Vaccinazione influenzale: le opportunità offerte dal vaccino quadrivalente

Alessandro Rossi

Responsabile Area Malattie-Infettive, SIMG



Introduzione

L'influenza stagionale rappresenta una delle principali cause di eccesso di mortalità e ospedalizzazioni nella stagione invernale in Europa ¹. Ogni anno, essa è associata a elevati tassi di morbidità e mortalità, specialmente a carico della popolazione anziana e da quella affetta da patologie croniche. Sono questi i gruppi destinati ad avere la maggiore probabilità di complicanze, a partire dalle polmoniti batteriche.

La vaccinazione contro l'influenza è il più importante intervento di Sanità pubblica volto a prevenire la malattia e la sua trasmissione epidemica ¹.

In Italia, ogni anno, durante la stagione estiva, il Ministero della Salute dirama una circolare, tramite la Direzione della Prevenzione Sanitaria, in cui riassume le principali raccomandazioni per la vaccinazione influenzale, elenca le categorie a rischio in cui tale vaccinazione è raccomandata e indica la composizione del vaccino per la stagione a venire.

Caratteristiche epidemiologiche delle ultime stagioni influenzali

Grazie al contributo della rete Influnet, anche quest'anno siamo in grado di descrivere le caratteristiche epidemiologiche della passata stagione in Italia.

Il numero di casi complessivi stimati di sindrome influenzale (ILI) è stato di 5.441.000 nel periodo compreso dalla sorveglianza Influnet. Le soglie di incidenza si sono attestate, nella punta epidemica registrata tra la 51ª e la 52ª settimana del 2016, intorno ai 10,1 casi per mille assistiti. Secondo il calcolo utilizzato con il *Moving Epidemic*

Method (MEM), sviluppato dall'ECDC, ci siamo trovati di fronte a un'intensità epidemica definita come "media" (Fig. 1), superiore alla stagione precedente (definita come "bassa"). Una prima peculiarità dell'ultima stagione influenzale è stata quella di essersi presentata con un certo anticipo, almeno tre settimane, rispetto alle precedenti (Fig. 2), con una rapida impennata dell'incidenza nelle ultime settimane del 2016. Una seconda peculiarità è stata rappresentata dall'elevato numero di casi di soggetti con più di 65 anni di età colpiti rispetto alle scorse stagioni (ad eccezione della stagione pandemica 2009-10). L'incidenza in questa fascia di età è stata di 0.36 casi per mille assistiti (Fig. 3).

Dal punto di vista virologico, il virus A è

stato largamente dominante, in particolare l'H3N2. I dati del CDC, riferiti alla fine del 2016, testimoniano che la quasi totalità dei virus influenzali circolanti è stata simile ai ceppi contenuti nel vaccino 2016-17 (96% per gli AH3N2, 100% per gli AH1N1). La circolazione del virus influenzale di tipo B per l'ultima stagione, a differenza della precedente, è stata molto bassa e non ha determinato la "coda" epidemica verificatasi nel febbraio 2016 (per la gran parte dovuta al virus B).

La Figura 4 riassume la circolazione globale dei virus influenzali per l'intero arco dell'anno 2016.

Facendo un passo indietro, i dati forniti dal CDC di Atlanta testimoniano come, nel periodo che va dal 2001-02 al 2010-11

FIGURA 1

Incidenza casi per mille assistiti stagione 2016/17 e 2015/16 (da Rapporto Epidemiologico Influnet n. 27 del 3 maggio 2017).

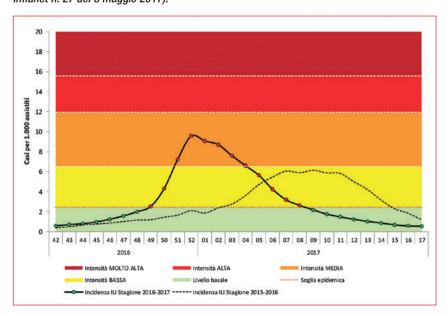


FIGURA 2.

Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia. Stagioni 2004/05-2016/17 (da Rapporto Epidemiologico Influnet n. 27 del 3 maggio 2017).

