



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

CIRI-IT

Centro Interuniversitario Ricerca Influenza e Infezioni Virali

-  Dipartimento di Scienze della Salute
Università di Genova
-  Istituto di Virologia
Università di Milano
-  Dipartimento di Scienze di Medicina Pubblica
Università di Trieste
-  Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica
Università di Siena
-  Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche e Ambientali
Università del Salento



CONVEGNO NAZIONALE

Influenza e Pneumococco

quali strategie preventive per un futuro di salute

Elena Pariani

Dipartimento di scienze biomediche per la salute

Università degli Studi di Milano

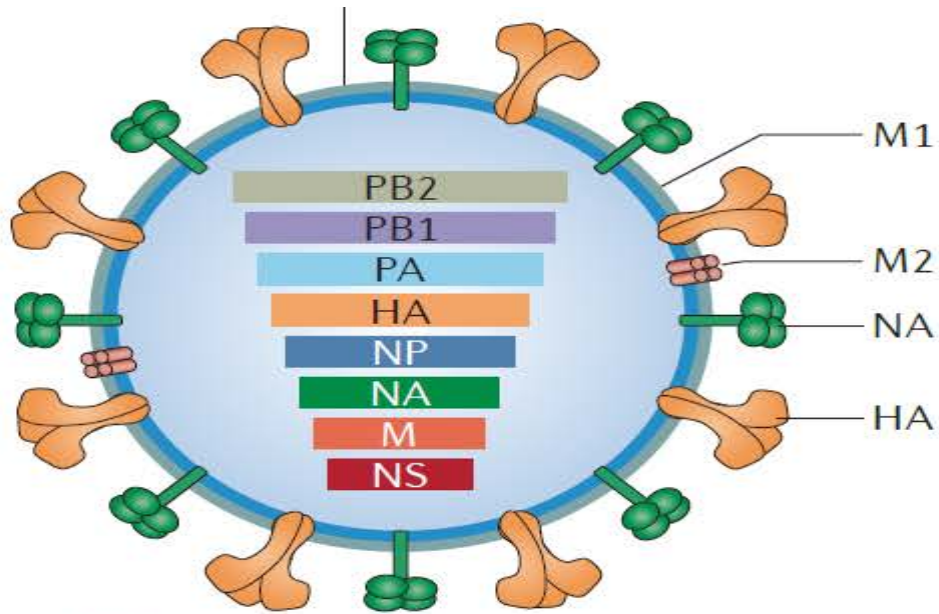
Impatto epidemiologico, clinico ed economico dell'influenza





- Ubiquità
- Contagiosità
- Gravi complicanze
- Variabilità antigenica del virus
- Serbatoi animali
- Zoonosi emergenti
- Andamento epidemico/pandemico

Virus influenzali



Shi et al. Nature, 2014

Famiglia:

Orthomyxoviridae

Morfologia:

Virus con envelope, pleiomorfico, con nucleocapside elicoidale, circondato da peplomeri

Dimensioni:

80-120 nm Ø

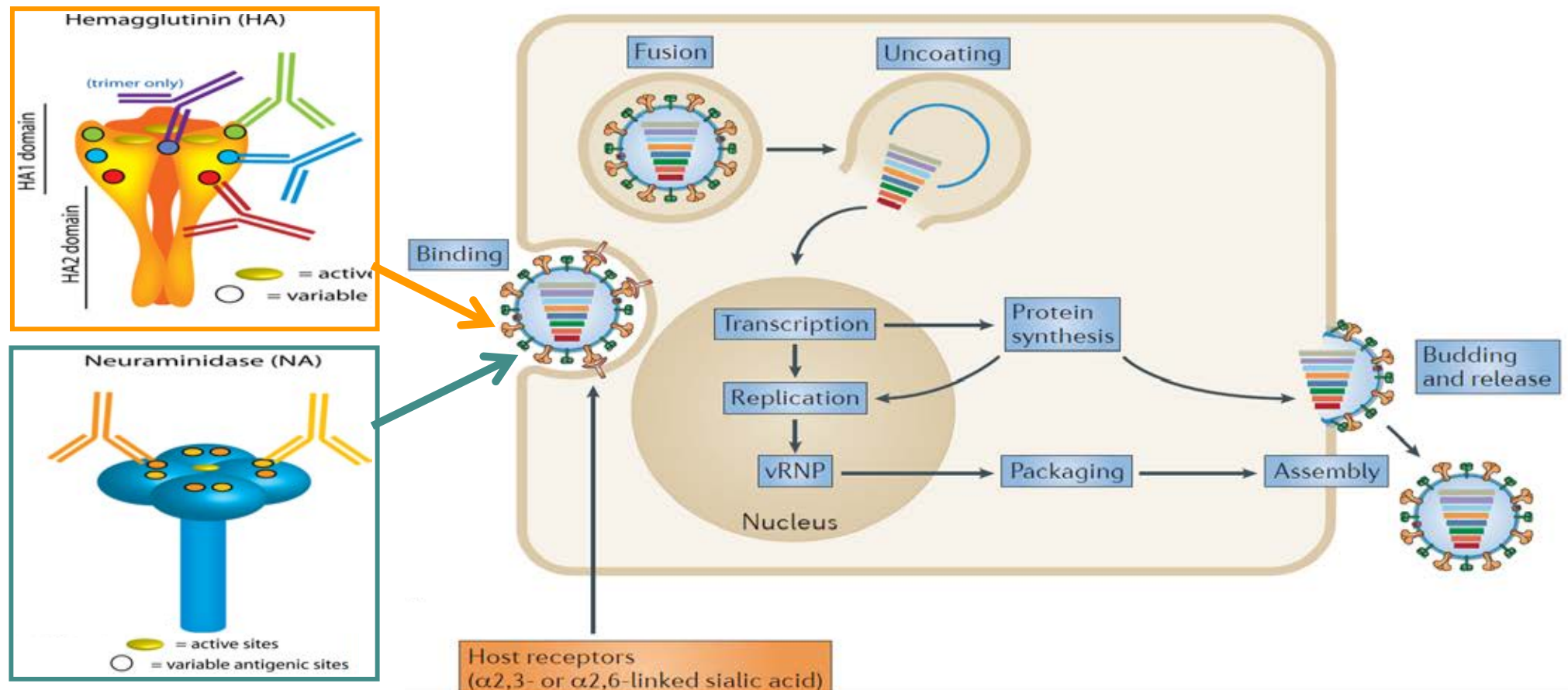
Genoma:

ssRNA polarità negativa, 10-13,6 Kb, plurisegmentato (7/8 segmenti)

Virus influenzali



Virus influenzali



Shi et al. Nature Reviews, 2014

Variabilità dei virus influenzali



«Smart and unpredictable»

«Designed to evolve»

«Master of metamorphosis»

