

# Perché vaccinare il paziente diabetico contro l'influenza?

Aurelio Sessa, Alessandro Rossi, Gerardo Medea

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

## Premessa

Negli ultimi decenni il diabete mellito sta assumendo un importante significato in termini di sanità pubblica <sup>1</sup>. In Italia la prevalenza del diabete secondo l'ultimo report di HealthSearch è del 7,3% <sup>2</sup> e la forma di tipo 2 è quella maggiormente rappresentata. I pazienti con diabete presentano un rischio maggiore rispetto agli individui sani per ricoveri ospedalieri e per decessi come complicanze da influenza <sup>3</sup>. La vaccinazione antinfluenzale nei confronti dei pazienti diabetici è universalmente raccomandata dall'OMS, dall'ECDC, dal Ministero della Salute e dalle Associazioni dei Pazienti Diabetici. Nonostante l'ampio consenso sulla sua utilità, la copertura vaccinale è al di sotto dei livelli desiderabili con un calo negli ultimi anni specialmente dopo la pandemia H1N1 <sup>4</sup>. In Europa sono pochi i Paesi che raggiungono il livello desiderabile di copertura del 75% <sup>5</sup>.

Con questo articolo gli Autori desiderano fornire una serie di evidenze tratte dalla letteratura al fine di aumentare la sensibilizzazione dei medici stessi nei confronti dei pazienti diabetici, specialmente sotto i 65 anni, alla pratica vaccinale per la prevenzione dell'influenza.

## Determinanti

Uno dei fattori determinanti la copertura vaccinale è l'età. È noto che la popolazione anziana è più confidente alla pratica vaccinale antinfluenzale e per i pazienti diabetici sembra sia più l'età, che non il fatto stesso di essere diabetici, a portarli alla vaccinazione. Uno studio svolto in Spagna la frequenza della vaccinazione antinfluenzale passa dal 37,8% nei pazienti diabetici tra i 25 e 49 anni fino al 75,2% nei pazienti tra i 70 e

79 anni di età <sup>6</sup>. Un'analisi interna delle cartelle cliniche degli Autori di questo articolo, conferma che i diabetici di età inferiore ai 65 anni si vaccinano con una frequenza che varia dall'8 al 15%, mentre chi ha un'età superiore ai 65 anni dal 60 all'86%, anche se questo dato può essere in parte falsato da un bias di registrazione legato a fattori indipendenti dal medico di medicina generale (MMG), quali la vaccinazione effettuata sul posto di lavoro. I risultati di un modello di analisi multivariata, che pone come crinale l'età di 60 anni, indica che le persone sopra questa età si vaccinano 2,5 volte di più delle persone sotto i 60 anni dimostrando che le strategie età-correlate sono più efficienti delle strategie correlate con condizioni ad alto rischio <sup>7</sup>. Anche le patologie croniche respiratorie sono un elemento predittivo favorevole alla vaccinazione nei pazienti diabetici <sup>4</sup>. Una possibile spiegazione può essere il fatto che le comorbidity in sé sono elementi che portano il paziente a frequentare più spesso gli ambulatori dei MMG e quindi avere maggiori possibilità di ricevere informazioni aggiuntive dal medico e dal personale di studio e quindi di potersi vaccinare <sup>8</sup>. Per ogni accesso dal medico di famiglia aumenta ogni volta del 5% la probabilità di ottenere poi la vaccinazione <sup>9</sup>. Anche quando il personale di studio (infermiere e/o segretarie) si pone come fonte informativa questo comporta un aumento del tasso di vaccinazione fino a 14 volte <sup>10</sup>. Anche chi già si è sottoposto in precedenza a una vaccinazione antinfluenzale tende poi a mantenere questo comportamento negli anni successivi <sup>11</sup>.

Tra i fattori che invece contribuiscono a una minor copertura vaccinale nei pazienti diabetici c'è la bassa percezione che l'influenza sia una malattia importante specialmente delle categorie a rischio di sviluppare com-

plicanze. Molto spesso il cittadino comune confonde l'influenza con le altre infezioni causate dai molteplici virus respiratori ma che hanno un basso rischio di complicanze. Un altro elemento da considerare è il fatto che i pazienti possano temere eventi avversi legati alla vaccinazione stessa. Si suggerisce che c'è ancora molto da investire in termini comunicativi sia nella popolazione in generale che nei confronti dei pazienti diabetici in particolare <sup>12</sup>.

