

L'influenza stagionale: epidemiologia, sistemi di monitoraggio e prevenzione

Le opportunità del vaccino adiuvato

Alessandro Rossi, Aurelio Sessa

Società Italiana di Medicina Generale

Premessa

L'influenza costituisce un importante problema di sanità pubblica per la sua diffusibilità, contagiosità e variabilità antigenica. È causa di un elevato consumo di risorse sanitarie dovuto a visite mediche, utilizzo di farmaci, complicanze e ospedalizzazioni ¹ ed è ancora oggi, in Italia, la terza causa di morte per patologia infettiva dopo l'AIDS e la tubercolosi. Ogni anno, nell'emisfero settentrionale, fino a 100 milioni di persone si ammalano di influenza e mediamente 1 adulto su 10 e 1 bambino su 3 contraggono la malattia ². Tra i bambini, 1 su 3 svilupperà un'otite acuta media e per più di 1 su 100 sarà necessario un ricovero per complicanze ³.

Impatto sociale e assistenziale dell'influenza

L'influenza non comporta solo costi diretti (sanitari), ma anche costi indiretti, quali le assenze dal lavoro, i costi per l'assistenza e la mancata produttività, che di per sé ammontano all'89% del totale ⁴. L'influenza è causa del 10% di tutte le assenze dal lavoro, percentuale approssimativamente uguale al numero delle assenze per disturbi muscolo-scheletrici e al doppio rispetto al numero delle assenze per disturbi psichiatrici ⁵. I dati raccolti in Belgio dimostrano che l'assenteismo dal lavoro aumenta del 56% nel corso della stagione influenzale, provocando la perdita di 500.000 giornate di lavoro durante il picco influenzale ⁶. In Italia la durata media dell'assenza dal lavoro è di 4,8 giorni, ed è stato calcolato che ogni caso di influenza costa complessivamente 330 euro ⁴.

Un interessante lavoro recentemente pubblicato ⁷, a cura del gruppo dell'Istituto Superiore di Sanità, ha valutato l'andamento della mortalità dovuta a influenza nel periodo 1969-2001 in Italia. Nella valutazione standardizzata per età delle morti per polmonite e influenza e da tutte le cause, gli eccessi di mortalità sono risultati a carico della popolazione anziana in tutti gli anni a eccezione della stagione pandemica 1969/70 (virus H3N2), durante la quale i tassi di mortalità sono risultati a carico dei più giovani, come segnalato in altre occasioni pandemiche. Nella Figura 1, ripresa dal

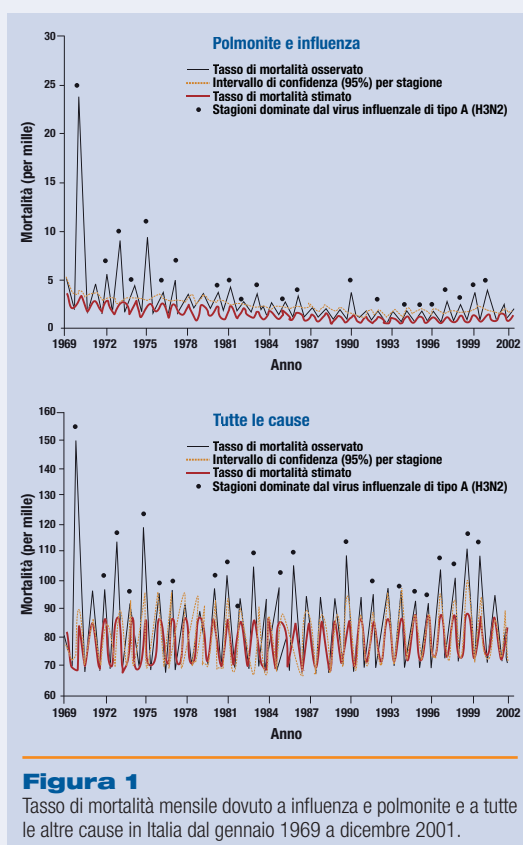


Figura 1

Tasso di mortalità mensile dovuto a influenza e polmonite e a tutte le altre cause in Italia dal gennaio 1969 a dicembre 2001.

medesimo lavoro, si vedono chiaramente i picchi di mortalità in coincidenza dell'epidemia influenzale.

