



RAPPORTI ISTISAN 16|36

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Stima dell'efficacia di campo del vaccino antinfluenzale, in Italia: stagioni 2010-2011 e 2011-2012

C. Rizzo, A. Bella, M.C. Rota, V. Alfonsi, S. Giannitelli, A. Ranghiasi, S. Puzelli,
A.P. Palmieri, M.R. Castrucci, I. Donatelli e il gruppo di lavoro I-MOVE



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Stima dell'efficacia di campo
del vaccino antinfluenzale, in Italia:
stagioni 2010-2011 e 2011-2012**

Caterina Rizzo (a), Antonino Bella (a), Maria Cristina Rota (a),
Valeria Alfonsi (a), Stefania Giannitelli (a), Alessia Ranghiasi (a),
Simona Puzelli (b), Anna Pina Palmieri (b), Maria Rita Castrucci (b),
Isabella Donatelli (b) e il gruppo di lavoro I-MOVE Italia

(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

(b) Dipartimento di Malattie Infettive e Immunomediate

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
16/36

Istituto Superiore di Sanità

Stima dell'efficacia di campo del vaccino antinfluenzale, in Italia: stagioni 2010-2011 e 2011-2012.

Caterina Rizzo, Antonino Bella, Maria Cristina Rota, Valeria Alfonsi, Stefania Giannitelli, Alessia Ranghiasi, Simona Puzelli, Anna Pina Palmieri, Maria Rita Castrucci, Isabella Donatelli e il gruppo di lavoro I-MOVE 2016, iii, 37 p. Rapporti ISTISAN 16/36

In Italia, a partire dalla stagione 2009-2010 vengono annualmente condotti degli studi per stimare l'efficacia di campo del vaccino antinfluenzale (EV) nel prevenire l'influenza confermata. Durante le stagioni 2010-2011 e 2011-2012, sono stati condotti due studi, inclusi nell'ambito del sistema di sorveglianza sentinella INFLUNET: uno caso-controllo e uno basato sul metodo di screening. Per quanto riguarda lo studio caso-controllo nelle stagioni 2010-2011 e 2011-2012 rispettivamente, 37 e 10 medici di medicina generale e pediatri di libera scelta hanno reclutato 542 e 191 casi di sintomatologia simil-influenzale, di cui, testati in laboratorio: 496 nella prima stagione e la totalità nella seconda. Fra i testati 134 sono risultati positivi (casi) e 362 negativi (controlli) nel 2010-2011 e 85 positivi (casi) e 106 negativi (controlli) nel 2011-2012. I risultati dello studio hanno mostrato una EV grezza pari al 48,1% (IC95%: 6,8-72,4) e aggiustata pari al 32,5% (IC95%: -66,3-72,6) per tutti i virus contenuti nel vaccino e pari al 65,7% (IC95%: 23,3-84,6) e aggiustata pari al 42% (IC95%: -171,2-87,6), rispettivamente nelle due stagioni. Con il metodo dello screening, l'EV grezza stimata è stata del 52,1% (IC95%: 39,6-61,9) nel 2010-2011 e del 4,5% (IC95%: -17,6-22,5), nel 2011-2012.

Parole chiave: Influenza; Vaccino antinfluenzale; Efficacia; Metodo di screening; Studio caso-controllo; Italia

Istituto Superiore di Sanità

Measuring influenza vaccine effectiveness in Italy: seasons 2010-2011 and 2011-2012.

Caterina Rizzo, Antonino Bella, Maria Cristina Rota, Valeria Alfonsi, Stefania Giannitelli, Alessia Ranghiasi, Simona Puzelli, Anna Pina Palmieri, Maria Rita Castrucci, Isabella Donatelli and the Working group I-MOVE 2016, iii, 37 p. Rapporti ISTISAN 16/36 (in Italian)

During 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons, within the I-MOVE project, two studies were conducted (screening and case-control) to estimate influenza Vaccine Effectiveness (VE). Both studies were conducted in the framework of the Influenza Italian Sentinel Surveillance System (INFLUNET). In the case-control studies, respectively in 2010-2011 and 2011-2012 seasons, 37 and 10 sentinel practitioners enrolled 542 and 191 ILI (Influenza-Like Illnesses) cases, 496 and all of which were laboratory tested, 134 and 85 resulted confirmed influenza cases and 362 and 106 controls. The VE crude estimates was 48.1% (CI95%: 6.8-72.4) for all influenza virus in 2010-2011 and 65.7% (CI95%: 23.3-84.6) in 2011-2011. When adjusting (for age-group, any chronic disease, month of swabbing, number of hospital visits, previous seasonal vaccinations) the VE estimates dropped to 32.5% (CI95%: -66.3-72.6) for all subtypes and 42% (CI95%: -171.2-87.6) in 2011-2012. Using the screening method we obtained an estimated crude VE of 52.1% (CI95%: 39.6-61.9) in 2010-2011 and 4.5% (CI95%: -17.6-22.5), in 2011-2012. The point estimate VE suggests that seasonal influenza vaccines offered moderate protection to medically-attended influenza laboratory confirmed cases.

Key words: Influenza; Influenza vaccine; Effectiveness; Screening method; Case-control study; Italy

Per informazioni su questo documento scrivere a: caterina.rizzo@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Rizzo C, Bella A, Rota MC, Alfonsi V, Giannitelli S, Ranghiasi A, Puzelli S, Palmieri AP, Castrucci MR, Donatelli I; il gruppo di lavoro I-MOVE. *Stima dell'efficacia di campo del vaccino antinfluenzale, in Italia: stagioni 2010-2011 e 2011-2012*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/36).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

GRUPPO DI LAVORO I-MOVE ITALIA

Istituto Superiore di Sanità

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS)

Caterina Rizzo, Antonino Bella, Valeria Alfonsi, Maria Cristina Rota, Stefania Giannitelli, Alessia Ranghiasi

Dipartimento di Malattie Infettive e immunomediate

Simona Puzelli, Anna Pina Palmieri, Maria Rita Castrucci, Isabella Donatelli

Coordinatori Regionali, Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta

STAGIONE 2010-2011

Campania

Anna Campanile, Pasquale Corvino, Roberto D'Andrea, Giustino De Sire, Andrea Del Buono, Arturo Gigliofiorito, Agostino Greco, Angelo Guida, Claudio Lauritano, Riccardo Martinelli, Francesco Mingione, Luciano Napoletano, Perone Vincenzo Orlando Valerio, Paolo Perone, Luisa Perone, Lucia Carla Savignano, Mario Stranges, Anna Tartaro, Francesca Ziccardi

Toscana

Giovanni Banchi, Alessandro Bottai, Michele Calderisi, Massimiliano Caroassai Grisanti, Giuseppe Cerruti, Luca Di Pisa, Mauro Guarnieri, Massimo Guarducci, Fabrizio Muscas, Giuseppe Paladino, Antonio Porcelli, Corrado Romano, Stefano Santoni, Federica Toni

Lazio

Laura Reali

STAGIONE 2011-2012

Emilia-Romagna

Roberto Rangoni, Elena Bergamini, Federica Bettelli, Giovanni Centenaro, Giuseppe Gregori, Giuseppe Montanari

Lazio

Piero Borgia, Enrico Volpe, Giuseppe Amoruso, Caterina Di Mauro, Maurizio Marchionne, Danilo Nuccetelli, Michele Valente

Laboratori

STAGIONE 2010-2011

Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Firenze

Alberta Azzi

Istituto di Microbiologia Servizio di Analisi II (Microbiologia e Virologia) Policlinico Gemelli, Roma

Giovanni Delogu, Michela Sali

STAGIONE 2011-2012

Dipartimento di Sanità Pubblica, Istituto di Igiene Università degli Studi di Parma

Maria Luisa Tanzi

Istituto di Microbiologia Servizio di Analisi II (Microbiologia e Virologia) Policlinico Gemelli, Roma

Giovanni Delogu, Michela Sali

INDICE

Introduzione	1
Metodi	3
Studio caso-controllo.....	3
Disegno dello studio.....	3
Reclutamento dei casi e dei controlli.....	4
Periodo di studio.....	4
Dimensione del campione.....	4
Criteri di inclusione/esclusione dei casi e dei controlli.....	5
Arruolamento delle ILI.....	5
Definizione di ILI.....	5
Definizione di caso (influenza confermata).....	5
Definizione di controllo.....	6
Test di laboratorio.....	6
Vaccinazione antinfluenzale (esposizione).....	6
Accertamento dello stato vaccinale.....	7
Condizioni di rischio dei soggetti arruolati.....	7
Questionario per la raccolta dei dati.....	7
Analisi dei dati.....	8
Approvazione del Comitato Etico.....	8
Studio con metodo di screening.....	8
Popolazione in studio.....	9
Periodo di studio.....	9
Definizioni di caso.....	9
Test di laboratorio.....	10
Copertura vaccinale.....	10
Accertamento dello stato vaccinale.....	10
Possibili fattori di confondimento e modificatori di effetto.....	10
Flusso dei dati.....	10
Analisi dei dati.....	10
Risultati della stagione 2010-2011	11
Studio caso-controllo.....	11
Confronto fra casi e controlli.....	13
Vaccinazione antinfluenzale per la stagione 2010-2011 fra i casi e i controlli.....	15
Stima dell'EV non aggiustata.....	15
Analisi stratificata.....	15
Stima dell'EV aggiustata.....	16
Studio con metodo di screening.....	16
Proporzione di casi confermati in laboratorio in soggetti vaccinati (PVC).....	17
Proporzione di popolazione vaccinata nella stagione 2011-2012 (PPV).....	17
Stima dell'EV.....	17

Risultati della stagione 2011-2012	18
Studio caso-controllo.....	18
Confronto fra casi e controlli.....	20
Vaccinazione antinfluenzale stagione 2011-2012 tra i casi e i controlli.....	22
Stima dell'EV.....	23
Stima dell'EV aggiustata.....	23
Analisi multivariata.....	23
Studio con metodo di screening.....	24
Proporzione di casi confermati in laboratorio in soggetti vaccinati (PVC).....	24
Proporzione di popolazione vaccinata nella stagione 2011-2012 (PPV).....	25
Stima dell'EV grezza e aggiustata per fascia d'età.....	26
Discussione	27
Conclusioni	30
Bibliografia	31
Appendice A	
Questionario per la raccolta dei dati dello studio caso-controllo (stagioni 2009-2010 e 2010-2011).....	33

INTRODUZIONE

L'influenza è tra le poche malattie infettive che, di fatto, l'essere umano sperimenta più volte nel corso della propria esistenza indipendentemente dallo stile di vita, dall'età e dal luogo in cui vive. I virus influenzali, infatti, presentano una marcata variabilità antigenica per mutazioni e riassortimento dei segmenti genomici fra virus, che comportano una continua modificazione degli antigeni di superficie, in particolare dell'emoagglutinina e della neuroaminidasi. Ciò comporta il ben noto susseguirsi di cicliche epidemie e pandemie che caratterizzano la storia dell'uomo.

Ogni nuovo sottotipo influenzale riesce a eludere la risposta immune dell'ospite dovuta a precedenti infezioni e trova quindi gran parte della popolazione immunologicamente suscettibile nei suoi confronti e può diffondersi ampiamente e rapidamente (1). Poiché quindi, le epidemie di influenza rappresentano una minaccia pubblica costante e una rilevante fonte di costi diretti e indiretti (2-4), la prevenzione dell'influenza, in particolare attraverso la vaccinazione, è da molti anni oggetto di grande attenzione e di specifiche raccomandazioni sia al livello globale che nazionale (5, 6).

A causa di tale variabilità antigenica e dei continui cambiamenti più o meno rilevanti cui i virus influenzali vanno incontro, ogni anno è necessario riformulare i vaccini antinfluenzali, secondo le indicazioni dell'Organizzazione della Sanità (OMS) e sulla base dei ceppi virali che più probabilmente circoleranno nella stagione successiva (7).

I vaccini attualmente autorizzati sono sicuri ed efficaci nella prevenzione della malattia. L'uso dei vaccini è approvato dalle autorità regolatorie nazionali per i farmaci, in Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Oltre all'autorità regolatoria nazionale di ciascuno Stato Membro, nell'Unione Europea è attiva l'Agenzia europea per la valutazione dei prodotti medicinali (*European Medicines Agency*, EMA). L'EMA si avvale del parere di Comitati di esperti e in particolare dal Comitato per i Prodotti Medicinali, per autorizzare i farmaci e i vaccini. Prima dell'autorizzazione alla vendita e affinché i vaccini vengano accettati in tutta l'Unione Europea, ne viene valutato il profilo di sicurezza, la risposta immunologica (immunogenicità o *efficacy*) e l'efficacia clinica (efficacia sul campo o *effectiveness*).

L'immunogenicità del vaccino inattivato negli adulti sani oscilla tra il 70 e il 90% nelle stagioni influenzali con buona corrispondenza tra ceppi in circolazione e ceppi inclusi nel vaccino (8). Mentre, nella maggior parte degli anziani, in conseguenza a una certa immunità di base acquisita in pregresse infezioni, con o senza rilievo clinico, l'*efficacy* scende (9): una recente meta-analisi riportata un'efficacia nei confronti di influenza confermata in ultrasessantenni del 52% (10).

Esistono dei criteri sierologici considerati indicativi di protezione che devono essere soddisfatti per autorizzare la formulazione del vaccino antinfluenzale.

Tuttavia per quanto riguarda nello specifico il vaccino antinfluenzale, non esiste al momento identificato alcun correlato immunologico accertato di protezione nei confronti della malattia. In più, i dati di efficacia sul campo ad oggi disponibili, non raggiungono i livelli sierologici (11).

Per stabilire quanto bene lavorano i vaccini antinfluenzali e al fine di misurarne la reale potenza nel prevenire le sindromi influenzali, l'Efficacia Vaccinale sul campo (EV) è misurata annualmente in studi osservazionali.

Poiché l'EV, invero, è una stima della probabilità che il vaccino prevenga l'infezione quando usato nella pratica quotidiana, tali studi vengono consistono nel confronto fra l'incidenza di malattia osservata tra i vaccinati e quella osservata tra chi non è stato vaccinato.

Disporre tempestivamente di stime di EV è essenziale per:

- decidere in merito alle raccomandazioni per l'uso del vaccino;
- mettere a punto misure di sanità pubblica complementari o alternative (es. antivirali) per sottogruppi di popolazione in cui il vaccino è meno efficace;
- valutare in modo più accurato l'impatto delle strategie vaccinali sull'andamento della malattia;
- individuare eventuali fallimenti vaccinali.

