



# Stagione influenzale 2017-18, ceppi circolanti e copertura vaccinale – cosa ci si aspetta nella nuova stagione?

Maria Rita Castrucci

*WHO - Centro Nazionale Influenza  
Dipartimento di Malattie Infettive*



*XLVII Congresso Nazionale AMCLI  
Rimini, 13 Novembre 2018*

# Influenza



- **Epidemie stagionali:**

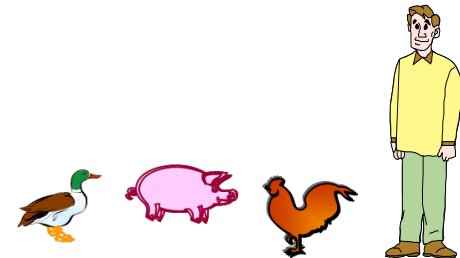
- Infezione respiratoria acuta che interessa ogni anno circa il **5% di adulti** e il **20% di bambini**
- Può causare complicanze e **3-5 milioni** di casi di influenza stagionale nel mondo richiedono ospedalizzazione che si accompagna a circa **290.000-650.000** esiti fatali
- Infezione **contagiosa** delle vie aeree da parte di **virus influenzali** da non confondere con altre infezioni simil-influenzali causate da virus diversi

- **Infezioni zoonotiche:**

- Virus influenzali di origine animale

- **Pandemie:**

- Adattamento all'uomo è causa dell'insorgenza di un ceppo pandemico



# Sorveglianza dell'influenza

L'OMS coordina una **rete globale per la sorveglianza** dell'influenza con attività di:

- **Sorveglianza epidemiologica:**

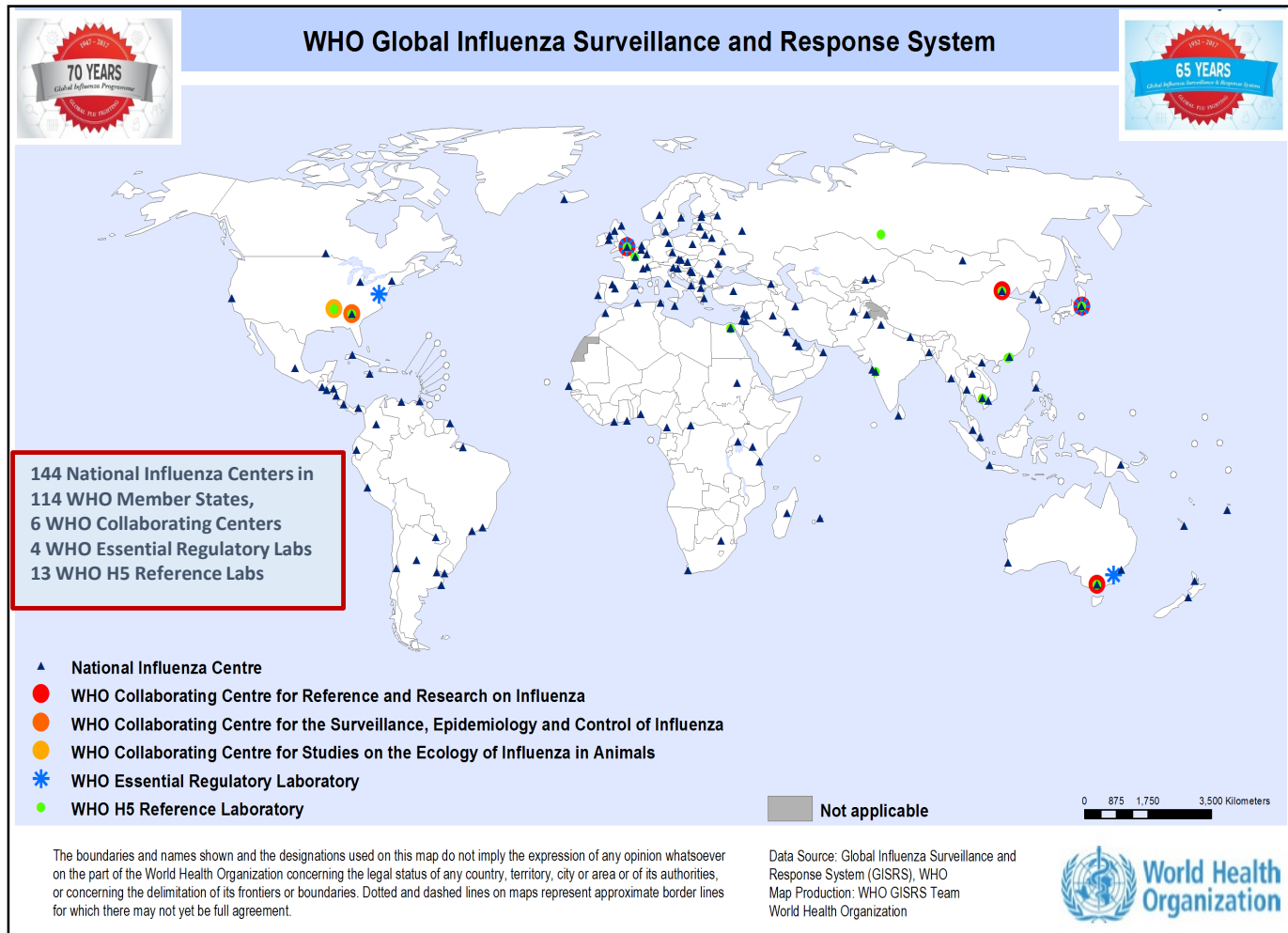
- Caratterizzazione dell'epidemia stagionale (impatto, durata e intensità) e confronto con le precedenti stagioni influenzali

- **Sorveglianza virologica:**

- Caratterizzazione genetica e antigenica dei virus circolanti in natura, monitoraggio di mutazioni associate ad evoluzione dei virus e a possibili cambi nella virulenza o sensibilità a farmaci antivirali



# Rete dei laboratori WHO/GISRS



# Attività di sorveglianza virologica del NIC



Invio selezione di virus  
influenzali al WHO-CC di Londra



Medici e Pediatri Sentinella / Casi Ospedalizzati

Tamponi orofaringei

Laboratori di riferimento regionali

**NIC-ISS**



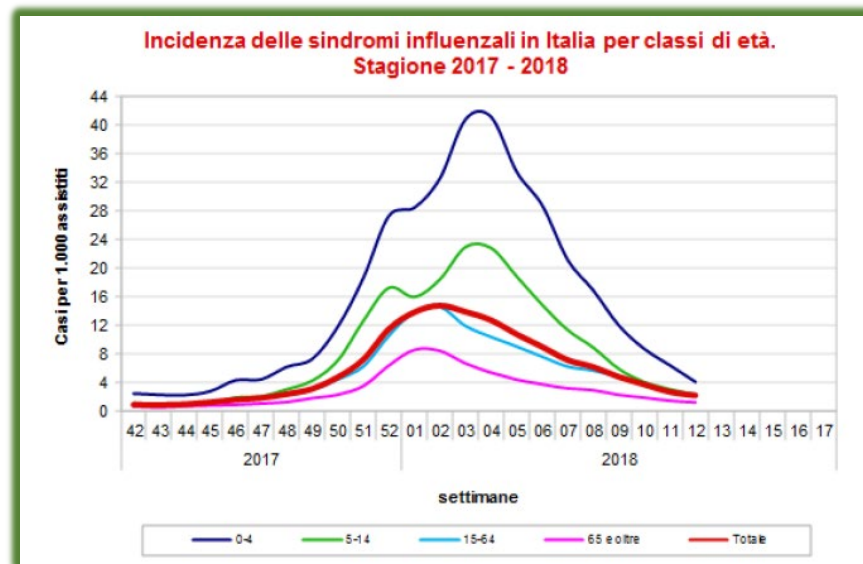
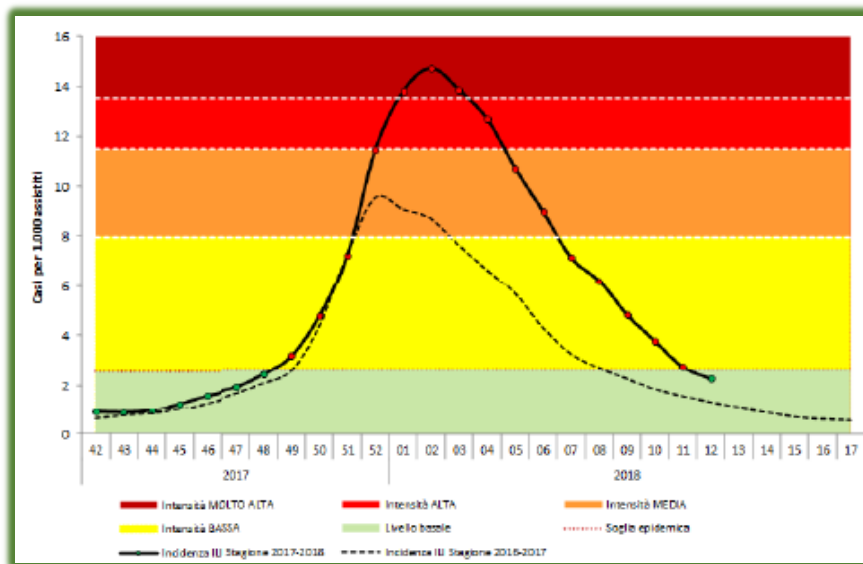
- ❖ Coordinamento dei laboratori InfluenzaNet
- ❖ Raccolta di campioni rappresentativi
- ❖ Analisi antigenica/molecolare
- ❖ Monitoraggio resistenze ad antivirali
- ❖ Conferma eventi zoonotici