Il programma di sorveglianza epidemiologica e virologica globale e nazionale

Le preoccupazioni di una possibile comparsa di un nuovo ceppo influenzale con gli stessi effetti devastanti del virus pandemico del 1918 ha portato, già nel dopoguerra (1947), alla decisione di creare un programma globale per la sorveglianza dell'influenza da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Attualmente, l'attività dei virus influenzali viene monitorata a livello globale attraverso quattro centri dell'OMS (Atlanta, Londra, Melbourne e Tokyo) denominati *Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza (CCRRI)*. Questi



centri forniscono informazioni dettagliate sui tipi di virus influenzali circolanti a livello mondiale, consigliano quali sono i ceppi giusti cui mirare per il futuro vaccino antinfluenzale, esaminano e conservano i nuovi ceppi influenzali a scopo di ricerca. A sostegno del lavoro dei CCRRI, in 83 paesi diversi sono operativi 110 centri nazionali per l'influenza.

Il Centro di Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute sostiene che uno dei "quattro pilastri" per il controllo dell'influenza sia epidemica sia pandemica è la sorveglianza. La politica vaccinale nella prevenzione dell'influenza non può essere disgiunta da quella del monitoraggio epidemiologico e virologico della patologia.

Il sistema di sorveglianza epidemiologica è costituito da 1000 Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS), con un denominatore di popolazione di circa 1 milione di unità su tutte le regioni (circa 2% della popolazione nazionale).

Obiettivi di un efficace sistema di sorveglianza

- Descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di influenza osservati in un campione di medici sentinella del SSN
- Stimare la settimana di inizio, la durata e l'intensità dell'ondata epidemica stagionale
- Stimare i tassi di incidenza per settimana nella stagione influenzale
- Stimare i tassi di incidenza per le fasce di età 0-4, 5-14, 15-64 e 65 anni e oltre
- Stimare la frequenza di soggetti vaccinati tra i casi di influenza clinica di età superiore a 64 anni
- Valutare la presenza di gradienti geografici di diffusione, da utilizzare in modelli per la previsione di un'eventuale pandemia
- Stimare settimanalmente la frequenza di ospedalizzazione tra i casi di influenza

Il periodo di sorveglianza inizia ogni anno il 15 ottobre e termina il 30 aprile dell'anno successivo. In questo periodo, i MMG e i PLS identificano e annotano giornalmente ogni nuovo paziente affetto da influenza clinica (vedi *Criteri per la diagnosi di influenza clinica*) e settimanalmente trasmettono il report per via telematica al centro di raccolta dati. Per consentire una stima corretta dell'incidenza dell'influenza, ogni medico comunica comunque il report anche in assenza di casi (*zero reporting*).

Nello stesso periodo inizia anche la sorveglianza virologica in cui un certo numero di MMG, PLS, Medici di Pronto Soccorso e Medici dei Dipartimenti di Prevenzione operano il prelievo (tampone faringeo o nasale) sul paziente con influenza clinica utilizzando un kit diagnostico approntato e lo inviano al Centro di Riferimento più vicini

Criteri per la diagnosi di influenza clinica (definizione di caso)

- Febbre
- Sintomo respiratorio (mal di gola, tosse, starnuti, scolo nasale)
- Sintomo sistemico (astenia e/o malessere generale, mal di testa, dolori muscolari)
- La contemporanea presenza di febbre, un sintomo respiratorio e un sintomo sistemico nel momento in cui il virus dell'influenza è circolante nell'ambiente permette di effettuare diagnosi clinica di influenza

no (15 laboratori in Italia). Una volta isolato il ceppo, da quel momento ci si aspetta l'incremento della curva di incidenza. Nel periodo in cui il virus è circolante, la sensibilità della diagnosi clinica aumenta a più del 75%⁸.

La sorveglianza avviene attraverso la collaborazione degli Assessorati Regionali alla Sanità, dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), del Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza (CIRI), dei MMG e dei PLS, dei Laboratori Universitari di Riferimento e viene coordinata dal Ministero della Salute. L'ISS svolge un ruolo di coordinamento tecnico-scientifico a livello nazionale, in quanto aggrega settimanalmente i dati raccolti che vengono pubblicati su internet⁹.

Che cosa ci hanno insegnato le scorse stagioni influenzali?

