



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

**La vaccinazione antinfluenzale negli operatori sanitari
dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova prima
e durante la pandemia da COVID-19: andamento dell'adesione
vaccinale nelle stagioni 2019/2020, 2020/2021 e 2021/2022**

Relatore: Prof. Andrea Orsi

Candidata: Elena Terekhova

Correlatore: Dott.ssa Rosa Amato

Anno Accademico 2021-2022

INTRODUZIONE

1. Cenni generali sull'influenza	3
1.1. Virus influenzali	
1.2. Modalità di trasmissione	
1.3. Sintomi e complicanze	
1.4. Diagnostica	
1.5. Terapia	
1.6. Definizione clinica di "sindrome simil-influenzale"	
1.7. Definizioni: ILI, SARI, ARDS	
1.8. Prevenzione	
2. Aspetti epidemiologici dell'Influenza	13
2.1. Nel mondo	
2.2. In Europa	
2.3. In Italia	
2.4. La Sorveglianza e il monitoraggio dell'influenza	
2.5. Storia delle pandemie influenzali	
3. La prevenzione dell'influenza	22
3.1. La prevenzione nel setting ospedaliero	
3.2. La prevenzione vaccinale	
3.2.1. La vaccinazione antinfluenzale: aspetti generali	
3.2.2. Categorie per cui la vaccinazione è raccomandata	
3.3. Vaccini disponibili	
3.4. Coperture della vaccinazione antinfluenzale in Italia	
4. La vaccinazione antinfluenzale negli operatori sanitari	35
4.1. L'importanza della vaccinazione negli operatori sanitari	
4.2. L'adesione degli operatori sanitari al vaccino antinfluenzale	
4.3 L'adesione alla vaccinazione in Italia nelle stagioni 2019/2020, 2020/2021 e 2021/2022	
5 La pandemia da Covid-19	43
5.1 Riduzione delle attività vaccinali, a livello globale, durante la pandemia	
5.2. La vaccinazione antinfluenzale in epoca Covid-19	

PARTE SPERIMENTALE

4. Obiettivi dello studio	49
5. Materiali e metodi	50
6. Risultati	51
1.Popolazione in studio	
2.Coperture vaccinali negli operatori sanitari	
3.Caratteristiche degli operatori sanitari vaccinati	
7. Limiti dello studio	58
10. Conclusioni	58
11. Bibliografia e sitografia	60

INTRODUZIONE

1. Cenni generali sull'influenza

L'influenza è una malattia respiratoria sperimentata più volte nel corso della vita da ciascun individuo, a prescindere dallo stile di vita che conduce, dal luogo in cui vive e dall'età. Estremamente contagiosa, secondo le stime ogni anno il virus influenzale colpisce tra il 5 e il 15% della popolazione adulta (vale a dire da 350 milioni a 1 miliardo di persone), incidenza che nei bambini sale fino al 20-30%. I virus responsabili dell'influenza sono virus a RNA appartenenti alla famiglia degli Orthomixovirus (virus influenzali tipo A, B, C). Per le sue caratteristiche, l'influenza rappresenta un problema fortemente impattante per la Sanità Pubblica, determinando notevoli costi diretti e indiretti per la gestione dei casi e delle complicanze della malattia e per l'attuazione delle misure di controllo. Le epidemie influenzali annuali, generalmente, sono associate a elevata morbosità e mortalità.

1.1 Virus influenzali

L'agente patogeno responsabile dell'influenza è un virus a RNA a singolo filamento della famiglia degli Orthomixovirus, di cui si conoscono tre tipi: il tipo A, B e C. Dei tre tipi di virus influenzale esistenti, il tipo A (il più diffuso) è quello maggiormente virulento, responsabile delle tipiche epidemie invernali delle regioni temperate. I virus influenzali sono dotati di una struttura sferica di 80/120 nm di diametro e hanno un singolo filamento di acido ribonucleico (RNA) a polarità negativa (Figura 1). Il virus influenzale A è ulteriormente suddivisibile in sottotipi a seconda degli antigeni di superficie (HA, emoagglutinina, e NA, neuraminidasi).

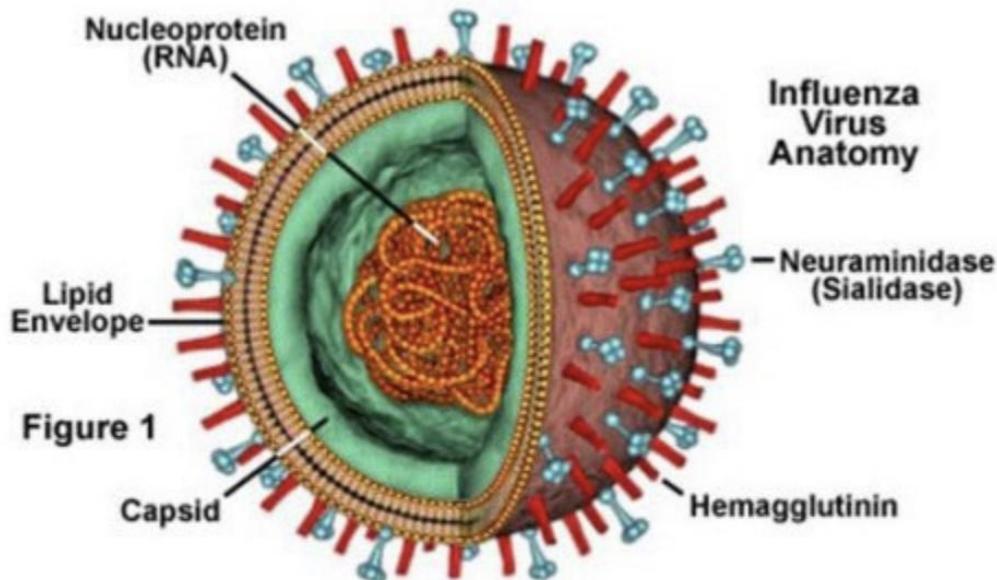


Figura 1: Struttura del virus dell'influenza. (Fonte: <https://www.microbiologiaitalia.it/virologia/influenza-virus/>)¹⁵

Il virus influenzale, grazie da meccanismi di deriva (drift) e commutazione (shift) antigenica, è in grado di cambiare acquisendo mutazioni a carico degli antigeni di superficie (HA e NA): questa sua caratteristica lo rende capace di generare epidemie e pandemie. Nel dettaglio, la *deriva antigenica (antigenic drift)* è una modifica graduale della sequenza aminoacidica che costituisce le proteine in grado di stimolare una risposta immune, ed è il fenomeno responsabile delle epidemie stagionali. Invece, lo *spostamento antigenico (antigenic shift)* è un fenomeno che avviene solo nei virus influenzali di tipo A e consiste nella comparsa nell'uomo di un nuovo ceppo virale con una proteina di superficie (HA e/o NA) appartenente a un sottotipo diverso da quelli che circolano nell'uomo. Gli shift antigenici originano dal riassortimento, cioè la sostituzione di un segmento genico di un virus influenzale circolante con un altro segmento genico, tra virus umani e animali (aviari o suini) oppure dalla trasmissione diretta di virus non-umani all'uomo. Poiché la popolazione non ha mai incontrato prima questi antigeni, in determinate circostanze tali cambiamenti di maggiore entità possono provocare un'infezione improvvisa con tendenza a diffondersi

rapidamente attraverso vastissimi territori o continenti; ciò prende il nome di “pandemia”.

(43)

Proprio la mutevolezza dei virus influenzali, e la conseguente capacità di eludere la risposta immunitaria, è il motivo alla base della necessità di riformulare annualmente i vaccini antinfluenzali stagionali.

Due sottotipi di HA (H1 e H3) e due sottotipi di NA (N1 e N2) sono responsabili della malattia diffusa nella popolazione negli ultimi decenni. L'immunità alle proteine HA e NA riduce la probabilità di infezione e, insieme all'immunità alle proteine virali interne, riduce la gravità della malattia in caso di infezione. (42)

1.2 Modalità di trasmissione

L'influenza si trasmette prevalentemente per via aerea, attraverso le goccioline di saliva (droplets) e le secrezioni respiratorie, in maniera:

- diretta (tosse, starnuti, colloquio a distanza molto ravvicinata);
- indiretta (dispersione delle goccioline e secrezioni su oggetti e superfici).

La trasmissione non avviene solo per contatto diretto (mani contaminate su occhi, bocca o naso), ma anche per contatto indiretto con oggetti infetti. (1)

Le misure di prevenzione igieniche sanitarie prevedono dunque la messa in atto di alcune precauzioni generali, quali:

- evitare luoghi affollati e manifestazioni di massa
- lavare regolarmente e frequentemente le mani con acqua e sapone (in alternativa è possibile utilizzare soluzioni detergenti a base di alcol o salviettine disinfettanti);
- evitare di portare le mani non pulite a contatto con occhi, naso e bocca;
- coprire la bocca e il naso con un fazzoletto di carta quando si tossisce e starnutisce e gettare il fazzoletto usato nella spazzatura;
- aerare regolarmente le stanze dove si soggiorna.

Una buona igiene delle mani e delle secrezioni respiratorie è essenziale nel limitare la diffusione dell'influenza.

L'incubazione dell'influenza stagionale varia da uno a quattro giorni. La contagiosità è variabile per adulti e bambini: gli adulti sono potenzialmente contagiosi da un giorno prima dell'insorgenza dei sintomi a circa cinque giorni dopo i primi sintomi; invece, i bambini e gli individui immunodepressi possono essere più contagiosi, rimanendo tali anche fino a dieci giorni dall'insorgenza della sintomatologia. (2)

1.3 Sintomi e complicanze

L'influenza è contraddistinta da un repentino manifestarsi di sintomi generali e respiratori, dopo un'incubazione in genere abbastanza breve (circa uno o due giorni), che durano solitamente per tre o quattro giorni, potendo tuttavia prolungarsi per una o due settimane: febbre, che si manifesta bruscamente, accompagnata da brividi, dolori osteo-muscolari, mal di testa, malessere generale, astenia, mialgia, mal di gola, raffreddore, tosse non catarrale e congiuntivite. Possono essere presenti altri sintomi come fotofobia (eccessiva sensibilità e intolleranza alla luce) e inappetenza. Non sono comuni sintomi a carico del tratto gastrointestinale, quali nausea, vomito, diarrea, poiché di solito sono provocati da virus simil-influenzali, ma possono presentarsi soprattutto nei bambini. (1)

La diagnosi di influenza si basa comunemente sui sintomi clinici ma la certezza dell'infezione può essere raggiunta solo con l'isolamento laboratoristico del virus influenzale che, però, non viene di norma eseguito, se non nell'ambito di studi scientifici.

Negli individui sani l'influenza raramente dà luogo a complicazioni: la maggior parte delle persone guarisce entro una settimana senza necessità di cure mediche.

Tuttavia, in alcuni casi possono verificarsi complicanze gravi, persino il decesso in persone ad alto rischio per la presenza di condizioni cliniche predisponenti.

Gli individui maggiormente a rischio di forme severe di malattia sono: donne in gravidanza, bambini fra i 6 mesi e i 5 anni, anziani, pazienti con malattie croniche o sottoposti a terapie che indeboliscono il sistema immunitario, obesi gravi, personale sanitario.

La complicanza più comune è la sovrapposizione di un'infezione batterica a carico dell'apparato respiratorio (che può quindi portare a bronchite, ed aggravarsi fino a sviluppare una polmonite) e dell'orecchio (otite, sinusite, soprattutto nei bambini), ma possono verificarsi anche complicanze a carico dell'apparato cardiovascolare (miocardite) e del

sistema nervoso (convulsioni febbrili, che interessano fino a un bambino su cinque ricoverati per influenza), oltre che l'aggravamento di malattie preesistenti. (1) Più della metà dei casi complicati si registrano nei soggetti di età superiore ai 65 anni.

Per una categoria di rischio particolare, ovvero quella dei soggetti affetti da diabete, l'influenza può modificare i livelli di zucchero nel sangue, con potenziale conseguente iperglicemia o, nel caso degli individui affetti da diabete di tipo 1, chetoacidosi diabetica.

Nel caso in cui l'infezione si contragga durante la gravidanza, può provocare un travaglio prematuro (prima della 37° settimana di gravidanza), o un basso peso alla nascita del bambino; occasionalmente può essere causa aborto spontaneo o parto prematuro.

Complicazioni meno comuni dell'influenza includono: tonsillite, otite, sinusite, convulsioni (nel bambino con febbre alta), meningite, encefalite. (3)

1.4 Diagnostica

I metodi diagnostici disponibili sono:

- valutazione clinica
- test rapidi per l'antigene o test molecolari convenzionali con transcriptase-polymerase chain (RT-PCR)
- pulsossimetria e RX torace per i pazienti con grave sintomatologia respiratoria

In genere, la diagnosi di influenza è clinica, soprattutto nei pazienti che presentano manifestazioni tipiche nei periodi di epidemia stagionale in ambienti extraospedalieri. Sebbene siano disponibili molti test diagnostici molecolari rapidi (test di rilevamento dell'antigene), con buona o variabile sensibilità e specificità, il loro impiego è di poco contributo alla gestione del paziente: essi devono essere effettuati qualora i risultati possano influenzare le decisioni cliniche.

La reazione a catena della trascrittasi-polimerasi inversa (Reverse transcriptase–polymerase chain reaction [RT-PCR]) è un test sensibile e specifico in grado di distinguere tipi e sottotipi influenzali: i risultati di questa metodica possono essere utilizzati per selezionare la terapia

antivirale appropriata. Il test molecolare è indicato anche in caso di sospetto di influenza nei pazienti ospedalizzati al fine di effettuare il trattamento antivirale adeguato. Inoltre, questo test può impedire l'uso non necessario di farmaci antibatterici ed identificare l'influenza come causa di focolai di malattie respiratorie, fungendo da strumento importante per il controllo delle infezioni. La coltura cellulare di tamponi nasofaringei o di aspirati richiede molti giorni e non è utile nella gestione del paziente, pertanto è scarsamente utilizzata.

Nel caso in cui, invece, i pazienti manifestino sintomatologia del basso tratto respiratorio (p. es., dispnea, rantoli rilevati durante l'auscultazione del torace), è necessario effettuare la pulsossimetria per evidenziare un'eventuale ipossiemia e una RX torace per valutare la presenza di un'eventuale polmonite. In caso di polmonite influenzale primaria, è possibile osservare radiologicamente infiltrati focali o interstiziali diffusi, o un quadro compatibile con la sindrome da distress respiratorio acuto. Invece, la polmonite batterica secondaria è più frequentemente lobare o segmentale. (4)

1.5 Terapia

La terapia, nella maggior parte dei pazienti con influenza è sintomatica: include riposo, idratazione e, se necessario, antipiretici (si sottolinea che l'aspirina è controindicata nei pazienti di età inferiore o uguale a 18 anni). In caso di complicanze batteriche, è richiesta la somministrazione di antibiotici appropriati.

Per quanto riguarda la possibilità di una terapia antivirale specifica, essa può essere somministrata entro uno o due giorni dalla comparsa della sintomatologia, riducendo la durata della febbre, la gravità dei sintomi, e il tempo necessario alla ripresa della normale attività. Il trattamento con farmaci antivirali è raccomandato nei pazienti ad alto rischio (inclusi tutti i pazienti ospedalizzati) che sviluppano sintomi simil-influenzali; questa raccomandazione è basata su dati che suggeriscono che il trattamento precoce può prevenire le complicanze in questi pazienti. (4)

1.6 Definizione clinica di “sindrome simil-influenzale”

Dalla stagione influenzale 2014-15 la definizione clinica di “sindrome influenzale” ha subito modifiche che l'hanno resa omogenea alla definizione europea dell'ECDC (Decisione della Commissione Europea del 28/IV/2008), in modo da garantire la massima omogeneità di rilevazione. Tale definizione include le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori: in particolare, riguarda qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di almeno uno tra i seguenti sintomi generali:

- febbre o febbricola;
- malessere/spossatezza;
- mal di testa;
- dolori muscolari;

e, almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori:

- tosse;
- mal di gola;
- respiro affannoso.

Nei bambini, per la diagnosi clinica di influenza è importante considerare quanto indicato per gli adulti tenendo conto della difficoltà nella descrizione della sintomatologia sistemica nei bambini più piccoli, che invece possono manifestare irritabilità, pianto e inappetenza.

Nel lattante l'influenza è spesso accompagnata da vomito e diarrea, solo eccezionalmente da febbre. Spesso nei bambini in età prescolare occhi arrossati e congiuntivite sono caratteristiche dell'influenza, in caso di febbre elevata. Nel bambino di 1-5 anni la sindrome influenzale si associa frequentemente a laringotracheite e bronchite, oltre che a febbre elevata. (5)

1.7 Definizioni: ILI, SARI, ARDS

ILI (Influenza like illness)

La sindrome simil-influenzale o ILI viene attualmente definita in base all'indicazione clinica europea dell'ECDC come: *“soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di almeno uno tra i seguenti sintomi generali: febbre o febricola, malessere/spossatezza, mal di testa, dolori muscolari e almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori: tosse, mal di gola, respiro affannoso”*.

SARI (Severe Acute Respiratory Infection)

Si definisce come:

“paziente ospedalizzato di qualsiasi età con: almeno un segno o sintomo respiratorio (tosse, mal di gola, difficoltà respiratorie) presenti al momento del ricovero o nelle 48 ore successive all'ammissione in ospedale e almeno un segno o sintomo sistemico (febbre o febricola, cefalea, mialgia, malessere generalizzato) o deterioramento delle condizioni generali (astenia, perdita di peso, anoressia o confusione e vertigini)”.

