



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijid](http://www.elsevier.com/locate/ijid)



Indagare l'impatto dell'influenza sull'eccesso di mortalità in tutte le età in Italia nelle ultime stagioni (2013/14-2016/17 stagioni)

Aldo Rosano<sup>a,b</sup>, Antonino Bellaa, Francesco Gesualdo<sup>c</sup>, Anna Acamporad, Patrizio Pezzottia, Stefano Marche, Walter Ricciardif, Caterina Rizzooa<sup>c</sup>

<sup>a</sup>National Institutes of Health, Viale Regina Elena, 299, 00198 Roma, Italia

<sup>b</sup>Agenzia Nazionale Italiana servizi Sanitari Regionali, Via Piemonte, 60, 00187 Roma, Italia

<sup>c</sup>Ospedale Pediatrico Gesù, Piazza Sant'Onofrio, 4.00165 Roma, Italia

<sup>d</sup>Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo Francesco Vito, 100168 Roma, Italia

<sup>e</sup>Istituto Nazionale Italiano di Statistica, Via Cesare Balbo, 16, 00184 Roma, Italia

<sup>f</sup>Dipartimento di Salute E Sanità Infantile e Sanità Pubblica - Area Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Italiano Italiano IRCCS, Francesco Largo Vito,

### INFORMAZIONI SULL'ARTICOLO

Cronologia degli articoli: Ricevuto 31 maggio 2019 Ricevuto in forma rivista 31 luglio 2019 Accettato 3 agosto 2019 Redattore corrispondente: Eskild Petersen, Aarhus, Danimarca

Parole chiave: Flu Mortality Italy Vaccination

### Astratto

**Obiettivi:** Negli ultimi anni l'Italia ha registrato picchi di mortalità, in particolare tra gli anziani durante la stagione invernale. Le epidemie di influenza sono state indicate come uno dei potenziali determinanti di un tale eccesso. L'obiettivo del nostro studio era quello di stimare il contributo influenzale attribuibile all'eccesso di mortalità durante le stagioni influenzali dal 2013/14 al 2016/17 in Italia. **Metodi:** Abbiamo usato i metodi EuroMomo e FluMomo per stimare l'andamento annuale del tasso di mortalità in eccesso attribuibile all'influenza per fascia di età. I dati sulla popolazione sono stati forniti dall'Istituto Nazionale di Statistica, i dati sull'influenza come la malattia e i casi confermati di influenza sono stati forniti dai National Institutes of Health. Come indicatore dell'attività influenzale settimanale (IA) abbiamo adottato l'indice Goldstein, che è il prodotto della percentuale di pazienti osservati con malattia simil-influenzale (ILI) e percentuale di campioni positivi all'influenza, in una determinata settimana. **Risultati:** Abbiamo stimato un eccesso di decessi di 7.027, 20.259, 15.801 e 24.981 attribuibili alle epidemie di influenza rispettivamente nel 2013/14, 2014/15, 2015/16 e 2016/17, utilizzando l'indice Goldstein. Il tasso medio annuo di eccesso di mortalità per 100.000 variava da 11,6 a 41,2, con la maggior parte dei decessi associati

all'influenza all'anno registrati tra gli anziani. Tuttavia, i bambini di età inferiore ai 5 anni hanno anche segnalato un tasso di mortalità in eccesso attribuibile all'influenza nelle stagioni 2014/15 e 2016/17 (rispettivamente 1,05/100.000 e 1,54/100.000). Conclusioni: Oltre 68.000 decessi sono stati attribuibili a epidemie di influenza nel periodo di studio. L'eccesso di decessi osservato non è del tutto inaspettato, dato l'elevato numero di soggetti fragili e molto vecchi che vivono in Italia. In conclusione, l'imprevedibilità del virus dell'influenza continua a rappresentare una grande sfida per gli operatori sanitari e i responsabili delle politiche. Tuttavia, la vaccinazione rimane il mezzo più efficace per ridurre l'onere dell'influenza e gli sforzi per aumentare la copertura vaccinale e l'introduzione di nuove strategie vaccinali (come la vaccinazione dei bambini sani) dovrebbero essere considerati per ridurre l'eccesso di mortalità da influenza attribuibile in Italia e in Europa nelle ultime stagioni. © 2019 Gli autori. Pubblicato da Elsevier Ltd per conto della Società Internazionale per le Malattie Infettive. Questo è un articolo ad accesso aperto con la licenza CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/bync-nd/4.0/>).

## **Introduzione**

Le epidemie di influenza stagionale contribuiscono in modo sostanziale al tasso di mortalità annuale a livello mondiale, in particolare tra gli anziani di età pari o superiore a 65 anni. I decessi associati all'influenza sono molto variabili per paese e stagione (Iuliano et al., 2018). I fattori che influenzano questa variabilità possono includere la corrispondenza tra virus circolanti e virus inclusi nel vaccino stagionale; temperatura ambientale; copertura vaccinale e dati demografici demografici (ad esempio, la percentuale di individui anziani e/o di individui con patologie croniche) (Vestergaard et al., 2017; Bonanni et al., 2015; Rizzo, 2015). Durante le stagioni invernali 2014/15 e 2016/17, è stato segnalato un eccesso di ogni causa della mortalità in Europa (M'lbak et al., 2015; Vestergaard et al., 2017). In entrambe le stagioni, il ceppo predominante del virus dell'influenza che circola va in Europa è stato A/H3N2, che è il ceppo più comunemente associato alla mortalità influenzale negli anziani (Vestergaard et al., 2017; ECDC/OMS, 2017; Rizzo et al., 2007). In Italia, la stagione 2014/15 è stata caratterizzata da una codiffusione di A/H1N1pdm09 (52%) e A/H3N2 (41%) durante la stagione 2016/17, predominava il virus A/H3N2 (93%) (NIH, 2018). Negli ultimi anni, l'Italia ha registrato picchi di mortalità, in particolare tra gli anziani durante la stagione invernale. Nella stagione invernale 2014/2015 è stato osservato un tasso di mortalità di 10,7 per 1.000 abitanti (più di 375.000 decessi in termini assoluti), corrispondente a circa 54.000 decessi in eccesso (9,1%) rispetto al 2014 (Signorelli e Odone, 2016), che rappresenta il più alto tasso di mortalità segnalato dalla seconda guerra mondiale in Italia (ONU, 2019). Anche se l'eccesso di mortalità sopra descritto ha creato preoccupazione tra i ricercatori, le autorità sanitarie e gli esperti di salute pubblica, è stato difficile identificare i suoi determinanti (Signorelli e Odone, 2016). L'eccesso di mortalità per l'influenza in Italia nelle stagioni sopra menzionate è stato precedentemente esplorato in uno studio multinazionale (Vestergaard et al., 2017; Michelozzi et al., 2016; Cislighi et al., 2016), analizzando i dati sulla mortalità da un campione limitato della popolazione italiana, e in uno studio incentrato su una singola regione italiana (Fedeli et al., 2017). Il presente studio mira a studiare i due picchi di mortalità osservati in Italia nel 2015 e nel 2017, utilizzando i seguenti dati: a) censimento sulla mortalità di tutte le cause dal 2013 al 2017; b) dati stagionali sulla sorveglianza delle malattie simil-influenzali dal 2013/14 al 2016/17 (settimana 42 a settimana 17); c) dati di sorveglianza virologica dal 2013/14 al 2016/17 (settimana 42 a settimana 17) e d) dati sulla temperatura ambientale per gli stessi anni. L'obiettivo finale era quello di stimare i decessi attribuibili all'influenza e il contributo della variazione della temperatura all'eccesso di mortalità durante le suddette stagioni influenzali, utilizzando un modello di regressione moltiplicativo di Poisson (EuroMOMO, 2018a).