Durante le nove stagioni influenzali sorvegliate dalla rete *Influnet*, si sono registrate tre stagioni ad alto impatto (1999/2000, 2002/03 e 2004/05), tre stagioni a medio impatto (2001/02, 2006/07 e 2007/08) e tre stagioni a basso impatto (2000/01, 2003/04 e 2005/06) (Fig. 2). La popolazione pediatrica è quella che più paga in termini di morbosità, con un rapporto costante medio di 4:1 rispetto al resto della popolazione, anche se in termini assoluti la popolazione adulta è quella più colpita. La popolazione anziana è quella meno colpita, a dimostrazione che l'ampia copertura vaccinale protegge effettivamente dalla malattia.

Considerando le annualità che si sono succedute, il periodo epidemico tende a concentrarsi tra gennaio e febbraio, raccogliendo in questi due mesi l'80% dei casi segnalati. Il picco cade mediamente tra la fine di gennaio e la seconda metà di febbraio. Il picco più precoce si è verificato nella stagione 1999/2000 (seconda settimana di gennaio) mentre quello più tardivo nella stagione 2002/03 (prima settimana di marzo).

L'ampiezza della campana epidemica, che da un lato considera il periodo dal momento in cui il virus dell'influenza viene isolato nella popolazione fino al momento della sua scomparsa, e dall'altro sottende la popolazio-



ne colpita, varia rispettivamente da un minimo di 8 settimane (stagione 2000/01) a un massimo di 15 (stagione 2007/08), e da un minimo di popolazione colpita di circa 1.400.000 unità (stagione 2005/06) a un massimo di oltre 5.500.000 unità nella stagione 2004/05.

Razionale per la prevenzione dell'influenza

L'impatto dell'influenza nella società è così importante da arrivare a colpire (come è successo durante alcune stagioni invernali) fino al 15% della popolazione in un arco di tempo molto ristretto, che solitamente va da dicembre a marzo di ogni anno. Anche se l'influenza colpisce principalmente i giovani adulti, il tasso delle complicanze, le ospedalizzazioni e i decessi interessano maggiormente i soggetti anziani, i bambini di età inferiore ai 2 anni e coloro che sono portatori di patologie croniche¹⁰. La vaccinazione è universalmente considerata la strategia primaria per il controllo dell'influenza nella comunità e, com'è noto, è indirizzata ai soggetti a rischio di sviluppare complicanze per l'età e per la presenza di patologie croniche e a tutti coloro che, per la loro attività, sono a contatto con queste persone (vedi *Obiettivi della vaccinazione antinfluenzale*). Il Ministero della Salute emana ogni anno una circolare di indirizzo rivolta a tutti gli operatori sanitari che hanno a che fare, nella loro pratica professionale, con l'influenza, e a tutte le istituzioni nazionali¹¹. L'efficacia del vaccino è massima, nei soggetti adulti sani, nel prevenire la malattia nella misura del 70-90%,

Obiettivi della vaccinazione antinfluenzale

- Riduzione del rischio individuale di morbosità e mortalità dovute alle epidemie stagionali
- Riduzione delle complicanze, dell'ospedalizzazione e di mortalità nelle categorie a rischio
- Riduzione dell'assenteismo nei servizi essenziali per la comunità (servizio sanitario, scuole, residenze per anziani)
- Riduzione dei contatti connessi con l'attività lavorativa
- Protezione nei confronti degli allevatori per possibile riassortimento genetico tra virus aviario e umano

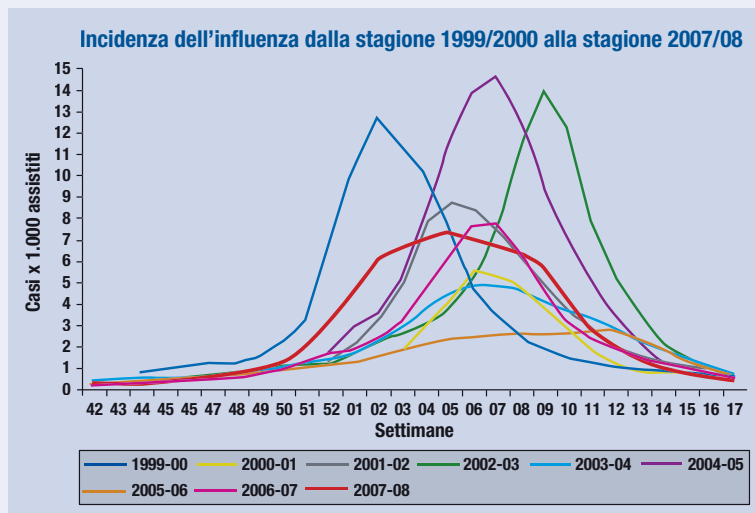


Figura 2

Andamento dell'influenza nelle diverse annualità sulla base dell'attività della sorveglianza epidemiologica.