ARDS (sindromi da distress respiratorio acuto)

Paziente ospedalizzato di qualsiasi età con: sindrome infiammatoria polmonare, caratterizzata da lesioni alveolari diffuse ed aumento della permeabilità dei capillari polmonari, con incremento dell'acqua polmonare extracapillare, definito come edema polmonare non cardiaco, riduzione della "compliance" polmonare ed infiltrati polmonari bilaterali diffusi a tutti i segmenti, dispnea grave, tachipnea e cianosi, nonostante la somministrazione di ossigeno. Secondo la definizione di Berlino del 2012 che ha revisionato i criteri dell'American European Consensus Conference (AECC), la diagnosi di ARDS può essere posta qualora siano presenti i seguenti criteri:

- Inizio entro una settimana dall'insulto clinico acuto o sintomi respiratori nuovi o in peggioramento; Opacità bilaterali, non spiegabili completamente con versamento, atelettasia lobare/polmonare o noduli;

- Insufficienza respiratoria non spiegabile completamente con insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. È richiesta una valutazione obiettiva (per es, ecocardiogramma) per escludere l'edema idrostatico, se non sono presenti fattori di rischio;

- Tutti i gradi con una PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O

ARDS lieve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$

ARDS Moderata: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$

ARDS grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$

- Se non sono presenti fattori di rischio si deve escludere obiettivamente l'edema idrostatico

1.8 Prevenzione

La tecnica di prevenzione migliore per prevenire e combattere l'influenza è la *vaccinazione*, sia perché aumenta notevolmente la probabilità di non contrarre la malattia sia perché, in caso di sviluppo di sintomi influenzali, questi sono molto meno gravi e, generalmente, non seguiti da ulteriori complicanze. Inoltre, la vaccinazione antinfluenzale rappresenta un'importante misura di protezione non solo per sé stessi ma anche per chi ci sta intorno, riducendo la probabilità di complicanze e il carico dell'assistenza sanitaria (pronto soccorso, ambulatori medici) nei periodi di maggiore affluenza.

Secondo le indicazioni delle autorità sanitarie, il vaccino antinfluenzale è raccomandato per la protezione di tutti i soggetti che non abbiano specifiche controindicazioni alla sua somministrazione. In particolare, la vaccinazione è fortemente raccomandata ed effettuata gratuitamente dal medico curante o dal centro vaccinale della Asl alle persone di età pari o superiore a 65 anni e a coloro che sono in stretto contatto con anziani, a tutte le persone a rischio di complicazioni che hanno patologie croniche, alle donne al secondo e terzo trimestre

di gravidanza e al personale sanitario. Il periodo più indicato per sottoporsi a vaccinazione si estende da metà ottobre a fine dicembre. L'immunità indotta dal vaccino inizia circa due settimane dopo la somministrazione della dose vaccinale e declina nell'arco di 6-8 mesi; pertanto, una vaccinazione troppo precoce potrebbe aumentare il rischio di essere solo parzialmente protetti nel periodo più rischioso per il contagio, corrispondente solitamente al picco epidemico, ossia tra ottobre e febbraio. Per questi motivi, oltre che per il fatto che i virus influenzali possono variare da stagione a stagione, è necessario eseguire la vaccinazione ad ogni inizio di stagione influenzale.

La somministrazione del vaccino avviene per via intramuscolare nel muscolo deltoide (braccio), per tutti i soggetti di età superiore a due anni; invece, per i più piccoli è consigliato eseguire la somministrazione nel muscolo antero-laterale della coscia. Una sola dose di vaccino antinfluenzale è sufficiente per i soggetti di tutte le età, con esclusione dell'età infantile. Infatti, per i bambini al di sotto dei nove anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomandano due dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane. (1)

2.Aspetti epidemiologici dell’Influenza

2.1 Nel mondo

Come riportato dall’Organizzazione mondiale della sanità (OMS), l’influenza è causata da un’infezione virale che si diffonde facilmente tra le persone, circola in tutto il mondo e può colpire ad ogni età. Le differenze climatiche fanno sì che nelle Regioni temperate il virus circoli con maggiore intensità nei mesi invernali mentre nelle Regioni tropicali sia presente tutto l’anno.

Globalmente, ogni anno il virus influenzale colpisce tra il 5 e il 15% della popolazione adulta (vale a dire da 350 milioni a 1 miliardo di persone), un’incidenza che sale al 20-30% nei bambini.

Tra i 3 e i 5 milioni di casi di influenza riportati annualmente evolvono in complicanze che causano il decesso in circa il 10% dei casi (vale a dire da 250 a 500 mila persone), soprattutto tra i gruppi di popolazione a rischio (bambini sotto i 5 anni, anziani e persone affette da malattie croniche).

Gli effetti del virus influenzale non sono uguali nel mondo. Nei Paesi industrializzati l’influenza si rivela fatale soprattutto tra le persone di età superiore ai 65 anni. Invece, l’impatto nei Paesi in via di sviluppo non è noto con certezza, sebbene si stimi che l’influenza causi un’elevata percentuale di decessi tra i bambini.

A livello mondiale la sorveglianza dell’influenza fa riferimento al WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) che effettua sia la sorveglianza epidemiologica sia la sorveglianza virologica, con l’obiettivo di monitorare l’evoluzione dei virus influenzali (caratteristiche antigeniche e genetiche dei virus stagionali circolanti) e di emanare le raccomandazioni per la diagnostica di laboratorio, la composizione del vaccino stagionale, la suscettibilità dei virus influenzali ai farmaci antivirali e la valutazione del rischio.

Per quanto riguarda l'influenza pandemica, la sorveglianza mira a valutare le caratteristiche antigeniche e genetiche di sottotipi o varianti virali che hanno recentemente infettato l'uomo e dei virus A(H7N9) e A(H5), per individuare i ceppi candidati alla composizione del vaccino nell'ambito dei piani di preparazione pandemica. Infine il sistema serve come meccanismo di allerta globale in caso di emergenza di potenziali virus pandemici. (1)

Il 25 febbraio 2022 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato le raccomandazioni per la composizione dei vaccini per la stagione influenzale 2022-2023 nell'emisfero settentrionale.

2.2 In Europa

L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) stima che in Europa ogni anno fino a 50 milioni di persone contraggono l'influenza sintomatica: di conseguenza, si stima un numero variabile da 15.000 a 70.000 decessi correlati ad essa. Inoltre, l'elevato numero di infezioni da lievi a moderate determina assenze dal lavoro, perdite nella produzione e pressione sui servizi sanitari.

Per la raccolta dei dati di sorveglianza virologica ed epidemiologica, a livello europeo è attivo lo European Influenza Surveillance Network (EISN) coordinato dall'ECDC.

In particolare, la sorveglianza dell'influenza in Europa si basa su reti nazionali di medici di assistenza primaria, per lo più medici di medicina generale (MMG), che coprono almeno il 1-5% della popolazione nei propri Paesi. A seconda della nazione, i medici riportano il numero settimanale di pazienti che si presentano per sindromi simil-influenzale (*Influenza like illness - Ili*), infezioni respiratorie acute (*Acute respiratory infection - Ari*), o entrambe. La sorveglianza si basa pertanto su "sistemi sentinella" (i dati sono raccolti e riportati solo da strutture selezionate), anche se alcuni Paesi raccolgono dati sui casi di *Ili* o *Ari* da tutte le strutture sanitarie (sorveglianza universale). In caso di *Ili* e *Ari* viene effettuato il tampone nasofaringeo per la conferma diagnostica di influenza, per identificare i tipi e sottotipi virali

circolanti e fornire una serie di informazioni sulle caratteristiche di tali virus influenzali. Inoltre, in alcuni Paesi viene condotta una sorveglianza sentinella su un campione (o tutti, a seconda del Paese) per i casi ospedalizzati che presentano un'infezione respiratoria acuta grave (*Severe acute respiratory infection, SARI*).

Durante le stagioni influenzali i dati sono riportati settimanalmente all'ECDC e all'Ufficio regionale per l'Europa dell'Oms attraverso il sistema di sorveglianza europeo (Tessy) che dalla stagione 2014/2015 pubblica un bollettino congiunto dal nome "FluNews Europe", all'interno del quale vengono evidenziate le caratteristiche epidemiologiche e virologiche della stagione settimana per settimana.

Secondo i dati riportati nell'ultimo *Annual Epidemiological Report*, durante la stagione influenzale 2020/2021, il numero di campioni testati dalla sorveglianza sentinella è stato leggermente inferiore rispetto alle stagioni precedenti, nonostante la sorveglianza Covid-19 in corso. (6)

In Figura 2 è possibile visionare l'andamento dei campioni testati dalla sorveglianza sentinella europea nell'ultima stagione influenzale, mentre in Figura 3 si evidenzia la prevalenza dei campioni sentinella positivi per influenza nelle ultime stagioni epidemiche.

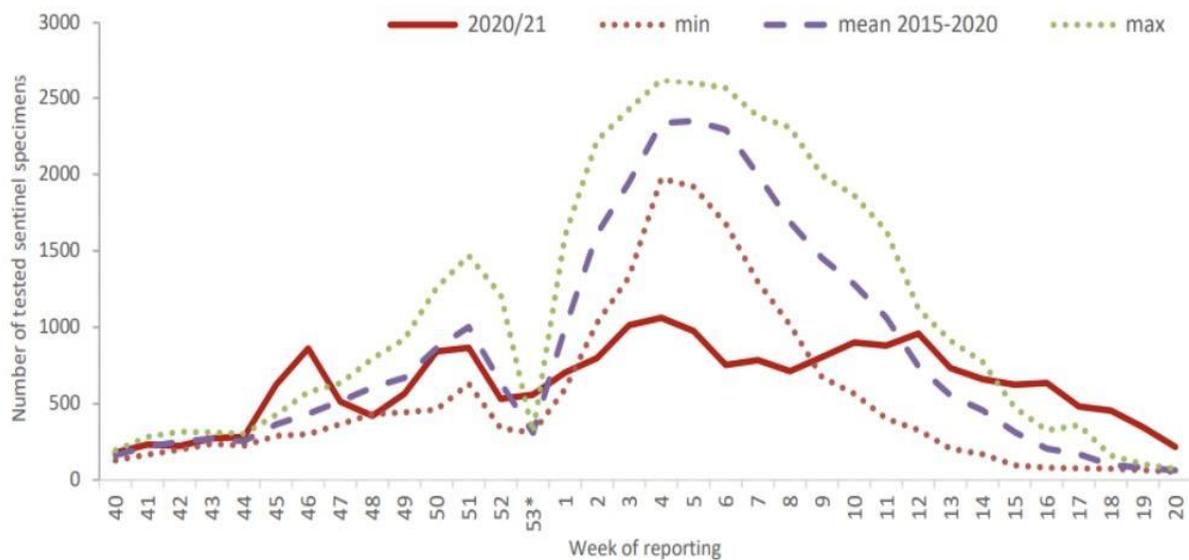


Figura 2: numero di campioni testati dalla sorveglianza sentinella, dalla settimana 40/2020 alla settimana 20/2021, rispetto ai valori minimo, medio e massimo dalle stagioni 2015-16 al 2019-20, UE/SEE (Fonte: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-seasonal-influenza-2020-final.pdf>)

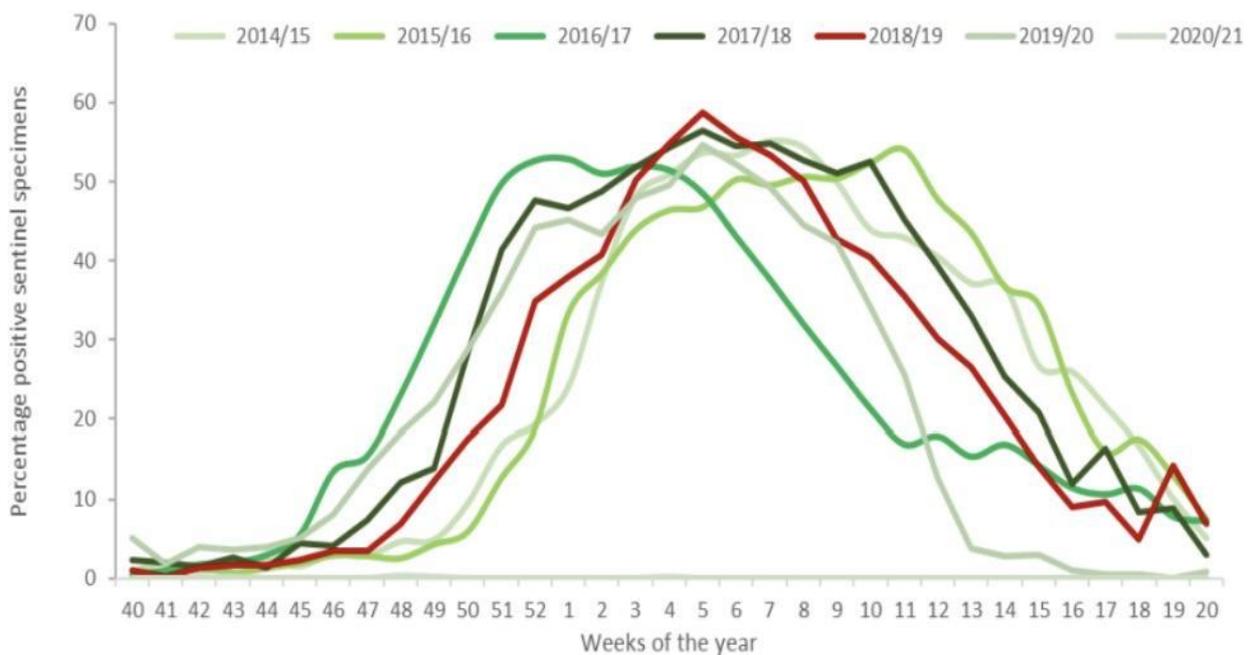


Figura 3: percentuale settimanale di campioni sentinella positivi al virus dell'influenza per stagione e settimana di rendicontazione, UE/SEE, dal 2015-16 al 2020-21 (Fonte: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-seasonal-influenza-2020-final.pdf>)

2.3 In Italia

Mediamente, in Italia le ILI colpiscono annualmente circa il 9% della popolazione italiana: negli anni la percentuale è stata variabile, con un minimo del 4% nella stagione 2005/2006, e un massimo del 15% registrato nella stagione 2017-2018.

I dati relativi alle diverse stagioni influenzali mettono in evidenza che la curva epidemica generalmente raggiunge il picco all'inizio del mese di febbraio, sebbene possa verificarsi anche in anticipo.

La Figura 4 mostra l'incidenza totale della stagione 2021-22 e delle precedenti stagioni influenzali, a partire dalla stagione 2004-05. L'incidenza settimanale è espressa come numero di sindromi influenzali per 1.000 assistiti.

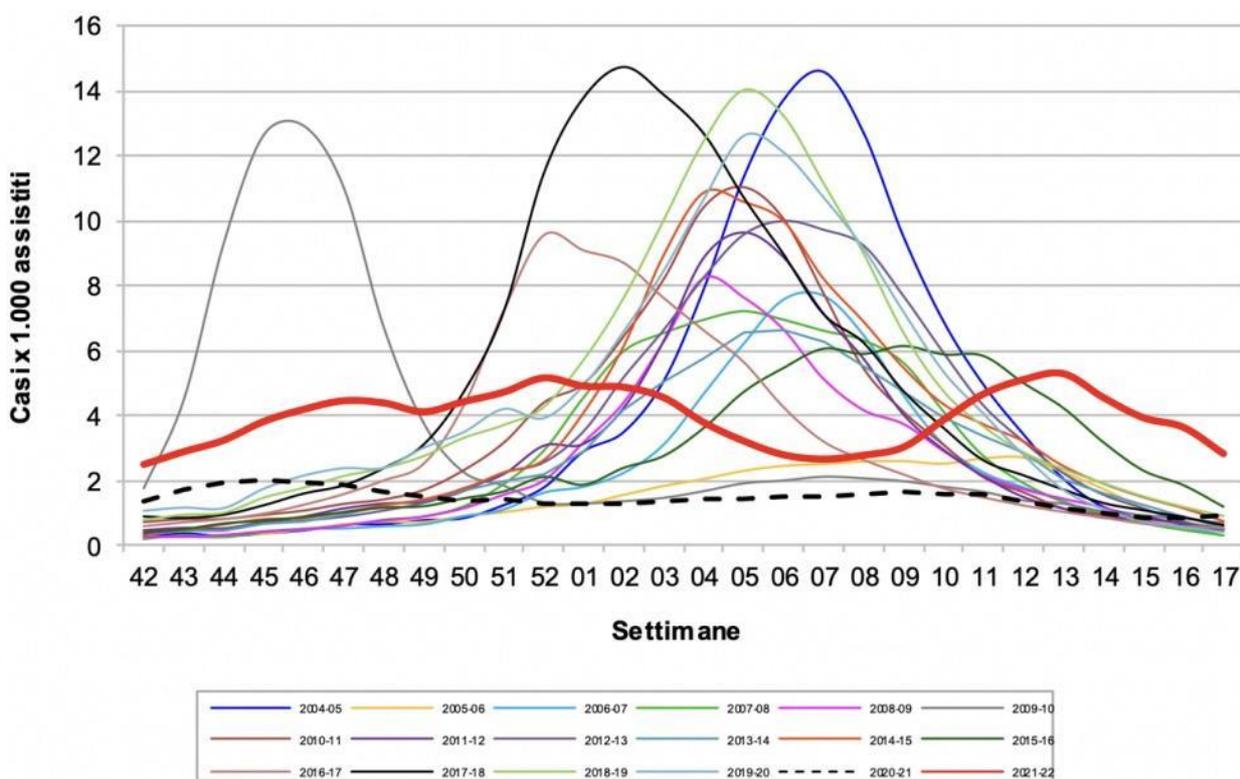


Figura 4: Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia dalla stagione 2004/2005 alla stagione 2021/2022. (Fonte:)

Di seguito vengono riportati i casi stimati in Italia dalla stagione 2015/2016 alla stagione 2021/2022 come da rapporti epidemiologici InFluNet:

- Stagione 2015/2016: dalla 42esima settimana del 2015 alla 16esima settimana del 2016 i casi stimati in Italia sono stati 4.876.900
- Stagione 2016/2017: dalla 42esima settimana del 2016 alla 17esima settimana del 2017 i casi stimati in Italia sono stati 5.440.900
- Stagione 2017/2018: dalla 42esima settimana del 2017 alla 17esima settimana del 2018 i casi stimati in Italia sono stati 8.677.300
- Stagione 2018/2019: dalla 42esima settimana del 2018 alla 17esima settimana del 2019 i casi stimati in Italia sono stati 8.104.200
- Stagione 2019/2020: dalla 42esima settimana del 2019 alla 17esima settimana del 2020 i casi stimati in Italia sono stati 7.594.700
- Stagione 2020/2021: dalla 42esima settimana del 2020 alla 16esima settimana del 2021 i casi stimati in Italia sono stati 2.431.100
- Stagione 2021/2022: dalla 42esima settimana del 2021 alla 17esima settimana del 2022 i casi stimati in Italia sono stati 6.538.900

Nella stagione 2020/2021 la sorveglianza rivela che l'incidenza di sindromi simil-influenzali si è stabilmente mantenuta al di sotto della soglia basale per tutta la stagione. (44-51)

2.4 La Sorveglianza e il monitoraggio dell'influenza

In Italia, in seguito all'accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni del 28 settembre 2000, è stata istituita la sorveglianza dell'influenza (InFluNet-Epi), coordinata dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il sostegno del Ministero della Salute, in collaborazione con il Centro interuniversitario per la ricerca sull'influenza (Ciri) di Genova, le Regioni, i Medici di Medicina Generale (MMG) e i Pediatri di libera scelta (PLS) e i Laboratori universitari di riferimento per l'influenza.(7)

Il sistema di sorveglianza InFluNet-Epi si basa su una rete di medici sentinella costituita da MMG e PLS, reclutati su base volontaria dalle Regioni, che segnalano i casi di ILI osservati tra i loro assistiti. I medici sentinella ed altri medici operanti nel territorio e negli ospedali collaborano inoltre alla raccolta di campioni biologici per l'identificazione di virus circolanti.

