



Una finestra sul mondo



REGIONE DEL VENETO

Centro di riferimento regionale
vaccinazioni internazionali

Responsabile:

Dott.ssa Giuseppina Napoletano
giuseppina.napoletano@ulss20.verona.it

Redazione:

Dott.ssa Mara Baldissera
mara.baldissera@ulss20.verona.it

Dott.ssa Emma Conti
econti@ulss20.verona.it

Dott.ssa Chiara Postiglione
chiara.postiglione@ulss20.verona.it

Dott. Oliviero Bosco
oliviero.bosco@ulss20.verona.it

Dott. Federico Gobbi
federico.gobbi@sacrocuore.it

Recapiti:

tel. 045 8075918-5026
tel. 045 6013563

Le newsletter sono reperibili nel sito della Regione del Veneto al seguente indirizzo:
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/viaggiare-in-salute>

e nel sito del Dipartimento di Prevenzione ULSS 20 all'indirizzo:
<http://prevenzione.ulss20.verona.it/viagnews.html>

NEWSLETTER

N. 6 - 2016

INFLUENZA

Eziologia

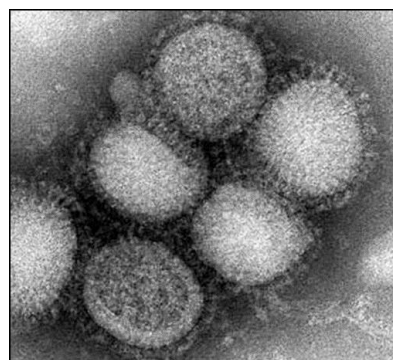
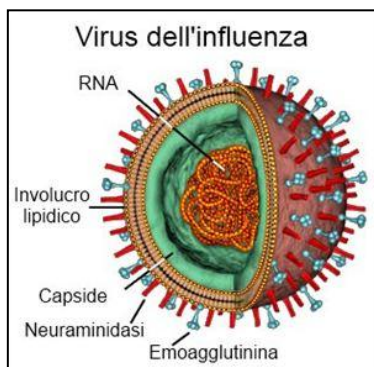
L'influenza è un'infezione respiratoria causata dai virus dell'influenza, che sono classificati in tre tipi: A, B, C. Si tratta di virus a RNA appartenenti alla famiglia degli *Orthomyxoviridae*. Solo i tipi A e B causano abitualmente malattia nell'uomo.

I virus dell'influenza A sono ulteriormente classificati in sottotipi in base a due proteine di superficie, l'emoagglutinina (H) e la neuroaminidasi (N).

Tre tipi e sottotipi di influenza co-circolano a livello mondiale nell'uomo: A(H1N1) pdm09, A(H3N2), B; tuttavia, la distribuzione di questi virus può variare di anno in anno, nelle diverse aree geografiche e nei diversi periodi dell'anno. Informazioni sui ceppi circolanti nelle varie regioni possono essere trovate nel sito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

I virus dell'influenza aviaria e suina possono occasionalmente infettare e causare malattia nell'uomo, di solito per contatto stretto con animali infetti. In particolare, i virus dell'influenza aviaria A(H5N1) e A(H7N9) hanno causato casi sporadici nell'uomo negli ultimi anni, mentre virus A(H3N2) di origine suina sono stati associati a malattia negli Stati Uniti.

Fig. 1. Il virus dell'influenza.

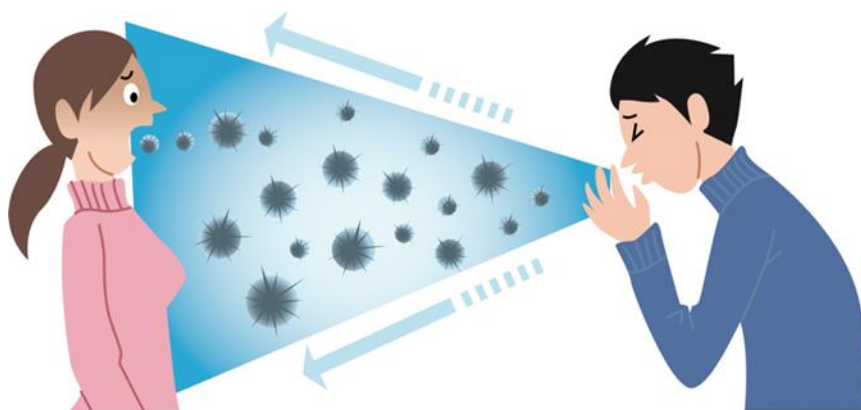


Trasmissione

I virus dell'influenza si diffondono da persona a persona, principalmente attraverso le goccioline respiratorie (*droplet*), ad esempio quando una persona infetta tossisce o starnutisce.

