



**REGIONE
PUGLIA**

**DIPARTIMENTOPROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL BENESSERE SOCIALE
E DELLO SPORT PER TUTTI**

SEZIONE PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL BENESSERE

Servizio Promozione della Salute e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro

Commissione Tecnico-Scientifica Vaccini

Verbale

11 giugno 2018 - ore 10:00

In data 11 giugno 2018 alle ore 10:00, presso il Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti, si è riunita la Commissione Tecnico-Scientifica Vaccini, giusta convocazione prot. n. AOO_152/2490 del 04.06.2018, per discutere il seguente ordine del giorno:

- Recenti indicazioni fornite dal Ministero della Salute in merito alla stagione influenzale 2018-2019;
- Varie ed eventuali.

Risultano presenti:

- Dott.ssa Francesca Zampano - Regione Puglia
- Dott. Antonio Tommasi - Regione Puglia
- Sig.ra Maria Grazia Lopuzzo - Regione Puglia - Segretaria CRV
- Prof.ssa Rosa Prato
- Prof.ssa Cinzia Germinario
- Dott. Ignazio Aprile
- Dott. Alberto Fedele
- Dott. Michele Conversano
- Dott. Ruggiero Piazzolla

Risultano assenti:

- Dott. Nicola Laforgia
- Dott. Ermanno Praitano

Risultano altresì presenti, su invito della Commissione, la Prof.ssa Maria Chironna, responsabile del laboratorio di Epidemiologia Molecolare dell'U.O.C. Igiene dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Bari, centro di riferimento regionale per la sorveglianza virologica dell'influenza e il Dott. Domenico Lagravinese, Direttore del Dipartimento di Prevenzione della ASL Bari.

Partecipa ai lavori della Commissione il Dott. Domenico Martinelli dell'Istituto di Igiene dell'Università di Foggia, in rappresentanza del GT-Giava.

Redige il verbale Maria Grazia Lopuzzo del Servizio Promozione della Salute e Sicurezza nei luoghi di lavoro.

1. Recenti indicazioni fornite dal Ministero della Salute in merito alla stagione influenzale 2018-2019

Alle ore 10:30, constatata la presenza della maggioranza dei componenti, la Dott.ssa Zampano dichiara aperta la riunione, invitando la Prof.ssa Chironna a presentare i dati relativi alla sorveglianza virologica dell'Influenza in Puglia nella stagione 2017-2018 (Sintesi della relazione in Allegato 1 al presente verbale) e ad illustrare le indicazioni del Ministero della Salute contenute nella Circolare prot. n. 0016071-29/05/2018-DGPRES-DGPRES-P "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019" (Allegato 2 al presente verbale).

La Prof.ssa Germinario richiama come l'OMS abbia indicato la composizione del vaccino quadrivalente per l'emisfero settentrionale nella stagione 2018/2019 con due modifiche rispetto alla stagione precedente.

Il vaccino per la stagione 2018/2019 conterrà una nuova variante antigenica di sottotipo H3N2 (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016) che sostituisce il ceppo A/Hong Kong/4801/2014, ed una nuova variante antigenica di tipo B (B/Colorado/06/2017), lineaggio B/Victoria, che sostituirà il ceppo B/Brisbane/60/2008.

Pertanto, la composizione del vaccino quadrivalente per l'emisfero settentrionale nella stagione 2018/2019 sarà la seguente:

- antigene analogo al ceppo A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09;
- antigene analogo al ceppo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2);
- antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria)
- antigene analogo al ceppo B/Phuket/3073/2013-like (lineaggio B/Yamagata)

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS raccomanda, per il virus dell'influenza B, l'inserimento dell'antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria).

La Prof.ssa Germinario evidenzia inoltre che, poiché per il quarto anno consecutivo si è verificato il *mis-match* tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie (ECDC) ha raccomandato ai Paesi Membri l'uso del vaccino quadrivalente per l'immunizzazione dei bambini, degli adolescenti, degli operatori sanitari, degli addetti all'assistenza e degli adulti con condizioni di malattia cronica.

La Prof.ssa Germinario riporta quindi le categorie per le quali la vaccinazione è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente (Tabella 1), sottolineando che per questa stagione la Circolare prevede come nuova categoria destinataria dell'offerta quella dei Donatori di sangue.