La raccolta e l'elaborazione delle segnalazioni di malattia è effettuata dall'ISS, che provvede all'elaborazione dei dati a livello nazionale e produce un rapporto settimanale che viene pubblicato sul sito Internet del Ministero della Salute.

Le indagini virologiche sui campioni biologici raccolti vengono eseguite dai Laboratori facenti parte della Rete InFluNet e dal Centro Nazionale per l'Influenza (NIC) dell'ISS. Il NIC provvede all'elaborazione dei dati virologici a livello nazionale e produce un rapporto settimanale, che viene pubblicato sul sito internet del Ministero della Salute. Il NIC fa parte della rete internazionale dei laboratori coordinati dall'OMS e della rete europea coordinata dall' ECDC.

L'ISS e il NIC provvedono all'invio settimanale sia dei dati epidemiologici all'ECDC che dei dati virologici all'OMS e all'ECDC. (8)

Ulteriore mezzo di sorveglianza è rappresentato da *"InfluWeb"* , sistema basato sulla sorveglianza partecipata e spontanea dei cittadini che possono accedere al sito e riportare al suo interno eventuali sintomi compatibili con la definizione di ILI. In tal modo è possibile rilevare i casi di sindrome influenzale anche tra coloro che non si rivolgono al Servizio sanitario nazionale. Il sistema permette di rappresentare la distribuzione geografica dell'epidemia influenzale.

Dal 2009 in Italia è attivo il monitoraggio riguardo l'andamento delle forme complicate di influenza stagionale (Circolare del 19 novembre 2009, integrata annualmente con Circolari del 26 novembre 2009, del 27 gennaio 2011, del 7 dicembre 2011, 9 gennaio 2013, 15 gennaio 2014, del 12 gennaio 2015, del 20 dicembre 2016 e del 27 novembre 2017): è previsto che le singole Regioni e le province autonome segnalino al Ministero e all'ISS i casi gravi di influenza stagionale confermata a livello laboratoristico. Sono definite gravi quelle forme che richiedono il ricovero in Unità di terapia intensiva (UTI) e/o, il ricorso alla terapia

in Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). È inoltre raccomandato eseguire, al fine di ottenere informazioni epidemiologiche, test di laboratorio per la sotto tipizzazione per A(H1N1)pdm09 e A(H3N2) per tutti i pazienti con SARI e con ARDS (secondo le definizioni riportate all'interno della Circolare ministeriale) ricoverati in UTI e/o sottoposti ad ECMO.

Esiste poi un sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera (Sismg) si basa sui dati di mortalità dalle anagrafi comunali che fanno parte del "Piano operativo nazionale per la prevenzione degli effetti del caldo sulla salute", avviato dal Ministero della Salute attraverso progetti del Centro Nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (Ccm). Il sistema consente di valutare la variazione della mortalità settimanale per 54 città incluse nella sorveglianza nazionale e prende in considerazione il numero di decessi per tutte le cause, ogni anno l'influenza determina un eccesso di mortalità che si può evincere osservando l'andamento della mortalità totale (per tutte le cause) che raggiunge dei picchi durante i mesi invernali e diminuisce nei periodi estivi.

Il bollettino settimanale FluNews-Italia, rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza, riporta i dati integrati dei diversi sistemi di sorveglianza. Il rapporto annuale FluNews integra i risultati di differenti sistemi di sorveglianza dell'influenza (casi gravi, mortalità, InluNet-Epi, InluNet-Vir e InluWeb). È importante tener conto che nessun sistema sopra descritto permette di fornire il numero totale di decessi dovuti a influenza. Il sistema Sismg rileva la mortalità per tutte le cause e questo, integrato con il sistema di rilevamento dei casi gravi e complicati di influenza permette di estrapolare un dato che mediamente si attesta sugli 8000 decessi per influenza o per le sue complicanze all'anno in Italia. (52)

2.5 Storia delle pandemie influenzali

La mutevolezza del virus influenzale ha comportato negli anni, ad intervalli irregolari, la comparsa di virus influenzali nuovi, contro i quali la maggior parte delle persone non presenta memoria immunologica. Proprio l'assenza di memoria immunologica della popolazione colpita nei confronti di nuovi ceppi virali o di sottotipi non più circolanti da tempo provoca le pandemie influenzali e l'aumento di morbilità e mortalità.

- **Influenza spagnola, influenza asiatica, pandemia di Hong Kong**

L'OMS definisce le pandemie influenzali come la diffusione in tutto il mondo di una nuova malattia e generalmente indica il coinvolgimento di almeno due continenti, con una sostenuta trasmissione da uomo a uomo. Le pandemie si manifestano con andamento irregolare. Nel corso del ventesimo secolo è possibile contare quattro pandemie influenzali, la più severa delle quali è stata la cosiddetta «influenza spagnola», che si propagò nel 1918/1919 a causa di un virus del sottotipo A/H1N1 particolarmente virulento. Si stima che questa pandemia abbia causato, nel corso di tre ondate, 50 e 100 milioni di morti (letalità ca. 2-4%). Successivamente, si verificò nel biennio 1957/1958 la seconda grande pandemia, nota come «influenza asiatica», causata da un virus del sottotipo A/H2N2 che colpì circa il 20% della popolazione mondiale (letalità ca. 0,4%).

Dieci anni dopo, nel biennio 1968/1969, si verificò la «pandemia di Hong Kong», dovuta al nuovo virus A/H3N2 che sostituì il virus A/H2N2 dell'«influenza asiatica». Storicamente è riportata per questa pandemia una letalità leggermente inferiore rispetto a quella asiatica degli anni 1957 e 1958. Da allora, questo sottotipo circola in tutto il mondo.

Un ulteriore episodio pandemico è avvenuto nel 1977, quando un virus del sottotipo A/H1N1 che non circolava più dal 1957 si è propagato dalla Cina e dalla Russia nel mondo intero, colpendo soprattutto i bambini. Secondo i dati quest'ultima pandemia non causò una mortalità in eccesso percettibile e il virus A/H1N1 che la causò non sostituì il virus stagionale A/H3N2; pertanto, i due sottotipi hanno circolato in parallelo per 32 anni. (53)

- **Pandemia del 2009**

Nel 2009 un nuovo virus A/H1N1 proveniente dal Messico ha causato una pandemia influenzale di severità moderata che si è conclusa, secondo le dichiarazioni dell'OMS, nell'agosto 2010. Il nuovo virus ha quindi sostituito i virus del sottotipo A/H1N1 precedenti, nonostante i virus del sottotipo A/H3N2 degli anni 1968 e 1969 continuino a circolare.

3. La prevenzione dell'influenza

La più efficace forma di prevenzione dell'influenza è la vaccinazione. Tuttavia, le autorità sanitarie raccomandano diverse misure preventive per limitare la propagazione dell'infezione, ossia le misure di igiene e protezione individuale.

In particolare, è raccomandato osservare una corretta igiene delle mani, ovvero eseguire il corretto e regolare lavaggio e la corretta asciugatura delle mani. Le mani devono essere lavate accuratamente con acqua e sapone, per almeno 40-60 secondi ogni volta, specialmente dopo aver tossito o starnutito e devono poi essere asciugate. Anche la frizione delle mani con soluzione idroalcolica si è dimostrata efficace per una sicura igiene delle mani, tanto che è la metodica da preferire quando non sono visibilmente sporche. Per igienizzare le mani con soluzione idroalcolica sono sufficienti 20-30 secondi.

Risulta fondamentale anche osservare una adeguata igiene respiratoria, coprendo naso e bocca con un fazzoletto in caso di tosse o starnuti (in assenza di fazzoletto è raccomandato tossire o starnutire nella parte superiore della manica o nel gomito). Si raccomanda in oltre di evitare in seguito il contatto delle mani per evitarne la contaminazione. Dopo l'uso, il fazzoletto deve essere gettato ed è necessario procedere con l'igiene delle mani. Le goccioline di aerosol viaggiano ad una breve distanza, quindi le persone più a rischio di infezione sono quelle entro un metro dalle persone infette che tossiscono o starnutiscono senza coprirsi opportunamente la bocca e il naso.

Le autorità sanitarie raccomandano l'isolamento volontario in caso di insorgenza di sintomi attribuibili a malattie respiratorie febbrili, specie in fase iniziale.

Infine, altre misure preventive suggerite sono:

- Evitare il contatto stretto con persone ammalate mantenendo un distanziamento fisico di almeno un metro ed evitare posti affollati. Quando non è possibile mantenere il distanziamento fisico, ridurre il tempo di contatto stretto con persone malate;
- Evitare di toccarsi occhi, naso o bocca;
- Utilizzare mascherine se si presentano sintomi influenzali, nel caso si debba accedere ad ambienti sanitari o pubblici;
- Igienizzare le superfici e gli oggetti infettati;
- Fare cambiare aria periodicamente negli ambienti chiusi.

3.1 La prevenzione nel setting ospedaliero

Le raccomandazioni per la prevenzione dell'influenza in ambito ospedaliero sono le stesse raccomandazioni valide per la prevenzione in ambito non ospedaliero.

La vaccinazione sia degli operatori sanitari che dei pazienti è di fondamentale importanza. Gli operatori sanitari, infatti, sono considerati uno dei gruppi di massima priorità a cui somministrare il vaccino antinfluenzale. Oltre alla vaccinazione, le principali misure di igiene (igiene delle mani, igiene respiratoria) devono essere spiegate non solo agli operatori sanitari, ma anche ai pazienti e ai loro accompagnatori/visitatori. È fondamentale educare il paziente a indossare la mascherina chirurgica quando è necessario uscire dalla stanza o effettuare visite/esami in altri servizi/reparti, coprire naso e bocca con salviette monouso durante gli accessi di tosse, utilizzare i fazzoletti di carta monouso per la pulizia dei secreti nasali e faringei, che poi devono essere smaltiti negli appositi contenitori (biobox), lavare accuratamente e frequentemente le mani soprattutto dopo gli accessi di tosse e starnuti, evitare l'uso promiscuo di oggetti personali e non toccarsi occhi, naso o bocca. I conviventi dei pazienti che risultano positivi al virus influenzale devono essere informati circa le indicazioni da seguire per il trattamento della biancheria del paziente al domicilio, essa deve essere lavata in lavatrice ad alta temperatura (superiore a 60°) e tenuta separata dagli altri capi. I visitatori devono indossare un dispositivo FFP2 prima dell'ingresso nella stanza. È necessario lavarsi le mani con soluzione antiseptica a base alcolica o con acqua e sapone,

prima e dopo il contatto con il paziente e prima di allontanarsi dalla stanza. Nel caso di lavaggio acqua e sapone, asciugare le mani con panno monouso. È bene igienizzarsi le mani anche appena usciti dalla stanza e una volta rimossa la mascherina. La corretta manipolazione della biancheria sporca, la pulizia, la disinfezione dell'ambiente e dell'unità del paziente sono misure fondamentali da applicare correttamente all'interno dell'ambiente ospedaliero.

3.2 La prevenzione vaccinale

In Italia la vaccinazione antinfluenzale è offerta gratuitamente a chi appartiene alle categorie target. Inoltre, la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata a tutti i soggetti, a partire dai 6 mesi d'età, che non presentino controindicazioni al vaccino. Le campagne di vaccinazione antinfluenzale si svolgono nel periodo autunnale, ad eccezione particolari situazioni dovute a eventi che possono riguardare i vaccini o l'andamento epidemiologico dell'influenza.

Gli obiettivi della campagna vaccinale stagionale contro l'influenza sono la riduzione della trasmissione a soggetti a rischio di complicanze o di ospedalizzazione, la riduzione del rischio individuale di malattia, di ospedalizzazione e di morte, l'abbassamento dei costi connessi a morbosità e mortalità. (10)

3.2.1 La vaccinazione antinfluenzale: aspetti generali

La vaccinazione è il metodo di prevenzione dal contagio più efficace per quanto riguarda l'influenza (11) ed è il principale strumento di profilassi per la protezione contro l'influenza pandemica (12). Il vaccino antinfluenzale non interferisce con la risposta immune ad altri vaccini inattivati o vivi attenuati, la sua somministrazione è invece controindicata nei:

- nei lattanti sotto i sei mesi (nei quali non offre protezione perché scarsamente immunogenico nei primi mesi di vita) ;(13)
- nei soggetti che hanno sviluppato anafilassi per una componente del vaccino o dopo una precedente somministrazione di una dose;

- nei soggetti che presentano una malattia acuta di media o grave entità, con o senza febbre (controindicazione temporanea) (14)

3.2.2 Categorie per cui la vaccinazione è raccomandata

Nella Circolare annuale “[Circolare Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022](#)”, il vaccino antinfluenzale è indicato per tutti i soggetti da sei mesi di età che desiderano evitare la malattia influenzale e non presentino specifiche controindicazioni. La vaccinazione viene offerta gratuitamente ai soggetti che, per le loro condizioni personali, corrono un maggior rischio di andare incontro a complicanze in caso di infezione.

Negli ultimi anni, in concomitanza con la pandemia Covid-19, l’OMS ha raccomandato di riconsiderare la priorità dei gruppi a rischio per la vaccinazione antinfluenzale.

I gruppi a rischio, per cui con la massima priorità, sono:

- Operatori sanitari: gli operatori sanitari, compresi gli operatori sanitari ospedalieri e quelli delle strutture di assistenza a lungo termine, sono considerati uno dei gruppi di massima priorità a cui somministrare il vaccino antinfluenzale durante la pandemia Covid-19 per ridurre al minimo l'assenteismo dovuto all'influenza, la trasmissione dell'infezione a pazienti vulnerabili e l'impatto sul sistema sanitario in generale.
- Adulti anziani: l’OMS raccomanda di considerare attentamente di dare la priorità agli adulti anziani ricoverati in strutture assistenziali a lungo termine o assistiti a domicilio. Inoltre, si dovrebbe considerare di estendere questo gruppo a rischio includendo gli adulti oltre i 50 anni di età che sono a più alto rischio di Covid-19 grave.

Sono considerati ulteriori gruppi a rischio:

- Donne in gravidanza: costoro appartengono alla popolazione con la massima priorità per l'offerta vaccinale e, se le scorte lo permettono, dovrebbero ricevere il vaccino in via prioritaria.
- Persone con patologie di base: le persone con patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza, quali diabete, ipertensione, HIV/AIDS, asma e altre malattie croniche cardiache o polmonari sono probabilmente a più alto rischio di malattia Covid-19 grave.
- Bambini: nonostante i dati attualmente indichino che i bambini, in particolare quelli di età inferiore ai 5 anni non sono a maggior rischio di infezione Covid-19 severa, essi rimangono un gruppo prioritario per l'offerta della vaccinazione antinfluenzale a causa del loro rischio di forme gravi di influenza, soprattutto quelli di età compresa tra i 6 mesi e i due anni. Pertanto, i paesi che si sono dotati di formulazioni specifiche di vaccini antinfluenzali mirati per l'uso nei bambini (ad esempio, vaccini antinfluenzali vivi attenuati) dovrebbero continuare a somministrarli.

Di seguito l'elenco delle categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente:

Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:

- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza e nel periodo "post partum".
- Soggetti dai 6 mesi ai 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 indice di massa corporea BMI >30)

- d. insufficienza renale/surrenale cronica
 - e. malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie
 - f. tumori e in corso di trattamento chemioterapico
 - g. malattie congenite o acquisite che comportino carenza 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.
- Soggetti di età pari o superiore a 65 anni.
 - Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.
 - Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.
 - Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato).

Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori:

- Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali.
- Forze di polizia
- Vigili del fuoco
- Altre categorie socialmente utili che potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, la vaccinazione è raccomandata ed è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie.
- Infine, è pratica internazionalmente 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.

Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani:

- Allevatori
- Addetti all'attività di allevamento
- Addetti al trasporto di animali vivi
- Macellatori e vaccinatori
- Veterinari pubblici e libero-professionisti

Altre categorie

- Donatori di sangue (15)

3.3 Vaccini disponibili

La composizione del vaccino antinfluenzale viene aggiornata ogni anno secondo le indicazioni dell'OMS sulla base delle informazioni epidemiologiche e virologiche raccolte dalla rete Globale dei 148 Centri Nazionali Influenza di collaborazione, attiva tutto l'anno. Ciò permette non solo di monitorare l'andamento globale della trasmissione dell'influenza ma anche di identificare i ceppi circolanti e selezionare appunto quelli da inserire nella composizione dei vaccini. Tutti i vaccini antinfluenzali disponibili in Italia sono autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e/o dall'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA).

L'OMS fornisce, intorno al mese di febbraio di ogni anno le raccomandazioni sulla composizione vaccinale in modo da permettere alle aziende di produrre la quantità di vaccino richiesta. Poi, le Regioni annualmente decidono quali prodotti utilizzeranno per la campagna vaccinale tramite delle gare di fornitura di vaccini.

Vaccini inattivati (vaccini split e vaccini a subunità). (54)

I vaccini split contengono virus influenzali frammentati, il virus viene reso non patogeno grazie al trattamento con un detergente.

I vaccini a subunità contengono solo gli antigeni di superficie emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA).

I vaccini influenzali inattivati possono essere impiegati in tutti i trimestri della gravidanza. Attualmente in Italia sono disponibili vaccini antinfluenzali quadrivalenti (VIQ) che contengono 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B.

Vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari (55)

Il vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari contiene due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e due virus di tipo B cresciuti su colture cellulari. È attualmente autorizzato per l'uso in adulti e bambini di età superiore ai 2 anni.

Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (56)

Composto quadrivalente che contiene l'adiuvante MF59 (emulsione olio-in-acqua composta da squalene come fase oleosa). La presenza dell'adiuvante è giustificata dall'obiettivo di favorire un'adeguata risposta immunitaria (partendo da una minore quantità di antigene). Il suo utilizzo è indicato per la profilassi dell'influenza negli anziani (età pari o superiore a 65 anni).

Vaccino ad alto dosaggio (57)

Si tratta di un vaccino split quadrivalente che contiene due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e due virus di tipo B contenente 60 microgrammi di emoagglutinina (HA) per ciascun ceppo virale per garantire una maggiore efficacia. Gli acidi nucleici e le proteine a grande peso molecolare vengono scartati mentre HA ed NA vengono conservati. Questa formulazione di vaccino permette di concentrare ed aumentare il livello di proteine antigeniche attive in un determinato volume di vaccino, potendo stimolare maggiormente la produzione di anticorpi e allo stesso tempo permettendo la riduzione degli effetti collaterali causati da altri componenti del virus. Il suo utilizzo è indicato nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

Vaccino vivo attenuato (LAIV) (58)

Il vaccino LAIV quadrivalente è un vaccino antinfluenzale vivo attenuato la cui somministrazione è autorizzata per le persone di età compresa tra i 2 e i 18 anni. La via di

somministrazione è tramite spray intranasale, dove induce una forte risposta IgA locale. In Italia è stato introdotto nell'ambito della campagna antinfluenzale 2020-2021 per la prima volta. I LAIV si basano sull'uso di un virus adattato al freddo, sono in gran parte limitati alla replicazione nel tratto respiratorio superiore e sono per questo attenuati (replicano nel tratto della mucosa nasale piuttosto che nel tratto respiratorio inferiore).

Vaccino quadrivalente a DNA ricombinante

È prodotto con la tecnica del DNA ricombinante. È indicato sopra i 18 anni. È sufficiente somministrare una sola dose di vaccino antinfluenzale, tranne per i bambini al di sotto dei 9 anni che non siano mai stati vaccinati per influenza precedentemente. In quest'ultimo caso è utile procedere con la somministrazione di due dosi a distanza di almeno quattro settimane. A esclusione del vaccino LAIV (in quale va somministrato nelle due narici), il vaccino antinfluenzale viene inoculato per via intramuscolare nel muscolo deltoide per tutti i soggetti di età superiore ai 2 anni; nei bambini fino ai 2 anni e nei lattanti la sede raccomandata è la faccia antero-laterale della coscia.

Offerta vaccinale italiana

In Italia, ogni anno il ministero della Salute fornisce una panoramica sui vaccini disponibili e la loro composizione aggiornata, attraverso la Circolare sulla Prevenzione e controllo dell'influenza.

Vaccini disponibili per la stagione 2021-2022

La composizione del vaccino quadrivalente per l'emisfero settentrionale nella stagione 2021-2022 è la seguente:

Vaccini ottenuti in uova embrionate di pollo

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus
- B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria)

- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata)

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS raccomanda l'inserimento del ceppo B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria), in aggiunta ai due ceppi di tipo A sopramenzionati.

Vaccini ottenuti su colture cellulari

- A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus
- B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria)
- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata)

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS raccomanda l'inserimento del ceppo B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria), in aggiunta ai due ceppi di tipo A sopramenzionati.

Il nuovo vaccino conterrà, dunque, nuove varianti antigeniche di tipo A: quelle di sottotipo H1N1 (A/Victoria/2570/2019 e A/Wisconsin/588/2019) sostituiranno rispettivamente i ceppi A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 e A/Hawaii/70/2019, nei vaccini ottenuti in uova embrionate di pollo ed in quelli ottenuti su colture cellulari, mentre quella di sottotipo H3N2 (A/Cambodia/e0826360/2020) sostituirà i ceppi A/Hong Kong/2671/2019 e A/Hong Kong/45/2019, sia nei vaccini ottenuti in uova sia in quelli ottenuti su colture cellulari.

Vaccini disponibili per la stagione 2022-2023

La composizione dei vaccini quadivalenti raccomandata è la seguente:

Vaccini ottenuti in uova embrionate di pollo

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus
- B/Austria/1359417/2021-like virus (lineaggio B/Victoria)

- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata)

Vaccini ottenuti su colture cellulari o vaccini ricombinanti

- A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus
- B/Austria/1359417/2021-like virus (lineaggio B/Victoria)
- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata)

La composizione dei vaccini trivalenti è la seguente:

Vaccini ottenuti in uova embrionate di pollo

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus
- B/Austria/1359417/2021-like virus (lineaggio B/Victoria)

Vaccini ottenuti su colture cellulari o vaccini ricombinanti

- A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus
- B/Austria/1359417/2021-like virus (lineaggio B/Victoria). (16)

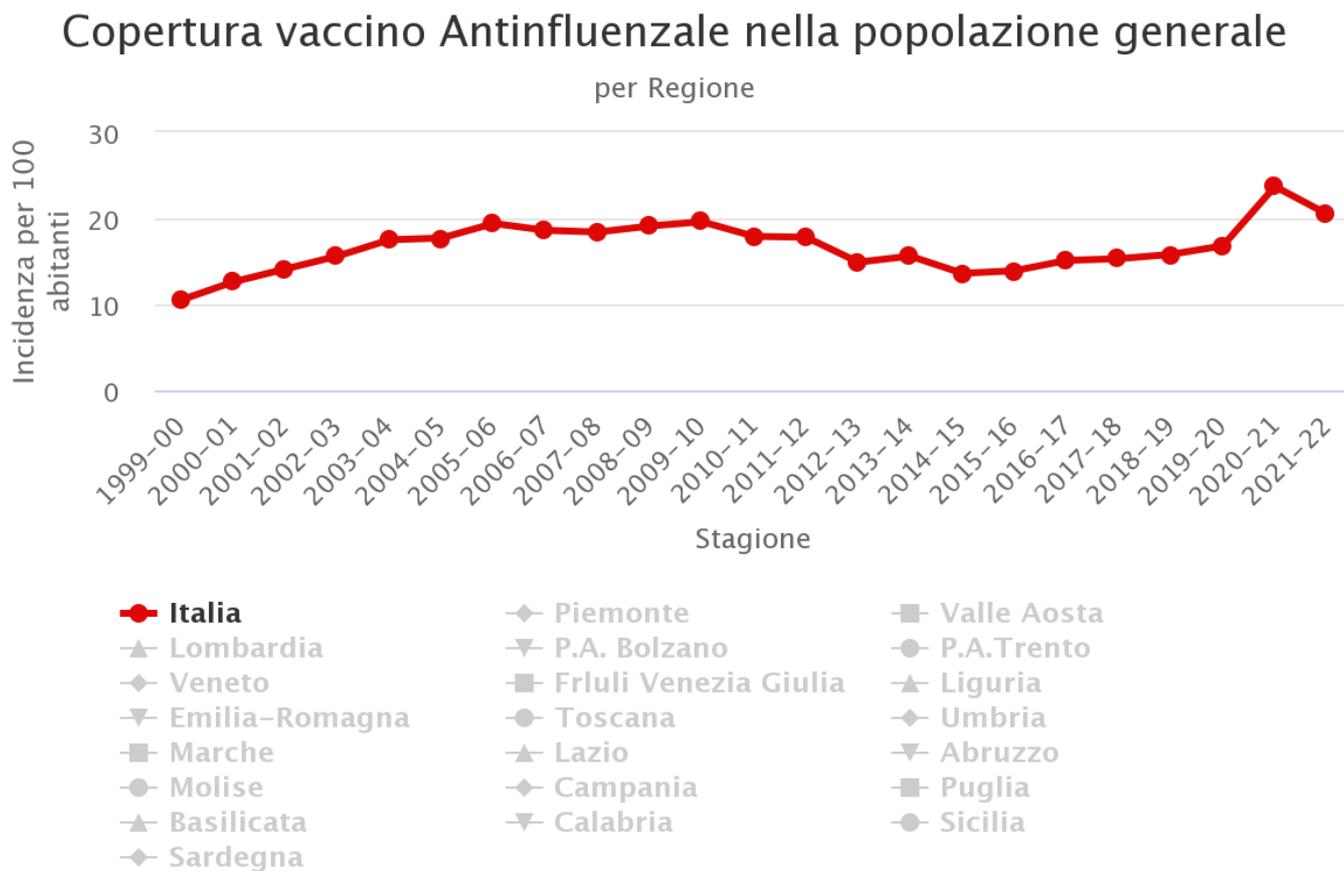
3.4 Coperture della vaccinazione antinfluenzale in Italia

Sul sito del Ministero della Salute sono disponibili i dati di copertura del vaccino antinfluenzale: infatti, dalla stagione influenzale 2010-2011, l'ISS ha predisposto una piattaforma web per la registrazione dei dati sulle dosi somministrate in Italia, per fascia di età, categoria target e tipo di vaccino.

Inoltre, al fine di fornire ad operatori sanitari e cittadini maggiori informazioni per una più facile lettura dell'andamento delle coperture vaccinali (per anno e per Regione) nelle persone

con più di 65 anni di età, il portale EpiCentro curato dall'ISS pubblica i dati di copertura in forma grafica. (18)

L'ultimo aggiornamento disponibile sul sito mostra come l'andamento della copertura della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione generale sia costante nelle diverse stagioni, con un aumento di coperture nella stagione 2020/2021, ossia la stagione coincisa con la pandemia Covid-19 (Figura 5).



EpiCentro

Figura 5. Copertura del vaccino antinfluenzale nella popolazione generale (fonte: EpiCentro, dati Ministero della Salute aggiornamento 5 luglio 2022)

Copertura vaccino Antinfluenzale negli anziani (età ≥ 65 anni)

dato nazionale 58,1 (per 100 abitanti - 2021-2022)

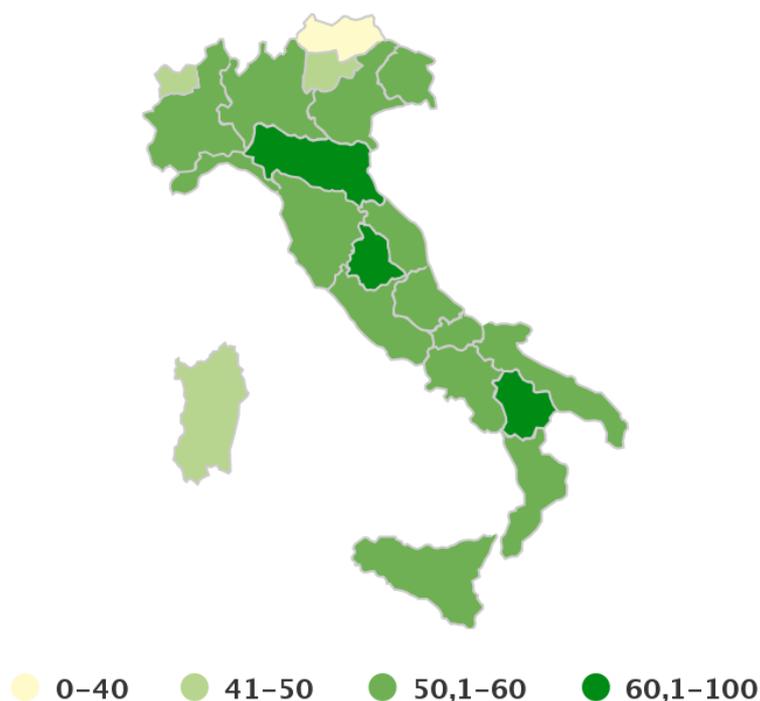
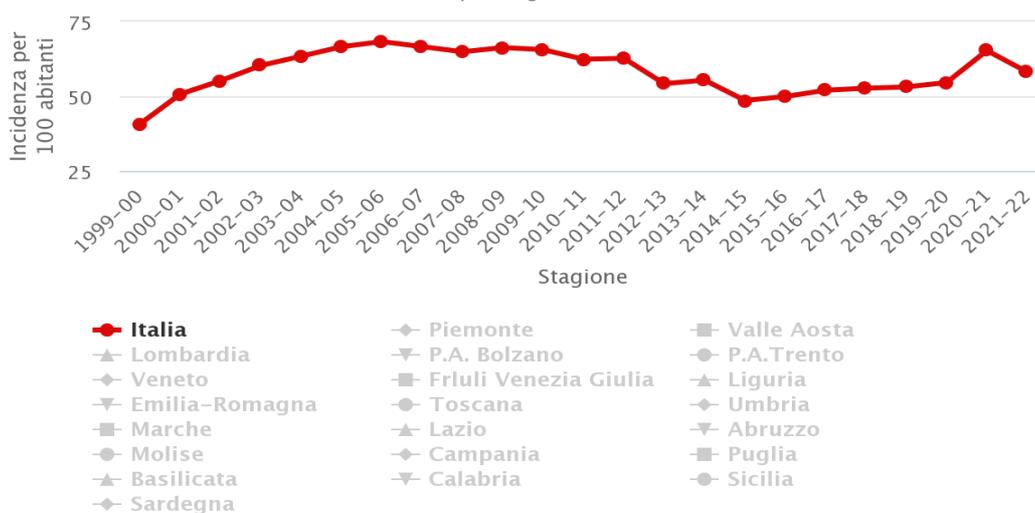


Figura 6. Copertura del vaccino antinfluenzale negli anziani di età superiore o uguale a 65 anni (fonte: EpiCentro, dati Ministero della Salute aggiornamento 5 luglio 2022)

Copertura vaccino Antinfluenzale negli anziani (età ≥ 65 anni)

per Regione



EpiCentro

Figura 7. Copertura del vaccino antinfluenzale negli anziani di età superiore o uguale a 65 anni (fonte: EpiCentro, dati Ministero della Salute aggiornamento 5 luglio 2022)

4. La vaccinazione antinfluenzale negli operatori sanitari

Le figure professionali coinvolte nella cura e nell'assistenza delle persone sono generalmente definite "Healthcare workers (HCWs)". Questo termine include quindi diverse figure: medici (specialisti, pediatri, medici generici), infermieri, altri professionisti della salute, tecnici, addetti alle pulizie e portantini. Trattandosi di individui a maggior rischio di esposizione a patogeni, gli HCWs sono annoverati tra gli individui per cui la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata in tutti i Paesi della UE. (19) Non fa eccezione l'Italia, che cita gli HCWs nel suo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, come categoria per la quale la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata e offerta gratuitamente; per tale popolazione l'obiettivo di copertura vaccinale stimato è del 75%, come obiettivo minimo perseguibile, e del 95% come obiettivo ottimale. Pertanto, la promozione della vaccinazione antinfluenzale negli operatori sanitari è fortemente raccomandata, in particolare per quanto riguarda coloro che svolgono assistenza nei reparti a rischio più alto di trasmissione e acquisizione dell'infezione, quali ad esempio pronto soccorso, terapie intensive, oncologie, ematologie, chirurgie, cardiologie, ginecologie, pediatria, residenze sanitarie assistenziali.

4.1. L'importanza della vaccinazione negli operatori sanitari

L'elevato numero di contatti interumani (familiari, malati, altri operatori) rende gli HCWs a un rischio maggiore di esposizione ai virus influenzali rispetto alla popolazione generale; inoltre, è necessario considerare che gli se infetti, questi sono potenziali vettori di contagio. (21)

La vaccinazione antinfluenzale di questo gruppo target è dimostrata invece efficace nel ridurre la loro incidenza di malattia e il relativo assenteismo, inducendo un importante risparmio di risorse finanziarie e prevenendo la mortalità tra i pazienti. (22, 23)

4.2. L'adesione degli operatori sanitari al vaccino antinfluenzale

In Italia non esiste attualmente un sistema di sorveglianza sistematico che raccolga i dati di copertura per gli operatori sanitari: singoli studi locali riportano tassi di copertura che vanno dal 5% al 34% in diverse Regioni e ospedali. (24)

I dati di letteratura hanno evidenziato che la vaccinazione antinfluenzale degli HCWs è particolarmente importante, in quanto una copertura del 100% sarebbe capace di diminuire il rischio di infezione del 43% tra i pazienti ospedalizzati e del 60% tra gli assistiti nelle case di riposo. (25)

Un dato interessante è emerso da uno studio del 2014, che ha dimostrato come diminuendo la copertura vaccinale degli operatori sanitari dal 13,2% al 3,1% si sia assistito ad un aumento della frequenza di infezione nosocomiale da virus influenzale dall'1,1% al 5,7%, svelando una relazione inversa tra le variabili. (25, 26)

Ad oggi, comunque, l'adesione al vaccino antinfluenzale da parte degli operatori sanitari è tendenzialmente molto più bassa rispetto ai target prefissati per la copertura vaccinale.

