

CONGRESSO NAZIONALE
78
FIMMG-METIS 2021

MEDICINA GENERALE CONVENZIONATA, DIRITTO DELL'INDIVIDUO.

**RESIDENZIALE
E VIDEOCONFERENZA**
4 OTTOBRE 2021
9 OTTOBRE 2021

FAD ASINCRONE
12 OTTOBRE 2021
15 NOVEMBRE 2021



SCelta FIDUCIARIA
PROSSIMITÀ
DOMICILIARITÀ

FIMMG[®]
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Metis[®]
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI
DI MEDICINA GENERALE

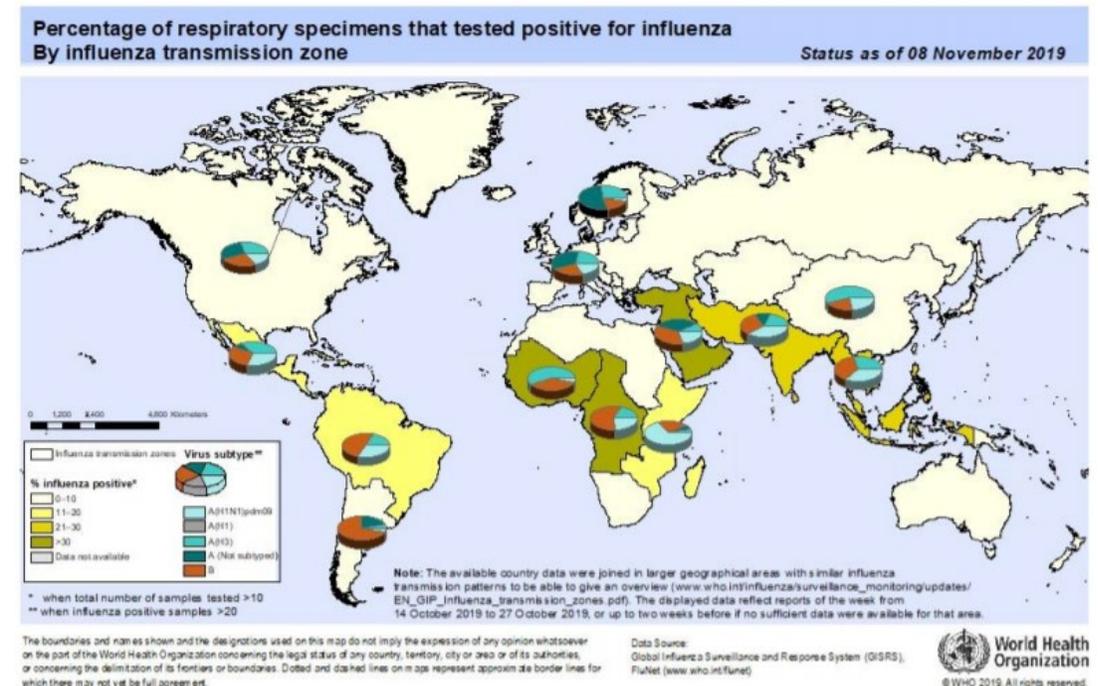
Oltre l'influenza...c'è di più: il burden nascosto e meno noto dell'influenza

D.ssa Angela Amodeo

MMG Palermo

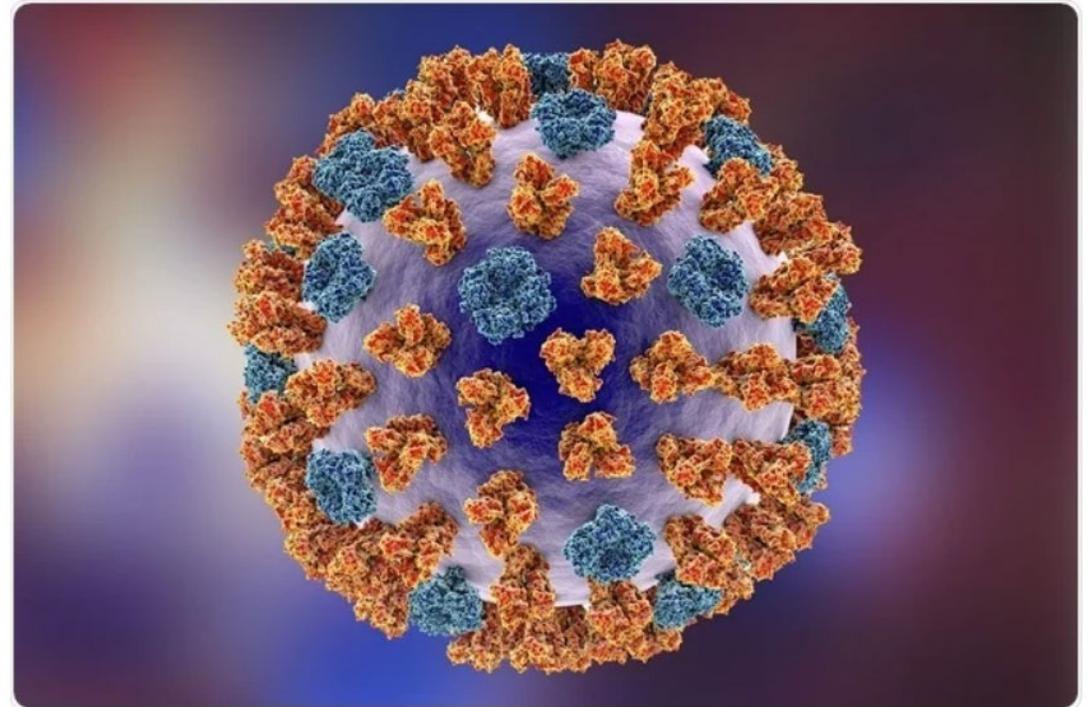
L'influenza: un problema di sanità pubblica

L'influenza è una patologia respiratoria acuta ad ampia diffusione e rappresenta un serio problema di Sanità Pubblica, tanto da gravare sulla Società sia per i costi, diretti (terapie, ospedalizzazioni nei casi più severi) e indiretti (giornate lavorative perse, perdita di produttività ad essa associati) sia per le complicanze sui soggetti fragili. L'influenza ha origine virale e si diffonde facilmente tra le persone per via aerea, circola in tutto il mondo e può colpire qualsiasi individuo di qualsiasi età. A livello planetario, le differenze climatiche fanno sì che nelle Regioni temperate il virus circoli con maggiore intensità nei mesi invernali mentre nelle Regioni tropicali sia presente tutto l'anno