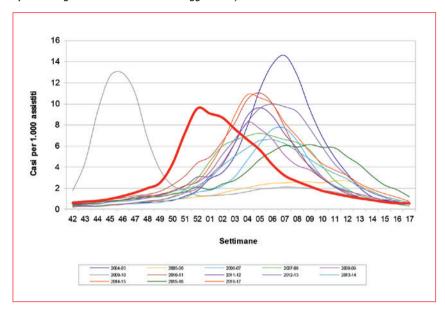
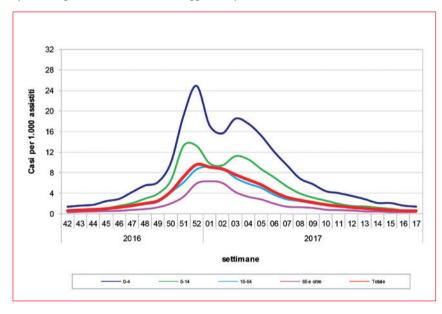


FIGURA 3.

Incidenza delle sindromi influenzali in Italia per classi di età. Stagione 2016/17 (da Rapporto Epidemiologico Influnet n. 27 del 3 maggio 2017).



(escludendo la pandemica 2009-10), l'influenza B sia stata responsabile dall'1 al 44% di tutti i campioni risultati positivi per virus influenzali ². Dati simili ci vengono dai sistemi di sorveglianza europei (Fig. 5). Sebbene l'influenza B possa causare la malattia in tutti i gruppi di età, la sua incidenza relativa rispetto alla A appare più alta

tra i bambini e tra i giovani adulti a rischio ³. In realtà, sebbene si parli di un solo tipo di virus per l'influenza B, esso può essere distinto in due "lineaggi" distinti filogeneticamente: il B/Victoria/02/87 e il B/Yamagata/16/88.like. Da notare come fino al 1985 fosse esistito un solo ceppo di virus B in circolazione. Infatti, il Victoria, inizial-

mente circolante solo in Cina, si è diffuso dal 1985 in poi ³ con un'alternanza nella prevalenza di un lineage rispetto all'altro durante le diverse stagioni.

Dal 2002 a oggi entrambi i lineage hanno co-circolato in ciascuna stagione in varie proporzioni ³ (Fig. 6).

È da rimarcare come, in Europa nell'ultimo decennio (dal 2003-04 al 2010-11), solamente in 4 su 8 stagioni influenzali, il ceppo circolante dell'influenza B abbia coinciso con quello presente nel vaccino (Fig. 7).

In Italia ad esempio nella stagione 2015-16 è stata osservata una co-circolazione dei tipi A e B, sebbene i virus di tipo B siano risultati leggermente prevalenti (57%) rispetto ai virus di tipo A (43%).

I virus di tipo B appartenenti ai due lineaggi B/Yamagata e B/Victoria hanno co-circolato, sebbene i ceppi appartenenti al lineaggio B/Victoria siano risultati largamente predominanti (95%), nel vaccino trivalente era però contenuto il lineaggio B/Yamagata determinando quindi una mancata corrispondenza tra il ceppo vaccinale e quello circolante (B-mismatch) (da *Rapporto Sorveglianza virologica dell'influenza Stagione 2015-2016*, Ministero della Salute).

Possiamo pertanto concludere questa parte sintetizzando alcune considerazioni-chiave:

- l'ultima stagione si è caratterizzata per una incidenza media con una incidenza per classi di età significativa per gli ultrasessantacinguenni;
- il virus predominante è stato l'A, soprattutto AH3N, e c'è stata scarsa circolazione del virus B;
- un'analisi epidemiologica degli ultimi dieci anni ci porta ad affermare che solo in una metà dei casi c'è stata una sovrapposizione dei virus (particolarmente B) contenuti nel vaccino con quelli effettivamente circolanti, verificandosi negli altri casi un mismatch vaccinale.

Vaccinazione influenzale nei gruppi a rischio

Anziani

Una delle cause di mortalità da influenza nella popolazione anziana è frequentemente legata alla prevalenza del ceppo AH3N2. Si è infatti visto come tale ceppo, rispetto alle stagioni in cui è poco presente il virus A

FIGURA 4. Circolazione globale dei virus influenzali – anno 2016.