### Box. Determinanti influenti sulla vaccinazione antinfluenzale nei pazienti diabetici.

#### Determinanti positivi

Età  
Malattie respiratorie croniche  
Comorbidity  
Maggior frequenza di accesso negli ambulatori  
Precedente vaccinazione antinfluenzale

#### Determinanti negativi

Influenza considerata come malattia banale  
Bassa percezione delle possibili complicanze  
Scarsa comunicazione tra i pazienti diabetici  
Paura di reazioni avverse da vaccino

## Come migliorare la copertura vaccinale?

Fra le strategie per aumentare la copertura vaccinale nei pazienti ad alto rischio reperibili in letteratura ci sono le seguenti opzioni <sup>13</sup>:

- pubblicizzazione della vaccinazione attraverso i mass-media;
- informare gli operatori sanitari, i pazienti affetti da diabete e i loro familiari sui rischi dell'influenza e sulle strategie preventive;

- allargare gli accessi ai servizi sanitari;
- usare degli *alert* informatici sulle cartelle dei MMG;
- incentivi economici per i medici.

Tutte queste condizioni sono presenti sul nostro territorio nazionale ma nonostante tutto i livelli raccomandati da parte del Ministero della Salute non sono raggiunti ancor più nelle cosiddette categorie a rischio età-indipendenti.

L'offerta vaccinale in setting molteplici è una realtà ormai consolidata per una vaccinazione che riconosce tipicamente una stagionalità e che, per necessità, si posiziona nel mese di novembre con possibile coda nel mese di dicembre. La maggior parte delle vaccinazioni antinfluenzali sul nostro territorio vengono eseguite negli studi dei MMG e secondariamente negli ambulatori vaccinali dei presidi territoriali delle Aziende Sanitarie Locali. Un'ulteriore offerta potrebbe essere data nelle sedi delle Continuità Assistenziali (ex Guardia Medica) o nelle farmacie riconosciute come presidi del Sistema Sanitario Nazionale. L'occasione potrebbe essere utile anche per promuovere le altre vaccinazioni raccomandate nell'adulto quali l'antipneumococcica e l'anti herpes zoster.

Si dibatte anche sulla opportunità degli incentivi economici per i vaccinatori. *Review* sistematiche e metanalisi suggeriscono che gli incentivi economici sono efficaci nel migliorare la copertura vaccinale<sup>14</sup>. Un'analisi del database di 15 *general practice* in Scozia confrontando le coperture vaccinali della stagione 2006-2007 con quelle del 2003-2004, la copertura nei pazienti diabetici di età inferiore ai 65 anni è aumentata dal 59,7 al 67,3% mentre rimane invariata negli over 65 (86%, dato già di per se lusinghiero)<sup>15</sup>. D'altro canto vi sono posizioni che mettono in dubbio il sistema del *pay for performance* sull'attività vaccinale e se questo sistema possa contribuire a ridurre le disuguaglianze di salute<sup>16</sup>.

### Dati di efficacia nei diabetici (compresi i pazienti in età lavorativa)

Uno studio di popolazione condotto su quasi 19 mila adulti statunitensi dal 1988 al 1994 nell'ambito del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)<sup>17</sup> ha confrontato coorti di popolazioni con

meno di 10 anni e con più di 10 anni dalla diagnosi di diabete (la prevalenza di diabete era del 7%) e livelli di emoglobina glicata minori del 6,5% e valori maggiori valutando anche le possibili co-variabili sociodemografiche (età, sesso e razza). Lo studio ha dimostrato che la mortalità associata a influenza e altre forme respiratorie raddoppia nei pazienti con livelli di emoglobina glicata superiore a 6,5% rispetto a chi ne ha 5,2% confermando un altro studio pubblicato nel 2008<sup>18</sup>. In un altro studio invece la durata del diabete sembra non influire sugli stessi rischi anche se altri studi hanno dimostrato un rischio raddoppiato di ospedalizzazione o morte conseguenti a polmonite nei pazienti diabetici<sup>19</sup>. Un altro importante studio, che ha analizzato il più importante database inglese (*Clinical Practice Research Datalink*) dove sono stati presi in esame quasi 125 mila pazienti diabetici seguiti per sette stagioni influenzali. Dopo aver aggiustato tutti i fattori confondenti i risultati sono a favore della vaccinazione antinfluenzale. Chi si era vaccinato ha ridotto del 30% i ricoveri ospedalieri per *stroke*, del 22% per scompenso cardiaco e del 15% per influenza o polmonite secondaria a influenza così come la mortalità per tutte le cause (-24%). Un ampio studio di coorte ha dimostrato una riduzione del 12% del tasso di ospedalizzazione negli anziani vaccinati rispetto al gruppo non vaccinato<sup>20</sup>. Non così è stato invece per ricovero per infarto del miocardio<sup>21</sup>.