Variabilità dei virus influenzali

No
meccanismi
proofreading

Antigenic
drift

Epidemie

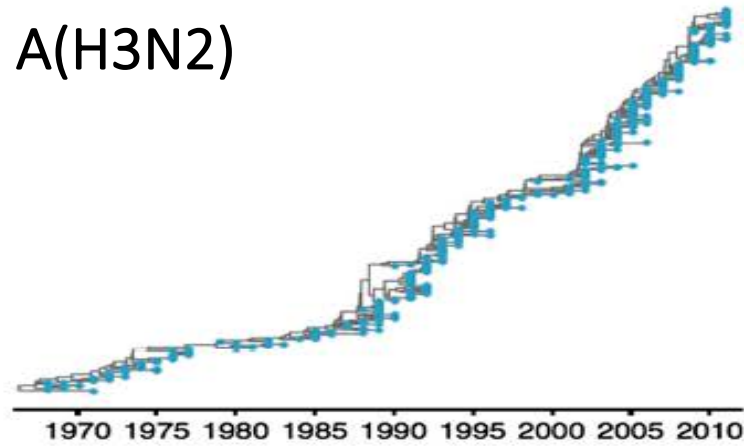


Virus influenzali
stagionali

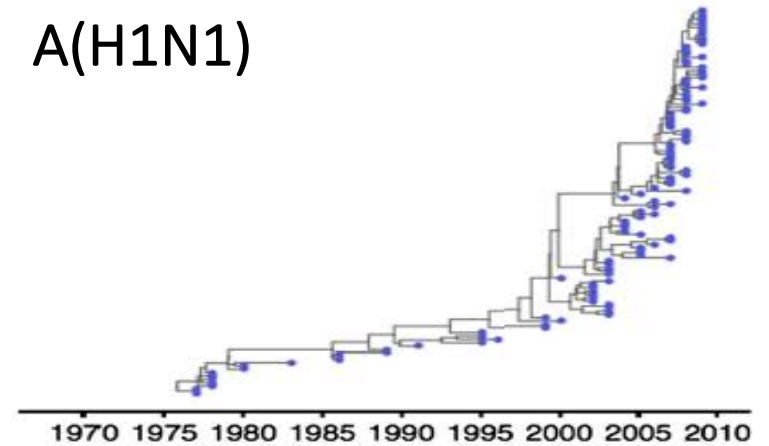
Variabilità dei virus influenzali



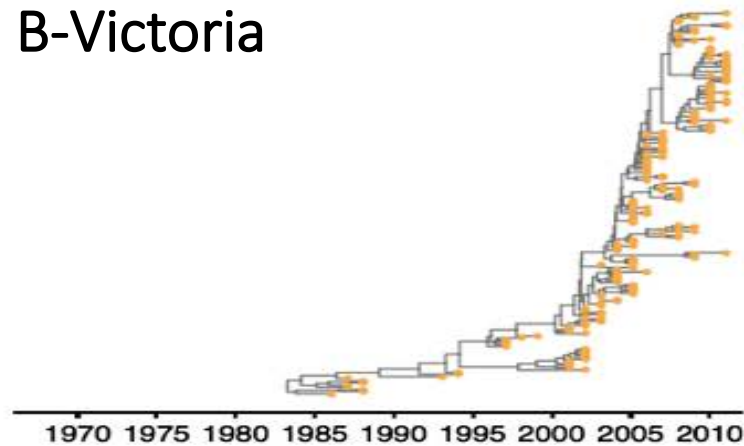
A(H3N2)



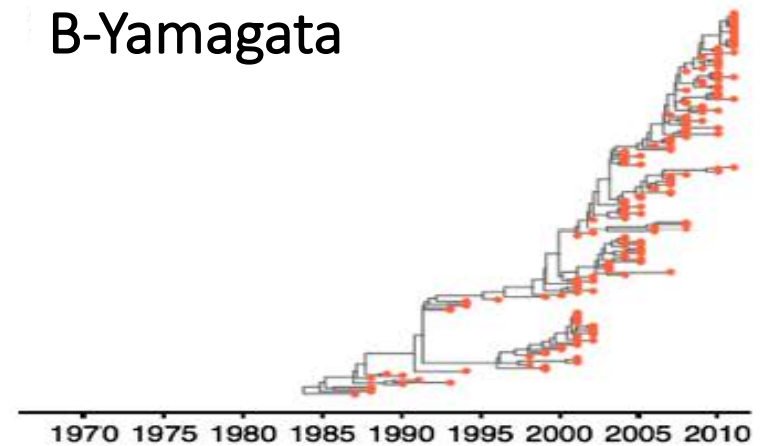
A(H1N1)



B-Victoria



B-Yamagata



Aggiornamento del vaccino influenzale stagionale

Composizione del vaccino influenzale trivalente

Stagioni 2004-2005 → 2017-2018

H1N1

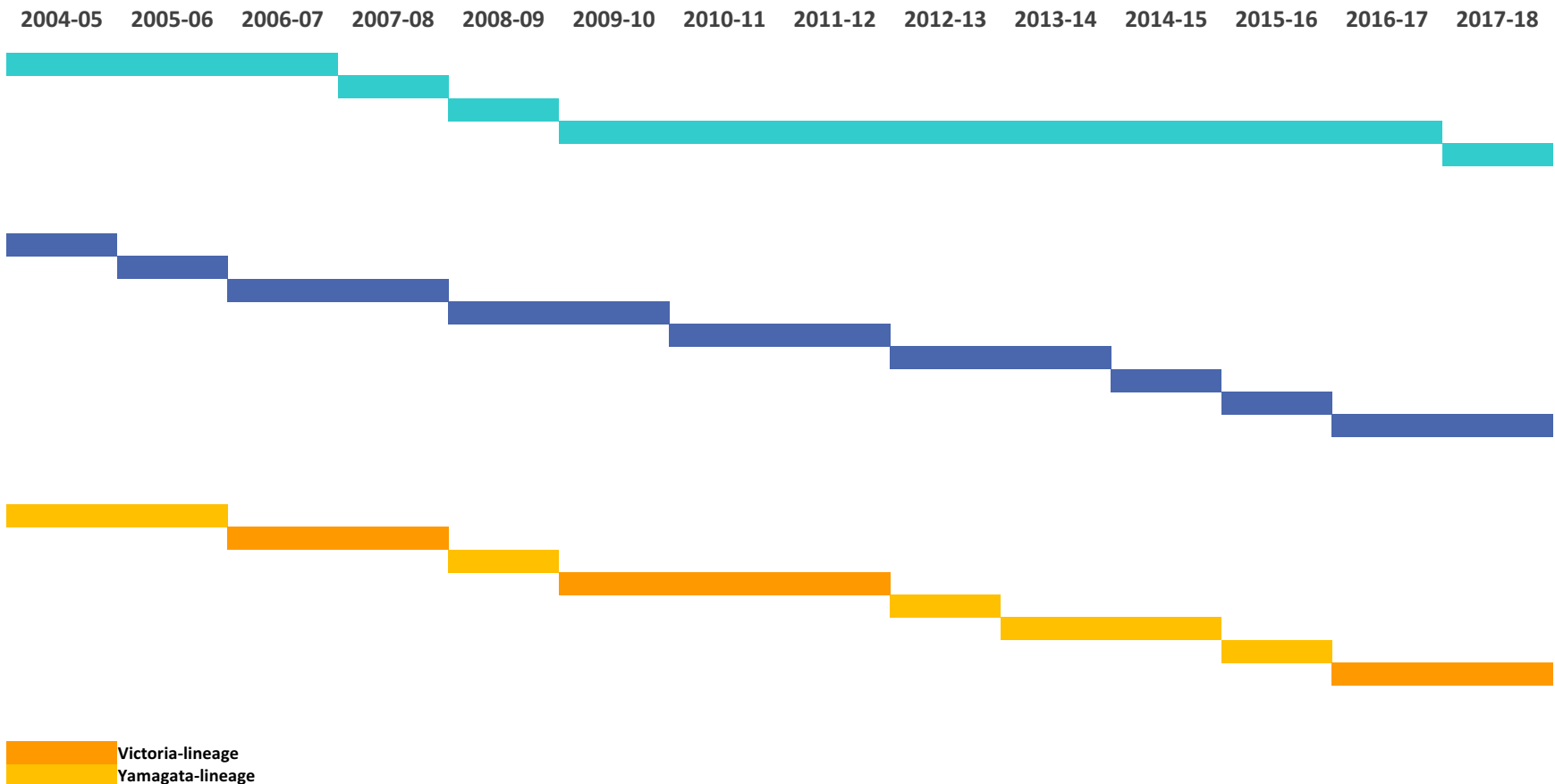
A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like
A/Solomon Islands/3/2006(H1N1)-like
A/Brisbane/59/2007(H1N1)-like
A/California/7/2009(H1N1)-like
A/Michigan/45/2015(H1N1)-like

H3N2

A/Fujian/411/2002(H3N2)-like
A/California/7/2004(H3N2)-like
A/Wisconsin/67/2005(H3N2)-like
A/Brisbane/10/2007(H3N2)-like
A/Perth/16/2009(H3N2)-like
A/Victoria/361/2011(H3N2)-like
A/Texas/50/2012(H3N2)-like
A/Switzerland/9715293/2013(H3N2)-like
A/Hong Kong/4801/2014(H3N2)-like