## Metodi

Fonti di dati Decessi Numero settimanale di decessi per tutte le cause, per fascia di età (0–4; 5– 14; 15– 64; 65–74 ; 75 ), rispetto al periodo 2013-2017, sono stati forniti dall'Istituto Nazionale di Statistica Italiana (Istat) (ISTAT, 2018a). I dati sulla mortalità sono stati disponibili come dati aggregati settimanali dal 2013 al 2016 e come dati aggregati mensili per il 2017. Pertanto, per il 2017, i decessi settimanali sono stati stimati in base alla percentuale di decessi settimanali, per età e sesso, rispetto ai mesi media rispetto agli anni precedenti (2013-2016) nello stesso periodo. Popolazione Il numero di decessi è stato segnalato, per settimana di decesso, come valori grezzi osservati e come valori standardizzati diretti, utilizzando come riferimento la popolazione residente italiana all'1/1/2014. L'entità della popolazione italiana per età all'inizio di ogni anno è stata ottenuta dall'Istat (ISTat, 2019).

Attività influenzale I dati relativi alle malattie simili all'influenza (ILI) sono stati forniti dal sistema nazionale di sorveglianza dell'influenza sentinella (InfluNet), in vigore in Italia dalla stagione influenzale 1999/2000. InfluNet è una rete di sentinelle, rappresentative di tutte le regioni italiane, basata sulla partecipazione volontaria di una media di 973 medici generici e pediatri familiari all'anno (gamma 754–1.055), che fornisce assistenza sanitaria a circa il 2% della popolazione generale. InfluNet è dedicato al monitoraggio dell'incidenza di ILI dalla settimana 42 alla settimana 17 di ogni stagione, alla definizione dell'entità delle epidemie stagionali, e alla raccolta di informazioni sui ceppi circolanti (Perrotta et al., 2017; Gasparini et al., 2013).

I dati virologici sono stati ottenuti dal sistema di sorveglianza InfluNet. InfluNet è un sistema di sorveglianza virologica, in vigore dalla stagione 1999-2000, basato sui tamponi della gola della collezione provenienti da un campione dei praticanti di sentinella che partecipano a InfluNet dalla settimana 47 alla settimana 17 di ogni stagione (NIH, 2019). I dati ill e virologici erano disponibili entro la settimana ISO e sono riportati settimanalmente durante la stagione influenzale dai National Institutes of Health (NIH, 2019).

Il sistema di sorveglianza sentinella era progettato per rappresentare la popolazione italiana per regione e per fascia di età. La stima del numero totale di casi di ILI in Italia è stata ottenuta mediante incidenza settimanale dell'ILL, calcolata sulla popolazione sotto sorveglianza e proporzionata alla popolazione italiana (circa 60 milioni).

### Temperatura ambientale

I dati sulla temperatura italiana sono stati estratti dalla banca dati della National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA) (NOAA, 2019). Più di cento stazioni meteorologiche italiane contribuiscono alla banca dati NOAA, fornendo temperature medie, minime e massime giornaliere. Complessivamente, sono state ottenute temperature medie giornaliere, minime e massime italiane calcolando i mezzi di media giornaliera, le temperature minime e massime di ogni stazione meteorologica, ponderate dalle popolazioni delle province italiane in cui si trovavano le stazioni per tutto il periodo di studio (stagioni invernali dal 2013/14 al 2016/17). Sono state ottenute temperature medie settimanali, temperature minime settimanali e massime calcolando la media settimanale delle temperature medie, minime e massime giornaliere. Sulla base di queste temperature settimanali complessive, abbiamo stimato la temperatura minima e massima settimanale prevista utilizzando un modello lineare generale con una variazione stagionale annuale applicata ai dati dell'intero periodo di studio. Settimane con temperature estreme (EC) sono state definite come settimane con una temperatura media superiore alla media delle

temperature settimanali massime o inferiore alla media delle temperature minime settimanali. (Nielsen et al., 2018).

#### Analisi statistica

Il numero di decessi attribuibili all'influenza è stato stimato utilizzando l'algoritmo FluMOMO, basato sull'Attività influenzale (IA) e sull'ET (EuroMOMO, 2018b). Per questa analisi, abbiamo utilizzato due indicatori IA: 1) l'incidenza dell'ILA e 2) l'indice Goldstein (percentuale ILI di campioni positivi) (Goldstein et al., 2011). Nel modello sono stati considerati effetti fino a due settimane ritardati delle variabili esplicative

Nel modello è stato introdotto un fattore esplicativo che riflette la deviazione della temperatura ambientale dalle temperature massime/minime medie per tener conto di un potenziale effetto confuso della temperatura sull'eccesso di mortalità influenzale, poiché molte regioni italiane sono colpite dal freddo molto freddo in alcune settimane invernali (ad esempio gennaio 2017). Si ritiene che il clima molto freddo abbia un potenziale impatto sull'eccesso di mortalità per tutte le cause (Nielsen et al., 2011). Pertanto, abbiamo stimato i decessi attribuibili all'influenza tra gli adulti più anziani, regolandosi per le temperature estreme (ET), definite come settimane con una temperatura media superiore alla temperatura massima media o al di sotto della media. Periodi con il freddo in eccesso potrebbero essere male in inverno, ma in estate, può avere un effetto benigno e opposto per periodi con calore in eccesso. Pertanto, l'effetto invernale della temperatura è incluso con un effetto caldo (protettivo) opposto e freddo (dannoso).

