

Paolo Bonanni¹, Alessandro Rossi², Antonio Votino³¹Dipartimento Scienze della Salute, Università di Firenze; ²Responsabile Area Clinica, Malattie infettive, SIMG; ³SIMG, Terni

Vaccini antinfluenzali: a ciascuno il suo!

video 1	video 2	video 3
Lo Scenario A. Rossi https://goo.gl/UNAMvA	La Vaccinazione P. Bonanni https://goo.gl/ZZu0mX	Le Conclusioni A. Rossi https://goo.gl/DkHjCA

Dalla metà del XX secolo la struttura demografica dei paesi industrializzati sta vivendo una profonda trasformazione, con un rapido incremento della popolazione anziana e una concomitante riduzione delle fasce giovani. Il report ISTAT del bilancio demografico del 2015 conferma il trend, mostrando un ulteriore incremento del grado di invecchiamento della popolazione italiana. Al 31 dicembre 2015 l'età media è pari a 44,7 anni (+0,3 punti percentuali rispetto al 2014 contro +0,2 punti degli anni precedenti). Continua a ridursi la consistenza della popolazione in età attiva (15-64 anni), che nel 2015 si attesta al 64,3%, mentre è in crescita la popolazione di 65 anni e oltre (22%). Il graduale invecchiamento è sottolineato anche dall'aumento costante degli ultraottantenni, che nel 2015 raggiungono il 6,7%¹.

Questo processo continuerà nei prossimi anni, per stabilizzarsi dopo il 2043 quando il numero di ultra-65enni si consoliderà attorno al valore del 32-33%².

La trasformazione demografica in atto si riflette sulla popolazione presente nei presidi residenziali socio-assistenziali e socio-sanitari. Al 31 dicembre 2013, nei 12.261 presidi attivi sul territorio nazionale, le persone assistite erano 367.485, di cui circa 280mila erano anziani con almeno 65 anni di età (76% degli ospiti complessivi); poco più di 71mila erano adulti con un'età compresa tra i 18 e i 64 anni, e circa 17 mila erano minori con meno di 18 anni (rispettivamente 19 e 5% degli ospiti totali)³.

Contemporaneamente all'invecchiamento demografico si sta verificando una crescita esponenziale di una nuova categoria di malati, caratterizzati da una particolare vul-

nerabilità per la concomitanza di malattie croniche, fragilità e disabilità. Sono pazienti che pongono problematiche clinico-assistenziali così complesse da rappresentare una sfida non solo per la classe medica, ma anche per l'intero sistema socio-sanitario⁴. Sono soggetti che spesso necessitano di assistenza continuativa, visite, controlli medici e ripetute ospedalizzazioni, con un aumentato rischio di disabilità, morbosità, istituzionalizzazione e letalità.

In tale contesto, ogni anno l'epidemia influenzale rappresenta una delle principali cause di morbosità, ospedalizzazioni e mortalità tra gli anziani e tra portatori di patologie croniche. Anche nel corso dell'ultima epidemia influenzale 2015/16, che pure ha raggiunto picchi di incidenza non elevati, l'ECDC (Centro Europeo di Controllo delle Malattie) ha individuato in Europa un

TABELLA I.

Indicatori di struttura della popolazione (da ISTAT al 31 dicembre 2015).

Anni ripartizioni	Composizioni percentuali				Indici			
	0-14 anni	15-64 anni	65 anni e oltre	85 anni e oltre	Vecchiaia	Dipendenza strutturale	Dipendenza degli anziani	Età media
2011	14,0	65,2	20,8	6,2	148,6	53,5	32,0	43,8
2012	14,0	64,8	21,2	6,3	151,4	54,2	32,7	44,0
2013	13,9	64,7	21,4	6,4	154,1	54,6	33,1	44,2
2014	13,9	64,5	21,7	6,5	157,7	55,1	33,7	44,4
2015	13,7	64,3	22,0	6,7	161,4	55,5	34,3	44,7

eccesso di mortalità per tutte le cause tra la fine del 2015 e la quattordicesima settimana del 2016, eccesso attribuibile anche all'epidemia influenzale⁵. Oltre alle morti direttamente imputabili all'episodio acuto influenzale o alle polmoniti batteriche frequentemente sovrapposte, l'influenza è stata associata a un aumento di mortalità da cardiopatia ischemica, malattie cerebrovascolari e diabete⁶. Oltre il 90% dei decessi imputabili all'influenza avvengono in persone con più di 65 anni di età⁶.