Trasmissione dati



**FluNews - Italia**  
Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza

# Stagione influenzale 2017/2018 in Italia

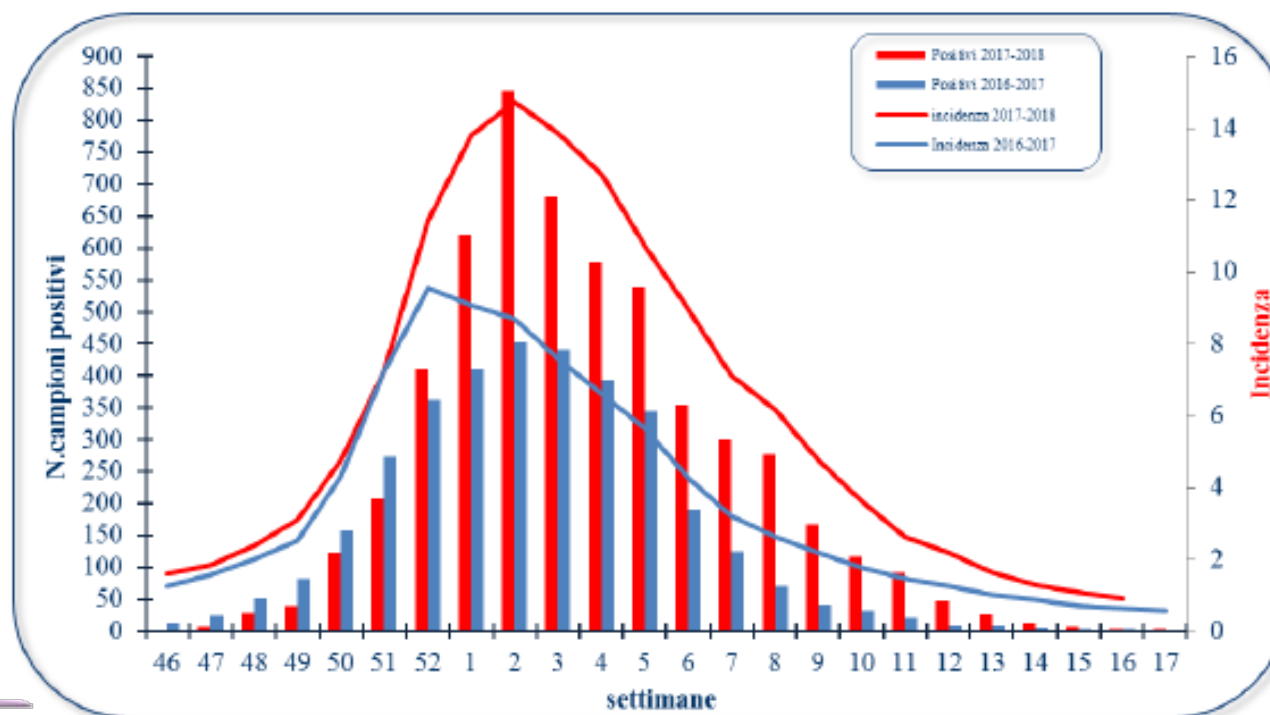


- Anticipo nell'aumento del numero dei casi di ILI
- Picco epidemico a settimana 2/2018 con incidenza pari a 14,74
- Durata di 16 settimane del periodo epidemico (dalla 48<sup>a</sup> del 2017 alla 11<sup>a</sup> del 2018)
- Incidenza maggiore registrata nei bambini di età 0-4 anni e decresce con aumentare dell'età

# Stagione influenzale 2017/2018 in Italia

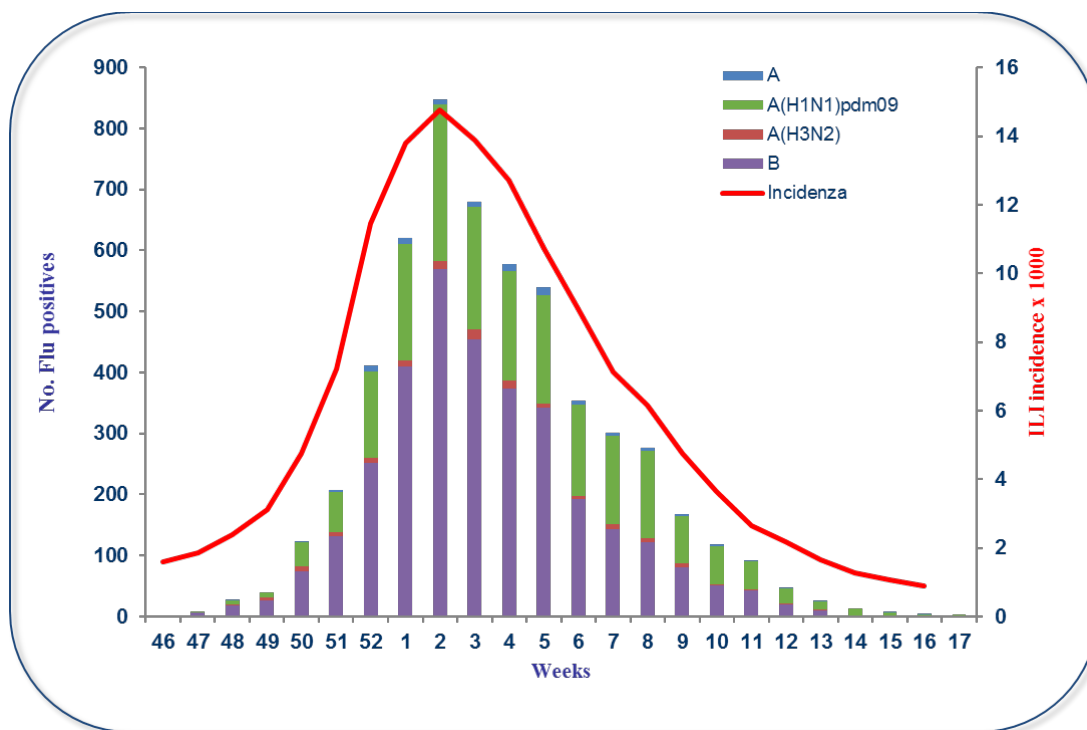
Andamento settimanale dei campioni clinici positivi della presente stagione rispetto alla stagione 2016/2017