Per valutare l'EV dei vaccini esistono diversi metodi e possono essere utilizzati diversi disegni dello studio: caso-controllo, coorte e con il metodo di screening (12). Sono tutti metodi ampiamente utilizzati in letteratura e ognuno di essi presenta vantaggi e svantaggi su cui la comunità scientifica discute da diverso tempo (13). La scelta del metodo da utilizzare dipende dalle caratteristiche del sistema di sorveglianza, dalla sua tempestività e dalle risorse disponibili. In Europa gli studi di EV del vaccino influenzale sono stati avviati dal Centro Europeo per il Controllo delle Malattie (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) e portati avanti da una rete di Paesi europei rappresentati da ricercatori e tecnici della salute pubblica che porta avanti le attività del progetto I-MOVE (*Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe*) per la stima dell'efficacia del vaccino antinfluenzale a partire dalla stagione influenzale 2008-2009.

Nell'ambito di tale progetto multicentrico a cui l'Italia partecipa insieme ad altri 11 Paesi europei, vengono condotti studi caso-controllo e studi basati sul metodo di screening. La decisione di valutare l'EV con due metodi differenti è scaturita dalla necessità di validare la stima ottenuta con lo studio caso-controllo, che presenta una serie di limiti legati alle distorsioni proprie del tipo di studio, con un altro metodo.

In Italia gli studi sono coordinati dal Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute in collaborazione con il Reparto Malattie virali e vaccini inattivati del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e condotti nell'ambito della sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali INFLUNET in Italia (14, 15).

In questo rapporto vengono descritti i due metodi utilizzati per stimare l'EV di campo del vaccino antinfluenzale nella popolazione e presentati i risultati ottenuti durante ciascuna delle stagioni 2010-2011 e 2011-2012.

METODI

Obiettivo principale degli studi (caso-controllo e col metodo di screening) è stato quello di stimare l'EV antinfluenzale stagionale e pandemica per quella parte di popolazione per cui il vaccino era raccomandato. Secondariamente gli studi hanno avuto l'intento di stimare l'EV antinfluenzale per tutte le fasce di età e per i gruppi di soggetti a rischio, rispetto ai vari sottotipi virali.

Studio caso-controllo

Disegno dello studio

Lo studio si colloca fra quelli denominati studi caso-controllo TND (*Test Negative Design*), in cui, a partire da una popolazione di pazienti con sintomatologia simil-influenzale (*Influenza-Like Illnesses*, ILI), i casi e i controlli vengono distinti sulla base del risultato del tampone faringeo per la diagnosi di conferma di influenza, che viene loro prelevato: i positivi al tampone sono classificati come casi, i negativi come controlli (Figura 1).

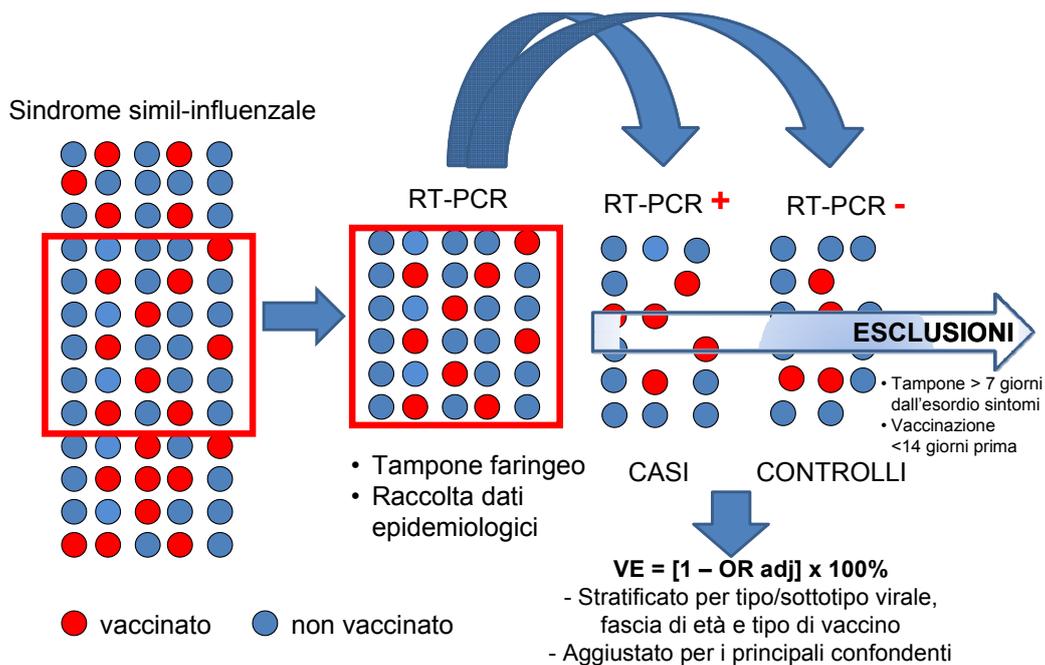


Figura 1. Selezione del campione per lo studio caso-controllo delle ILI

Per evitare errori da confondimento è necessario reclutare i pazienti indipendentemente dallo stato di vaccinazione o da qualsiasi altra variabile associata alla vaccinazione. Fra gli studi caso-controllo, il disegno TND è il più semplice, in quanto richiede costi e tempi minimi. Tuttavia,

presenta alcuni limiti per la presenza di fattori di confondimento che possono essere controllati soltanto raccogliendo informazioni epidemiologiche su di essi attraverso un questionario ai pazienti.

Reclutamento dei casi e dei controlli

Per condurre lo studio è stato reclutato un campione di Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS) nelle regioni partecipanti.

In particolare hanno aderito un campione di MMG e PLS di 3 regioni (Campania, Toscana e Lazio) nella stagione 2010-2011 e 2 regioni (Emilia-Romagna e Lazio) nella stagione 2011-2012.

I criteri per l'arruolamento dei medici sono stati:

1. avere una popolazione di assistiti pari o superiore a 1.000;
2. avere lo studio medico nella stessa città del laboratorio di riferimento;
3. avere regolarmente eseguito tamponi faringei nell'ambito del sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza (INFLUNET), nelle stagioni precedenti.

La popolazione di riferimento era rappresentata dagli assistiti dei medici partecipanti indipendentemente dall'appartenenza alla popolazione target per la vaccinazione antinfluenzale stagionale che si presentava al medico con un quadro di ILI entro le 48 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Per la stima dell'EV è stato necessario calcolare la dimensione del campione e disegnare lo studio in modo da non appesantire le attività degli MMG e PLS coinvolti. Pertanto, è stato richiesto ai medici partecipanti di reclutare ogni settimana un certo numero di pazienti con ILI, che si presentavano alla loro attenzione sia nel loro studio che durante le visite domiciliari.

Periodo di studio

Il periodo di studio è compreso tra la settimana 46 (7 novembre 2010; 14 novembre 2011) e la settimana 17 (4 aprile 2011; 23 aprile 2012) dell'anno successivo per entrambe le stagioni influenzali considerate.

Dimensione del campione

Per il calcolo del campione necessario alla stima dell'EV del vaccino antinfluenzale sono stati utilizzati i valori di copertura vaccinale della stagione precedente a quella in studio: pari al 65% e al 68% nella popolazione degli ultrasessantacinquenni e al 10% e 8% per i soggetti di età compresa fra 6 mesi e 64 anni, rispettivamente nelle stagioni 2010-2011 e 2011-2012 (16, 17).

Pertanto, considerati tali valori di copertura vaccinale, negli ultrasessantacinquenni, utilizzando un rapporto tra casi e controlli pari 1:1, per ottenere un *Odds Ratio* (OR) di 0,4 o meno e quindi un'EV pari o superiore al 60% con una potenza dello studio dell'80% e un Intervallo di Confidenza del 95% (IC95%), è stato ritenuto necessario un campione di almeno 172 soggetti (86 casi confermati in laboratorio e 86 controlli), nella stagione 2010-2011 e di almeno 400 soggetti (200 casi e 200 controlli) nella stagione 2011-2012.

Per i soggetti di età compresa fra 6 mesi e 64 anni, per ottenere un OR di 0,4 o meno e quindi un'EV pari o superiore al 60% con una potenza dello studio dell'80% e un IC del 95%, è necessario un campione di almeno 478 soggetti (239 casi e 239 controlli) nella stagione 2010-2011 e di almeno 800 soggetti (400 casi e 400 controlli) nella stagione 2011-2012.

Criteri di inclusione/esclusione dei casi e dei controlli

Poiché al momento dell'arruolamento, i medici partecipanti non sapevano se i pazienti reclutati sarebbero stati casi o controlli (tampone faringeo positivo o negativo), i criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti sono stati gli stessi sia per i casi che per i controlli.

Criteri di inclusione sono:

- accettazione a partecipare allo studio;
- soggetti di età ≥ 6 mesi
- presenza di sintomi da non più di 8 giorni prima dell'effettuazione del tampone faringeo.

Criteri di esclusione sono:

- rifiuto a partecipare allo studio;
- pazienti istituzionalizzati;
- pazienti incapaci di dare consenso informato o di seguire un'intervista a causa di afasia, ridotta coscienza o altre ragioni;
- diagnosi precedente di influenza confermata in laboratorio.

Arruolamento delle ILI

L'arruolamento dei casi di ILI da parte dei medici è avvenuto attraverso un campionamento sistematico. Ogni settimana gli MMG e i PLS hanno incluso i primi 2 pazienti tra i loro assistiti di età ≥ 6 mesi che rispondevano alla definizione di caso sotto descritta.

Definizione di ILI

La definizione di caso di ILI utilizzata nell'ambito del sistema di sorveglianza sentinella INFLUNET nelle stagioni considerate, segue la definizione di caso, leggermente modificata, dell'OMS.

Nello studio è stata utilizzata la definizione di caso descritta nell'ambito del protocollo operativo INFLUNET (14) che definisce caso di ILI un paziente che si presenta al medico sentinella con febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, e almeno uno dei seguenti sintomi respiratori: tosse, mal di gola e rinorrea più almeno uno dei seguenti: mal di testa, malessere generale e astenia.

Per i bambini di età fino a 5 anni che non sono in grado di descrivere i sintomi e in genere presentano segni non specifici (come irritabilità, anoressia, pianto, vomito, diarrea e congiuntivite), la definizione di caso di ILI, utilizzata nello studio, prevedeva febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con laringite e/o bronchite.

In ogni caso, per valutare al meglio casi e controlli reclutati nello studio, sono stati raccolti i sintomi dettagliati di tutti i casi.

Definizione di caso (influenza confermata)

Un caso di influenza è stato definito come un individuo di età ≥ 6 mesi con sintomi di ILI sopra descritti e un tampone faringeo, prelevato entro 7 giorni dalla data di inizio dei sintomi, positivo per qualsiasi virus influenzale circolante.

Definizione di controllo

I controlli sono stati definiti come pazienti di età ≥ 6 mesi che si sono presentati presso i medici partecipanti allo studio con i sintomi di ILI e per i quali il tampone faringeo è risultato negativo per qualsiasi virus influenzale circolante.

Test di laboratorio

I campioni biologici per la conferma della diagnosi di influenza sono stati prelevati da pazienti con ILI mediante tamponi faringei forniti di specifico mezzo di trasporto e sottoposti a RT-PCR per la presenza di virus influenzali A e B presso i laboratori di riferimento regionali delle regioni partecipanti allo studio:

- *per la stagione 2010-2011*
 - Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Firenze
 - Istituto di Microbiologia Servizio di Analisi II (Microbiologia e Virologia) Policlinico Gemelli, Roma;
- *per la stagione 2011-2012*
 - Dipartimento di Sanità Pubblica, Istituto di Igiene Università degli Studi di Parma
 - Istituto di Microbiologia Servizio di Analisi II (Microbiologia e Virologia) Policlinico Gemelli, Roma.

I tamponi risultati positivi per la presenza di virus influenzali, sono stati successivamente raccolti presso il Centro di Riferimento Nazionale per l'Influenza (NIC) del Dipartimento di Malattie Infettive e Immunomediate dell'ISS.

Vaccinazione antinfluenzale (esposizione)

I casi e i controlli sono stati considerati vaccinati contro l'influenza stagionale se avevano ricevuto una dose di vaccino almeno 14 giorni prima di sviluppare la ILI. Per quanto riguarda i bambini di età inferiore ai 9 anni, sono stati considerati vaccinati se avevano ricevuto 2 dosi di vaccino almeno 14 giorni prima di sviluppare i sintomi della malattia. Sono stati invece considerati parzialmente vaccinati i bambini al di sotto dei 9 anni che avevano ricevuto una sola dose di vaccino almeno 14 giorni prima di sviluppare i sintomi oppure i bambini che avevano ricevuto una seconda dose meno di 14 giorni prima di sviluppare i sintomi.

Sono stati considerati non vaccinati sia gli adulti che i bambini che non avevano ricevuto nessuna dose di vaccino o una dose meno di 14 giorni prima di sviluppare i sintomi.

La campagna vaccinale per il vaccino antinfluenzale stagionale in Italia è stata avviata nella seconda metà del mese di ottobre in entrambe le stagioni.

I vaccini disponibili in Italia nelle stagioni considerate erano:

- vaccino split, contenente virus influenzali frammentati;
- vaccino a subunità, contenente solo gli antigeni di superficie, emoagglutinina e neuraminidasi;
- vaccino virosomiale, contenente gli antigeni di superficie emoagglutinine e neuroaminidasi legati a virosomi come sistema carrier/adiuvante;
- vaccino adiuvato, contenente gli antigeni di superficie emulsionati ad adiuvante oleoso metabolizzabile (MF59);
- vaccino intradermico, un vaccino split, confezionato in una siringa particolare che consente di inoculare nel derma la dose desiderata (concentrata in 0,1 mL di volume).

Le vaccinazioni vengono effettuate dagli MMG/PLS o dai servizi di vaccinazione delle Aziende Sanitarie Locali (ASL) secondo modalità diverse tra le Regioni.

I medici partecipanti allo studio dovevano raccogliere informazioni sul tipo di vaccino antinfluenzale e sulla data di somministrazione.