Il metodo è stato descritto altrove (Vestergaard et al., 2017). In breve, abbiamo adottato un modello di serie temporale di regressione di Poisson con sovradisersione, in cui il numero assoluto settimanale di morti per tutte le cause era la variabile di risultato e IA ed ET le variabili esplicative. Nella sezione dei risultati abbiamo riportato i risultati inclusi entrambi i modelli con e senza l'effetto ET. Abbiamo corretto il modello in base alla tendenza annuale e alla stagionalità. La stagionalità è stata espressa come somma di due ondate sinusoidali di un anno e mezzo di periodi, rispettivamente (Nielsen et al., 2018). Poiché il tipo/sottotipo dominante dei virus circolanti influenzali varia da stagione a stagione, è stato utilizzato un effetto separato dell'IA per ogni stagione (stagione: settimana 42 a settimana 17 dell'anno successivo).

Le analisi sono state eseguite separatamente per le fasce di età 0–4,5–14, 15–64 e 65 anni di età, così come per tutte le età. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando STATA versione 14 (StataCorp, 2014).

## Risultati

### Morti nazionali

Un totale di 1.457.038 decessi sono stati registrati in Italia durante il periodo di studio. La tabella 1 fornisce il numero assoluto di decessi per tutte le cause, il tasso di mortalità grezzo complessiva (per 1.000 abitanti), il tasso di mortalità standardizzato complessivo (per 1.000 abitanti) e il tasso di mortalità standardizzato per fascia di età e per stagione. Il numero di decessi e i tassi di mortalità di tutte le cause sono aumentati di età. Le stagioni 2014/15 e 2016/17 hanno mostrato i tassi di mortalità standardizzati e di grezzo complessivi più elevati.

### Malattie simil-influenzali e dati di sorveglianza virologica

Durante il periodo di studio, in Italia sono stati stimati in media 5.290.000 (intervallo compreso tra 4.542.000 e 6.299.000), i casi di ILI, corrispondenti a un'incidenza media cumulativa del 9% (intervallo 8-11%) nella popolazione italiana. L'incidenza più elevata stimata nei bambini di età inferiore ai 5 anni (media del 23%, fascia 21%-26%) e negli adolescenti (media del 15%, fascia 12%-18%). La stagione 2014/15 ha mostrato il più alto numero stimato di casi, con un totale di 6.300.000 casi ILI. Il numero più basso di casi è stato osservato nella stagione 2013/14, con 4.540.000 casi stimati ill (tabella 2).

Un'alta circolazione di virus A/H3N2 è stata osservata durante tutte le stagioni incluse in questo studio, anche se con una proporzione diversa in ogni stagione. In due stagioni (2014/15 e 2015/16), è stata osservata una co-circolazione dei virus A e B. In particolare, durante la stagione 2014/15, la maggior parte dei virus circolanti erano A (84%) con una co-circolazione di A/H1N1pdm09 (52%) e A/H3N2 (41%). D'altra parte, durante la stagione 2015/16, la maggior parte erano B (57%) virus; tra i virus A, il sottotipo A/H3N2 (56%) è stato il più frequentemente isolato, seguito dall'A/H1N1pdm09 (35%). In generale, durante tutte le stagioni c'è stata una mancata corrispondenza tra i virus circolanti e i ceppi inclusi nel vaccino (tabella 3). Il numero di casi ILI e il numero di campioni positivi e negativi per settimana sono visualizzati nella figura 1.

#### Mortalità attribuibile all'influenza

La figura 2 mostra le stime settimanali dei tassi di mortalità settimanale cumulativi per 100.000 che possono essere attribuiti all'effetto IA (con e senza effetto ET), nelle stagioni invernali dal 2013/14 al 2016/17, derivati dai modelli FluMOMO. Abbiamo osservato due picchi, uno per il 2014/15 e uno per la stagione 2016/17. Queste due stagioni sono state caratterizzate anche da un'elevata incidenza di ILI, particolarmente elevata per le persone di età pari o superiore a 65 anni (dati non mostrati). L'effetto della temperatura è stato marginale e più evidente solo nella stagione 2016/17.

Durante il periodo di studio, sono stati stimati 136.686 decessi in eccesso attribuibili all'ILI utilizzando il modello completo (effetto IA). Il tasso medio annuo di eccesso di mortalità (MR) variava da 40,6 a 70,2 per 100.000. Il numero totale di morti in eccesso attribuibile nell'area 2014/15 è stato di 41.066, il 65,6% in più rispetto alla stagione precedente. Durante la stagione 2016/17, il numero di decessi in eccesso attribuibile ill è stato di 43.336, il 57,9% in più rispetto alla stagione precedente.

Utilizzando l'indice Goldstein, il numero totale di decessi in eccesso attribuibili all'influenza nel periodo di studio di 4 stagioni è stato di 68.068. Il tasso medio annuo di eccesso di mortalità (MR) variava da 11,6 a 41,2 per 100.000. La maggior parte dei decessi associati all'influenza all'anno erano tra gli anziani (65 anni) (tabella 3). Durante le stagioni 2014/15 e 2016/17, l'eccesso di mortalità attribuibile all'influenza è stato maggiore rispetto al 2013/14 e 2015/16. Il numero totale di morti attribuibili all'influenza in eccesso durante la stagione 2014/15 è stato di 20.259, tre volte più elevato rispetto alla stagione precedente; e la maggior parte dei decessi in eccesso attribuibili all'influenza sono stati tra gli individui 65 anni (96,1%, N = 19.475). Un modello simile è stato osservato durante la stagione 2016/17, quando il numero di decessi in eccesso attribuibili all'influenza è stato 24.981, superiore del 58,1% rispetto alla stagione 2015/16 e del 23,3% in più rispetto alla stagione 2014/15.

