

Influenza, vaccini, cittadini e pazienti

Aurelio Sessa

Varese

Summary. Influenza viruses circulate annually most frequently from late autumn through early spring. Most of people who contract influenza recover without serious complications. However, influenza can result in serious illness, hospitalization and death particularly among older adults, very young children, pregnant women, and patients with certain chronic medical conditions. Routine annual influenza vaccination for all people aged ≥ 65 and for any age with chronic diseases has been recommended by Ministry of Health for prevention and control of influenza. The formulations of influenza vaccines are: egg based quadrivalent, cell culture based quadrivalent, egg based with M59 adjuvant trivalent and egg based trivalent.

Scenario

L'influenza ha colpito nel corso della scorsa stagione (2018-2019) oltre 8 milioni di persone in Italia ¹. La sorveglianza epidemiologica e virologica è garantita ogni anno da oltre 1000 medici di medicina generale (MMG), pediatri di libera scelta e da una rete di laboratori regionali di riferimento. Il sistema di sorveglianza InluNet è completato anche da una rete di rilevazione in grado di raccogliere dati da cittadini volon-

tari sul tutto il territorio italiano (InfluWeb). Lo scopo è quello di rilevare casi di sindrome influenzale anche tra coloro che non si rivolgono a operatori del Servizio sanitario Nazionale. Per validare i risultati della sorveglianza InluNet, il dato di incidenza viene messo a confronto con quello fornito dalla sorveglianza InluWeb (Fig. 1). I dati di InluNet si basano sulla partecipazione di circa 4700 volontari su tutto il territorio italiano e mediamente sono 1000 i volontari che ogni settimana riportano i loro dati di salute. Mediamente ogni settimana circa il 75% dei casi di sindrome influenzale riferisce di non essersi rivolto a una qualsiasi

struttura del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e circa il 25% dei partecipanti riferisce di essersi vaccinato contro l'influenza. È noto che esiste una differente suscettibilità all'influenza in relazione alle fasce di età. Come ogni anno nel corso dell'influenza stagionale i bambini (0-4 anni) sono quelli più colpiti (circa il 50% di tutti i casi) mentre gli anziani cubano circa il 6-7% (Fig. 2). Ciò è dovuto a una serie di fattori, prima di tutto il fatto che gli anziani si sono esposti a decine e decine di stagioni influenzali sviluppando una sorta di naturale immunità nei confronti dei virus influenzali. I piccoli bambini invece non hanno questa immuno-

Novità per la stagione influenzale 2019-2020

Il "caso indice" è stato identificato il 25 settembre 2019, a Parma, in una bimba di 6 anni ricoverata per una forma severa. Il ceppo appartiene al gruppo B
 Nel documento del Ministero della Salute viene allargata la vaccinazione antinfluenzale anche alle gravide nel corso del primo trimestre di gravidanza.
 Sono a disposizione 4 tipi di vaccino antinfluenzale: trivalente classico (due ceppi A e uno B), trivalente adiuvato (particolarmente indicato nell'anziano e nel grande anziano), quadrivalente classico (due ceppi A e due ceppi B) indicato per bambini e adulti, quadrivalente da coltura cellulare prodotto su linee cellulari e non con le uova di pollo

FIGURA 1. Confronto tra sorveglianza epidemiologica della rete InluNet con la rete InluWeb.

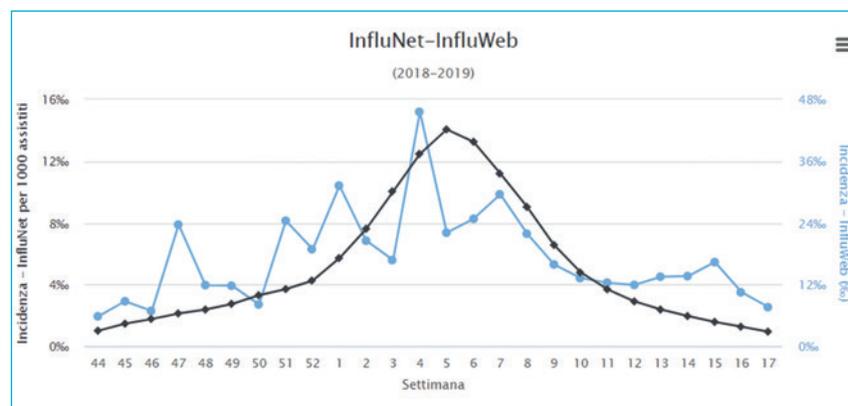
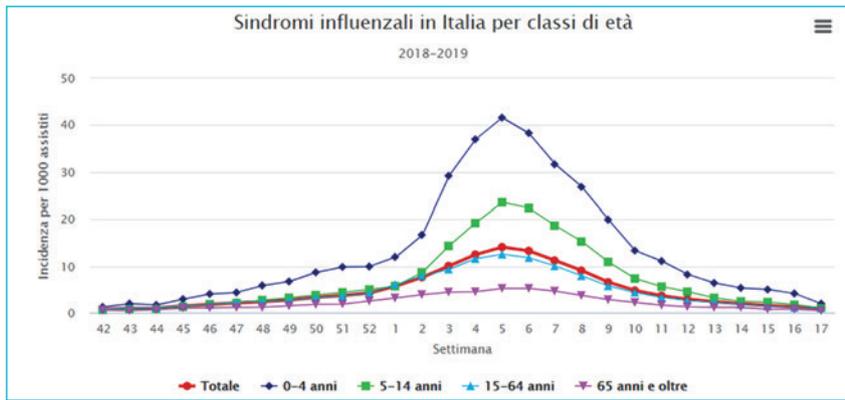