Eziologia dell'influenza

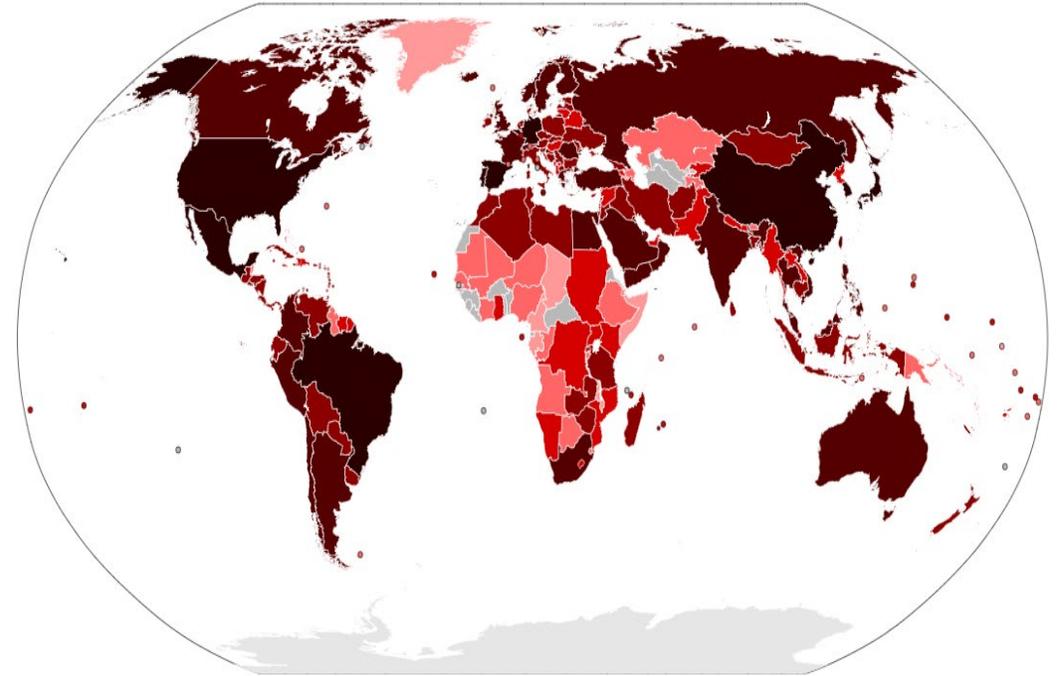
Il virus influenzale viene isolato per la prima volta nell'uomo nel 1933 in Inghilterra . Ad oggi se ne conoscono quattro tipi, appartenenti alla famiglia degli Orthomixoviridae: i tipi A e i B (Yamagata e Victoria), responsabili della classica sintomatologia influenzale, il tipo C, di scarsa rilevanza clinica (generalmente asintomatico) e il tipo D, di scarsa rilevanza per l'uomo. I virus dell'influenza A sono ulteriormente suddivisi in sottotipi sulla base di differenze molecolari nelle due glicoproteine di superficie, emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA).



Credito: Katryna Kon/Shutterstock.com

Caratteristiche del virus influenzale

La principale caratteristica del virus è la sua elevata capacità mutagena, tramite la variabilità antigenica nelle due glicoproteine HA e NA: è proprio con questo meccanismo che il virus elude la risposta immunitaria dell'organismo ospite. Quando compare un ceppo influenzale completamente nuovo, che sia capace di trasmettersi da uomo a uomo in maniera rapida su ampia scala, può verificarsi una pandemia