Sebbene la maggior parte dei decessi in eccesso attribuibili all'influenza tra le persone di 65 anni, anche le classi di età più giovane hanno mostrato un piccolo aumento. In particolare, durante la stagione 2014/15, i decessi in eccesso attribuibili all'influenza, nelle fasce di età 0-4 e 15-64 anni, sono stati superiori rispetto alle stagioni precedenti. D'altra parte, durante la stagione 2016/17, i decessi in eccesso

attribuibili all'influenza sono stati inferiori rispetto alla stagione precedente in tutte le fasce d'età, ad eccezione della fascia di età 0-4 anni, in cui i decessi in eccesso attribuibili all'influenza sono stati i più elevati registrati nel periodo di studio, così come per la fascia di età superiore ai 65 anni.

Tabella n. 1

Numero di decessi per cause e tasso di mortalità grezza (per 1.000 abitanti) per classe di età e stagione invernale e tasso di mortalità standardizzato (riferimento 2014 popolazione italiana).

Age classes	2013/14		2014/15		2015/16		2016/17	
	N.	Rate	N.	Rate	N.	Rate	N.	Rate
0-4	942	0.35	923	0.34	848	0.33	948	0.36
5-14	255	0.04	223	0.04	224	0.04	254	0.04
15-64	38,548	0.99	39,773	1.01	38 070	0.97	39,05	1.00
65-74	48,958	7.62	50,563	7.77	48 129	7.37	51,357	7.86
75+	256,465	39.89	284,097	42.90	267 242	39.47	289,969	42.94
Total	345,168	5.72	375,579	6.18	354 513	5.84	381,578	6.28
Total std	345,168	5.72	366,507	6.08	340 226	5.64	366,859	6.08

Tabella n. 2

Numero di casi stimati di ILI e tasso specifico (per 1.000 abitanti) per classi di età e stagione invernale e tasso di mortalità standardizzato (riferimento 2014 popolazione italiana).

Age classes	2013/14		2014/15		2015/16		2016/17	
	N.	Rate	N.	Rate	N.	Rate	N.	Rate
0-4	805,386	295.6	959,993	361.9	828,763	322.1	786,421	314.4
5-14	917,557	160.3	1,313,070	229.1	1,277,345	223.7	1,009,435	177.7
15-64	2,424,766	61.7	3,416,782	87.2	2,343,898	60.1	2,979,709	76.6
65+	394,292	30.3	609,156	46.1	426,994	31.9	664,436	49.1
Total	4,542,000	74.7	6,299,000	103.6	4,877,000	80.4	5,440,000	89.8
Total std	4,542,000	74.7	6,324,948	104.1	4,936,103	81.2	5,526,216	90.9

Tabella n. 3

Stima del numero cumulativo di decessi e mortalità per l'influenza cumulativa (per 100.000) con intervallo di confidenza 95% (95% CI) in Italia nelle stagioni invernali 2013/14- 2016/17 utilizzando l'indice Goldstein come attività influenzale.

Season	Proportion of circulating influenza viruses	Vaccine match with circulating viruses	0-4 years		5-14 years		15-64 years		Aged 65+		Total	
			N.	Rate	N.	Rate	N.	Rate	N.	Rate	N.	Rate
2013/14	A: 97% (H3: 58%; H1: 35%; Ans: 7%) B: 3% (Yamagata: 95%; Victoria: 3%)	Good match	10	0.37	21	0.36	831	2.11	8460	65.01	7027	11.56
2014/15	A: 84% (H3: 41%; H1: 52%; Ans: 7%) B: 16% (Yamagata: 97%; Victoria: 3%)	A(H3N2) mismatch	28	1.05	5	0.08	1364	3.48	19475	147.32	20259	33.32
2015/16	A: 43% (H3: 56%; H1: 35%; Ans: 9%) B: 57% (Yamagata: 5%; Victoria: 95%)	A(H3N2) mismatch	0	0	15	0.27	977	2.5	10270	76.81	15801	26.05
2016/17	A: 95% (H3: 93%; H1: 1%; Ans: 6%) B 5% (Yamagata: 4%; Victoria: 96%)	Match with some aminoacidic substitution for the A(H3N2) component	38	1.54	13	0.23	675	1.74	19404	143.43	24981	41.23
			26-53	1.0-2.1	7-20	0.1-0.4	563-793	1.4-2.0	17599-21267	130.1-157.7	23001-27014	38.0-44.6

H3 = A(H3N2); H1 = A(H1N1)pdm09; Ans = A not subtyped.

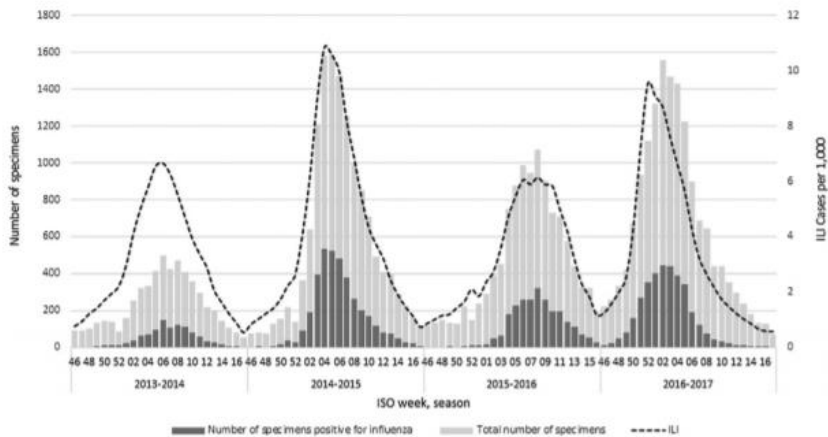


Figura 1. Numero totale di campioni, numero di campioni positivi per i casi di influenza e ILI (per 1.000 per abitante) per settimana e stagione. Italia, 2013/14, 2014/15, 2015/ 16 e 2016/17.

Un confronto tra le stime dell'IA e gli indici ILI e Goldstein è riportato nella tabella 4. I modelli erano simili, ma nelle stagioni 2014/15 e 2016/17 le differenze tra i tassi di ILI e Goldstein erano maggiori, così come per la classe di età 65.