La trasmissione attraverso le goccioline di maggiori dimensioni richiede un contatto stretto tra la sorgente e il soggetto recettivo, perché le goccioline si diffondono solo per brevi distanze (fino a 2 metri), prima di depositarsi sulle superfici. Può aver luogo anche la trasmissione respiratoria attraverso aerosol di piccole dimensioni nelle vicinanze della persona infetta.

Fig. 2. Trasmissione attraverso *droplets*.



Può anche verificarsi una trasmissione indiretta, quando una persona tocca una superficie contaminata dal virus e poi si tocca la faccia. Non è chiaro in che misura ognuna di queste differenti modalità contribuisca alla trasmissione del virus.

La maggior parte degli adulti affetti da influenza elimina il virus dal tratto respiratorio superiore ed è contagiosa dal giorno precedente l'esordio della sintomatologia a circa 5-7 giorni dopo. Il 95% della trasmissione avviene entro 3 giorni dall'inizio della malattia. I bambini, i pazienti immunocompromessi o gravemente malati, compresi i pazienti ricoverati, possono eliminare il virus dell'influenza per 10 giorni o più dopo l'inizio dei sintomi.

I virus dell'influenza stagionali sono stati isolati raramente anche in campioni biologici non respiratori, come le feci e il sangue.

Epidemiologia

Influenza stagionale

La circolazione dell'influenza varia a seconda dell'area geografica. Il rischio di esposizione ad influenza durante un viaggio dipende dal periodo dell'anno e dalla destinazione. Nelle regioni temperate, tipicamente l'influenza circola con maggiore intensità durante i mesi più freddi: da ottobre a maggio nell'emisfero nord e da aprile a settembre nell'emisfero sud. Nelle zone tropicali o subtropicali si osserva generalmente una circolazione durante tutto l'anno, benché l'attività influenzale possa avere un picco durante la stagione delle piogge o la stagione secca, o addirittura avere due picchi annuali.

L'influenza può causare malattia in tutte le fasce di età. I tassi di incidenza sono generalmente più elevati nei bambini, specialmente nei bambini di età scolare. I tassi di influenza grave e la mortalità sono più elevati nelle persone di età ≥ 65 anni, nei bambini al di sotto dei 2 anni, e nelle persone di ogni età affette da condizioni cliniche sottostanti o comorbidità che li pongono a maggior rischio di complicanze. I bambini di età inferiore ai 2 anni hanno gli stessi tassi di

ospedalizzazione legata all'influenza degli anziani, ma tassi di mortalità molto più bassi.

Influenza zoonotica

L'influenza A, a differenza dell'influenza B che circola solo nell'uomo, può circolare anche in varie popolazioni animali. Il serbatoio principale dell'influenza A è costituito dagli uccelli acquatici selvatici. I virus dell'influenza A possono essere trovati anche in altre specie animali (pollame, maiali, gatti, cani, cavalli, pipistrelli).

Fig. 3. Serbatoi dei virus dell'influenza A.



Le infezioni umane da parte di virus influenzali A di origine animale non sono frequenti, tuttavia possono verificarsi.

Ad esempio, tra il 2003 e il marzo 2014, sono stati registrati, a livello mondiale, 650 casi umani di influenza aviaria A (H5N1), il 60% dei quali ha avuto un esito fatale. La maggior parte dei casi si è verificata in seguito a contatto stretto con pollame infetto. Il virus H5N1 è diffuso nel pollame in alcuni Paesi dell'Asia e del Medio Oriente. Sono stati riportati episodi di trasmissione interumana di virus H5N1 limitati e non sostenuti.

Il virus dell'influenza aviaria A (H7N9) è comparso in Cina nel 2013, causando circa 400 casi umani confermati (a marzo 2014). La maggior parte dei casi era stata esposta a pollame o ambiente contaminato. La letalità è risultata del 32%.

