

La complessità della vaccinazione influenzale: una sfida che si rinnova ogni anno

Alessandro Rossi

Medico di Medicina Generale, Narni (Terni)

Introduzione

L'influenza stagionale è una malattia ad alto impatto sociale, economico e sanitario per la comunità. Rappresenta un serio problema per l'individuo che si ammala e per la sua famiglia, e costituisce ogni anno un carico importante di lavoro per tutte le strutture sanitarie e per il medico di famiglia. Il carico assistenziale per le cure primarie, medico di medicina generale (MMG), pediatra di libera scelta (PLS) e continuità assistenziale, subisce un incremento fino a cinque volte delle consultazioni e determina un importante incremento di consumo di risorse sanitarie ¹.

In Italia l'influenza rappresenta la terza causa di morte per malattie infettive ed è la prima malattia infettiva per anni di vita persi ². Come sappiamo la popolazione anziana è quella a maggior rischio di sviluppare complicanze, di ospedalizzazione e di morte, a causa delle sue caratteristiche cliniche (polipatologie) e immunitarie (immunosenescenza).

La vaccinazione contro l'influenza rappresenta il mezzo più importante per ridurre l'impatto di tale malattia e la misura sanitaria più impegnativa nei mesi di novembre e dicembre, che vede da anni impegnati in prima linea i MMG italiani. La vaccinazione influenzale per i soggetti anziani è raccomandata ogni anno dalle varie Istituzioni sanitarie e ogni anno l'apposita Circolare del Ministero della Salute ne individua le popolazioni target, gli obiettivi e le modalità di scelta e somministrazione dei vaccini. Gli obiettivi sono riassunti nella Tabella 1

Commento all'epidemiologia delle ultime stagioni

La stagione influenzale 2017-18 ha visto un numero totale di casi di 8.677.000 ³ e

ha raggiunto una soglia epidemica contrassegnata come intensità molto alta secondo il metodo MEM (*Moving Epidemic Method*) sviluppato dal Centro Europeo per il controllo delle malattie (ECDC) (Fig. 1).

Una particolarità della passata stagione, che l'ha contraddistinta rispetto alla precedente, è stata l'alta incidenza di soggetti colpiti nelle fasce di età giovanili, che ha corrisposto, dal punto di vista dei rilievi virologici riguardanti i tipi di virus influenzali coinvolti, a una maggiore frequenza di isolamento dei virus B (60%) e H1N1 (36%). Al contrario, nella stagione precedente 2016/17, in cui c'era stato un interessamento più significativo delle fasce di età più avanzate, il sottotipo di virus influenzale che aveva avuto maggiore prevalenza era stato l'A/H3N2 (88%) (Fig. 2).

Questa osservazione epidemiologica non è fine a se stessa ma ci rende ragione del fatto che l'eccesso di mortalità influenza-

correlato, che viene ogni anno registrato, nella popolazione ultrasessantacinquenne nella stagione 2017/18 è stato decisamente inferiore rispetto alla stagione precedente (3,7 volte minore, Fig. 3).

Per tale popolazione, a partire dal dicembre 2016, in molti Paesi europei si è assistito a un eccesso di mortalità da tutte le cause; tale mortalità è stata prioritariamente messa in relazione con la circolazione del virus influenzale A/H3N2.

Il noto studio di Caterina Rizzo et al. pubblicato nel 2006 ⁴ offre gran parte delle spiegazioni riguardanti questi due dati epidemiologici, correlando le medie stagionali dell'eccesso di mortalità per polmonite e influenza e per tutte le cause osservate in Italia nel periodo 1970/2001 e in cui si è evidenziato che il tasso di eccesso di mortalità è fino a 4 volte maggiore nelle stagioni in cui prevalgono i ceppi appartenenti al sottotipo A/H3N2.

Va infine sottolineato che, rispetto ai ceppi A/H1N1 e B, quelli appartenenti all'H3N2 possono più frequentemente dare origine a mutazioni ⁵.

La vaccinazione influenzale

È dato incontestabile l'efficacia della vaccinazione come mezzo migliore per prevenire l'influenza e le sue complicanze con un rapporto costo/beneficio assolutamente favorevole ⁶.

Il Ministero della Salute ha già da anni posto come obiettivo minimo perseguibile la copertura del 75% dei gruppi di popolazione a rischio e come copertura ottimale il 95%. Come sappiamo i tassi di copertura vaccinale nel nostro Paese (ma anche in altri Paesi europei) sono ben distanti da tali obiettivi e la Figura 4 mostra l'andamento dei tassi di copertura per gli ultrasessan-

TABELLA 1.