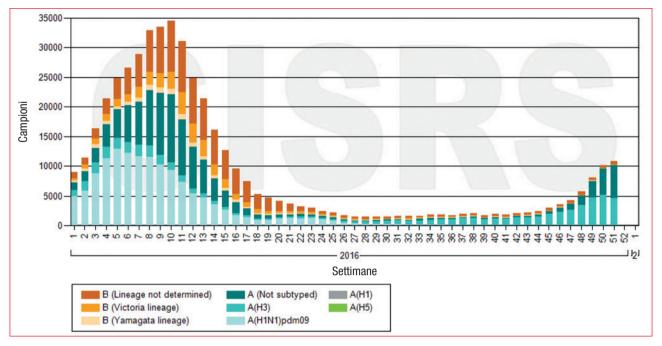
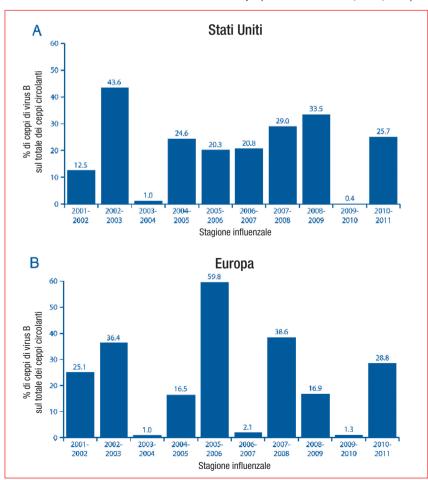


FIGURA 5.

Andamento dell'incidenza del virus B in USA ed Europa (da Ambrose e Levin, 2012, mod.)².



o prevale l'AH1N1, produce un marcato aumento delle conseguenze patologiche proprio a carico delle persone anziane ⁴. Come abbiamo visto, l'H3N2 è stato il ceppo dominante nella scorsa stagione.

Un gran numero di morti in eccesso tra gli anziani è stato osservato in tutte le ultime stagioni ed è fortemente connesso con l'intensità dell'epidemia influenzale, mostrando una chiara correlazione tra i picchi di incidenza epidemica e l'incidenza di mortalità ⁵ (Fig. 8).

In tale contesto, il mancato raggiungimento dei tassi raccomandati di copertura a livello nazionale e internazionale (75%) costituisce un serio problema di sanità pubblica. Solamente alti tassi di copertura possono consentire di ridurre la circolazione dell'influenza, il *burden* dell'infezione e possibili variazioni di efficacia del vaccino particolarmente tra gli anziani ⁵.

Popolazione affetta da patologie croniche

Questa popolazione rappresenta il target elettivo della vaccinazione influenzale.

Infatti, le condizioni patologiche sottostanti possono essere scompensate dall'influenza e questa, a sua volta, è maggiormente soggetta a complicanze in tali pazienti ⁶. Il tasso di copertura vaccinale particolarmente basso in

FIGURA 6. Evoluzione della comparsa dei ceppi influenzali (da Hannoun, 2013, mod.) ³.

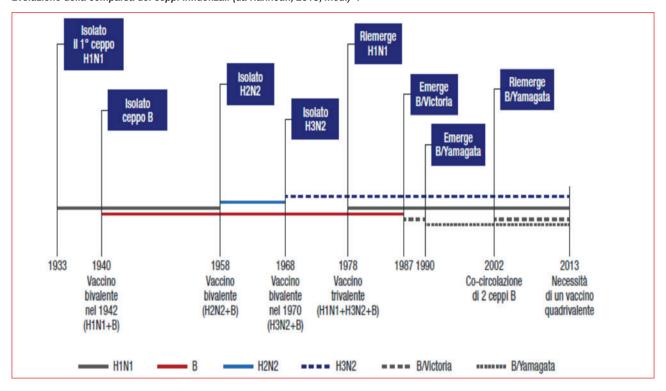
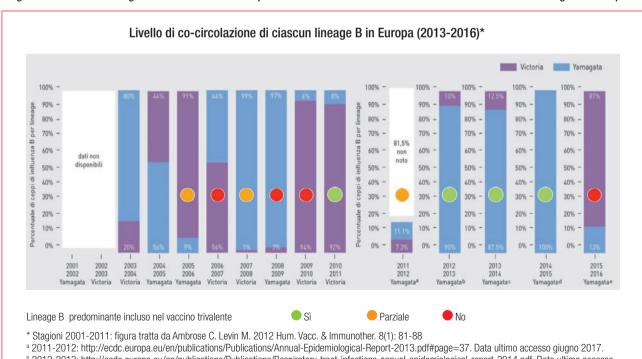


FIGURA 7.

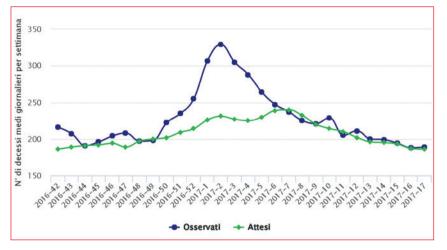
Stagione influenzale e lineage vaccinale raccomandato per il vaccino trivalente. Livello di co-circolazione di ciascun lineage B in Europa.