Infezioni da virus dell'influenza di origine suina possono verificarsi anche nel pollame e nell'uomo, ma la trasmissione tra diverse specie è considerata un evento raro. I sottotipi di virus circolanti nei suini sono: A (H1N1), A (H1N2), A (H3N2). Sono differenti dai virus influenzali umani con la stessa nomenclatura, da cui possono essere distinti antigenicamente.

Risultati della sorveglianza epidemiologica e virologica in Italia e in Veneto – stagione 2015/2016

In Italia, la sorveglianza integrata dell'influenza prevede la rilevazione stagionale delle sindromi simil-influenzali (*influenza-like-illness*, ILI) attraverso la rete di medici sentinella, Influnet, costituita da medici di medicina generale e da pediatri di libera scelta, che segnalano settimanalmente i casi osservati tra i loro assistiti. Inoltre, dalla stagione pandemica 2009/10 è attivo il monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza stagionale. I medici

sentinella ed altri medici operanti nel territorio e negli ospedali collaborano inoltre per la raccolta di campioni biologici per l'identificazione dei virus circolanti.

L'attività di sorveglianza epidemiologica delle sindromi influenzali e dei casi gravi e severi di influenza è coordinata dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con il Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI).

In Italia, nella stagione 2015/2016, l'incidenza cumulativa è stata pari a 82 casi per 1.000 assistiti, con andamento decrescente, come di consueto, all'aumentare dell'età (da 227 casi per 1.000 assistiti nella fascia di età 0-4 anni a 29 casi per 1000 assistiti di età ≥ 65 anni).

Complessivamente sono stati segnalati 89 casi gravi e 32 decessi da influenza confermata, di cui 13 e 4, rispettivamente, si sono verificati in Veneto. L'età media dei casi gravi è stata di 57 anni (range 0-95); tra i decessi è stata di 59 anni (0-88). Il 76% dei casi gravi ed il 63% dei decessi segnalati presentava almeno una patologia cronica preesistente per la quale la vaccinazione antinfluenzale viene raccomandata; solo il 9,7% era vaccinato. Tre donne erano in gravidanza al momento della segnalazione: tutte e tre sono state ricoverate in terapia intensiva, due presentavano una condizione di rischio preesistente, nessuna era vaccinata.

Benché la sorveglianza virologica abbia dimostrato una maggior circolazione di virus di tipo B (57%) rispetto ai virus di tipo A (43%), anche quest'anno nella maggior parte dei casi gravi (70%) e dei decessi (56%) segnalati è stato isolato il virus A (H1N1) pdm09.

Presentazione clinica

L'influenza non complicata è caratterizzata dall'esordio improvviso di segni e sintomi che includono febbre, mialgie, cefalea, malessere, tosse non produttiva, faringodinia, vomito, rinite. La febbre può anche mancare, soprattutto negli anziani. I bambini presentano nausea, vomito e diarrea più spesso rispetto agli adulti. I reperti clinici sono per lo più localizzati nel tratto respiratorio e includono rinorrea, infiammazione faringea senza essudati, occasionalmente rantoli all'auscultazione toracica.

Fig. 4. Segni e sintomi dell'infezione influenzale.

SINTOMO	FREQUENZA
Tosse	50 - 98%
Febbre (>38°C)	48 - 100%
Brividi	25 - 90%
Mal di gola	25 - 95%
Cefalea	30 - 98%
Perdita dell'appetito	30 - 70%
Congestione nasale	20 - 100%
Dolori muscolari	30 - 80%
Abbassamento della voce	10 - 40%
Vomito	5 - 45%
Diarrea	1 - 20%
Dolore toracico	5 - 25%

L'incubazione varia generalmente tra 1 a 4 giorni. La malattia si risolve di solito nel giro di una settimana nei bambini e negli adulti sani, non in terapia con farmaci antivirali, benché tosse e malessere possano durare per più di 2 settimane, soprattutto negli anziani.

Le complicanze dell'influenza includono la polmonite influenzale primaria, la polmonite batterica secondaria, l'esacerbazione di condizioni cliniche sottostanti (malattie polmonari o cardiache), l'encefalopatia, la miocardite, la miosite, la co-infezione con altri patogeni virali o batterici.