ma quello che più conta, in termini di sanità pubblica, è la prevenzione delle complicanze dell'ospedalizzazione e della mortalità nei soggetti maggiormente a rischio¹². Negli Stati Uniti l'eccesso di ricoveri per anno correlabili all'influenza è pari a circa 226.000 unità, e i 2/3 di questi hanno coinvolto persone con più di 65 anni¹³. L'eccesso di mortalità è correlato sia alla polmonite sia al precipitare delle patologie cardiorespiratorie e ad altre condizioni morbose croniche. Il "fattore età" sembra essere una variabile di rischio indipendente dalle patologie croniche in atto, tanto che il tasso di mortalità da patologie polmonari e cardiocircolatorie per 100.000 persone si aggira intorno allo 0,4-0,6 per la fascia di età 0-49 anni e sale al 7,5 nella fascia 50-64 anni, incrementando esponenzialmente al 98,3 per quanto riguarda coloro che hanno più di 65 anni¹⁴.

Uno studio osservazionale svolto in Italia su oltre 6000 casi di influenza clinica ha dimostrato che la sola età superiore a 65 anni comporta un maggiore rischio del 70% di sviluppare complicanze e una presenza di comorbidità (respiratorie, cardiache e metaboliche) addirittura fino a 2,88 volte tanto rispetto a chi non le presenta¹⁵.

In Italia si stima che l'influenza stagionale causi ogni anno circa 8000 decessi in eccesso, di cui 1000 per polmonite e influenza e altri 7000 per altre cause. L'84% dei decessi riguarda persone di età ≥ 65 anni¹¹.

Il coinvolgimento dei MMG nella pratica vaccinale nei confronti dell'influenza si è dimostrato strategicamente efficace, tanto che attualmente si sono raggiunte sul territorio nazionale delle buone coperture vaccinali nei pazienti a rischio e per i quali la vaccinazione viene dispensata gratuitamente dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), incrementando anno dopo anno e sensibilmente le percentuali e avvicinandosi, ma non ancora raggiungendo, l'obiettivo del 75% stabilito dal Piano Sanitario Nazionale (vedi *Coperture vaccinali*).



Coperture vaccinali

- 68,3 ogni 100 abitanti nei soggetti con età superiore ai 64 anni
- 19,4 ogni 100 abitanti della popolazione generale
- Target indicato dal Ministero della Salute
 - 75% obiettivo minimo perseguibile
 - 100% obiettivo ottimale

Esistono tuttavia ancora oggi alcune criticità in questo ambito che potranno essere risolte in futuro:

- le zone metropolitane presentano una penetrazione vaccinale minore rispetto alle zone urbane o rurali;
- esiste una sorta di “zoccolo duro” nella popolazione appartenente alle categorie a rischio (calcolabile tra il 30-40%) che non vuole vaccinarsi;
- il personale sanitario che dovrebbe essere maggiormente sensibile alla vaccinazione è quello che meno si vaccina;
- il MMG non riceve l'informazione scientifica da parte delle industrie che producono i vaccini;
- molti MMG somministrano indifferentemente vaccini *split* o *subunità* o *adiuvati*.

Esistono invece alcuni punti forti dalla parte della Medicina Generale:

- la vaccinazione antinfluenzale avviene nell'80% dei casi negli studi dei MMG;
- i cittadini gradiscono effettuare la vaccinazione negli studi del proprio medico;
- c'è un rispetto del calendario vaccinale che dura per tutto il mese di novembre, e alla fine del mese è possibile fare un bilancio della propria campagna vaccinale;
- il MMG possiede una sorta di “lista vaccinale” che storicamente si è consolidata, composta appunto da tutti coloro che si sono sottoposti alla vaccinazione, ed è aggiornabile con tutti gli assistiti che rientrano ex novo nelle categorie a rischio;
- il MMG può operare pro-attivamente nei confronti di coloro che sono resistenti a tale procedura e fare del counselling nei confronti di coloro che, pur non appartenendo a categorie a rischio, desiderano vaccinarsi;
- in particolari categorie di persone l'occasione della vaccinazione antinfluenzale può essere un'opportunità per la promozione della vaccinazione antipneumococcica.