Settimane 46/2017 – 17/2018



# Stagione influenzale 2017/2018 in Italia

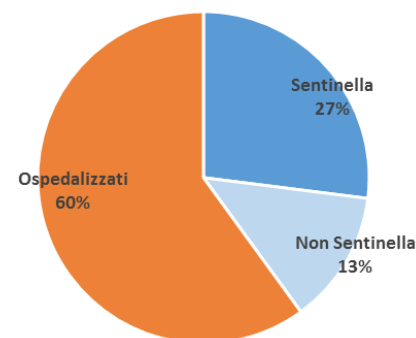
Andamento settimanale dei campioni clinici positivi per tipo/sottotipo  
Settimane 46/2017 – 17/2018



N° campioni: 16.136  
Campioni positivi: 5.495 (34%)

**Type A:** 2.171 (40%)  
H1N1: 1.951 (90%)  
H3N2: 122 (6%)  
non sottotipizzati: 98 (4%)

**Type B:** 3.324 (60%)  
Victoria: 6 (0,2%)  
Yamagata: 1.740 (52,3%)  
non caratterizzati: 1.578 (47,5%)

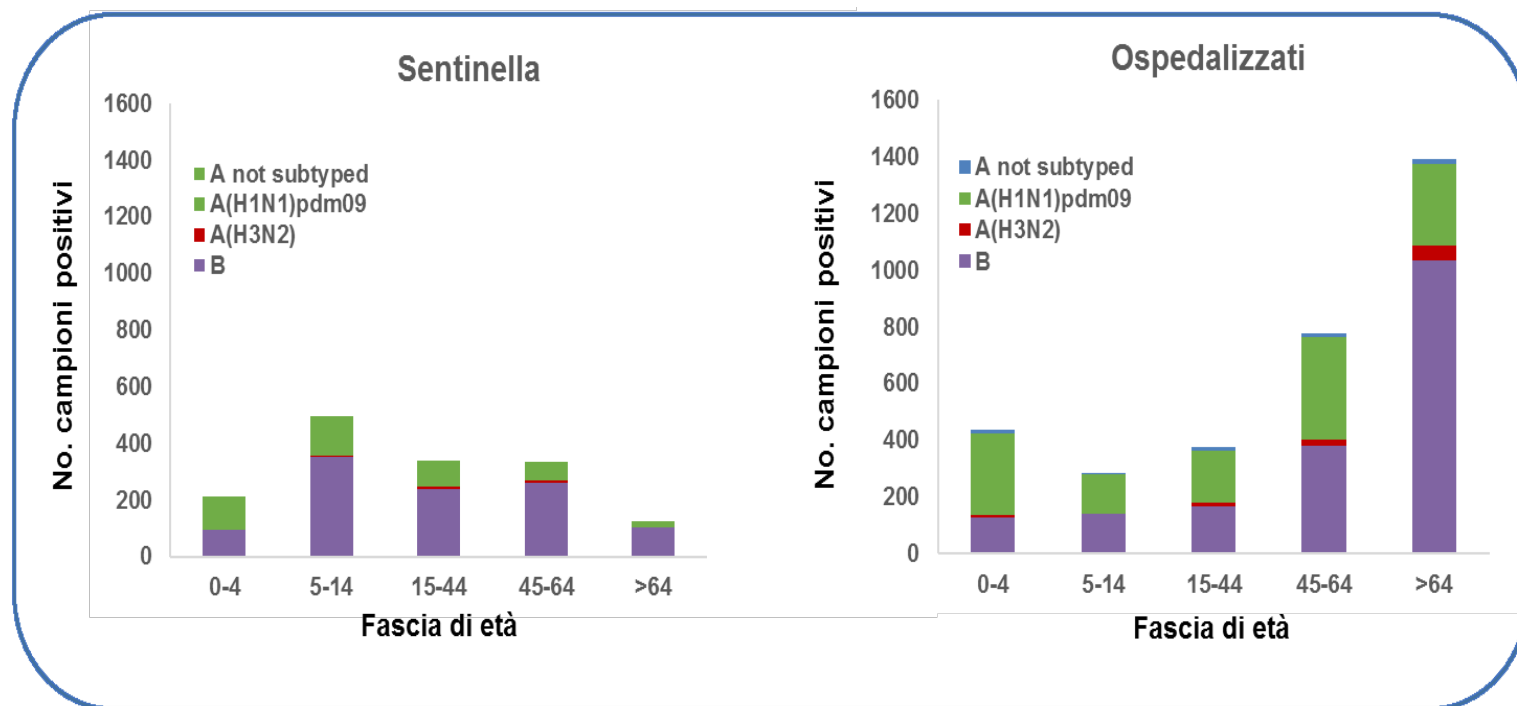




# Stagione influenzale 2017/2018 in Italia

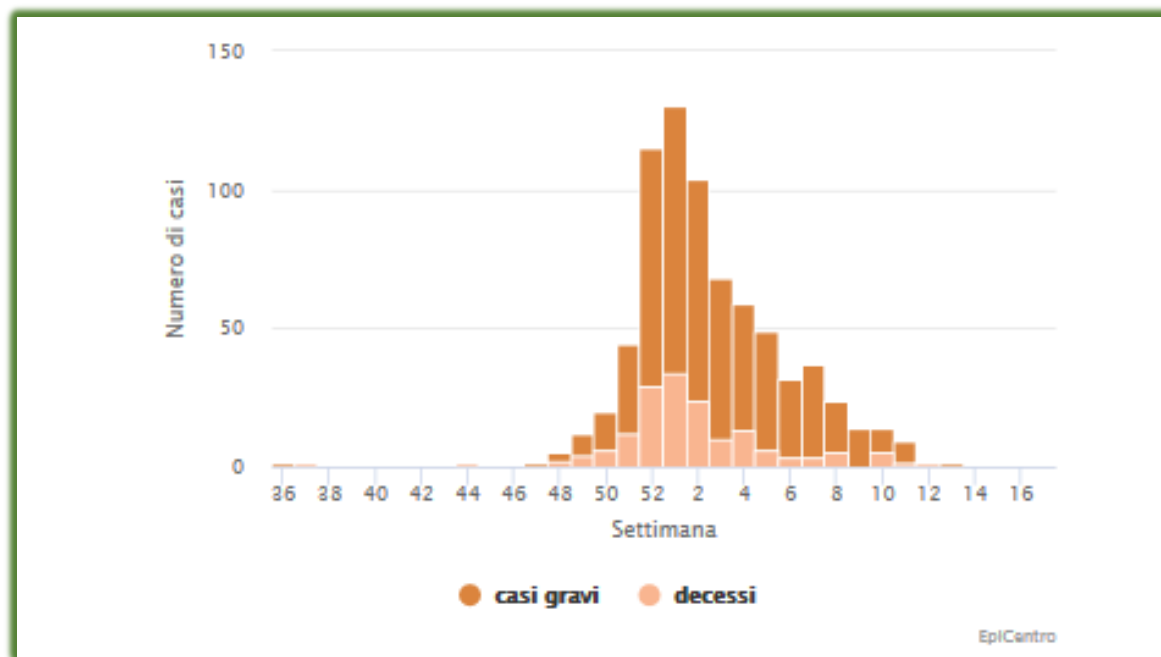
Casi di influenza per fascia di età e tipo di virus