- ^b 2012-2013: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Respiratory-tract-infections-annual-epidemiological-report-2014.pdf. Data ultimo accesso giugno 2017.
- c 2013-2014: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-surveillance-overview-23-may-2014.pdf. Data ultimo accesso giugno 2017.
- d 2014-2015: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-May-2015.pdf. Data ultimo accesso giugno 2017.
- º 2015-2016 http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-september-2016.pdf. Data ultimo accesso giugno 2017.

vaccinati 7.

FIGURA 8.
Mortalità (stagione 2016-17) (da FluNews, Rapporto Epidemiologico Settimanale, settimana 17-2017).



questa popolazione è quindi il principale responsabile dell'aggravio del *burden* di malattia in questo gruppo target. In modo particolare se si considera la significativa prevalenza di soggetti con almeno una patologia cronica (la Figura 9 ne illustra la prevalenza suddivisa per fasce di età). Ad esempio, sottolineamo come dato particolarmente critico la copertura del solo 29% in un'importante malattia cronica come il diabete (Sorveglianza Passi 2012-2014).

L'elenco dei soggetti appartenenti a queste categorie in cui la vaccinazione è raccomandata è ogni anno individuato dalla già citata circolare ministeriale, che riflette le indicazioni dell'OMS (Tab. I).

A supportare l'efficacia della vaccinazione in questo target esiste ormai una mole ingente di studi. Ne vogliamo richiamare alcuni.

Un'estesa metanalisi pubblicata nel 2012, riguardante pazienti immunocompromessi (HIV, trapiantati, oncoematologici) ha

dimostrato l'efficacia della vaccinazione nel ridurre l'incidenza di influenza e delle sue complicanze ⁶. Il vaccino è stato generalmente ben tollerato in tutti questi pazienti. Un altro studio prospettico di coorte ha riguardato 800 pazienti affetti da cancro in Israele, in cui si è vista una riduzione signi-

Ulteriori studi hanno dimostrato una riduzione di ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta ⁸ o la riduzione del 24% del rischio relativo di stroke in uno studio caso/controllo inglese ⁹.

ficativa del tasso di mortalità tra i pazienti

Ricordiamo infine che l'83% dei casi gravi e dei decessi segnalati dal CDC appartenevano a soggetti con almeno una patologia cronica preesistente ⁶.

Popolazione affetta da diabete

Per molto tempo si è discusso intorno all'efficacia del vaccino tra i pazienti diabetici, particolarmente a causa delle ridotte risposte immunitarie, ipoteticamente riferibili anche allo stimolo vaccinale. Studi atti a valutare l'efficacia sul campo del vaccino influenzale nei diabetici avevano portato a risultati contraddittori 11. Importanti indicazioni sono venute da uno studio recentemente pubblicato 12. Si tratta di uno studio retrospettivo (basato su un estesissimo database della Medicina Generale inglese – dati forniti da oltre 300 family practice – e ospedaliero). Esso ha analizzato dati di oltre 125.000 adulti affetti da diabete tipo 2 nel corso di sette anni, dal 2003 al 2010.

In tale studio sono stati valutati esiti che includevano ospedalizzazione per IMA. stroke, scompenso cardiaco, polmonite e mortalità da tutte le cause. La popolazione oggetto di studio è stata confrontata con una di analoghe caratteristiche, non vaccinata, sebbene la comparazione tra due popolazioni di proporzioni così vaste abbia comportato dei problemi di aggiustamento statistico. Va sottolineato il fatto che la popolazione vaccinata avesse una età media ed un tasso di comorbidità superiori. I risultati di guesto studio hanno portato a conclusioni molto rilevanti. Infatti, tutte le associazioni tra vaccino e riduzione del rischio per gli outcome individuati sono state positive, in modo meno significativo solo per l'IMA. Quindi, in questa vastissima coorte di pazienti dia-

FIGURA 9.

Pazienti con almeno una patologia cronica per la quale è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale nella popolazione assistita dai MMG in Italia (da Ruggeri M, Pasqua A, Cricelli I. Prevalenza delle patologie croniche per le quali è raccomandata la vaccinazione nella popolazione assistita dai medici di medicina generale in Italia (in press) www.healthsearch.it).