B

B/Shanghai/361/2002-like
B/Malaysia/2506/2004-like
B/Florida/4/2006-like
B/Brisbane/60/2008-like
B/Wisconsin/1/2010-like
B/Massachusetts/2/2012-like
B/Phuket/3073/2013-like
B/Brisbane/60/2008-like



Variabilità dei virus influenzali

No
meccanismi
proofreading

Antigenic
drift

Epidemie



Virus influenzali
stagionali

Serbatoi
animali

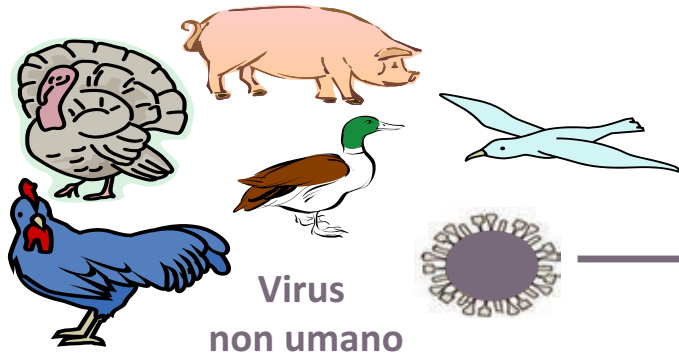
Salto di
specie

Zoonosi

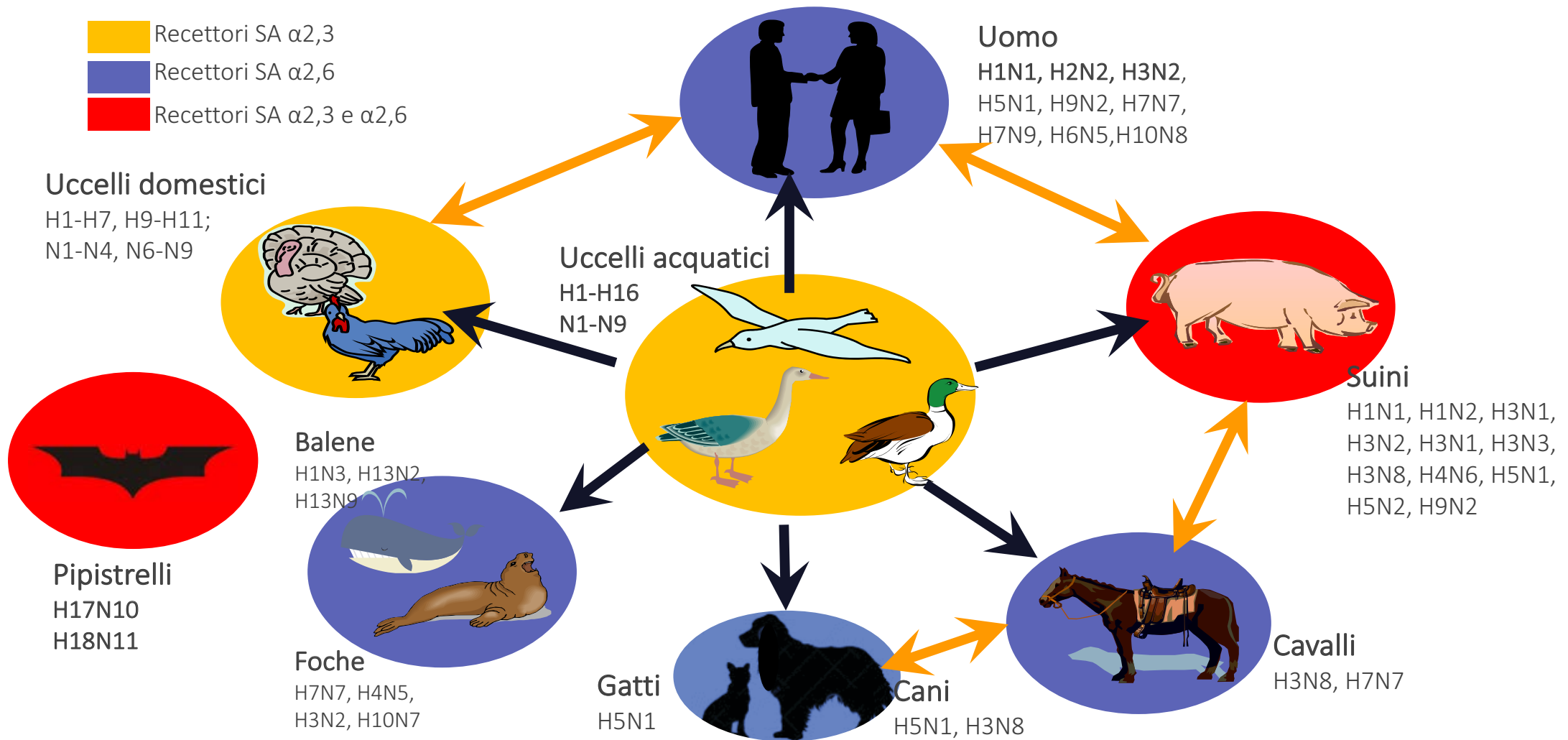


Virus influenzali
zoonotici
(potenziale pandemico)