Settimane 46/2017 – 17/2018



# Stagione influenzale 2017/2018 in Italia

Forme gravi e complicate da influenza confermata



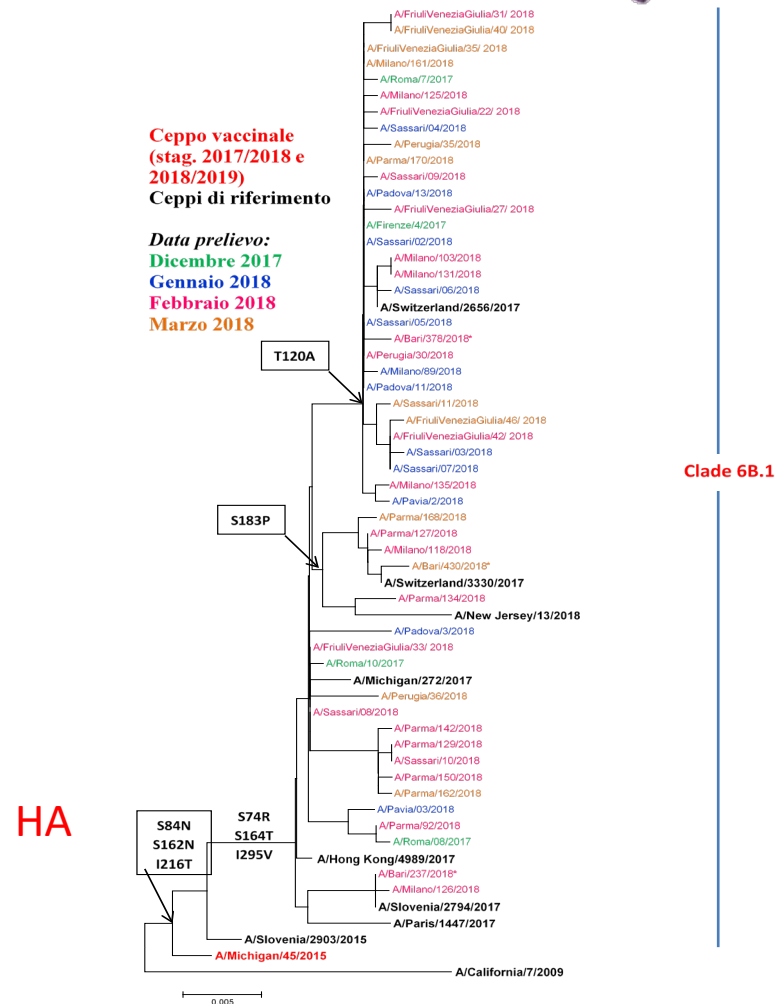
- **764 casi, 173 morti**
- **84% con condizioni di rischio preesistenti**
- **Virus identificati: 63% virus A e 37% virus B. Tra A sottotipizzati: 97% A(H1N1)pdm09, 3% A(H3N2)**

# Caratterizzazione dei virus circolanti in Italia

## - A(H1N1)pdm09 -



- I virus caratterizzati geneticamente si raggruppano in *clade* 6B.1, con sostituzioni aminoacidiche S74R, S164T e I295V in HA1, come in maggior parte dei virus recentemente isolati in Europa
- Antigenicamente simili a ceppo vaccinale A/Michigan/45/2015



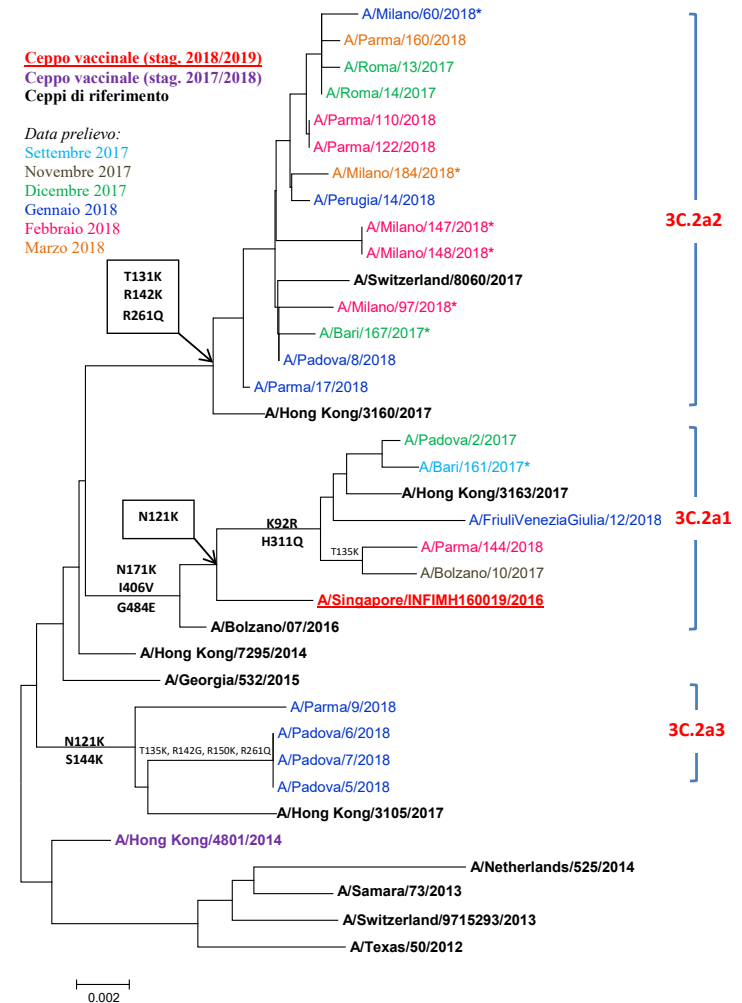
# Caratterizzazione dei virus circolanti in Italia

## - A(H3N2) -



- Virus A(H3N2) caratterizzati geneticamente si raggruppano maggiormente in *subclade* 3C.2a2 e in minore proporzione in 3C.2a1, come in maggior parte dei virus recentemente isolati in Europa
- Incapaci di agglutinare emazie ed essere caratterizzati antigenicamente tramite saggi HAI; reattivi verso antisieri specifici per ceppo vaccinale A/Hong Kong/4801/2014 propagato in cellula in saggi VN