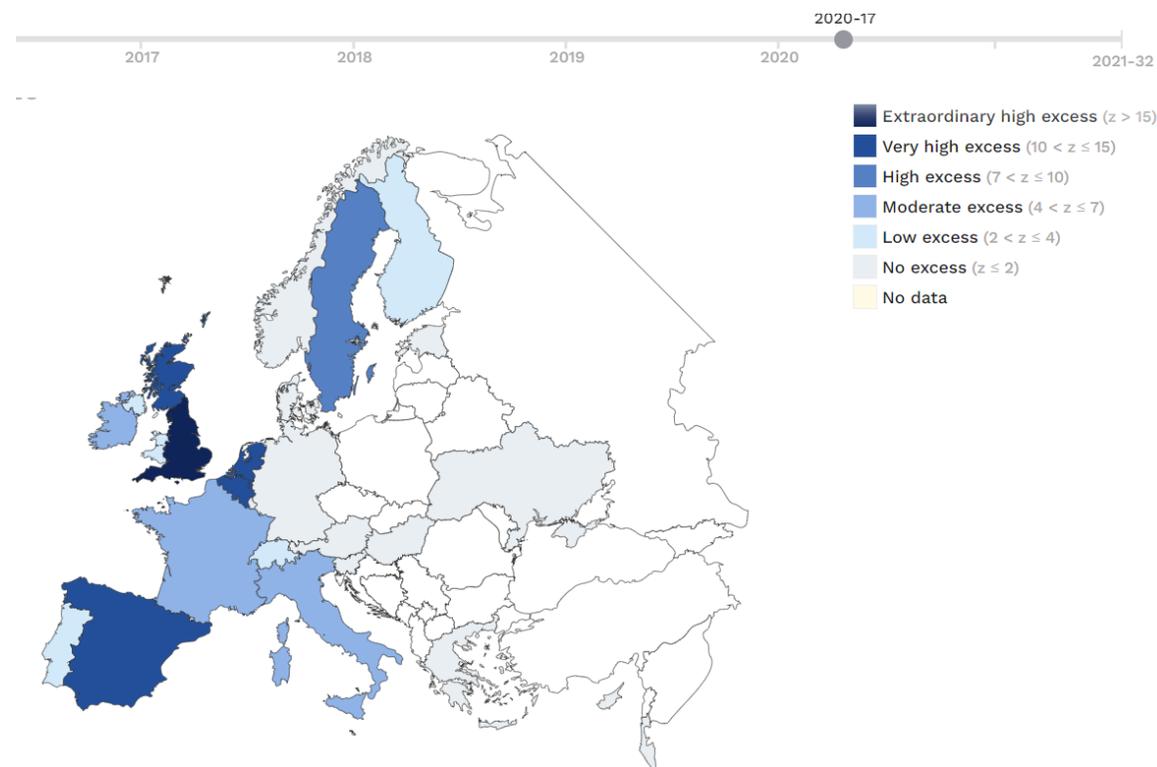
Influenza: un po' di storia

- La Spagnola (N1H1): Si stima che un terzo della popolazione mondiale fu colpito dall'infezione durante la pandemia del 1918–1919. La malattia fu eccezionalmente severa, con una letalità maggiore del 2,5% e circa 50 milioni di decessi. I tassi di mortalità per influenza e polmonite tra 15 e 44 anni furono più di 20 volte maggiori di quelli degli anni precedenti e quasi metà delle morti furono tra i giovani adulti di 20–40 anni, un fenomeno unico nella storia conosciuta. Il 99% dei decessi furono a carico delle persone con meno di 65 anni
- l'Asiatica (H2N2): È stata segnalata per la prima volta a Singapore nel febbraio 1957, a Hong Kong nell'aprile 1957 e nelle città costiere degli Stati Uniti nell'estate del 1957. Il numero stimato di decessi è stato di 1,1 milioni in tutto il mondo e 116.000 negli Stati Uniti
- Influenza Hong Kong (H3N2): l'epidemia si trasmise inizialmente in Asia nel 1968, e si diffuse poi nella costa occidentale degli USA con elevati tassi di mortalità, contrariamente a quanto avvenne in Europa dove l'epidemia non si associò ad elevati tassi di mortalità. In Italia l'eccesso di mortalità attribuibile a polmonite ed influenza associato con questa pandemia fu stimato di circa 20.000 decessi
- Influenza suina (H1N1)pdm09: il CDC ha stimato che 151.700-575.400 persone in tutto il mondo sono morte a causa dell'infezione da virus (H1N1)pdm09 durante il primo anno in cui il virus è circolato. A livello globale, si stima che l'80% dei decessi correlati al virus (H1N1)pdm09 si siano verificati in persone di età inferiore a 65 anni di età



Le epidemie influenzali si trasmettono rapidamente; la tipica stagione influenzale raggiunge il suo picco in circa 3 settimane dall'insorgenza e dura in media 6 settimane. Con il diffondersi dell'epidemia si osservano contestualmente aumenti del numero di ricoveri ospedalieri e di decessi. I dati dell'OMS indicano che nel mondo le epidemie annuali provocano circa un miliardo di casi di influenza, da tre a cinque milioni di casi di malattia grave e dai 290.000 a 650.000 decessi. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno in Europa, si verificano dai 4 ai 50 milioni di casi sintomatici di influenza e che 15.000/70.000 cittadini europei muoiano ogni per cause associate all'influenza

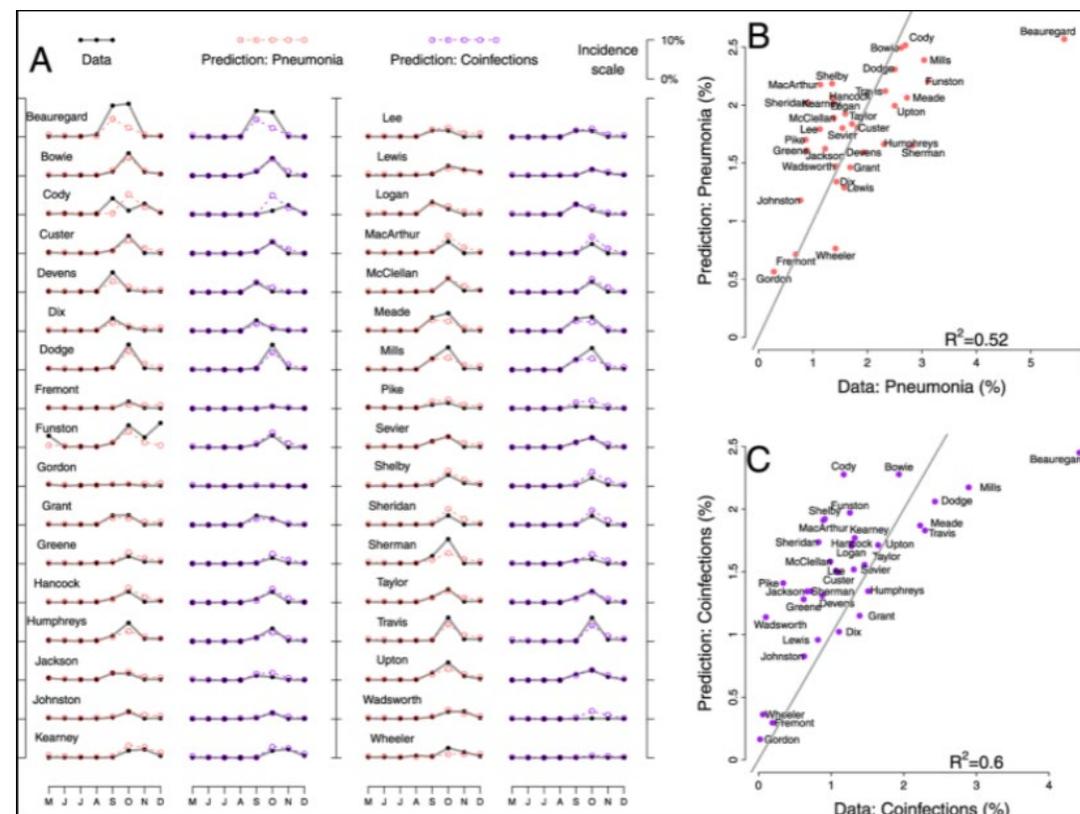
ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>



Burden clinico dell'influenza

L'influenza stagionale è caratterizzata da febbre, da sintomi delle vie respiratorie, e da manifestazioni generali a carico dell'intero organismo. La febbre a insorgenza improvvisa è in genere superiore ai 38°C con punte fino a 39-40°C, e si accompagna a tosse, dolori ossei e muscolari, cefalea, malessere generale e spossatezza, faringodinia e rinorrea. I virus influenzali si trasmettono prevalentemente per via aerea e si diffondono attraverso il flu salivare. Il virus si moltiplica nelle cellule ciliate delle mucose delle vie respiratorie determinando una reazione infiammatoria nella sottomucosa, riduzione dell'immunità locale, e alterazione funzionale delle cellule ciliate

Solitamente la sintomatologia è auto risolvendosi in una settimana senza cure mediche particolari e nel soggetto sano raramente dà complicazioni. Tuttavia, nei soggetti affetti da condizioni morbose pregresse, e negli anziani di età superiore ai 65 anni, possono verificarsi complicanze gravi o la morte. La principale e più nota complicanza dell'influenza è la sovrainfezione batterica a carico del sistema respiratorio (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* non tipizzabile e *Staphylococcus aureus* sono gli agenti patogeni più frequentemente riscontrati), tanto più frequente e grave nei pazienti anziani con patologie respiratorie croniche e/o fumatori. Nei giorni successivi a un'influenza, il rischio di contrarre una polmonite risulta aumentato fino a 100 volte



