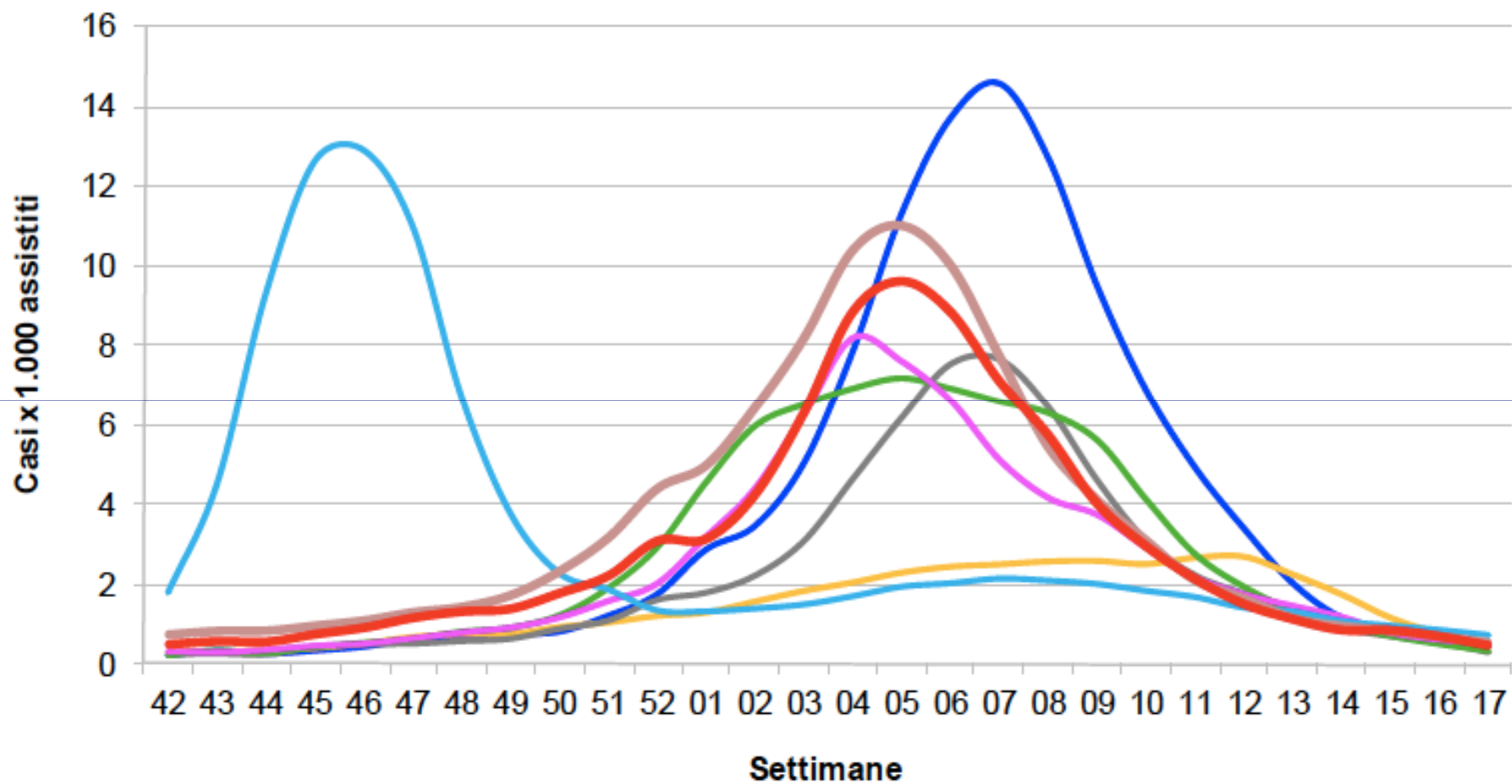
Il sistema di sorveglianza epidemiologica e virologica ha stimato un'incidenza nella popolazione generale pari al 5%, mentre nella fascia d'età 0 – 14 anni, che è quella più colpita, l'incidenza è stata circa del 15%.