HA

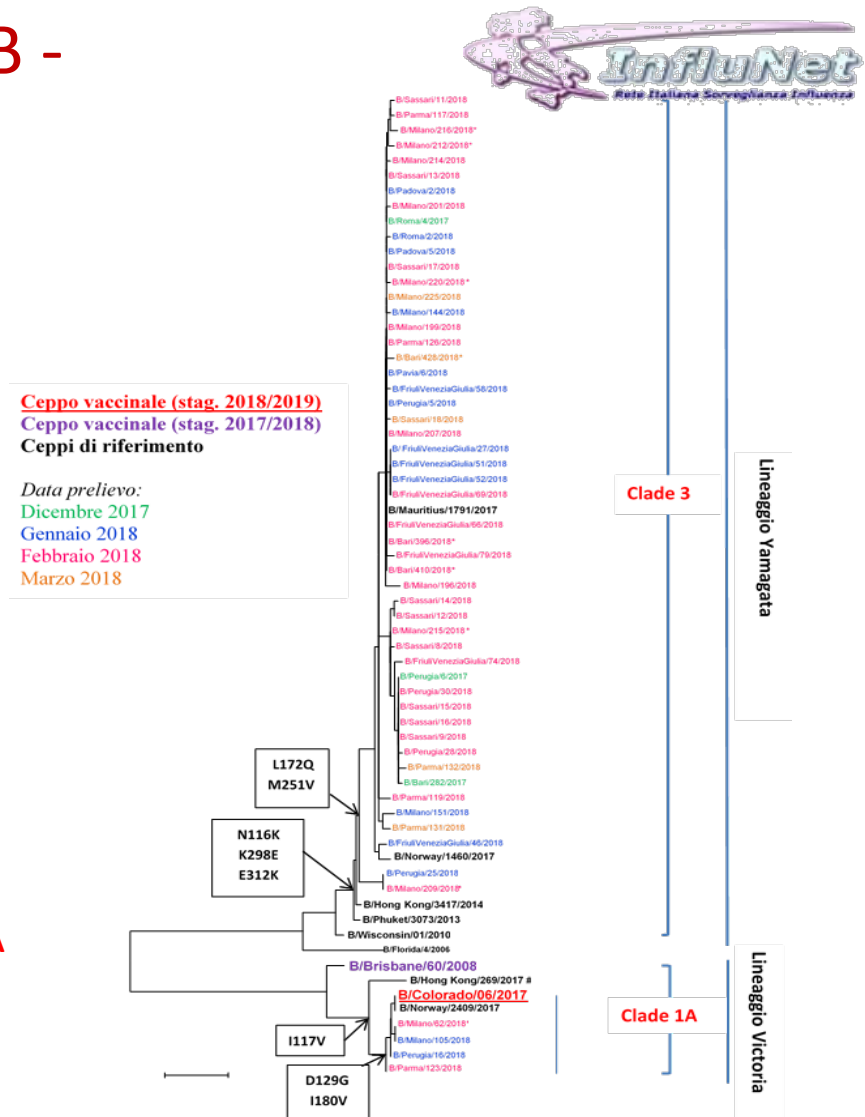


# Caratterizzazione dei virus circolanti in Italia

## - Tipo B -

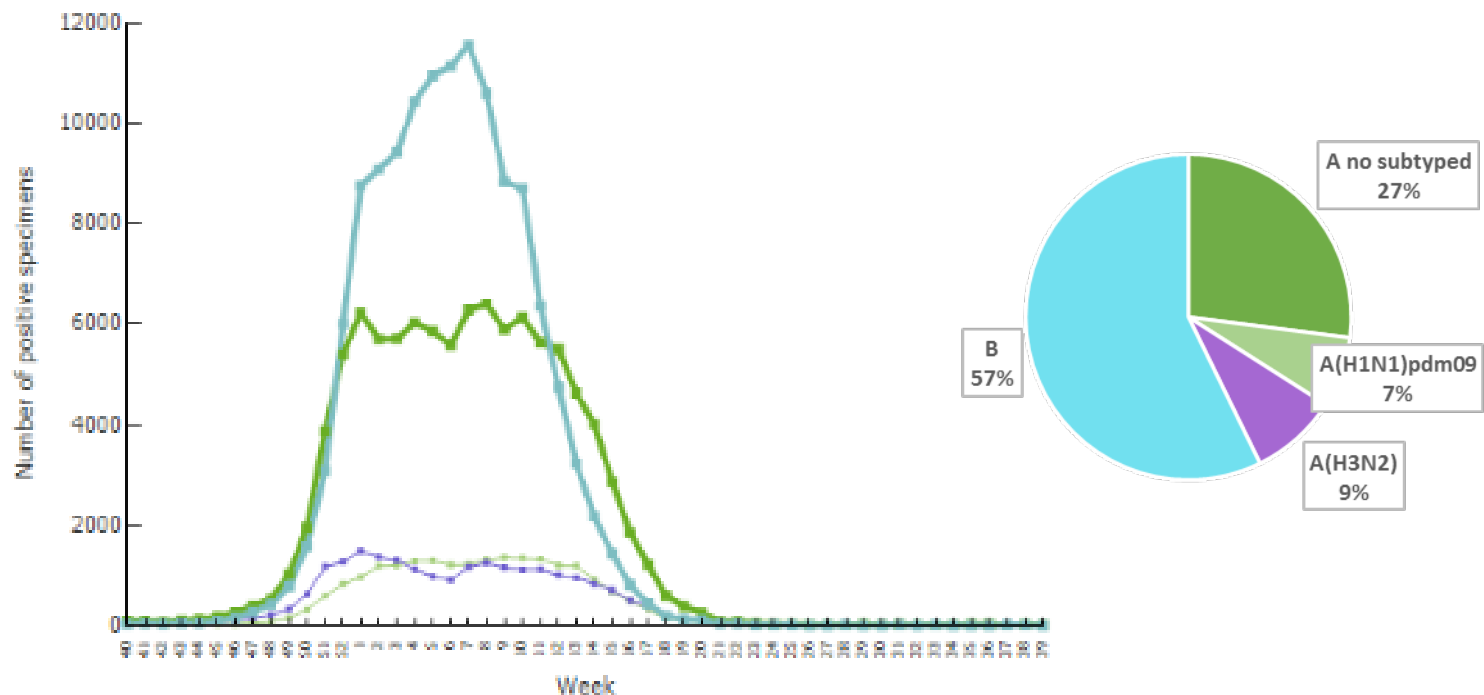
- Circolazione prevalente (99,5% dei caratterizzati) del lineage **B/Yam**
- HA di **B/Yam** analizzati geneticamente appartengono a *clade* 3 (ceppo di riferimento B/Phuket/3073/2013); presenti 2 sostituzioni L172Q e M251V in HA1, come in maggior parte di ceppi recentemente isolati in Europa
- **B/Yam** analizzati antigenicamente sono simili a B/Phuket/3073/2013
- Ceppi **B/Vic** caratterizzati sono simili a B/Colorado/06/2017; antigenicamente distinti da ceppo vaccinale B/Brisbane/60/2008

HA



# Influenza Virological Overview for EU/EEA, Season 2017/18

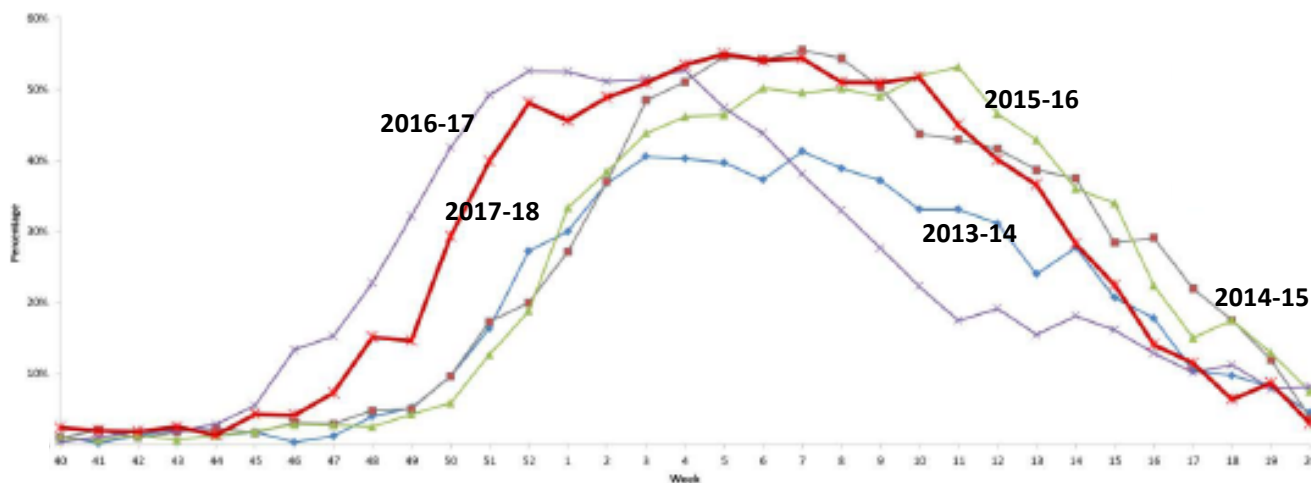
## Number of positive sentinel and non-sentinel specimens for influenza A and B viruses



# Influenza activity in the WHO European region weeks 40/2017-20/2018



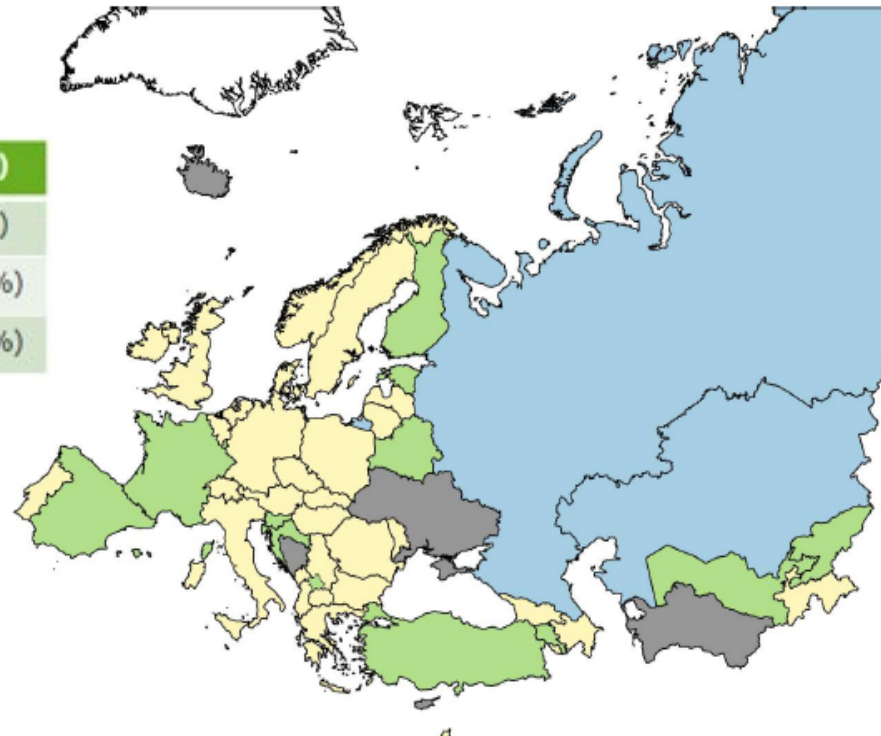
A. Percentage of sentinel ILI/ARI specimens testing positive for influenza by season