FIGURA 2.
Incidenza della sindrome influenzale per classi di età.



protezione naturale. Eppure la popolazione anziana è quella più esposta alle complicanze gravi e i decessi si verificano proprio in questa fascia di età.

La maggior parte delle persone colpite da influenza guarisce senza complicanze e nell'arco di qualche giorno si riprende completamente senza sequele. Tuttavia talvolta può esitare in una forma severa che può comportare l'ospedalizzazione o addirittura il decesso particolarmente negli anziani, bambini molto piccoli, gestanti o persone portatrici di determinate patologie croniche. È opportuno ricordare che l'influenza è causa significativa di assenza dal lavoro e da scuola ^{2,3}.

Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi

Nel corso della scorsa stagione 809 sono

stati i casi gravi di influenza confermata in soggetti con diagnosi di SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*) e/o di ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) che hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva, 198 dei quali sono deceduti ¹. Il 63% dei casi gravi era di sesso maschile e l'età media di 63 anni; l'83% dei casi si è verificato in soggetti di età pari o superiore a 50 anni. Tra i deceduti l'età media è stata di 68 anni e l'89% dei decessi si è verificato in soggetti d'età pari o superiore a 50 anni. Nell'84% dei casi gravi e nell'89% dei deceduti era presente almeno una condizione di rischio preesistente (malattie respiratorie croniche, malattie cardiovascolari, diabete, tumori, ecc.) e l'80% dei casi risultava non vaccinato. Otto casi gravi si sono verificati in donne in stato di gravidanza.

In 522 casi (69%) è stato isolato il virus A/H1N1pdm09, in 107 (14%) il virus A(H3N2)

FIGURA 3.
Casi gravi di influenza.



e in 132 (17%) il virus A/non sottotipizzato. In un solo caso è stato isolato il virus di tipo B (Fig. 3).

Vaccinazione antinfluenzale

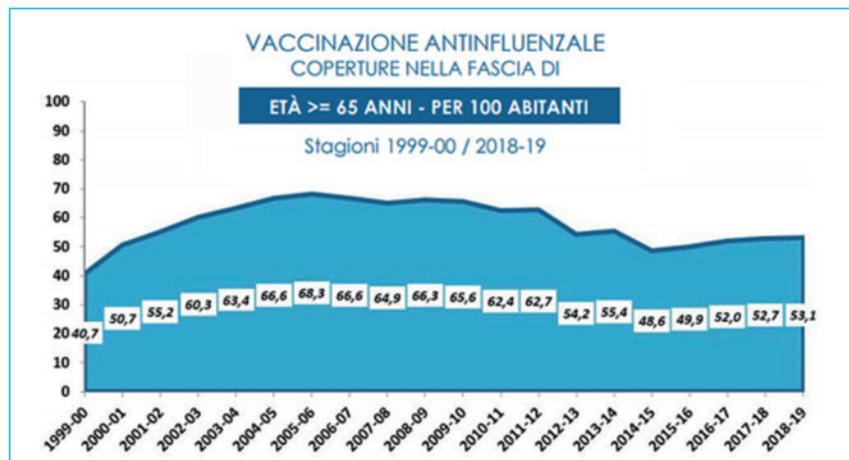
La vaccinazione è la forma più efficace per prevenire l'influenza. La vaccinazione annuale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente a quelle fasce di popolazione per le quali l'influenza può essere causa di complicanze gravi ⁴. L'efficacia della vaccinazione dipende da molti fattori quali l'età e le condizioni di salute di chi la riceve, la tipologia dei virus influenzali circolanti e il grado di similitudine tra i ceppi contenuti nel vaccino e quelli circolanti ⁵. È stato comunque ampiamente dimostrato che la vaccinazione offre un'importante protezione non solo nei confronti della malattia stessa ma anche nei confronti delle possibili complicanze. Questo è il principale motivo per cui i pazienti portatori di patologie croniche sono tra i primi a poterne e doverne usufruire. Il nostro Sistema Sanitario offre gratuitamente la vaccinazione anche a soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e a soggetti che per motivi di lavoro sono a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani oltre ai donatori di sangue.