Tale esitazione vaccinale sembra, secondo la letteratura, imputabile a:

- mancanza o all'inadeguatezza delle campagne di sensibilizzazione;
- insufficiente formazione sanitaria sull'efficacia del vaccino e sulle reazioni avverse che può portare;
- percezione, da parte degli *HCWs*, di non essere inclusi nelle categorie a rischio;
- assenza di una precedente vaccinazione con conseguente prosecuzione di questa tendenza;
- mancanza di esperienze di influenza in passato;
- scomodità di accesso alle strutture di vaccinazione.

Nella realtà genovese, presso l'Ospedale Policlinico San Martino, è stato svolto uno studio (27) tra l'ottobre del 2013 e il febbraio 2014, per cui è stato distribuito un questionario con

domande a risposta chiusa, inerenti alla vaccinazione antinfluenzale al personale sanitario. Il questionario era diviso in 4 sezioni:

- la prima sezione raccoglieva informazioni generali su età, sesso, livello di istruzione, categoria professionale, reparto di impiego, malattie croniche concomitanti e abitudine al fumo;
- nella seconda sezione i partecipanti hanno riportato il loro stato vaccinale nelle stagioni dal 2008/2009 al 2013/2014
- la terza sezione raccoglieva i motivi per cui i partecipanti si sono o meno vaccinati nell'anno 2013/2014
- nella quarta sezione i partecipanti hanno espresso il loro accordo o disaccordo rispetto a determinate affermazioni volte a valutare loro convinzioni nei confronti dei vaccini antinfluenzali, come sicurezza ed efficacia del vaccino, rischi legati all'influenza in ambiente ospedaliero e nuove strategie per migliorare la vaccinazione antinfluenzale.

Lo studio ha evidenziato che la maggior parte degli intervistati non reputava sicuro il vaccino antinfluenzale (68,6%) e nutriva dubbi sulla sua efficacia (62,6%), non condivideva la necessità della vaccinazione annuale per gli *HCWs* (64,4%), ma reputava l'influenza potenziale causa di epidemia nosocomiale (79,3%) e gli operatori sanitari potenziali vettori dell'infezione per i pazienti (64,5%).

Quasi la metà della popolazione in esame risultava preoccupata per gli eventi avversi successivi alla vaccinazione o per le reazioni sistemiche e locali legate alla somministrazione del vaccino e non aveva mai effettuato una vaccinazione antinfluenzale nelle stagioni 2008/2009 e 2013/2014.

Dallo studio emergeva che le principali ragioni di adesione alla vaccinazione erano state l'autoprotezione e la protezione della famiglia, mentre la tutela del paziente veniva considerata un fattore trainante debole.

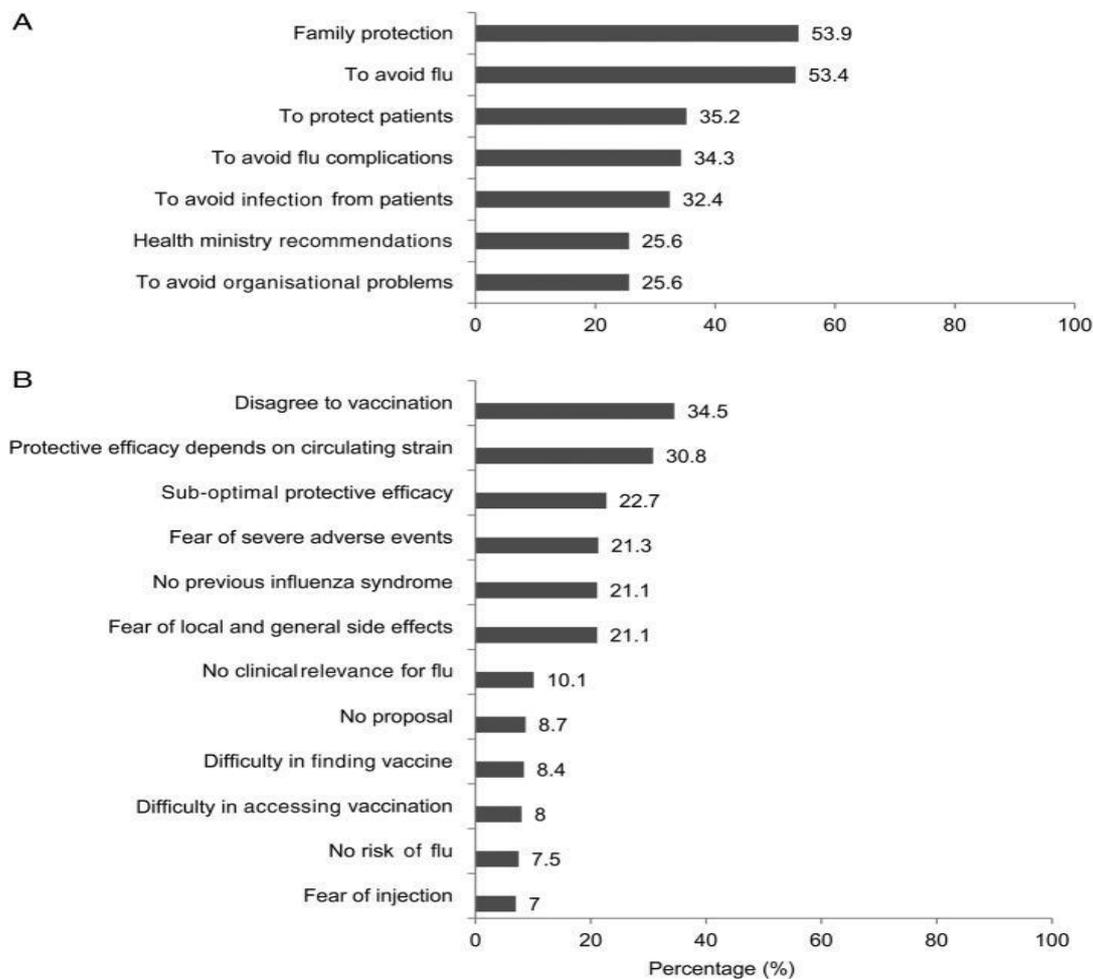


Figura 8. Motivazioni che hanno portato alla vaccinazione (A) e motivazioni che hanno portato alla non vaccinazione (B) degli operatori sanitari dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova nella stagione 2013/2014. (28)

Un ulteriore studio condotto presso il Policlinico di Bari ha esplorato la copertura vaccinale antinfluenzale tra gli operatori sanitari confrontando l'effetto della strategia vaccinale in loco nella stagione 2017/2018 con quella precedente avvenuta in modalità classica, quindi con invito all'ambulatorio di vaccinazione. Nel 2016/2017 erano stati vaccinati 295 operatori sanitari (pari al 8,7%) mentre l'anno successivo 482 (pari al 14,2%), con un aumento dei vaccinati in tutte le categorie professionali: 26% nei medici, 5,2% negli infermieri, 10,8% negli operatori sanitari con altro compito. È quindi emerso che uno dei fattori che causano la bassa adesione è la mancanza di tempo a disposizione per recarsi nell'ambulatorio della vaccinazione. Tra le politiche raccomandate dalle organizzazioni internazionali di sanità pubblica per migliorare la copertura vaccinale tra gli operatori sanitari, la vaccinazione antinfluenzale in loco è risultata una strategia efficace (29)

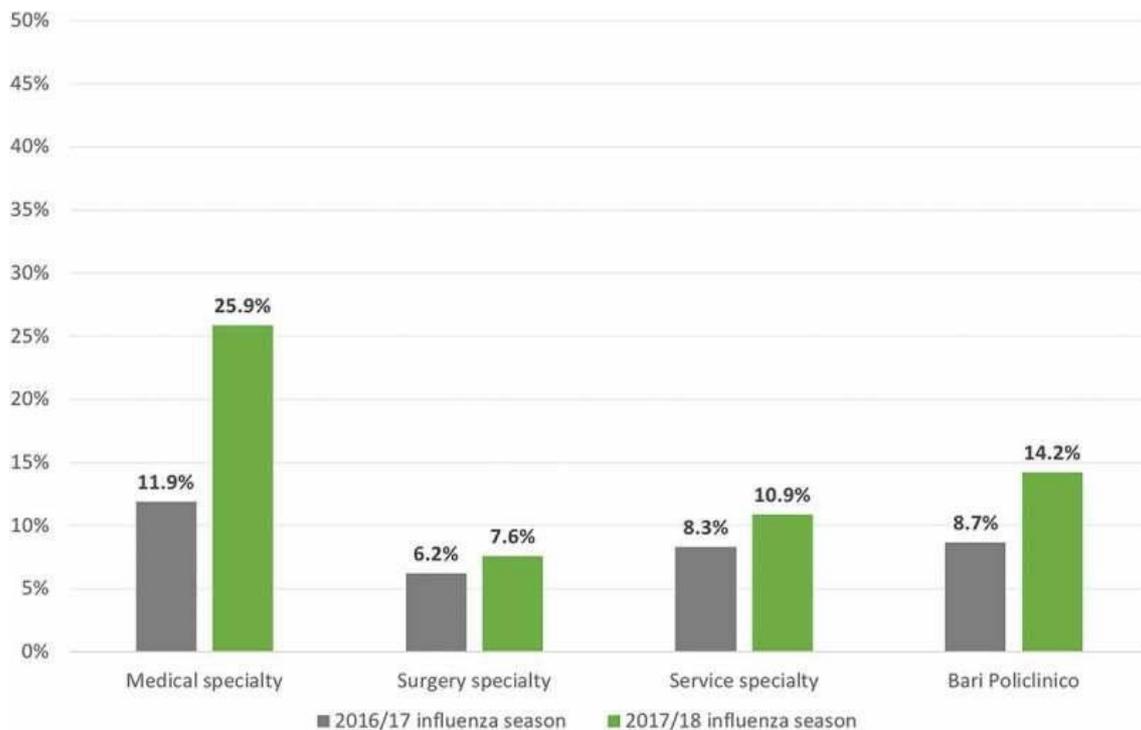


Figura 9. Copertura vaccinale degli operatori sanitari del Policlinico di Bari, per specialità clinica, nelle stagioni influenzali 2016/2017 e 2017/2018. (Fonte:). (29)

Da uno studio canadese, portato avanti in una terapia intensiva neonatale, è emerso come le conseguenze dell'influenza siano spesso sottostimate tra gli operatori sanitari: i risultati di questo studio hanno riportato che alla fine della stagione erano stati colpiti dall'influenza 19 pazienti (con anche un decesso) e 86 operatori sanitari; di questi, l'85% risultava non vaccinato e l'86% ha continuato a lavorare nonostante la malattia. (30)

Nell'Ospedale Universitario "Paolo Giaccone" di Palermo, in occasione della stagione antinfluenzale 2016/2017 sono stati organizzati interventi educativi sull'influenza e sulla vaccinazione che hanno coinvolto il personale ospedaliero, in particolare *HCWs* che si occupano di pazienti molto fragili. (31) Sono poi stati selezionati gli operatori che volontariamente avevano partecipato al corso e altri operatori che invece non vi avevano partecipato: sono stati tutti sottoposti ad un questionario volto ad indagare l'atteggiamento nei confronti della vaccinazione antinfluenzale; successivamente sono stati ottenuti i dati di copertura vaccinale attraverso il sistema informativo dell'ospedale.

I risultati hanno dimostrato che in seguito all'intervento formativo il 42% degli operatori sanitari partecipanti si era vaccinato, mentre la copertura vaccinale nel gruppo di controllo è stata del 31%. Pertanto, lo studio ha sottolineato che la formazione fornita ha migliorato l'adesione alla vaccinazione da parte degli operatori sanitari coinvolti, mentre dall'altro che

la copertura ottenuta è stata comunque inferiore a quella raccomandata per ridurre la diffusione dell'influenza in ambito ospedaliero. (31)

Per quanto riguarda l'adesione alla vaccinazione antinfluenzale, la letteratura dichiara che parrebbe che la categoria medica abbia una maggiore conoscenza sui vaccini e sull'influenza in ambito ospedaliero rispetto alle altre categorie di operatori sanitari. (31)

4.3. L'adesione alla vaccinazione in Italia nelle stagioni 2019-2020, 2020-2021 e 2021-2022

Dati sulle vaccinazioni antinfluenzali negli anziani

I dati ministeriali relativi alle coperture vaccinali antinfluenzali nella popolazione generale in Italia degli ultimi decenni mostrano un trend positivo negli over 65 dal 2000 al 2009, seguito da un importante calo fino alla stagione 2014/2015, con un passaggio dal 65,5% di coperture al 48,6%). Successivamente abbiamo assistito ad una nuova crescita delle coperture, culminata nel 65,3% della stagione 2020/2021. L'ultimo dato relativo alla stagione 2021/2022 ha registrato una deflessione della curva di copertura, con un calo di sette punti percentuali rispetto alla stagione precedente (58,1%). (17)

L'andamento delle coperture nella popolazione generale ricalca quello della popolazione anziana, seppur con le dovute differenze: l'andamento delle coperture è stato tendenzialmente costante nel tempo fino a raggiungere la massima copertura degli ultimi venti anni nella stagione 2020/2021, coincidente con la pandemia Covid-19.

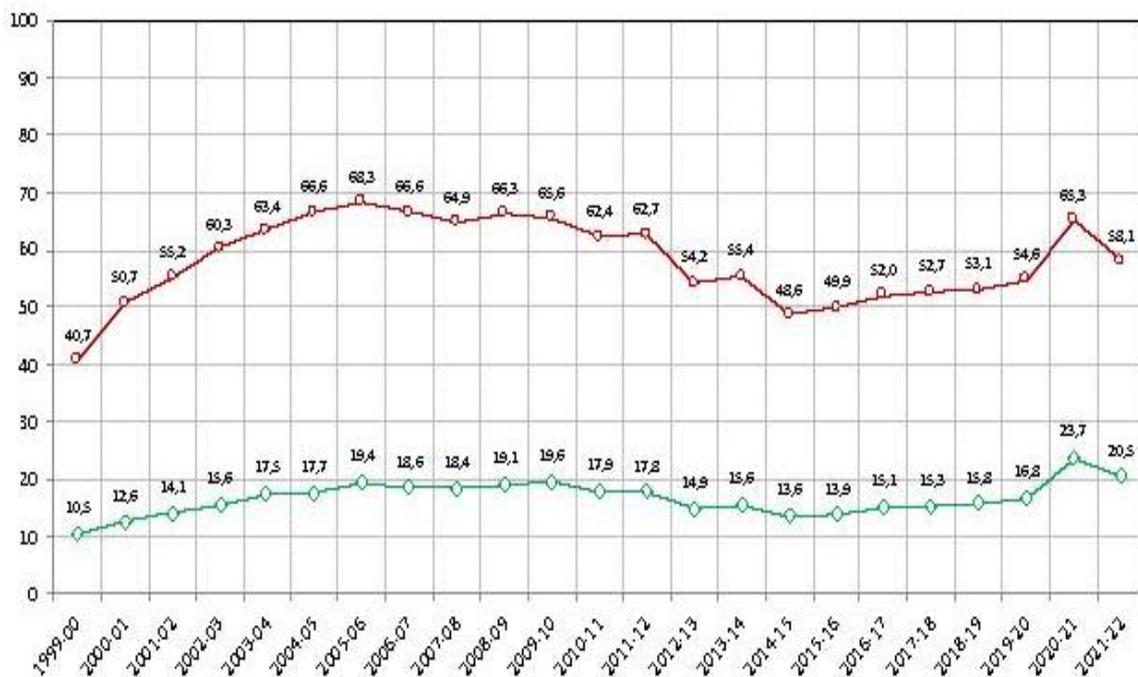


Figura 10. Vaccinazione antinfluenzale nella popolazione italiana, stagioni: 1999/2000 – 2021/2022. (17)

Vaccinazione antinfluenzale: 2021-2022 - Coperture Vaccinali per 100 abitanti

Regione	6_23_mesi	2_4_anni	5_8_anni	9_14_anni	15_17_anni	18_44_anni	45_64_anni	65_anni	Totale
PIEMONTE	3,0	6,5	4,0	1,9	1,0	2,6	10,1	55,4	18,8
VALLE D'AOSTA	3,1	10,2	6,2	1,7	0,8	2,4	9,6	49,3	16,5
LOMBARDIA	9,7	27,1	16,8	4,9	1,2	3,5	9,1	56,0	18,5
PA BOLZANO	0,5	1,6	1,0	0,7	0,5	1,6	6,0	36,1	9,7
PA TRENTO	11,1	15,6	8,7	2,7	1,1	3,6	10,2	46,5	15,8
VENETO	6,4	10,1	6,2	2,6	1,6	3,6	11,4	51,8	17,7
FRIULI	4,9	12,6	6,7	1,3	0,7	2,4	9,6	60,3	20,4
LIGURIA	13,0	20,9	17,2	5,2	3,3	6,1	18,3	55,8	24,8
EMILIA ROMAGNA	2,4	4,3	3,7	2,8	2,2	5,7	16,0	65,1	22,9
TOSCANA	9,3	23,4	16,1	7,2	2,8	3,9	12,7	58,4	21,8
UMBRIA	5,5	16,0	9,0	3,8	1,3	2,9	12,1	68,8	23,6
MARCHE	5,3	8,0	8,1	2,5	2,2	2,7	13,2	62,8	21,6
LAZIO	8,3	22,4	12,0	3,9	2,2	4,9	16,6	61,2	22,0
ABRUZZO	2,3	8,2	7,7	2,7	2,0	3,1	11,8	64,2	21,2
MOLISE	3,5	16,3	10,2	3,6	1,9	3,5	13,0	50,7	19,2
CAMPANIA	6,8	17,0	17,0	5,3	4,3	3,3	16,5	58,1	19,4
PUGLIA	16,4	41,6	28,1	12,4	5,1	7,8	19,8	58,2	24,9
BASILICATA	4,4	11,6	10,7	3,6	2,2	2,9	12,7	68,5	22,4
CALABRIA	3,4	11,3	10,7	2,3	2,3	4,7	15,2	62,9	21,5
SICILIA	3,7	11,2	10,0	3,2	4,1	5,0	18,4	63,7	22,4
SARDEGNA	1,3	2,4	1,7	2,1	2,1	3,6	10,8	41,2	15,4
Totale	7,0	17,4	12,2	4,4	2,5	4,2	13,7	58,1	20,5