Le opportunità offerte dal vaccino adiuvato

Sappiamo come, nei paesi industrializzati, l'influenza sia la più importante epidemia umana. Le persone anziane e i bambini sono le categorie a maggior rischio di complicazioni¹⁶, ma le complicazioni degli anziani hanno generalmente conseguenze più gravi. I vaccini

antinfluenzali convenzionali hanno una minore efficacia proprio in questi soggetti¹⁷. Oltre a ciò se l'esposizione al virus influenzale avviene tardivamente nella stagione (o se il vaccino è stato praticato troppo presto), l'efficacia potrebbe essere ridotta dalla durata insufficiente degli anticorpi dopo la vaccinazione. Infine, l'efficacia dei vaccini può risultare compromessa o limitata laddove i ceppi contenuti nei vaccini non corrispondono a quelli dell'epidemia stagionale in corso.

A questo proposito, l'OMS e l'EMA (*European Medicines Agency*) hanno recentemente notificato la composizione dei vaccini influenzali per la stagione 2008/09. Per l'emisfero nord avremo un cambio totale rispetto al vaccino dello scorso anno. Infatti i ceppi A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus, A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus, B/Florida/4/2006-like virus, che saranno inseriti nel nuovo vaccino, sono tutti variati rispetto alla passata stagione, e tale situazione non si è mai verificata da quando esiste un sistema di sorveglianza internazionale. Si evidenzia, pertanto, una tendenza alla variabilità antigenica che può indurre la circolazione di ulteriori ceppi eterovarianti durante la prossima stagione influenzale. Esistono in letteratura discrepanze nei risultati sull'immunogenicità dei vaccini influenzali. Tali differenze potrebbero essere spiegate in base a:

- diversità delle caratteristiche dei soggetti reclutati;
- terapie concomitanti;
- età;
- precedenti vaccinazioni;
- titoli anticorpali pre-vaccinali;
- composizione dei vaccini.

Si fonda su tali presupposti il razionale dello sviluppo, datato ormai circa dieci anni, e dell'utilizzo dei vaccini adiuvati contro l'influenza, che rappresentano un modo per aumentare l'efficacia della vaccinazione nella popolazione a rischio, particolarmente gli anziani.

L'utilizzo di sostanze adiuvanti in associazione a un vaccino permette di potenziarne la risposta immune.

Il primo utilizzo di una sostanza adiuvante risale al 1920, con l'idrossido di alluminio; successivamente è stato testato l'adiuvante di Freund in modelli animali, ma non è risultato adatto per i vaccini ad uso umano a causa della forte reattogenicità del composto. Sono stati in seguito sperimentati e utilizzati diversi tipi di sostanze (vedi *Diversi tipi di adiuvanti usati nei vaccini*), tra cui l'MF59TM. Quest'ultimo è un'emulsione di olio in acqua, costituita da una serie di molecole di squalene (un precursore del colesterolo) e da due agenti surfattanti (Fig. 3).

Le prime evidenze precliniche di una maggiore immunogenicità dei vaccini adiuvati con MF59TM risalgono al 1996, e successivamente si vide come, per ottenere il medesimo livello di risposta immune, fossero necessarie dosi di vaccino adiuvato da 50 a 200 volte inferiori rispetto a quelle dei vaccini convenzionali¹⁸. I soggetti con particolare compromissione del sistema immunitario, come ad esempio i soggetti HIV positivi, sono stati i primi a essere studiati. Nel 2003 uno studio italiano¹⁹ ne



Diversi tipi di adiuvanti usati nei vaccini

- Sali minerali (idrossido e fosfato di alluminio)
- Olio emulsione e surfattanti (MF59™, saponine)
- Biopolimeri, liposomi
- Tossina colerica, tossina labile di *Escherichia coli*
- DNA batterico, muramilpeptide e polinucleotidi sintetici
- Citochine (IL-2, IL-12, IFN- γ)

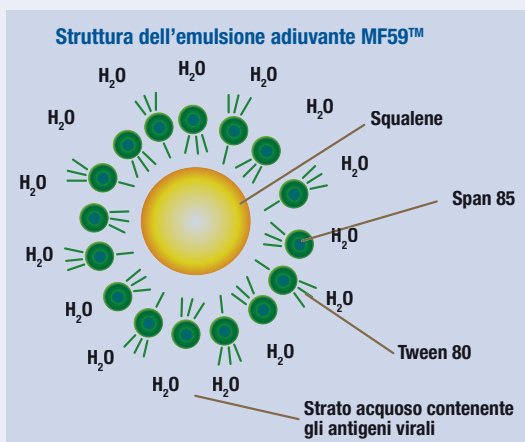


Figura 3
Struttura dell'emulsione MF59™.