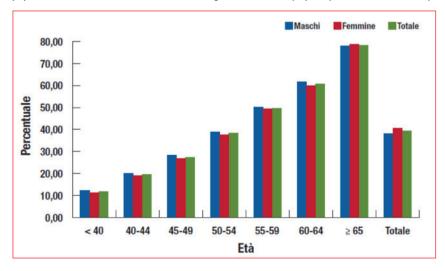


TABELLA I.

Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata.

	Categoria	Dettaglio
1	Soggetti di età ≥ 65 anni	
2	Bambini di età > 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza	 a. Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva - BPCO) b. Malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite c. Diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI > 30) d. Insufficienza renale/surrenale cronica e. Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie f. Tumori g. Malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV h. Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali i. Patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici j. Patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari) k. Epatopatie croniche
3	Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale	
4	Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino nel secondo e terzo trimestre di gravidanza	
5	Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti	
6	Medici e personale sanitario di assistenza	
7	Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio	
8	Soggetti addetti a servizi pubblici di primario inte- resse collettivo e categorie di lavoratori	 a. Forze di polizia b. Vigili del fuoco c. Altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie. d. Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività
9	Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani	a. Allevatori a. Addetti all'attività di allevamento, addetti al trasporto di animali vivi, macellatori e vaccinatori, veterinari pubblici e libero-professionisti

betici, si è fortemente dimostrata l'efficacia del vaccino nei confronti di mortalità complessiva e ospedalizzazione.

Altri dati indicano inoltre che l'influenza può accelerare eventi trombotici vascolari acuti nei soggetti diabetici, particolarmente quelli già affetti da cardiopatia ed encefalopatia ischemica ¹⁰.

Razionale per l'uso del vaccino quadrivalente

Come detto, sebbene i virus dell'influenza B vengano classificati come un singolo

tipo, essi di fatto si possono distinguere filogeneticamente in due diversi ceppi. Tale osservazione può essere alla base del fatto che studi effettuati su bambini e giovani adulti dimostrano che tali popolazioni sviluppano immunità naturale nei confronti dell'influenza B più lentamente che non per la A ¹⁴. Questo spiega la maggior incidenza dell'influenza B tra i bambini e i soggetti con meno di 65 anni.

Come già ricordato, in Europa negli ultimi dieci anni in quattro stagioni su otto si è verificato un mismatch tra l'influenza B circolante e i ceppi contenuti nel vaccino. Questo si è particolarmente verificato nelle stagioni 2005-06 e 2007-08 e recentemente nella stagione 2015-2016.

Basandosi sul burden dimostrato dell'influenza B, la limitata cross-protezione tra i due ceppi circolanti di B e la difficoltà di predire con accuratezza ogni anno quale dei ceppi di influenza B circolerà, è chiaro che l'efficacia dei vaccini influenzali potrà essere potenziata con l'inclusione di entrambi i ceppi di influenza B nei vaccini.

Sulla base di queste evidenze e con lo scopo di aumentare la protezione contro i virus influenzali di tipo B, già dal 2012

FIGURA 10A.

Vaccinazione antinfluenzale in Italia: coperture vaccinali nella popolazione generale (per 100 abitanti). Stagioni 2000-2001/2016-2017 (da Elaborazioni Ministero della Salute - ISS, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome).