Salto di specie



Ecologia dei virus influenzali A



Variabilità dei virus influenzali

No
meccanismi
proofreading

Antigenic
drift

Epidemie



Virus influenzali stagionali

Serbatoi animali

Salto di specie

Zoonosi

Genoma
segmentato

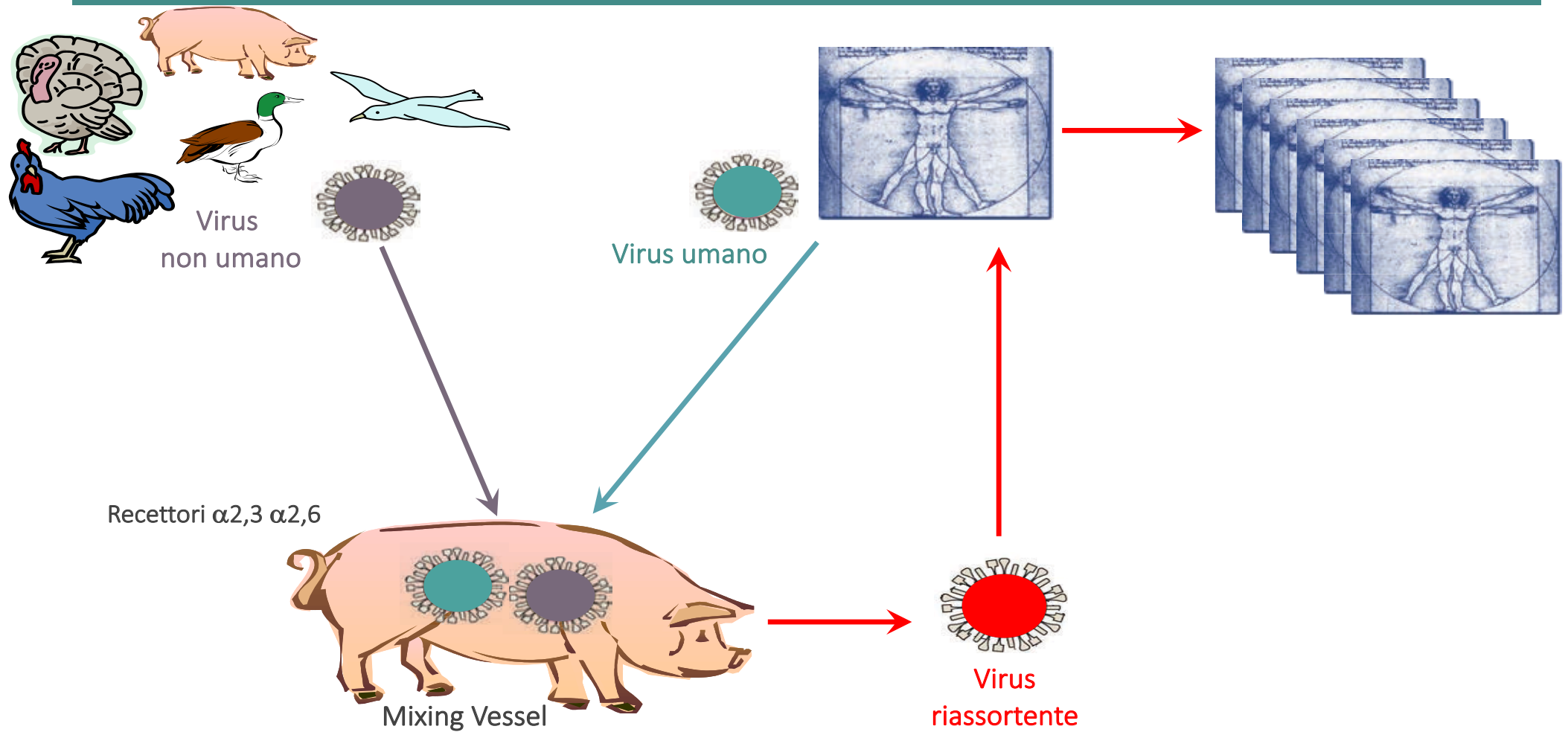
Antigenic
shift

Pandemie



Virus influenzali
pandemici

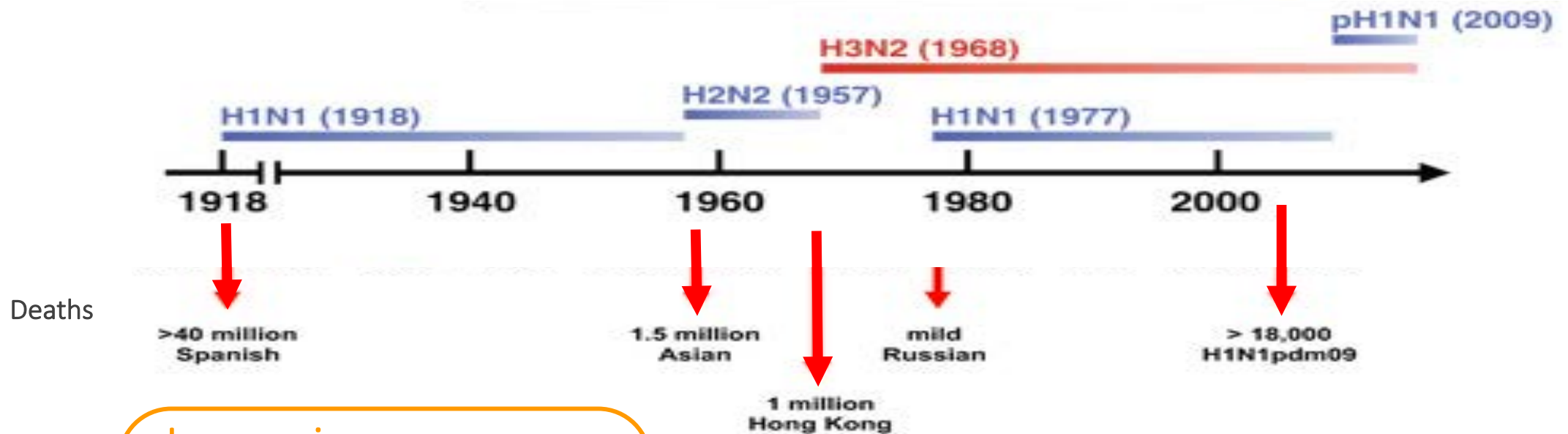
Antigenic shift



Antigenic shift



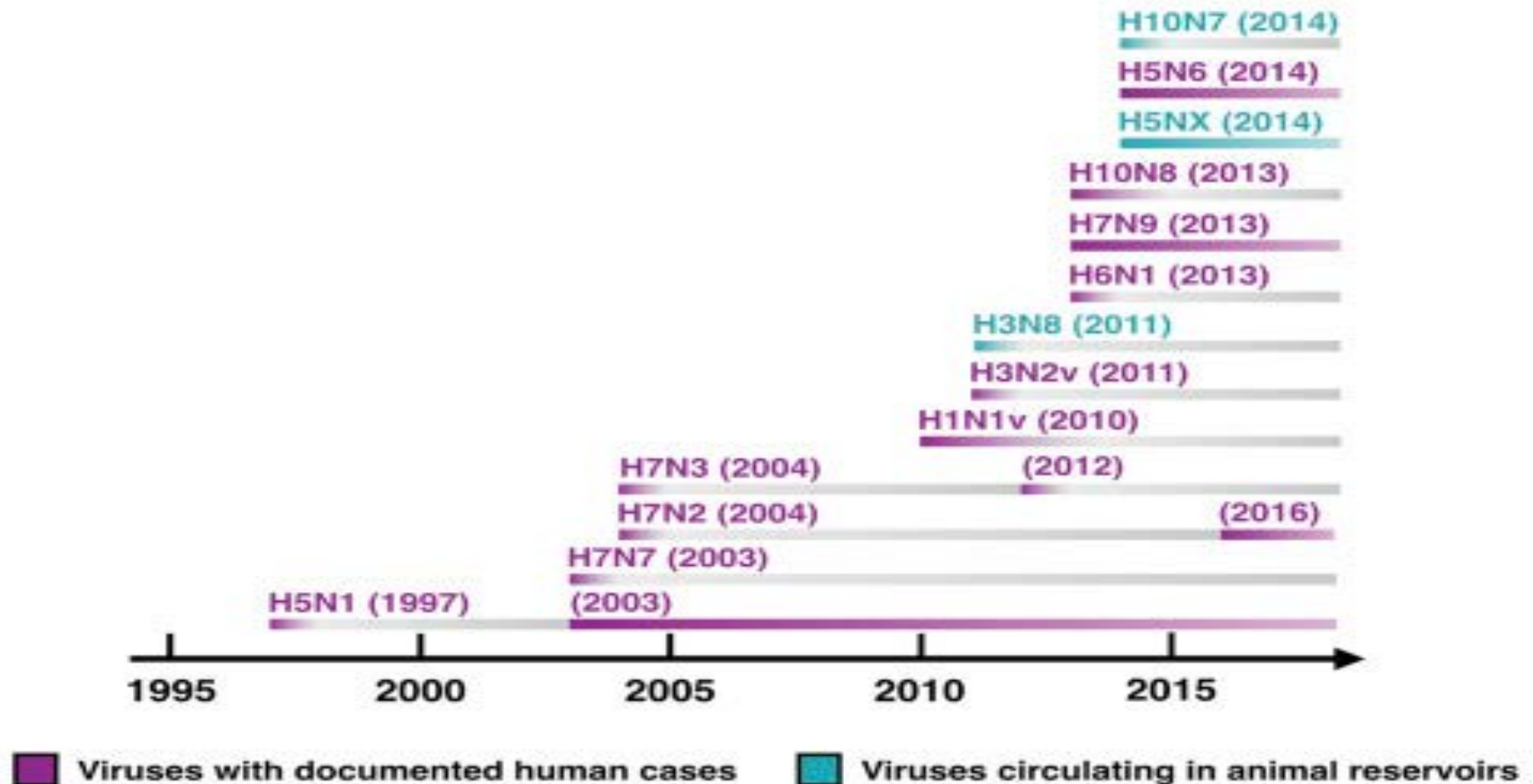
Impatto dell'influenza pandemica



I numeri:

- 100 anni
- 4 eventi pandemici
- 50 milioni di morti
- 3 sottotipi coinvolti

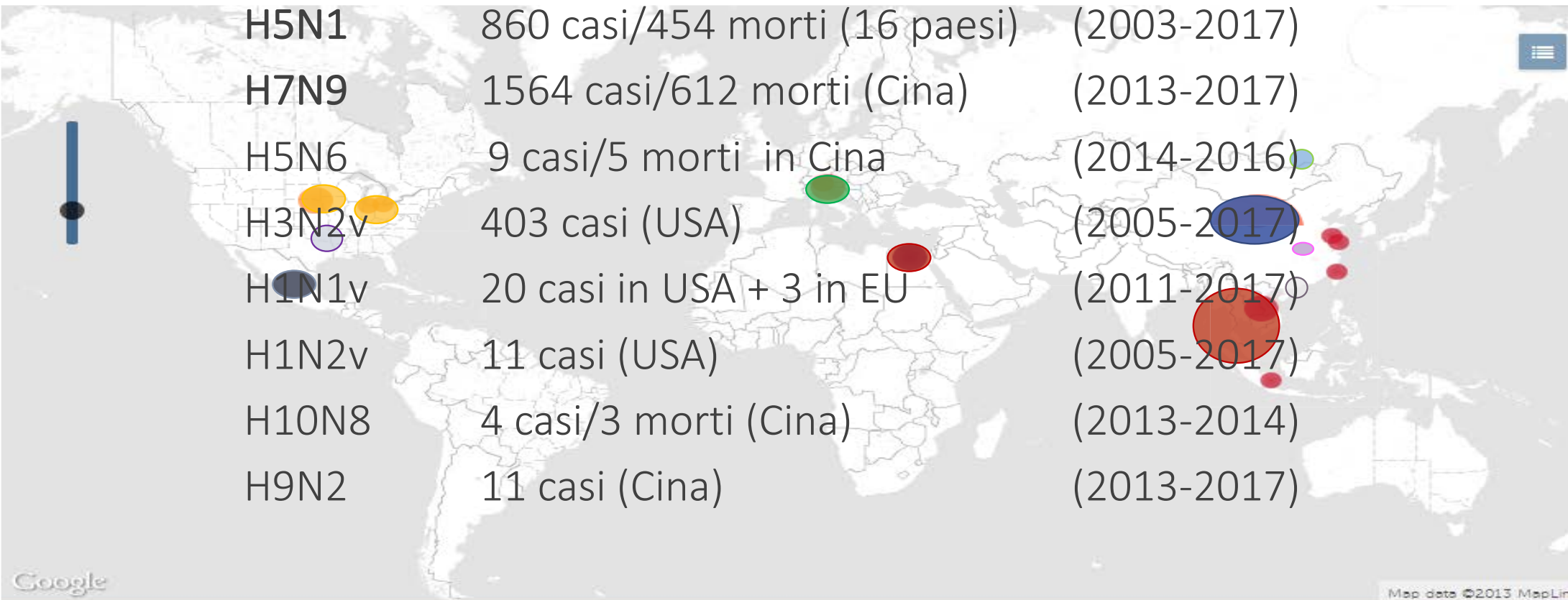
Virus influenzali zoonotici con potenziale pandemico



Nachbagauer & Krammer, Clin Microbiol Inf, 2017

Casi umani d'influenza aviaria/suina

● H5N1
 ● H7N9
 ● H7N3
 ● H7N7
 ● H9N2
 ● H6N1
 ● H10N8
 ● H3N2v
 ● H1N1v



Google

Map data ©2013 MapLin



HealthMap

[About](#)
 [Mobile](#)
 [Disease Daily](#)
 [HM Classic](#)



Caratteristiche cliniche dell'influenza stagionale



- Periodo incubazione: 2 giorni (range 1-4 giorni)



- Sintomi: febbre, mialgia, mal di gola, tosse, naso che cola, mal di testa



- Generalmente, **malattia lieve** e **guarigione** in 2 settimane



- **Complicazioni:** polmonite (primaria e secondaria), bronchite, otite, sinusite, sindrome di Reye, miocardite, e morte

Impatto globale dell'influenza stagionale



World Health Organization, 2017

Impatto globale dell'influenza stagionale

Numero stimato di
persone infettate
ogni anno

1 miliardo
pari all'intera
popolazione
dell'Unione Europea
e degli Stati Uniti

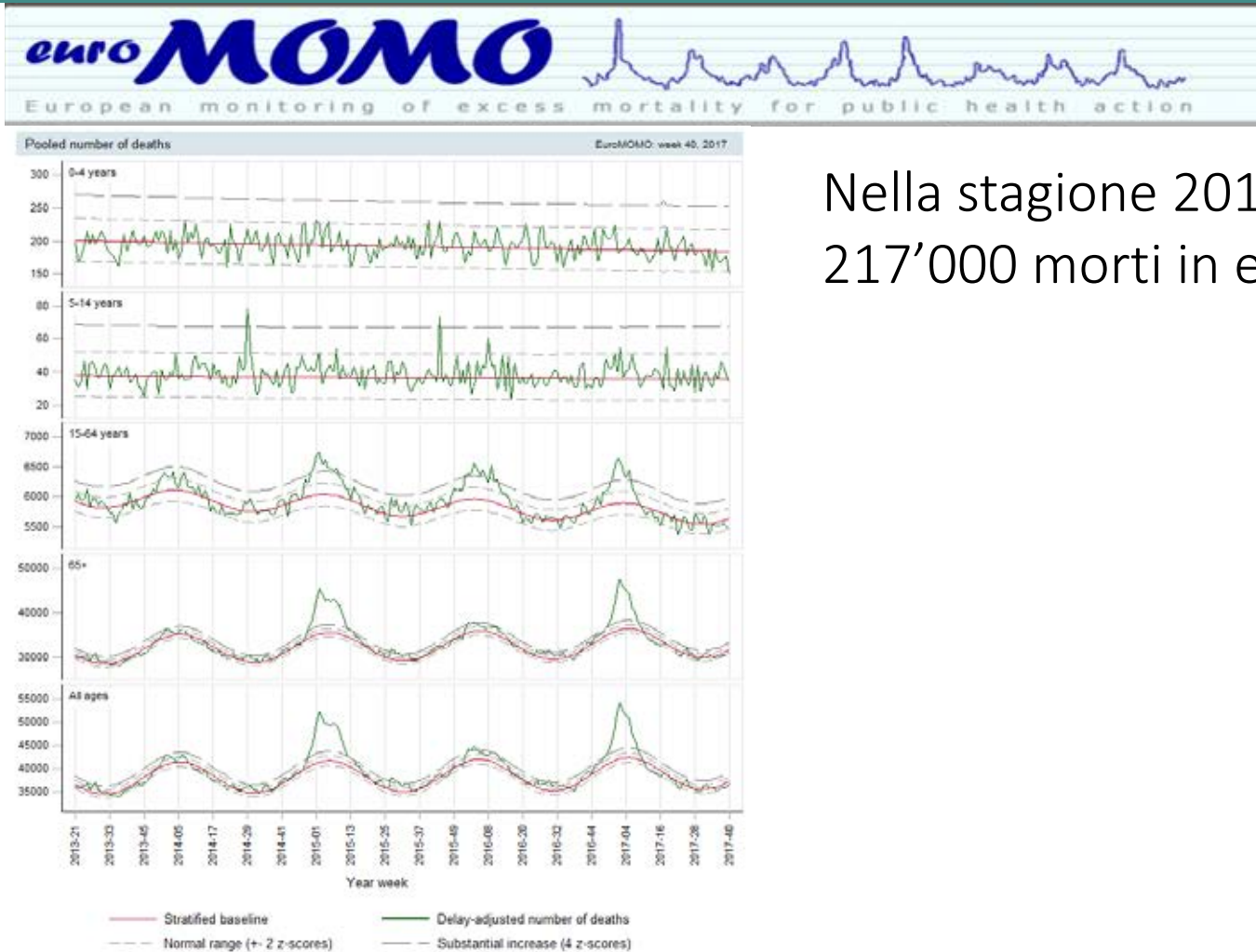
Numero stimato di
ospedalizzazioni
ogni anno

5 milioni
doppio rispetto al
numero di posti
letto di tutti gli
ospedali dell'Unione
Europea