Accertamento dello stato vaccinale

L'informazione sullo stato vaccinale è stata riportata dal paziente o dal genitore, nel caso di minore, e validata dal registro vaccinale del medico. Se l'informazione non era disponibile nel registro del medico, gli è stato richiesto di fare un controllo incrociato tra quanto riportato dal paziente e la ASL in cui è stata eseguita la vaccinazione e di riportare la data di vaccinazione e il nome commerciale del vaccino somministrato.

Condizioni di rischio dei soggetti arruolati

Per ciascun caso di ILI incluso nello studio, è stata indagata la presenza di ognuna delle seguenti condizioni:

- malattie respiratorie croniche, compresa asma;
- malattie cardiovascolari croniche;
- malattie renali croniche;
- malattie ematologiche;
- disturbi metabolici cronici, compreso diabete;
- neoplasie;
- malattie epatiche croniche;
- malattie congenite e acquisite causanti una ridotta produzione di anticorpi;
- immunodepressione (indotta da medicine o da HIV);
- malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale;
- malattie associate con un aumentato rischio di inalazione di secrezioni respiratorie (es. condizioni neuromuscolari);
- contatti familiari di persone ad alto rischio che non potevano ricevere il vaccino a causa di controindicazioni.

Inoltre, è stato richiesto al medico di indicare se il paziente fosse in trattamento per ipercolesterolemia o ipertensione, e se le donne arruolate nello studio fossero in gravidanza (indicando il mese di gestazione).

La gravità delle condizioni pre-esistenti è stata valutata in base al numero di ospedalizzazioni riportate nell'anno precedente per una qualsiasi delle malattie croniche sopraelencate.

Ai medici partecipanti è stato inoltre richiesto di raccogliere informazioni sul fumo, sulla vaccinazione contro l'influenza stagionale nei 3 anni precedenti e l'eventuale vaccinazione anti-pneumococcica, sul numero di visite effettuate nell'anno precedente e il grado di autosufficienza del paziente (es. necessità di aiuto per camminare e per lavarsi).

Questionario per la raccolta dei dati

In entrambe le stagioni considerate, per la raccolta delle informazioni sui casi e controlli è stato utilizzato un questionario standardizzato (Appendice A) che il medico ha somministrato al paziente contestualmente al prelievo del tampone. La compilazione del questionario è avvenuta direttamente su un database online appositamente predisposto. L'applicazione web attribuisce un codice identificativo univoco per ogni campione e crea una scheda di accompagnamento per la

spedizione del campione al laboratorio. Questa procedura viene effettuata in modo da non registrare il nominativo del paziente nel rispetto delle norme della privacy.

Per garantire una migliore qualità dei dati, il questionario online include dei controlli automatici sulle informazioni inserite dal medico.

Successivamente ai dati anagrafici e clinico/epidemiologici, sono stati inseriti i risultati di laboratorio per la classificazione dei casi e dei controlli.

Analisi dei dati

L'esito primario di interesse, necessario per stimare l'EV, è rappresentato da influenza confermata in laboratorio. L'efficacia del vaccino è stata calcolata con la formula $EV=1-OR$ e del relativo IC95%.

I soggetti partecipanti allo studio sono stati descritti per le loro caratteristiche di base e le differenze tra casi e controlli sono state valutate mediante il test del χ^2 o con il test di Fisher, per le variabili categoriche, il t-test o il test di Mann-Whitney per le variabili quantitative. L'associazione tra stato vaccinale e caratteristiche di base è stata determinata sia per i casi sia per i controlli.

È stata inoltre effettuata un'analisi stratificata per fascia di età (6 mesi-64 anni vs ≥ 65 anni) e per assenza o presenza di condizioni di rischio.

La presenza di fattori di confondimento e/o modificatori di effetto è stata valutata attraverso il confronto fra OR crudi e aggiustati per ognuna delle variabili considerate utilizzando un'analisi di regressione logistica multivariata. Quando la numerosità del campione lo permetteva, le analisi sono state ripetute per ogni sottotipo virale.

Nel modello multivariato sono state considerate le seguenti variabili: la vaccinazione antinfluenzale nella stagione in corso, la vaccinazione antinfluenzale stagionale nelle stagioni precedenti, la vaccinazione antipneumococcica, la presenza di malattie croniche di base e condizioni di rischio, l'età, il sesso e il fumo.

Approvazione del Comitato Etico

Il protocollo di studio è stato esaminato dal Comitato Etico dell'ISS che lo ha valutato positivamente all'unanimità raccomandandosi di adeguarsi alla normativa aggiornata sulla protezione dei dati personali e dei dati sanitari ai fini delle disposizioni di cui al DL.vo 196/2003.

Studio con metodo di screening

Il metodo dello screening è un metodo che permette di stimare in maniera tempestiva l'EV utilizzando i dati di copertura vaccinale e la proporzione di casi confermati di influenza in soggetti vaccinati (12).

Per stimare in modo più accurato l'EV attraverso il metodo di screening, lo studio condotto in Italia si è basato esclusivamente sui casi di influenza confermati in laboratorio per i quali era disponibile lo stato vaccinale.

I casi sono stati reclutati attraverso il sistema di sorveglianza INFLUNET, attivo in Italia dal 1999 (15), che prevede la raccolta e l'elaborazione delle segnalazioni di malattia da parte dei Centri di Riferimento Nazionali, rappresentati dall'ISS e dal Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI) che utilizzano lo stesso protocollo operativo. L'ISS provvede

all'elaborazione dei dati a livello nazionale e produce un rapporto settimanale con le stime nazionali di incidenza.

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

Per la sorveglianza dei ceppi virali circolanti, i referenti regionali della sorveglianza INFLUNET forniscono ai medici sentinella i kit per la raccolta dei tamponi faringei. Ogni settimana, a partire dalla settimana 46 fino alla settimana 10 dell'anno successivo, i referenti regionali selezionano un medico a cui consegnare i kit. Il medico raccoglie 3 tamponi faringei dai primi tre pazienti con ILI che si presentano alla sua attenzione.

Nelle stagioni in studio, INFLUNET si è basato sulla partecipazione di una media di 1.088 (range 968-1.165) medici e pediatri nel 2010-2011, e di 830 (range 648-902) nel 2011-2012, corrispondenti a una popolazione di assistiti pari a circa l'1,5-2% e il 2,3% della popolazione generale, rispettivamente.

I tamponi sono stati analizzati presso i Laboratori di Riferimento regionali presenti in 14 Regioni italiane. I risultati sono stati raccolti presso il NIC del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate dell'ISS.

Il metodo di screening prevede che l'EV venga stimata considerando:

- la proporzione della popolazione target vaccinata nella stagione corrente (PPV);
- la proporzione di casi vaccinati confermati in laboratorio in un campione di casi dalla popolazione target (PVC).

Popolazione in studio

La popolazione in studio ha incluso individui appartenenti alle categorie target per la vaccinazione antinfluenzale, residenti nel bacino di utenza degli MMG e dei PLS sentinella. Pertanto tutti i medici che nelle stagioni in studio hanno partecipato a INFLUNET sono stati inclusi nello studio.

Periodo di studio

Il periodo di studio è stato compreso tra la settimana 46 e la settimana 17 dell'anno successivo per entrambe le stagioni influenzali considerate.

Definizioni di caso

Per la stima dell'EV con il metodo di screening, la definizione di caso, la raccolta dei campioni, l'arruolamento dei casi e la valutazione del loro stato vaccinale (tranne che i pazienti ospedalizzati) sono state effettuate con le stesse modalità adottate per lo studio caso-controllo.

Test di laboratorio

Il tampone faringeo, secondo quanto stabilito nell'ambito del Protocollo operativo della sorveglianza INFLUNET, doveva essere prelevato da pazienti con ILI entro e non oltre 3 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. Successivamente, i campioni biologici per la conferma della diagnosi di influenza, sono stati sottoposti a RT-PCR per la ricerca di virus influenzali di tipo A e B presso i Laboratori di riferimento regionali.

Copertura vaccinale

La copertura vaccinale rappresenta uno dei parametri necessari (PPV) per la stima dell'EV. È stata calcolata dividendo il numero di dosi di vaccino somministrate per la popolazione generale. I dati relativi al numero di dosi per categoria di rischio sono raccolti su un sito web dedicato messo a punto dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità.

Accertamento dello stato vaccinale

Le informazioni sullo stato vaccinale dei casi di ILI sono state riportate dal medico o dalle strutture ospedaliere di ricovero.

Possibili fattori di confondimento e modificatori di effetto

Nell'ambito della sorveglianza virologica dell'influenza non vengono raccolte informazioni su potenziali confondenti e modificatori di effetto, pertanto non è stato possibile aggiustare le stime per tali fattori.

Flusso dei dati

I medici sentinella e gli ospedali hanno inviato i tamponi faringei ai laboratori regionali di riferimento, accompagnati da una scheda contenente le informazioni generali sul relativo paziente. Le informazioni sono state inserite su un apposito sito web o inviate via e-mail al NIC del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate dell'ISS.

Analisi dei dati

L'EV è stata stimata confrontando la proporzione di casi in soggetti vaccinati con la proporzione della popolazione di origine vaccinata, usando la seguente formula:

$$EV = \frac{PPV - PCV}{PPV (1 - PCV)}$$

L'EV è stata stimata nei casi vaccinati da almeno 14 giorni (18).

Per il calcolo dell'intervallo di confidenza è stato utilizzato il metodo di Farrington (19).

RISULTATI DELLA STAGIONE 2010-2011

Studio caso-controllo

In totale hanno partecipato allo studio 31 MMG e 6 PLS: 21 MMG e PLS dalla Regione Campania, 14 dalla Toscana e 2 dal Lazio. Ciascun MMG aveva una popolazione di circa 1.000 assistiti, per un totale di circa 37.000 persone. Dei 37 medici reclutati, 29 (81%) hanno arruolato almeno un paziente con ILI.

Dal 15 novembre 2010 al 9 aprile 2011 sono stati arruolati 542 casi di ILI. Per 46 (8,5%) casi, il campione biologico inviato al laboratorio era inadeguato, dei rimanenti 496 campioni, 134 (24,7%) sono stati confermati con diagnosi di influenza (casi), mentre 362 (66,8%) sono risultati negativi ai test di laboratorio e sono quindi stati considerati come controlli (Figura 2).

Il mancato raggiungimento della numerosità campionaria prevista per lo studio è ascrivibile ad alcuni fattori tra cui l'attività dei virus influenzali non particolarmente intensa e al fatto che probabilmente una parte consistente dei pazienti con ILI non ha ritenuto necessaria la visita del medico curante.

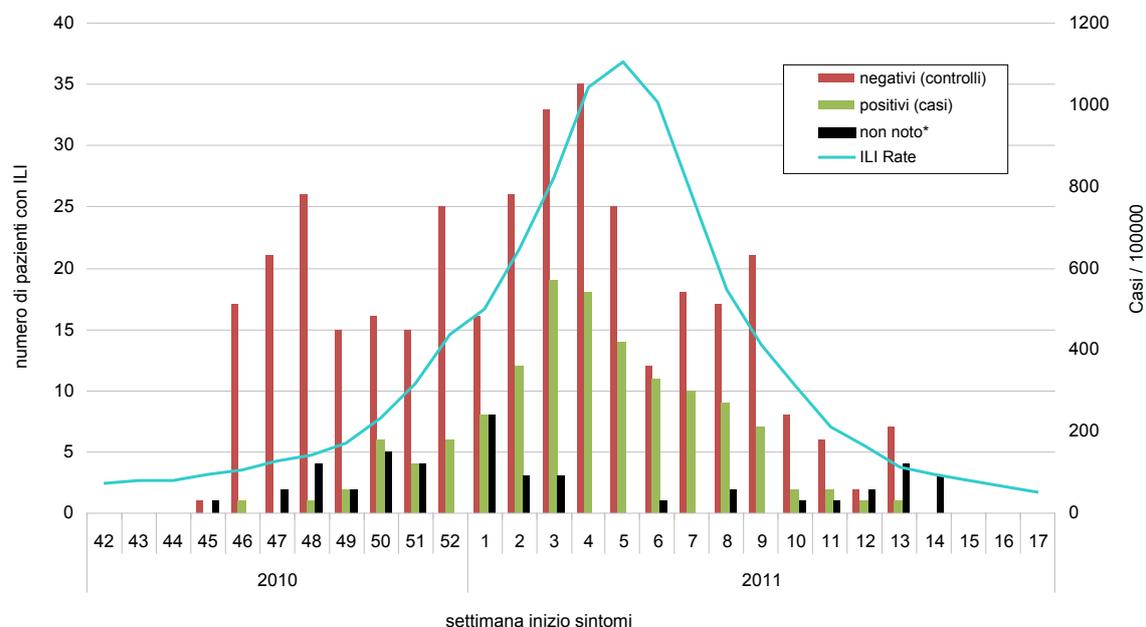


Figura 2. Distribuzione dei casi e dei controlli inclusi nello studio per settimana di inizio sintomi, rispetto all'andamento dell'incidenza di malattia. Studio caso-controllo, stagione 2010-2011

Dei 134 tamponi positivi, 70 (52,2%) sono risultati positivi per il virus influenzale di tipo B, 58 (43,3%) per il virus A/H1N1/pdm09 e 6 (4,5%) per il virus A/H3N2 (Figura 3).

Il primo tampone positivo è stato isolato in un paziente con data insorgenza sintomi nella settimana 46/2010, mentre l'ultimo caso confermato di influenza ha manifestato i sintomi nella settimana 13/2011.