Aggiornamento 7 luglio 2017 - n.p. = dati non pervenuti

Regione	2000- 01	2001- 02	2002- 03	2003- 04	2004- 05	2005- 06	2006- 07	2007- 08	2008- 09	2009- 10	2010- 11	2011- 12	2012- 13	2013- 14	2014- 15	2015- 16	2016- 17
Piemonte	11,3	12,4	13,9	15,5	15,4	17,2	17,2	17,2	17,9	17,8	16,4	15,7	14,8	14,7	13,5	13,6	14,6
Valle d'Aosta	13,1	13,3	13,8	13,9	13,9	18,0	13,4	15,3	14,8	16,2	15,0	14,8	12,3	12,7	11,9	11,7	12,7
Lombardia	10,4	12,2	13,5	14,7	15,7	16,2	15,3	14,7	15,5	13,2	12,6	13,4	11,4	11,7	11,4	11,6	12,1
P.A. Bolzano	8,7	8,2	9,6	10,9	9,5	12,4	10,7	11,2	11,7	11,5	10,5	9,6	8,1	7,9	8,3	8,8	9,0
P.A. Trento	10,4	10,8	12,4	n.p.	13,4	15,8	15,8	15,1	16,3	16,8	15,2	14,9	13,7	13,8	12,9	12,5	13,9
Veneto	12,1	14,8	n.p.	17,4	n.p.	19,4	17,4	18,5	19,3	20,1	18,2	17,8	15,6	15,7	14,5	14,6	15,8
Friuli Venezia Giulia	18,2	18,8	19,3	23,6	19,7	21,0	0,0	17,9	20,7	15,6	18,7	18,4	16,3	16,9	15,0	15,6	18,1
Liguria	13,0	17,5	20,0	22,0	22,4	24,1	23,8	22,5	23,2	24,1	22,1	21,0	15,8	18,5	15,3	16,1	16,3
Emilia Romagna	16,8	18,0	20,2	21,8	22,3	24,8	24,6	23,4	23,9	22,6	19,2	19,2	16,4	17,0	14,9	15,5	16,2
Toscana	14,6	14,4	16,6	19,4	19,3	22,9	22,9	22,3	22,8	24,9	22,5	22,2	18,5	19,4	16,3	16,5	18,1
Umbria	14,4	15,6	17,2	18,6	18,5	21,2	20,3	20,5	21,8	22,0	21,1	20,9	18,9	19,5	17,8	17,9	18,5
Marche	16,4	17,4	18,5	19,6	19,7	20,8	20,3	19,7	20,8	21,1	18,7	18,4	15,9	16,5	13,5	14,5	15,4
Lazio	10,1	13,9	16,4	17,9	18,3	20,7	20,6	19,4	19,9	20,7	18,9	18,1	16,1	16,5	14,0	14,3	14,9
Abruzzo	12,6	13,8	16,3	18,7	18,5	20,0	20,7	20,4	19,7	19,4	16,5	16,5	13,2	14,7	11,1	12,3	13,7
Molise	17,2	17,9	20,2	22,7	22,4	24,0	23,8	23,3	23,4	24,2	22,6	21,2	14,6	18,1	15,7	13,5	16,4
Campania	10,8	n.p.	16,6	17,0	16,9	18,9	18,8	17,4	18,8	19,5	17,5	18,5	15,2	16,4	13,9	14,0	15,3
Puglia	n.p.	13,0	14,6	16,7	17,5	21,3	21,0	21,0	22,7	24,7	22,5	21,9	17,2	17,8	14,6	14,9	18,1
Basilicata	14,3	14,2	15,4	18,3	17,8	19,9	19,5	20,6	19,4	21,8	19,4	19,4	17,1	16,6	13,5	14,2	15,9
Calabria	6,7	n.p.	10,4	13,8	13,5	16,4	16,7	16,5	17,7	18,1	20,8	24,2	12,7	14,9	13,4	13,7	15,2
Sicilia	n.p.	10,7	14,5	16,4	16,7	18,9	16,0	n.p.	17,7	19,6	17,2	17,1	13,9	15,9	12,8	13,3	15,7
Sardegna	8,9	10,8	12,4	11,8	23,7	15,1	13,3	11,9	14,2	18,5	17,5	16,2	13,4	13,8	12,0	11,1	12,5
Italia	12,6	14,1	15,6	17,5	17,7	19,4	18,6	18,4	19,1	19,6	17,9	17,8	14,9	15,6	13,6	13,9	15,1

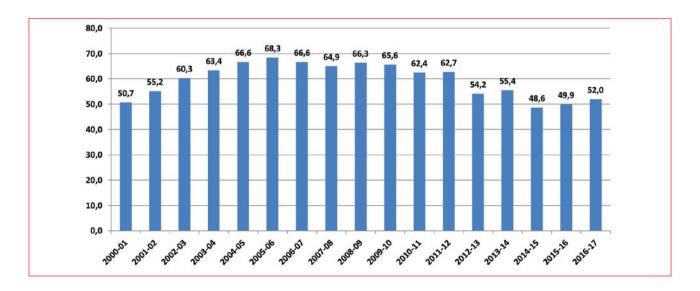


FIGURA 11.

Vaccinazione antinfluenzale in Italia: coperture vaccinali negli anziani (età ≥ 65 anni) (per 100 abitanti). Stagioni 2000-2001/2016-2017 (da Elaborazioni Ministero della Salute - ISS, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome).

