

Influenza B e il nuovo vaccino quadrivalente

L'influenza è una malattia respiratoria acuta, altamente contagiosa, causata dai virus influenzali. In base alle caratteristiche antigeniche tali virus sono classificati nei tipi A, B e C; i virus di tipo A infettano, oltre l'uomo, diverse specie animali (suini, equini, uccelli selvatici e domestici e mammiferi marini), mentre i virus B e C hanno come unico serbatoio l'uomo. Per la razza umana soltanto i virus di tipo A e B hanno importanza epidemiologica.

L'impatto globale dell'influenza sulla popolazione generale è ormai ben noto. Durante la scorsa stagione influenzale (2014-15) sono stati segnalati circa 6,3 milioni di casi di influenza sul territorio nazionale (Fig. 1)¹. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che, in media, circa 40.000 persone in Europa muoiano ogni anno per cause correlate all'influenza e il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli con condizioni cliniche croniche di base². Le complicanze associate all'influenza nei soggetti adulti sani hanno una frequenza calcolata nel 7,6% e sono rappresentate principalmente da sinusiti, bronchiti e polmoniti e i tassi di ricovero pari a 93 unità per 100.000 casi di influenza³. Durante la stagione invernale, in corso di epidemia influenzale, le consultazioni ambulatoriali aumentano di 5 volte ricadendo enormemente sul consumo delle risorse del servizio sanitario⁴. I costi legati all'influenza sono enormi in quanto comportano

mediamente 4,8 giorni di assenza dall'attività lavorativa; è stato calcolato che ogni caso di influenza costa complessivamente 330 euro, tra costi diretti e indiretti⁵.

L'influenza B è meno comune dell'influenza A ma è comunque responsabile di molti casi di influenza clinica. Il ceppo B è contenuto nel vaccino antinfluenzale per il controllo preventivo della malattia che ogni anno inevitabilmente si presenta da dicembre a marzo. L'influenza B non è un sotto gruppo dell'influenza A ma è uno specifico ceppo. È possibile distinguere l'influenza A dalla

B solo grazie all'identificazione virologica che viene fatta nei laboratori di riferimento dopo che i medici sentinella, deputati anche alla sorveglianza virologica, hanno eseguito il tampone nasale o faringeo sui casi di influenza presentati.

Nel corso dell'ultima stagione influenzale i casi di influenza B in Europa sono stati il 30% del totale, con una presenza via via in aumento nella seconda parte della stagione fino a occupare la quasi totalità dei casi nell'ultimo mese di rilevazione (Fig. 2), mentre nelle stagioni influenzali passate la quota di influenza

FIGURA 1.

Andamento dell'influenza clinica nelle ultime 11 stagioni.