- Anticipo nell'aumento del numero dei casi di ILI
- Esteso periodo di attività: percentuale di positività >40% per 13 settimane

Figure E3. Patterns of influenza type circulation in the WHO European Region<sup>3</sup>, weeks 40/2017-20/2018

Dom Type	N (%)
A	2 (4%)
B	30 (67%)
A/B	13 (29%)



Dominant virus type (sentinel detections)

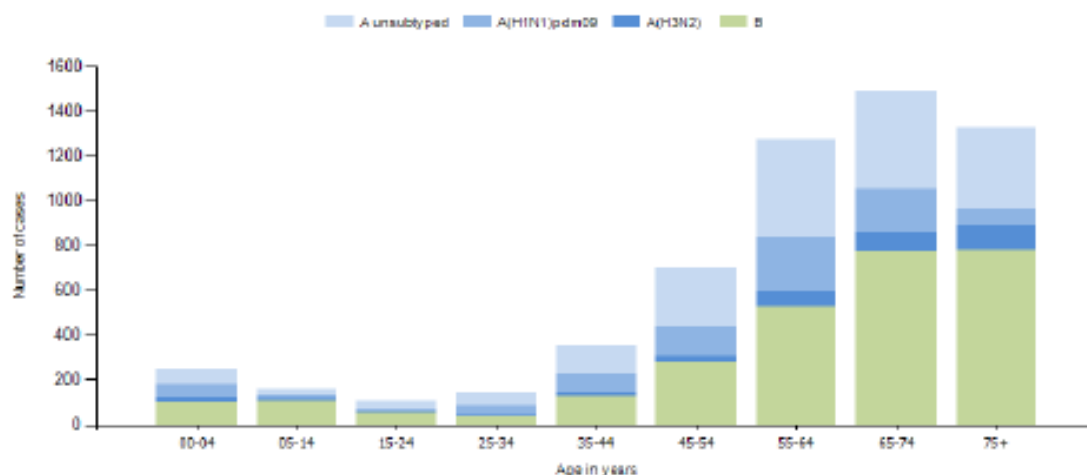
- A
- B
- A/B
- <10 detections

- Prevalenza di virus B e differente circolazione di virus A(H1N1)pdm09 e A(H3N2)
- A(H3N2): comparsa di diversi sottogruppi genetici con prevalenza di 3C.2a2
- Virus B caratterizzati: 92% B/Yamagata, clade Y3  
8% B/Victoria: 35% clade V1A e 65% clade V1A.1 (1A-2del: aa 162, 163)



**Figure E4. Hospitalised influenza cases**

Distribution of virus (sub)type by age group in laboratory-confirmed hospitalised cases in intensive care units<sup>a</sup>, weeks 40/2017-20/2018



<sup>a</sup>Reporting countries: Czech Republic, Denmark, Finland, France, Ireland, the Netherlands, Romania, Russian Federation, Spain, Sweden, Ukraine and the United Kingdom

**Casi SARI in ICU:**

- 47% virus B
- 53% virus A; tra A sottotipizzati: 58% A(H1N1)pdm09, 42% A(H3N2)

# Circolazione di varianti di delezione dei **virus** **B/Victoria** nel mondo



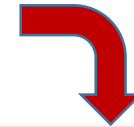
Nella stagione 2016/2017 comparsa di 2 sottogruppi di delezione:

- 1A-2Del: delezione in posizione 162 e 163 di HA1
- 1A-3Del: delezione in posizione 162, 163 e 164 di HA1

**Antigenicamente distinti da ceppo vaccinale B/Brisbane/60/2008**

Da settembre 2017:

- virus 1A-2Del rilevati in diverse parti del mondo
- virus 1A-3Del rilevati in Cina e Africa



**B/Colorado/06/2017 (1A-2Del) inserito  
nel vaccino per la stagione 2018-2019**



# Caratterizzazione dei virus circolanti in Emisfero Nord



- **A(H1N1)pdm09**: 100% in *clade* 6B.1 e antigenicamente correlati a ceppo vaccinale A/Michigan/45/2015
- **A(H3N2)**: la maggior parte in *clade* 3C.2a, e pochi in *clade* 3C.3a
  - in *clade* 3C.2a molteplici *subclades*: 2a2, 2a3, 2a4, 2a1, 2a1a e 2a1b
  - predominanza di virus 3C.2a2 e in minor proporzione 3C.2a1b antigenicamente distinguibili da virus di altre *subclades*
  - in saggi HAI e VN per caratterizzazione antigenica, virus A(H3N2) ben riconosciuti da antisieri specifici per virus di riferimento (incluso il ceppo vaccinale A/HK/4801/2014) propagati in cellula ma non in uovo
- **Tipo B**: la maggior parte appartenente a lineaggio **Yamagata**, *clade* 3, e antigenicamente correlata a B/Phuket/307372013; minore percentuale appartenente a lineaggio **Victoria** e correlata a B/Brisbane/60/2008, *clade* 1A, o a virus di riferimento della *subclade* V1A1-2Del

# L'*effectiveness* dei vaccini nell'Emisfero Nord, 2017-2018

Stime intermedie di *vaccine effectiveness* (VE) nel prevenire influenza confermata in laboratorio per tutte le fasce di età\*

	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B	A+B
Canada	nd	17% (-14-40%)	55% (38-68%)	42% (25-55%)
USA	67% (54-76%)	25% (13-36%)	42% (25-56%)	36% (27-44%)
Europa	55% (23-74%) - 68% (42-83%)	-42% (-116-7%) - 7% (-74-51%)	36% (27-44%) - 54% (24-72%)	25% (-10-48%) - 52% (29-67%)

\* Risultati riportati come efficacia vaccinale corretta statisticamente % (IC al 95%)

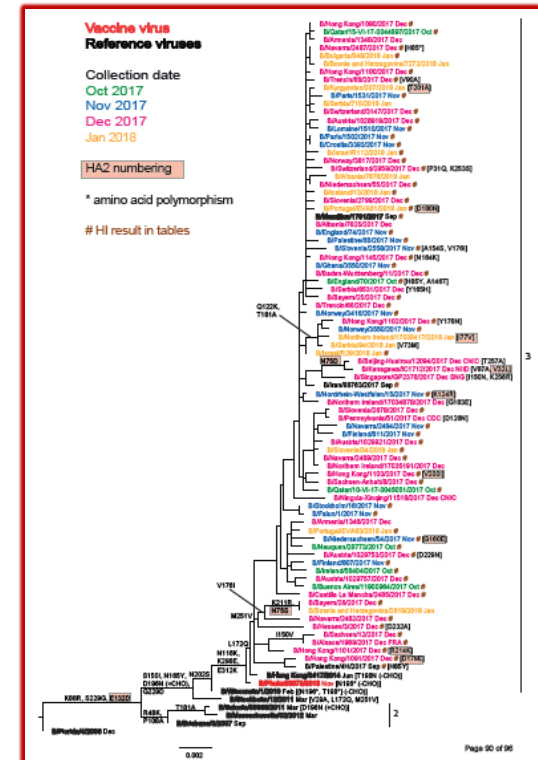
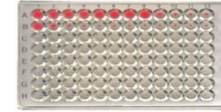
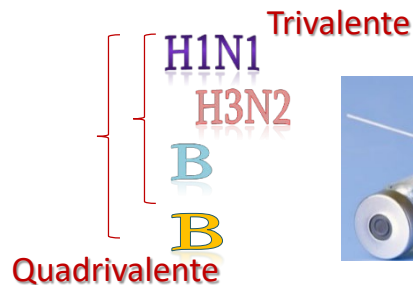
**Minima VE per virus H3N2 → no match antigenico**

- Flannery et al. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:180
- Skowronski et al. *Euro Surveill.* 2018;23(5):pii=18-00035
- Rony et al. *Euro Surveill.* 2018;23(9):pii=18-00086

# Selezione del ceppo vaccinale



- Caratterizzazioni antigeniche
- Analisi di sequenza geni HA e NA
- Resistenza ad antivirali
- Studi di sierologia nell'uomo
- Crescita in uova embrionate e colture cellulari



## WHO Information Meeting and Round-table discussion

### Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2018-2019 Northern Hemisphere Influenza Season

22 February 2018  
Geneva, Switzerland



World Health  
Organization

## Recommendation

- It is recommended that the following viruses be used in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season:

#### Quadrivalent vaccines:

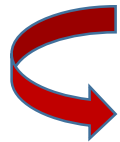
- an A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;
- ➡ - an A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus;
- ➡ - a B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage); and
- a B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage).