Numero stimato
di morti
ogni anno

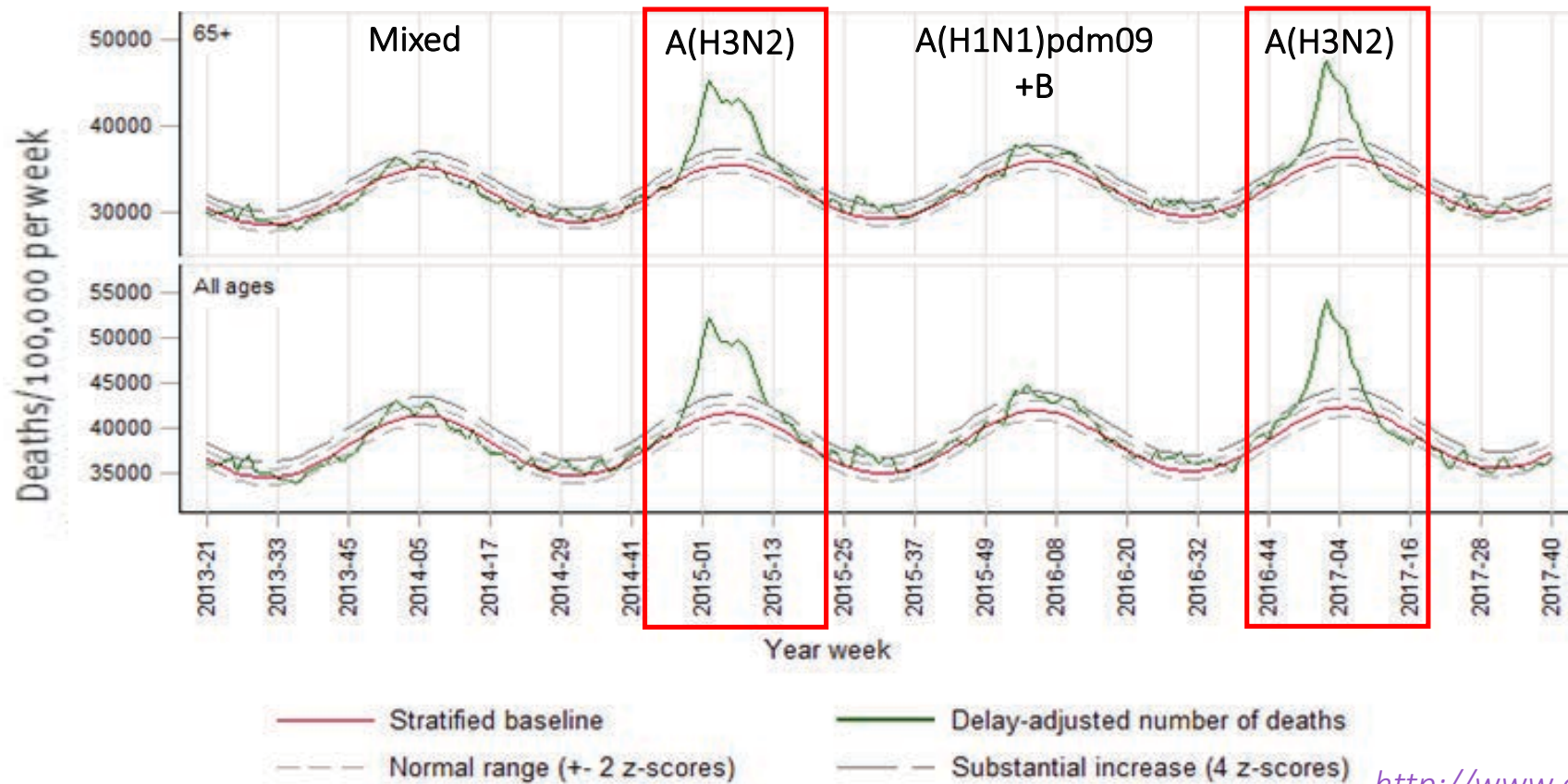
500'000
pari all'intera
popolazione del
Lussemburgo

Impatto dell'influenza stagionale in Europa



<http://www.euromomo.eu/>, 2017

Eccesso di mortalità in Europa



<http://www.euromomo.eu/>, 2017

Impatto dell'influenza stagionale in Italia



3 dicembre 2014

<http://www.istat.it>

Centro diffusione dati
tel. +39 06 4673.3102

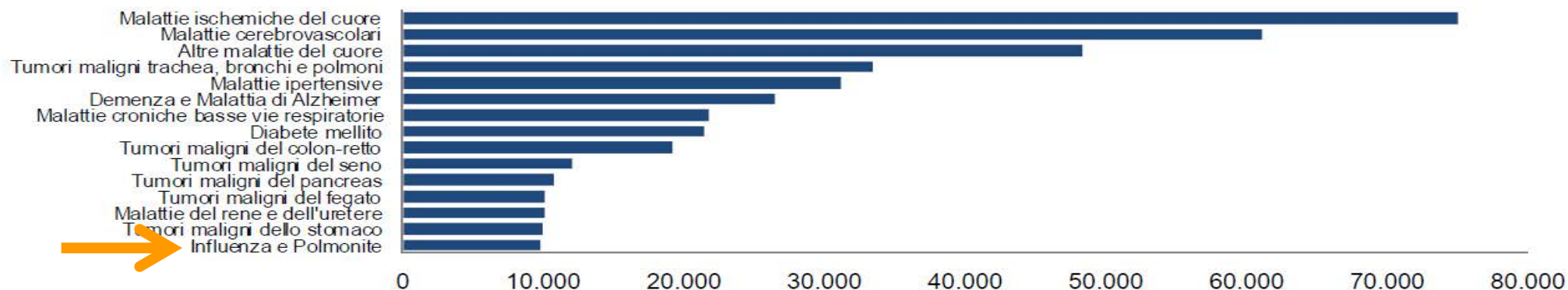


Ufficio stampa
tel. +39 06 4673.2243-44
ufficiostampa@istat.it

Anno 2012

LE PRINCIPALI CAUSE DI MORTE IN ITALIA

FIGURA 1. LE 15 PRINCIPALI CAUSE DI MORTE IN ITALIA. NUMERO DI DECESSI, ANNO 2012.



ISTAT, 2014

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

- Persone >65 anni
- Persone con patologie croniche
- Bambini <5 anni
- Donne in gravidanza



https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Persone >65 anni



- Immunosenescenza
- Presenza di patologie croniche

- 54-70% delle ospedalizzazioni influenza-correlate
- 71-85% delle morti influenza-associate
- Il rischio di morte aumenta all'aumentare dell'età (le persone ≥ 85 anni hanno un rischio 16 volte più alto di morire per complicanze influenza-correlate rispetto a persone di 65-69 anni)