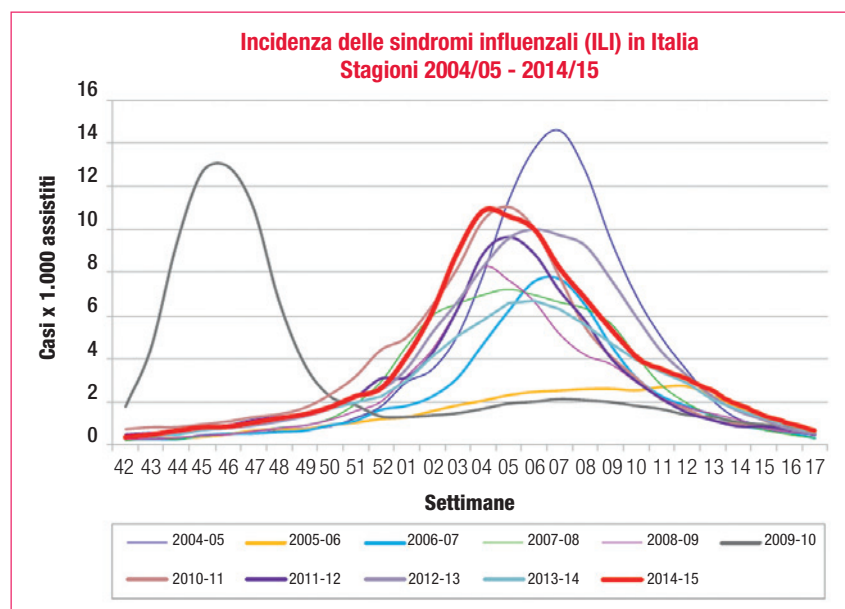
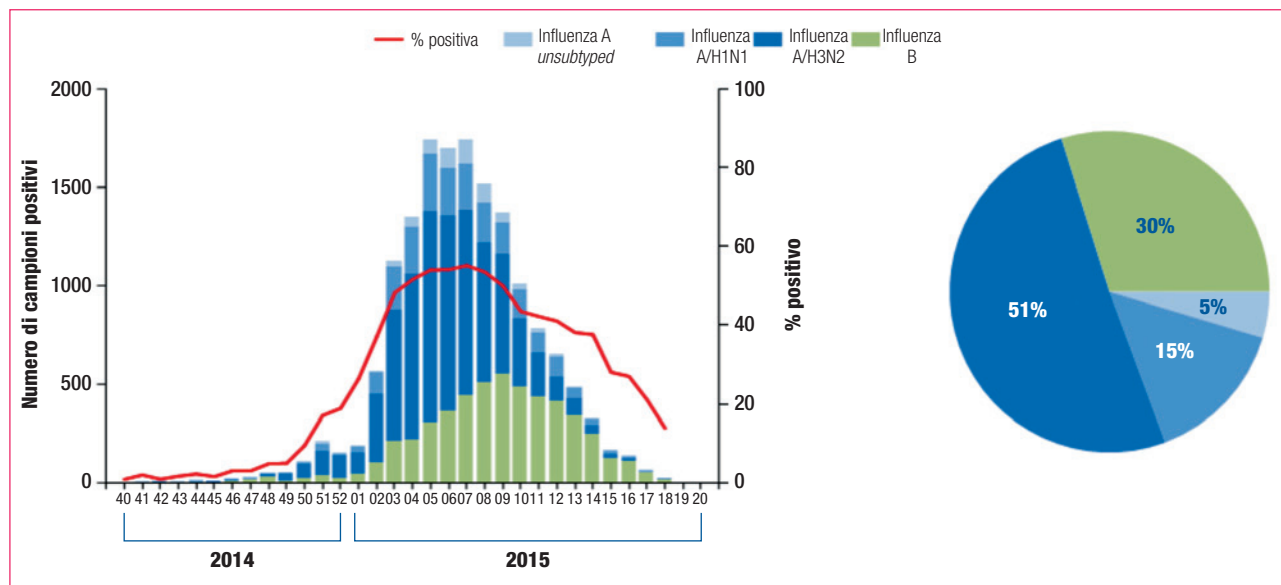


FIGURA 2.

Tipi di influenza circolati in Europa dall'analisi dei tamponi eseguiti dai medici sentinella europei.



B variava annualmente dall'1 al 60% con una periodicità da 2 a 3 anni (Tab. I).

Dal punto di vista clinico è praticamente impossibile distinguere l'una dall'altra sia nella popolazione adulta che nei bambini^{6,7}. Anche le modalità di trasmissione sono identiche. L'unico aspetto di cui siamo sicuri è che l'influenza B, avendo come unico ospite l'uomo, non è mai stata causa di pandemie. Un recente studio che ha analizzato oltre 20.000 ricoveri ospedalieri conseguenti a influenza A e oltre 3.500 ricoveri da influenza B non ha dimostrato significative diffe-

renze in termini di durata di ospedalizzazioni e outcome, compresi i decessi (Fig. 3)⁸.

Gli autori concludono e avvertono che, anche in relazione al trattamento attuato durante i ricoveri, i medici in generale non devono pensare che l'influenza B possa essere meno grave dell'influenza A.

Perché un vaccino tetravalente?

La vaccinazione antinfluenzale rappresenta un mezzo efficace e sicuro per prevenire l'influenza e le sue complicanze con

un rapporto favorevole costo-beneficio e costo-efficacia⁹. I principali destinatari della vaccinazione sono le persone di età uguale o superiore ai 65 anni nonché tutti i portatori di patologie che aumentano il rischio di complicanze gravi in corso di influenza. Pertanto gli obiettivi della vaccinazione contro l'influenza consistono nel ridurre il rischio individuale di malattia, l'ospedalizzazione e la morte, nonché la riduzione dei costi sociali connessi alla morbosità e alla mortalità. Il Ministero della Salute ha posto come obiettivo minimo perseguibile per i gruppi a target il 75% e come obiettivo ottimale il 90% ma, purtroppo, come riportato in Tabella II, siamo molto lontani da questi target.