Aggiornamento 7 luglio 2017 - n.p. = dati non pervenuti

33																	
Regione	2000- 01	2001- 02	2002- 03	2003- 04	2004- 05	2005- 06	2006- 07	2007- 08	2008- 09	2009- 10	2010- 11	2011- 12	2012- 13	2013- 14	2014- 15	2015- 16	2016- 17
Piemonte	44,7	48,3	51,5	55,7	55,9	58,8	59,3	58,9	60,7	60,6	57,3	55,0	51,6	51,1	46,3	46,9	48,2
Valle d'Aosta	56,6	54,5	56,0	55,3	54,4	63,1	54,2	61,0	54,5	58,9	55,6	56,2	47,0	48,2	43,5	42,2	44,4
Lombardia	46,7	53,8	58,7	60,9	65,3	64,0	63,1	58,6	61,7	63,1	54,2	57,9	48,2	48,6	46,3	47,7	47,5
P.A. Bolzano	43,3	38,8	46,8	51,1	52,0	55,2	48,0	50,5	50,8	47,7	44,5	42,5	35,8	33,9	36,6	37,8	37,3
P.A. Trento	48,3	50,5	54,6	57,8	60,0	67,6	69,2	64,6	68,0	67,0	61,8	62,2	56,3	55,8	51,9	50,2	53,2
Veneto	60,7	63,5	n.p.	70,9	n.p.	73,2	74,1	70,3	71,6	71,2	67,8	67,1	58,9	58,5	53,4	54,0	55,8
Friuli Venezia Giulia	70,0	71,1	72,2	72,4	72,5	72,1	0,0	64,4	68,1	49,7	62,4	61,8	55,2	56,1	49,0	51,1	54,1
Liguria	42,3	54,2	59,6	62,5	66,1	65,3	67,5	65,6	65,7	65,7	58,0	55,6	41,6	50,4	46,6	45,7	47,3
Emilia Romagna	58,4	61,9	66,5	70,3	73,0	75,1	76,1	73,6	73,7	73,8	63,4	64,7	56,3	57,2	50,0	51,9	52,7
Toscana	51,9	51,7	56,7	61,5	62,2	67,6	70,3	68,5	69,5	71,1	68,8	67,8	58,9	60,2	49,9	52,2	54,8
Umbria	51,7	58,1	59,3	62,2	61,9	65,9	69,0	70,5	74,7	77,5	75,2	74,0	67,9	68,8	61,8	62,8	63,1
Marche	60,8	62,9	65,3	67,1	68,0	68,0	67,1	65,4	66,9	66,5	63,9	62,2	54,9	57,5	46,2	50,1	51,0
Lazio	46,5	60,5	67,5	69,5	71,5	73,3	74,1	68,0	67,9	67,7	64,1	62,2	56,8	56,8	49,5	51,0	51,5
Abruzzo	50,2	53,7	64,0	67,9	70,0	69,9	78,1	72,8	68,4	67,1	60,9	59,7	50,3	54,6	38,5	45,7	48,6
Molise	61,4	61,4	66,9	73,7	72,3	71,4	72,6	73,3	72,3	73,7	65,6	60,5	49,4	59,5	49,0	43,8	52,4
Campania	62,3	n.p.	75,6	72,3	71,9	72,9	73,2	68,2	72,2	63,4	68,8	73,1	61,4	61,3	52,9	52,8	56,7
Puglia	49,0	62,9	64,8	68,4	70,5	75,4	71,5	68,7	73,8	73,0	71,7	69,0	57,2	61,0	48,6	50,8	57,4
Basilicata	42,3	46,7	61,8	69,9	66,4	64,5	71,2	70,7	72,2	72,6	63,6	63,1	58,6	58,0	45,6	47,9	49,8
Calabria	29,7	n.p.	43,9	55,1	59,9	66,3	68,4	65,6	69,8	63,0	55,8	65,6	49,8	56,5	53,3	51,7	57,9
Sicilia	47,8	47,4	61,2	63,8	69,7	67,5	56,4	n.p.	61,0	64,1	61,3	60,2	54,0	56,5	47,4	49,5	52,9
Sardegna	39,4	46,9	52,4	43,9	59,2	56,1	49,3	39,8	49,6	60,9	59,6	57,0	47,3	46,0	40,6	40,0	41,6
Italia	50,7	55,2	60,3	63,4	66,6	68,3	66,6	64,9	66,3	65,6	62,4	62,7	54,2	55,4	48,6	49,9	52,0



l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato lo sviluppo di vaccini quadri-valenti contenenti 2 ceppi di virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 ceppi di virus di tipo B, appartenenti ai due lineages B/Victoria e B/Yamagata ¹⁵.