**NB: Durante le PANDEMIE l'incidenza può raggiungere anche il 50% della popolazione generale.**

## Incidenza dell'influenza per classi di età nella stagione 2011 - 2012

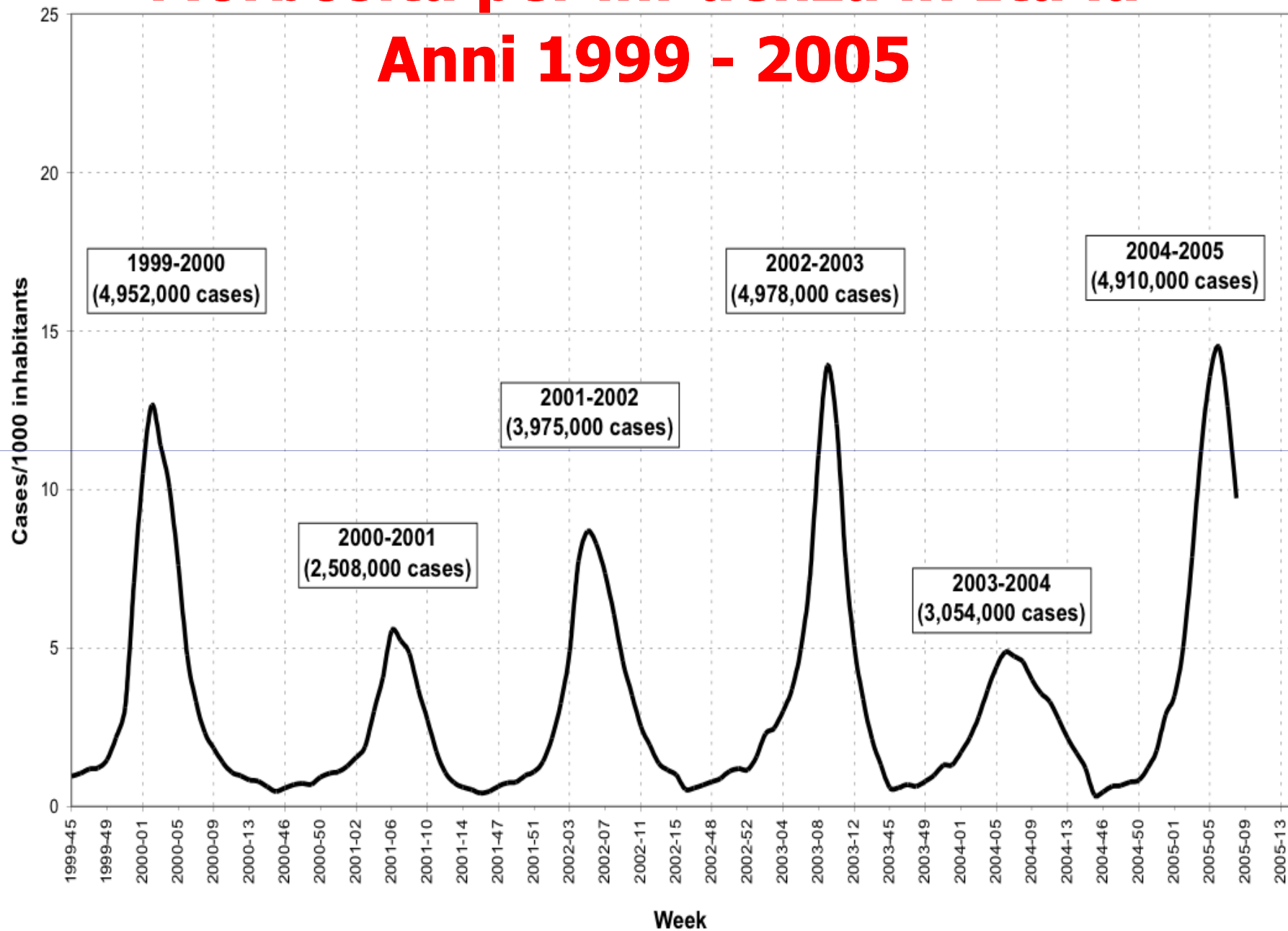


## Incidenza dell'influenza dalla stagione 2004-05 alla 2011-2012

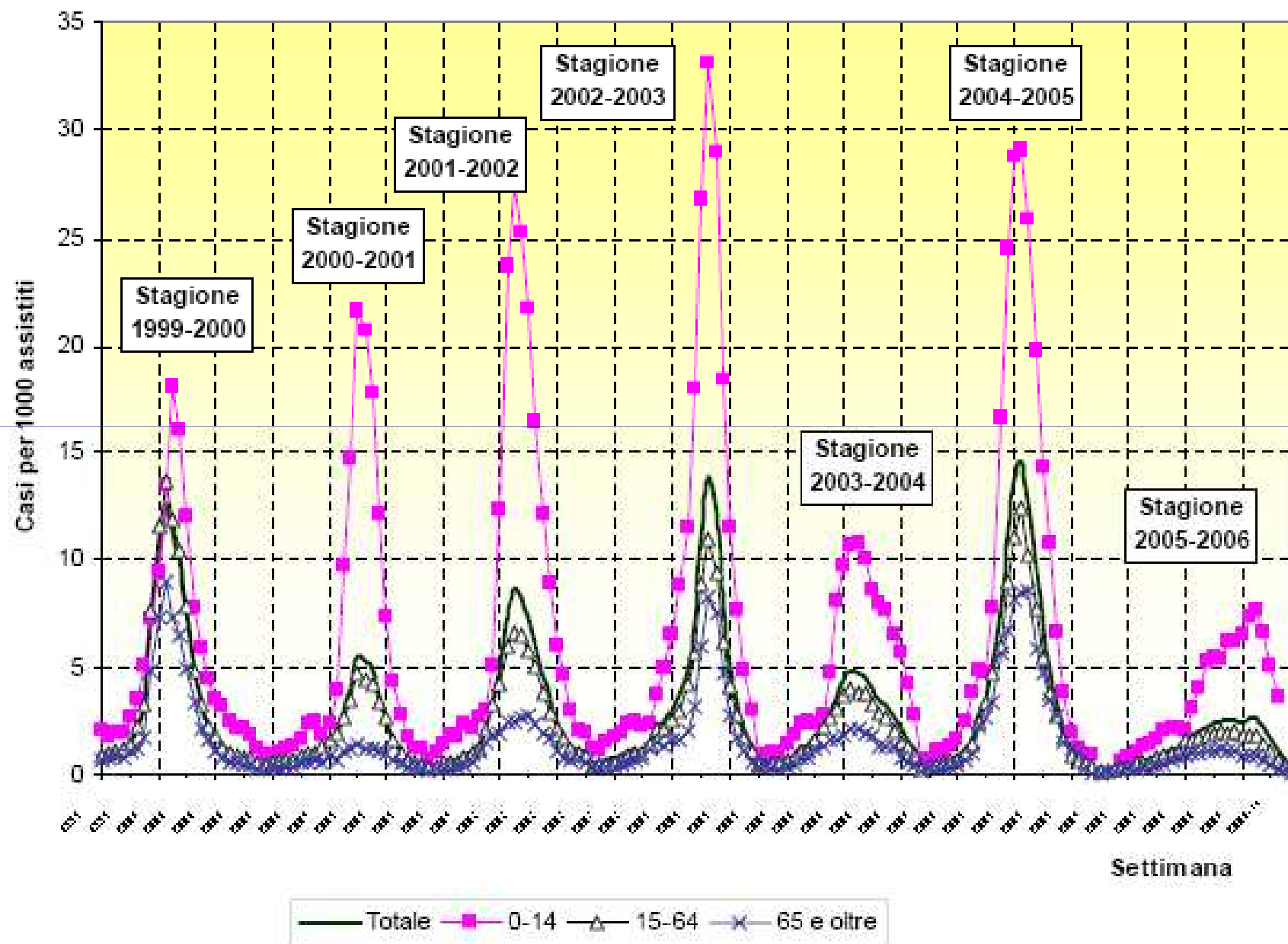


# Morbosità per influenza in Italia

## Anni 1999 - 2005

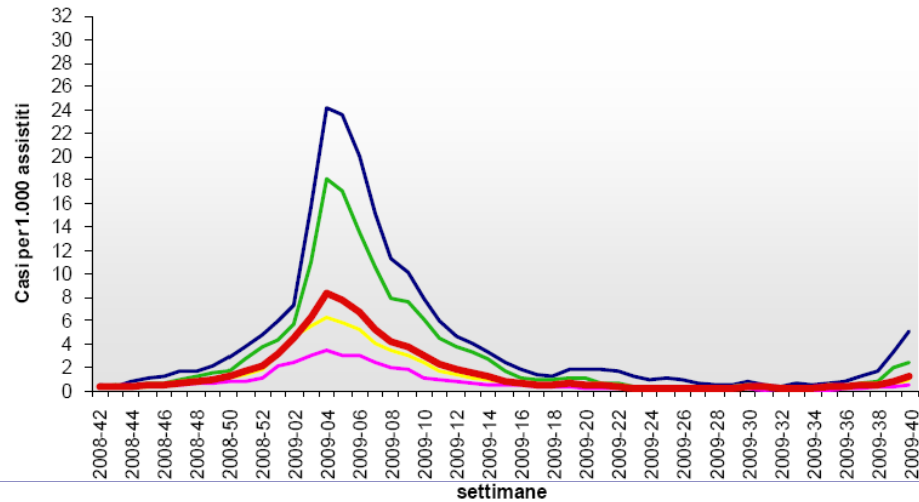


# Incidenza della ILI in Italia (totale e per classi di età) dal 1999 al 2006



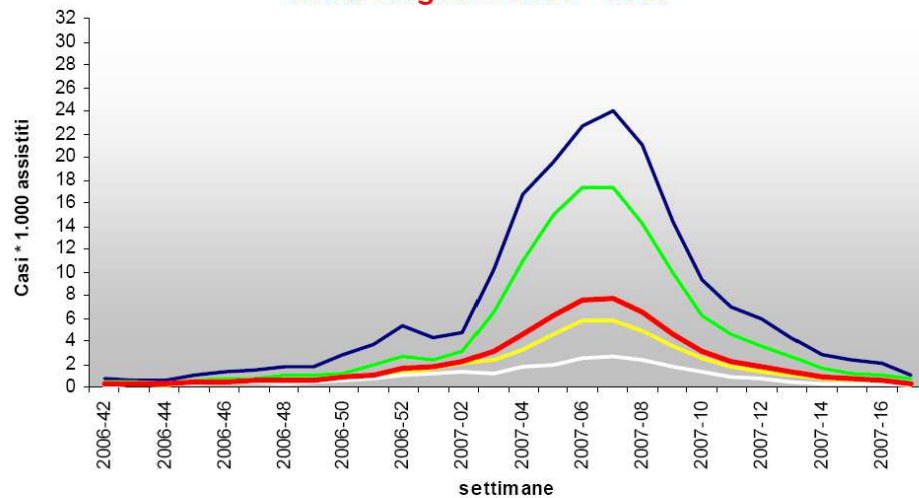
# I tassi di incidenza più elevati si registrano nei soggetti fino ai 14 anni di età in tutte le stagioni osservate

**Incidenza dell'influenza per classi di età nella stagione 2008 - 2009**



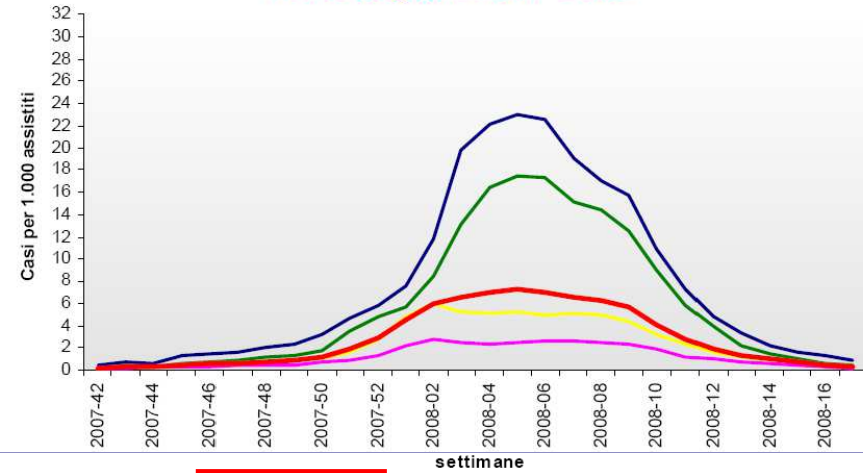
— 0-4 — 5-14 — 15-64 — 65 e oltre — Totale

**Incidenza dell'influenza per classi di età nella stagione 2006 - 2007**



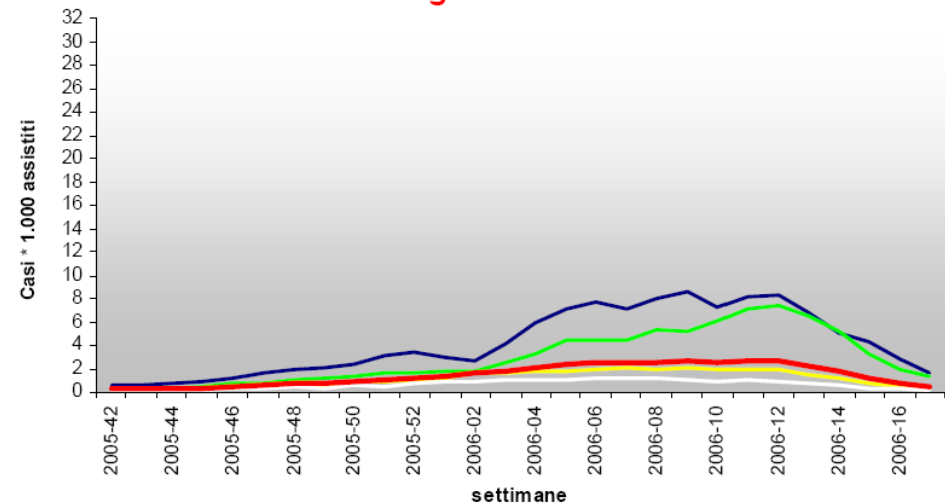
— 0-4 — 5-14 — 15-64 — 65 e oltre — Totale

**Incidenza dell'influenza per classi di età nella stagione 2007 - 2008**



— 0-4 — 5-14 — 15-64 — 65 e oltre — Totale

**Incidenza dell'influenza per classi di età nella stagione 2005 - 2006**



— 0-4 — 5-14 — 15-64 — 65 e oltre — Totale

## VIRUS INFLUENZALE DI TIPO B

- ✓ L'UOMO unico ospite di rilevanza epidemiologica
- ✓ Meccanismo di variazione antigenica limitato all'*Antigenic Drift*:
- ✓ Velocità di variazione antigenica LENTA da 2 a 3 volte inferiore rispetto al tipo A; un solo sierotipo
- ✓ Co-circolazione di 2 lineage: B/Yamagata/16/88 e B/Victoria/2/87
- ✓ Negli anni '90 i virus B/Victoria/2/87-like sono stati isolati esclusivamente in Asia

*“It is still unclear how, ..., influenza B viruses are able to continue to cause seasonal epidemic episodes in human”*

Lindstrom et al., J Virol 1999

Come risultato di questa scarsa diversità antigenica, normalmente si acquisisce un certo grado di immunità all'influenza B. Tuttavia il virus muta in modo tale da impedire un'immunità permanente!