Obiettivi della vaccinazione antinfluenzale.

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

FIGURA 1.

Stagione 2017/2018. Numero di casi totali stimati durante l'intera sorveglianza: 8.677.000. Incidenza media: ~15 casi/1.000 assistiti -> intensità molto alta (da <http://www.epicentro.iss.it/influenza/pdf/Rapporto%20InfluNet%202018-17.pdf>).

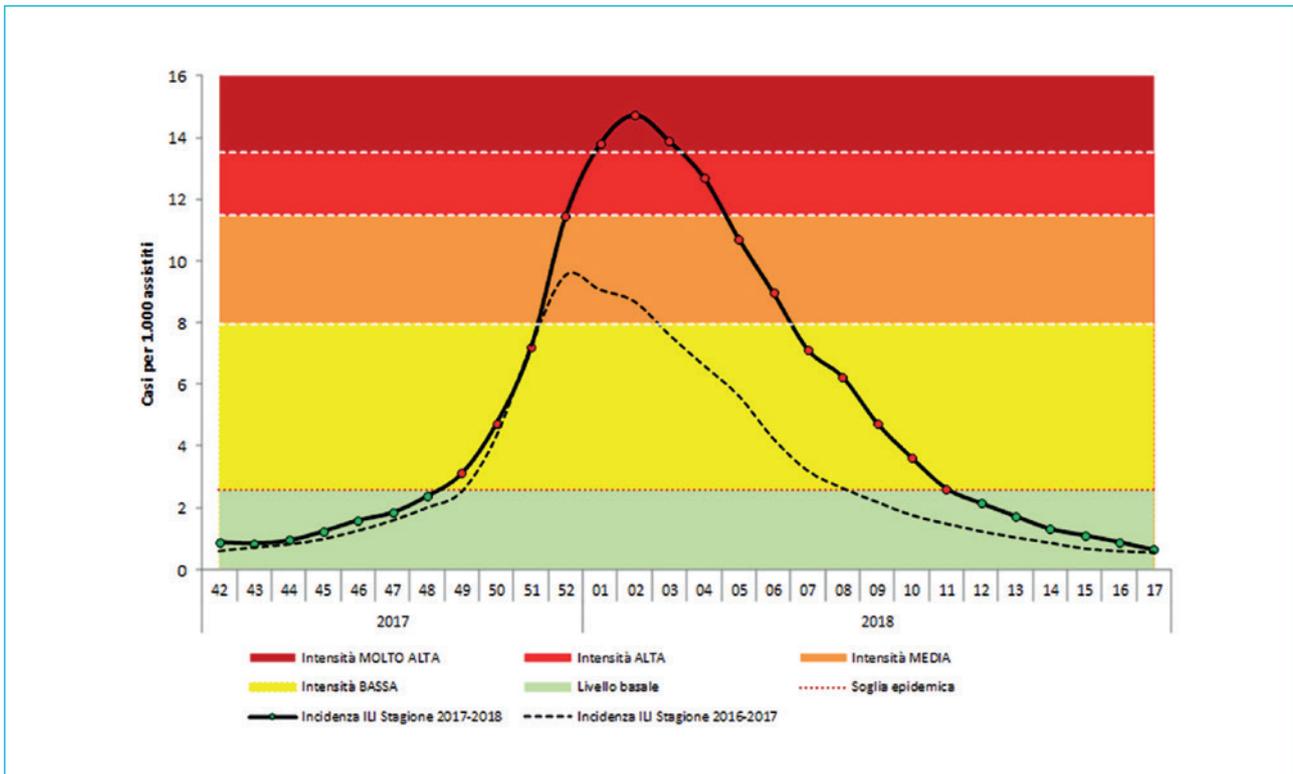


FIGURA 2.

Stagione 2017/2018: sorveglianza sindromica. Dato Nazionale per fasce di età (da www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/influnet.asp).