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

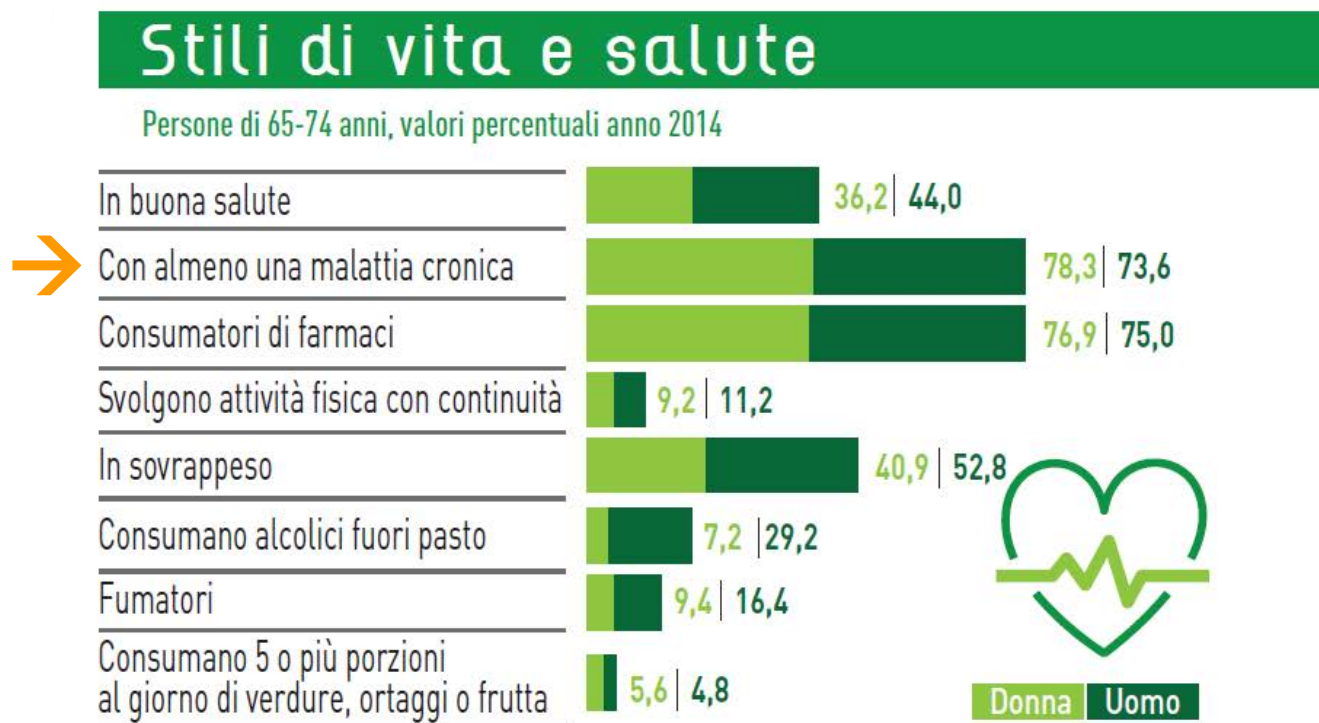
Persone >65 anni in Italia



ISTAT, 2017

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Persone >65 anni in Italia



ISTAT, 2017

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Persone con patologie croniche



- Malattie croniche apparato respiratorio
- Malattie cardiovascolari
- Diabete
- Obesità
- Immunodepressione

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Persone con patologie croniche



Maggior rischio di ospedalizzazione e di morte

Table 1 Average annual admissions and death and the case fatality rate (CFR) in hospital for acute respiratory illness (ARI) by age and clinical risk group for the epidemiological years 2000/1 to 2007/8.

Age	Not at clinical risk				Clinical risk				CFR ratio Clinical risk/not clinical risk (95% CI)
	Admissions	Incidence per 1000	Deaths	Case fatality rate (Deaths/ 1000 admissions)	Admissions	Incidence per 1000	Deaths	Case fatality rate (Deaths/ 1000 admissions)	
<6 m	24,743	84.5	11	0.4	1408	161.1	22	15	35.1 (26.8–46.2)
6 m–4 y	83,977	33.6	17	0.2	12,008	84.8	55	5	22.6 (18.4–27.8)
5–14 y	42,649	7.7	10	0.2	9874	16.3	51	5	22.0 (17.1–28.5)
15–44 y	87,985	4.6	112	1.3	29,337	15.4	674	23	18.0 (16.7–19.5)
45–64 y	39,353	3.9	364	9.3	99,337	44.1	5458	56	5.9 (5.7–6.2)
65+ y	53,254	12.1	7729	144.8	368,489	101.6	54,933	151	1.03 (1.02–1.04)
All ages	331,960	7.9	8244	24.9	520,453	61.0	61,192	119	4.73 (4.69–4.77)

Table 2 Mean estimated annual incidence (95% Confidence Interval) of influenza attributable hospital admissions by strain, age and clinical risk group (epidemiological years 2000/1 to 2007/8) and relative risk of hospitalisation if in a risk group.

Hospitalisations annual rate per 100,000 ($\pm$ 95% CI)							
Age	Not at clinical risk			Clinical risk			Relative risk of hospitalisation if in a risk group
	Flu A	Flu B	All Flu	Flu A	Flu B	All Flu	
<6 m	198 (10)	135 (8)	333 (12)	0 (0)	227 (21)	227 (21)	0.7 (0.6–0.8)
6 m–4 y	149 (4)	27 (3)	176 (5)	153 (11)	0 (0)	153 (11)	0.9 (0.8–0.9)
5 y–14 y	10 (0.8)	0 (0)	10 (0.8)	36 (2)	20 (2)	56 (3)	5.7 (5.2–6.3)
15–44 y	9 (0.3)	0 (0)	9 (0.3)	42 (1)	0 (0)	42 (1)	4.9 (4.7–5.1)
45–64 y	11 (0.3)	6 (0.2)	16 (0.3)	74 (3)	0 (0)	74 (3)	4.5 (4.3–4.7)
65+ y	46 (1)	0 (0)	46 (1)	84 (7)	0 (0)	84 (7)	1.8 (1.7–2)
All Ages	23 (0.3)	4 (0.2)	27 (0.4)	70 (3)	2 (0.1)	71 (3)	2.7 (2.5–2.8)

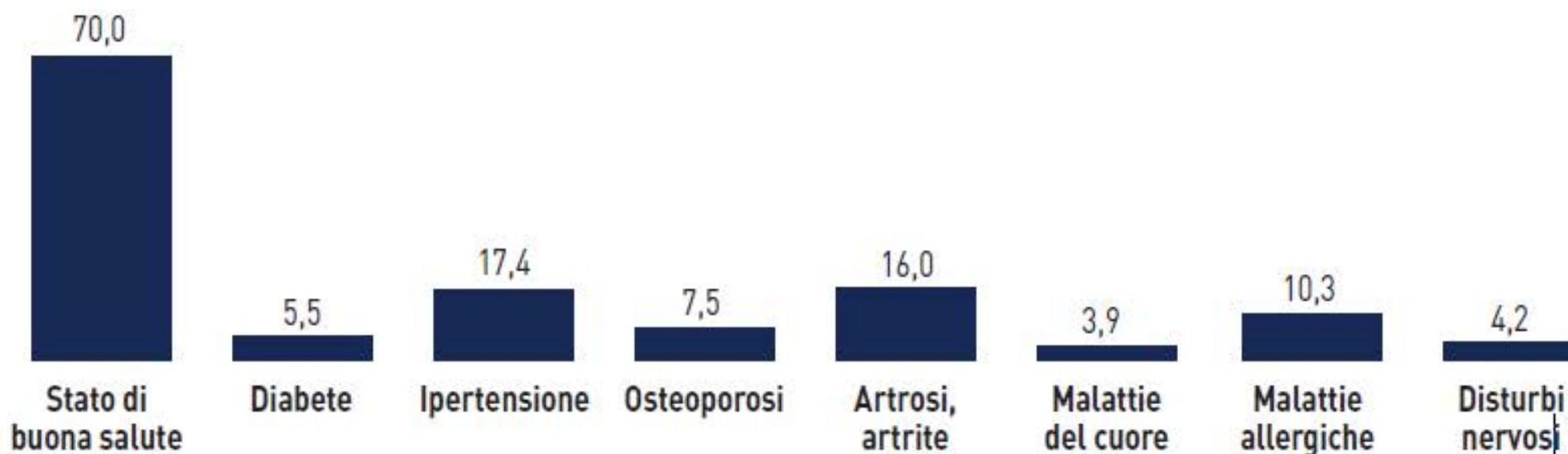
Cromer et al, Journal of infection 2014

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Persone con patologie croniche in Italia

CONDIZIONI DI SALUTE E MALATTIE CRONICHE DICHIARATE

Anno 2014, per 100 persone



ISTAT, 2017

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Persone con patologie croniche



Diabete

- Pandemia 2009: *(Allard et al, Diabetes care 2010)*
 - Raddoppia il rischio di morte
 - Triplica rischio di ospedalizzazione
 - Quadruplica il rischio di ammissione a ICU