## **Qual è stato l'impatto epidemiologico della**

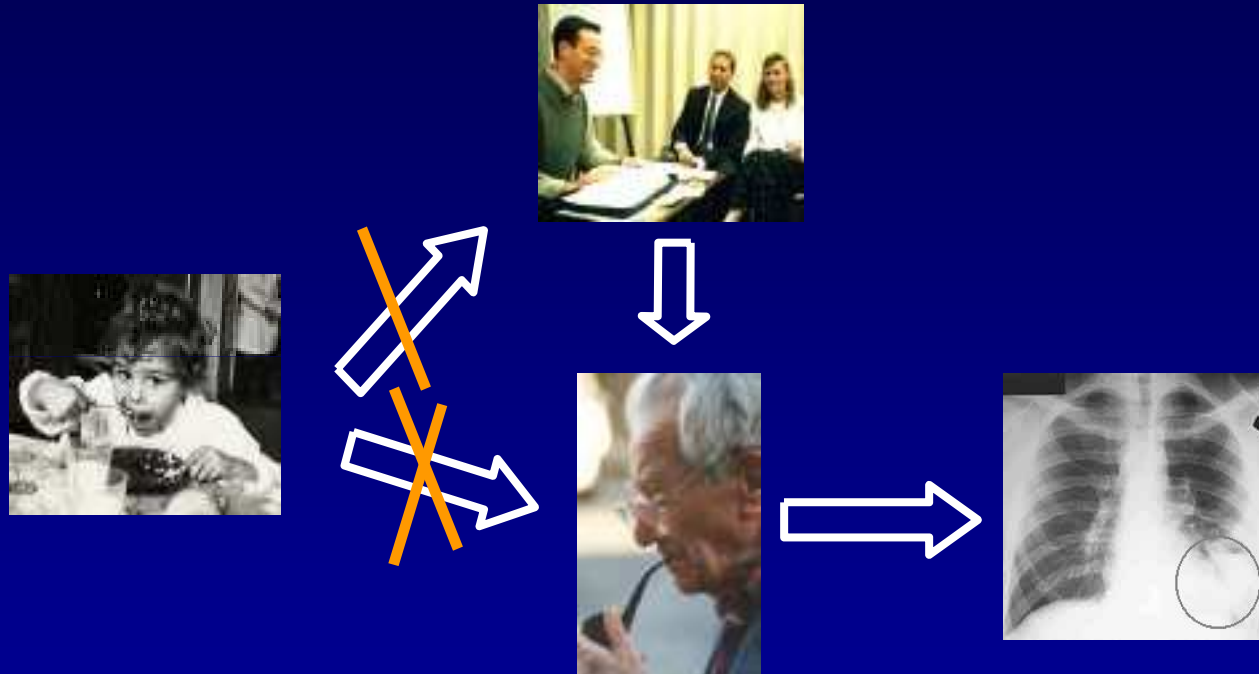
- **Ricomparsa di un virus B circolante in passato**
- **Emergenza di una nuova variante A/H3N2**

**??**



## STAGIONE 2001/02

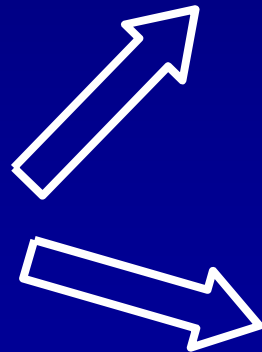
Il ri-emergere del lineage Victoria, verso cui la popolazione pediatrica era completamente vergine, ha determinato **una elevata morbosità nella fascia 0-14 anni.**



- Una *long-lasting immunity* ha protetto adulti ed anziani venuti in contatto con lineage Victoria negli anni '80?
- Il virus B ha proprietà biologiche (infettività, patogenicità,...) che ne limita la circolazione negli adulti e negli anziani?

## STAGIONE 2002/03

La comparsa di una nuova variante A/H3N2 ha determinato non solo un'elevata morbosità nella fascia pediatrica, ma ha avuto anche una ricaduta importante negli anziani ad alto rischio di complicanze



## **IMPORTANZA DELLA CARATTERIZZAZIONE SIEROLOGICA E MOLECOLARE PER L'AGGIORNAMENTO DEL VACCINO**

- **Isolamento dei primi virus B Victoria-like nel Dicembre 2001, inserimento del ceppo HK/330/02 nella composizione del vaccino 2002/03**
- **Isolamento del virus A H3N2 HK/1443 (1b) nella stagione 2001/02, ma prevalenza dei virus Panama-like (1c) fino al novembre 2002. Nella stagione 2002/03 co-circolazione dei due genotipi, mentre negli ultimi mesi sono stati prevalentemente isolati ceppi 1b. Inserimento di ceppi Fujian/411-like - HK/1143-like (1b) nella composizione del vaccino 2004 per l'emisfero sud e nella composizione del vaccino per l'inverno 2004/05 nell'emisfero nord**

# ATTUALE POLITICA DI CONTROLLO DELL'INFLUENZA NEI PERIODI INTERPANDEMICI

- Obiettivo: ridurre i danni e i costi causati dall'infezione

- Strategia
  - Sorveglianza
  - Prevenzione
    - Vaccinazione mirata a gruppi specifici o estesa
    - Chemioprolifassi
  - Terapia
    - Specifica
    - Coadiuvante
    - Delle complicanze batteriche

## **MISURE DI PROTEZIONE PERSONALE RACCOMANDATE dall'Ecdc:**

- 1. Lavarsi le mani regolarmente (fortemente consigliato)**
- 2. Accurata igiene delle vie respiratorie (coprirsi la bocca e il naso quando si tossisce o si starnutisce, usando fazzoletti e eliminandoli subito in maniera adeguata)**
- 3. Mantenere pulite le superfici di lavoro**
- 4. Usare le mascherine in ambienti sanitari (specialmente coloro con sintomi di infezioni respiratorie acute)**
- 5. Isolamento volontario ai primi sintomi di influenza.**

**Si tratta di misure concepite sia per evitare di essere infettati sia per cercare di non contagiare altre persone.**

**Queste raccomandazioni si aggiungono a quelle sulle misure preventive di comunità e sui presidi farmaceutici (VACCINAZIONI E USO DI ANTIVIRALI).**

# PREVENZIONE

**VACCINARSI** è il modo migliore di prevenire e combattere l'influenza.:

Con lo SCOPO di:

- aumentare le probabilità di non contrarre la malattia
- In caso di sviluppo di sintomi influenzali, questi sono molto meno gravi e non seguiti da ulteriori complicanze.

Inoltre, il vaccino è FORTEMENTE RACCOMANDATO per i **BAMBINI** (dai **6 mesi d'età**) e per gli **ADOLESCENTI** (**fino ai 18 anni d'età**) che sono stati sottoposti ad una terapia a lungo termine a base di aspirina (acido salicilico) perché l'uso di questo farmaco aumenta la probabilità di sviluppare, successivamente all'infezione influenzale, la sindrome di Reye.

Infine la vaccinazione è raccomandata per tutti coloro che svolgono **funzioni lavorative di primario interesse collettivo** o che potrebbero trasmettere l'influenza **a persone ad alto rischio di complicanze.**

# PREVENZIONE

Periodo più indicato per la vaccinazione: **DA OTTOBRE A FINE NOVEMBRE.**

Si sconsiglia generalmente di vaccinarsi con molto anticipo perché l'immunità data da questo vaccino declina nell'arco di 6-8 mesi e, quindi, si potrebbe rischiare di essere solo parzialmente protetti nel periodo più rischioso (ottobre-febbraio).

La somministrazione è per **VIA INTRAMUSCOLARE** e, in tutti coloro con età superiore ai 12 anni, l'iniezione va effettuata nel muscolo deltoide (braccio), mentre, per i più piccoli è consigliato il muscolo antero-laterale della coscia

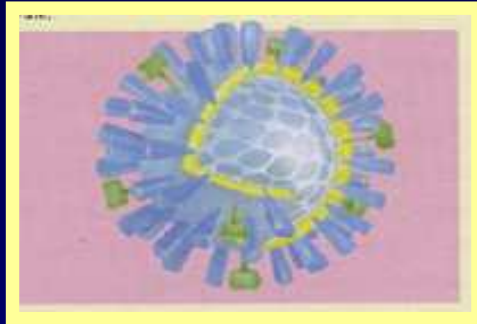
La **VACCINAZIONE** è controindicata a chi sia allergico in modo grave alle proteine dell'uovo, anche se nel vaccino sono presenti in quantità minima (il vaccino viene prodotto utilizzando uova embrionate di pollo).