Ogni anno l'OMS, sulla base dei dati della sorveglianza internazionale, emette le indicazioni riguardo quali ceppi includere nei vaccini. Dal 1978 i vaccini vengono definiti trivalenti perché contengono due ceppi A e un solo ceppo B proprio perché fino all'anno prima il vaccino era bivalente (A/H3N2 e B) ed era stata registrata una mancata cross-protezione tra le influenze A circolanti (A/H3N2 e A/H1N1)^{10,11}. Il razionale del passaggio da un vaccino trivalente a uno tetravalente è il medesimo di allora. Il vaccino antinfluenzale trivalente per la stagione 2015-2016, avrà la seguente composizione:

TABELLA I.

Distribuzione dei virus influenzali A e B in Italia dalla stagione 2003-2004 fino alla stagione 2012-2013.

Stagione influenzale	Virus influenza A %	Virus Influenza B %
2003-2004	94,7	5,3
2004-2005	79,9	20,1
2005-2006*		
2006-2007	94,4	5,6
2007-2008	52,3	47,7
2008-2009	94,2	5,8
2009-2010	99,4	0,6
2010-2011	72,6	27,4
2011-2012	96,6	3,4
2012-2013	42,2	57,8

* Non sono disponibili dati per la bassa attività influenzale.

FIGURA 3.

Ricoveri ospedalieri dovuti a influenza A e B (conferma laboratoristica) e percentuale di ricoveri nelle Unità di Terapia Intensiva (ICU).

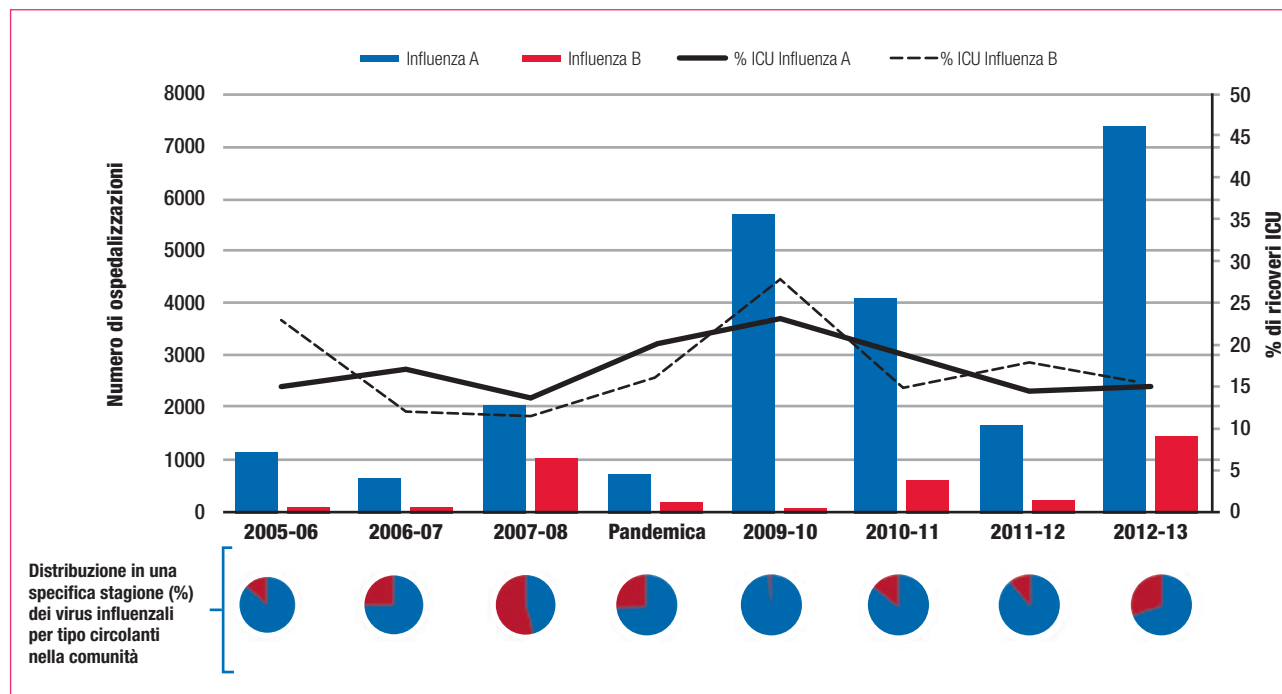


TABELLA II.

Coperture vaccinali antinfluenzali (per 100 abitanti) nella stagione 2014-2015 (Fonte: Ministero della Salute-ISS, aggiornamento del 13-5-15).