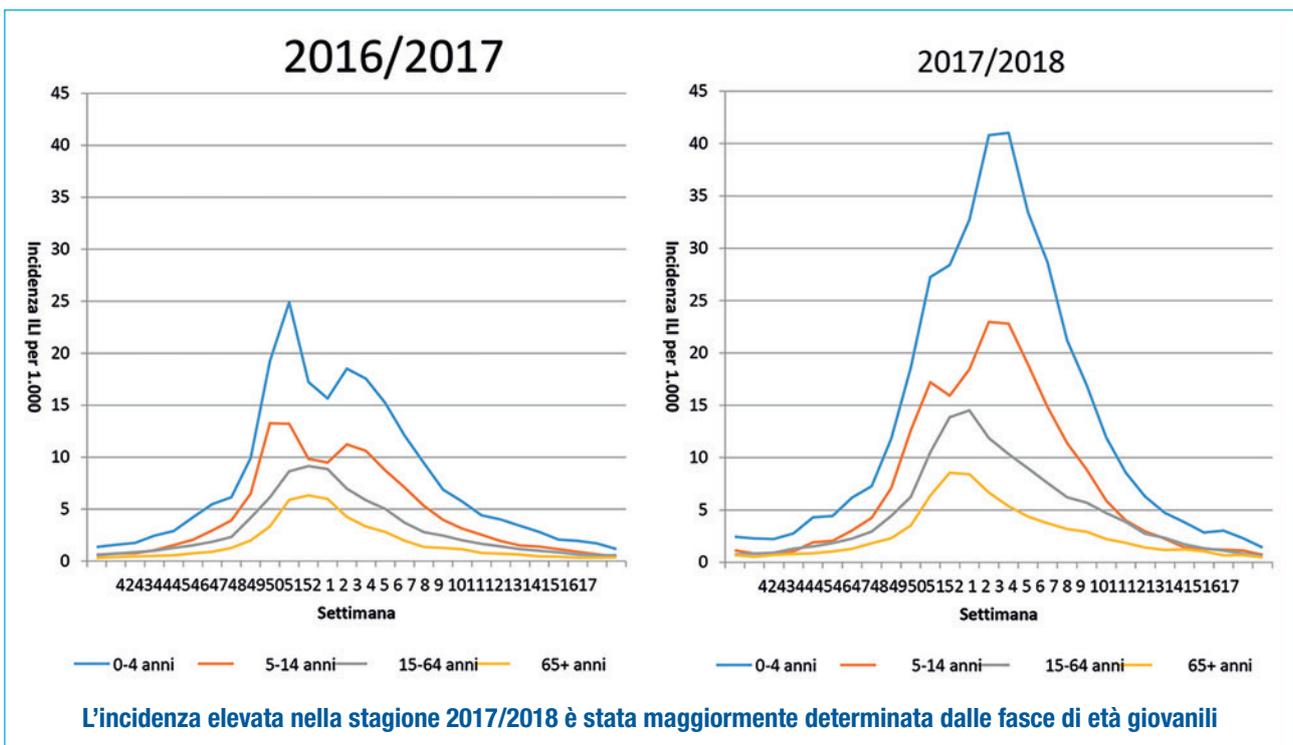
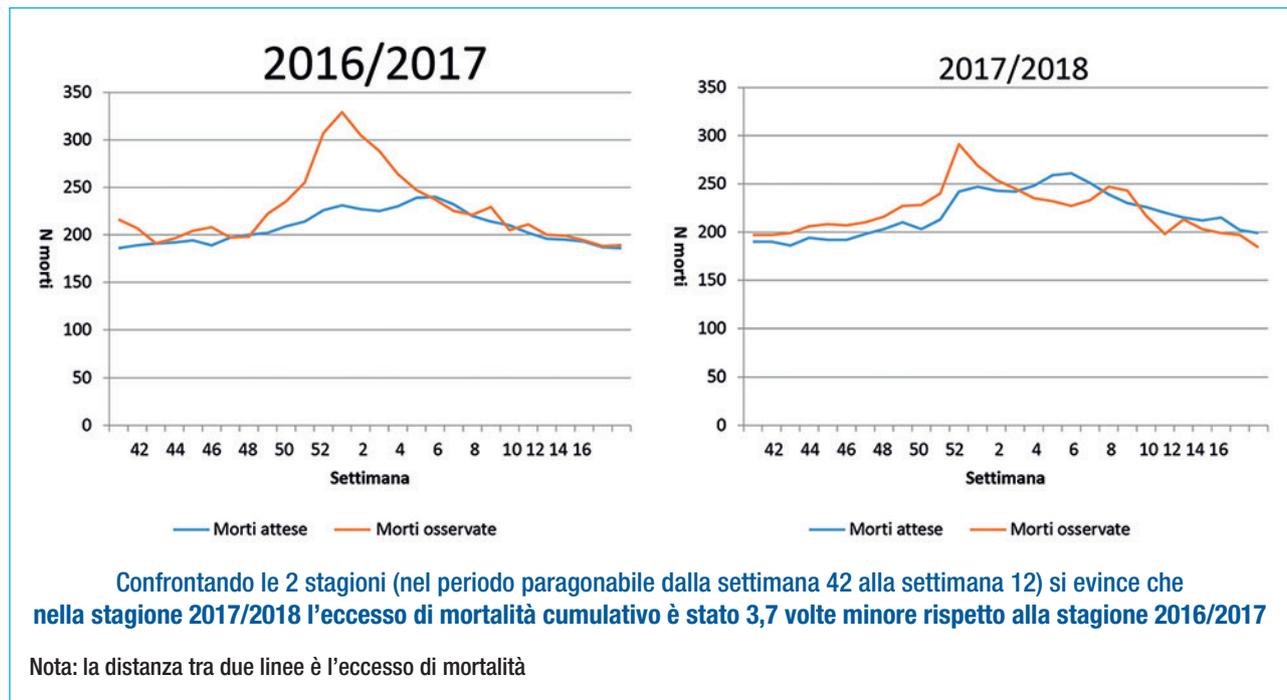