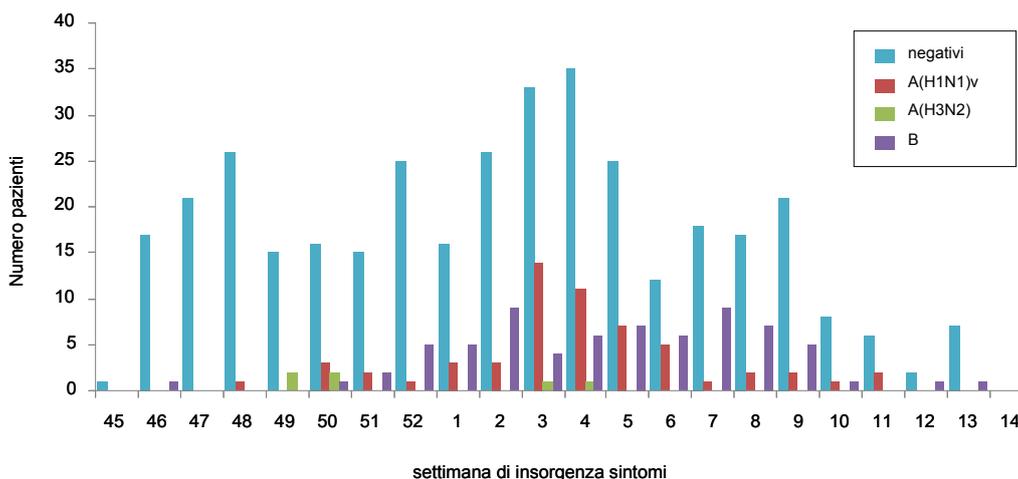


Figura 3. Distribuzione dei casi di ILI con conferma di laboratorio per sottotipo virale inclusi nello studio per settimana di inizio sintomi. Studio caso-controllo, stagione 2010-2011

Il periodo in cui si è registrato il numero maggiore di casi confermati di influenza è stato durante la settimana 3/2011 (19 casi confermati di influenza), mentre la proporzione di campioni positivi sul totale dei testati (11/23) è stata maggiore durante la settimana 6/2011.

Nella Figura 4 sono illustrate le distribuzioni per fascia di età dei casi e dei controlli reclutati nello studio. L'età mediana dei casi di ILI reclutati è stata di 35,0 anni (range: 6 mesi - 89 anni); 240 casi di ILI (48,4%) erano maschi e 256 femmine.

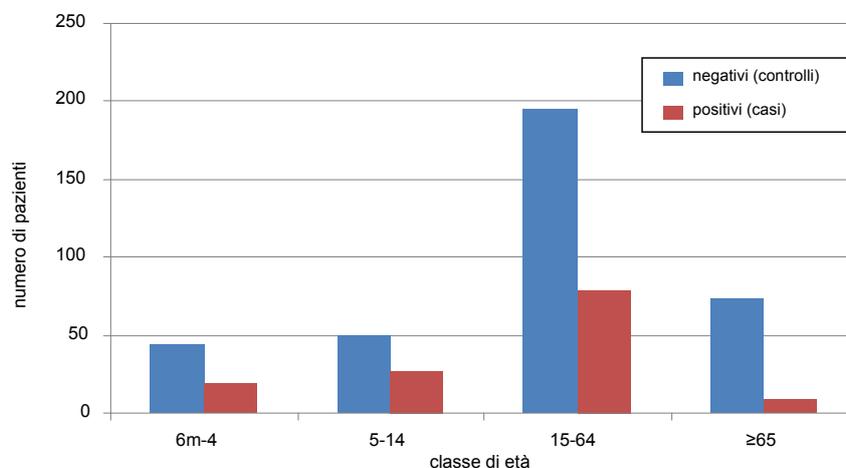


Figura 4. Distribuzione per fascia di età dei casi di influenza e dei controlli inclusi nello studio. Studio caso-controllo, stagione 2010-2011

Nella Figura 5 è riportato il diagramma di flusso che descrive il numero di soggetti inclusi ed esclusi nello studio caso-controllo e le motivazioni. In particolare sono stati esclusi i soggetti per cui non erano disponibili i risultati di laboratorio e quelli arruolati prima del primo e dopo l'ultimo caso confermato della stagione. In totale per il calcolo dell'EV sono stati analizzati i dati relativi a 134 casi e 361 controlli.

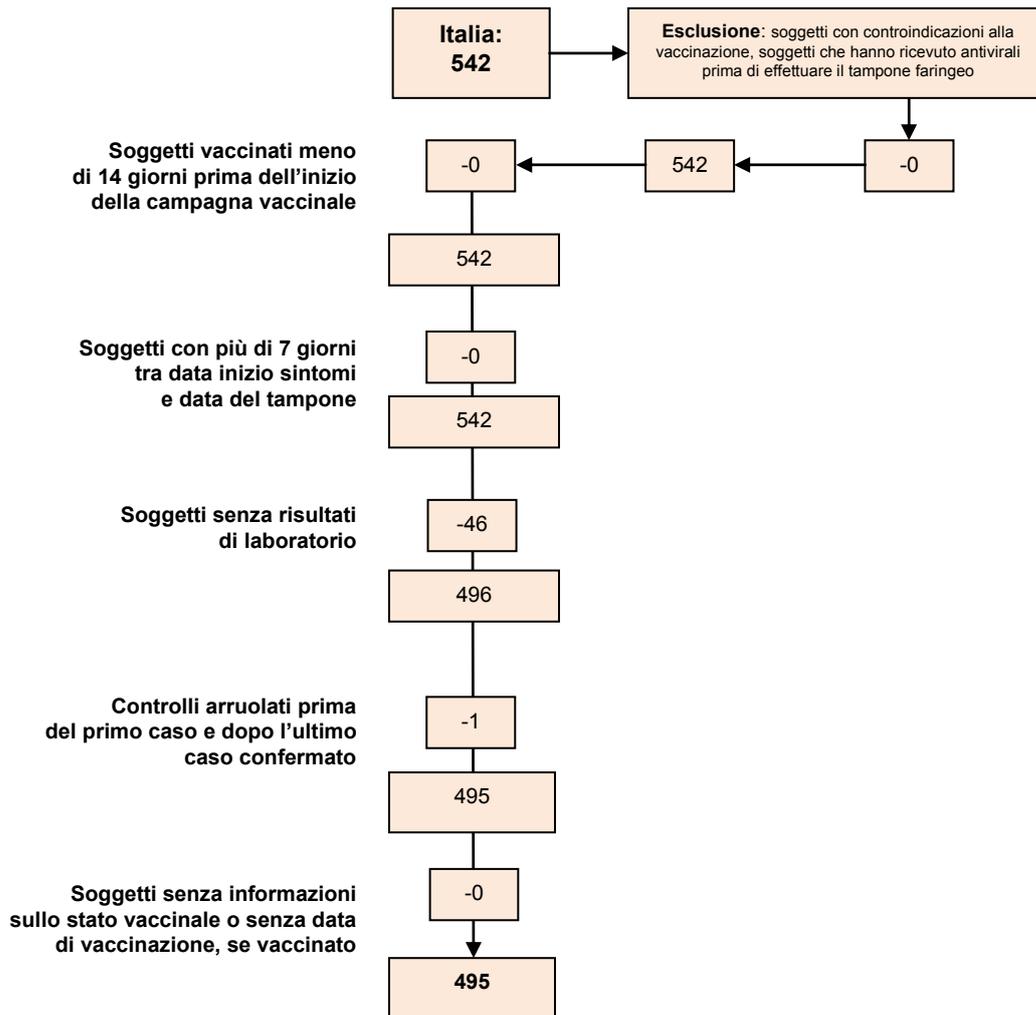


Figura 5. Diagramma di flusso dei soggetti inclusi nello studio. Studio caso-controllo, stagione 2010-2011

Confronto fra casi e controlli

Le caratteristiche demografiche dei 134 casi e 361 controlli reclutati sono riportate nella Tabella 1. L'età media risulta essere più bassa fra i casi 27,7 anni (range: 6 mesi-87 anni) rispetto ai controlli 37,9 anni (range: 6 mesi-89 anni) ($p < 0,0001$). L'intervallo di tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e l'esecuzione del tampone faringeo è risultato simile nei casi e nei controlli (mediana: 2,0 giorni per i casi e 2,1 giorni per i controlli) ($p = 0,5757$). Il numero medio di visite mediche nei 12 mesi precedenti all'insorgenza dei sintomi è risultato essere maggiore nei controlli (3,1 giorni; range 0-10) rispetto ai casi (2,5 giorni; range 0-10) ($p = 0,0048$).

Tabella 1. Caratteristiche dei casi (134) e dei controlli (361) inclusi nello studio caso-controllo, dalla settimana 46/2010 alla settimana 13/2011, stagione 2010-2011

Caratteristiche	Casi (134)		Controlli (361)		p-value
	esposti	%	esposti	%	
Sesso (maschi)	63	47,0	176	48,75	0,731
Sintomi					
Febbre	132	98,5	332	92,0	0,008
Tosse	119	88,8	296	82,0	0,067
Mialgia	107	79,8	270	74,8	0,241
Difficoltà respiratorie	18	13,4	60	16,6	0,387
Insorgenza brusca	118	88,1	312	86,4	0,633
Dolori muscolari	125	93,3	340	94,2	0,709
Mal di gola	109	81,3	289	80,1	0,748
Mal di testa	80	59,7	212	58,7	0,845
Condizioni di rischio					
Qualsiasi malattia	25	18,7	120	33,2	0,002
Cardiache	3	2,2	41	11,4	0,002
Ipertensione	14	10,4	69	19,1	0,022
Cancro	0	0	13	3,6	0,026
Diabete	1	0,7	16	4,4	0,045
Cirrosi	0	0	6	1,7	0,133
Fegato	21	15,7	75	20,8	0,202
Neuromuscolari	0	0	3	0,8	0,290
Disordini ematologici	0	0	2	0,6	0,388
Renali	1	0,7	1	0,3	0,465
Immunodeficienza	1	0,7	1	0,3	0,465
Obesità	3	2,2	10	2,8	0,743
Ospedalizzazione*	3	2,2	22	6,1	0,079
Stato funzionale					
Aiuto per camminare	1	0,7	7	1,9	0,610
Aiuto per fare il bagno	1	0,7	5	1,4	0,965
Fumo (attuale o passato)	36	26,9	101	28,0	0,627
Vaccinazione antinfluenzale					
stagionale 2010-2011	17	12,7	79	21,9	0,021
stagionale 2009-2010	25	18,7	112	31,0	0,007
stagionale 2008-09	21	15,7	92	25,5	0,019
pandemica 2009-2010	12	9,0	36	10,0	0,739
Altre vaccinazioni					
Antipneumococcica	16	11,9	44	12,2	0,965

* nei 12 mesi precedenti per malattia cronica

La Tabella 1 riporta altre caratteristiche rilevate tra i casi e tra i controlli. La proporzione di soggetti che si sono presentati con febbre e tosse è stata maggiore nei casi rispetto ai controlli ($p=0,008$ e $p=0,067$, rispettivamente). Una proporzione maggiore di controlli presentava patologie croniche a carico dell'apparato cardiovascolare, ipertensione, diabete o cancro ($p<0,05$) ed è stata ospedalizzata almeno una volta nei 12 mesi precedenti all'insorgenza dei sintomi ($p=0,079$). Un numero maggiore di controlli è risultato vaccinato con il vaccino antinfluenzale nelle due stagioni precedenti a quella in studio (2009-2010 e 2008-2009) ($p<0,05$), e i controlli sono risultati più vaccinati sia per il vaccino della stagione in corso che delle precedenti, rispetto ai casi.

Vaccinazione antinfluenzale per la stagione 2010-2011 fra i casi e i controlli

In totale 100 soggetti con ILI hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale per la stagione in studio. La prima vaccinazione è stata somministrata durante la settimana 40/2010 e l'ultima nella settimana 50/2010. In totale 96 soggetti con ILI (19,4%) hanno ricevuto il vaccino più di 14 giorni prima l'insorgenza dei sintomi (Figura 6).

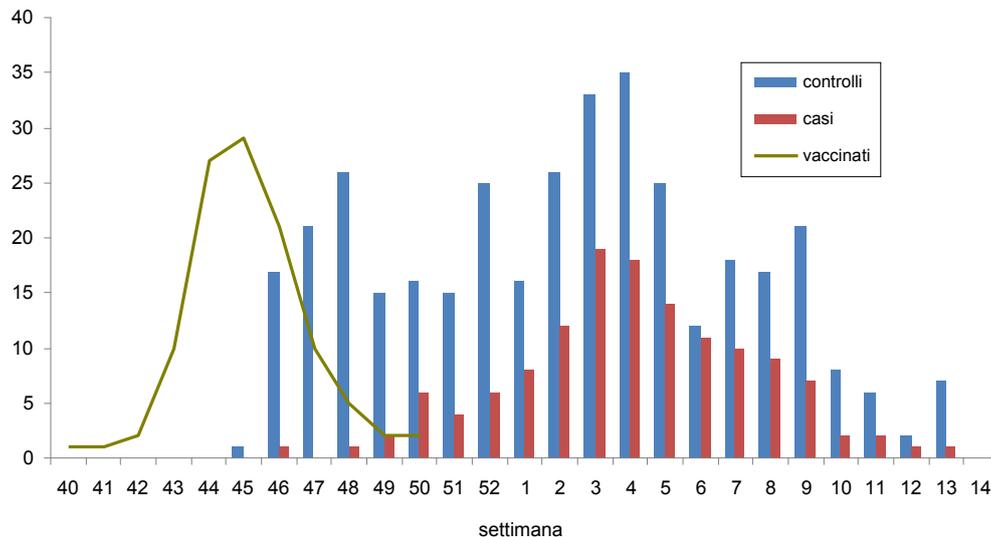


Figura 6. Numero di soggetti vaccinati (100), casi (134) e controlli (361), per settimana di vaccinazione e di insorgenza sintomi. Studio caso-controllo, stagione 2010-2011

La copertura vaccinale stagionale, è aumentata con l'aumentare dell'età: 3,2% tra i bambini di età inferiore ai 5 anni, 5,2% tra i soggetti di età compresa tra 5-14 anni, 11,0% tra i 15-64 anni e 73,2% negli ultrasessantacinquenni. In totale 17 casi (12,7%) e 79 controlli (21,9%) hanno ricevuto il vaccino stagionale almeno 14 giorni prima l'insorgenza dei sintomi.

Stima dell'EV non aggiustata

L'EV non aggiustata è risultata pari al 48,1% (IC95%: 6,8-72,4) per tutti i ceppi virali contenuti nel vaccino. Stratificando per tipo di virus l'EV non aggiustata è risultata pari al 42,9% (IC95%: -28,2-77,5) per il virus A/H1N1/pdm09, 60,3% (IC95%: 8,6-85,2) per il virus B, mentre per il virus A/H3N2 la stima puntuale dell'EV è risultata negativa ovvero pari a -78,5% (IC95%: -1169-84,2) (Figura 7).

Analisi stratificata

L'analisi stratificata ha evidenziato che l'età, la presenza di almeno una malattia cronica, l'aver effettuato precedenti vaccinazioni antinfluenzali stagionali e appartenere alle categorie per

cui la vaccinazione è raccomandata (ultrasessantacinquenni, soggetti con condizioni di rischio, donne al secondo e terzo trimestre di gravidanza, contatti stretti con soggetti a rischio) sono dei fattori di confondimento.