Tabella 1. Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente

Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:
<ul style="list-style-type: none">- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.- Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:<ul style="list-style-type: none">a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30);d) insufficienza renale/surrenale cronica;

<ul style="list-style-type: none"> e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie; f) tumori; g) malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV; h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali; i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici; j) patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari); k) epatopatie croniche. <ul style="list-style-type: none"> - Soggetti di età pari o superiore a 65 anni. - Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale. - Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.
Persone che possono trasmettere l'infezione a soggetti ad alto rischio:
<ul style="list-style-type: none"> - Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali. - Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato).
Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori:
<ul style="list-style-type: none"> - Forze di polizia - Vigili del fuoco - Altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie. - Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.
Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani:
<ul style="list-style-type: none"> - Allevatori - Addetti all'attività di allevamento - Addetti al trasporto di animali vivi - Macellatori e vaccinatori - Veterinari pubblici e libero-professionisti
Altre categorie
<ul style="list-style-type: none"> - Donatori di sangue

Con riferimento alle indicazioni per la vaccinazione dei soggetti ≥ 65 anni, la Prof.ssa Prato rammenta che la Circolare ministeriale raccomanda l'utilizzo dei vaccini trivalenti (adiuvato e non) e del vaccino quadrivalente, specificando che *considerati il peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) nei grandi anziani (75+) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino trivalente, dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente e quadrivalente*. Anche alla luce delle raccomandazioni formulate dalle principali agenzie internazionali di sanità pubblica per la scelta dei prodotti vaccinali antinfluenzali attualmente disponibili, la Prof.ssa Prato propone di mantenere l'offerta del vaccino trivalente adiuvato nei soggetti di età ≥ 75 anni e di offrire il vaccino quadrivalente ai soggetti tra 65-74 anni in buone condizioni di salute, utilizzando il

trivalente adiuvato nei pazienti di questa fascia d'età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza (come elencate in Tabella 1).

La Prof.ssa Germinario ricorda infine che già nell'ultima stagione la Regione Puglia aveva raccomandato l'offerta attiva della vaccinazione antinfluenzale ai bambini affetti da infezioni respiratorie ricorrenti (DGR 113/2018).

Al termine della discussione, la Commissione stabilisce dunque di recepire le indicazioni contenute nella Circolare del Ministero della Salute "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019", invitando le Aziende Sanitarie Locali, le Aziende Ospedaliere, gli IRCCS, gli Enti Ecclesiastici e le strutture sanitarie accreditate a porre in essere quanto di competenza al fine di garantire l'adempimento di dette indicazioni. In particolare, tra le opzioni per la scelta del vaccino, la Commissione raccomanda di utilizzare:

- la **formulazione quadrivalente** in tutti **soggetti tra 6 mesi e 64 anni** appartenenti a una delle categorie elencate in Tabella 1, inclusi i bambini affetti da infezioni respiratorie ricorrenti come parte del programma operativo regionale, e nei **soggetti tra 65 e 74 anni in buone condizioni di salute**;
- la **formulazione trivalente adiuvata** nei soggetti **tra 65 e 74 anni affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza** e in tutti i **soggetti ≥75 anni**.

Inoltre, in accordo con quanto previsto dalla DGR 779/2018, la Commissione raccomanda che l'offerta della vaccinazione anti-influenzale segua lo standard del **Calendario Operativo per le Vaccinazioni dell'Adulto**, organizzato in campagne vaccinali dedicate anche alla proposizione delle vaccinazioni anti-pneumococcica e anti-Herpes zoster.

La Prof.ssa Germinario passa quindi ad illustrare i dati relativi al numero di vaccini antinfluenzali utilizzati nella Regione Puglia nella stagione 2017/18 per tipologia (Tabella 2).

Tabella 2. Numero di vaccini antinfluenzali impiegati nella stagione 2017/18 per tipologia. Regione Puglia

Tipologia vaccino	N.
Sub-unità	25.729
Intradermico	27.952
Trivalente adiuvato	445.270
Tettravalente	269.023
Totale	767.974