In molti paesi la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata per gruppi di popolazione ad alto rischio, quali gli anziani, gli affetti da patologie croniche e i soggetti istituzionalizzati. I dati scientifici a supporto dell'importanza di questa pratica sono vastissimi, ma ciò nonostante le coperture nella popolazione anziana sono calate drammaticamente negli ultimi anni (e quelle nei gruppi a rischio più giovani non sono mai decollate oltre il 30%)⁷ a causa di ingiustificate crisi comunicative su problemi di sicurezza in realtà inesistenti, e per una crescente confusione informativa e scarsità di documentazione scientifica, purtroppo spesso diffuse anche nella classe medica.

Nel nostro Paese, ogni anno il Ministero della salute dirama una circolare che definisce le linee per la prevenzione e il controllo dell'influenza stagionale, che in genere riprende le più recenti indicazioni dell'OMS. All'interno della circolare vengono elencati i gruppi di popolazione, per i quali la vaccinazione stagionale è raccomandata e quindi erogabile a carico del SSN⁸.

La composizione del vaccino per l'emisfero settentrionale per la stagione 2016/17 è la seguente:

- antigene analogo del ceppo A/California/7/2009 (H1N1);
- antigene analogo del ceppo A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2);
- antigene analogo del ceppo B/Brisbane/60/2008 (B Victoria).

Il vaccino per la stagione in corso contiene pertanto un nuovo sottotipo H3N2 (Hong Kong), che sostituisce il precedente (Switzerland) e una variante di tipo B (Victoria), nuova rispetto al B 2015/16 (Yamagata).

Per quanto riguarda la tipologia di vaccini disponibili, tutti inattivati, sono classificabili nei seguenti tipi:

- split (virus influenzali frammentati);

- a subunità (antigeni di superficie, emoagglutinina -H- e neuraminidasi -N-);
- adiuvato (antigeni di superficie emulsionati ad adiuvante oleoso, MF59);
- intradermico.

Dal 2014 è disponibile inoltre un vaccino quadrivalente split, contenente un secondo sierotipo dell'influenza B.

In Italia, così come in molti altri paesi industrializzati, negli ultimi anni si è verificato un serio problema di disaffezione alle vaccinazioni, che si è ripercosso su un abbassamento dei tassi di copertura delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate dell'infanzia, e in maggior misura su quelli contro l'influenza. I dati di copertura della precedente stagione 2015/16 (Fig. 1) mostrano una certa battuta d'arresto rispetto al calo osservato nei tre anni precedenti. Negli ultrasessantacinquenni si è passati dal 48,6 al 49,9%, con un massimo in Umbria (62,8%) e un minimo nella P.A. Di Bolzano (37,8%) (Fig. 2).

Nonostante ciò, il lavoro da svolgere per rimontare il gap accumulato negli ultimi dieci anni e raggiungere gli obiettivi prefissati dal nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2016/18 (il 75%

FIGURA 1.

Vaccinazione antinfluenzale nella popolazione con età ≥ 65 anni. Italia: stagioni 1999/00 – 2015/16.