L'aver ricevuto il vaccino pandemico nella stagione 2009-2010 è un modificatore di effetto: l'OR è infatti pari a 0,3 (IC95%: 0,1-0,7) per quelli che non hanno lo ricevuto e 2,5 (IC95%: 0,5-13,2) per quelli che lo hanno ricevuto.

L'età rappresenta il confondente più importante.

Stima dell'EV aggiustata

Dopo aver aggiustato per fascia di età (<5, 5-14, 15-64, 65+), la presenza di almeno una malattia cronica ed il mese di insorgenza sintomi, l'EV aggiustata è pari a 32,5% (IC95%: da -66,3% a 72,6%) per tutti i virus, è negativa e pari a -28,8% (IC95%: da -249,0% a 52,5%) per il virus A(H1N1)pdm09 e pari a 59,3% (IC95%: da -63,9% a 89,9%) per il virus di tipo B (Figura 7). Per quanto riguarda il tipo A(H3N2), la bassa numerosità campionaria non ha consentito di poter calcolare l'EV aggiustata. Inoltre si è provveduto a calcolare l'EV aggiustata in coloro che non hanno ricevuto il vaccino pandemico nella stagione 2009-2010 e coloro che l'hanno ricevuto: l'EV risulta pari a 32,5% (IC95%: da -66,3% a 72,6%) e -312,0% (IC95%: da -1764% a 9,0%) rispettivamente.

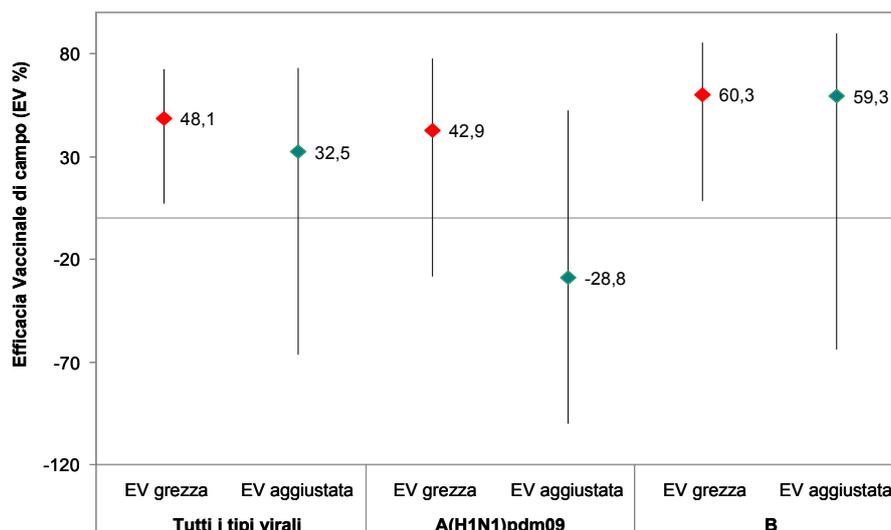


Figura 7. Stima dell'EV, grezza e aggiustata, per tutti i virus e per sottotipo virale. Studio caso-controllo, stagione 2010-2011

Studio con metodo di screening

In totale, nell'ambito della sorveglianza INFLUNET, dalla settimana 46/2010 alla 13/2011, sono stati raccolti presso il NIC 2.865 campioni positivi.

Proporzione di casi confermati in laboratorio in soggetti vaccinati (PVC)

La proporzione di casi di influenza confermati in laboratorio in soggetti vaccinati (PVC), è risultata pari all'8,8%. La distribuzione per età dei casi vaccinati ha messo in evidenza una proporzione di vaccinati pari al 10,7% (64/598) nei soggetti di età compresa fra 0-14 anni, 3,5% (9/260) nei casi di età compresa fra 15-64 anni e 18,2% (6/33) nei soggetti di età ≥ 65 anni.

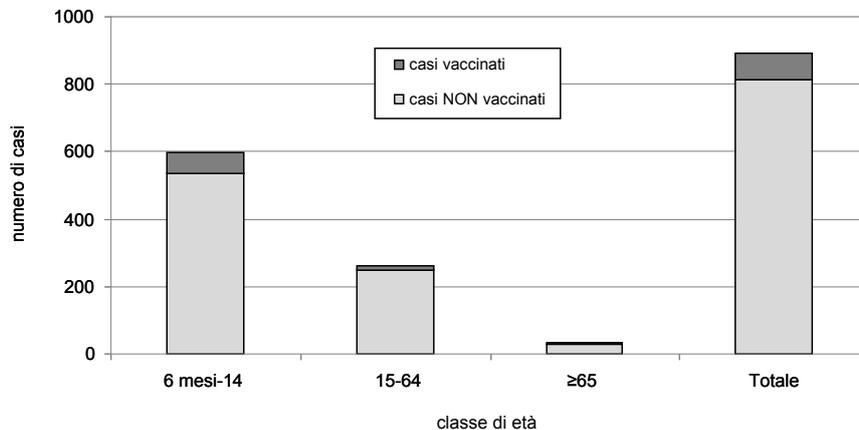


Figura 8. Distribuzione dei casi confermati di età >6 mesi (891) per stato vaccinale e fascia di età, settimana 46/2010 alla 13/2011. Studio con metodo di screening, stagione 2010-2011

Proporzione di popolazione vaccinata nella stagione 2011-2012 (PPV)

Sulla base del numero di dosi somministrate durante la campagna vaccinale antinfluenzale 2010-2011 (9.291.673), la proporzione di popolazione vaccinata nella stagione corrente (PPV) (copertura vaccinale stimata sulla popolazione generale) è risultata pari a 16,8%. Nei soggetti di età compresa fra 0-14 anni è risultata 3,6%, tra i soggetti di età compresa tra i 15-64 anni 6,1% e tra i soggetti pari o superiori a 65 anni 53,9%.

Stima dell'EV

L'EV stimata è risultata pari a 52,1% (IC95%: 39,6-61,9) in tutte le fasce di età. Nei bambini di età compresa fra 0-14 anni il vaccino non ha mostrato efficacia, nei soggetti di età compresa fra 15-64 è risultata un'EV pari a 49,3% (IC95%: 1,5-73,9), nei soggetti di età ≥ 65 anni pari a 84,7% (IC95%: 63,0-93,7) (Tabella 2).

Tabella 2. Stima dell'EV totale e per fascia di età. Studio con metodo di screening, stagione 2010-2011

Fascia di età	Casi	Vaccinati	PCV	PPV	EV (%)	IC95%
0-14	598	64	10,7	3,6	0	-
15-64	260	9	3,5	6,1	49,3	1,5-73,9
65 e oltre	33	6	18,2	59,3	84,7	63,0-93,7
Totale	891	79	8,8	16,8	52,1	39,6-61,9

RISULTATI DELLA STAGIONE 2011-2012

Studio caso-controllo

In totale hanno partecipato allo studio 6 MMG e 4 PLS di cui 4 MMG e 1 PLS della Regione Lazio e 2 MMG e 3 PLS dell'Emilia-Romagna. Tutti i medici reclutati hanno arruolato almeno un paziente con ILI.

Dal 18 novembre 2011 al 4 aprile 2012 sono stati arruolati 191 soggetti che presentavano ILI. Di questi, 85 (44,5%) erano casi di influenza confermati in laboratorio, mentre 106 (55,5%) sono risultati negativi ai test di laboratorio e sono quindi stati classificati come controlli (Figura 9).

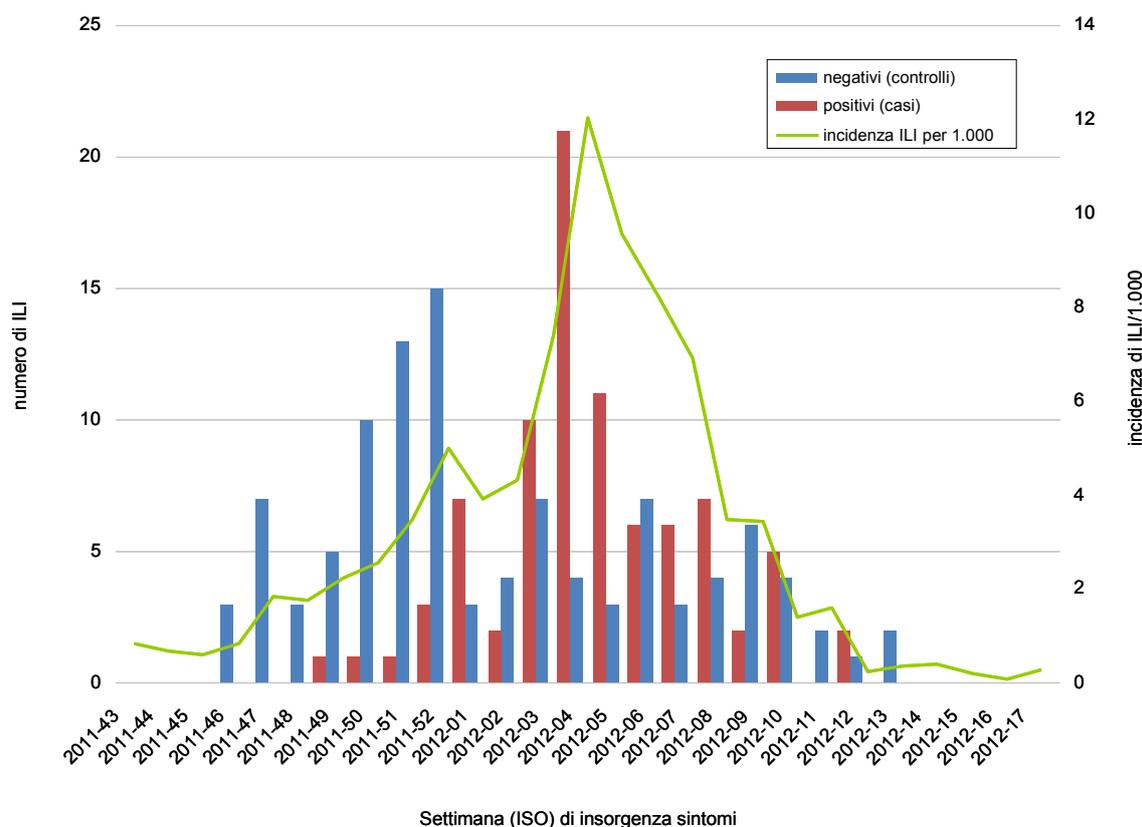


Figura 9. Distribuzione dei casi di ILI e dei controlli per settimana di inizio sintomi. Studio caso-controllo, stagione 2011-2012

Il mancato raggiungimento della numerosità campionaria prevista per lo studio è ascrivibile ad alcuni fattori tra cui l'attività dei virus influenzali non particolarmente intensa e al fatto che probabilmente una parte consistente dei pazienti con ILI non ha ritenuto necessario contattare il medico curante.

Degli 85 tamponi positivi, 79 (92,9%) erano virus influenzale di tipo A/H3N2, 2 (2,4%) virus A non tipizzato, e 4 (4,7%) virus B (Figura 10).

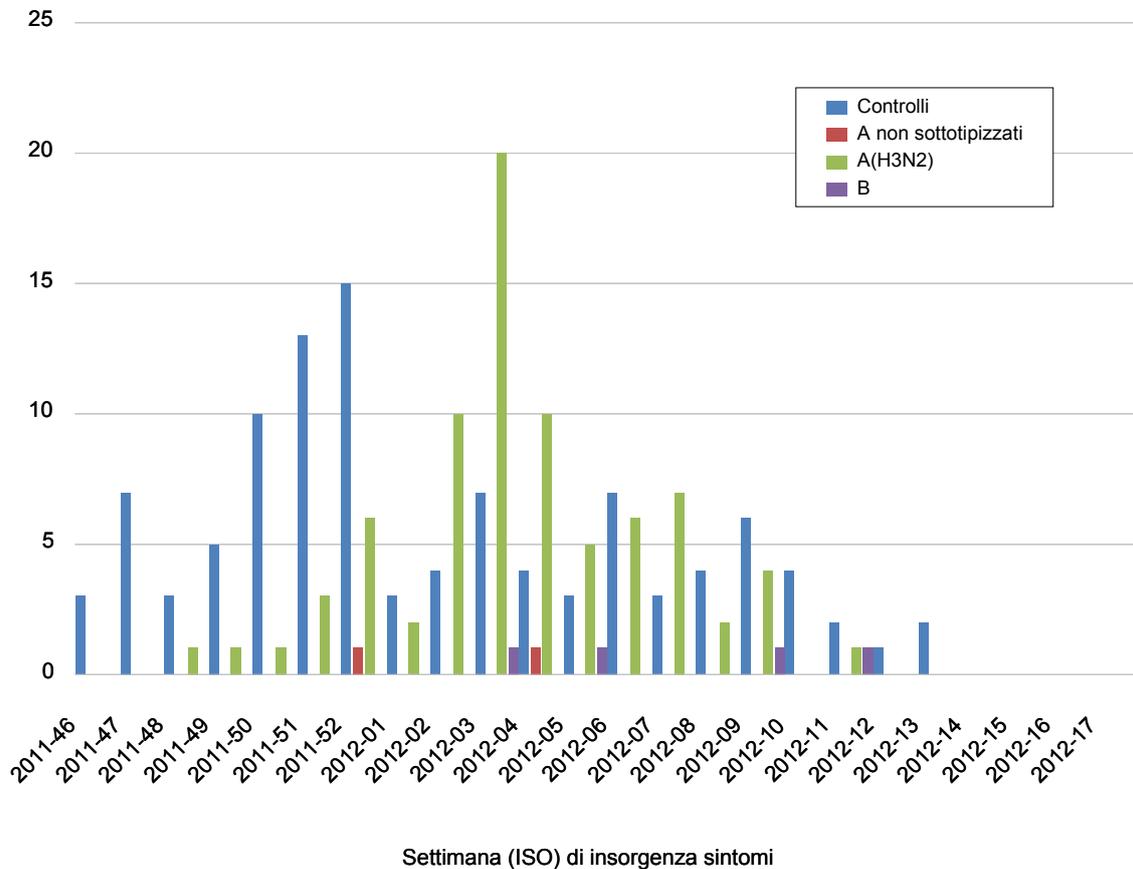


Figura 10. Distribuzione dei casi di ILI con conferma di laboratorio per sottotipo virale per settimana di inizio sintomi. Studio caso-controllo, stagione 2011-2012

Il primo tampone positivo è stato isolato in un paziente con data insorgenza sintomi nella settimana 48/2011, mentre gli ultimi due casi confermati di influenza hanno manifestato i sintomi durante la settimana 11/2012.