Il Dott. Fedele, il Dott. Conversano ed il Dott. Lagravinese, sulla scorta delle scelte adottate dalla Commissione e degli obiettivi da raggiungere per il soddisfacimento dei LEA, ritengono necessario e urgente verificare se, in relazione agli impegni contrattuali assunti dalla stazione appaltante ad esito dell'ultima aggiudicazione di prodotti vaccinali antinfluenzali e alla quantità di prodotti acquistati dalle AA.SS.LL. pugliesi nel corso della scorsa campagna vaccinale, vi sia la possibilità di soddisfare i nuovi fabbisogni attraverso il ricorso ai prodotti già aggiudicati ovvero vi sia la necessità di effettuare una nuova procedura di gara. In tal caso, i margini di tempo sarebbero piuttosto ristretti. Il Dott. Lagravinese assume l'impegno di effettuare tale verifica confrontandosi con il R.U.P. dell'Area gestione Patrimonio dell'A.S.L. di Bari, già incaricata dell'espletamento delle procedure di gara unica regionale per la fornitura dei prodotti vaccinali in argomento.

Il Dott. Aprile evidenzia la necessità di definire con celerità le modalità ancora irrisolte di registrazione e restituzione dei dati vaccinali. Tutti i presenti ritengono che la risoluzione di tale problematica sia ormai indilazionabile. Al riguardo, il Dott. Martinelli ricorda che il GT-Giava aveva già revisionato una bozza di documento tecnico che definiva le funzionalità dell'anagrafe vaccinale regionale da implementare per supportare l'assolvimento degli obblighi informativi a carico dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta. La dott.ssa Zampano propone dunque di portare il suddetto documento, aggiornato in base alle indicazioni contenute nella DGR 779/2018, all'attenzione della segreteria del CPR per concordare i passaggi necessari a rendere operativa la ricezione dei dati dai software dei medici di medicina generale per le prossime campagne vaccinali 2018/2019.

Non essendoci altri argomenti iscritti all'OdG, la riunione si conclude alle ore 12:00.

Il presente verbale viene trasmesso, come bozza, via email ai presenti per la condivisione dei contenuti e l'approvazione.

ALLEGATO 1

Sorveglianza virologica influenza, stagione 2017/2018 Regione Puglia

Prof.ssa Maria Chironna

La stagione influenzale 2017-2018 è stata la stagione con la maggiore incidenza di casi negli ultimi 10 anni, superando, in Puglia, anche la stagione pandemica.

Il Laboratorio di Epidemiologia Molecolare e Sanità Pubblica della U.O.C. Igiene (Policlinico di Bari) è stato individuato come centro regionale di riferimento per la sorveglianza virologica dell'influenza stagionale (Nota A00_152/9792 del 31.8.2016, Dip. Promozione della Salute e del Benessere Sociale e dello Sport, Sezione promozione della salute e benessere, Regione Puglia) e per l'accertamento dei casi gravi e complicati di influenza (Nota A00_04.01.2017/52, Dip. Promozione della Salute e del Benessere Sociale e dello Sport, Sezione promozione della salute e benessere, Regione Puglia).

Dall'avvio della sorveglianza virologica ufficiale (settimana 46/2017), i primi casi di influenza sono stati accertati nella terza settimana di novembre (47/2017). Al termine del periodo di sorveglianza, i dati indicano la circolazione di ceppi influenzali di tipo B nel 71% dei casi e di ceppi di tipo A nel 28,3% dei casi. Sono state, inoltre, identificate 4 coinfezioni da virus A(H1N1)pdm09 e virus B (settimana 52/2017, 5, 6 e 8/2018). Nella prima parte della stagione ha circolato prevalentemente il virus B. A partire dalla settimana 5/2018 (29 gennaio - 4 febbraio 2018), invece, la stagione è stata caratterizzata da una circolazione predominante del virus A(H1N1)pdm09. Dei ceppi di tipo A, il 91,8% è risultato sottotipo H1N1pdm09, il 4,4% H3N2 e il 3,8% non sono stati sottotipizzati. Sono stati caratterizzati 269 (67%) dei 401 ceppi influenzali di tipo B e tutti sono risultati appartenere al lineaggio Yamagata, mostrando un *mismatch* rispetto al ceppo B contenuto nel vaccino trivalente (lineaggio Victoria).

Nei bambini fino a 4 anni, il virus B e A(H1N1)pdm09 hanno co-circolato quasi nella stessa proporzione, mentre al di sopra dei 5 anni di età ha circolato prevalentemente il virus B. Negli ultra 65enni, in particolare, le infezioni da virus B hanno superato l'80% dei casi.