testò l'efficacia nei confronti del vaccino convenzionale, evidenziando come solo nel caso del vaccino adiuvato siano stati soddisfatti i criteri fissati dal *Committee for*

Medical Products for Human Use (CHMP) nei confronti del raggiungimento della risposta immune, unitamente a una migliore risposta della popolazione dei linfociti CD4. Un altro studio italiano pubblicato di recente²⁰ ha infine confrontato il vaccino adiuvato MF59™ con quello convenzionale in soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni affetti da patologie croniche a maggior rischio di complicanze. I risultati hanno confermato quelli ottenuti in lavori precedenti, ribadendo una più potente immunogenicità del vaccino adiuvato.

Gli studi clinici sviluppati negli ultimi anni sono quelli di maggiore interesse per il medico pratico. Essi hanno supportato l'effectiveness del vaccino adiuvato con MF59™ ai fini della riduzione delle complicanze dell'influenza. Ne citiamo in particolare due come i più significativi, coordinati dal medesimo autore, Joan Puig Barberà, della Società Spagnola di Medicina di Famiglia e di Comunità. Si tratta di due studi retrospettivi caso/controllo. Il primo²¹ è stato effettuato durante la stagione 2002/03 su una popolazione di circa 500 soggetti di età superiore ai 64 anni con indicatori di comorbilità (*Barthel Index*) particolarmente significativi (malattie croniche respiratorie e cardiovascolari e numero di visite mediche effettuate negli ultimi tre mesi). Confrontando i soggetti ricoverati per polmonite con i controlli ricoverati per altre cause non infettive, si è visto come la precedente vaccinazione con vaccino adiuvato con MF59™ avesse significativamente ridotto la possibilità di essere ricoverati per polmonite, che, come sappiamo, rappresenta la più diffusa complicanza e causa di eccesso di ricoveri legati all'influenza.

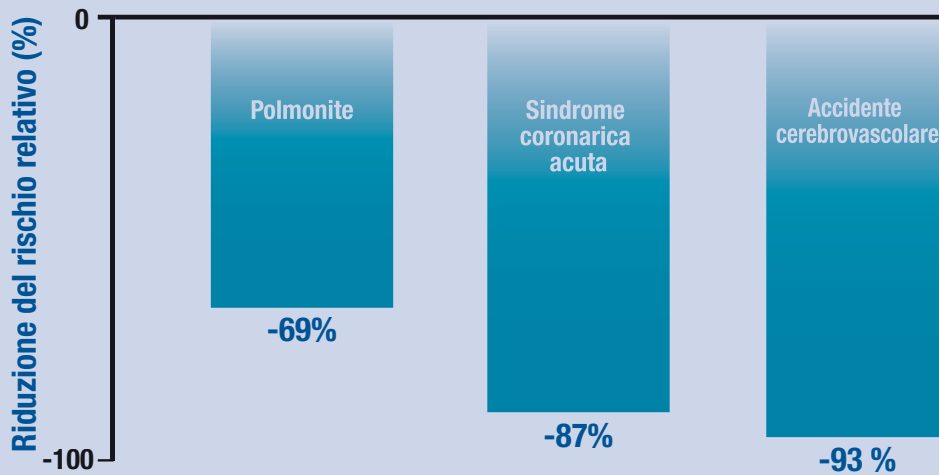
Il secondo²², ancora più significativo, ha valutato l'efficacia del medesimo vaccino nel prevenire le ospedalizzazioni da cause cardiovascolari, cerebrovascolari e per polmonite nel corso dell'epidemia influenzale della stagione 2004/05. Nella Tabella I sono riassunti i risultati

TABELLA I

Età e stato di vaccinazione influenzale di pazienti ospedalizzati per sindrome coronarica acuta, ischemia cerebrovascolare e polmonite, rispetto ai controlli.