Il picco di casi confermati è stato registrato durante la terza settimana del 2012 (21 casi confermati di influenza). Nella stessa settimana è stata osservata anche la maggiore proporzione di campioni positivi sul totale dei testati (21/28). L'età mediana dei casi di ILI era di 34 anni (range: 6 mesi-87 anni); 100 (52,4%) individui erano maschi.

Nella Figura 11 è riportato il diagramma di flusso che descrive il numero di soggetti inclusi o esclusi nello studio caso-controllo e le motivazioni. In particolare, sono stati esclusi i soggetti con insorgenza sintomi precedente al primo caso confermato di influenza della stagione e successiva all'ultimo. In totale sono stati analizzati i dati relativi a 85 casi e 93 controlli.

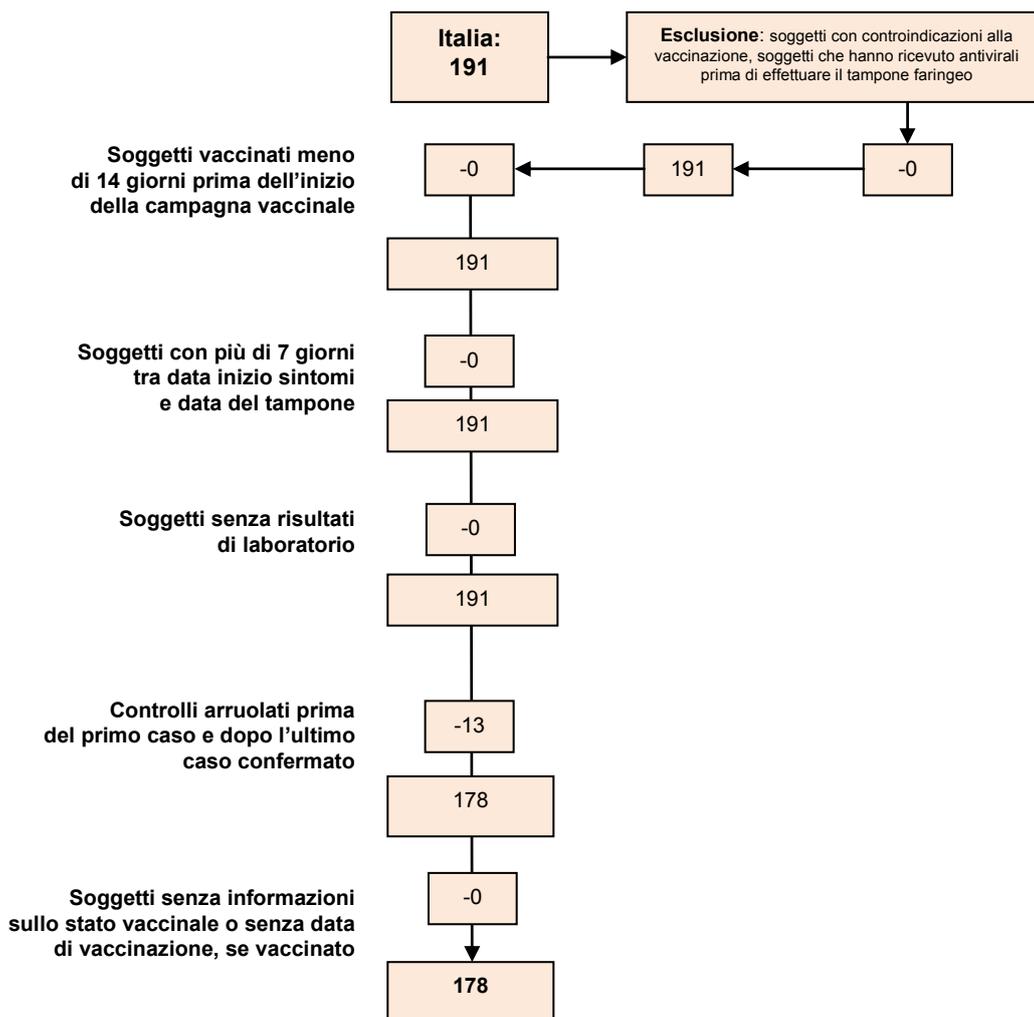


Figura 11. Diagramma di flusso dei soggetti inclusi nello studio caso-controllo. Studio caso-controllo, stagione 2011-2012

Confronto fra casi e controlli

Le caratteristiche demografiche degli 85 casi e dei 93 controlli reclutati sono riportate nella Tabella 3. L'età mediana tra i casi è risultata di 32 anni e tra i controlli di 33 anni: tale differenza non risulta statisticamente significativa ($p=0,8441$).

Il tempo mediano intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e l'effettuazione del tampone faringeo è di 2 giorni sia per i casi che per i controlli ($p=0,5996$).

Il numero mediano di visite mediche nei 12 mesi precedenti all'insorgenza dei sintomi è stato 3 tra i controlli e 2 tra i casi, tale differenza risulta essere statisticamente significativa ($p=0,0257$).

Tabella 3. Caratteristiche dei casi (85) e dei controlli (93) inclusi nello studio. Studio caso-controllo, stagione 2011-2012

Caratteristiche	Casi (85) Mediana (IQR)	Controlli (93) Mediana (IQR)	p-value
Età	32 (36)	33 (43)	0,8441
Giorni di ritardo fra insorgenza sintomi e tampone	2,0 (2)	2,0 (2)	0,5996
Visite nei 12 mesi precedenti	2,0 (3)	3,0 (3)	0,0257

IQR: InterQuartile Range

Nella Tabella 4 vengono riportate le proporzioni di alcuni sintomi, di alcune patologie croniche e delle vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica osservate tra i casi e i controlli.

Tabella 4. Caratteristiche dei casi (85) e controlli (93) inclusi nello studio. Studio caso-controllo, stagione 2011-2012

Caratteristiche	Casi (85)		Controlli (93)		p-value
	esposti	%	esposti	%	
Sesso (maschi)	46	54,1	50	53,8	0,962
Sintomi					
Febbre	85	100	93	100,0	-
Tosse	78	91,8	80	86,0	0,226
Mialgia	62	72,9	56	60,2	0,073
Difficoltà respiratorie	7	8,2	13	14,0	0,226
Insorgenza brusca	82	96,5	83	89,2	0,064
Dolori muscolari	84	98,8	93	100	0,294
Mal di gola	77	90,6	85	91,4	0,850
Mal di testa	56	65,9	39	41,9	0,001
Condizioni di rischio					
Qualsiasi malattia	18	21,2	32	34,4	0,050
Cardiache	10	11,8	17	18,3	0,226
Ipertensione	12	14,1	15	16,3	0,551
Cancro	2	2,3	4	4,3	0,472
Diabete	3	3,5	5	5,4	0,552
Cirrosi	1	1,2	1	1,1	0,949
Fegato	9	10,6	13	14,0	0,492
Neuromuscolari	-	-	-	-	-
Renali	-	-	1	1,1	0,338
Immunodeficienza	-	-	-	-	-
Obesità	1	1,2	3	3,2	0,357
Ospedalizzazione*	2	2,35	3	3,3	0,716
Stato funzionale					
Aiuto per camminare	2	2,3	2	2,2	0,936
Aiuto per fare il bagno	-	-	2	2,4	0,170
Fumo (attuale o passato)	10	11,9	15	16,3	0,910
Vaccinazione antinfluenzale					
stagionale 2011-2012	10	11,8	27	29,0	0,005
stagionale 2010-2011	11	12,9	27	29,0	0,009
stagionale 2009-2010	9	10,6	26	30,2	0,001
pandemica 2009-2010	4	4,8	11	12,6	0,072
Altre vaccinazioni					
Antipneumococcica	18	21,4	21	23,6	0,733

* nei 12 mesi precedenti per malattia cronica

Il confronto non ha mostrato differenze nella maggior parte delle caratteristiche esaminate. Un numero maggiore di casi presentava mal di testa ($p=0,001$), mentre un maggior numero di controlli è risultato vaccinato nelle due stagioni precedenti (2009-2010 $p=0,001$ e 2010-2011 $p=0,009$), e per la stagione corrente ($p=0,005$).

Vaccinazione antinfluenzale stagione 2011-2012 tra i casi e i controlli

In totale 37 soggetti con ILI hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale per la stagione in studio. La prima vaccinazione è stata somministrata durante la settimana 43/2011 e l'ultima nella settimana 48/2011. In totale 36 soggetti con ILI (20,2%) hanno ricevuto il vaccino più di 14 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi (Figura 12). Soltanto 1 soggetto con ILI ha ricevuto il vaccino antinfluenzale meno di 14 giorni prima dall'insorgenza dei sintomi ed è stato quindi considerato non vaccinato.

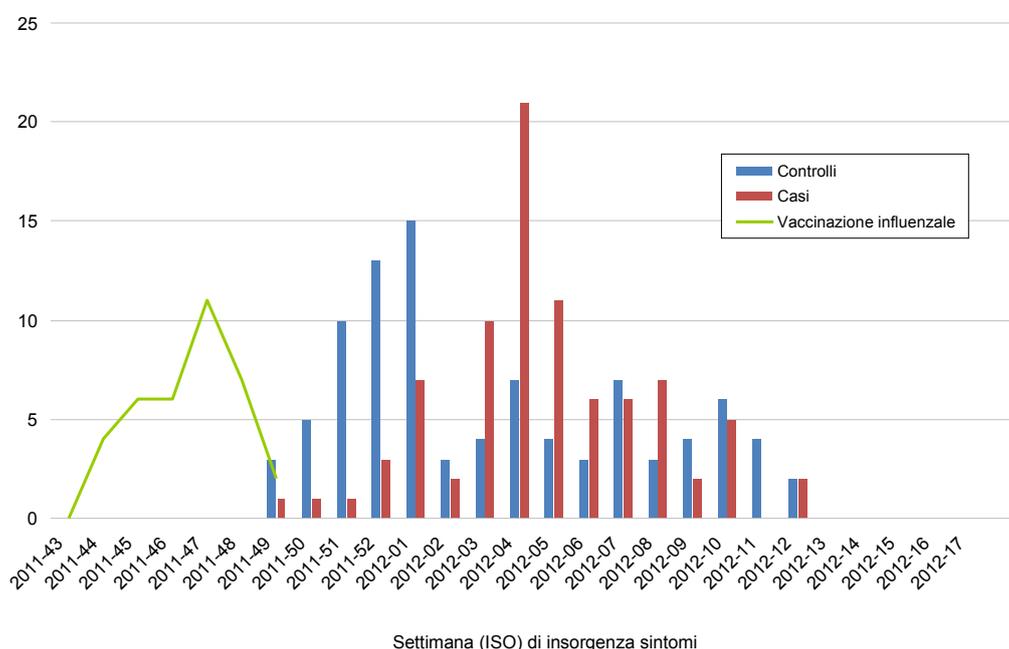


Figura 12. Numero di soggetti vaccinati (36), casi (85) e controlli (93), per settimana di vaccinazione e di insorgenza sintomi. Studio caso-controllo, stagione 2011-2012

La copertura vaccinale aumenta significativamente all'aumentare dell'età: 8,9% tra i bambini con meno di 15 anni, del 17,6% tra coloro di età compresa tra i 15 e i 64 anni, e del 65,0% tra pazienti con ILI con più di 65 anni ($p\text{-value} < 0,0001$).

In totale 10 casi (11,8%) e 26 controlli (28,0%) hanno ricevuto il vaccino stagionale 2011/12 almeno 14 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi.

Stima dell'EV

La stima grezza dell'EV è risultata pari al 65,7% (IC95%: 23,3%-84,6%) per tutti i virus influenzali contenuti nel vaccino, mentre stratificando per sottotipo virale e in particolare per il ceppo A/H3N2, è risultata pari al 62,7% (IC95%: -16,6%-83,3%).

Per gli altri sottotipi virali non è stata effettuata la stima dell'EV grezza per scarsa numerosità (solo 4 casi di B e 2 di A non tipizzato).

Stima dell'EV aggiustata

L'analisi dell'EV ha dato un OR grezzo pari a 0,34 (IC95%: 0,14-0,81). Stratificando questo risultato per alcune covariate abbiamo ottenuto gli OR strato specifici e l'OR aggiustato per la covariata presa in considerazione.

L'analisi stratificata ha evidenziato che l'età rappresenta un fattore di confondimento positivo (aumento dell'efficacia vaccinale) per la valutazione dell'efficacia vaccinale. La presenza di almeno una malattia cronica, l'aver effettuato la vaccinazione nella stagione pandemica del 2009-2010 e nella stagione 2010-2011 e appartenere alle categorie per cui la vaccinazione è raccomandata (ultrasessantacinquenni, soggetti con condizioni di rischio, donne gravide al secondo e terzo trimestre, contatti stretti di soggetti a rischio) sono invece fattori di confondimento negativi (diminuzione dell'efficacia vaccinale) (Tabella 5).

L'età ha rappresentato un importante fattore di confondimento positivo. Tuttavia è stato impossibile stratificare per gruppi di età (<5,5-14,15-64,65+) a causa della ridotta dimensione del campione poiché per molti gruppi non erano disponibili casi vaccinati.

Tabella 5. Analisi stratificata degli effetti del vaccino antinfluenzale stagionale sull'influenza. Studio caso-controllo, stagione 2011-2012

Covariata	OR grezzo (IC95%)*	OR aggiustato (IC95%)
Presenza di malattie croniche		
Sì	0,68 (0,19-2,56)	0,39 (0,15-1,02)
No	0,12 (0,01-0,97)	
Fascia di età		
< 65 anni	0,25 (0,07-0,76)	0,29 (0,12-0,71)
≥ 65 anni	0,47 (0,05-4,31)	
Vaccinazione pandemica nella stagione 2009-2010		
Sì	0,30 (0,01-31,33)	0,49 (0,19-1,27)
No	0,52 (0,16-1,53)	
Vaccinazione stagionale nella stagione 2010-2011		
Sì	1,74 (0,14-94,08)	0,48 (0,10-2,34)
No	0,00 (0,00-1,12)	
Appartenenza a gruppo target per la vaccinazione		
Sì	0,60 (0,18-1,89)	0,41 (0,17-1,01)
No	0,13 (0,01-1,15)	

* OR grezzo per lo specifico strato della covariata

Analisi multivariata

Dopo aver effettuato l'analisi stratificata per una sola covariata alla volta, è stata effettuata un'analisi di regressione logistica multivariata per valutare l'EV aggiustata per effetto simultaneo

di tutte le covariate. L'OR aggiustato per fascia di età, per presenza di almeno una malattia cronica, per vaccinazione nella precedente stagione 2010-2011 e per appartenenza alle categorie per cui la vaccinazione è raccomandata, è risultato pari a 0,58 (IC95%: 0,12-2,71) per tutti i tipi di virus.