# VACCINI ANTINFLUENZALI

- Vaccini inattivati
  - A virus interi
  - Split
  - A subunità
  - A subunità adiuvati
- Vaccini vivi attenuati



# VACCINOPROFILASSI : virus inattivati



Il vaccino a virus interi contiene particelle virali complete e inattivate (Ag di superficie + Ag interni + Lipidi reattogeni) → anni '70

Reattogenicità: abbastanza alta      Immunogenicità: buona



Il vaccino (split) a virus disintegrati contiene particelle virali disgregate ed altamente purificate (Ag di superficie + Ag interni) → anni '80

Reattogenicità: buona      Immunogenicità: buona



Il vaccino costituito da subunità contiene solo gli Ag di superficie purificati HA e NA → anni '80

Tollerabilità: buona      Immunogenicità: da moderata a buona

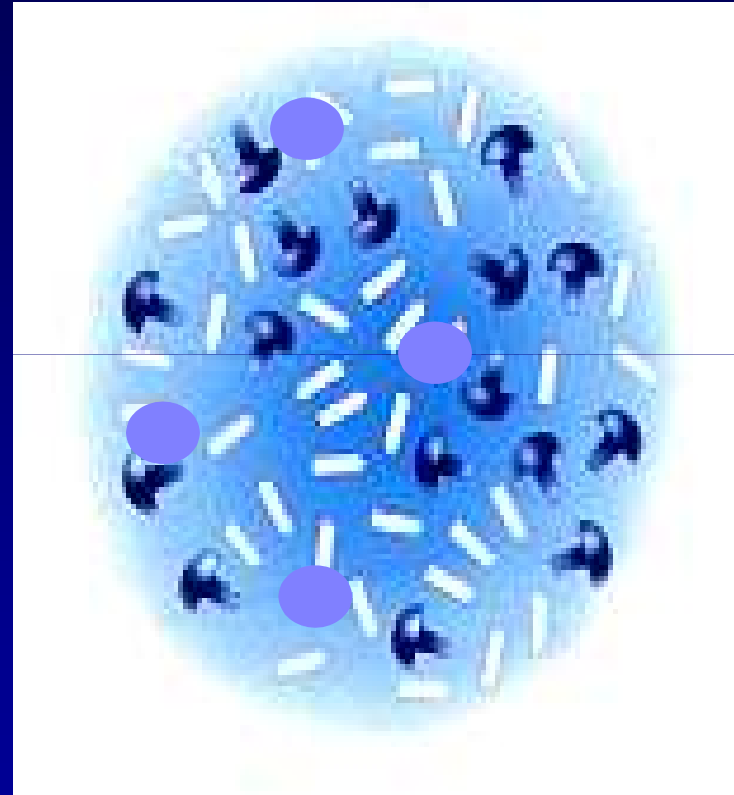
# Vaccini adiuvati

## Caratteristiche della composizione

1. Solo antigeni di superficie
2. Assenza di antigeni interni
3. Assenza di lipidi reattogeni
4. Adiuvanti

## Implicazioni cliniche

- Immunogenicità: buona
- Tollerabilità: buona



# Schema di preparazione dei vaccini antinfluenzali inattivati



# Processo di preparazione del vaccino split

## *Produzione di antigeni*

1. Inoculazione di uova embrionate  
(10-12 giorni)
2. Incubazione a 32-38° C per 48-72 ore
3. Raccolta/purificazione/concentrazione
4. Sospensione virale

## *Purificazione per ultra-centrifugazione*

1. Disgregazione dei viros
2. Inattivazione con formaldeide
3. Filtrazione

*Vaccino monovalente, purificato, splittato*

*Miscela polivalente*

*Vaccino split trivalente*

Confezionamento

# CALENDARIO

*FEBBRAIO*

*Indicazioni OMS*



*APRILE*

*GIUGNO-LUGLIO*

*Prove di efficacia e sicurezza*

*AGOSTO*

*Registrazione*

*SETTEMBRE*

*Distribuzione*

# **NUOVI VACCINI CONTRO L'INFLUENZA**

- Virus vivi attenuati
- Virus inattivati + adiuvanti mucosali

## **Vantaggi dell'immunità mucosale**

- Produzione di IgA a livello della porta di entrata del virus, oltre alla stimolazione dell'immunità sistemica (IgG, IgM)
- Riduzione della disseminazione virale
- Il sistema immunitario mucosale non risente del declino età-correlato
- La somministrazione per via nasale è meglio accettata e non richiede l'uso di siringhe

# Dosaggio e modalità di somministrazione del vaccino antinfluenzale

<b>Età</b>	<b>Vaccino</b>	<b>Modalità di somministrazione</b>
<b>6 mesi - 35 mesi</b>	<b>split o sub-unità</b>	<b>1/2 dose (0,25 ml) ripetuta a distanza di almeno 4 sett. per bambini che vengono vaccinati per la prima volta</b>
<b>3 anni - 12 anni</b>	<b>split o sub-unità</b>	<b>1 dose (0,50 ml) ripetuta a distanza di almeno 4 sett. per bambini che vengono vaccinati per la prima volta</b>
<b>Oltre 12 anni</b>	<b>intero, split o sub-unità</b>	<b>1 dose (0,50 ml)</b>

# Fattori che condizionano la valutazione di efficacia della vaccinazione contro l'influenza

- Criterio utilizzato per la diagnosi di influenza:
  - **Virologico/sierologico**
  - **clinico**
- **Corrispondenza antigenica fra ceppi contenuti nel vaccino e virus influenzali circolanti nella popolazione**
- **Capacità di risposta immunologica individuale (età, etc.)**
- **Entità della circolazione virale nella popolazione**

# **Categorie a cui va offerta la vaccinazione antinfluenzale. 1**

## **Soggetti ad alto rischio di complicazioni correlate all'influenza**

**1. Soggetti al di sopra dei 64 anni**

**2. Soggetti in età infantile ed adulta affetti da :**

**a Malattie croniche debilitanti a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma), circolatorio, uropoietico**

**b Malattie degli organi emopoietici**

**c Diabete ed altre malattie dismetaboliche**

**d Sindromi da malassorbimento intestinale**

**e Fibrosi cistica**

**f Altre malattie congenite o acquisite che comportino carenze o alterata produzione di anticorpi**

**g Patologie per le quali sono programmati interventi chirurgici**

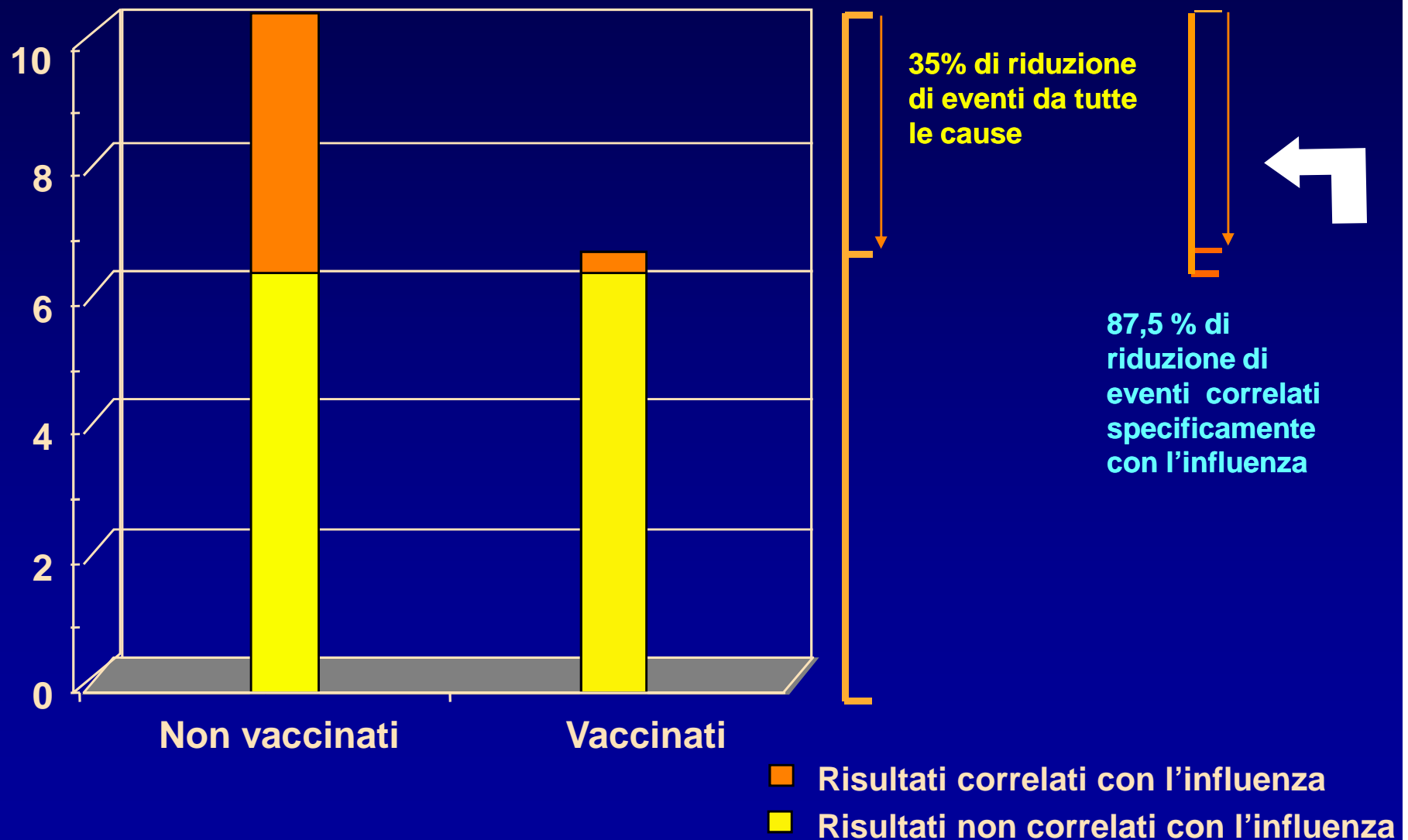
**3. Bambini reumatici soggetti a ripetuti episodi di patologia disreattiva che richiede prolungata somministrazione di acido acetilsalicilico e a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.**