Di fatto, il razionale per il passaggio dal vaccino trivalente a quello quadrivalente oggi è molto simile a quanto avvenuto nel 1977, quando si passò dal vaccino bivalente (A/H3N2 e B) a quello trivalente, con l'aggiunta del ceppo A/H1N1. Oltre a ciò, nelle stagioni in cui la circolazione del B fosse bassa o comunque il ceppo corrispondesse a quello contenuto nel vaccino, la vaccinazione con il quadrivalente porterebbe comunque benefici incrementando nei vaccinati l'immunità per le stagioni successive ². L'immunità accumulata può essere più importante per l'influenza B rispetto alla A in virtù del fatto che il drift antigenico è meno rilevante proprio nella influenza di tipo B.

Anche da un punto di vista farmacoeconomico, una recente valutazione che ha interessato 5 Paesi europei (Italia, Francia Germania, Spagna e Regno Unito), ha dimostrato un significativo risparmio in termini di costi diretti, numero di visite di MMG, giorni di lavoro perduti e ospedalizzazioni che sarebbe conseguente alla sostituzione del vaccino trivalente con quello quadrivalente ¹⁶.

Sulla base di queste considerazioni, il vaccino quadrivalente per l'influenza può rappresentare la logica naturale evoluzione per le campagne di vaccinazione influenzale, in linea con quanto riportato nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 che "raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi".

Uno degli obiettivi prioritari di sanità pubblica e delle cure primarie sarà poi quello

di elevare i tassi di copertura anche per la vaccinazione influenzale, che risultano a oggi largamente distanti da quelli raccomandati sia per la popolazione anziana che per i soggetti a rischio (Figg. 10, 11).

I tassi di copertura per i soggetti con meno di 65 anni e affetti da patologie croniche sono ancora nettamente inferiori e che questa categoria potrebbe particolarmente beneficiare da una estensione e da un rafforzamento della copertura immunitaria, un utilizzo del vaccino quadrivalente in tutti questi soggetti risulterebbe auspicabile ed appropriato.

È da considerare infine con cauto ottimismo il fatto che i tassi di copertura negli ultimi due anni stanno lentamente risalendo, invertendo la tendenza negativa degli anni immediatamente precedenti.

Bibliografia

- 1 ECDC Technical Report. Seasonal influenza vaccination in Europe. https://ecdc.europa. eu/sites/portal/files/media/en/publications/ Publications/Seasonal-influenzavaccination-antiviral-use-europe.pdf.
- ² Ambrose SC, Levin Mj. The rationale for quadrivalent influenza vaccine. Hum Vaccin Immunother 2012:8:81-8.
- 3 Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. Expert Rev Vaccine 2013;12:1085-94.
- Office of National Statistics. Excess winter mortality in England and Wales 2014/15 and 2013/14. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20160105170926/http://www.ons.gov.uk/ons/rel/subnational-health2/excess-winter-mortality-in-england-and-wales/2014-15--provisional--and-2013-14--final-/stb-ewm.html.
- Vitale F, Costantino C. Influenza vaccination in high risk groups: a revision of existing guidelines and rationale for an evidencebased preventive strategy. J Prev Med Hyg 2016;57:13-8.
- Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompro-

- mised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses 2013;7(Suppl 2):72-5.
- Vinograd I, Eliakim-Raz N, Farbman L, et al. Clinical effectiveness of seasonal influenza vaccine among adult cancer patients. Cancer 2013;119:4028-35.
- Sung LC, Chen CI, Fang YA, et al. Influenza vaccination reduces hospitalizations for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Vaccine 2014;32:3843-9.
- ⁹ Siriwardena AN, Asghar Z, Coupland CC. Influenza and pneumococcal vaccination and risk of stroke or transient ischemic attack matched case control study. Vaccine 2014;32:1354-61.
- Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for myocardial infarction or death for cardiovascular disease: a systematic review. Lancet Infect Dis 2009;9:601-10.
- 11 Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and metanalysis. BMC Med 2015;13-53.
- Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. CMAJ 2016;188:E342-51.
- Bodewes R, de Mutsert G, van der Klis FR, et al. Prevalence of antibodies against seasonal influenza A and B viruses in children in Netherlands. Clin Vaccine Immunol 2011:18:469-76.
- Ambrose CS, Yi T, Walker RE, Connor EM. Duration of protection provided by live attenuated influenza vaccine in children. Pediatr Infect Disease J 2008;27:744-8.
- WHO Influenza vaccines. WHO Position Paper. Weekly Epidemiological Rec 2012;87:461-76.
- Uhart M, Bricout H, Clay E, et al. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. Hum Vaccin Immunother 2016;12:2259-68.