Uno studio prospettico condotto sempre su pazienti diabetici in età lavorativa ha dimostrato che il rischio di sviluppare una influenza si riduce del 24% nei pazienti vaccinati<sup>22</sup>. La vaccinazione antinfluenzale riduce l'ospedalizzazione nella misura del 79% nei pazienti diabetici in età lavorativa durante due stagioni influenzali<sup>23</sup>. In uno studio caso-controllo durante le stagioni influenzali dal 2000 al 2008 la vaccinazione antinfluenzale ha ridotto del 43% l'ospedalizzazione e del 28% la mortalità per qualsiasi causa nei diabetici in età lavorativa<sup>24</sup>.

### Perché ci sono più complicanze infettive e vascolari nei diabetici

La maggior mortalità conseguente alla polmonite associata all'influenza sembra sia dovuto a un carico incrementale sulle

comorbidità cardiovascolari e renali<sup>25</sup> e sia il risultato del diabete stesso su una serie di funzioni immunitarie che vanno dalla chemiotassi alle risposte umorali<sup>26</sup>. Uno studio *in vitro* su monociti e neutrofili di sangue periferico in soggetti diabetici e non diabetici, ha dimostrato che la responsività mitogena degli stessi diminuisce con l'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di glucosio<sup>27</sup>. Alterazioni della funzionalità respiratoria dovute a cambiamenti funzionali e strutturali associati al diabete possono alterare i meccanismi di clearance microbica e aumentare il rischio di infezioni polmonari<sup>28</sup>.

Una recente review pubblicata su *Vaccine*<sup>29</sup> ribadisce il fatto che la stessa infezione da *influenzavirus* porta a lesioni micro e macrovascolari e a cambiamenti pro-coagulativi<sup>30</sup> su un terreno micro- e macrovasculopatico e infiammatorio cronico tipico della malattia diabetica. Ciò spiega l'amplificazione e il maggior tasso di complicanze e mortalità nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici<sup>31</sup>.

### Conclusioni

La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata a tutti i pazienti con diabete mellito. Universalmente il tasso di copertura vaccinale è al di sotto del 75% con varianti dipendenti dal Paese di riferimento, fasce di età considerate e sistemi sanitari in essere. Dati provenienti dalle analisi della annualità considerate riferiscono una copertura negli USA che varia dal 50 al 62%, ma solo un 10% in Polonia, 40% in Germania, 66% in Spagna fino al 70% in Olanda<sup>32</sup>. La paura di possibili reazioni avverse oppure credere di non appartenere alle categorie a rischio sono tra le ragioni principali della mancata vaccinazione dei pazienti diabetici. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del vaccino antinfluenzale negli adulti e negli anziani con diabete mellito.

I frequenti contatti che i pazienti diabetici hanno con i loro medici in occasione anche di attività strutturate, come ad esempio la presa in carico della cronicità, possono promuovere e rendere efficace gli interventi come la terapia ipolipemizzante, antiaggregante.

### Bibliografia

<sup>1</sup> International Diabete Federation. *IDF Diabetes Atlas*. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).