#### Trivalent vaccines:

- an A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;
- ➡ - an A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus; and
- ➡ - a B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage)

# I vaccini antinfluenzali tradizionali

- Processo di produzione nelle uova relativamente lungo
- Alcune varianti virali richiedono un adattamento all'uovo con possibile riduzione della carica virale
- Possibile insorgenza di mutazioni durante la crescita in uovo possono ridurre il *match* antigenico



Strategie alternative:

- Produzione in colture cellulari
- HA ricombinante



# La vaccinazione antinfluenzale



Una elevata copertura vaccinale offre **vantaggi in termini di morbidità, mortalità e costi sanitari** anche nei casi di efficacia subottimale del vaccino

- Riduzione delle ospedalizzazioni ed eccesso di mortalità registrati durante il periodo epidemico in adulti di età  $\geq 65$  anni
- Minore suscettibilità a complicazione e ricorso a terapie antibiotiche o antivirali prolungate con associato rischio di insorgenza di varianti resistenti



## Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata

- Soggetti di età pari o superiore a 65 anni
- Bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza
- Bambini e adolescenti in trattamento con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale
- Donne al secondo e terzo trimestre di gravidanza
- Ricoverati presso strutture per lungodegenti
- Medici e personale sanitario di assistenza
- Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio
- Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo
- Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani

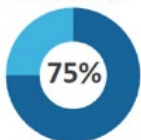




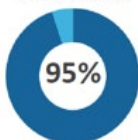
Ministero della Salute

OBIETTIVI DI COPERTURA PER TUTTI I GRUPPI TARGET

Obiettivo minimo



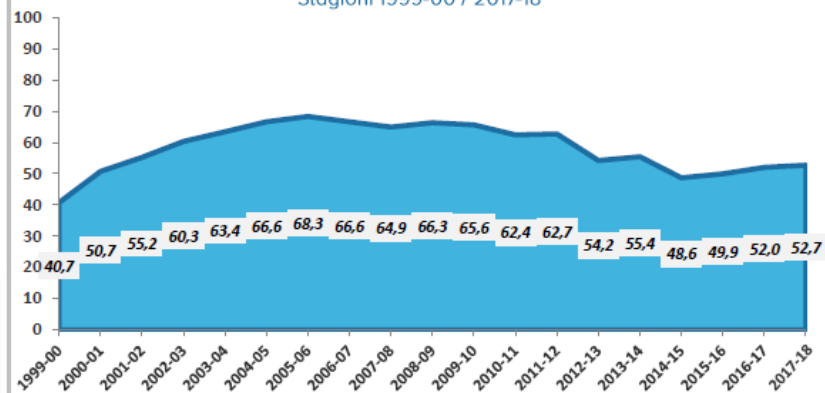
Obiettivo ottimale



VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE  
COPERTURE NEGLI ANZIANI

ETÀ  $\geq$  65 ANNI - PER 100 ABITANTI

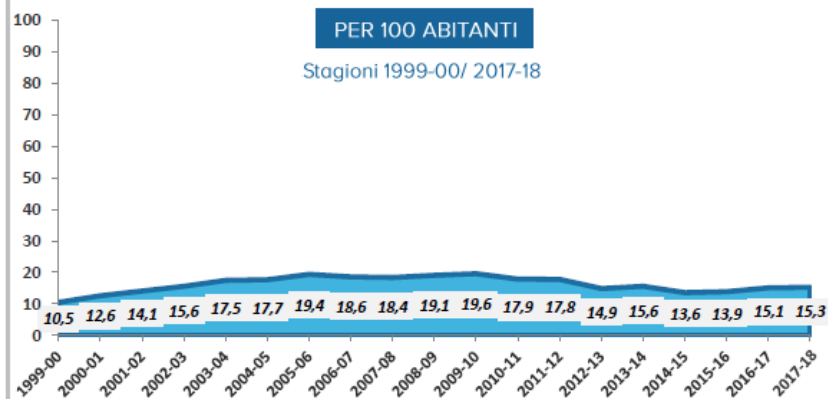
Stagioni 1999-00 / 2017-18



VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE  
COPERTURE NELLA POPOLAZIONE GENERALE

PER 100 ABITANTI

Stagioni 1999-00/ 2017-18



Fonte: Elaborazioni Ministero della Salute – Istituto Superiore di Sanità  
sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome

[www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)



## PRESS RELEASE

### **Low uptake of seasonal influenza vaccination in Europe may jeopardise capacity to protect people in next pandemic**

Fewer than one third of older people are vaccinated in half the countries surveyed

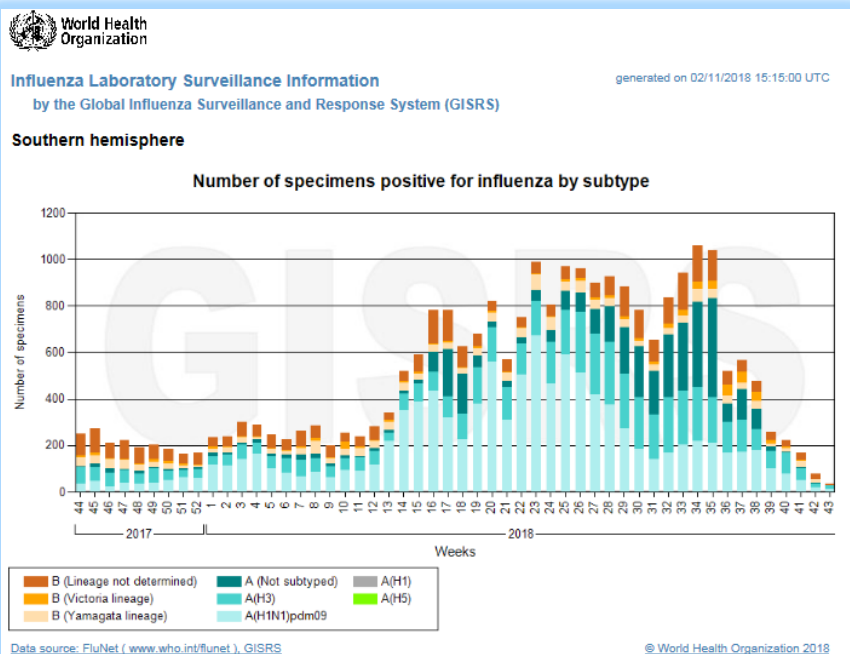
Copenhagen/Stockholm, 7 February 2018

- Ogni anno oltre 44.000 persone muoiono per influenza stagionale in WHO-EU e più del 75% di queste hanno età >65 anni: nel 50% dei paesi solo meno di 1/3 sono vaccinati
- Copertura vaccinale inferiore al 40% nella maggior parte dei paesi per:
  - persone con malattie croniche
  - operatori sanitari
- Copertura vaccinale inferiore al 10% nella maggior parte dei paesi per donne in gravidanza

Cosa ci si aspetta nella nuova stagione?