FIGURA 3.

Nella stagione 2017/2018 l'eccesso di mortalità negli over 65 è stato significativamente minore rispetto alla stagione 2016/2017 (da www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp).



tacinquenni. Nei soggetti tra i 18 e 64 anni con almeno una patologia cronica siamo addirittura intorno al 20% e tra gli operatori sanitari solo in poche Regioni si supera la stessa percentuale.

Quindi, come si vede, pur con il cauto ottimismo relativo al leggero recupero degli ultimi tre anni (e sembrerebbe anche per l'anno in corso), il lavoro da svolgere per incrementare tali coperture, in termini di comunicazione sociale, organizzazione sanitaria e responsabilizzazione di tutti gli attori coinvolti in questa fascia di età.

Oggi abbiamo a nostra disposizione evidenze che giustificano il concetto di appropriatezza in base alla plausibilità dei dati epidemiologici, immunologici, clinici e di valutazione HTA (*Health Technology Assessment*). Il rationale epidemiologico è offerto essenzialmente dalle considerazioni precedentemente esposte. Inoltre il *Relative Illness Ratio*, cioè il rapporto tra la percentuale dei tipi di virus causa di influenza per una determinata fascia di età e la rappresentatività percentuale della stessa fascia all'interno della popolazione generale, conferma

che nel range di età tra 0 e 17 anni è il virus B ad avere l'indice più elevato, mentre negli ultrasessantacinquenni lo è il sottotipo AH3N2 (Fig. 5) ⁷.

Per quanto riguarda il rationale immunologico, uno studio di Beyer et al. ⁸ ha evidenziato come, nel succedersi delle diverse stagioni epidemiche dell'influenza, il fattore principale che impatta la protezione nei confronti dei ceppi B dell'influenza, risulta essere l'esposizione precedente agli stessi ceppi. Con l'aumentare dell'età, infatti, l'impatto del *mismatch* dei due lineaggi B (vale a dire

Appropriatezza vaccinale

All'interno di questa sfida, che si rinnova ogni anno, una delle questioni che si pongono è quella dell'appropriatezza vaccinale, vale a dire della scelta del vaccino più appropriato per il soggetto da vaccinare. Questo è un concetto che solo recentemente è entrato a far parte delle raccomandazioni istituzionali. Infatti prima del 2017/18 la Circolare ministeriale non faceva riferimento alle specifiche caratteristiche di ciascun vaccino e si limitava a indicarne solo la composizione dello stesso e definire gli obiettivi di copertura.

FIGURA 4.

Vaccinazione antinfluenzale: coperture negli anziani. Età ≥ 65 anni per 100 abitanti.

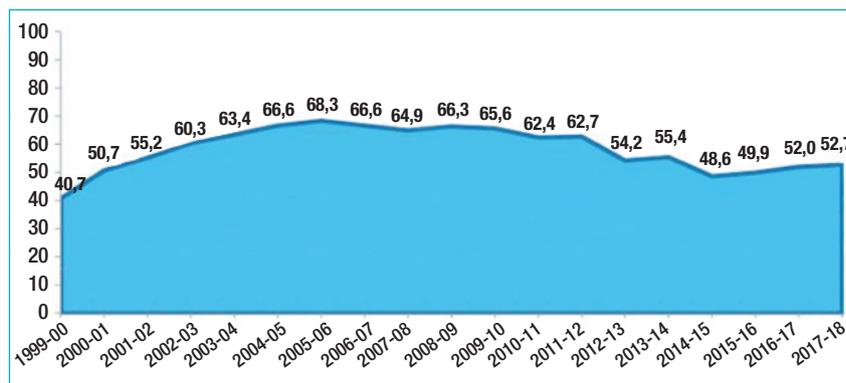


FIGURA 5.