# **Categorie a cui va offerta la vaccinazione antinfluenzale. 2**

- **Persone che possono trasmettere l'influenza a soggetti ad alto rischio**
  1. **Personale sanitario di assistenza (Ospedali, Case di Riposo, etc.)**
  2. **Contatti familiari**
- **Addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo**

# Esempio ipotetico di relazione fra indice di protezione e criterio diagnostico di influenza



# Influenza

## alcune considerazioni generali

**Studi osservazionali sull'efficacia dell'intervento vaccinale condotti su anziani non istituzionalizzati (USA, Canada, Regno Unito, Spagna Argentina):**

- riduzione dell'ospedalizzazione per polmonite del 19-57%***
- riduzione dell'ospedalizzazione per tutte le patologie respiratorie del 17-39% e fino al 38% per patologie cardiovascolari***

***(Nichol e Goodman, Pharmacoeconomics, 1999; 16: 63-71)***

# Che impatto ha l'influenza nei bambini?

- **Malattia molto frequente, solitamente ad esito benigno nei bambini sani, ma:**
  - **fino al 20% dei bambini manifesta otite media**
  - **l'influenza può essere complicata da patologie batteriche, specie pneumococciche**
  - **i tassi di ospedalizzazione tra i bambini di età <2 anni sono simili a quelli di bambini con patologie croniche e agli anziani (fino a 12 volte rispetto ai valori dei bambini più grandi)**
  - **Il danno economico dell'influenza pediatrica è rilevante, con 63 giorni di scuola persi e 22 casi secondari in famiglia ogni 100 bambini in periodo epidemico**

Fonti: Principi N., Lancet Infect. Dis. 2004; 4: 75-83; Izurieta HS, N Engl J Med 2000; 342: 232-239;  
Neuzil KM., Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 986-991

# **Impatto dell'influenza nei bambini: studio prospettico**

(Heikkinen T., J Infect Dis 2004; 190: 1369-1373)

- **Studio su bambini  $\leq 13$  anni durante due stagioni influenzali successive (2231 stagioni/bambino di follow-up)**
- **Tasso di influenza più elevato (179/1000 bambini) nei soggetti  $< 3$  anni**
- **Otite media nel 39,7% dei bambini  $< 3$  anni**
- **Ogni 100 bambini  $< 3$  anni infettati, 195 giornate lavorative perse dai genitori (assenza media: 3,2 giorni)**
- **La vaccinazione dei bambini di  $< 3$  anni potrebbe essere utile per ridurre i costi diretti ed indiretti**

## **Esperienza giapponese di vaccinazione dei bambini in età scolare** (Reichert TA., N Engl J Med 2001; 344: 889-896)

- **Vaccinazione di routine obbligatoria con elevata copertura dal 1962 al 1987**
- **Rilassamento delle leggi dell'obbligo nel 1987, interruzione del programma nel 1994**
- **Studio dei tassi di mortalità per tutte le cause e per cause respiratorie prima e dopo l'interruzione e paragone con i corrispondenti tassi negli Stati Uniti**
- **Mortalità costante negli USA, decremento in Giappone da valori 3-4 volte quelli degli USA a valori uguali dopo introduzione della vaccinazione in età scolastica**
- **Nuovo incremento della mortalità dopo fine vaccinazione**

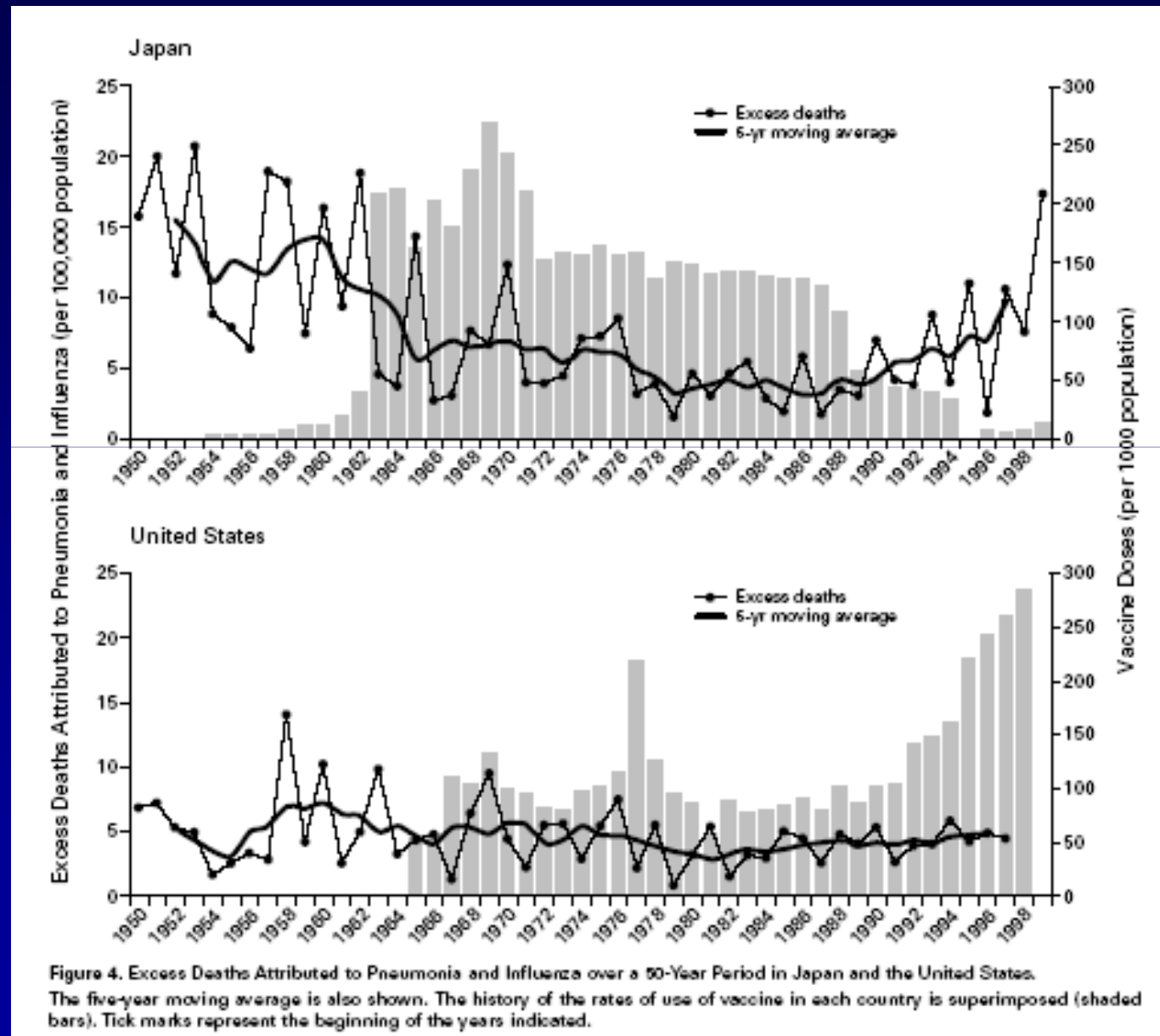
***La vaccinazione in età scolare protegge la popolazione anziana e con patologie croniche***



**Figure 3.** The Five-Year Moving Average of Excess Deaths Attributed to Both Pneumonia and Influenza and All Causes, for Japan and the United States.

Tick marks represent the beginning of the years indicated.

# Mortalità attribuibile ad influenza e polmoniti in relazione alle dosi di vaccino somministrate





## Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule United States · July–December 2004

Vaccine	Age	Range of Recommended Ages				Catch-up Immunization			Preadolescent Assessment			
		Birth	1 mo	2 mo	4 mo	6 mo	12 mo	15 mo	18 mo	24 mo	4-6 y	11-12 y
Hepatitis B <sup>1</sup>		HepB #1	only if mother HBsAg (-)							HepB series		
Diphtheria, Tetanus, Pertussis <sup>2</sup>			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP			DTaP	Td	Td
<i>Haemophilus influenzae</i> Type b <sup>3</sup>			Hib	Hib	Hib	Hib						
Inactivated Poliovirus			IPV	IPV	IPV				IPV			
Measles, Mumps, Rubella <sup>4</sup>						MMR #1			MMR #2	MMR #2		
Varicella <sup>5</sup>						Varicella			Varicella			
Pneumococcal <sup>6</sup>			PCV	PCV	PCV	PCV			PCV	PPV		
Influenza <sup>7</sup>					Influenza (Yearly)				Influenza (Yearly)			
Hepatitis A <sup>8</sup>									Hepatitis A Series			

Vaccines below red line are for selected populations

***Dobbiamo vaccinare anche noi i bambini tra 6 mesi e 2 anni? **Discutiamone, ma non dimentichiamo ciò che è più urgente!!*****

- Solo l'8% dei bambini ad elevato rischio è vaccinato annualmente contro l'influenza!!! (Indagine ICONA2, 2003)
- **Accertiamo lo stato di rischio dei nostri assistiti e offriamo attivamente la vaccinazione a bambini con:**
  - **Patologie croniche respiratorie (INCLUSA L'ASMA), cardiovascolari, metaboliche (compreso diabete)**
  - **Disfunzioni renali croniche**
  - **Fibrosi cistica e sindromi da malassorbimento**
  - **Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie**
  - **Immunosoppressione (da malattie congenite o da HIV)**
  - **Trattamento cronico con aspirina**

# TERAPIA:

La terapia e la profilassi con farmaci antivirali potrebbe contribuire a raggiungere l'obiettivo di diminuire la morbosità e la mortalità (specie durante una pandemia)

- I farmaci più utilizzati sono di tipo sintomatico quali ANTIPIRETICI (paracetamolo) per la febbre, la cefalea e i dolori articolari.
- Farmaci con azione antivirale: (inibitori M2: amantidina e rimantidina e inibitori della neuraminidasi: oseltamivir e zanamivir).