Aggiornato al: 05/07/2022

Vaccinazione antinfluenzale: 2021-2022 - Dosi Vaccinali per Regione

Regione	6_23_mesi	2_4_anni	5_8_anni	9_14_anni	15_17_anni	18_44_anni	45_64_anni	65_anni	Totale
PIEMONTE	1604	5777	5476	4264	1141	30763	132749	617664	799.438
VALLE D'AOSTA	48	265	249	119	27	817	3788	14992	20.305
LOMBARDIA	13500	62947	58561	28595	3439	103089	280227	1291843	1.842.201
PA BOLZANO	54	260	231	249	80	2799	9517	38557	51.747
PA TRENTO	919	2084	1716	898	191	5872	16631	57453	85.764
VENETO	4220	10865	10011	7046	2284	51361	174427	598479	858.693
FRIULI	735	3031	2468	832	233	7797	36171	192576	243.843
LIGURIA	2278	5882	7420	3878	1279	24176	86790	242782	374.485
EMILIA ROMAGNA	1463	4218	5535	6925	2736	73585	220238	701662	1.016.362
TOSCANA	4196	17719	18565	14370	2849	40983	145024	557643	801.349
UMBRIA	582	2811	2442	1759	322	6979	31541	156841	203.277
MARCHE	987	2468	3888	2069	919	11781	60147	240110	322.369
LAZIO	6239	28967	23719	12757	3569	83656	298600	800198	1.257.705
ABRUZZO	380	2230	3185	1857	705	11552	46190	204397	270.496
MOLISE	118	953	873	504	143	3052	11564	38588	55.795
CAMPANIA	5959	24462	34794	18543	8150	61010	272395	657253	1.082.566
PUGLIA	8668	36044	36308	27463	6038	94097	232220	534060	974.898
BASILICATA	302	1307	1723	1008	327	4707	20926	90665	120.965
CALABRIA	917	5088	6861	2438	1288	27399	82428	269675	396.094
SICILIA	2756	13456	17130	9163	6203	75020	259081	692034	1.074.843
SARDEGNA	222	683	758	1634	848	16191	55360	168276	243.972
Totale	56.147	231.517	241.913	146.371	42.771	736.686	2.476.014	8.165.748	12.097.167

Aggiornato al: 05/07/2022

Tabelle 1 e 2: Coperture vaccinali (per 100 abitanti) della popolazione generale stagioni 2021/2022 e 2021/2022 divise per Regione. Ministero della Salute - ISS, elaborazioni sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome. (Fonte: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=19)

5. La pandemia Covid-19

La copertura delle vaccinazioni antinfluenzali è stata decisamente influenzata, negli ultimi anni, dalla circolazione di un nuovo virus, noto come SARS-CoV-2, responsabile della pandemia Covid-19.

Questo nuovo virus, SARS-CoV-2, emerso a Wuhan nella provincia cinese di Hubei a dicembre 2019, è l'agente responsabile della nuova malattia da coronavirus nota come Covid-19. (33)

Il 31 dicembre 2019, le autorità sanitarie cinesi hanno notificato un focolaio di casi di polmonite ad eziologia non nota nella città di Wuhan. Risale al 22 gennaio la dichiarazione dell'OMS circa l'evidenza di una trasmissione interumana dell'infezione. (34)

In seguito, il virus è stato rapidamente isolato dai pazienti e sequenziato: i risultati hanno mostrato che si trattava di un virus a RNA appartenente alla famiglia dei Coronaviridae (un beta coronavirus del sottogruppo B).

In Italia, il 31 gennaio 2020 il Consiglio dei Ministri ha dichiarato lo stato di emergenza sanitaria per l'epidemia da nuovo coronavirus, decisione presa subito dopo che l'OMS dichiarava lo stato di emergenza internazionale il 30 gennaio 2020 (35,36), fornendo anche una panoramica della situazione in altri Paesi. Al 30 gennaio 2020 si contavano 83 casi in 18 Paesi. Di questi, solo 7 pazienti non avevano viaggiato in Cina. (37)

L'11 marzo del 2020, l'OMS ha definito il Covid-19 una "*pandemia*". (38) Con tale termine si intende la propagazione di una determinata malattia infettiva in molti Paesi o continenti, che rappresenti una minaccia per gran parte della popolazione mondiale.

Nel comunicato stampa si esprimeva come, nelle ultime due settimane, il numero di casi di COVID-19 al di fuori della Cina fosse aumentato di 13 volte e il numero di Paesi colpiti fosse triplicato: i casi erano più di 118.000 e avevano colpito 114 Paesi, con un numero di pazienti deceduti a causa di Covid-19 pari a 4291 (39).

SARS-CoV2 viene trasmesso principalmente tramite *droplet* e aerosol da una persona infetta quando starnutisce, tossisce, parla o respira e si trova in prossimità di altre persone; le goccioline, così rilasciate, possono essere inalate o possono poggiarsi su superfici con le quali altre persone possono venire in contatto: queste possono poi toccarsi naso, occhi o bocca, e

così infettarsi. Il virus è stato anche isolato dalle feci di pazienti risultati positivi, ad indicare che anche la via fecale-orale potrebbe essere una modalità di trasmissione dell'infezione.

Le manifestazioni cliniche di Covid-19 non sono specifiche, ma in qualche modo simili a quelle di molte malattie virali. Dopo un periodo di incubazione di circa 4-14 giorni, la maggior parte degli individui sviluppa sintomi che possono variare da lievi a molto gravi.

Le manifestazioni più comuni sono tosse (46-82%), febbre (77-98%), affaticamento, anoressia e mialgie. L'anosmia e la disgeusia sono frequenti. Altri sintomi che possono presentarsi sono: mal di gola, mal di testa e rinorrea e sintomi gastrointestinali, come nausea e diarrea. I pazienti possono sviluppare dispnea (mancanza di respiro). Coloro che presentano una forma più grave della malattia richiedono comunemente l'ospedalizzazione e manifestano ipossiemia e polmonite bilaterale. Nei primi due anni della pandemia COVID-19, sono stati segnalati più di 450 milioni di casi in tutto il mondo, di cui oltre 100 milioni solo nello spazio economico Europeo (SEE). Poiché alcuni individui infetti non presentano sintomi e poiché non tutti gli individui con sintomi vengono testati, si presume che ci siano molti casi non diagnosticati.

La probabilità di morte per COVID-19 dipende dallo stato vaccinale, dall'età e dalla presenza di condizioni predisponenti.

Per fronteggiare questa emergenza sanitaria, il distanziamento sociale e l'uso delle mascherine sono stati impiegati in tutto il mondo al fine di contrastare la propagazione dell'infezione.

5.1. Riduzione delle attività vaccinali, a livello globale, durante la pandemia

Durante la pandemia da Covid-19, nel mondo, si è assistito ad una riduzione dei servizi vaccinali per diverse cause:

- riduzione o una sospensione delle attività vaccinali dovuta all'introduzione di misure di distanziamento fisico per evitare la trasmissione da Covid-19;
- occupazione di molti operatori sanitari nella gestione dell'epidemia Covid-19;

- riduzione dell'affluenza volontaria dei cittadini agli ambulatori vaccinali per timore di contrarre l'infezione Covid-19.

Per i motivi sopracitati molti Paesi hanno interrotto le campagne di vaccinazione di massa contro il Colera (5 paesi), il Morbillo (27 paesi), la Meningite A (2 paesi), la Poliomielite (38 paesi), il Tetano (7 paesi), la Febbre tifoide (2 paesi) e la Febbre gialla (4 paesi).

In Italia, laddove fosse stata necessaria una temporanea riduzione dell'attività vaccinale durante la pandemia, è stata ribadita l'importanza di mantenere un elenco di coorti delle persone non vaccinate per garantire poi un recupero delle sedute vaccinali non appena fosse stato possibile.

I dati informali diffusi dalle Aziende Sanitarie Locali (ASL) confermano un calo dei tassi di copertura vaccinale.

5.2. La vaccinazione antinfluenzale in epoca Covid-19.

La stagione 2021/2022 è stata caratterizzata dalla ampia circolazione di SARS-CoV-2 in tutto il mondo, per cui è stato forte il timore della co-circolazione del nuovo virus con i virus influenzali e del potenziale conseguente impatto sui sistemi sanitari: pertanto, è stata messa in atto una campagna di vaccinazione senza precedenti, parallelamente alla campagna di vaccinazione di massa anti-Covid-19.

Con le raccomandazioni per la stagione 2020/2021 il Ministero della Salute ^{ha} chiesto di svolgere iniziative con il fine di promuovere la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari "in tutte le occasioni possibili". Inoltre, ha raccomandato di rendere consapevoli gli operatori sanitari di essere a maggior rischio per acquisizione dell'infezione rispetto alla popolazione generale e di promuovere fortemente la loro vaccinazione antinfluenzale, in particolare per i HCWs che prestano assistenza diretta nei reparti a più elevato rischio di acquisizione/trasmissione dell'infezione. Gli operatori sanitari sono considerati uno dei gruppi di massima priorità a cui somministrare il vaccino antinfluenzale durante la pandemia Covid-19 anche per limitare l'assenteismo dovuto all'influenza e la trasmissione della stessa a pazienti fragili. In aggiunta, è stato richiesto un

monitoraggio accurato da parte delle Aziende sanitarie per quanto riguarda le coperture vaccinali raggiunte. Nel documento del Ministero della salute “Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022” è stato specificato che, quando le scorte di vaccino lo permettono, la vaccinazione antinfluenzale dovrebbe essere estesa a tutti i lavoratori delle strutture sanitarie, compreso il personale ambulatoriale e il personale di supporto (per esempio, il personale di pulizia e di sicurezza); invece, in caso di scorte di vaccino insufficienti per tale personale, gli operatori sanitari dovrebbero avere la priorità in base al rischio di infezione tra di loro e dei loro pazienti. L’OMS ha riconsiderato le categorie prioritarie per cui la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata, come specificato nella circolare del Ministero della Salute n° 0014614 del 08/04/2021, raccomandando pertanto di dare priorità agli adulti anziani ricoverati in strutture assistenziali a lungo termine o assistiti a domicilio e consigliando di estendere questo gruppo a rischio includendo gli adulti oltre i 50 anni di età che sono a più alto rischio di Covid-19 grave. Inoltre, è stata sottolineata l’importanza della vaccinazione per tutti coloro che presentano patologie di base che aumentano il rischio di complicanze da influenza, quali diabete, ipertensione, HIV/AIDS, asma e altre malattie croniche cardiache o polmonari perché sono a più alto rischio di malattia Covid-19 grave.

Nel documento è stato chiesto di anticipare la conduzione delle campagne di vaccinazione antinfluenzale, tenendo conto della situazione epidemiologica relativa alla circolazione di SARS-CoV-2 all’inizio di ottobre 2020 e di somministrare il vaccino a tutti i soggetti eleggibili anche se si presentassero in ritardo. Alle Regioni e alle Province Autonome è stato chiesto di avviare gare per l’approvvigionamento dei vaccini antinfluenzali in tempi brevi basandosi non sulle coperture delle stagioni precedenti ma su stime effettuate tenendo conto della popolazione eleggibile.

In Italia, nelle ultime due stagioni (2020/2021 e 2021/2022), per facilitare la diagnosi differenziale con il Covid-19 nelle fasce d’età di maggiore rischio di malattia grave, il Ministero della Salute ha permesso alle Regioni di offrire gratuitamente il vaccino antinfluenzale per la fascia 60-64 anni. Alcune Regioni hanno deciso di introdurre l’obbligo

per la vaccinazione antinfluenzale, durante la stagione 2020/2021, per gli operatori sanitari (ad esempio Calabria e Sicilia).

Recentemente è stato osservato che diversi vaccini somministrati di routine, tra cui il SIV (Seasonal Influenza Vaccination), possono esercitare effetti protettivi non specifici sugli esiti legati alla SARS-CoV-2. Una possibile spiegazione di tali effetti può essere ricondotta al concetto di *immunità addestrata*, secondo cui “la riprogrammazione funzionale a lungo termine delle cellule immunitarie innate è evocata da insulti esogeni o endogeni e porta a una risposta alterata nei confronti di un secondo stimolo dopo il ritorno ad uno stato non attivato” . (60)

Un'altra possibile spiegazione è quella della *reattività crociata*. In uno studio randomizzato e controllato (59) i bambini e gli adolescenti delle colonie Hutterite canadesi sono stati assegnati in modo casuale a ricevere il vaccino antinfluenzale trivalente inattivato stagionale 2008/2009 (TIV) o un vaccino di controllo contro l'epatite A (HepA). Tutti i membri delle colonie sono stati seguiti per il rilievo dell'infezione da coronavirus stagionale ottenuto mediante RT-PCR. Il siero raccolto prima e dopo la vaccinazione è stato analizzato per gli anticorpi IgG verso i coronavirus umani (HCoV). Questo studio ha dimostrato che i bambini vaccinati con SIV 2008/2009 hanno sviluppato una risposta IgG più elevata contro alcuni coronavirus stagionali rispetto ai bambini immunizzati con il vaccino contro l'epatite A.

L'associazione tra SIV 2020/2021 e positività al SARS-CoV-2 in una coorte di operatori sanitari è stata indagata nell'Ospedale San Martino di Genova. Sulla base delle evidenze sistematiche disponibili, è stato ipotizzato un effetto protettivo non specifico del SIV sull'infezione da SARS-CoV-2 confermata dalla reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR). Questo studio ha dimostrato che il SIV 2020/2021 è associato a una minore incidenza di infezione da SARS-CoV-2 in una porzione relativamente ampia. A supporto di questa tesi si cita un ulteriore studio, iraniano, “A Case-Control Study of the 2019 Influenza Vaccine and Incidence of COVID-19 Among Healthcare Workers” che si propone di indagare la possibile associazione clinica tra la ricezione del vaccino antinfluenzale 2019 e l'incidenza di COVID-19 tra gli operatori sanitari. I risultati dello studio rivelano che chi aveva ricevuto il vaccino antinfluenzale nel 2019 aveva probabilità

inferiore di risultare positivo al SARS-CoV-2 (o di sviluppare sintomi COVID-19 di operatori sanitari clinicamente confermati). (60)

PARTE SPERIMENTALE

6. Obiettivi dello studio

L'Ospedale Policlinico San Martino di Genova è un'Azienda Sanitaria che fornisce assistenza sanitaria in regime di degenza, day hospital e ambulatoriali; inoltre, è l'Ospedale universitario di riferimento della regione Liguria. All'interno del Policlinico, la campagna di vaccinazione antinfluenzale è gestita ed organizzata in modo tale da erogare la somministrazione vaccinale in un ambulatorio dedicato sito al Padiglione 3 dell'Ospedale e gestito dalla Unità Operativa di Igiene, adibito all'interno degli edifici della struttura, oltre che tramite un sistema di erogazione di vaccini all'interno dei vari reparti.

Allo scopo di limitare la diffusione dell'influenza nella realtà ospedaliera, di ridurre i costi sociali ed economici nel senso di contrazione dell'erogazione dei servizi, costi di ricovero o assenza dal luogo di lavoro, tutti gli operatori sono incoraggiati ad aderire alla vaccinazione antinfluenzale, anche coloro i quali non sono a diretto contatto con i pazienti ricoverati nel nosocomio.

Il nostro studio ha lo scopo di confrontare l'aderenza degli operatori sanitari dell'Ospedale Policlinico San Martino alla vaccinazione antinfluenzale prima, durante e dopo l'avvento della pandemia Covid-19.

Abbiamo poi analizzato i dati ottenuti in modo da caratterizzare la popolazione dei lavoratori vaccinati, considerandone il sesso, l'età, la mansione e l'area di interesse della branca in cui operano, come obiettivo secondario.

7. Materiali e metodi

Abbiamo svolto uno studio retrospettivo raccogliendo in un dataset le informazioni riguardanti le vaccinazioni antinfluenzali somministrate agli operatori sanitari operanti presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova nelle ultime tre stagioni (2019/2020, 2020/2021, 2021/2022). Grazie alla rendicontazione delle vaccinazioni somministrate agli operatori sanitari, sono stati informazioni dei soggetti relativi a:

- area di provenienza (servizi, chirurgica, medica),
- reparto di provenienza,
- mansione dell'operatore,
- età,
- genere,
- data di vaccinazione,
- tipologia di vaccino ricevuto.

I dati riguardanti il totale degli operatori del Policlinico, comprese le specifiche mansioni di ciascuno, sono stati ottenuti dai sistemi informatici in dotazione all'Azienda.

Abbiamo confrontato le caratteristiche delle diverse stagioni vaccinali utilizzando il t-test per l'età e il test chi-quadrato per le variabili categoriche.

Si è considerato significativo un p-value < 0.05. Le analisi sono state effettuate con il software Stata, versione 16.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

8. Risultati

8.1. Popolazione in studio

Abbiamo selezionato i lavoratori dipendenti dell'Azienda con diverse tipologie contrattuali (dipendenti, universitari convenzionati, contratti di collaborazione coordinata e continuativa, ecc.).