È ormai acclarato che l'influenza possa riacutizzare o aggravare patologie croniche del sistema respiratorio, quali asma e BPCO. Altre complicanze dell'influenza – sia respiratorie che extra-respiratorie – possono essere dovute alla presenza stessa del virus influenzale (edema polmonare acuto, insufficienza respiratoria acuta, encefalite, miocardite) o allo scompenso di patologie croniche sottostanti, in particolare patologie cardiovascolari (ictus e infarto del miocardio) e diabete, spesso presenti tra le comorbidità dei soggetti di età ≥ 65 anni

Paules C, Subbarao K. Influenza. Lancet. 2017; 390: 697–708

CORRESPONDENCE | VOLUME 391, ISSUE 10119, P427-428, FEBRUARY 03, 2018

Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality – Authors' reply

Catharine I Paules · Kanta Subbarao ✉

Published: February 03, 2018 · DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30144-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30144-2)

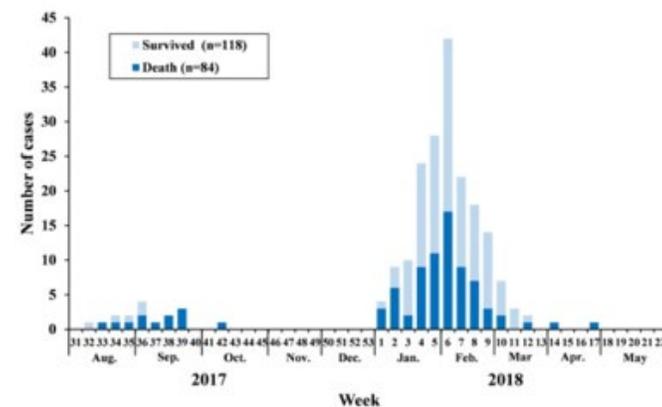


Figure 1 Influenza A-associated severe pneumonia patients in Zhejiang, China, through August 2017 to May 2018. Weekly number of patients that were hospitalized.

Complicanze dell'influenza

Le complicanze dell'influenza possono essere classificate come segue:

1. Respiratorie dirette

- Polmoniti
- Sindrome da Disturbo Respiratorio Acuto (ARDS)
- Respiratorie indirette dovute a fenomeni di co-/sovra-infezione (Sinusiti, otiti, polmoniti batteriche)
- Meningite meningococcica

2. Non-respiratorie dirette

- Sindrome da disfunzione multiorgano
- Disturbi neurologici (encefalite)
- Miocardite
- Scempenso di comorbidità
- Infarto del miocardio
- Ictus

Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1205-10

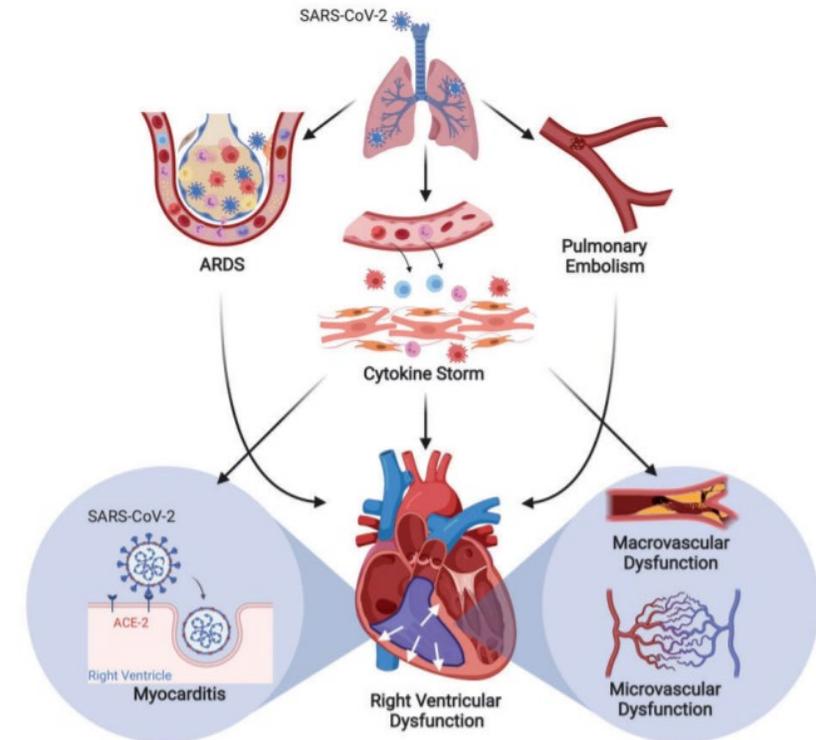
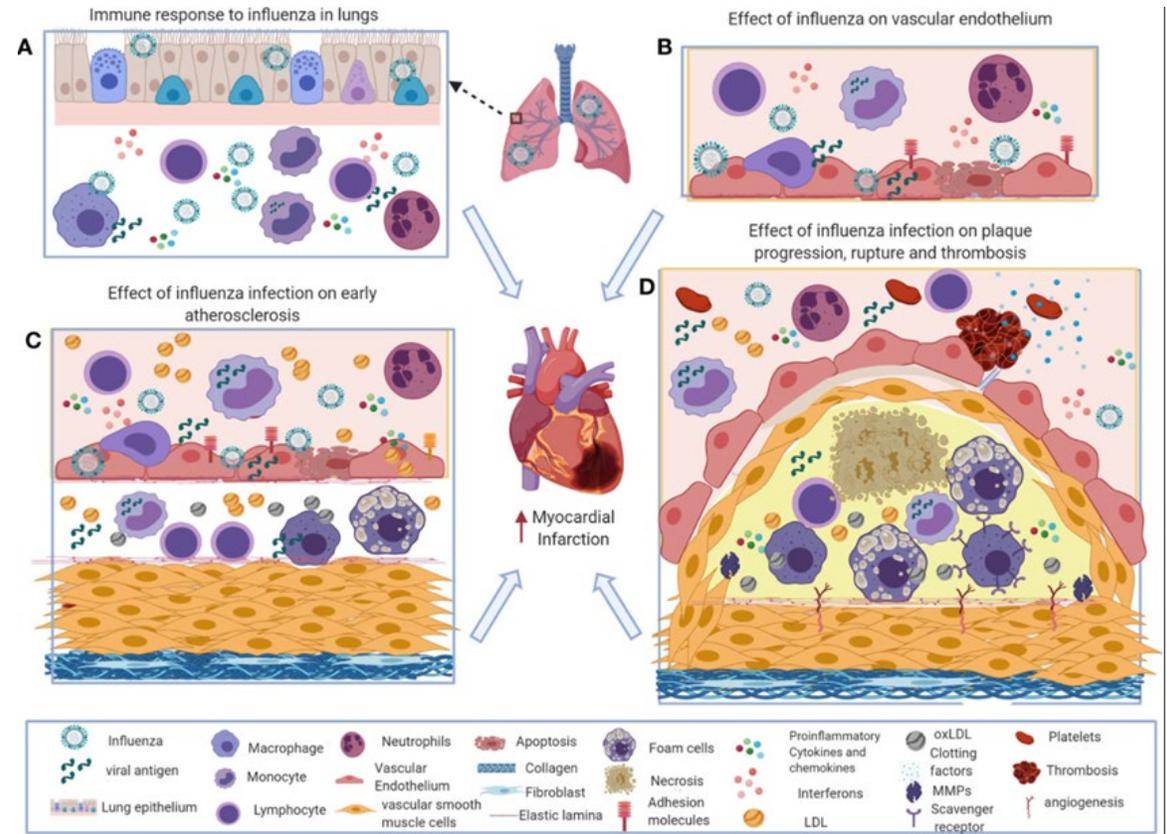