- **AMANTADINA**
- **RIMANTIDINA**



Agiscono solo sull'infezione influenzale provocata dai virus di tipo A.

Somministrati entro le prime 48 ore dai sintomi riducono la durata della malattia di circa due giorni

Hanno avuto un uso molto limitato nella pratica clinica per il rischio di effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale e apparato digerente soprattutto in soggetti sani inoltre possono favorire lo sviluppo di ceppi virali mutanti resistenti

L'amantadina → sconsigliata per i bambini sotto l'anno d'età.

## TERAPIA con Zanamivir o Oseltamivir

Inibitori della neuraminidasi, sono efficaci contro influenza A e B e sono caratterizzati da migliore tollerabilità (rallentano la propagazione del virus)

Possono ridurre la gravità della malattia e la durata di circa un giorno.

Efficacia contro i virus influenzali di tipo A e B, se somministrato entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi.

**ZANAMIVIR** → protezione del 67% contro ILI

→ protezione dell'84% contro forme febbrili

**OSELTAMIVIR** → protezione dell'84% contro ILI

Tossicità nettamente inferiore rispetto all'Amantadina

Sporadico riscontro di farmacoresistenza.

Il farmaco non può essere somministrato ai bambini al di sotto dei 12 anni d'età perché non vi sono ancora dati sufficienti per assicurarne l'innocuità.

## Indicazioni favorevoli e sfavorevoli all'uso della amantadina, oseltamivir e zanamivir.

	Amantadina	Oseltamivir	Zanamivir
<b>PRO</b>	<p>Impiegata da più di 30 anni nella terapia e nella profilassi dell'influenza</p>	<p>Spettro d'azione contro virus influenza A e B Possibilità di terapia e profilassi Somministrazione orale Terapia e profilassi nei bambini &gt;1 anno</p>	<p>Spettro d'azione contro virus influenza A e B Possibilità di terapia Pochi effetti collaterali, impiego sicuro Terapia nei bambini &gt; 12 anni</p>
<b>CONTRO</b>	<p>Efficace solo contro i virus dell'influenza A Alto rischio di sviluppo di virus resistenti già dopo un breve trattamento (2-3gg.) Effetti collaterali e interazioni indesiderabili Ammesso per la terapia e la profilassi su bambini solo a partire da 5 anni</p>		<p>Somministrabile solo per inalazione Inadatto in caso di gravi forme di asma o malattie croniche delle vie respiratorie</p>

## CONCLUSIONI 1

- L'influenza, per l'elevato numero di ammalati che provoca quasi ogni anno, è la malattia che in assoluto incide maggiormente sulla collettività umana sia sotto **l'aspetto sanitario**, sia sotto il profilo **socio-economico**.
- **Rimane costante la possibilità di una nuova pandemia.**

## **CONCLUSIONI 2**

- **La peculiare epidemiologia dell'influenza richiede che questa infezione sia sottoposta ad una adeguata sorveglianza virologica e clinico-epidemiologica;**
- **La creazione e l'implementazione di network internazionali, nazionali e regionali è necessaria per avere un quadro epidemiologico completo globale e locale**

## **CONCLUSIONI 3**

- **La vaccinazione rappresenta lo strumento fondamentale per ridurre i danni causati dall'influenza e dalle sue complicanze.**
- **Per incrementare i benefici prodotti dalla immunizzazione occorre:**
  - **Aumentare la copertura vaccinale della popolazione di età > di 64anni. L'obiettivo del 75% di copertura indicato dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 deve essere perseguito con convinzione**
  - **Aumentare la copertura vaccinale dei soggetti "a rischio" di età  $\leq$  64 anni, che risulta finora insoddisfacente**
  - **Può essere utile attivare la vaccinazione estensiva di nuove fasce di età (es. bambini 6 mesi, bambini 6 mesi – 24 mesi; adulti > 50 anni)**



## CONCLUSIONI 4

- Le Regioni attraverso le ASL e le Aziende Ospedaliere devono predisporre programmi per far fronte all'aumento dei ricoveri ospedalieri durante la stagione influenzale (coordinati con medici di famiglia, servizio di Guardia Medica e 118).
- Predisposizione di un **Piano Nazionale per l'emergenza pandemica**

## **2002: PIANO ITALIANO MULTIFASE D'EMERGENZA PER UNA PANDEMIA INFLUENZALE**

**La comparsa di un nuovo ceppo influenzale, si pensa possa avere conseguenze paragonabili alla pandemia verificatasi nel 1918 con costi senza precedenti, in termini di morbosità e mortalità.**

**La velocizzazione degli spostamenti, e la conseguente riduzione dei tempi necessari per gli interventi, renderebbe inoltre ancora più difficile e pressoché impossibile controllare efficacemente la diffusione del virus.**

**La possibilità di disporre in anticipo di uno specifico piano d'azione nazionale, potrà consentire di minimizzare le conseguenze di una eventuale pandemia influenzale.**

**A tale scopo il Comitato istituito ad hoc ha elaborato un PIANO che prevede un apporto multidisciplinare nell'attuazione di interventi, realizzabili in fasi diverse, atti a fronteggiare una pandemia.**

# **2002: PIANO ITALIANO MULTIFASE D'EMERGENZA PER UNA PANDEMIA INFLUENZALE (PNEP) : OBIETTIVI**

- a) ridurre la morbosità e la mortalità della malattia;**
- b) far fronte al numero di soggetti con complicanze da influenza, alle conseguenti ospedalizzazioni e al numero di morti;**
- c) assicurare il mantenimento dei servizi essenziali;**
- d) minimizzare l'interruzione dei servizi sociali e delle perdite economiche;**
- e) stabilire le modalità di diffusione di informazioni aggiornate per gli operatori sanitari e per la popolazione generale.**

**Il PNEP viene riesaminato dal Comitato ad hoc, con scadenza annuale**

# 2006: PIANO PANDEMICO NAZIONALE

## Settori di intervento

### DIAGNOSI DI LABORATORIO

- Identificazione rapida dei casi, sul territorio nazionale

### PREVENZIONE VACCINALE

- Definizione delle priorità
- numero delle dosi necessarie
- schedula vaccinale
- quantità di antigene virale, numero di somministrazioni, etc.
- procedure rapide di registrazione delle vaccinazioni

### TERAPIA ANTIVIRALE

- Amantadina
- Rimantadina
- Inibitori della neuraminidasi

### INFORMAZIONE

- Mass Media
- Medici
- Passeggeri

### INTERVENTI IN CAMPO VETERINARIO

- Abbattimento animali infetti (Es. H5-H7 altamente patogeni per i polli)
- Mercato alimentare (Es. Blocco importazioni)

# 2006: PIANO NAZIONALE DI PREPARAZIONE E RISPOSTA A UNA PANDEMIA INFLUENZALE

- **PERIODO INTERPANDEMICO (FASI 1-2)** Nessun nuovo sottotipo virale isolato nell'uomo. Un sottotipo di virus influenzale che ha causato infezioni nell'uomo può essere presente negli animali. Basso rischio di infezione o malattia nell'uomo. Se continua la circolazione negli animali di sottotipi virali influenzali si pone un rischio sostanziale di malattia per l'uomo
- **Obiettivi:**
  - rafforzare la preparazione alla pandemia influenzale a livello globale, nazionale e locale
  - minimizzare il rischio di trasmissione all'uomo; individuare e segnalare rapidamente tale trasmissione contenendo la possibilità di trasmissione da animale a uomo
  - organizzazione/catena di comando; censimento bisogni/risorse; protocolli operativi
  - potenziare la sorveglianza nel serbatoio animale, contenere la possibilità di trasmissione da animale a uomo