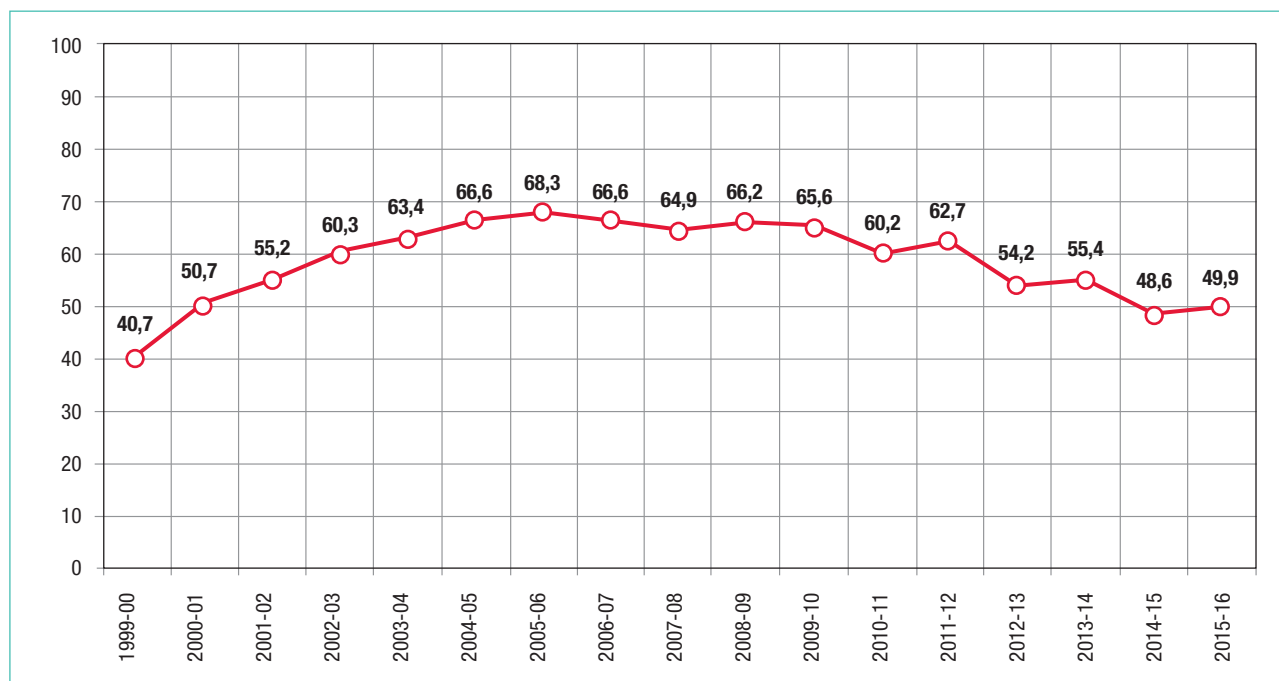
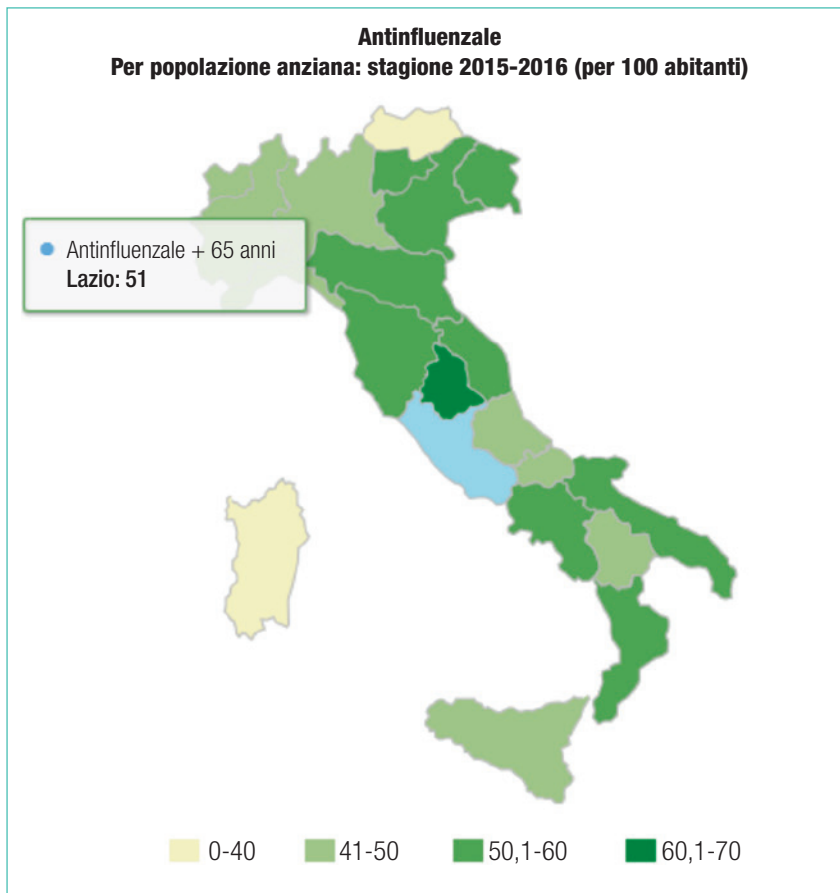