#### Temperatura mortalità associata

Temperature estreme (minimo o massimo) sono state registrate nel 43% delle settimane (caldo: 27%, freddo: 16%), con una temperatura calda estrema mediana di 0,7 (intervallo: 0,1–2,3) gradi superiori alla temperatura massima media settimanale e freddo estremo: 0,7 (intervallo: 0,3 a 2,6) gradi al di sotto della temperatura massima settimanale media.

Il numero complessivo di decessi attribuibili alla temperatura ambiente estrema nel periodo di studio è stato di 8.820, che variava da 939 durante l'inverno 2014/15 a 5.190 durante l'inverno 2016/17, corrispondente a un MR medio di 3,6 (intervallo: 1,5 a 8,6, dati non mostrati) per 100.000.

#### Discussione

Con il presente studio dimostriamo una notevole morte in eccesso attribuibile all'influenza in Italia durante le stagioni invernali 2014/15 e 2016/17, indipendente dalle variazioni medi settimanali di temperatura estrema. I nostri risultati mostrano che in queste due stagioni, in Italia, è stata osservata un'alta percentuale di decessi tra gli anziani (rispettivamente 96,1% e 77,7%). Tuttavia, tassi elevati sono stati osservati anche nei bambini di 0-4 anni (1,05 e 1,54/ 100.000, rispettivamente).

Il modello di decessi in eccesso attribuibili all'influenza in Italia è paragonabile a quello osservato in Europa, come ottenuto dalla rete EuroMOMO (Nielsen et al., 2018). La rete EuroMOMO ha riferito, nelle stagioni 2014/15 e 2016/17, un decesso in eccesso più elevato per tutte le cause, in tutte le età, rispetto alla stagione precedente: 28.58/100.000 nel 2014/15 e 25.65/100.000 nel 2016/17. Nelle stesse stagioni, la più alta mortalità in eccesso di ogni causa è stata segnalata tra le persone di età superiore ai 65 anni. Secondo studi precedenti condotti a livello europeo, la mortalità per tutte le cause è principalmente attribuibile alle variazioni stagionali dell'IA (Nielsen et al., 2018).

Abbiamo stimato la mortalità associata all'influenza utilizzando due indicatori dell'attività influenzale. Quando si utilizza ILI come IA, la mortalità può essere sopravvalutata. Utilizzando l'indice Goldstein come IA, la dinamica della trasmissione è meglio rappresentata e soprastima dovuta alla morte da altri patogeni è limitata (Nielsen et al., 2018). Entrambi gli indicatori mostrano un modello simile, ma la stima della mortalità associata all'influenza basata sull'indice Goldstein sembra essere la più affidabile. Abbiamo considerato ill come indicatore IA principalmente per confronti con studi precedenti che adottano lo stesso approccio.

Nel 2014/15, tra le persone di età superiore ai 65 anni, i dati in comune europei (Rete EuroMOMO, 2015) hanno mostrato un aumento del tasso di mortalità a rischio influenzale di 147,41/100.000 decessi, con ill come indicatore IA. Utilizzando lo stesso modello per l'Italia, abbiamo stimato un tasso di 292,8/100.000 (CI 95% 279,7–306.0/100.000), perfettamente confrontabile con quello riportato a livello dell'UE. La stagione 2014/15 in Europa è stata, come in Italia, caratterizzata dalla co-circolazione dei virus A/H3N2 dell'influenza e dell'influenza A/H1N1pdm09, ma il ceppo del virus A/H3N2 è stato più comunemente rilevato rispetto alla stagione 2013/14 (M'lbak et al., 2015).

Un modello simile è stato segnalato negli anziani nell'UE durante la stagione 2016/17, con un tasso di mortalità attribuibile all'influenza in eccesso di 129,9/100.000 decessi (Vestergaard et al., 2017) le stime italiane (utilizzando l'indice Goldstein) hanno mostrato un tasso di 143,43/100.000 (CI 95% 130.09–152,72), leggermente superiore al tasso europeo.

Sono disponibili scarsi dati sulle stime di mortalità attribuibili all'influenza per i singoli paesi nel periodo di studio considerato. Tuttavia, sono stati pubblicati alcuni studi che hanno segnalato tassi di mortalità in eccesso attribuibili all'influenza nei paesi dell'UE. In particolare, l'Italia mostra un aumento della mortalità attribuibile all'influenza rispetto alla Danimarca in tutte le età, con i più alti livelli segnalati negli anziani, ma per la fascia di età 0-4 in cui la Danimarca ha registrato tassi più elevati rispetto all'Italia in tutte le stagioni, ad eccezione della stagione 2014/2015 (0,52/100.000 contro 1,05/100.000) (Nielsen et al., 2018). In Svezia, la stagione 2016/17 è stata caratterizzata dalla circolazione predominante di A/H3N2. In questa stagione, la mortalità attribuibile all'influenza negli anziani è stata più elevata rispetto ad altre fasce di età, ed è stata la più alta registrata, rispetto alle precedenti stagioni dominate da A(H3N2) (Agenzia sanitaria pubblica della Svezia, 2017). Nel Regno Unito, le stime del numero annuo di decessi direttamente attribuibili all'influenza variano da 4 a 14.000 all'anno, con una media di circa 8.000 all'anno (Public Health England, 2014). Inoltre, nel 2014/15 sono stati segnalati decessi in eccesso attribuibili all'influenza utilizzando il metodo FluMomo per il Regno Unito (Pebody et al., 2018). Le stime del Regno Unito, in termini di numeri assoluti, sono state più elevate rispetto ai dati italiani, in tutte le età e in particolare negli anziani (26.542 contro 19.475 rispettivamente). Ipotesi plausibili riguardanti i determinanti dei decessi in eccesso osservati attribuibili all'influenza in Italia, in particolare nella popolazione anziana (cioè 65 anni), sono: i) fattori meteorologici (basse e alte temperature), ii) ceppi di virus influenzali circolanti stagionali, e iii) l'ampiezza della popolazione a rischio (pool di anziani).

Tabella n. 4

Confronti tra i diversi indicatori di attività influenzale: tassi di mortalità associati all'influenza (per 100.000) stime basate sull'indice Goldstein e sull'influenza come la malattia, per fascia di età e stagione invernale.