## - **FASE DI ALLERTA (FASI 3-5)**

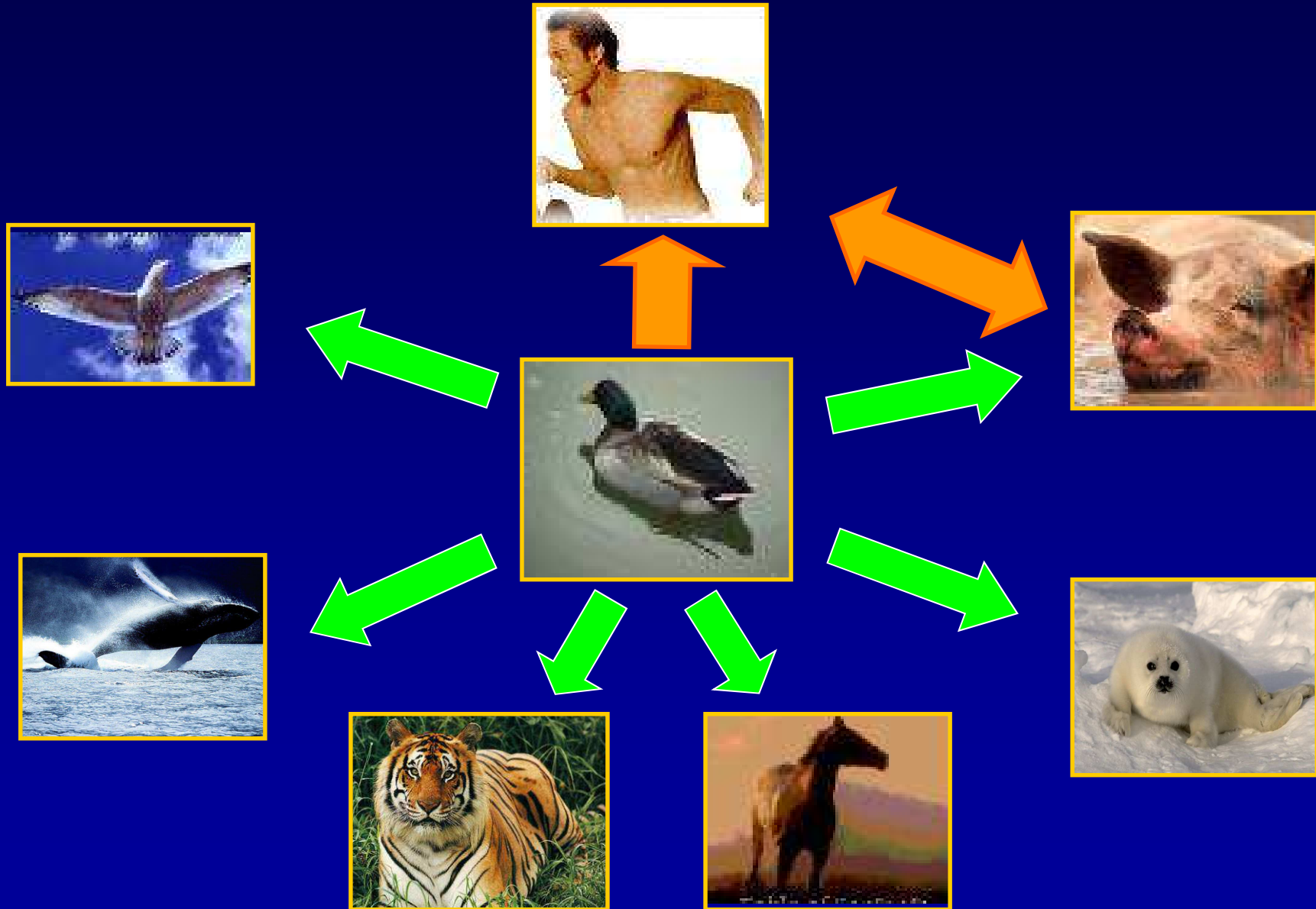
- Infezione nell'uomo con un nuovo sottotipo. piccoli o grandi cluster con limitata trasmissione interumana, diffusione interumana ancora localizzata, che indicano che il virus migliora il suo adattamento all'uomo, ma non è ancora pienamente trasmissibile (concreto rischio pandemico).

### - **Obiettivi:**

- assicurare la rapida caratterizzazione e la rapida individuazione del nuovo sottotipo virale, la notifica e la risposta a nuovi casi
- contenere la diffusione del nuovo virus all'interno di focolai limitati o ritardare la diffusione per guadagnare tempo al fine di mettere in atto le misure di preparazione, incluso lo sviluppo del vaccino
- potenziare la sorveglianza nell'uomo, attivare i protocolli diagnostico-terapeutici-profilattici previsti per i casi e introdurre le misure di precauzione universali

- **FASE PANDEMICA (FASE 6)**
  - Aumentata e prolungata trasmissione nella popolazione generale.
- **Obiettivi:**
  - Rendere minimo l'impatto della pandemia
  - Utilizzo del Vaccino
  - Utilizzo di Antivirali
  - Organizzazione servizi sanitari
  - Organizzazione servizi per le collettività

# Ruolo centrale del serbatoio aviario per la trasmissione inter-specie dell'influenza





# Meccanismi responsabili della emergenza di pandemie nell'uomo (antigenic shift)

Trasmissione diretta all'uomo di un virus aviario

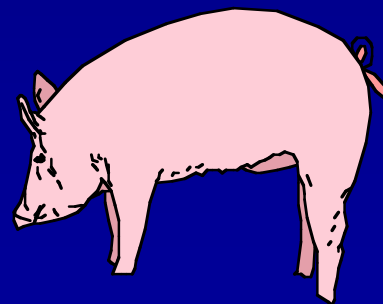
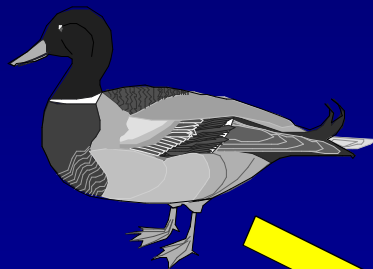
(replicazione meno efficiente)

1997 H5N1 "chicken flu"

Hong Kong



Infezione mista: virus aviari ed umani



Riassortimento genetico

1957 H2N2 "Asian"

1968 H3N2 "Hong Kong"

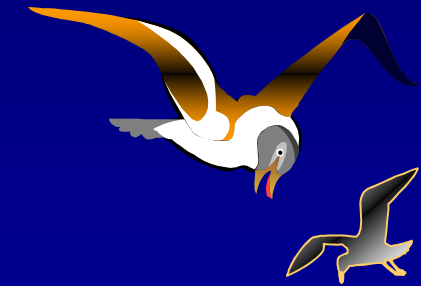
# L'uomo come vaso di ricombinazione ?

reassortant virus

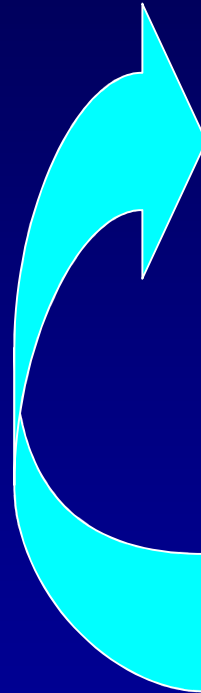
VACCINATION  
TO AVOID GENETIC  
REASSORTMENTS



human  
virus

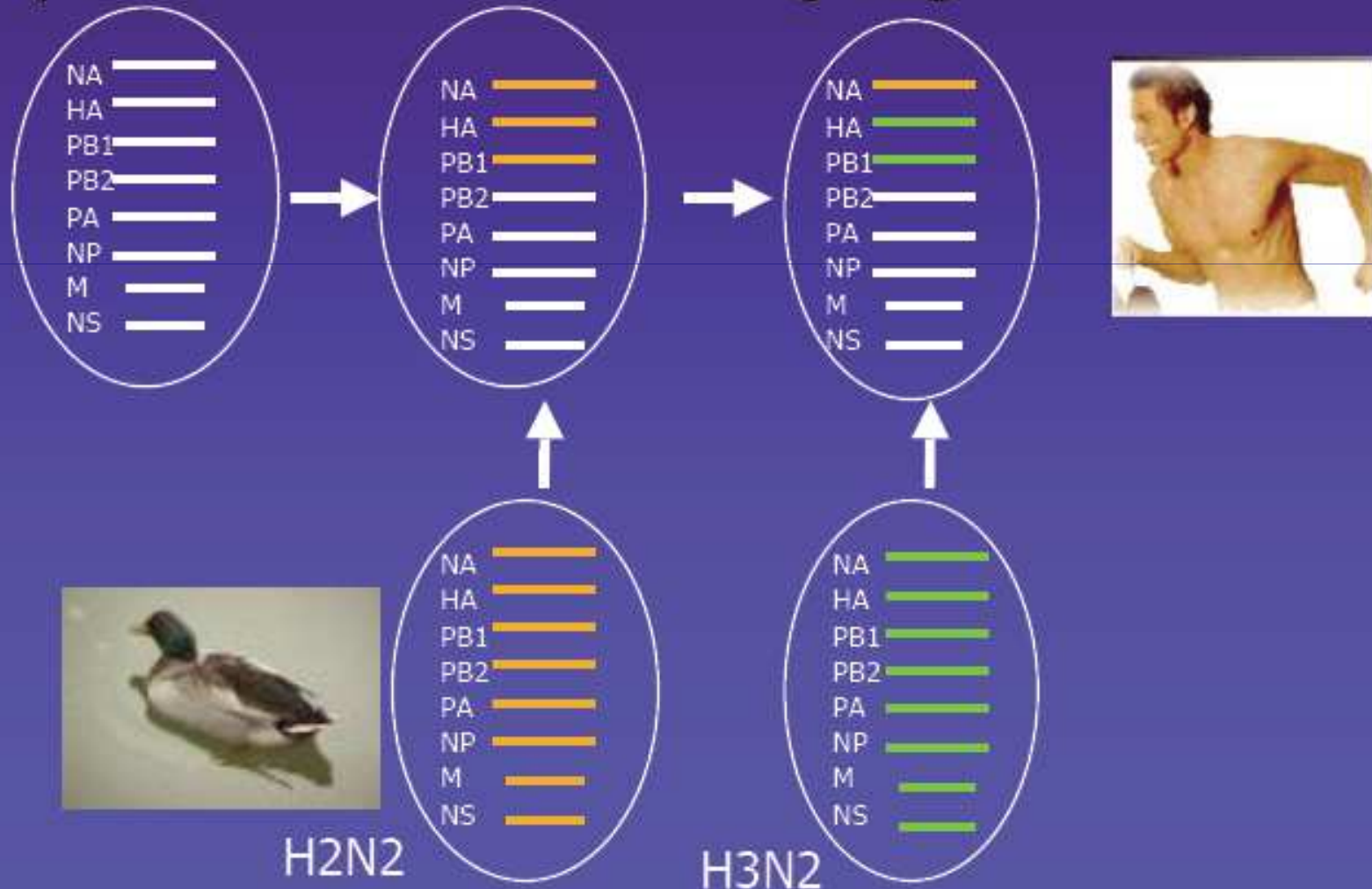


avian  
virus



# Riassortimento genetico tra ceppi virali influenzali aviari ed umani

H1N1 Spanish, 1918      H2N2 Asian, 1957      H3N2 Hong Kong, 1968





Lo stretto contatto fra un numero elevato di volatili/maiali/uomini ha comportato una sempre più frequente trasmissione interspecifica dei virus influenzali aviari