Nella regione Puglia sono stati segnalati 50 casi gravi e complicati di influenza, un dato comunque sottostimato in considerazione di una scarsa segnalazione di casi gravi da parte di alcune ASL. Dei casi gravi, il 50% erano da virus A(H1N1)pdm09, il 48% da virus B (83% Yamagata) e il 2% da virus A(H3N2). I soggetti vaccinati erano 9 (18%). In particolare, 7 erano vaccinati con vaccino trivalente adiuvato, 1 con tetravalente e 1 con trivalente. Non è stato segnalato nessun caso grave in età pediatrica nella nostra regione. I casi dovuti a virus A(H1N1)pdm09 sono risultati prevalenti nelle fasce d'età 15-49 anni e 50-64 anni, mentre quelli da tipo B negli ultra 65enni e, in particolare, negli ultra 75enni, in accordo con quanto riportato per i casi gravi e complicati in Italia nel corso della stessa stagione.

In considerazione della netta prevalenza del tipo B nel corso della stagione 2017-2018, stagione caratterizzata da *mismatch* rispetto al ceppo vaccinale B, e al fine di meglio dettagliare l'andamento della distribuzione dei ceppi B nel corso delle ultime 9 stagioni influenzali, è stata condotta un'analisi più approfondita a partire dalla stagione d'avvio della pandemia 2009. Dall'analisi dei dati è emerso come in Puglia, tra le stagioni in cui i ceppi B hanno circolato con una prevalenza maggiore del 20% (stagioni 2012-2013, 2015-2016 e 2017-2018), in ben due di esse è stato osservato il fenomeno del *mismatch* rispetto al ceppo contenuto nel vaccino (stagioni 2015-2016 e 2017-2018). Lo stesso fenomeno è stato osservato nella stagione 2016-2017 anche se la prevalenza dei ceppi B è stata molto contenuta.

Le analisi molecolari effettuate presso il Laboratorio di Epidemiologia Molecolare e Sanità Pubblica della U.O.C. Igiene hanno consentito di caratterizzare mediante sequenziamento del gene dell'emagglutinina (HA), ben 73 ceppi influenzali (2 H3, 36 H1 e 35 B). Parte delle sequenze sono

state inviate al centro di riferimento nazionale presso l'ISS che ha provveduto a costruire alberi filogenetici che mostrano le relazioni dei ceppi isolati in Italia nel corso della stagione, compresi quelli pugliesi, in relazione ai ceppi vaccinali della stagione appena trascorsa e a quelli che verranno utilizzati per l'allestimento dei vaccini per la prossima stagione influenzale secondo le raccomandazioni dell'OMS. Per quanto riguarda i virus influenzali A(H1N1)pdm09, le analisi filogenetiche in HA hanno evidenziato l'appartenenza al sottogruppo genetico 6B.1, caratterizzato dalle variazioni aminoacidiche S84N, S162N e I216T, con la quasi totalità dei ceppi che presentavano anche le seguenti mutazioni aggiuntive: S74R, S164T e I295V. Molti virus, tra cui alcuni ceppi pugliesi, erano inoltre caratterizzati dalla mutazione T120A.

Per quanto riguarda i ceppi A(H3N2), l'analisi filogenetica ha evidenziato la circolazione di ceppi appartenenti al sottogruppo genetico 3C.2a (ceppo di riferimento Hong Kong/4801/2014), uno dei quali apparteneva al sub-clade 3C.2a1 (ceppo di riferimento A/Singapore/INFMH160019/2016), nuovo ceppo vaccinale per la stagione 2018-2019 dell'emisfero nord.

Per quanto riguarda le sequenze di HA dei ceppi B, le analisi hanno evidenziato la predominanza di ceppi B Yamagata del clade 3 (ceppo di riferimento B/Phuket/3073/2013). Tutti i ceppi pugliesi, così come la gran parte dei ceppi italiani, erano caratterizzati da 2 sostituzioni aminoacidiche in HA1 (L172Q e M251V) rispetto al ceppo B/Phuket/3073/2013. Non è stato isolato nessun ceppo Victoria in Puglia. È da rilevare però che in Italia, i pochi ceppi caratterizzati appartenenti a questo lineaggio appartenevano al clade 1A-2Del, emerso nel 2017 (ceppi di riferimento: B/Norway/2409/2017 e B/Colorado/06/2017, quest'ultimo incluso nella formulazione vaccinale trivalente per la stagione 2018-2019 nell'emisfero nord).