Gli obiettivi definiti dal Ministero della Salute auspicabili vanno dal 75% come obiettivo minimo perseguibile al 95% come obiettivo ottimale per tutti i gruppi identificabili. Purtroppo siamo ancora lontani da tale percentuale. Nella Figura 4 il dato di copertura nella popolazione ultrasessantacinquenne è del 53,1% il che significa, per una fascia di popolazione significativamente a rischio di complicanze severe, che praticamente solo 1 su due anziani si sottopone a vaccinazione.

È fondamentale che il MMG sia fortemente coinvolto nella proposta vaccinale nei confronti dei propri assistiti innanzitutto perché è proprio nelle cure primarie dove avviene la stragrande maggioranza delle vaccinazioni antinfluenzali e poi perché lo stretto rapporto di fiducia, di continuità assistenziale e di capacità di comunicazione medico-paziente fanno sì che si possa significativamente incidere sull'incremento della copertura vaccinale.

FIGURA 4.

Copertura vaccinale nella popolazione anziana.



Quale vaccino antinfluenzale?

Ogni anno l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la composizione del vaccino che sarà disponibile per la stagione influenzale a venire. Il 21 febbraio 2019 nella riunione annuale svoltasi a Ginevra nella sua sede ha definito che per l'emisfero settentrionale nella stagione 2019-2020

il vaccino quadrivalente fosse composto dai seguenti pattern di antigeni:

- A/Brisbane/02/2018 H1N1pdm09;
- A/Kansas/14/2017 H3N2;
- B/Colorado/06/2017 lineaggio Victoria/2/87;
- B/Phuket/3073/2013-like lineaggio Yamagata16/88.

Nel caso di vaccini trivalenti per il virus B l'OMS raccomanda l'inclusione dell'antigene B/Colorado del lineaggio Victoria. I vaccini antinfluenzali sono vaccini inattivati (split e subunità) conseguenti a una disgregazione chimica del virus in cui vengono mantenuti gli antigeni di superficie emagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) principali responsabili della risposta immunogena dell'ospite. In Italia sono disponibili vaccini trivalenti (TIV) che contengono 2 ceppi di tipo A (H1N1 e H3N2) e uno di tipo B e vaccini quadrivalenti (QIV) che contengono due ceppi di tipo A e due di tipo B.

Le formulazioni disponibili sono:

- vaccino inattivato trivalente contenente tre ceppi;
- vaccino inattivato trivalente adiuvato contenente tre ceppi in una emulsione olio in acqua composta da squalene come fase oleosa;
- vaccino inattivato quadrivalente contenente quattro ceppi;
- vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari contenente quattro ceppi cresciuti su colture cellulari e autorizzato per l'uso dall'età di 9 anni.

TABELLA I.

Tipologia di vaccini e loro somministrazione per fasce di età.

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi- 9 anni	• Trivalente o quadrivalente	<ul style="list-style-type: none"> • 2 dosi ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini vaccinati per la prima volta • 1 dose se già vaccinati negli anni precedenti 	Considerato l'impatto della influenza B nei bambini e il potenziale mis-match 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 non disponibili i vaccini quadrivalenti deve essere utilizzato il trivalente non adiuvato
10-17 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Trivalente o quadrivalente • Quadrivalente su coltura cellulare 	• 1 dose	
18-64 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Trivalente o quadrivalente • Quadrivalente su coltura cellulare 	• 1 dose	I vaccini trivalente, quadrivalente e quadrivalente su colture cellulari sono raccomandati negli adulti con malattie croniche, negli operatori sanitari e negli addetti all'assistenza La formulazione quadrivalente sarebbe preferibile
≥65 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Trivalente o quadrivalente • Quadrivalente su coltura cellulare • Trivalente adiuvato 	• 1 dose	I vaccini trivalente adiuvato e non adiuvato, il quadrivalente e il quadrivalente su colture cellulari sono raccomandati negli adulti di età ≥ 65 anni. Dato il peso della malattia influenzale da virus A/H3N2 nei grandi anziani (≥ 75 anni) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino trivalente dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente o quadrivalente

Chi vaccinare?