	Casi (%)	Controlli (%)	p
Sindrome coronarica acuta (casi n = 144; controlli n = 258)			
• Età media. Anni (DS)	75,7 (6,8)	78,8 (7,6)	< 0,001
• Vaccinati per influenza	114 (79,2)	181 (70,2)	0,05
• Personale di assistenza vaccinato per influenza	73 (50,7)	101 (39,2)	0,025
Accidenti cerebrovascolari (casi n = 134; controlli n = 246)			
• Età media. Anni (DS)	76,9 (6,7)	79,4 (7,4)	0,002
• Vaccinati per influenza	91 (67,9)	184 (74,8)	0,320
• Personale di assistenza vaccinato per influenza	59 (44,0)	83 (33,7)	0,037
Polmonite (casi n = 198; controlli n = 321)			
• Età media. Anni (DS)	78,5 (7,3)	78,5 (7,4)	0,028
• Vaccinati per influenza	150 (76,1)	251 (78,2)	0,580
• Personale di assistenza vaccinato per influenza	99 (50,2)	138 (43,0)	0,141





Studi condotti nella popolazione anziana (> 64 anni) e nei soggetti più vulnerabili hanno evidenziato una diminuzione delle ospedalizzazioni per polmonite del 69% (Odds Ratio [OR] 0,31; IC 95% 0,14-0,71), per sindrome coronarica acuta (*Acute Coronary Syndrome* [ACS]) dell'87% (OR 0,13; IC 95% 0,03-0,65) e per accidente cerebrovascolare (*CerebroVascular Accident* [CVA]) del 93% (OR 0,07; IC 95% 0,01-0,48) nei soggetti vaccinati con Flud. Analisi di tre studi caso-controllo (n = 105.454). Sono incluse le ospedalizzazioni d'emergenza dal 15 novembre 2004 al 31 marzo 2005: ricoveri per polmonite, 242 casi (di cui 198 ammessi nello studio); per ACS, 159 casi (di cui 144 ammessi nello studio); per CVA, 148 casi (di cui 134 ammessi nello studio).

Figura 4

Riduzione delle ospedalizzazioni negli anziani vaccinati con vaccino adiuvato con MF59™.

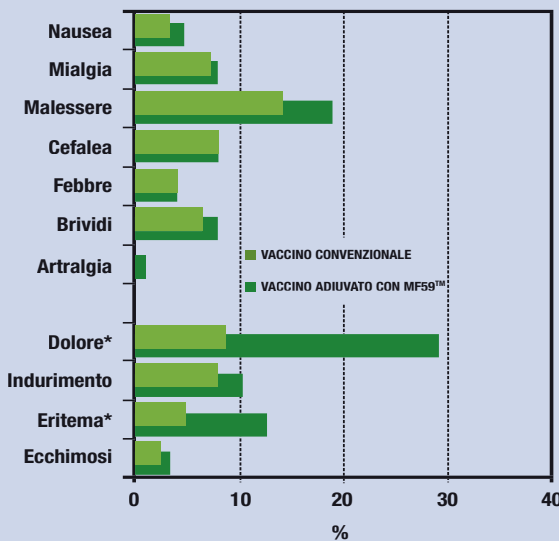
TABELLA II

Tasso di ospedalizzazione su 1000 soggetti > 64 anni e NNT per prevenire un ricovero ospedaliero per cause cardiovascolari, cerebrovascolari e polmonite.

	Tasso di ospedalizzazione per 1000 anziani (> 65 anni)		Numero necessario di persone da vaccinare per prevenire una ospedalizzazione
	Non vaccinati	Vaccinati	
Sindrome coronarica acuta	1,07	0,14	1073
Accidenti cerebrovascolari	1,68	0,12	693
Polmonite	2,55	0,79	567

NNT = *Number Needed to Treat*

Profilo di sicurezza dei vaccini convenzionale e adiuvato con MF59™



	Convenzionale	Adiuvato con MF59™
Locali*	24,2%	46,9%
Sistemiche	18,8%	25,7%

- Le reazioni locali e sistemiche sono risultate generalmente di entità lieve o moderata e di breve durata
- Entrambi i vaccini sono stati ben tollerati

* p < 0,05

Figura 5

Effetti collaterali (da Baldo et al. 20).

ottenuti in merito a tutte e tre le cause di ospedalizzazione ricercate. Nella Tabella si è voluto evidenziare, per completezza, anche lo stato vaccinale di chi abitualmente prestava assistenza all'anziano.

Nel medesimo studio viene poi messo in luce il tasso di ospedalizzazione ogni 1000 soggetti > 64 anni, a seconda che siano o meno stati vaccinati con vaccino adiuvato MF59™ (Tab. II).