Diagnosi

L'influenza può essere difficile da distinguere clinicamente dalle infezioni respiratorie causate da altri agenti patogeni. Il valore predittivo positivo di segni e sintomi clinici di malattia simil-influenzale (*influenza-like illness* o ILI) per l'influenza confermata in laboratorio è del 30-88%, a seconda dei livelli di attività del virus influenzale.

I test diagnostici disponibili includono la coltura virale, i test rapidi (*rapid influenza diagnostic tests* o RIDTs) su tampone nasale, il test a immunofluorescenza e la *Real Time-Polimerase Chain Reaction* (RT-PCR), eseguiti su campioni biologici respiratori (tamponi rino-faringei, aspirato endotracheale e lavaggio broncoalveolare, nei pazienti intubati). Per la maggior parte dei pazienti che presentano una sintomatologia compatibile con influenza non complicata, in un'area di circolazione del virus, non è necessario eseguire test diagnostici. Va considerata l'opportunità di richiedere i test diagnostici nelle seguenti condizioni:

- pazienti ospedalizzati con sospetta influenza;
- pazienti per i quali la diagnosi certa di influenza può determinare le scelte cliniche, in particolare soggetti con condizioni patologiche che li pongono ad alto rischio di complicanze;
- pazienti per i quali i risultati dei test influenzali possono condizionare le misure di controllo e gestione dei contatti stretti, inclusi altri pazienti, come nelle epidemie in soggetti istituzionalizzati o in altri *setting* (crociere, viaggi organizzati, ecc.).

La sensibilità dei test rapidi varia, ma è sostanzialmente più bassa rispetto alla RT-PCR o alla coltura virale. Pertanto, un test rapido negativo non esclude l'infezione, e non dovrebbe essere usato dagli operatori sanitari per assumere decisioni riguardo al trattamento. Il trattamento dovrebbe essere preso in considerazione anche per pazienti precedentemente sani.

Trattamento

Un trattamento antivirale precoce può abbreviare la durata della febbre e di altri sintomi e riduce il rischio di complicanze. La terapia antivirale è raccomandata, iniziando il prima possibile, per tutti i pazienti ospedalizzati con influenza sospetta o confermata; per i soggetti che presentano malattia grave, complicata o progressiva; per chi è ad alto rischio di complicanze associate all'influenza. La terapia va iniziata entro 48 ore dall'esordio dei sintomi; tuttavia, per i pazienti ricoverati o a rischio, può dare benefici anche se iniziata dopo 48 ore. Sono disponibili per il trattamento e la profilassi due farmaci: oseltamivir per via orale e zanamivir per via inalatoria. Ambedue sono attivi contro l'influenza A e B. Altri due farmaci, l'amantadina e la rimantadina, non sono raccomandati per il trattamento o la chemioprolifassi a causa della diffusa resistenza dei virus A circolanti. L'amantadina e la rimantadina non sono attive contro l'influenza B.

Misure di prevenzione nei viaggiatori

Misure di igiene e protezione individuale

Anche per i viaggiatori valgono le misure igieniche raccomandate per la prevenzione dell'influenza stagionale.

Si raccomanda quindi di evitare, durante il viaggio, il contatto stretto con persone malate; lavarsi spesso le mani con acqua e sapone oppure, se non è disponibile il sapone e una fonte di acqua pulita, utilizzare un detergente contenente almeno il 60% di alcol; evitare di toccarsi gli occhi, il naso e la bocca. Se si è malati, si può prevenire la trasmissione del virus ad altre persone coprendosi naso e bocca quando si tossisce o si starnutisce ed evitando il contatto stretto con altri.

Il modo migliore per prevenire l'influenza da virus di origine animale, compresi l'H5N1 e l'H7N9, è applicare le precauzioni standard per il viaggio: seguire una buona igiene delle mani e degli alimenti ed evitare il contatto con sorgenti di esposizione. La maggior parte delle infezioni umane avviene per contatto diretto o stretto con pollame infetto. I viaggiatori che si recano in Paesi dove si stanno verificando epidemie di influenza aviaria dovrebbero evitare i mercati e le fattorie dove sono presenti animali vivi, evitare il contatto con animali malati o morti, non mangiare prodotti animali poco cotti o crudi (incluse le uova), non assumere cibi o bevande contenenti sangue di animali.