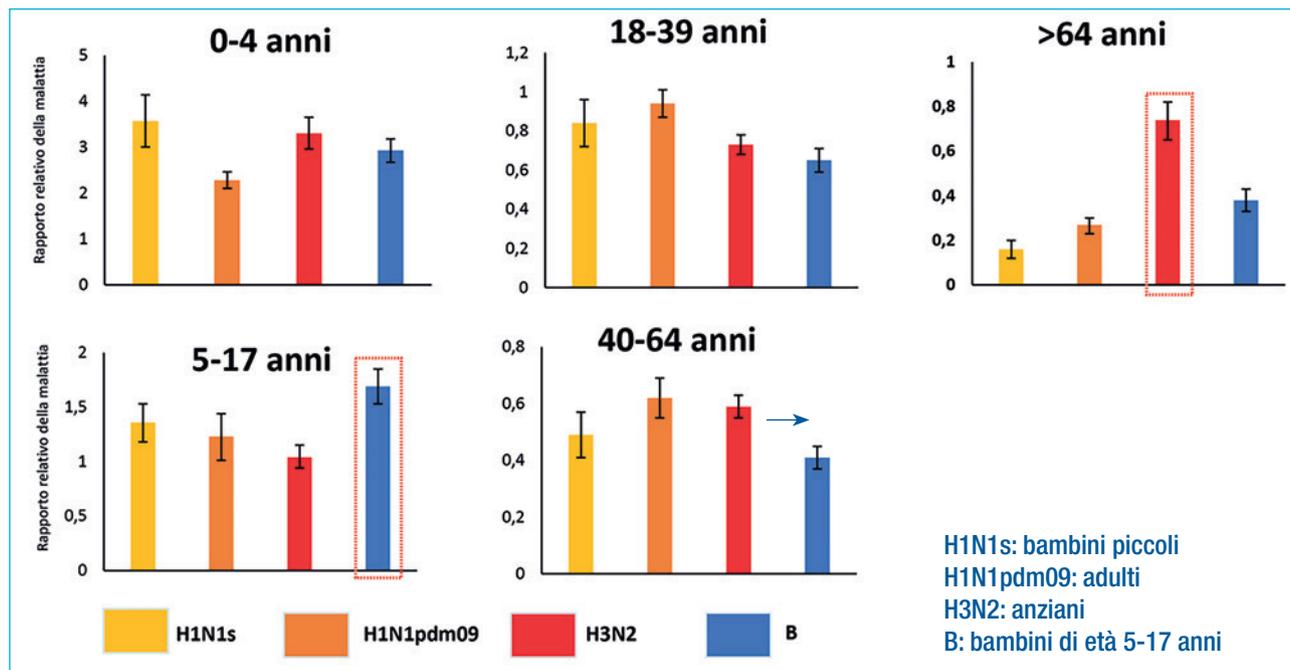
L'appropriatezza vaccinale: il rationale epidemiologico (da Caini et al., 2018 mod.)⁷.

TABELLA II.

La Circolare Ministeriale per la stagione 2018-2019: cos'è cambiato?

Età	Età	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi-9 anni	Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	Considerato l'impatto della malattia influenzale B nei bambini e il potenziale di <i>mismatch</i> tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, l'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale nei bambini e negli adolescenti sarebbe preferibile. Se QIV non è disponibile, deve essere utilizzato TIV non adiuvato
10-17 anni	Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	1 dose (0,50 ml)	
18-64 anni	Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	1 dose (0,50 ml)	TIV e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti con condizioni di malattia cronica e negli operatori sanitari L'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale negli operatori sanitari, negli addetti all'assistenza e negli adulti con condizioni di malattia cronica sarebbe preferibile Nelle gravide, dato che il rischio maggiore è rappresentato dalle infezioni da virus A/ H1N1pdm09, è possibile somministrare sia la formulazione trivalente che quadrivalente
≥ 65 anni	Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) Trivalente (TIV) adiuvato con MF59	1 dose (0,50 ml) 1 dose (0,50 ml)	TIV adiuvato e non e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni. Dato il peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) nei grandi anziani (75+) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino TIV, dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente e quadrivalente

la possibilità che circoli un lineaggio B non contenuto nel vaccino) sull'efficacia vaccinale diminuisce. Ciò significa che i bambini e i giovani adulti, essendo spesso naïve nei confronti del virus B, trarranno maggiori benefici dall'utilizzo del vaccino quadrivalente rispetto al trivalente, mentre gli anziani avranno minori benefici essendo stati nel passato più volte in contatto con il virus B.