Fig. 1. Plausible mechanisms of development of right ventricular dysfunction in COVID-19. Schematic showing development of right ventricular dysfunction from COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS), pulmonary embolism, cytokine storm, micro- and macrovascular dysfunction, and direct angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)-mediated effects of SARS-CoV-2 virus on the right ventricle. Note: Figure created with BioRender.com

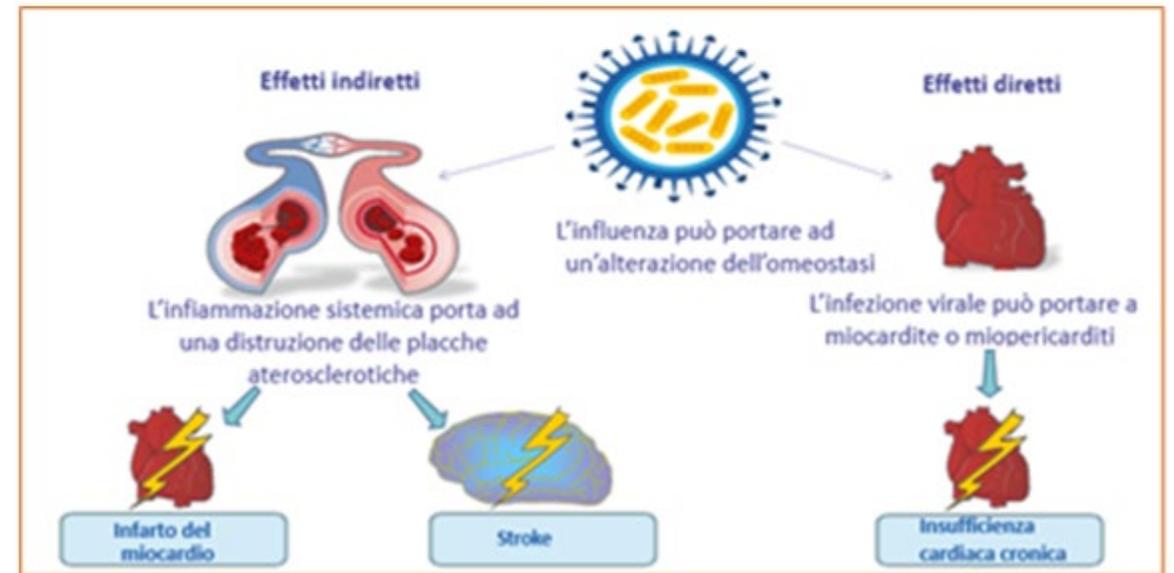
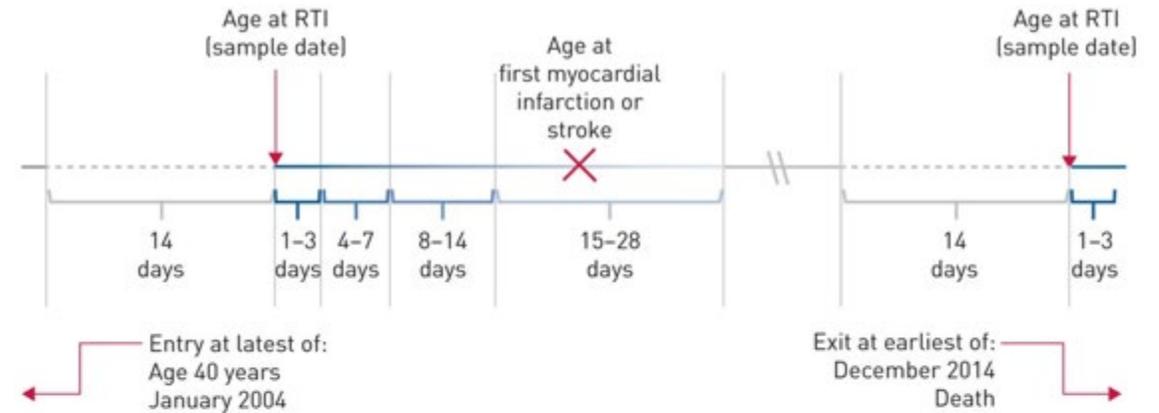
Il burden clinico dell'influenza va oltre le comuni complicanze respiratorie: c'è un'associazione tra la sindrome influenzale ed eventi cardiovascolari come l'infarto, l'insufficienza cardiaca e l'ictus. È stata identificata un'associazione temporale tra le sindromi coronariche acute e le infezioni respiratorie: entrambe mostrano picchi di incidenza invernali con simile variabilità stagionale e circa un terzo delle sindromi coronariche acute sono precedute da sintomi respiratori



Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:83-92

Uno studio condotto da Warren-Gash, C., Blackburn, R., Whitaker ha mostrato un aumento del rischio di eventi coronarici acuti fino a 2-3 volte entro 1-2 settimane da un'infezione respiratoria, e resta significativo fino a 3 mesi. L'aumento del rischio sembra essere correlato alla risposta infiammatoria all'infezione: rilascio di citochine pro-infiammatorie, cascata della coagulazione, disfunzioni endoteliali che possono destabilizzare le placche aterosclerotiche, un fattore determinante nell'eziopatogenesi degli eventi cardiovascolari acuti. L'influenza, dunque, rappresenta un trigger che può innescare una reazione a catena a partire dall'infiammazione; nei giorni successivi all'infezione da influenza confermata in laboratorio, è stato infatti osservato:

- un aumento di 10 volte del rischio di infarto del miocardio
- un aumento di 8 volte del rischio di ictus



Anche nel caso del diabete l'infezione da influenza sbilancia il controllo metabolico che induce un aumento della glicemia, portando così a complicanze come iperglicemia, scompenso metabolico e sovra infezioni batteriche.