La vaccinazione

L'OMS ha indicato che la composizione del vaccino antinfluenzale per l'emisfero settentrionale nella stagione 2016/2017 sia la seguente:

- antigene analogo al ceppo A/California/7/2009 (H1N1) pdm09;
- antigene analogo al ceppo A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2);
- antigene analogo al ceppo B/Brisbane/60/2008 (lineaggio B/Victoria).

Attualmente in Italia sono disponibili vaccini antinfluenzali trivalenti che contengono due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e un virus di tipo B, e un vaccino quadrivalente che contiene due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e due virus di tipo B.

Si tratta di vaccini inattivati, che non contengono particelle virali intere attive e sono classificabili nei seguenti tipi:

- vaccino split, contenente virus influenzali frammentati;
- vaccino a subunità, contenente solo gli antigeni di superficie, emoagglutinina e neuraminidasi;
- vaccino adiuvato, contenente gli antigeni di superficie emulsionati ad adiuvante oleoso metabolizzabile (MF59);
- vaccino intradermico (vaccino split, confezionato in una siringa particolare che consente di inoculare la dose prevista nel derma).

La consulenza presso l'ambulatorio Viaggiatori Internazionali durante la stagione autunnale è un'utile occasione per proporre la vaccinazione antinfluenzale, in particolare alle categorie a rischio definite nella circolare ministeriale ed elencate di seguito:

1. Soggetti di età ≥ 65 anni
2. Bambini di età ≥ 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:
 - a. Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO)
 - b. Malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite
 - c. Diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30)

- d. Insufficienza renale/surrenale cronica
 - e. Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie
 - f. Tumori
 - g. Malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV
 - h. Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali
 - i. Patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici
 - j. Patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari)
 - k. Epatopatie croniche
3. Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.
 4. Donne che all'inizio della stagione epidemica siano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.
 5. Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.
 6. Medici e personale sanitario di assistenza.
 7. Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio.
 8. Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori
 - a. Forze di polizia
 - b. Vigili del fuoco
 - c. Altre categorie socialmente utili (da definire a cura delle Regioni/PP.AA.).
 - d. E' pratica diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.
 9. Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani
 - a. Allevatori
 - b. Addetti all'attività di allevamento
 - c. Addetti al trasporto di animali vivi
 - d. Macellatori e vaccinatori
 - e. Veterinari pubblici e libero-professionisti

Se la consulenza pre-viaggio avviene in un altro periodo dell'anno, è necessario valutare l'opportunità di vaccinare tutti i viaggiatori, compresi i pazienti ad alto rischio di complicanze dell'influenza, che non hanno ricevuto la vaccinazione antinfluenzale nel corso del precedente autunno-inverno e che desiderano ridurre il rischio di infezione influenzale. La vaccinazione va eseguita almeno 2 settimane prima della partenza, durante tutto l'anno se l'utente è diretto ai tropici con gruppi organizzati, da aprile a settembre se diretto verso l'emisfero sud.

Non ci sono informazioni circa i benefici della rivaccinazione prima di un viaggio estivo nei soggetti già vaccinati durante l'autunno precedente, pertanto la rivaccinazione non è raccomandata. Le persone ad alto rischio di complicanze dovrebbero valutare con un operatore sanitario il rischio di influenza e di altre malattie legate al viaggio prima della partenza.

Si rimanda alla circolare ministeriale "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2016-2017" per le indicazioni sull'impiego dei vaccini antinfluenzali.

Si ricorda che i vaccini per l'influenza stagionale non conferiscono protezione immunitaria nei confronti dei ceppi di origine animale, compresa l'influenza aviaria H5N1 e H7N9, per i quali non esiste vaccinazione.

Bibliografia

- CDC Health Information for International Travel 2016 (The Yellow Book).
<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/influenza>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza.
www.cdc.gov/flu
- EpiCentro. Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica. Influenza.
<http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/aggiornamenti.asp>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Health topics. Influenza.
<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/pages/home.aspx>
- Ministero della Salute. "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2016-2017".
<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=55586&parte=1%20&serie=null>
- World Health Organization. Health topics. Influenza.
<http://www.who.int/topics/influenza/en/>