Season	0-4 years		5-14 years		15-64 years		Aged 65+		Total	
	N.	Rate	N.	Rate	N.	Rate	N.	Rate	N.	Rate
	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
<b>Influenza Like Illness</b>										
2013/14	3	0.1	27	0.48	698	1.78	24063	184.89	24791	40.61
	0-9	0.0-0.3	18-38	0.5-1.1	540-871	1.4-2.2	22617-25538	173.8-196.2	23333-26283	38.2-43.1
2014/15	24	0.89	5	0.98	2337	5.96	38700	292.76	41066	67.13
	14-35	0.5-1.1	3-6	0.6- 1.2	2194 - 2483	5.6-6.3	36971-40455	279.7-306.0	39184-42978	64.1-70.3
2015/16	11	0.41	19	0.34	1043	2.67	26390	197.39	27463	45.02
	4-19	0.1-0.7	12 - 28	0.2-0.5	809-1309	2.1-3.3	24963-27843	186.7-208.2	26022-28933	42.7-47.4
2016/17	34	3.35	20	0.36	2029	5.22	41223	304.78	43366	70.19
	67-102	2.7-4.1	13 - 29	0.2-0.5	1888 - 2173	4.9-5.6	24963-27843	290.4-319.4	41258-45511	66.8-73.7
<b>Goldstein Index</b>										
2013/14	10	0.37	21	0.36	831	2.11	8460	65.01	7027	11.56
	3-20	0.1-0.7	11-32	0.2-0.5	406-963	1.8-2.4	7183-9803	55.2-75.3	5785-8347	9.5-13.7
2014/15	28	1.05	5	0.08	1364	3.48	19475	147.32	20259	33.32
	19-39	0.7-1.5	3 -8	0.0-0.1	1138-1602	2.9-4.1	16542-22567	125.1-170.7	18506-22064	30.4-36.3
2015/16	0	0	15	0.27	977	2.5	10270	76.81	15801	26.05
	0-4	0.0- 0.1	8-23	0.1-0.4	815-1148	2.1- 2.9	8723-11900	65.2-89.0	14434-17293	23.8-28.4
2016/17	38	1.54	13	0.23	675	1.74	19404	143.43	24981	41.23
	26-53	1.0-2.1	7-20	0.1- 0.4	563-793	1.4-2.0	17599-21267	130.1-157.7	23001-27014	38.0-44.6

La deviazione dalla temperatura prevista può avere un grande impatto sulla mortalità (Allen e Sheridan, 2018). All'inizio del 2017 sono state registrate temperature molto basse in vari paesi europei. Pertanto, abbiamo deciso di adeguare le nostre stime della mortalità associata all'influenza per temperature estreme. Abbiamo scoperto che l'impatto delle temperature estreme sulla mortalità in Italia è stato piuttosto limitato, ad eccezione della stagione 2016/17. Nonostante l'impatto delle temperature estremamente basse, la maggior parte del tasso di mortalità in eccesso registrato nel 2016/17 è attribuibile all'influenza, confermando altre osservazioni registrate in Europa (Nielsen et al., 2019). Tuttavia, questo è il primo studio che riporta l'effetto delle temperature sulla mortalità in Italia, e riconosciamo che questa associazione deve essere ulteriormente studiata, analizzando anche questo fattore a livello sub-nazionale.

Come in altri paesi europei, l'eccesso di mortalità osservato in Italia durante le stagioni 2014/15 e 2016/17 potrebbe essere correlato alla circolazione di un virus dell'influenza A/H3N2, che è noto per essere associato ad una maggiore mortalità negli anziani (Nielsen et al., 2019). Il ceppo A/H3N2 è stato sorprendentemente prevalente nel 2016/17 rispetto alle stagioni precedenti, con una mancata corrispondenza tra il virus A/H3N2 in circolazione e il virus incluso nella composizione del vaccino, che potrebbe aver causato una bassa efficacia del vaccino (Rizzo et al., 2016). Ciò è confermato da studi di controllo dei casi condotti nella popolazione anziana a livello dell'UE (Kissling et al., 2016; Valenciano et al., 2016), mostrando stime di efficacia del vaccino influenzale da moderate a basse sia nelle cure primarie che in ambienti ospedalieri, in particolare per il componente A/H3N2 del vaccino.

La copertura vaccinale negli anziani in entrambe le stagioni è stata vicina al 50% (Bonanni et al., 2018). In Italia, la vaccinazione annuale contro l'influenza è rivolta a persone di età pari o superiore a 65 anni e a persone ad alto rischio di età superiore ai 6 mesi (comprese le donne incinte, gli individui con condizioni croniche, ecc.). Negli ultimi 10 anni la copertura del vaccino antinfluenzale è progressivamente diminuita fino al 2015, soprattutto nelle persone di età superiore ai 65 anni (68% nel 2005/06 al 49% nella stagione 2014/15), che è ben al di sotto dell'obiettivo minimo dell'OMS (75%) (Ministero della Salute, 2018). Uno studio, che ha riportato un eccesso di mortalità nel 2015 nella città italiana di Bologna, ha mostrato che gli individui anziani non vaccinati contro l'influenza avevano un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause e causa-specifica rispetto agli individui vaccinati (Francia et al., 2018).

In termini di ampiezza della popolazione a rischio, in Italia ci sono 6,7 milioni di persone di età superiore ai 75 anni (più del 10% della popolazione) che costituiscono un grande gruppo di soggetti fragili, tra i quali

il tasso di mortalità annuale è naturalmente elevato, intorno al 4% (ISTAT, 2018b). Tra questi, una grande variazione nel numero assoluto di decessi causa piccole fluttuazioni nel tasso di mortalità. I decessi in eccesso costituiscono un grave problema di salute pubblica che può essere impedito l'accoppiamento della vaccinazione antinfluenzale con misure di protezione personale (ECDC, 2019).

Questo studio ha diverse limitazioni. Il sistema di sorveglianza dell'influenza in Italia si basa su medici generici volontari che segnalano casi di ILI e i medici generici partecipanti non sono selezionati con criteri casuali. Un'altra importante limitazione del sistema di sorveglianza è legata alla sorveglianza virologica perché il campionamento dei test sull'influenza può essere di parte verso un maggior numero di campioni prelevati negli ospedali e pertanto può sopravvalutare la percentuale di campioni positivi Popolazione. Queste limitazioni possono introdurre un potenziale pregiudizio a causa della selezione dei soggetti sotto sorveglianza.