Regione	Classi di età								Totale
	6-23 m	2-4 a	5-8 a	9-14 a	15-17 a	18-44 a	45-64 a	≥ 65	
Piemonte	0,2	0,3	0,6	0,7	0,8	1,3	5,8	46,9	13,5
Valle d'Aosta	0,2	0,3	0,3	0,69	0,6	1,2	5,6	44,3	11,9
Lombardia	0,4	0,7	0,8	0,6	0,5	0,9	3,4	47,0	11,4
P.A. Bolzano	0,1	0,5	0,6	0,4	0,5	0,8	3,8	37,2	8,3
P.A. Trento	1,6	1,3	1,4	1,3	0,9	1,2	5,4	52,9	12,9
Veneto	0,8	1,4	1,3	1,2	1,2	1,9	7,2	54,4	14,5
Friuli Venezia Giulia	0,1	0,1	0,1	0,8	0,8	1,6	7,2	49,7	14,9
Liguria	0,4	1,0	1,2	0,9	0,6	2,0	5,2	46,9	15,2
Emilia Romagna	0,7	1,1	1,4	1,5	1,5	2,0	8,3	50,6	14,9
Toscana	4,5	6,5	5,3	3,2	1,9	2,2	9,4	50,6	16,4
Umbria	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Marche	0,3	0,7	0,9	0,8	1,1	1,4	7,0	46,7	13,5
Lazio	0,4	0,9	1,2	1,3	1,4	2,5	9,5	50,2	14,0
Abruzzo	0,2	0,5	0,5	0,6	1,1	1,5	6,4	39,1	11,1
Molise	0,1	0,6	0,7	0,8	1,1	2,2	11,7	49,8	15,6
Campania	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Puglia	4,0	6,5	6,2	4,1	3,0	2,4	10,9	49,8	14,6
Basilicata	0,9	1,6	1,5	1,3	1,7	2,5	8,8	46,4	13,4
Calabria	0,8	1,2	1,6	1,2	2,5	1,6	6,7	54,3	13,4
Sicilia	0,1	0,4	0,6	0,6	1,2	2,4	8,8	48,1	12,8
Sardegna	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Totale	1,0	1,6	1,7	1,3	1,3	1,8	7,2	49,0	13,6

- A/California/7/2009 (H1N1);
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2);
- B/Puket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata).

Dal 1985 circolano due lineaggi di virus B (Victoria e Yamagata) e dal 2002 viene segnalato un elevato tasso di co-circolazione dei due lineaggi. I vaccini trivalenti contenenti un solo lineaggio forniscono una protezione limitata verso i virus B circolanti appartenenti al lineaggio non presente nel vaccino. Il ceppo B circolante in una determinata stagione potrebbe non essere contenuto nel vaccino trivalente causando quel fenomeno che va sotto il nome di *mismatching* (mancata corrispondenza tra ceppi vaccinali e ceppi circolanti). Durante la stagione 2012-2013 il virus influenzale B ha circolato molto più (57,8%) del virus A e ciò ha determinato un carico importante della malattia dovuto alla limitata o assente protezione crociata tra i due lineaggi.

Dato che oggettivamente esiste la difficoltà di poter prevedere con precisione quale dei ceppi circolerà nella stagione a venire si è provveduto all'inserimento di due ceppi B nel vaccino fornendo un possibile ed evidente vantaggio rispetto a un solo ceppo e permettendo all'individuo

vaccinato una immunità verso entrambi i lineaggi.

L'OMS stesso e gli enti regolatori continentali si sono espressi favorevolmente sulla necessità di un vaccino quadrivalente che supererebbe in tal modo i problemi legati alla mancata protezione contro i virus B non contenuti nel vaccino ma circolanti che rappresentano un rischio effettivo per i gruppi di popolazione vulnerabili.

Come riportato nella Figura 4, in quasi il 50% delle ultime stagioni, in Europa si è verificato il fenomeno del *mismatching* per quanto riguarda l'influenza B¹².

Una recente pubblicazione indica che durante le prime settimane della stagione influenzale dell'emisfero Sud (estate 2015) i virus B isolati hanno rappresentato il 67% dei campioni positivi e i virus B appartenenti al lineaggio Victoria, non contenuto nel vaccino trivalente raccomandato, hanno pesato per un 28%; una conferma quindi della co-circolazione di entrambi i lineaggi B e del *mismatching*¹³.