Quindi, il vaccino adiuvato con MF59™ riduce significativamente le ospedalizzazioni di pazienti anziani e con malattie croniche durante il picco influenzale stagionale, e tale riduzione si osserva anche in presenza di ceppi eterovarianti. Probabilmente quest'ultimo fatto deriva dall'azione eterologa dell'adiuvante MF59™, che consente di indurre una protezione crociata anche nei confronti dei ceppi virali leggermente mutati rispetto a quelli vaccinali²³. Questa osservazione appare molto utile nei confronti dello scenario epidemiologico influenzale 2008/09, precedentemente esposto.

Per quanto attiene al profilo di sicurezza e tollerabilità, il vaccino adiuvato è stato ampiamente studiato e ha dimostrato associare all'elevata protezione anche una buona tollerabilità e compliance, essendo ormai supportato da dieci anni di esperienza e oltre quaranta milioni di dosi somministrate. Nei pazienti anziani non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti con la tollerabilità dei vaccini convenzionali non adiuvati. Il profilo di tollerabilità non è risultato alterato in seguito alla somministrazione di dosi ripetute. Gli effetti collaterali sono in genere di scarsa intensità; essi, particolarmente quelli locali, risultano lievemente superiori nel vaccino adiuvato rispetto a quello convenzionale (Fig. 5).

Bibliografia

- Sauro A, Barone F, Blasio G, Russo L, Santillo L. *Do influenza and acute respiratory infective diseases weigh heavily on general practitioners' daily practice?* Eur J Gen Pract 2006;12:34-6.
- Barker WH, Mullooly JP. *Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population.* Am J Epidemiol 1980;112:798-813.
- Glezen WP, Paredes A, Taber LH. *Influenza in children. Relationship to other respiratory agents.* JAMA 1980;243:1345-9.
- Sessa A, Lucioni C, D'Ambrosio G, Bettoncelli G. *Economic evaluation of clinical influenza in Italy.* Int J Med (London) 2005;7:14-20.
- Smith A. *The socioeconomic aspects and behavioural effects of influenza.* In: Wood C, ed. *Influenza: strategies for prevention.* London: Royal Society of Medicine 1988: 46-52.
- Snacken R. *Weekly monitoring of influenza impact in Belgium (1993-1995).* Pharmacoeconomics 1996;9(Suppl 3):34-7.
- Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC, et al. *Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001.* Emerg Infect Dis 2007;13:694-9.
- Monto AS. *Clinical signs and symptoms predicting influenza infection.* Arch Int Med 2000;160:3243-7.
- www.flu.iss.it; www.cirinet.it
- Glezen WP. *Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics.* Epidemiol Rev 1982;4:25-44.
- www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_1244_allegato.pdf
- Henley E. *Prevention and treatment of influenza.* J Fam Pract 2003;52:883-6.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. *Influenza-associated hospitalizations in United States.* JAMA 2004;292:1333-40.
- Advisory Committee on Immunization Practice. *Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP).* MMWR 2006;55:1-42.
- Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. *The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy.* Fam Pract 2001;18:629-34.
- Barker WH. *Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in United States 1970-78.* Am J Public Health 1986;76:761-5.
- Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G, Bianchi M, Andreani T, Podda A, et al. *Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined for three consecutive influenza seasons.* Vaccine 1999;17:99-104.
- Cataldo DM, Van Nest G. *The adjuvant MF59™ increases the immunogenicity and protective efficacy of subunit influenza vaccine in mice.* Vaccine 1997;15:1710-5.
- Iorio AM, Francisci D, Camilloni B, Stagni G, De Martino M, Toneatto D, et al. *Antibody responses and HIV-1 viral load in HIV-1-seropositive subjects immunised with either the MF59™-adjuvanted influenza vaccine or a conventional non-adjuvanted subunit vaccine during highly active antiretroviral therapy.* Vaccine 2003;21:3629-37.
- Baldo V, Baldovin T, Floreani A, Fragapane E, Trivello R; Family Medicine Group. *Response of influenza vaccines against heterovariant influenza virus strains in adults with chronic diseases.* J Clin Immunol 2007;27:542-7.
- Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belenguier Varea A, González Vidal D. *Effectiveness of the MF59™ adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age.* Vaccine 2004;23:283-9.
- Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarrí GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, et al. *Effectiveness of MF59™ adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalizations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly.* Vaccine 2007;25:7313-21.
- Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, Minutello A, Popova O, Toneatto D, et al. *An MF59™-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine.* Vaccine 2006;24:3063-5.