FIGURA 2.



come tasso di copertura minimo perseguibile) è ancora lungo e complesso. Va chiarito anzitutto che l'obiettivo primario della vaccinazione antinfluenzale è la riduzione dei casi di complicanze e morte, risultati che l'immunizzazione ottiene in misura rilevante, pur se variabile di anno in anno, in funzione della diffusione dell'epidemia, della corrispondenza tra ceppi circolanti e ceppi presenti nel vaccino, e di età e stato immunitario della popolazione immunizzata. In quest'ottica, non tutti i vaccini antinfluenzali sono uguali e intercambiabili, essendo ognuno più adatto alle esigenze preventive di specifiche fasce di popolazione. Le difficoltà a comparare stagioni influenzali differenti, caratterizzate da variabile incidenza di malattia, con vaccini che evolvono inevitabilmente per composizione, non impediscono tuttavia di poter disporre di dati inequivocabili, che ci dimostrano che è importante anzitutto vaccinare il più elevato numero possibile

di appartenenti alle categorie target, ma anche utilizzare il prodotto più adatto per tipologia di paziente.

Per chiarire, possiamo considerare quanto accaduto nelle ultime due stagioni influenzali. Nell'inverno 2014/15, caratterizzato da elevata attività influenzale, il crollo delle coperture successivo al cosiddetto 'caso Flud' (morti 'sospette' dopo vaccinazione, che si sono rivelate per nulla correlate con l'immunizzazione)⁹ ha pesantemente influito nel determinare un elevato numero di complicanze, ricoveri ospedalieri e morti. Da ciò l'importanza di gestire adeguatamente anche le segnalazioni degli eventi avversi seguenti alle vaccinazioni: un'errata valutazione e incapacità a gestire le informazioni su morti non dovute a vaccino, hanno purtroppo paradossalmente portato a un incremento di morti e complicanze per mancato utilizzo del vaccino.

Lo scorso inverno 2015/16, l'incidenza di sindromi influenzali è stata certamente più

bassa di quella riportata nell'inverno precedente, ma si è verificato un'importante mancanza di corrispondenza ('mismatch') tra ceppo di influenza B presente nel vaccino e ceppi prevalentemente circolanti nella popolazione. Per tale motivo l'OMS indica annualmente la possibile composizione di vaccini quadrivalenti che, oltre ai ceppi AH1N1 e AH3N2, contengano anche ceppi dei due lineage del virus B ('Yamagata' e 'Victoria') che si alternano nelle diverse stagioni, ma non sempre in maniera prevedibile. Essendo tali vaccini quadrivalenti split ormai disponibili, il loro utilizzo è d'ora in poi da preferire per la prevenzione dell'influenza nei soggetti a rischio di età più giovane, che non presentino particolari condizioni d'invecchiamento del sistema immunitario, o in coloro cui è raccomandata la vaccinazione per motivi professionali, come medici e infermieri.