Presenza di altre condizioni che possono modificare il rischio: 90% dei pazienti con diabete sono sovrappeso/obesi

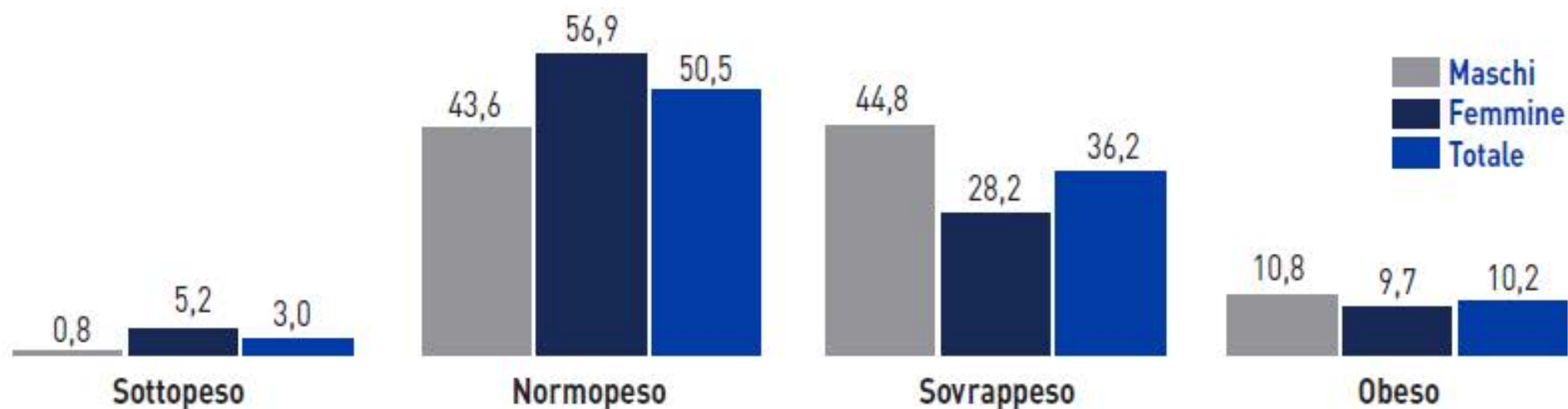
L'obesità è associata a maggior rischio di ospedalizzazione e morte *(Morgan et al, Plos One 2010)*

Rischio di morte 3 volte più elevato nell'obeso ($OR = 3.1$, 95%CI: 1.5-6.6) e 7 volte più elevato nel grande obeso ($OR = 7.6$, 95%CI 2.1-27.9)

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

PERSONE PER INDICE DI MASSA CORPOREA

Anno 2014, per 100 persone di 18 anni e più



ISTAT, 2017

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Bambini <5 anni (soprattutto <2 anni)



RESEARCH ARTICLE

Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982–2012: A Systematic Analysis

Lafond et al. PLOS Medicine, 2016

- L'influenza è associata al **10%** (95%CI: 8-11%) delle ospedalizzazioni per malattia respiratoria nei <18 anni
- Ogni anno:
 - 374'000 ospedalizzazioni in bambini <1 anno (di cui **228'000** in <6 mesi)
 - 870'000 ospedalizzazioni nei <5 anni

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Bambini <5 anni (soprattutto <2 anni)



Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis

Nair et al, Lancet, 2011

- Stima 28'000-115'000 morti influenza-associate in bambini <5 anni
- 99% in paesi in via di sviluppo

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Bambini <5 anni (soprattutto <2 anni)



Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community.

Esposito et al, Journal of infection 2011

- Costo medio di ogni caso influenza: 130€ (1/3 in più rispetto a casi di ILI non influenza)
- Casi di influenza A costano di più dei casi di influenza B
- Costi maggiori nei bambini <2 anni e di 2-5 anni rispetto ai >5 anni (costi indiretti per giorni persi di lavoro dei genitori)

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Donne in gravidanza



Report of the WHO technical consultation on the effect of maternal influenza and influenza vaccination on the developing fetus: Montreal, Canada, September 30–October 1, 2015

Fell et al, Vaccine 2017

- Rischio per la donna
- Rischio per il bambino
- Maggior rischio di ospedalizzazione rispetto donne in età fertile non in gravidanza (OR: 2,94; 95%CI: 1,58-5,47)
- Aumento del rischio se infezione è contratta al terzo trimestre
- Pandemia 1918: interruzione della gravidanza o parto pretermine
- Pandemia 2009: aumentato rischio di morte fetale dopo infezione

Categorie a rischio di complicanze influenza-correlate

Donne in gravidanza



- Ospedalizzazione per in

Open Access

Research

BMJ Open Incidence of laboratory-confirmed influenza disease among infants under 6 months of age: a systematic review



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Correction Has Been Published

Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants

K. Zaman, M.B., B.S., Ph.D., Eliza Roy, M.B., B.S., D.C.H., Shams E. Arifeen, M.B., B.S., Dr.P.H., Mahbubur Rahman, M.B., B.S., Ph.D., Rubhana Raqib, Ph.D., Emily Wilson, M.H.S., Saad B. Omer, M.B., B.S., Ph.D., Nigar S. Shahid, M.B., B.S., M.P.H., Robert F. Breiman, M.D., and Mark C. Steinhoff, M.D.
N Engl J Med 2008; 359: 1555-1564 | October 9, 2008 | DOI: 10.1056/NEJMoa0708630

RESULTS

Mothers and infants were observed from August 2004 through December 2005. Among infants of mothers who received influenza vaccine, there were fewer cases of laboratory-confirmed influenza than among infants in the control group (6 cases and 16 cases, respectively), with a vaccine effectiveness of 63% (95% confidence interval [CI], 5 to 85). Respiratory illness with fever occurred in 110 infants in the influenza-vaccine group and 153 infants in the control group, with a vaccine effectiveness of 29% (95% CI, 7 to 46). Among the mothers, there was a reduction in the rate of respiratory illness with fever of 36% (95% CI, 4 to 57).

CONCLUSIONS

Inactivated influenza vaccine reduced proven influenza illness by 63% in infants up to 6 months of age and averted approximately a third of all febrile respiratory illnesses in mothers and young infants. Maternal influenza immunization is a strategy with substantial benefits for both mothers and infants. (ClinicalTrials.gov number, NCT00142389.)

resi

Impatto sociale ed economico dell'influenza

Impatto sulla salute

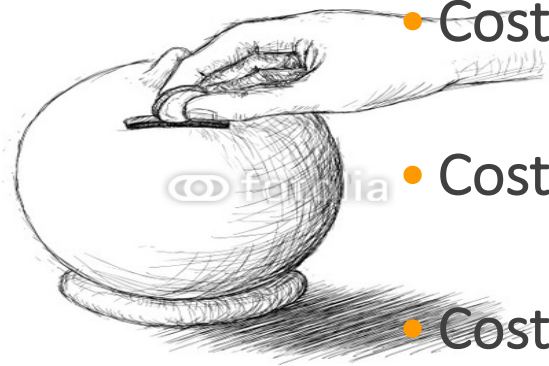
- Malattia
- Complicanze
- Morte

Impatto economico

- Costi diretti (spese mediche, farmacologiche, ricoveri)
- Costi indiretti (perdita produttività)
- Assenteismo

Impatto economico dell'influenza stagionale

Stima dei costi delle epidemie di influenza stagionale nella popolazione degli Stati Uniti



- **Costi diretti:** \$10.4 miliardi/anno (95% CI: 4,1-22,2)
- **Costi indiretti:** \$16.3 miliardi/anno (95% CI: 8,7-31)
- **Costo totale:** \$87.1 miliardi/anno (95% CI: 47,2-149,5)

Opzioni per il controllo dell'influenza

- Isolamento dei soggetti infetti
- Utilizzo di dispositivi di protezione individuale
- Igiene individuale
- Utilizzo di farmaci antivirali
- **Vaccinazione**
- **Sorveglianza**



Influenza virus is
a moving target