Abbiamo considerato per il nostro studio anche i medici in formazione specialistica, che afferiscono all'Università degli Studi di Genova, e che non risultavano tra le contrattualizzazioni emerse dal sistema: pertanto, sono stati considerati tutti i medici specializzandi iscritti presso l'Università di Genova e sono stati rimossi dal calcolo coloro che frequentano corsi di specializzazione svolti presso altre strutture ospedaliere (es: Pediatria, Neuropsichiatria infantile ecc...) e un ulteriore 25%, in modo arbitrario, in considerazione di quanti plausibilmente, frequentano strutture diverse durante il percorso formativo o che hanno già ottenuto un contratto di dirigente medico presso altre strutture.

Abbiamo sommato il dato dei medici in formazione specialistica a quello degli operatori presenti nel dataset ospedaliero per ottenere il campione totale.

Per l'analisi, abbiamo poi suddiviso gli operatori in tre categorie: medici, infermieri e altro (comprendente numerose figure professionali quali: farmacisti, assistenti tecnici e sociali, assistenti sanitari, biologi, personale amministrativo, ingegneri, fisici, personale della vigilanza, architetti, OSS, psicologi, veterinari, ecc..).

La popolazione emersa dall'analisi del dataset risulta composta da 6194 operatori, per il 65.8% di sesso femminile. Del campione complessivo, il 42.7% opera in area medica, il 22.6% in area chirurgica e il 34,7 % nell'area dei servizi (Figura 11).

Il 37.9% dei dipendenti svolge il lavoro di infermiere, il 30.1% ricopre il ruolo di medico, mentre il 32.1% ricopre altre mansioni (Figura 12).

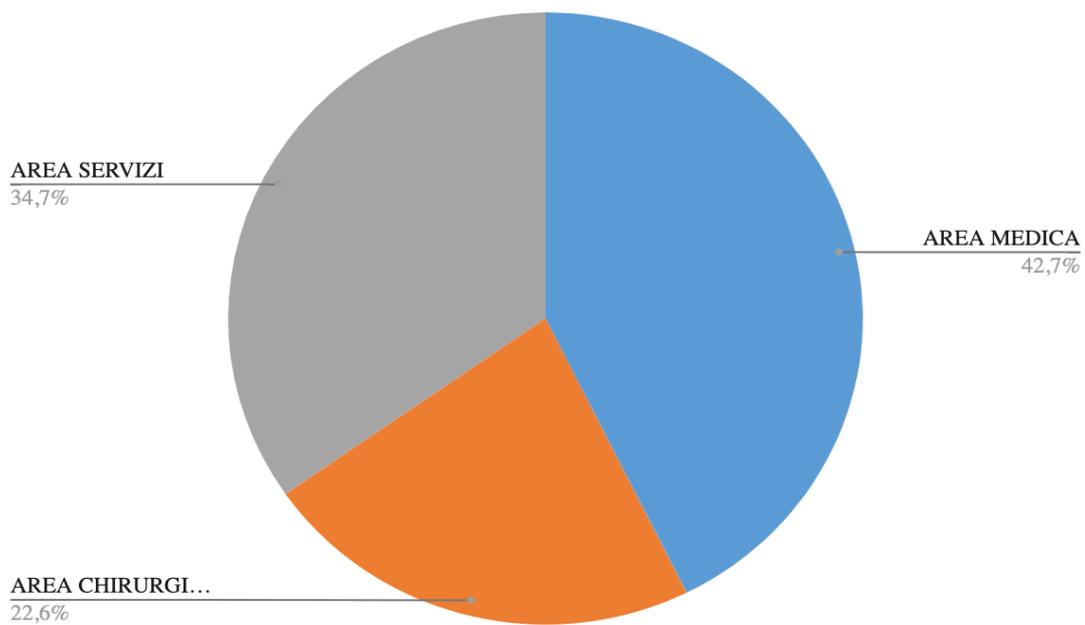


Figura 11. Distribuzione operatori sanitari in aree di servizio.

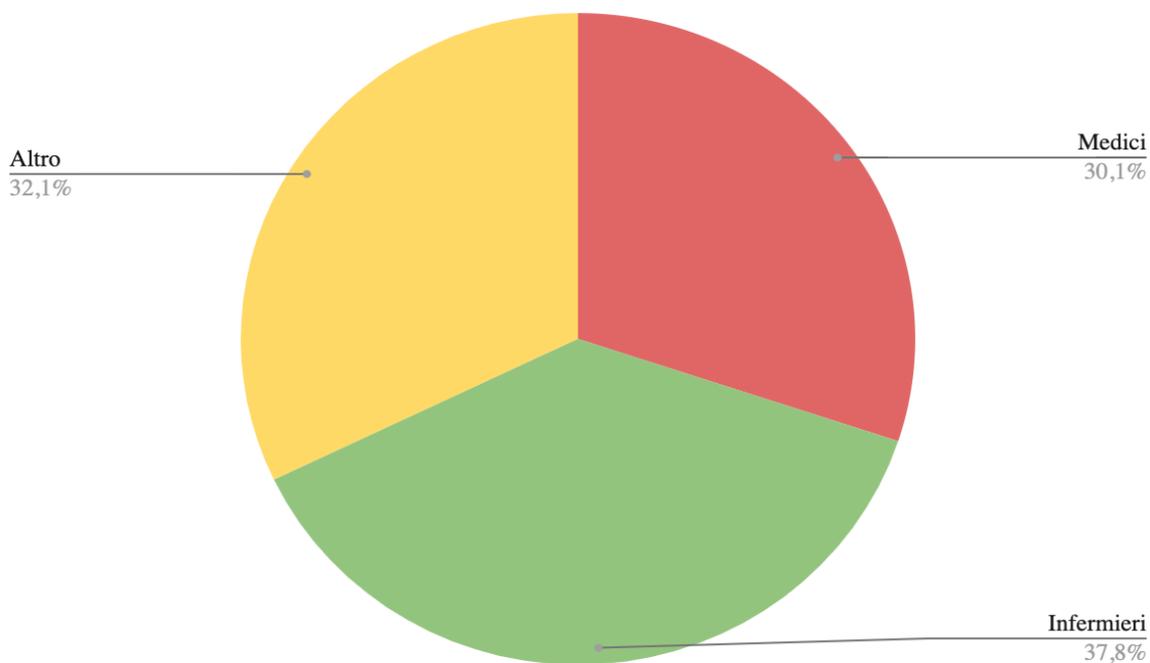


Figura 12. Caratterizzazione della popolazione degli operatori sanitari dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova.

8.2. Coperture vaccinali negli operatori sanitari

Dall'analisi dei dati è emerso che le coperture vaccinali sono più che triplicate nella stagione 2020/2021, con un incremento del +225%, passando dal 12.8% della stagione 2019/2020 al 40.9% della stagione 2020/2021, subendo la forte influenza dell'avvento della pandemia Covid-19 (Figura 13).

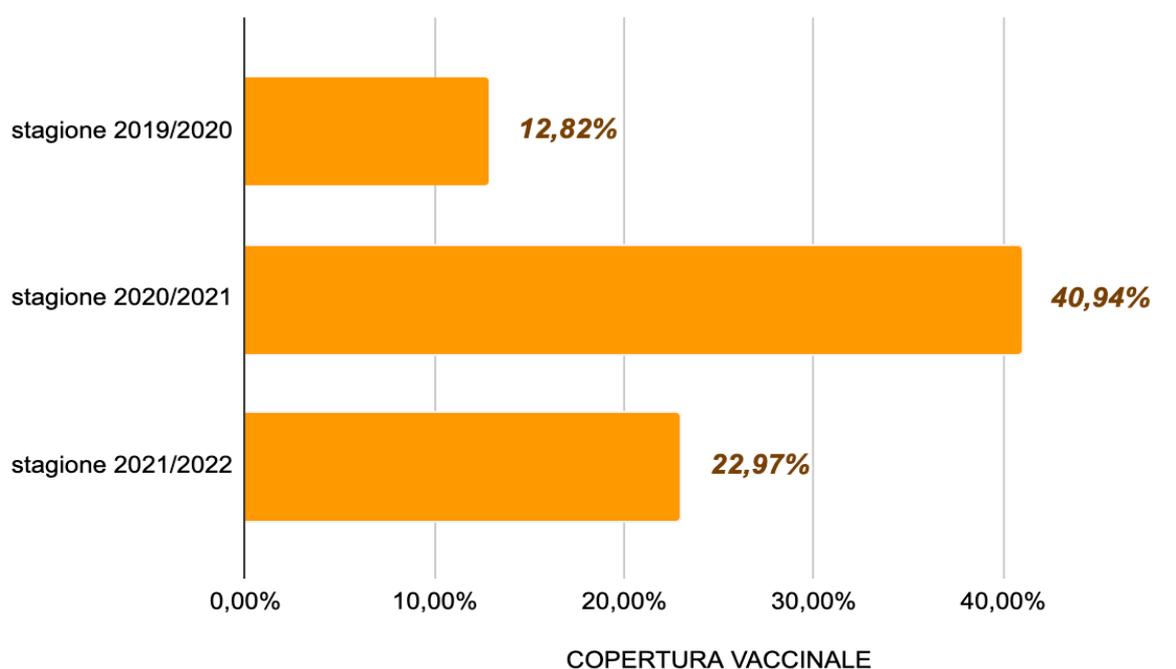


Figura 13. Coperture vaccinali degli operatori dell'IRCCS Ospedale Policlinico di Genova nelle ultime tre stagioni 2019/2020, 2020/2021, 2021/2022.

Nel corso del triennio in esame, l'area medica ha mostrato il maggior numero di operatori sanitari coinvolti nella vaccinazione, per tutti gli anni, con valori di 18.1% nella stagione 2019/2020, 42.3% della stagione 2020/2021 e 28.1% nella stagione 2021/2022. Di interesse è il dato relativo alle coperture dell'ultima stagione vaccinale: l'area dei servizi ha presentato un'adesione maggiore (20.3%) rispetto all'area chirurgica (17.5%) nonostante l'assenza di contatto diretto con i pazienti. (Figura 14).

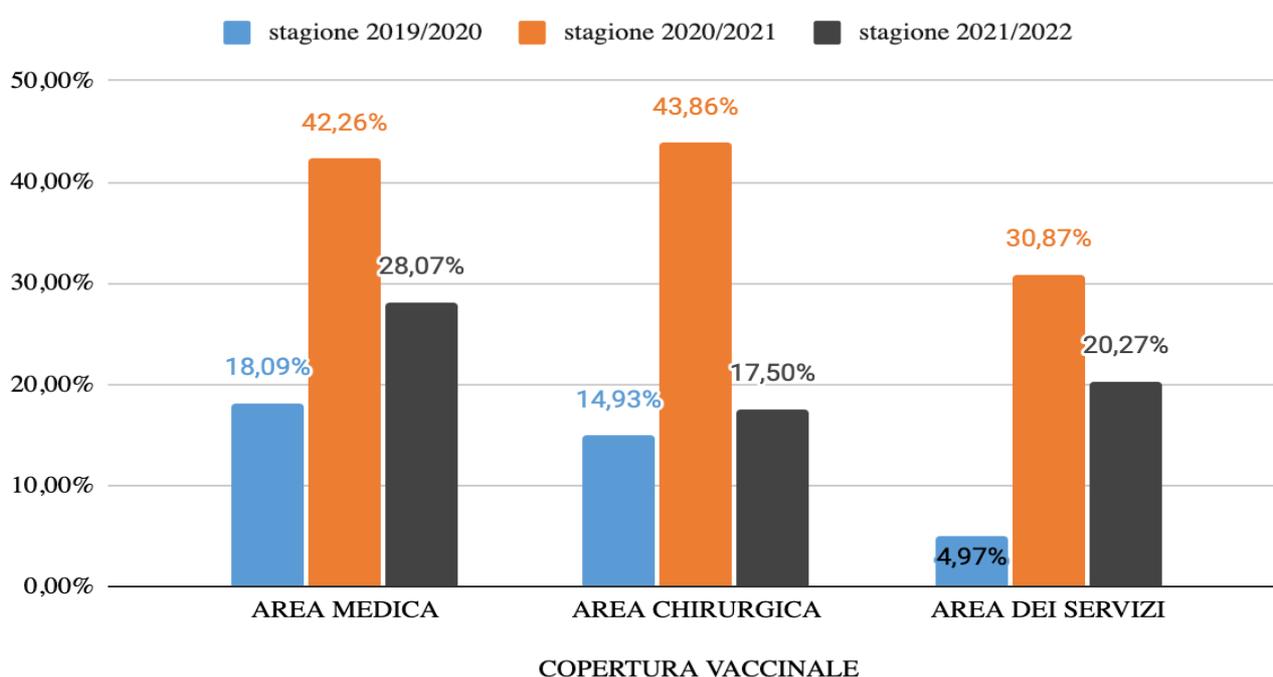


Figura 14. Distribuzione del tasso di copertura vaccinale per area di servizio nell'ultimo triennio.

8.3. Caratteristiche degli operatori sanitari vaccinati

L'analisi degli operatori sanitari vaccinati ha mostrato che gli uomini rappresentano la sottopopolazione che ha aderito maggiormente alla vaccinazione antinfluenzale nel corso delle tre stagioni antinfluenzali in esame (Figura 15).

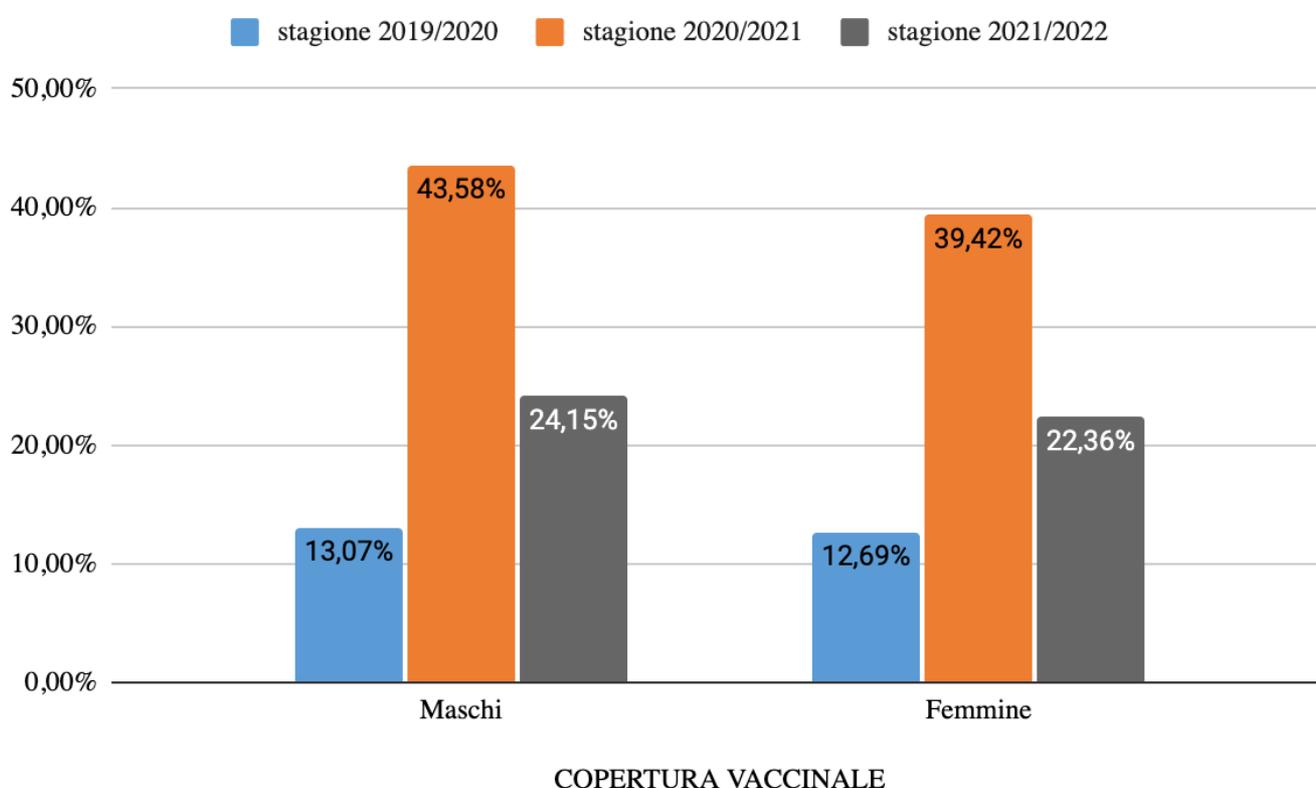


Figura 15. Distribuzione delle coperture vaccinali in operatori sanitari per sesso.

Inoltre, dall'indagine è emerso che nel corso degli ultimi tre anni la categoria dei "medici" ha rappresentato quella con copertura vaccinale maggiore, seguita da quella degli "infermieri". Inoltre, è possibile notare dalla Figura 16 come tutte le professionalità abbiano presentato un aumento delle coperture vaccinali significativo.