Nella Tabella I viene riportata ⁴ la popolazione eleggibile per la vaccinazione. Questa viene suddivisa per fasce di età e vengono esplicitate le relative opzioni vaccinali.

Quando vaccinare?

Novembre è da sempre considerato il mese vaccinale. Le tempistiche prevedono solitamente queste successioni:

- da metà ottobre a fine ottobre avviene la distribuzione;
- da novembre inizia la campagna di vaccinazione antinfluenzale.

Si può vaccinare la popolazione fino a fine dicembre ma anche in qualsiasi momento della stagione influenzale anche se le persone si presentano in ritardo per la vaccinazione. Questo può essere importante se si tratta di una stagione influenzale tardiva o se si presentano pazienti a rischio. Il 75% delle stagioni influenzali esaminate negli ultimi 20 anni indicano che il picco influenzale si verifica nel mese di gennaio.

Altre Informazioni Utili

Il vaccino antinfluenzale deve essere conservato in frigorifero (2° e 8°C) e non deve essere congelato. Per un mantenimento ottimale il vaccino deve rimanere il meno possibile fuori dal frigorifero e non deve essere interrotta la catena del freddo. Se trasportato deve essere messo in una busta termica con un elemento refrigerante.

Controindicazioni assolute alla somministrazione del vaccino rientrano nei seguenti casi:

Lattanti di età inferiore a 6 mesi (per mancanza di dati clinici)

Soggetti che abbiano manifestato una reazione allergica grave dopo una precedente somministrazione

Una malattia acuta intercorrente, con o senza febbre, costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione e può essere rimandata a guarigione avvenuta.

Il vaccino antinfluenzale può essere somministrato ad altri vaccini in sedi corporee diverse.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

- ¹ www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews#epi.
- ² Van Wormer JJ, King JP, Gajewski A et al. *Influenza and workplace productivity loss in working adults*. J Occup Environ Med 2017;59:1135-9.
- ³ Willis GA, Preen DB, Richmond PC, et al. *The impact of influenza infection on young children, their family and the health care system*. Influenza Other Respir Viruses 2019;13:18-27.
- ⁴ Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020*. www.salute.gov.it.
- ⁵ CDC. *How flu vaccine effectiveness and efficacy is measured: questions and answers*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, CDC. www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectivenessqa/htm.

Appropriatezza vaccinale nei pazienti anziani

I soggetti anziani rappresentano un'importante categoria a rischio come abbiamo visto nell'articolo, a causa delle importanti complicanze conseguenti all'infezione influenzale (polmoniti, infarto miocardico acuto e ictus).

Nei pazienti anziani il fenomeno dell'immunosenescenza provoca una ridotta capacità sia alla risposta ai nuovi antigeni (come quelli del vaccino), sia dello sviluppo di una memoria immunologica a lungo termine, determinando un'immunogenicità sub-ottimale e una ridotta efficacia protettiva.

Tra i vari approcci tecnologici proposti, il vaccino trivalente adiuvato con MF59[®] (MF59[®]-TIV) rappresenta un valido strumento a disposizione, in quanto possiede una maggiore immunogenicità rispetto al vaccino trivalente non adiuvato (TIV), contro ceppi sia omologhi sia sottoposti a deriva antigenica (*drift*). Il vaccino MF59[®]-TIV è al momento fortemente raccomandato nella popolazione anziana sia in Italia che nel Regno Unito.

In uno studio promosso da SIMG, che ha utilizzato l'Health Search Database (HSD), Lapi et al. hanno effettuato un'analisi retrospettiva per un arco temporale molto esteso (15 stagioni influenzali, da gennaio 2001 a dicembre 2016), valutando il rischio di ospedalizzazione per polmoniti, infarto miocardico acuto e ictus nella popolazione anziana vaccinata con MF59[®]-TIV rispetto a pazienti della stessa categoria vaccinati con TIV. La metodologia adottata è molto avanzata: si tratta di uno studio casocontrollo condotto all'interno di una coorte ben definita. Il vantaggio principale di questa metodologia è il contenimento della distorsione da selezione (*selection bias*) che è molto frequente negli studi caso-controllo "classici".