In seguito ad influenza il paziente diabetico può andare incontro ad un incremento di:

- 3 volte del rischio di ospedalizzazione
- 4 volte del rischio di ricovero in terapia intensiva.

Uno studio, che ha preso in esame quasi 125 mila pazienti diabetici seguiti per 7 stagioni influenzali, ha dimostrato che chi si era vaccinato ha ridotto del 30% i ricoveri ospedalieri per stroke, del 22% per scompenso cardiaco e del 15% per influenza o polmonite secondaria a influenza

Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza virus and glycemic variability in diabetes: a killer combination? *Front Microbiol.* 2017;vol 8:861

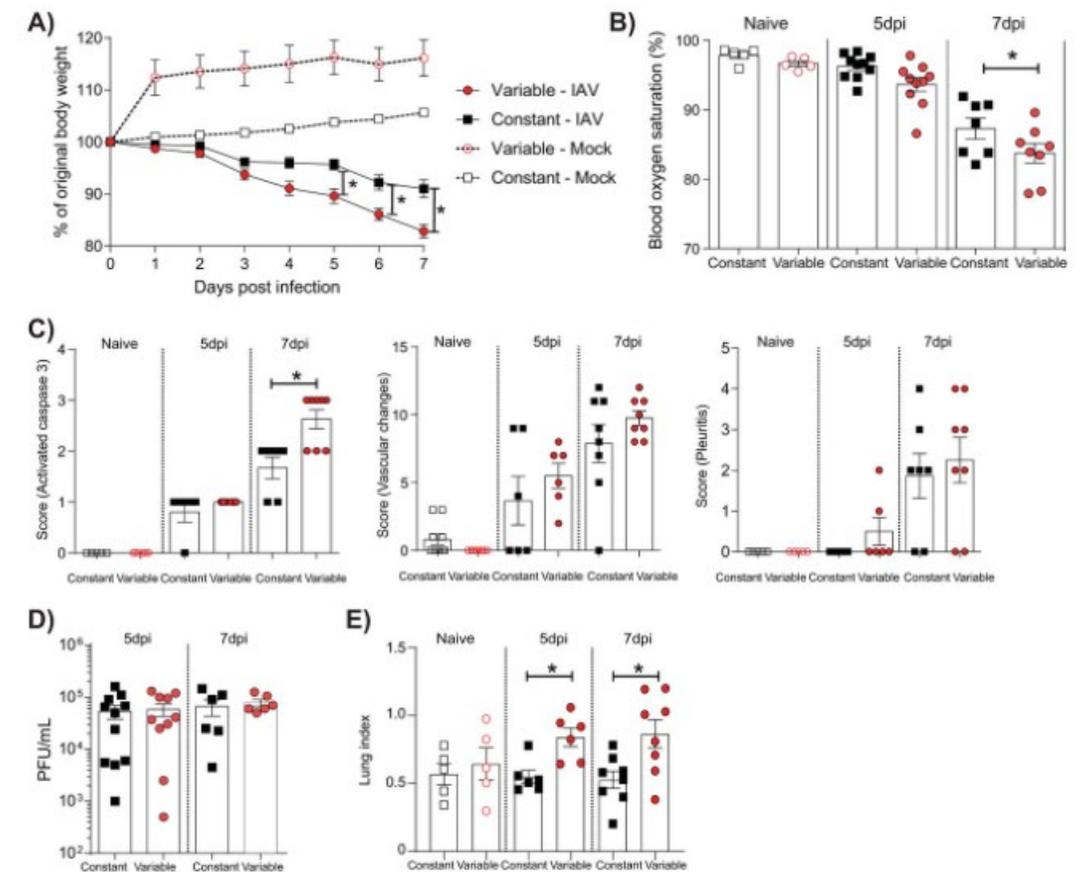


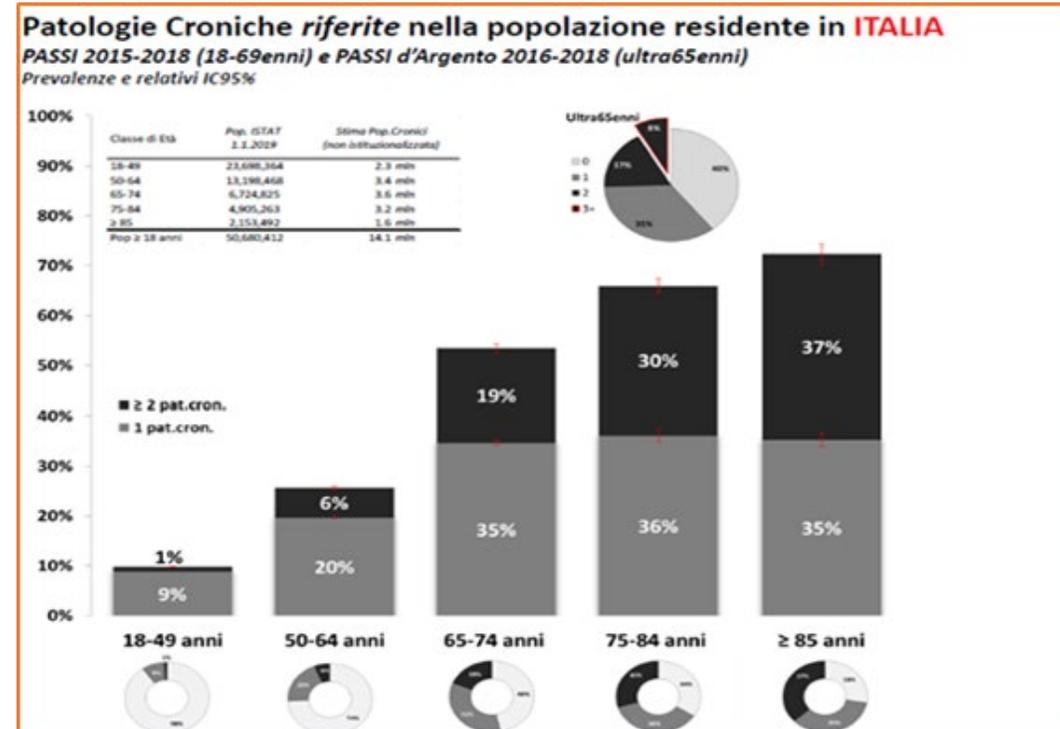
FIG 4. Glycemic variability increases the severity of IAV infection *in vivo*. (A) Percent weight loss of IAV- or mock-inoculated mice with a history of variable or constant blood glucose levels. Weights are displayed as the percentage of the weight at the time of inoculation. (B) Percent blood oxygen saturation of IAV-infected and uninfected mice on various days postinfection (dpi). (C) Histopathology scoring of lung sections for activated caspase 3 (left), vascular changes (middle), and pleuritis (right). (D) Pulmonary viral titers of mice with constant or variable blood glucose levels. (E) Lung index in mice with constant or variable blood glucose levels. The lung index was calculated as [(lung weight (in grams)/body weight (in grams)) × 100]. Data were pooled from a minimum of two independent experiments, and the mean ± SEM is shown. Statistical significance was determined using a 2-way analysis of variance with Tukey's *post hoc* test or a Student's unpaired *t* test (for data that were normally distributed), or a Mann-Whitney test (for data that were not normally distributed). Statistical significance is indicated (*, $P < 0.05$).