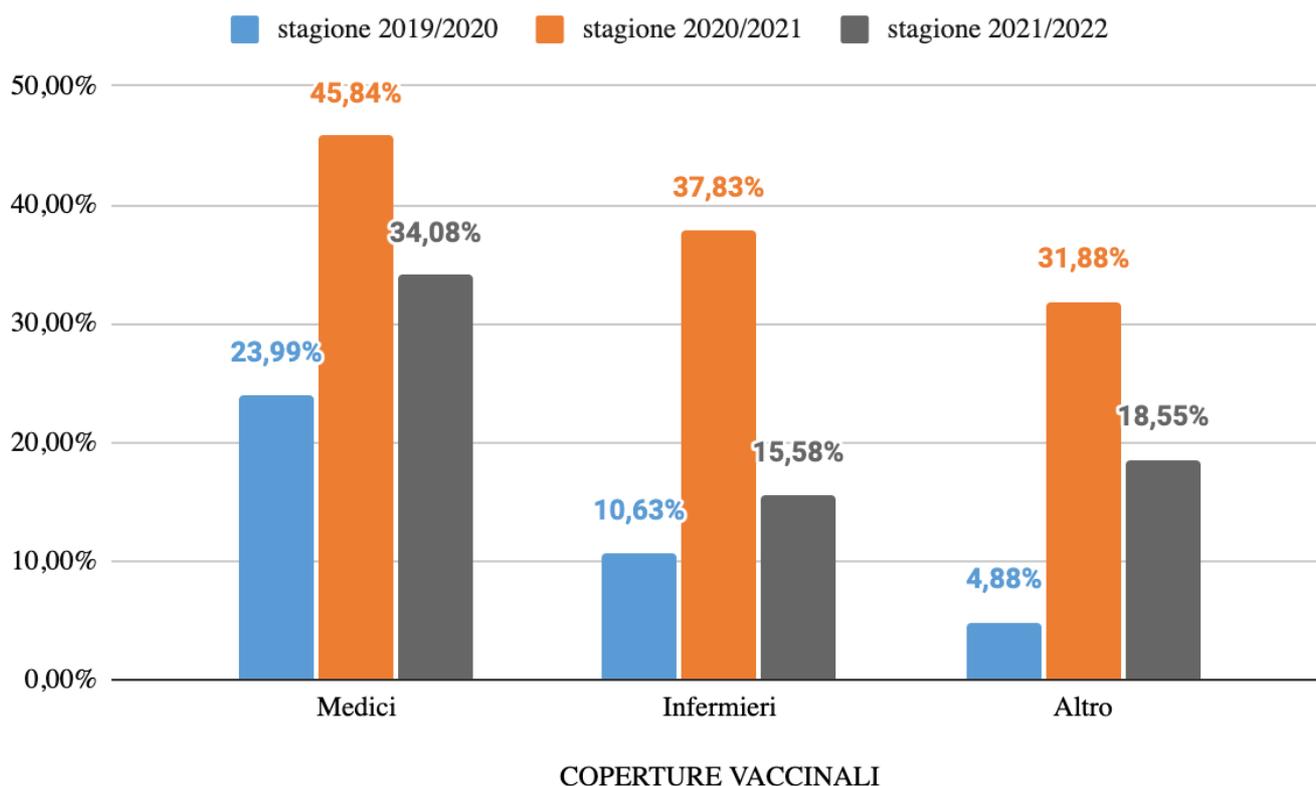
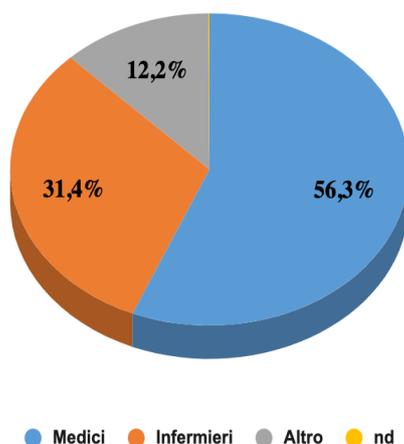


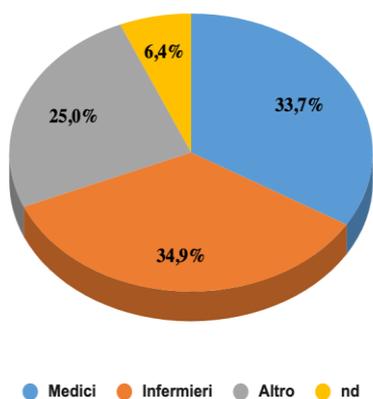
Figura 16. Distribuzione delle coperture vaccinali in operatori sanitari per categoria di appartenenza nelle ultime tre stagioni di vaccinazione antinfluenzale.

Il confronto tra le diverse categorie professionali che hanno aderito alla vaccinazione ha mostrato che la categoria maggiormente aderente alla vaccinazione era rappresentata dai medici (56.3%) nel 2019, dagli infermieri (34.9%) nel 2020 e nuovamente dai medici (45.9%) nel 2021. In Figura 17 le coperture vaccinali per qualifica professionale, in valori percentuali.

Coperture vaccinali per qualifica professionale, 2019.



Coperture vaccinali per qualifica professionale, 2020.



Coperture vaccinali per qualifica professionale, 2021.

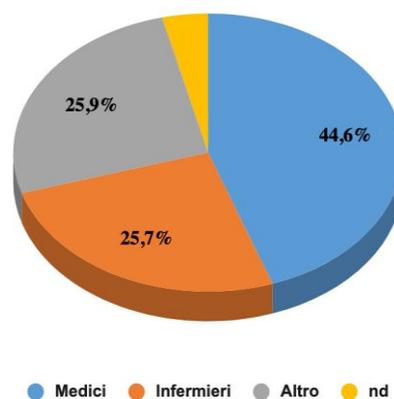


Figura 17. Personale sanitario vaccinato nelle stagioni 2019/2020, 2020/2021 e 2021/2022, per categoria.

9. Limiti dello studio

Lo studio presenta alcuni limiti:

- la decisione arbitraria di sottrarre il 25 del totale complessivo dei medici iscritti ad una scuola di specializzazione presso l'Università degli Studi di Genova;
- la mancanza di dati riguardo lo stato clinico degli operatori sanitari vaccinati;
- la presenza di eventuali vaccinazioni antinfluenzali eseguite in sedi diverse.

10. Conclusioni

L'avvento della pandemia Covid-19 ha causato un importante incremento delle coperture vaccinali per influenza nella popolazione in esame, con un passaggio da un tasso di copertura del 14.9% del 2019 ad uno del 46.4% nel 2020: i dati di copertura sono rimasti comunque inferiori agli obiettivi prefissati. Successivamente, nella stagione 2021-2022, il tasso di adesione alla vaccinazione antinfluenzale ha subito un nuovo decremento, pur mantenendosi più elevato rispetto ai livelli di partenza, scendendo al 22.9%.

Un altro dato interessante emerso dall'analisi riguarda la categoria professionale degli operatori vaccinati: mentre nelle stagioni 2019/2020 e 2021/2022 i medici hanno aderito più degli altri, nella stagione 2020/2021, corrispondente alla prima stagione di co-circolazione dei virus influenzali con il virus SARS-CoV-2, gli infermieri sono stati quelli maggiormente vaccinati. Si potrebbe commentare questo dato avanzando l'ipotesi plausibile che tale categoria, essendo quella a maggior contatto diretto coi pazienti degenti, sia stata maggiormente influenzata dalla pandemia e sensibilizzata a proteggere sé stessi e gli altri dal contagio. Inoltre, è emerso che nell'ultima stagione vaccinale l'adesione di coloro che svolgono la loro attività lavorativa nell'area dei servizi è risultata maggiore rispetto a quanti operano nel settore chirurgico seppur in assenza di contatti diretti con i pazienti: infatti, abbiamo ottenuto un dato di coperture del 17.50% per l'area chirurgica e del 20.27% per l'area dei servizi. Il dato è peculiare, considerando che la categoria dei servizi in epoca pre-pandemica ha avuto tassi di copertura minori in confronto all'area medica e chirurgica, oltre che in termini assoluti (nel 2019 si registrava un tasso di copertura del 5%).

Gli operatori sanitari e tutti coloro che presentano contatti diretti o indiretti con i pazienti devono vaccinarsi, anche qualora non appartengano a categorie a specifiche rischio: infatti, tutti coloro che prestano servizio all'interno del Policlinico hanno un ruolo nella diffusione del contagio. La diffusione intraospedaliera dell'epidemia, soprattutto in pazienti particolarmente a rischio, può aumentare di morbosità e mortalità tra i ricoverati e dall'altro lato causa assenze di sanitari con appesantimento dei carichi di lavoro.

Risulta importante rinforzare la raccomandazione alla vaccinazione antinfluenzale per gli operatori sanitari, soprattutto in seguito all'avvento della pandemia Covid-19, che rappresenta una minaccia per i costi di gestione legati all'infezione. Di fondamentale importanza è una efficace promozione, distribuzione ed erogazione della vaccinazione antinfluenzale anche durante l'orario di lavoro, in spazi dedicati facilmente raggiungibili o sul proprio luogo di lavoro. Tuttavia, siamo ancora lontani dal raggiungere gli obiettivi di coperture fissati dalla Circolare Ministeriale: è necessario implementare ancora l'offerta e la promozione della vaccinazione.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- (1) Istituto superiore di sanità – EpiCentro - Influenza, informazioni generali
Available at: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/influenza>
- (2) 3 Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null>
- (3) <https://www.epicentro.iss.it/influenza/influenza>
- (4) <https://www.msmanuals.com/it/professionale/malattie-infettive/virus-respiratori/influenza>
- (5) [https://www.unipa.it/dipartimenti/prosami/.content/documenti/Protocollo InfluNet 2018 2019.pdf](https://www.unipa.it/dipartimenti/prosami/.content/documenti/Protocollo%20InfluNet%202018%202019.pdf)
- (6) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) - Seasonal influenza 2020–2021 Annual Epidemiological Report. Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annualepidemiological-report-2020-2021>
- (7) <https://www.epicentro.iss.it/influenza/epidemiologia-italia>
- (8) <https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=704&area=influenza&menu=vuoto>
- (9) <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/vergangene-epidemien-pandemien/grippepandemie.html>
- (10) <https://www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/2427>
- (11) Amorij JP, Hinrichs WLJ, Frijlink HW, Wilschut JC, Huckriede A. *Needle-free influenza vaccination*. *Lancet Infect Dis*. 2010 Oct;10(10):699-711. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70157-2. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2010 Nov;10(11):740. PMID: 20883966.
- (12) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003869.pdf.
- (13) Ministero della Salute – Direzione generale della prevenzione sanitaria. Piano strategico- operativo di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (Panflu) 2021-2023. Available at https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3005_allegato.pdf
- (14) Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022, Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null>
- (15) <https://www.epicentro.iss.it/influenza/categorie>
- (16) <https://www.epicentro.iss.it/influenza/vaccini-disponibili>
- (17) <https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto>
- (18) <https://www.epicentro.iss.it/influenza/coperture-vaccinali>
- (19) Dini G, Toletone A, Sticchi L, Orsi A, Bragazzi NL, Durando P. *Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature*. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):772-789. doi:10.1080/21645515.2017.1348442
- (20) Domnich A, Orsi A, Sticchi L, et al. Effect of the 2020/21 season influenza vaccine on SARS-CoV-2 infection in a cohort of Italian healthcare workers. *Vaccine*. 2022;40(12):1755-1760. doi:10.1016/j.vaccine.2022.02.013
- (21) Vimercati L, Bianchi FP, Mansi F, Ranieri B, Stefanizzi P, De Nitto S, Tafuri S. *Influenza vaccination in health-care workers: an evaluation of an on-site vaccination strategy to increase vaccination uptake in HCWs of a South Italy Hospital*. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(12):2927-2932. doi: 10.1080/21645515.2019.1625645. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31157586; PMCID: PMC6930094.
- (22) Istituto Superiore di Sanità – EpiCentro - *La vaccinazione antinfluenzale del personale sanitario dell'ospedale S. Chiara di Trento*. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/ben/2005/ottobre/1>

(23)Ministero della Salute - *Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019 (PNPV 2017- 2019)*. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf

(24)Tognetto A, Zorzoli E, Franco E, Gervasi G, Paglione L, Di Ninno F, De Soccio P, Barbara A, Orsi GB, De Vito C, La Torre G, Bucci R, Mancinelli S, Maurici M, Laurenti P. *Seasonal influenza vaccination among health-care workers: the impact of different tailored programs in four University hospitals in Rome. Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(1):81-85. doi: 10.1080/21645515.2019.1632684. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31210582; PMCID: PMC7012107.

(25)The European House, Ambrosetti. Il valore della vaccinazione antinfluenzale: priorità e azioni concrete per aumentare le coperture e migliorare la salute dei cittadini. Available at: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7667486.pdf>

(26)E. Amodio, V. Restivo, A. Firenze, C. Mammina, F. Tramuto, F. Vitale,

Can influenza vaccination coverage among healthcare workers influence the risk of nosocomial influenza-like illness in hospitalized patients?,

Journal of Hospital Infection, Volume 86, Issue 3, 2014, Pages 182-187.

(27)Durando P, Alicino C, Dini G, et al. *Determinants of adherence to seasonal influenza vaccination among healthcare workers from an Italian region: results from a cross-sectional study. BMJ Open.* 2016;6(5):e010779. Published 2016 May 17. doi:10.1136/bmjopen-2015- 010779

(28)Durando P, Alicino C, Dini G, et al. Determinants of adherence to seasonal influenza vaccination among healthcare workers from an Italian region: results from a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e010779. Published 2016 May 17. doi:10.1136/bmjopen-2015- 010779

(29)Vimercati L, Bianchi FP, Mansi F, Ranieri B, Stefanizzi P, De Nitto S, Tafuri S. Influenza vaccination in health-care workers: an evaluation of an on-site vaccination strategy to increase vaccination uptake in HCWs of a South Italy Hospital. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(12):2927-2932. doi: 10.1080/21645515.2019.1625645. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31157586; PMCID: PMC6930094.

(30) Costantino C, Restivo V, Gaglio V, Lanza GLM, Marotta C, Maida CM, Mazzucco W, Casuccio A, Torregrossa MV, Vitale F. Effectiveness of an educational intervention on seasonal influenza vaccination campaign adherence among healthcare workers of the Palermo University Hospital, Italy. *Ann Ig.* 2019 Jan-Feb;31(1):35-44. doi: 10.7416/ai.2019.2256. PMID: 30554237.

(31) Dini G, Toletone A, Sticchi L, Orsi A, Bragazzi NL, Durando P. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother.* 2018 Mar 4;14(3):772-789. doi: 10.1080/21645515.2017.1348442. Epub 2017 Oct 20. PMID: 28787234; PMCID: PMC5861785.

(32) <https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano%20&id=679&area=influenza&menu=vuoto>

(33) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;:]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

(34)Istituto superiore di Sanità – Ministero della salute 2020. Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale. Available at: https://www.iss.it/documents/20126/0/COVID+19_+strategia_ISS_ministero+%282%29.pdf/ec96c257-44d7-e2a4-cc06-00acc239bce3?t=1602582682471

(35) Governo Italiano – Presidenza del Consiglio dei Ministri - Available at: <https://www.governo.it/it/coronavirus-misure-del-governo>

(36) Ministero della Salute - Nuovo Coronavirus, Consiglio dei ministri dichiara stato d'emergenza. Available at: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4035

(37) World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

(38) World Health Organization – WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

39 Ministero della Salute - l'organizzazione mondiale della sanità dichiara il coronavirus pandemia, 11 Marzo 2020. Available at: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?id=4209&menu=notizie>

40 Ministero della salute - Cosa sono SARS-CoV-2 e Covid-19. Available at: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?id=257&lingua=italiano#3>

41 Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* 2020 Sep;188:109819. doi: 10.1016/j.envres.2020.109819. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32569870; PMCID: PMC7293495

(42) Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022, Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null>

(43) Luo M. Influenza virus entry. *Adv Exp Med Biol.* 2012;726:201-21. doi: 10.1007/978-1-4614-0980-9_9. PMID: 22297515; PMCID: PMC7123407.

(44) Influnet, Rete Italiana Sorveglianza Influenza. Rapporto epidemiologico Influnet n. 11 del 28 aprile 2016. Available at https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2016_16.pdf

(45) Influnet, Rete Italiana Sorveglianza Influenza. Rapporto epidemiologico Influnet n. 27 del 3 maggio 2017. Available at https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2017_17.pdf

(46) Influnet, Rete Italiana Sorveglianza Influenza. Rapporto epidemiologico Influnet n. 26 del 7 maggio 2018. Available at <https://www.epicentro.iss.it/influenza/pdf/Rapporto%20Influnet%202018-17.pdf>

(47) Influnet, Rete Italiana Sorveglianza Influenza. Rapporto epidemiologico Influnet n. 27 del 3 maggio 2019. Available at https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2019_17.pdf

(48) Influnet, Rete Italiana Sorveglianza Influenza. Rapporto epidemiologico Influnet n. 8 dell'8 maggio 2020. Available at https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2020_08.pdf

(49) Influnet, Rete Italiana Sorveglianza Influenza. Rapporto epidemiologico Influnet n. 23 dell'1 maggio 2021. Available at https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2021_16.pdf

- InfluNet, Rete Italiana Sorveglianza Influenza. Rapporto epidemiologico Influnet n. 26 dell'8 maggio 2022. Available at https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2022_17.pdf
- (51) Istituto Superiore di Sanità - Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza, stagione 2020 – 2021. Available at <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews20-21>.
- (52) Istituto Superiore di Sanità – EpiCentro - Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza. Available at <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews>
- (53) <https://www.epicentro.iss.it/passi/storiePandemia#:~:text=Nel%20ventesimo%20secolo%20si%20sono,Spagnola%2C%20Asiatica%20e%20Hong%20Kong>.
- (54) Carlo Signorelli, Igiene e sanità pubblica, Secrets – domande e risposte 2021, editore SEU, edizione 2021
- (55) EMA- Allegato I – riassunto delle caratteristiche del prodotto. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flucelvax-tetra-eparproduct-information_it.pdf
- (56) European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluad-tetra>
- (57) Istituto Superiore di Sanità – EpiCentro - Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza, stagione 2020 – 2021. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews20-21>.
- (58) Ministero della Salute - Influenza, Dati di coperture vaccinali. Available at: <https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto>
- (59) Chen AT, Stacey HD, Marzok A, et al. Effect of inactivated influenza vaccination on human coronavirus infection: Secondary analysis of a randomized trial in Hutterite colonies. *Vaccine*. 2021;39(48):7058-7065. doi:10.1016/j.vaccine.2021.10.021
- (60) Domnich A, Orsi A, Sticchi L, Panatto D, Dini G, Ferrari A, Ogliastro M, Boccotti S, De Pace V, Ricucci V, Bruzzone B, Durando P, Icardi G. Effect of the 2020/21 season influenza vaccine on SARS-CoV-2 infection in a cohort of Italian healthcare workers. *Vaccine*. 2022 Mar 15;40(12):1755-1760. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.013. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35153098; PMCID: PMC8829680.