- <sup>2</sup> www.healthsearch.it/X\_Report\_HS.pdf.
- <sup>3</sup> Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, et al. *Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-hispanic black and white US adults*. Am J Public Health 1999;89:1715-21.
- <sup>4</sup> Achtymichuk KA, Johnson JA, Al Sayah F, et al. *Characteristics on health behaviour of diabetic patients receiving influenza vaccination*. Vaccine 2015; 33:3549-55.
- <sup>5</sup> EU. *Council of the European Union. Council recommendations of 22 december 2009 on seasonal influenza vaccination (2009/1019/EU)*. Off J Eur Union 2009;348:71e2.
- <sup>6</sup> Jimenez-Trujillo I, López-de Andrés A, Hernández-Barrera V, et al. *Influenza vaccination coverage rates among diabetes sufferers, predictors of adherence and time trends from 2003 to 2010 in Spain*. Hum Vaccin Immunother 2013;9:1326-32.
- <sup>7</sup> Jimenez-Garcia R, Rodríguez-Rieiro C, Hernández-Barrera, et al. *Effectiveness of age-based strategies to increase influenza vaccination coverage among high risk subjects in Madrid (Spain)*. Vaccine 2011;29:2840-5.
- <sup>8</sup> Jimenez-Garcia R, Rodríguez-Rieiro C, Hernández-Barrera V, et al. *Comparison of self-report influenza vaccination coverage with data from a population based computerized vaccination registry and factors associated with discordance*. Vaccine 2014;32:4386-92.
- <sup>9</sup> Jiménez-García R, Lopez-de-Andres A, Hernandez-Barrera V, et al. *Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake and perceptions. Results of the MADABETES cohort a 7 years follow up study*. Vaccine 2017;35:101-8.
- <sup>10</sup> Lewis-Palmar H, McCann R. *Achieving national influenza vaccine targets – an investigation of the factors affecting influenza vaccine uptake in older people and people with diabetes*. Commun Dis Public Health 2002;5:1189-26.
- <sup>11</sup> Jimenez-Trujillo I, Rodríguez-Rieiro C, Hernández-Barrera V, et al. *Predictors of adherence to multiple clinical preventive recommendations among adults with diabetes in Spain*. PLoS ONE 2015; 10:e0131844.
- <sup>12</sup> Bodeker B, Remschmidt C, Schmich P, et al. *Why are older adults and individuals with underlying chronic diseases in Germany not vaccinated against flu? BMC Public Health 2015;15:618*.
- <sup>13</sup> Jacob V, Chattopadhyay SK, Hopkins DP, et al. *Increasing coverage of appropriate vaccinations: a community guide systematic economic review*. Am J Prev Med 2016;50:797-808.
- <sup>14</sup> Lau D, Hu J, Majumdar SR, et al. *Interventions to improve influenza and pneumococcal vaccination rates among community-dwelling adults: a systematic review and meta-analysis*. Ann Fam Med 2012;10:538-46.
- <sup>15</sup> Norbury M, Fawkes N, Guthrie B. *Impact of the GP contract on inequalities associated with influenza immunization: a retrospective population-database analysis*. Br J Gen Pract 2011;61:e379-85.
- <sup>16</sup> Wharam JF, Paasche-Orlow MK, Farber NJ, et al. *High quality care and ethical pay-for-performance: a society of general internal medicine policy analysis*. J Gen Intern Med 2009; 24: 854-9.
- <sup>17</sup> Breitling LP. *Evidence of non-linearity in the association of glycemic control with influenza/pneumonia mortality: a study of 19000 adults from US general population*. Diabetes Metab Res Rev 2016;32:111-20.
- <sup>18</sup> Kornun JB, Thomsen RW, Riis A, et al. *Diabetes, glycemic control and risk of hospitalization with pneumonia*. Diabetes Care 2008;31:1541-5.
- <sup>19</sup> Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, et al. *Patients diagnosed with diabetes are at increased risk of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis and pneumonia but not lung cancer*. Diabetes Care 2010;33:55-60.
- <sup>20</sup> Heyman AD et al. *Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes*. Diabetes Care 2004;27:2581-4.
- <sup>21</sup> Vamos EP, Shapiro Y, Chodick G, et al. *Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes*. Can Med Assoc J 2016;188:e342-51.
- <sup>22</sup> Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. *Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis*. BMC Med 2015;13:53.
- <sup>23</sup> Colquhoun AJ et al. *Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admission in people with diabetes*. Epidemiol Infect 1997;119:335-41.
- <sup>24</sup> Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, et al. *Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study*. Thorax 2013;68:658-63.
- <sup>25</sup> Yende S, van der Poll T, Lee M, Huang DT, et al. *The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicenter cohort studies*. Thorax 2010;65:870-7.
- <sup>26</sup> Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, et al. *The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:379-88.
- <sup>27</sup> Doaud AK, Tayyar MA, Fouda IM, et al. *Effects of diabetes mellitus vs in vitro hyperglycemia on select immune cell functions*. J Immunotoxicol 2009;6:36-41.
- <sup>28</sup> Gupta S, Koirala J, Khardori R, et al. *Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia*. Inf Dis Clin North Am 2007;21:617-38.
- <sup>29</sup> Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, et al. *Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: a review*. Vaccine 2017;35:5095-101.
- <sup>30</sup> Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, et al. *Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding*. J Med Virol 2012;84:1680-96.
- <sup>31</sup> Knapp S. *Diabetes and infection: is there a link? A mini-review*. Gerontol 2013;59:99-104.
- <sup>32</sup> ECDC. *Seasonal influenza vaccination in Europe – Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU member States for the 2012-13 influenza season. (Ed reports, ET 2015)*.