Il razionale clinico dell'appropriatezza nell'uso dei diversi vaccini ci è ormai offerto da numerosi studi di *effectiveness* che hanno dimostrato estesamente la migliore efficacia del vaccino influenzale adiuvato nei confronti di quello non adiuvato^{9 10}.

Aggiungiamo un importante studio in corso di pubblicazione che, partendo dal database di Health Search, ha analizzato retrospettivamente, con la metodica del caso/controllo, quindici stagioni influenzali dal 2002 al 2016 e dimostrato una maggiore efficacia del vaccino adiuvato rispetto al non adiuvato nel prevenire il rischio di ospedalizzazioni per polmoniti e complicazioni cardiocerebrovascolari nella popolazione ultrasessantenne.

Sulla base di tutti questi dati la Circolare della stagione 2018/19 ha introdotto le raccomandazioni nell'uso dei singoli vaccini rispetto alla popolazione da vaccinare.

In particolare il vaccino adiuvato con MF59 risulta essere quello raccomandato per la popolazione di età maggiore di 75 anni.

La Tabella II riassume le indicazioni contenute nella stessa Circolare.

La scelta del giusto vaccino in relazione al rischio del soggetto può risultare cruciale

al fine di ridurre complicanze, ospedalizzazioni e mortalità, a fronte di un modesto incremento di risorse sanitarie. Le Istituzioni sanitarie, a partire dalle Regioni, dovrebbero mettere in condizione i MMG e i PLS di avere l'opportunità di scegliere il vaccino più appropriato da somministrare ai propri assistiti.

Prospettive future

Siamo in grado di prospettare gli scenari futuri della vaccinazione influenzale?

Il panorama dell'attuale produzione di innovativi vaccini è certamente in straordinaria evoluzione e già oggi possiamo contare su prodotti la cui efficacia sul campo risulta essere migliore rispetto al passato. Ma a breve si stanno creando le condizioni per l'Autorizzazione e immissione sul mercato di vaccini in grado superare in buona misura l'efficacia non ottimale di quelli attualmente disponibili, aggiungere sicurezza d'uso e garantire una più rapida disponibilità dei vaccini nei casi di emergenza, quali quelli rappresentati dalle pandemie. Tra questi il vaccino basato su coltura cellulare, rispetto a quelli tradizionali basati su crescita in uova di pollo, potrebbe rappresentare una svolta realmente innovativa e presto a disposizione degli operatori sanitari europei e italiani.

Bibliografia

- 1 Snacken R. *Managing influenza in primary care*. Dis Manag Health Outcomes 2000;8:79-95.
- 2 Cassini A, Colzani E, Pini A, et al., On Behalf Of The BCoDE Consortium. *Impact of*

infectious diseases on population health using incidence based disability adjusted life years (DALYs): results from the burden of communicable diseases in Europe study. European Union and European area countries 2009-2013. Euro Surveill 2018;23(16).

- 3 Italian Network for surveillance of influenza-Influnet. <http://www.iss.it/flu/>.
- 4 Rizzo C, Viboud C, Montomoli, et al. *Influenza related mortality in the italian elderly: no decline associated with increasing vaccination coverage*. Vaccine 2006;24:6468-75.
- 5 Petrova VN Russell CA. *The evolution of seasonal influenza viruses*. Nat Rev Microbiol 2017;16:47-60.
- 6 Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. *Influenza*. Lancet 2003;362:1733-45.
- 7 Caini S, Spreeuwenberg P, Kuznierz GF, et al.; Global Influenza B Study group. *Distribution of influenza virus types by age using case based global surveillance data from twenty nine countries, 1999-2014*. BMC Infect Dis 2018;18:269.
- 8 Beyer WEP, Palache AM, Boufich M, et al. *Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: a meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials*. Vaccine 2017;35:4167-76.
- 9 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.
- 10 Iob A, Brianti G, Zamparo E, et al. *Evidence of increased clinical protection of an MF-59-adjuvant influenza vaccine compared to a non adjuvant vaccine among elderly residents of long term care facilities in Italy*. Epidemiol Infect 2005;133:687-93.