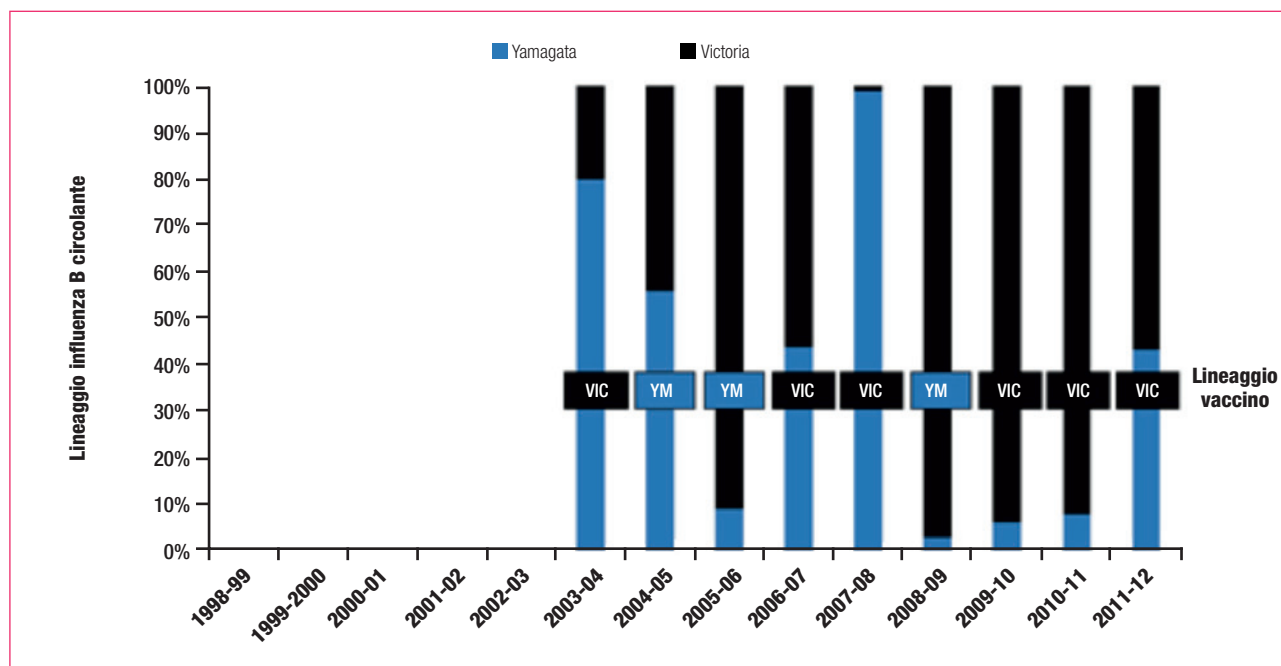
I dati italiani sono limitati a rilevazioni regionali e una valutazione effettuata in Liguria sui campioni raccolti per la sorveglianza virologica durante 10 stagioni influenzali, ha evidenziato che in quattro stagioni si è veri-

ficata una co-circolazione di entrambi i lineaggi B (*mismatch* parziale), e in una stagione con un *mismatch* totale¹⁴. In Lombardia uno studio relativo alla sorveglianza virologica sempre su 10 stagioni influenzali ha evidenziato un B-*mismatch* in 4 stagioni¹⁵. La disponibilità di un vaccino tetravalente sviluppato da GlaxoSmithKline con il nome commerciale di Fluarix Tetra® viene incontro proprio a queste esigenze, fornendo una immunizzazione attiva verso i 4 ceppi influenzali (due sottotipi A e due sottotipi B). Il vaccino antinfluenzale tetravalente per la stagione 2015-2016, avrà quindi la seguente composizione:

- A/California/7/2009 (H1N1);
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2);
- B/Puket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata);
- B/Brisbane/60/2008-like (lineaggio B/Victoria).

Il vaccino tetravalente è indicato per l'immunizzazione attiva di adulti e bambini dai 3 anni di età. Sono stati condotti studi di immunogenicità, efficacia e sicurezza sul oltre 27.000 soggetti in età pediatrica, adulti e anziani. Il vaccino tetravalente ha dimostrato di non essere inferiore al vaccino trivalente per i ceppi comuni e di essere

FIGURA 4.
Rappresentazione grafica del *mismatching* in Europa.



superiore nei confronti dell'ulteriore ceppo B non incluso nel trivalente^{16,17}. Nella coorte di bambini da 3 a 8 anni ha dimostrato un'efficacia del 55,4% (IC 95% 39,2-67,3) verso qualsiasi influenza da virus A e virus B e di prevenire l'influenza A o B clinicamente moderata o grave nel 73,1% dei casi¹⁸.