Questo valore di OR corrisponde a una stima aggiustata di EV pari a 42,0% (IC95%: -171,2%-87,6%).

La stessa analisi multivariata è stata effettuata per il sottotipo virale A/H3N2. L'OR aggiustato è risultato pari a 0,61 (95%CI: 0,13-2,86) corrispondente a una stima aggiustata dell'EV del 39% (95%CI: -186,0-87,1) (Figura 13).

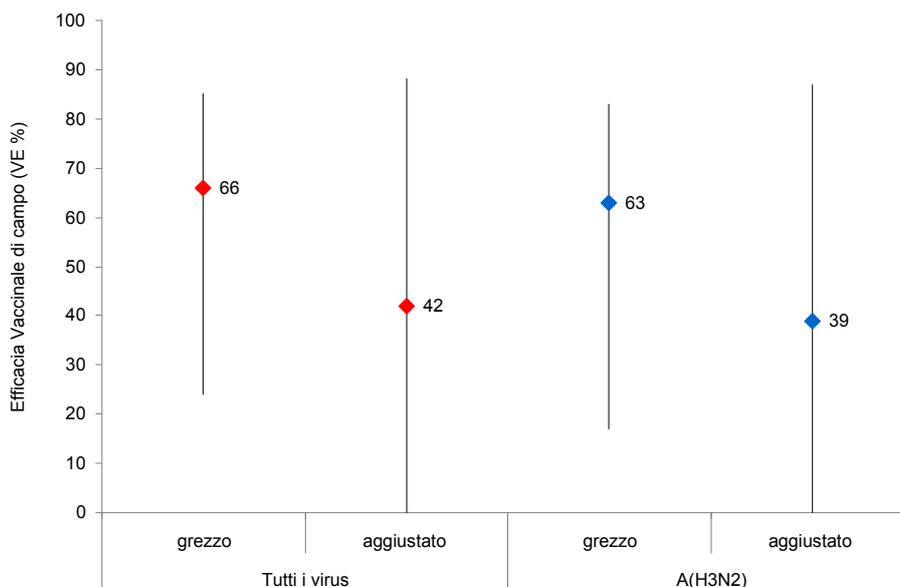


Figura 13. Stima dell'efficacia vaccinale di campo, grezza e aggiustata, per tutti i virus e per il sottotipo virale A(H3N2). Studio caso-controllo, stagione 2010-2011

Studio con metodo di screening

Proporzione di casi confermati in laboratorio in soggetti vaccinati (PVC)

In totale, dalla settimana 46/2011 alla 17/2012, sono stati raccolti 1.671 campioni positivi, nell'ambito della sorveglianza virologica INFLUNET. L'89,3% di questi, è risultato positivo per A/H3N2, lo 0,2% per A/H1Nv, il 3,5% per influenza di tipo B, mentre il 7% non è stato sottotipizzato. Di questi, solo 623 casi, riportavano l'informazione sullo stato vaccinale. In Figura 14 è riportata la distribuzione dei ceppi isolati per settimana di insorgenza sintomi dei casi confermati in laboratorio con età superiore a sei mesi di cui era disponibile lo stato vaccinale.

Tra i 623 casi di cui era noto lo stato vaccinale, 107 (17,2%) erano vaccinati e 516 (82,8%) non vaccinati. Tra i 599 casi di età compresa tra 6 mesi e 64 anni, 96 (16,0%) erano vaccinati; tra i 24 casi di età uguale o superiore a 65 anni, 11 (45,8%) erano vaccinati (Figura 15).

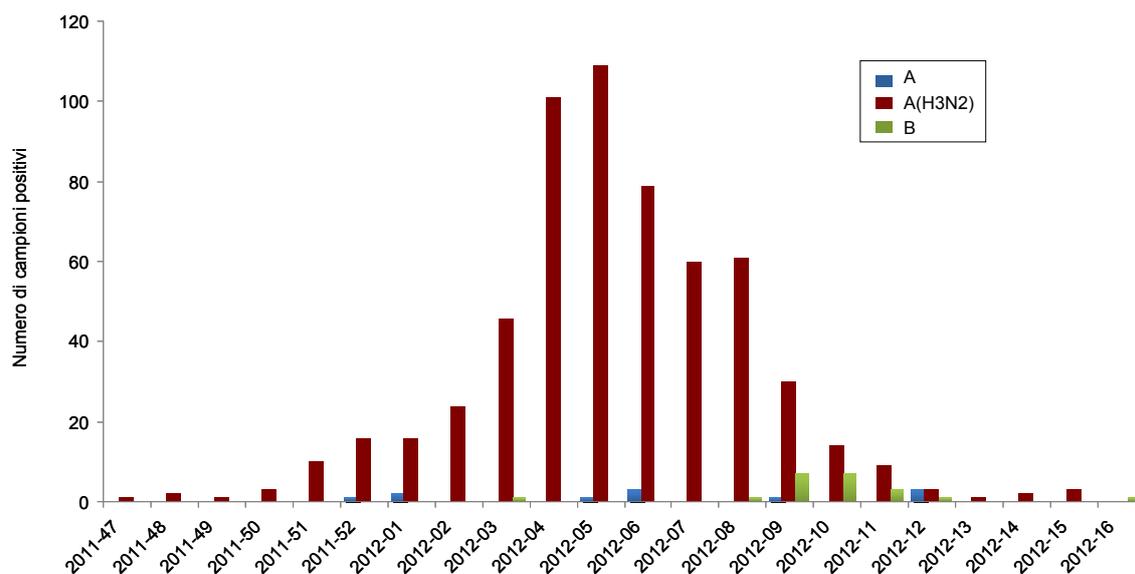


Figura 14. Distribuzione dei casi confermati (623) con informazione sullo stato vaccinale per sottotipo e data insorgenza sintomi. Studio con metodo di screening, stagione 2011-2012

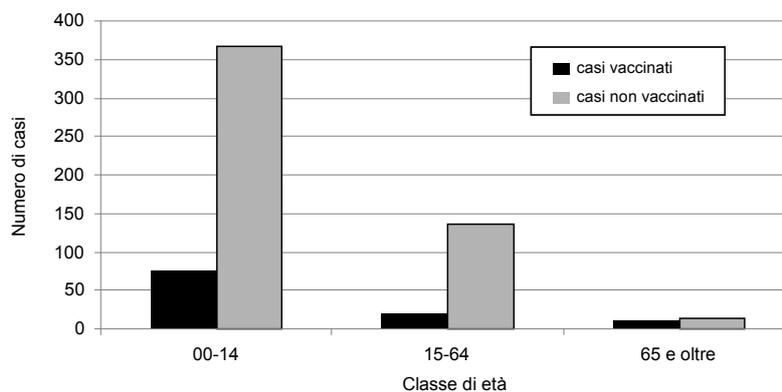


Figura 15. Distribuzione dei casi confermati per stato vaccinale e fascia di età. Studio con metodo di screening, stagione 2011-2012

Proporzione di popolazione vaccinata nella stagione 2011-2012 (PPV)

In Italia, nella popolazione generale, la copertura vaccinale per il vaccino antiinfluenzale nella stagione in studio, è risultata pari a 17,8% (dosi somministrate 10.816.886).

La copertura vaccinale nella popolazione di età inferiore ai 65 anni è stata pari al 6,4%, nei soggetti con età pari o superiore a 65 anni pari al 62,7%.

Stima dell'EV grezza e aggiustata per fascia d'età

L'EV stimata con il metodo di screening è risultata pari al 4,5% (IC95%: -17,6-22,5) in tutte le fasce di età, -178,2% (IC95%: -246,1-123,7) nei soggetti di età inferiore ai 65 anni e 49,7% (IC95%: -12,3-77,5) nei soggetti di età ≥ 65 anni (Tabella 6).

Tabella 6. Stima dell'EV, totale e per fascia di età. Studio con metodo di screening, stagione 2011-2012

Fasce di età	Casi n.	Vaccinati n.	PCV %	PPV %	Efficacia vaccinale %	IC95%
< 65 anni	599	96	16,0	6,4	-178,2	-246,1-123,7
≥ 65 anni	24	11	45,8	62,7	49,7	-12,3-77,5
Totale	623	107	17,2	17,8	4,5	-17,6-22,5

DISCUSSIONE

Per stimare l'efficacia vaccinale dei vaccini antinfluenzali nel prevenire l'influenza, esistono diversi metodi e possono essere utilizzati diversi disegni di studio (12), ciascuno dei quali, nonostante sia ampiamente utilizzato, presenta vantaggi e svantaggi su cui la comunità scientifica discute da diverso tempo. La scelta del metodo da utilizzare dipende dalle caratteristiche del sistema di sorveglianza, dalla sua tempestività nel fornire stime durante le stagioni influenzali e dalle risorse disponibili.

In Italia, nelle stagioni 2010-2011 e 2011-2012 sono stati condotti, nell'ambito del sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza (INFLUNET), due tipi di studi: uno di tipo caso-controllo disegnato *ad hoc* e uno utilizzando il metodo dello screening. I risultati, ottenuti con entrambi i tipi di studio, hanno messo in evidenza che i vaccini antinfluenzali per entrambi le stagioni in studio, hanno conferito una protezione da moderata a bassa nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio (EV aggiustata 32,5% nel 2010-2011 e 42% nel 2011-2012). Come già riportato in letteratura in numerosi studi pubblicati (18, 20-22), tra i fattori che potrebbero avere contribuito a determinare tali valori di EV, il più rilevante risulta il limitato *match* tra i ceppi circolanti e quelli contenuti nel vaccino.

Tuttavia le indagini molecolari condotte nell'ambito della sorveglianza virologica INFLUNET, non hanno evidenziato la presenza di *mis-match* tra i ceppi virali circolanti durante le stagioni in studio e quelli contenuti nei relativi vaccini. L'analisi antigenica di questi ceppi, condotta attraverso tecniche di inibizione dell'emoagglutinazione (HI), ha evidenziato che la maggior parte dei sottotipi virali dell'A/H1N1pmd09 isolati nella stagione 2010-2011 avevano una buona concordanza con quelli contenuti nel vaccino (A/California/7/2009) e solo pochi virus hanno mostrato scarsa reattività all'HI, mentre i virus B isolati mostravano una perfetta concordanza con il virus B contenuto nel vaccino (B/Brisbane/60/2008); e che la maggior parte dei sottotipi virali dell'A/H3N2 isolati nella stagione 2011/2012 avevano una buona concordanza con quelli contenuti nel vaccino (A/perth/16/2009).

Tuttavia, non è possibile escludere che i virus circolanti nelle regioni dove sono stati condotti gli studi caso-controllo, fossero differenti rispetto a quelli inclusi nei vaccini.

Per due stagioni consecutive, si è osservata una ridotta EV del vaccino trivalente stagionale antinfluenzale, che si discosta dall'elevata efficacia rilevata per il vaccino pandemico monovalente impiegato in Italia nel 2009-2010 nella stessa popolazione target utilizzando il medesimo tipo di studio (18, 23). L'elevata EV osservata durante la stagione pandemica potrebbe essere dovuta al fatto che il vaccino pandemico non era raccomandato nei soggetti di età ≥ 65 anni in assenza di patologie concomitanti pertanto la popolazione vaccinata in quella stagione era più giovane e più immunocompetente e di conseguenza con una migliore risposta immunitaria nei vaccinati. Tuttavia, le stime di EV sono coerenti con quelle degli studi condotti in anni precedenti, caratterizzati da una predominante circolazione del virus influenzale A/H3N2. In questi studi, l'efficacia del vaccino influenzale oscilla tra il 10% e il 68% a seconda del grado di appaiamento antigenico. In secondo luogo, le analisi preliminari degli studi europei suggerirebbero una riduzione dell'EV al passare del tempo trascorso dalla vaccinazione, supportando le ipotesi di riduzione dell'immunità. Tale approfondimento, però, non è stato possibile sui dati italiani, a causa del ridotto numero di individui vaccinati reclutati.

Non è possibile escludere la possibilità che questi risultati siano legati al caso. Tuttavia, dobbiamo considerare che la dimensione complessiva del campione è stata assai contenuta e che l'analisi multivariata si è basata su una stratificazione per la quale la dimensione del campione è stata veramente esigua. Il mancato raggiungimento della numerosità campionaria prevista è

ascrivibile ad alcuni fattori tra cui la limitata adesione dei medici allo studio, un'attività dei virus influenzali non particolarmente intensa e al fatto che probabilmente una parte consistente dei pazienti affetti da ILI non ha ritenuto necessaria la visita del medico curante.

Va inoltre sottolineato, che entrambi gli studi presentano delle limitazioni.

Per quanto concerne lo studio caso-controllo non è stato possibile raggiungere la numerosità campionaria necessaria per ottenere delle solide stime nazionali, in nessuna delle due stagioni in studio. Ciò è ascrivibile ad alcuni fattori tra cui la limitata adesione dei medici allo studio, un'attività dei virus influenzali non particolarmente intensa e al fatto che probabilmente una parte consistente dei pazienti affetti da ILI non ha ritenuto necessaria la visita del medico curante.

Inoltre i risultati potrebbero rappresentare il reale effetto del vaccino stagionale, probabilmente legato al caso, oppure essere causati da *bias* (selezione o informazione). In tale tipo di studio, infatti, i controlli dovrebbero idealmente essere un campione rappresentativo della popolazione di origine dalla quale provengano i casi impiegati nello stesso studio. Nel nostro campione, i casi e i controlli erano molto simili eccezion fatta per la copertura vaccinale nelle due precedenti stagioni. Per quanto concerne i *bias* di informazione, il disegno di questo tipo di studi contiene questo errore per sua natura: il medico che recluta il paziente con ILI non sa se lui/lei verrà reclutato come caso o come controllo e qualunque errore è quindi, praticamente, indifferente (la distorsione dei risultati non provoca effetti). La sistematica selezione dei pazienti è una modalità semplice ed efficace di evitare ulteriori *bias* di selezione (ad esempio la tendenza a reclutare maggiormente pazienti vaccinati).