La coorte storica comprendeva ben 43.000 soggetti anziani (≥ 65 anni), il 66,2% dei quali è stato vaccinato con MF59[®]-TIV, mentre il 33,8% con TIV. I casi sono rappresentati dai soggetti ospedalizzati per complicanze attribuibili all'influenza (polmoniti, infarto miocardico acuto e ictus).

Su 43.000 pazienti, 103 sono stati ospedalizzati a causa di complicanze verosimilmente attribuibili all'influenza (casi); i casi sono stati abbinati a un totale di 748 controlli. Dal confronto tra i due tipi di vaccino, è emersa una riduzione del 39% del rischio di ospedalizzazione a causa di polmoniti, infarto miocardico acuto e ictus nei pazienti vaccinati per la prima volta con MF59[®]-TIV, rispetto a coloro che sono stati vaccinati con TIV [odds ratio (OR) corretto 0,61 (IC 95% 0,39-0,96); $p = 0,034$].

Eliminando dall'analisi i pazienti con eventi cerebro/cardiovascolari precedenti, l'OR corretto diventa di 0,54 (IC 95% 0,34-0,86; $p = 0,012$), ovvero una riduzione del 46% del rischio di ospedalizzazione nei pazienti vaccinati con MF59[®]-TIV rispetto ai vaccinati con TIV (Figura). Tale riduzione è stata ulteriormente confermata in un'analisi secondaria limitata all'ultima stagione disponibile 2016-2017 al fine di verificare l'effetto della vaccinazione precedente (MF59[®]-TIV e/o TIV o nessuna storia vaccinale). L'OR corretto è risultato infatti di 0,61 (IC 95% 0,40-0,94; $p = 0,024$), mentre il parametro della storia vaccinale pregressa non ha avuto alcun effetto significativo sugli esiti analizzati.

I risultati ottenuti da questo studio, pur non avendo una conferma di laboratorio della diagnosi di influenza (che comunque non è effettuata di routine in Italia), presenta diversi punti di forza. In particolare, il disegno caso-controllo entro la coorte permette di limitare la distorsione da selezione in quanto sia i casi sia i controlli provengono dallo stesso gruppo. Il dataset considerato nello studio, sia su un piano quantitativo sia per la natura longitudinale dell'HSD, è rappresentativo dell'intera popolazione italiana e ha consentito la correzione di covarianti importanti, come il profilo di rischio cardiovascolare.

Infine, l'orizzonte temporale di 15 stagioni influenzali consecutive permette di parlare di "un'efficacia relativa sul campo media", ovvero non distorta da quanto accade esclusivamente in una singola stagione.

Questi dati, supportati da una notevole dimensione campionaria, convalidano in maniera evidente la maggiore efficacia sul campo del vaccino MF59[®]-TIV rispetto al TIV nel prevenire le ospedalizzazioni per le complicanze verosimilmente attribuibili all'influenza nella popolazione anziana. Purtroppo, la copertura vaccinale in questa popolazione a rischio è molto bassa in Italia (53% nella stagione influenzale 2017-2018) e tale situazione aumenta considerevolmente il rischio di complicanze.

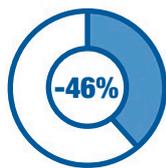
Risulta quindi necessario rinforzare la campagna di vaccinazione influenzale, sottolineando l'importanza dell'appropriatezza vaccinale per le diverse categorie di pazienti, e in particolare della maggiore efficacia sul campo del vaccino adiuvato MF59[®]-TIV nella popolazione anziana.



Analisi primaria: incidenza di ospedalizzazioni¹

Modello regressione logistica condizionale: analisi primaria (vaccinazione incidente)

Rispetto agli anziani immunizzati con i vaccini non adiuvati, quelli vaccinati con MF59[®]-TIV avevano una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,05$) in termini di ospedalizzazioni per le complicanze verosimilmente correlate all'influenza



Analisi sensibilità: incidenza di ospedalizzazioni, correzione per eventi cardio/cerebrovascolari precedenti¹

Modello regressione logistica condizionale: analisi di sensibilità, escludendo i pazienti con gli eventi cardio/cerebrovascolari precedenti

L'analisi di sensibilità conferma la robustezza del caso base

Riferimento bibliografico

¹ Lapi F, Marconi E, Simonetti M, et al. *Adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccines and risk of hospitalizations for pneumonia and cerebrovascular events in the elderly*. Expert Rev Vaccines 2019;18:663-70. doi: 10.1080/14760584.2019.1622418.