Anticorpi nei confronti della maggior parte dei sottotipi di virus influenzali (H1-H13) presenti negli abitanti delle aree rurali nel sud della Cina





**I PRECEDENTI**

**1997 H5N1**  
**HONG KONG**  
 18 casi umani  
 6 morti

**1999 H9N2**  
**HONG KONG**  
 2 casi umani

**2003 H5N1**  
**HONG KONG**  
 5 casi umani  
 2 morti

**2003 H7N7**  
**PAESI BASSI**  
 87 casi umani  
 (congiuntivite)  
 1 morto  
 (pomonite virale)

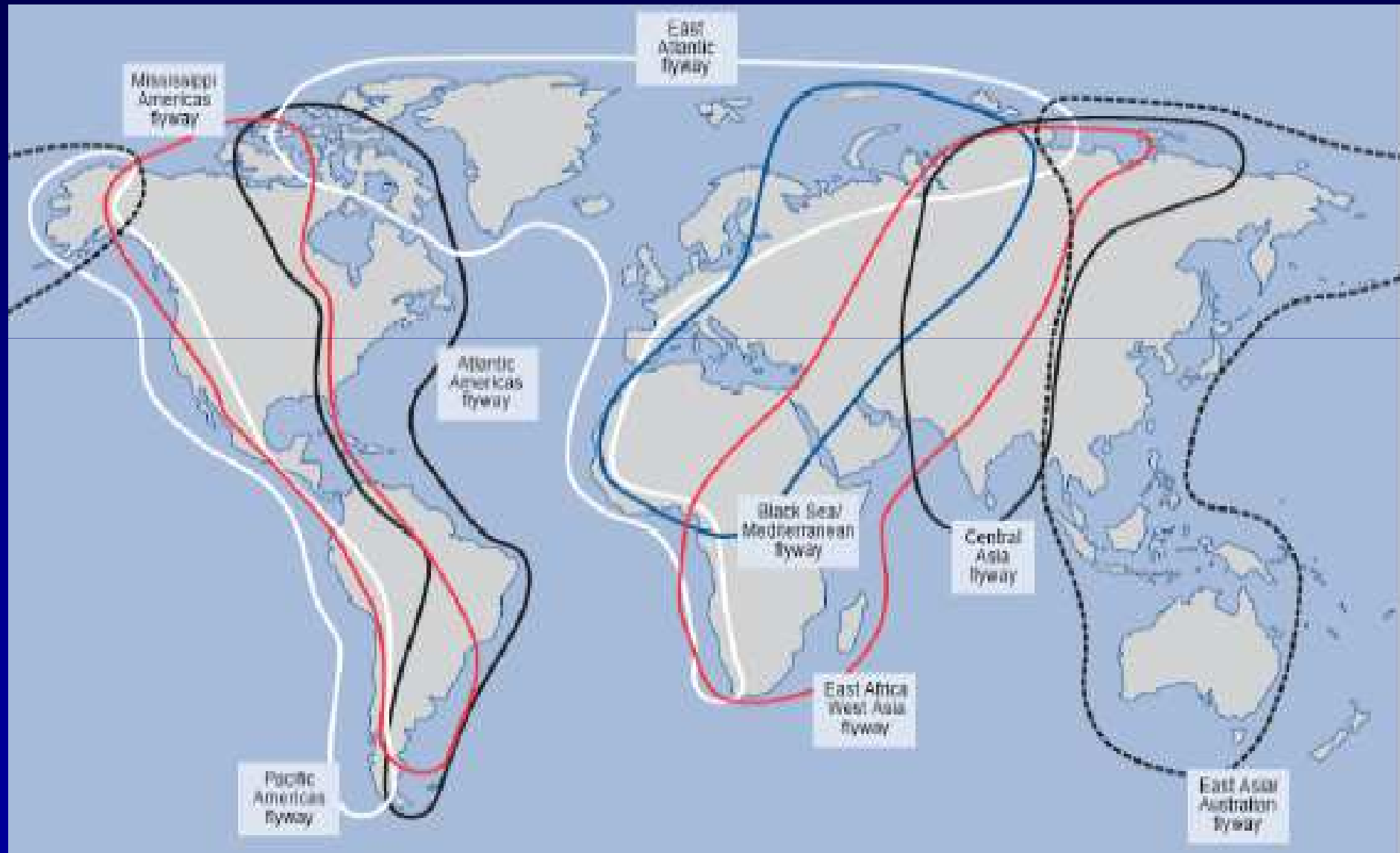
**2004 H5N1**

**VIETNAM E THAILANDIA**  
 44 casi umani  
 32 morti

## Casi di trasmissione diretta di virus aviari all'uomo non seguiti da Human Spread

H7N7	1981, USA	1 caso di congiuntivite
H7N7	1996, Gran Bretagna	1 caso di congiuntivite
H5N1	1997, Hong Kong	18 casi (6 morti)
H9N2	1999, Cina Meridionale	5 casi (nessuna complicanza)
	1999, Hong Kong	2 casi (nessuna complicanza)
H5N1	2003, Hong Kong	5 casi (2 morti)
H7N7	2003, Olanda	87 casi (1 morto)
H5N1	2004, Thailandia-Vietnam	44 casi (32 morti)

# Principali rotte migratorie dei volatili acquatici – Possibili epidemie di H5N1



# DIFFERENZE TRA ALTA E BASSA PATOGENICITÀ

Ci sono 16 sottotipi H (emoagglutinina) di virus influenzale A: tutti colpiscono le specie aviarie e alcuni di questi solo gli uomini. Tutti questi sottotipi possono essere a PATOGENICITÀ ALTA o BASSA.

**BASSA PATOGENICITÀ** → il virus, in genere, non è mortale per l'animale che lo ospita.

Negli uccelli migratori il virus si trova soprattutto nella forma a bassa patogenicità, perché conviene anche al virus, che così si replica e si diffonde più facilmente: infatti, se l'ospite muore, muore anche il virus. È una questione di equilibrio biologico. Quando però il virus si trasmette alle specie avicole domestiche (come i polli) inizialmente rimane a bassa patogenicità, ma nel giro di poco tempo e di un certo numero di passaggi muta e diventa ad alta patogenicità.

Avviene una mutazione in una proteina di superficie, l'emagglutinina (H). Una regione specifica di questa proteina (SITO DI CLIVAGGIO) muta in una sequenza multipla di aminoacidi basici.

Quando avviene questo cambiamento nella struttura della proteina, il virus diventa ad **ALTA PATOGENICITÀ** → molto pericoloso e spesso mortale, per l'animale che ne viene infettato.

Tra tutti i sottotipi di virus ad alta o bassa patogenicità l'**H5N1** è quello che fa più paura perché è il sottotipo che finora ha fatto più strada verso la trasformazione che ne permetterebbe la trasmissibilità uomo-uomo. Inoltre ormai è diffusissimo, soprattutto in Asia, e questo aumenta ancora di più le sue potenzialità pandemiche.



# NUOVA INFLUENZA

## CINQUE SEMPLICI REGOLE DA SEGUIRE

1



LAVATI SPESSO LE MANI CON ACQUA E SAPONE  
E CONTA SINO A 20 PRIMA DI SMETTERE

2



COPRI LA BOCCA ED IL NASO CON UN FAZZOLETTO  
DI CARTA QUANDO TOSSISCI O STARNUTISCI  
E POI FAI SUBITO CENTRO NEL CESTINO

3



NON SCAMBIARE GLI OGGETTI O IL CIBO  
CON I TUOI AMICI (PENNE, MATITE, BICCHIERI,  
POSATE, MERENDINE, ETC.)

4



NON TOCCARTI GLI OCCHI, IL NASO O LA BOCCA  
CON LE MANI NON LAVATE:  
IL VIRUS DELL'INFLUENZA PASSA DA LÌ

5



FAI ATTENZIONE, IL VIRUS DELL'INFLUENZA  
È CAMPIONE DI SALTO IN LUNGO:  
NON STARE VICINO A CHI HA I SINTOMI

PER INFORMAZIONI CHIAMA IL NUMERO VERDE  
O CONSULTA IL SITO [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)

1500



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



*Ministero dell'Istruzione,  
dell'Università e della Ricerca*

Raccomandazioni per la  
gestione dei casi di influenza  
pandemica da virus a/H1N1v  
nelle scuole nell'attuale fase  
pandemica (fase 6 - livello 1)