Anche relativamente alla sicurezza e all'incidenza delle reazioni avverse, i dati riportati sono sovrapponibili alle reazioni avverse riscontrate nei vaccini trivalenti; si conclude quindi che l'aggiunta del quarto ceppo non ha un impatto negativo sulla reattogenicità e sul profilo di sicurezza rispetto al vaccino trivalente.

Una valutazione farmaco-economica condotta nel Regno Unito, in una prospettiva *life-time*, indica che il vaccino tetravalente consentirebbe di evitare, rispetto al trivalente, ogni anno 17.088 casi, 5.121 visite mediche, 337 ospedalizzazioni e 168 decessi¹⁹. Analoga analisi effettuata nel contesto italiano evidenzia che il vaccino tetravalente è costo-efficace rispetto alla vaccinazione con il vaccino trivalente e stima che l'uso del vaccino tetravalente porterebbe a una riduzione di 1.413.887 casi di influenza, 169.638 complicanze, di cui 41.862 trattate in ospedale e 20.905 morti, considerando tutta la popolazione italiana in un orizzonte temporale *life-time*²⁰.

Conclusioni

Il vaccino tetravalente Fluarix Tetra® è il primo a consentire una protezione più ampia nei confronti dei virus A e B dell'influenza; virus che si ritrovano a circolare contemporaneamente nelle stagioni influenzali. Le raccomandazioni dell'OMS e delle agenzie continentali trovano in esso

risposta in quanto esso, rispetto al trivalente, copre più ampiamente la popolazione suscettibile (bambini piccoli, anziani e categorie a rischio).

Bibliografia

- 1 www.simg.it/rapporto-influenza-14-17-settimana-2015
- 2 www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal-influenza
- 3 Snacken R. *Managing influenza in primary care*. Dis Manage Health Outcomes 2000;8:79-95.
- 4 Fleming DM1, Chakraverty P, Sadler C, et al. *Combined clinical and virological surveillance of influenza in winters of 1992 and 1993-4*. BMJ 1995;311:290-1.
- 5 Sessa A, Lucioni C, D'Ambrosio G, et al. *Economic evaluation of clinical influenza in Italy*. Int J Med (London) 2005;7:14-20.
- 6 Irving SA, Patel DC, Kieke BA, et al. *Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons 2004-2005 through 2007-2008*. Influenza Other Respir Viruses 2012;6:37-43.
- 7 Chi CY, Wang SM, Lin CC, et al. *Clinical features of children infected with different strains of influenza B in southern Taiwan*. Pediatr Infect Dis J 2008;27:640-5.
- 8 Su S, Chaves SS, Perez A, et al. *Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection*. Clin Infect Dis 2014;59:252-5.
- 9 Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. *The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature*. Ann Intern Med 1995;123:518-27.
- 10 McCullers JA, Huber VC. *Correlates of vaccine protection from influenza and its complications*. Hum Vaccin Immunother 2012;8:34-44.
- 11 Ambrose CS, Levin MJ. *The rationale for quadrivalent influenza vaccines*. Hum Vaccin Immunother 2012;8:81-8.
- 12 European Centre of Disease Prevention and Control. *Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe*. Stockholm: ECDC 2000-2011.
- 13 Jennings Z, Carter I, McPhie K, et al. *Increased prevalence of influenza B/Victoria lineage viruses during early stages of the 2015 influenza season in New South Wales, Australia: implications for vaccination and planning*. Euro Surveill 2015;20(31). pii: 21201.
- 14 Ansaldo F, De Florentis D. *Storia di un tentativo di fuga: l'epidemiologia del virus influenzale*. Il Giornale della Vaccinazione 2012;4:9-11.
- 15 Pariani E, Amendola A, Piatti A, et al. *Ten years (2004-2014) of influenza surveillance in northern Italy*. Human Vaccines Immunother 2015;11:198-205.
- 16 Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, et al. *Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adult aged ≥ 18 years*. BMC Infect Dis 2013;13:343.
- 17 Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, et al. *Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: a phase III, randomized trial*. Vaccine 2014;32:1480-7.
- 18 Jain VK, Rivera L, Zaman K, et al. *Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children*. N Engl J Med 2013;369:2481-91.
- 19 Van Bellinghen LA, Meier G, Van Vlaenderen I. *The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk group in the IK: a lifetime multi-cohort model*. PLOS One 2014;9:e98437.
- 20 Barbieri M, Silvestri R, Boccalini S, et al. *Analisi di costo-efficacia della vaccinazione anti-influenzale in Italia*. Quaderni dell'IJPH 2015;4:70-84.