Per i soggetti di età più avanzata, sia in buone condizioni di salute, e a maggior ragione se affetti da altre condizioni di cronicità, la ridotta capacità di risposta agli stimoli antigenici rende importante la scelta di vaccini in grado di potenziare la risposta stessa. È noto da studi risalenti a fine anni Settanta che il titolo di anticorpi contro l'emoagglutinina, sviluppato dopo vaccinazione, correla con la probabilità di protezione nei confronti dell'infezione¹⁰.

La possibilità di ottenere una migliore risposta include la somministrazione per vie alternative (vaccinazione intradermica), sfruttando le diverse caratteristiche delle cellule presentanti l'antigene presenti nel derma, o l'utilizzo di vaccini adiuvati intramuscolari, che contengono sostanze adiuvanti naturali, quali detergenti e squalene (un metabolita del colesterolo già presente nel nostro organismo). Tali vaccini adiuvati sono stati utilizzati da molti anni in milioni di persone, confermando il loro buon profilo di sicurezza.

L'immunogenicità del vaccino adiuvato con MF59 (un'emulsione di olio in acqua che contiene per l'appunto, squalene e detergenti) è stata studiata in numerosi trial clinici, tra cui uno specificamente disegnato per evidenziare la consistenza della risposta al vaccino in lotti diversi e il profilo delle risposte anticorpali, confrontando vaccino adiuvato e non adiuvato in persone anzia-

ne sane o con patologie croniche. I risultati dimostrano, oltre alla consistenza dei dati per i diversi lotti di vaccino adiuvato, la risposta significativamente più elevata per il vaccino adiuvato rispetto a quello non adiuvato, sia in termini di sierconversione, sia in termini di incremento del titolo geometrico medio di anticorpi emagglutinanti-inibenti, tanto nella popolazione sana, quanto nei soggetti con patologie croniche, per tutti i ceppi contenuti nel vaccino¹¹.

Un ulteriore aspetto di grande interesse, dimostrato nello studio appena citato come in diversi altri, è la capacità del vaccino adiuvato di determinare una risposta più elevata non soltanto nei confronti dei ceppi omologhi circolanti, ma anche verso ceppi eterologhi. Ciò significa che il vaccino adiuvato fornisce una risposta 'allargata', cioè maggiormente in grado di inibire anche virus che abbiano subito un certo grado di deriva antigenica ('antigenic drift'), rispetto a quelli contenuti nel vaccino. Questa caratteristica fa sì che le probabilità di più bassa efficacia protettiva nei confronti di un ceppo influenzale, che sia diverso da quelli previsti come maggiormente circolanti nella successiva stagione invernale (e quindi raccomandati per la composizione del vaccino), siano notevolmente ridotte.

Quanto appena delineato trova riscontro in altri tipi di studi, che mirano a indagare l'efficacia sul campo ('effectiveness'), cioè riduzione di incidenza di patologia, complicanze, ricoveri ospedalieri e morti riscontrati dopo utilizzo delle diverse tipologie di vaccino nei soggetti immunizzati. In tal senso, vale la pena rammentare i risultati di un grande studio condotto negli anni scorsi in Lombardia, che ha coinvolto nel corso di tre stagioni influenzali consecutive, oltre 170.000 soggetti di oltre 65 anni vaccinati. I soggetti furono suddivisi nel gruppo degli immunizzati con vaccino adiuvato, e in quello dei vaccinati con vaccino non adiuvato (scelti in funzione della politica vaccinale nelle diverse realtà locali). Il risultato misurato è stato il rischio di ospedalizzazione per polmonite correlata a influenza e/o sindrome influenzale. Mentre prima della stagione influenzale i soggetti nel grup-

po ricevente vaccino adiuvato erano a più elevato rischio di ospedalizzazione (17% in più), nel corso delle tre stagioni considerate, le ospedalizzazioni occorse durante il picco della stagione influenzale sono state del 25% più basse nei riceventi vaccino adiuvato rispetto ai vaccinati con vaccino non adiuvato¹². Naturalmente, come per tutti i vaccini adiuvati, l'incremento dell'immunogenicità si accompagna a un incremento della probabilità di effetti collaterali soprattutto locali sempre di entità lieve o moderata, e di durata limitata a pochi giorni (arrossamento, gonfiore, dolorabilità in sede di iniezione ecc.), in qualche caso mialgia, brividi e senso di affaticamento.