I dati sono stati aggiustati per la maggior parte dei fattori di confondimento descritti in letteratura. L'efficacia aggiustata del vaccino antinfluenzale è stata più bassa di quella grezza, suggerendo diversi confondenti positivi. I principali confondenti identificati, sono stati i gruppi d'età (<65, ≥65), la presenza di almeno una patologia cronica, la precedente vaccinazione antinfluenzale, l'appartenenza ad un gruppo target per la vaccinazione. Da notare che tutti questi possono essere considerati come confondenti negativi, tranne l'età che risulta essere fattore di confondimento positivo. Potenziali confondenti che non sono stati misurati, includevano: livello socio-economico, interazione sociale e numero di bambini in famiglia. È necessario considerare che la popolazione bersaglio della vaccinazione include individui che sono stati vaccinati durante le precedenti stagioni influenzali, determinando un gruppo più omogeneo in termini di potenziali fattori di confondimento. Di fatto, non sono state trovate differenze tra casi e controlli, negli studi caso-controllo condotti nelle precedenti stagioni, sia per quanto riguarda il numero di visite mediche effettuate che in termini di ospedalizzazione per patologie croniche.

Il metodo di screening, che permette di stimare in maniera tempestiva l'EV utilizzando i dati di copertura vaccinale e la proporzione di casi confermati di influenza tra i soggetti vaccinati, è basato sui dati raccolti attraverso il sistema di sorveglianza. Pertanto gli studi hanno preso in considerazione solo i casi confermati in laboratorio riducendo la distorsione dovuta alla errata classificazione di casi e controlli. Un limite del metodo di screening applicato al sistema di sorveglianza INFLUNET è che non permette di aggiustare i risultati per alcuni importanti confondenti (es. condizione di rischio pre-esistente), in quanto queste informazioni non vengono routinariamente raccolte dal sistema di sorveglianza sia virologico che epidemiologico. Nei nostri studi, purtroppo, la mancanza di informazioni relative ad alcune variabili, come ad esempio lo stato vaccinale (riportato per meno del 50% dei casi), o l'appartenenza a gruppi target per la vaccinazione stagionale, hanno determinato una riduzione della numerosità campionaria e di conseguenza della potenza dello studio. Tuttavia, questo tipo di studi presenta il principale vantaggio di avere come unico *endpoint* l'influenza confermata in laboratorio e ciò permette di limitare gli errori di classificazione degli *outcome* (una ILI può essere causata da numerosi virus

respiratori), che solitamente, quando si usano *endpoint* generici, rendono poco valide le stime di EV.

Un altro limite dei dati disponibili, al livello nazionale, è rappresentato dal fatto che l'informazione circa lo stato vaccinale non include la data della vaccinazione, tuttavia va sottolineato che la campagna vaccinale di solito precede la stagione influenzale.

La bassa EV ottenuta nei bambini e negli adulti attraverso il metodo di screening è probabilmente dovuta a un *bias* di selezione: 1) in generale i medici sentinella potrebbero essere più propensi a testare mediante tampone faringeo i bambini vaccinati (non tutti i medici sentinella effettuano i tamponi faringei per la sorveglianza virologica in maniera random o sistematica) e 2) i genitori che consultano il pediatra in caso di ILI del bambino sono, di solito, più vaccinati rispetto ai bambini nella popolazione generale. A conferma di quanto sopra descritto, la copertura vaccinale nazionale per i bambini, non rispecchia la copertura vaccinale presente nella popolazione da cui provengono i casi.

I dati italiani sono stati in linea con i dati ottenuti al livello internazionale e hanno contribuito alla stima dell'EV del vaccino antinfluenzale al livello europeo (23). L'aggregazione dei dati provenienti dai diversi studi caso-controllo condotti nei 7 paesi europei partecipanti ad I-MOVE (Francia, Irlanda, Italia, Portogallo, Romania, Spagna, Ungheria) ha permesso di affrontare il limite legato alla scarsa numerosità del campione. I risultati degli studi multicentrici condotti a livello europeo, pubblicati su riviste scientifiche internazionali, rappresentano un dato unico per l'Europa (24). Le stime europee hanno mostrato un'EV aggiustata per gli stessi fattori di rischio, utilizzati nello studio italiano, pari al 25% (IC95% -6-47) (20, 22).

CONCLUSIONI

In conclusione, nonostante i limiti degli studi, la creazione di un network attivo e coordinato di MMG e laboratori, consente il monitoraggio continuo dell'EV in Italia e in Europa.

Tutti gli studi condotti in Italia rappresentano comunque un importante risultato in termini di valutazione di intervento anche se, per le ragioni sopra descritte, vanno interpretati con cautela.

In prospettiva, l'ottimizzazione del metodo e la disponibilità di dati di EV relativi a più stagioni influenzali associati ai dati di sorveglianza epidemiologica integrata, permetterà di descrivere meglio l'epidemiologia e di valutare gli interventi messi in atto per la prevenzione dell'influenza in Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. Bridges CB, Fry A, Fukuda K, Shindo N. Influenza. In: Heymann MD (Ed.). *Control of Communicable Diseases Manual*. 19 ed. Washington, DC: American Public Health Association. 2004. p. 315-331.
2. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, *et al.* The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007;25(27):5086-96.
3. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(1):21-8.
4. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10 Suppl):S207-S210.
5. WHO. *Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. Fifty-sixth World Health Assembly*. Geneva: World Health Organization; 2003. (Resolution WHA 56.19).
6. Ministero della Salute. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2015-2016*. Roma: Ministero della Salute; 2015.
7. World Health Organization. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-2017 northern hemisphere influenza season*. Geneva: WHO; 2016
8. Wijnans L, Voordouw B. A review of the changes to the licensing of influenza vaccines in Europe. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10(1):2-8.
9. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;333:43-82.
10. Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, van den Heuvel ER. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Infect Dis* 2014;14(12):1228-39.
11. European Medicines Agency. *Guideline on influenza vaccines – submission and procedural requirements*. London: EMA; 2015.
12. Orenstein EW, De SG, Haber MJ, Shay DK, Bridges CB, Gargiullo P, *et al.* Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol* 2007;36(3):623-31.
13. Valenciano M, Ciancio B, Moren A; Influenza Vaccine Effectiveness Working Group. First steps in the design of a system to monitor vaccine effectiveness during seasonal and pandemic influenza in EU/EEA Member States. *Euro Surveill* 2008;13(43). pii: 19015.
14. Ministero della Salute. *Protocollo per la sorveglianza dell'influenza 2010/2011*. Roma: Ministero della Salute; 2010.
15. Ministero della Salute. *Protocollo per la sorveglianza dell'influenza 2011/2012*. Roma: Ministero della Salute; 2011
16. Ministero della Salute. *Vaccinazione antinfluenzale: stagione 2009-2010. Coperture vaccinali*. Roma: Ministero della Salute; 2010.
17. Ministero della Salute. *Vaccinazione antinfluenzale: stagione 2010-2011. Coperture vaccinali*. Roma: Ministero della Salute; 2011.
18. Valenciano M, Kissling E, Cohen JM, Oroszi B, Barret AS, Rizzo C, *et al.* Estimates of pandemic influenza vaccine effectiveness in Europe, 2009-2010: results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) multicentre case-control study. *PLoS Med* 2011; 8(1):e1000388.

19. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993;22(4):742-6.
20. Kissling E, Valenciano M, Cohen JM, Oroszi B, Barret AS, Rizzo C, et al. I-MOVE multi-centre case control study 2010-2011: overall and stratified estimates of influenza vaccine effectiveness in Europe. *PLoS One* 2011;6(11):e27622.
21. Kissling E, Valenciano M. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe among target groups for vaccination: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2011/12. *Euro Surveill* 2012;17(15).
22. Kissling E, Valenciano M, Larrauri A, Oroszi B, Cohen JM, Nunes B, et al. Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/12 among vaccination target groups in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill* 2013;18(5).
23. Seyler T, Bella A, Puzelli S, Donatelli I, Rizzo C. Estimating pandemic vaccine effectiveness in two Italian regions using the screening method, 2009-2010. *Vaccine* 2012;30(2):109-11.
24. Valenciano M, Ciancio B. I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccines. *Euro Surveill* 2012;17(39).

APPENDICE A
Questionario per la raccolta dei dati
dello studio caso-controllo
(stagioni 2009-2010 e 2010-2011)



Questionario I-MOVE: studio caso-controllo

Da compilare esclusivamente per i casi arruolabili (secondo i criteri di inclusione)

Data della visita:	___/___/___
Cognome del Medico:	_____

DATI PAZIENTE

G1. Il paziente è affetto da una sindrome simil-influenzale (ILI) come da definizione di caso?	Sì	NO (non arruolabile)
G2. Iniziali Nome e Cognome	Nome	Cognome
G3. Sesso	Femmina	Maschio
G4. Il paziente è istituzionalizzato?	Sì (non arruolabile)	NO
G5. Data inizio sintomi	___/___/___ (se iniziati da più di 7 giorni, non arruolabile)	
G6. Data di nascita	___/___/___ (se meno di 6 mesi, non arruolabile)	

S. Controindicazione vaccino stagionale

S1. Il paziente ha una controindicazione per il vaccino stagionale?	Sì (non arruolabile)	NO
S2. Il paziente ha già avuto una diagnosi confermata di influenza durante questa stagione?	Sì (non arruolabile)	NO (andare a R1)

R. Malattie croniche e altre condizioni di rischio

R1. Indicare se il paziente ha:		
i. Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, inclusa asma, displasia broncopulmonare, fibrosi cistica e BPCO	Sì	NO
ii. Malattie dell'apparato cardiovascolare, comprese le cardiopatie congenite e acquisite	Sì	NO
iii. Diabete mellito e altre malattie metaboliche	Sì	NO
iv. Malattie renali con insufficienza renale	Sì	NO
v. Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie	Sì	NO
vi. Neoplasie	Sì	NO
vii. Gravi epatopatie e cirrosi epatica	Sì	NO
viii. Malattie congenite e acquisite che comportino carente produzione di anticorpi	Sì	NO
ix. Immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV	Sì	NO
x. Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale	Sì	NO
xi. Patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie, ad esempio malattie neuromuscolari	Sì	NO
xii. Obesità con indice di massa corporea (BMI) > 30 e gravi patologie concomitanti	Sì	NO

R2. Il bambino frequenta l'asilo nido	Sì	NO	
R3. Il paziente è un familiare o un contatto stretto di soggetti ad alto rischio che, per controindicazioni temporanee o permanenti, non possono essere vaccinati.	Sì	NO	
R4. Il paziente appartiene alle categorie professionali per le quali la vaccinazione è raccomandata (personale sanitario di assistenza, addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo, ecc.)?	Sì	NO	
R5. (per le donne) La paziente è in stato di gravidanza o ha partorito da meno 6 mesi?	gravidanza	partorito da <6 m	NO
Se è in stato di gravidanza, indicare la settimana di gestazione _____ settimana (se settimana di gestazione < 12, la paziente non è arruolabile)			

C. Consenso informato

C1. Il paziente (o il tutore legale del minore) ha letto, capito e firmato il modulo di consenso informato?	Sì → andare a sezione A	NO (non arruolabile) → andare a C2
C2. se NO, specificare il motivo del rifiuto a partecipare	Non ha interesse	Non ha tempo
	Sta male	Non vuole fare il tampone
	Altro	

Sezione A**1. Lista sintomi influenzali. Il paziente si presenta con:**

i. Febbre	Sì	NO
ii. Malessere generale	Sì	NO
iii. Mialgia	Sì	NO
iv. Tosse	Sì	NO
v. Mal di gola	Sì	NO
vi. Cefalea	Sì	NO
vii. Dispnea	Sì	NO
viii. Esordio brusco dei sintomi	Sì	NO

2. Antivirali

i. Il paziente ha assunto antivirali dopo l'inizio dei sintomi?	Sì	NO → andare a 3	Non sa
ii. Se Sì, quando ha iniziato a prendere gli antivirali?	___/___/___		Non sa
iii. Nome commerciale dell'antivirale utilizzato	Oseltamivir		Non sa
	Zanamivir		
	Altro (specificare)		

3. Vaccinazione 2010-2011

i. Chi fornisce informazioni sullo stato vaccinale del paziente:	Il paziente	Il medico	ASL
ii. Il paziente è stato vaccinato contro l'influenza stagionale nel 2010-2011?	Sì	NO → andare a 4	Non sa
iii. Se Sì, indicare la data di somministrazione	___/___/___		Non sa
iv. Nome commerciale del vaccino stagionale?	_____		Non sa

4. Altre vaccinazioni:			
i. Il paziente è stato vaccinato contro l'influenza pandemica A(H1N1)v nella stagione 2009-2010?	Sì	NO	Non sa
ii. Il paziente è stato vaccinato per l'influenza stagionale nella stagione 2009-2010?	Sì	NO	Non sa
iii. Il paziente è stato vaccinato per l'influenza stagionale nella stagione 2008-2009?	Sì	NO	Non sa
iv. Il paziente ha fatto la vaccinazione contro lo pneumococco nei due anni precedenti?	Sì	NO	Non sa
5. Fattori di rischio			
i. Il paziente presenta ipertensione o ipercolesterolemia in trattamento?	Sì	NO	Non sa
ii. Quante volte il paziente è stato ricoverato per malattia(e) cronica(che) descritta in R1 e 6.xiii l'anno scorso?	_____		
iii. Quante volte il paziente è stato visitato dal MMG/PLS durante l'anno 2010?	_____		
iv. Solitamente, il paziente ha bisogno di aiuto per camminare?	Sì	NO	Non sa
v. Solitamente, il paziente ha bisogno di aiuto per lavarsi? (solo per pazienti adulti)	Sì	NO	Non sa
6. Abitudine al fumo			
Mai fumato	Ex-fumatore (ha smesso più di 1 anno fa)	Fumatore	Non sa
7. Prelievo tampone faringeo			
Data prelievo:	____/____/____		

CODICE IDENTIFICATIVO GENERATO DAL SISTEMA:
 numero progressivo + codice regione + iniziali paziente + data prelievo)

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre, 6° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, dicembre 2016