La fascia di età ≥ 65 anni rappresenta una popolazione particolarmente a rischio di complicanze dell'influenza per le seguenti ragioni:

A. Fenomeno di immunosenescenza che induce il declino della funzione immunitaria. I cambiamenti osservati includono: ridotta capacità del sistema immunitario di riconoscere gli agenti patogeni; maggiore suscettibilità alle infezioni associate all'invecchiamento, come la malnutrizione e le comorbilità di cui soffrono gli anziani; ridotta efficacia dei vaccini

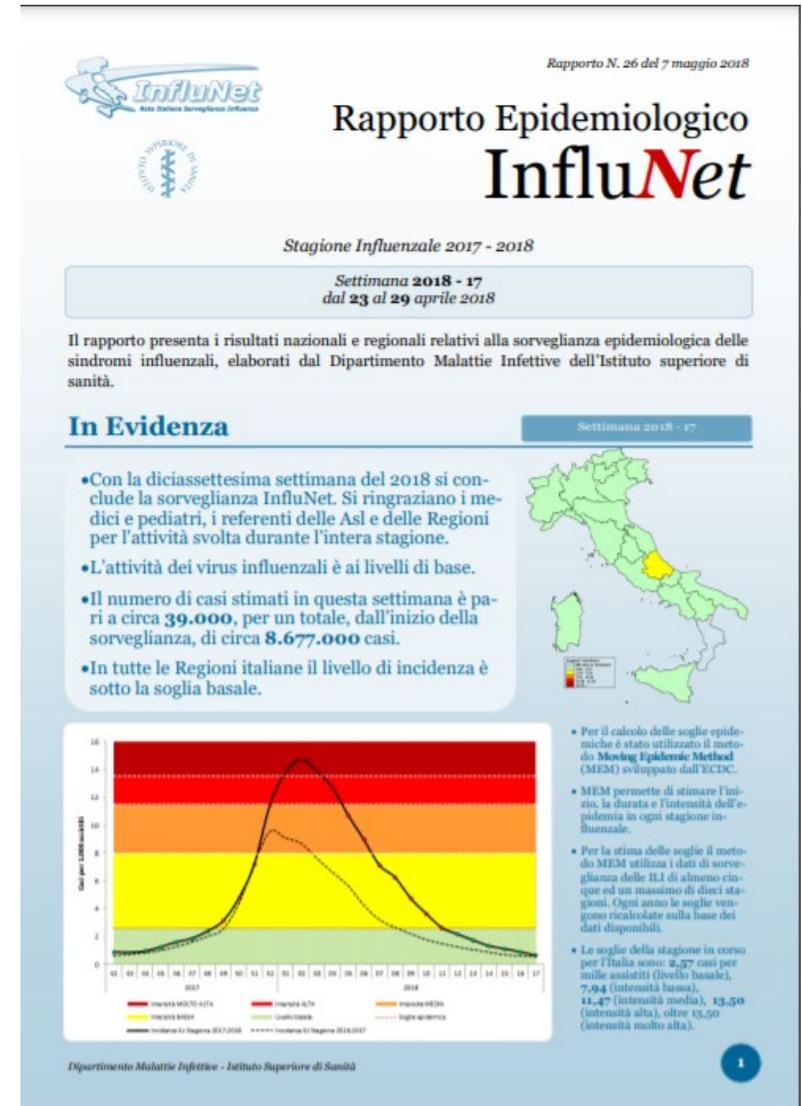
B. Elevata prevalenza di patologie croniche: già dopo i 65 anni più della metà delle persone convive con una o più patologie croniche e questa quota aumenta con l'età fino a coinvolgere i tre quarti degli ultra 85enni, di cui la metà è affetto da due o più patologie croniche.