Secondo un'indagine pubblicata recentemente su "quotidianosanità.it", la quasi totalità dei medici di medicina generale (MMG) considera la vaccinazione antinfluenzale strumento di prevenzione importante e prioritario, ma solo il 30% di essi è soddisfatto delle azioni messe in atto dalle istituzioni sanitarie per promuovere la vaccinazione nelle categorie raccomandate. Le criticità da superare al fine di ottimizzare il raggiungimento dei target vaccinali sono di diverso tipo. Alcune, come quelle di comunicazione e appropriata informazione nei confronti dei cittadini riguardo alla sicurezza dei vaccini, sono state messe in campo da istituzioni pubbliche e società scientifiche e hanno prodotto i primi risultati positivi. Altre potrebbero senza dubbio riguardare un potenziamento del ruolo della Medicina Generale (MG) nel campo complessivo della "governance" e della presa in carico vaccinale dell'adulto. La SIMG, all'interno della propria Scuola di Alta Formazione, sta formando MMG con "particolare interesse alle vaccinazioni" (sul modello del britannico GP's with special interest). Essi potrebbero essere utilizzati all'interno delle aggregazioni mediche e pluriprofessionali previste dalla legge e già in qualche parte realizzate (AFT e UCCP), al fine di intervenire a supporto di altri colleghi della MG, interfacciarsi con i Servizi di prevenzione e con la Direzione delle ASL.

In sintesi, i dati di cui disponiamo oggi dimostrano come sempre più il medico

debba selezionare i vaccini antinfluenzali più adatti alle diverse tipologie di pazienti, facendosi promotore di richieste anche alla parte pubblica, affinché il criterio di scelta dei prodotti da somministrare tenga adeguato conto dei dati scientifici disponibili e della necessità di assicurare a ognuno la più elevata possibilità di protezione.

Bibliografia

- 1 www.istat.it/it/files/2016/06/Bilancio-demografico-2015-1.pdf?title=Bilancio+demografico+nazionale+-+10%2Fgiu%2F2016+-+Testo+integrale.pdf.
- 2 www.istat.it/it/files/2011/12/futuro-demografico.pdf?title=Il+futuro+demografico+del+Paese+-+28%2Fdic%2F2011+-+Testo+integrale.pdf.
- 3 www.istat.it/it/files/2015/12/Presidi-residenziali_2013.pdf?title=Presidi+residenziali+-+17%2Fdic%2F2015+-+Testo+integrale+e+nota+metodologica.pdf.
- 4 American Medical association. *Archives of Internal Medicine* 1990.
- 5 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). www.ecdc.eu
- 6 Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, et al. *Influenza and the winter increase mortality in the United States, 1959-1999*. *Am J Epidemiol* 2004;160:492-502.
- 7 Sorveglianza PASSI. *Influenza e copertura vaccinale nei malati cronici (2007-2008)*. www.epicentro.iss.it/passi/influenza_passi.asp.
- 8 Ministero della Salute. *Circolare 02082016: prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2016/17*.
- 9 Signorelli C, Odone A, Conversano M, et al. *Deaths after Fluad flu vaccine and the epidemic of panic in Italy*. *BMJ* 2015;350:h116.
- 10 Potter CW, Oxford JS. *Determinants of immunity to influenza infection in man*. *Br Med Bull* 1979;35:69-75.
- 11 Frey SE, Reyes MR, Reynales H, et al. *Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects*. *Vaccine* 2014;32:5027-34.
- 12 Mannino S, Villa M, Apolone G, et al. *Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy*. *Am J Epidemiol* 2012;176:527-33.