# Circolazione virus influenzali in Emisfero Sud



Bassa-media intensità con prevalenza di virus **A(H1N1)pdm09** nella maggior parte delle regioni, appartenenti alla *clade* 6B.1 con 2 principali sottogruppi genetici: S183P e T120A

- antigenicamente indistinguibili da ceppo vaccinale A/Michigan/45/2015 in HAI con sieri di furetto

Minore circolazione di virus **A(H3N2)**, *clade* 3C.2a con predominanza di 2 *subclades*: 3C.2a2 e 3C.2a1b

- antigenicamente riconosciuti da sieri di furetto specifici per ceppi di riferimento cresciuti in cellula ma poco se cresciuti in uovo
- ceppi 3C.2a2 riconosciuti bene da sieri di furetto specifici per ceppo 3C.2a2 (**A/Switzerland/8060/2017**) cresciuto in uovo

Sostenuta circolazione di **virus B**, con predominanza del lineaggio B/Yamagata

- antigenicamente correlati a B/Phuket/3073/2013
- Aumento della circolazione di virus del lineaggio B/Victoria, *subclade* 1A-2Del

## Influenza virus detections in the region

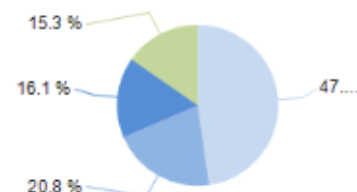
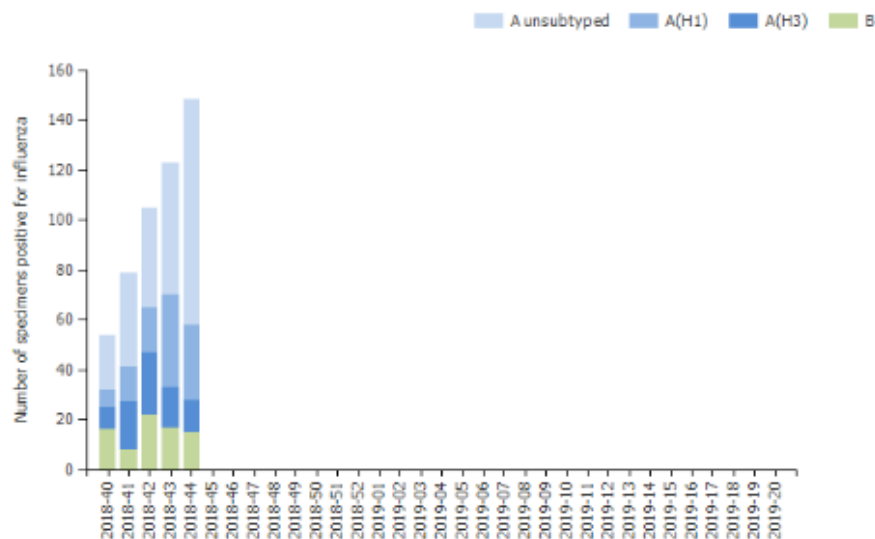
Season **2018 - 2019 Season** ▼

Source **Non-sentinel** ▼

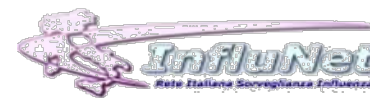
Update



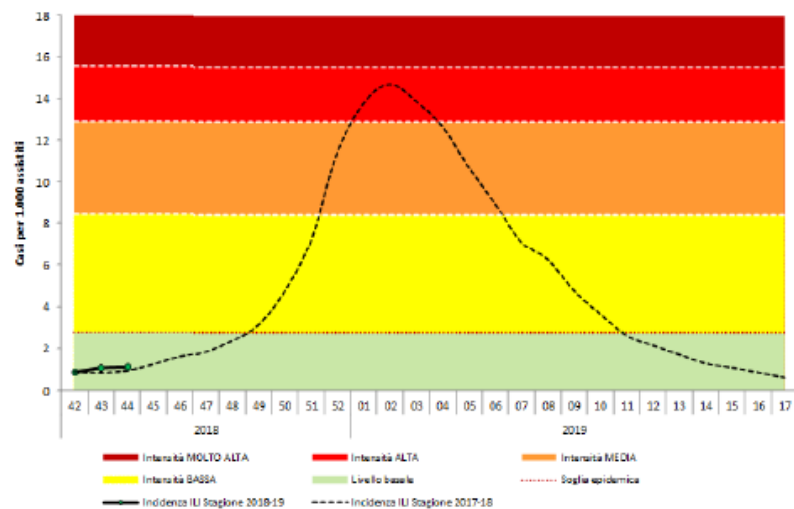
Export



# Stagione influenzale 2018/2019 in Italia



## Incidenza delle ILI



Dipartimento Malattie Infettive - Istituto Superiore di Sanità

- 1 caso di infezione da virus **A(H3N2)** in giovane donna dall'Az. Ospedaliera-Universitaria di Parma, in una giovane donna di 27 anni
- 2 casi di infezione da virus **A(H1N1)pdm09**, in bambino di 3 anni con polmonite e in soggetto di 59 anni ricoverato presso rianimazione (Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII di Bari)

# Conclusioni

- Stagione influenzale **2017/2018** caratterizzata da:
  - inizio anticipato ed esteso periodo di attività rispetto alle precedenti stagioni
  - prevalenza di virus B lineaggio Yamagata
  - differente circolazione di virus A(H1N1)pdm09 e A(H3N2) nei paesi europei
  - comparsa di virus A(H3N2)/*clade* 3C.2a appartenenti a molteplici *subclades* genetiche
  - circolazione di virus B lineaggio Victoria appartenenti alla nuova *subclade* 1A-2Del
- Comparsa di virus appartenenti a molteplici *subclades* antigenicamente distinte richiede più frequenti aggiornamenti della componente vaccinale per virus A(H3N2)
- La vaccinazione rimane la forma più efficace di controllo dell'influenza ed è fortemente raccomandata per i soggetti a rischio di complicanze, operatori sanitari e familiari a stretto contatto con pazienti particolarmente vulnerabili





*Ministero della Salute*

## COME DIFENDERSI DALL'INFLUENZA



### LIMITARE

contatti e luoghi  
affollati, specialmente  
se al chiuso



### LAVARE

regolarmente  
e frequentemente le mani  
con acqua e sapone



### EVITARE

di portare le mani  
non pulite a contatto  
con occhi, naso e bocca



### COPRIRE

la bocca e il naso con un fazzoletto  
di carta quando si tossisce e starnutisce



### AERARE

regolarmente le stanze  
dove si trascorre molto tempo

## VACCINO ANTINFLUENZALE



# Collaboratori



## **NIC/ISS**

Simona Puzelli  
Angela Di Martino  
Marzia Facchini  
Concetta Fabiani  
Laura Calzoletti  
Giuseppina Di Mario

## **Dip. Malattie Infettive**

Antonino Bella  
Gianni Rezza



## **Ministero della Salute**

Francesco Maragolino  
Anna Caraglia

## **Influnet Lab Network**

1. F. Ansaldi, Università degli Studi di Genova
2. E. Pariani, Università degli Studi di Milano
3. F. Baldanti, IRCCS, Policlinico "San Matteo" Pavia
4. P. D'Agaro, Università degli Studi di Trieste
5. V. Ghisetti, AO "Amedeo di Savoia" Torino
6. G. Palù, Università degli Studi di Padova
7. F. Vitale, Università degli Studi di Palermo
8. E. Pagani, AS Alto Adige Bolzano
9. P. Affanni, Università degli Studi di Parma
10. G. Rossolini, Università degli Studi di Firenze
11. B. Camilloni, Università degli Studi di Perugia
12. M. Sanguinetti, Università Cattolica "S. Cuore" Roma
13. M. Chironna, UOC Policlinico di Bari
14. C. Serra, Università degli Studi di Sassari
15. L. Atripaldi, AO Ospedali dei Colli Napoli
16. P. Bagnarelli, AO "Ospedali Riuniti" Ancona
17. M. Capobianchi, IRCCS "Lazzaro Spallanzani" Roma
18. M.L. Vatteroni, Università degli Studi di Pisa
19. M.P. Landini, AO Sant'Orsola Malpighi Bologna
20. P. Fazii, PO "Spirito Santo" Pescara
21. C. Giraldi, UOC AO "Annunziata" Cosenza

**Referenti Regionali e Medici Sentinella** che contribuiscono alla raccolta dei campioni clinici