Inoltre, lo studio si basa sui dati sulla mortalità del censimento, mentre i precedenti studi pubblicati (Nielsen et al., 2019) erano basati su dati di esempio e limitati ai dati regionali. Tuttavia, il modello proposto utilizza dati settimanali sulla mortalità per tutte le cause, di solito disponibili in tempo reale in molti paesi, e può quindi essere uno strumento prezioso per monitorare l'impatto stagionale dell'influenza.

Lo studio deve essere convalidato utilizzando dati specifici sulla mortalità delle cause, che, tuttavia, non erano disponibili per l'intero periodo di studio. Inoltre, sarebbe utile studiare anche modelli regionali, ma tali dettagli sulla mortalità non erano disponibili nel periodo di studio considerato.

Per valutare se l'associazione dell'attività influenzale con la mortalità variasse con le temperature, un termine di interazione di attività influenzale e temperature dovrebbe essere aggiunto al modello. Il modello statistico adottato non includeva un termine di interazione tra temperature e IA. Questa "rigidità" del modello può essere considerata una limitazione e deve essere superata nelle applicazioni future.

Infine, l'effetto della temperatura sulla mortalità dovrebbe essere studiato ulteriormente per essere in grado di ottenere una stima più valida dell'impatto di questo effetto, ad esempio testando diversi valori di cut-off per la definizione di temperatura estrema.

La valutazione della mortalità invernale in Italia, durante le stagioni 2014/15 e 2016/17, ha confermato l'ipotesi che l'influenza sia stata probabilmente il principale fattore che ha contribuito all'eccesso di mortalità osservato, soprattutto negli anziani. L'uso di routine di metodi come FluMoMo può aiutare a valutare rapidamente l'impatto dell'influenza sulla mortalità complessiva, che varia considerevolmente in base alla fascia di età e al tipo di virus circolanti. In conclusione, l'imprevedibilità dei ceppi circolanti del virus dell'influenza continua a rappresentare una grande sfida per gli operatori sanitari e i responsabili delle politiche. Tuttavia, la vaccinazione rimane il mezzo più efficace per ridurre il peso dell'influenza, con un impatto particolare sulla mortalità attribuibile all'influenza. Inoltre, il vaccino antinfluenzale, riducendo le complicazioni influenzali, può indirettamente ridurre la morbilità e la mortalità per tutte le cause negli anziani (Trucchi et al., 2015). Un migliore effetto protettivo sulla popolazione anziana potrebbe essere ottenuto anche riducendo la circolazione dei virus influenzali attraverso strategie di vaccinazione mirate ai bambini sani, che rappresentano un serbatoio cruciale del virus (Pebody et al., 2015; Grijalva et al., 2010; King et al., 2005; Re et al., 2010).

## **Contributori**

L'AR ha progettato e progettato lo studio, analizzato i dati e partecipato alla stesura del documento. AB ha contribuito alla scrittura di manoscritti e ha analizzato i dati di ILI InNet. AA e FG contribuiscono alla preparazione di tavoli, scrittura di manoscritti e montaggio. PP ha esaminato i risultati critici preliminari e commentato sul manoscritto. SM ha fornito i dati sulla mortalità e ha esaminato la sezione statistica. WR ha supervisionato lo studio e ha contribuito alla discussione. CR concepì lo studio, redazione e modifica del manoscritto.

## **Dichiarazione di interesse**

Tutti gli autori non hanno alcun conflitto di interessi da dichiarare.

## **Finanziamento**

Questa ricerca non ha ricevuto alcuna sovvenzione specifica da parte di agenzie di finanziamento nei settori pubblico, commerciale o non-profit.

## **Approvazione etica**

Non è richiesta alcuna approvazione etica.

## **Riferimenti**

Allen MJ, Sheridan SC. Mortality risks during extreme temperature events (ETEs) using a distributed lag non-linear model. *Int J Biometeorol* 2018;62:57, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00484-015-1117-4>.

Bonanni P, Boccia S, Zanobini P, Dakka N, Lorini C, Santomauro F, et al. The appropriateness of the use of influenza vaccines: recommendations from the latest seasons in Italy. *Hum Vaccines Immunother* 2018;14(3):699–705, doi: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1388480>.

Bonanni P, Ferro A, Guerra R. Vaccine coverage in Italy and assessment of the 2012– 2014 National Immunization Prevention Plan. *Epidemiol Prev* 2015;39:146–58.

Cislaghi C, Costa G, Rosano A. A mass murder or mere statistical data? The 2015 surplus of death. *Epidemiol Prev* 2016;40:9–11. EuroMOMO Network. Excess mortality in Europe in the winter season 2014/15, in particular amongst the elderly.

The EuroMOMO Network. 2015. . . [Accessed 15 February 2019] [http://www.euromomo.eu/methods/pdf/winter\\_season\\_summary\\_2015.pdf](http://www.euromomo.eu/methods/pdf/winter_season_summary_2015.pdf).

EuroMOMO. The FluMOMO model. Copenhagen: The EuroMOMO Network; 2018 Available from: <http://www.euromomo.eu/methods/flumomo.html>. [Accessed 15 February 2018a]. EuroMOMO. Weekly mortality as deviations from the baseline (Z-score) for the past 41 /2 years in the data-providing EuroMOMO partners, in four age groups. The EuroMOMO Network; 2018. . . [Accessed 2 May 2018b] [http://www.euromomo.eu/outputs/zscore\\_country\\_total.html](http://www.euromomo.eu/outputs/zscore_country_total.html).

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Protect yourself against flu: Learn more about preventive measures. 2019. . . [Accessed 15 February 2019] <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-andcontrol/preventive-measures>.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/World Health Organization Regional Office for Europe (WHO/Europe). Flu News Europe. Joint ECDC-WHO/Europe weekly influenza update. Week 5, 2017. . . [Accessed 2 May 2018] <http://flunewseurope.org>.

Fedeli U, Capodaglio G, Schievano E, Ferroni E, Corti MC. Excess mortality in 2015: a time series and cause-of-death analysis in Northern Italy. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:1291–4.