C. Rischio di perdita di autonomia e di insorgenza della dipendenza funzionale

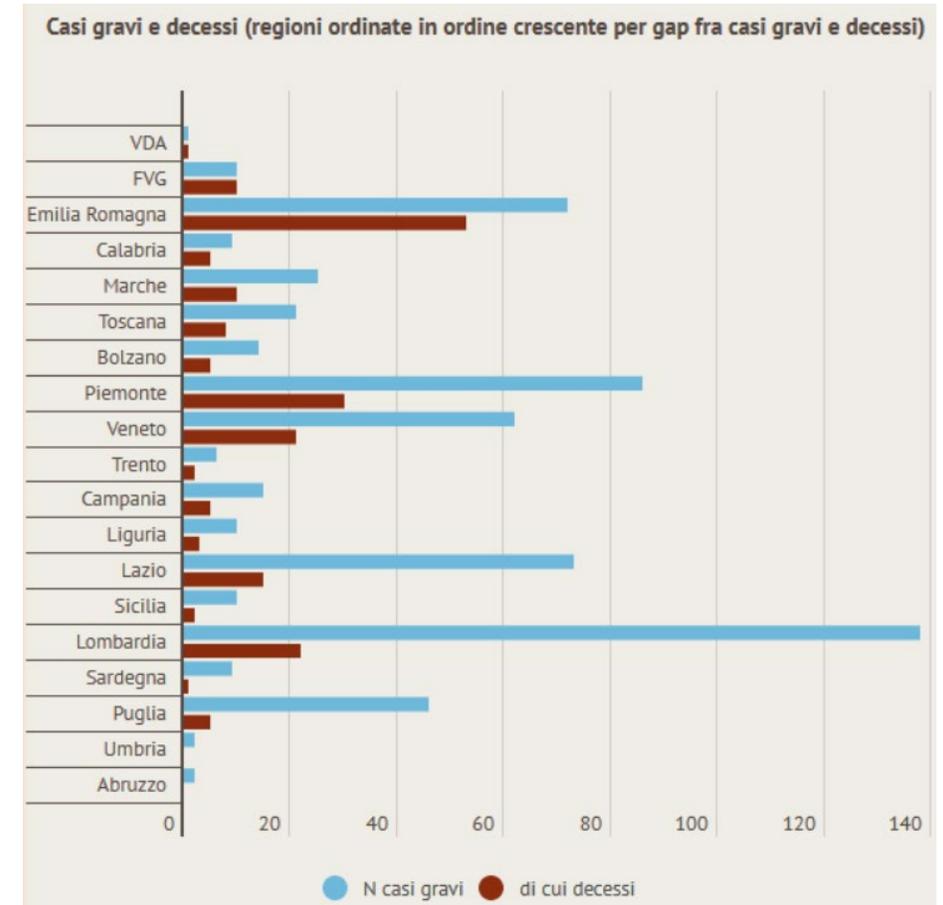


Sistemi di sorveglianza

In Italia, dal 1999, esiste un sistema di sorveglianza integrato per la raccolta dati relativa ai casi di sindromi ILI. Dalla stagione 2009/10 è attivo in Italia il monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata; **InfluNet** è un sistema di sorveglianza epidemiologica e virologica. Il sistema si basa su una rete di medici sentinella costituita da Medici di Medicina Generale (MMG) e di Pediatri di Libera scelta (PLS), reclutati dalle Regioni, che segnalano i casi di sindrome simil-influenzale (ILI) osservati tra i loro assistiti. La rete di sorveglianza prevede anche l'utilizzo di una piattaforma web (www.influweb.it) in grado di raccogliere dati da cittadini volontari su tutto il territorio italiano. I dati di InluWeb vengono poi integrati con quelli di Influnet.



Il “Sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera” (**Sismg**) che è gestito dal Dipartimento di Epidemiologia della ASL Roma 1 per conto del Ministero della Salute nel progetto “Piano Operativo nazionale per la prevenzione degli effetti del caldo sulla salute” CCM -Ministero della Salute, monitora la mortalità legata alle epidemie influenzali. Il Sismg funziona ed è attivo durante tutto l’anno in 34 città italiane; vengono riportati i dati di mortalità, per settimana, sui soggetti di età maggiore o uguale ai 65 anni residenti e deceduti in 19 città. Dal 2009-2010 in Italia è stato attivato anche un sistema di monitoraggio dell’andamento delle forme gravi e complicate di influenza che monitora le forme che prevedono il ricovero ospedaliero in Unità di terapia intensiva (UTI) e/o il ricorso alla terapia in Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), basato sulle segnalazioni che arrivano dai centri ospedalieri al Ministero della Salute e all’Istituto Superiore di Sanità.



Terapia dell'influenza

Il trattamento dell'influenza è principalmente sintomatico: antidolorifici e farmaci contro tosse, rinite e sinusite. In circa il 30% dei casi in seguito ad un episodio di influenza viene anche prescritto un antibiotico e considerando che le sindromi influenzali non richiedono nella maggior parte dei casi l'impiego di antibiotici per la loro origine di natura virale (salvo casi clinici particolari e eventuali complicanze batteriche), l'aumento così significativo delle prescrizioni di antibiotici in coincidenza con i picchi influenzali è una spia di inappropriata prescrizione. Questo ovviamente contribuisce anche al problema dell'antimicrobico-resistenza facendo sì che i batteri diventino resistenti agli antibiotici verso i quali un tempo erano sensibili, riducendo le possibilità terapeutiche e di cura.

Antibioticoresistenza

Negli ultimi anni, il fenomeno dell'antibiotico-resistenza (AMR, Antimicrobial resistance) è aumentato notevolmente e ha reso necessaria una valutazione dell'impatto in sanità pubblica, specifica per patogeno, per antibiotico e per area geografica. Allo scopo di affrontare i molteplici problemi di salute globale l'OMS ha messo in atto, per il 2019, il 13° Programma Generale di Lavoro (2019-2023), che ha l'obiettivo del "triplo miliardo", ossia 1 miliardo in più di persone che beneficino dell'accesso alla copertura sanitaria universale, 1 miliardo in più protette dalle emergenze sanitarie e 1 miliardo in più di individui che godano di una salute migliore. In particolare, ha stilato un elenco di 10 minacce alla salute globale per il 2019:

1. Inquinamento atmosferico e cambiamenti climatici.
2. Malattie non trasmissibili
3. influenzale globale
4. Scenari fragili e vulnerabili
- 5. Antibiotico-resistenza**
6. Ebola ed altri agenti patogeni ad alto livello di minaccia
7. Assistenza sanitaria primaria debole
8. Esitazione vaccinale
9. Febbre Dengue
10. HIV

L'uso continuo degli antibiotici aumenta la selezione favorendo l'emergere, la moltiplicazione e la diffusione di ceppi resistenti. La comparsa di patogeni resistenti a più antibiotici (multidrug-resistance) riduce la possibilità di un trattamento efficace.

L'AMR oggi è uno dei principali problemi di sanità pubblica a livello mondiale con importanti implicazioni sia dal punto di vista clinico (aumento della morbilità, letalità, durata della malattia, possibilità di sviluppo di complicanze, possibilità di epidemie), sia dal punto di vista economico derivato dal costo aggiuntivo richiesto per l'impiego di farmaci, per l'allungamento delle degenze in ospedale e per eventuali invalidità

<https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/resistenza>

Take home message

- L'influenza è un problema di sanità pubblica che ha un notevole impatto sul sistema sanitario nazionale sia in termini di spesa sanitaria che di salute pubblica
- E' un trigger silenzioso che può innescare una cascata di complicazioni legate ad uno stato infiammatorio generalizzato che può determinare condizioni cliniche gravi ne talvolta letali
- E' indirettamente responsabile dell'aumento di antibioticoresistenza
- Non ci sono terapie per l'influenza, l'unica strategia valida che possediamo è la vaccinazione

Grazie per l'attenzione