Francia F, Pandolfi P, Odone A, Signorelli C. Excess mortality in Italy: should we care about low influenza vaccine uptake?. *Scand J Public Health* 2018;46:170–4.

Gasparini R, Bonanni P, Amicizia D, et al. Influenza epidemiology in Italy two years after the 2009–2010 pandemic: need to improve vaccination coverage. *Hum Vaccines Immunother* 2013;9:561–7, doi:<http://dx.doi.org/10.4161/hv.23235>.

Goldstein E, Cobey S, Takahashi S, Miller JC, Lipsitch M. Predicting the epidemic size of influenza A/H1N1, A/H3N2 and B: a statistical method. *PLoS Med* 2011;8: e1001051.

Grijalva CG, Zhu Y, Simonsen L, Mitchel E, Griffin MR. The population impact of a large school-based influenza vaccination campaign. *PLoS One* 2010;5:e15097, doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0015097>.

ISTAT. Demographic monthly bulletin. 2018. . . [Accessed 1 March 2018a] [http:// demo.istat.it/](http://demo.istat.it/). ISTAT. Indicatori demografici.(Italian National Cause of Death Register) Stime per l'anno 2015. . [Accessed 9 February 2018b). <http://www.istat.it/it/archivio/180494>.

ISTAT. Demografia in cifre. 2019. . . [Accessed 20 February 2019] <http://www.demo.istat.it>.

Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018;391:1285–300, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2) PMID: 29248255. King Jr JC, Cummings GE, Stoddard J, Readmond BX, Magder LS, Stong M, et al. School Mist Study Group A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. *Pediatrics* 2005;116:e868–73, doi:<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-1301>.

King JC, Lichenstein R, Cummings GE, Magder LS. Impact of influenza vaccination of schoolchildren on medical outcomes among all residents of Maryland. *Vaccine* 2010;28(49):7737–42, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.06>.

Kissling E, Nunes B, Robertson C, et al. I-MOVE multicentre case–control study 2010/ 11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination?. *Euro Surveill* 2016;21, doi:<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917>.

Michelozzi P, De Donato F, Scortichini M, et al. On the increase in mortality in Italy in 2015: analysis of seasonal mortality in the 32 municipalities included in the Surveillance system of daily mortality. *Epidemiol Prev* 2016;40:22–8.

Ministry of Health. Trend vaccinazione antinfluenzale in Italia: confronti stagioni 2000-2001/2016-2017. 2018. . . [Accessed 1 May 2018] [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_19\\_allegati\\_iitemAllegati\\_0\\_fileAllegati\\_itemFile\\_3\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_19_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_3_file.pdf).

Mølbak K, Espenhain L, Nielsen J. Excess mortality among the elderly in European countries, December 2014 to February 2015. *Euro Surveill* 2015;20(11), doi: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.11.21065> pii = 21065.

National Institutes of Health (NIH). Influnet: Sorveglianza Virologica. 2018. . . [Accessed 19 December 2018] <http://old.iss.it/fluv/index.php?lang=1&tipo=5>.

National Institutes of Health (NIH). FluNews - Italia Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza. 2019. . . [Accessed 19 March 2019] <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews>.

National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA). Temperature data. 2019. . . [Accessed 2 February 2019] <https://www.nodc.noaa.gov/General/temperature.html>.

Nielsen J, Krause TG, Mølbak K. Influenza-associated mortality determined from all-cause mortality, Denmark 2010/11-2016/17: The FluMOMO model. *Influenza Other Respir Viruses* 2018;12:591–604.

Nielsen J, Mazick A, Glismann S, Mølbak K. Excess mortality related to seasonal influenza and extreme temperatures in Denmark, 1994-2010. *BMC Infect Dis* 2011;11:350, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-350>.

Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered?. *Clin Microbiol Infect* 2019;, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.011> [Available online 18 February].

Pebody RG, Green HK, Andrews N, et al. Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. *Euro Surveill* 2015;20(39), doi:<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.39.30029>.

Pebody RG, Green HK, Warburton F, Sinnathamby M, Ellis J, Mølbak K, et al. Significant spike in excess mortality in England in winter 2014/15 – influenza the likely culprit. *Epidemiol Infect* 2018;146:1106–13, doi:<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268818001152>.

Perrotta D, Bella A, Rizzo C, Paolotti D. Participatory online surveillance as a supplementary tool to sentinel doctors for influenza-like illness surveillance in Italy. *PLoS One* 2017;12(1):e0169801, doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169801>.

Public Health Agency of Sweden. Influenza season 2016-2017. Public Health Agency of Sweden; 2017. Public Health England. Public Health England and the NHS prepare for unpredictable flu season. 6 October. 2014. . . [Accessed 2 February 2019] <https://www.gov.uk/government/news/public-health-england-and-the-nhsprepare-for-unpredictable-flu-season>.

Rizzo C, Bella A, Alfonsi V, et al. Influenza vaccine effectiveness in Italy: age, subtype-specific and vaccine type estimates 2014/15 season. *Vaccine* 2016;34:3102–8.

Rizzo C, Bella A, Viboud C, et al. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969–2001. *Emerg Infect Dis* 2007;13:694.

Rizzo C. Efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali in Italia nella stagione 2014–2015 (Influenza vaccine effectiveness during 2014–2015 influenza season in Italy). 48th Conference of the Italian Society of Public Health. Milan, Italy.

Signorelli C, Odone A. Dramatic 2015 excess mortality in Italy: a 9.1% increase that needs to be explained. *Scand J Public Health* 2016;44:549–50.

StataCorp. Stata statistical software: release 14. College Station, TX: StataCorp LP; 2014.

Trucchi C, Paganino C, Orsi A, De Florentiis F, Ansaldi F. Influenza vaccination in the elderly: why are the overall benefits still hotly debated?. *J Prev Med Hyg* 2015;56:E37–43.

United Nations (UN). World population prospects. 2019. . [Accessed 15 May 2019]  
<https://population.un.org/wpp/>.

Valenciano M, Kissling E, Reuss A, et al. Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care patients in a season of cocirculation of influenza A (H1N1) pdm09, B and drifted A (H3N2), I-MOVE Multicentre Case–Control Study, Europe 2014/15. *Euro Surveill* 2016;21:30139, doi:<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.7.30139>.

Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, et al. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill* 2017;22:14, doi:<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30506>. 1