

La vaccinazione influenzale nell'anno della pandemia da COVID-19

Aspetti generali e implicazioni assistenziali

Alessandro Rossi

Giunta esecutiva SIMG, Terni

L'influenza è una malattia respiratoria acuta, altamente contagiosa, causata da virus influenzali. L'impatto globale che questa malattia ha sulla popolazione a ogni epidemia stagionale è ben noto. In Italia l'influenza rappresenta la terza causa di morte per malattie infettive ed è la prima malattia infettiva per anni di vita persi¹. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che, in media, circa 40.000 persone muoiono ogni anno in Europa per cause correlate all'influenza e il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età uguale o superiore ai 65 anni, specialmente quelli affetti da due o più malattie croniche².

2020: l'anno della doppia epidemia

La prossima stagione influenzale 2020/21 sarà diversa dalle altre. L'epidemia di influenza stagionale si sovrapporrà a quella pandemica da COVID-19.

Per quanto riguarda la probabilità di sovrapposizione dell'infezione, in alcuni Paesi in cui la prima ondata della pandemia ha coinciso con l'influenza stagionale, diversi studi hanno dimostrato che il tasso di co-infezione influenza/SARS-Cov-2 variava in funzione della prossimità del picco di diffusione

dell'influenza, come illustrato in Figura 1. Consideriamo che, in condizioni ordinarie, in corso di epidemia influenzale le consultazioni ambulatoriali e telefoniche aumentano di cinque volte, impattando enormemente sul lavoro del medico di medicina generale (MMG) e sul consumo di risorse del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)³ (Fig. 2). Nelle circostanze straordinarie di questa stagione, ogni misura volta a ridurre questo tipo di impatto dovrà essere perseguita nel modo più efficace possibile, a partire dalla campagna di vaccinazione antinfluenzale. Purtroppo le premesse a oggi non vanno compiutamente in tal senso e le problematiche connesse all'organizzazione nelle singole Regioni del nostro Paese hanno spesso raggiunto le prime pagine della stampa quotidiana. Nel frattempo, le conseguenze della disastrosa pandemia, che ha colpito milioni di persone in tutto il mondo, impongono l'urgenza dello sviluppo, dell'approvazione e della diffusione di nuovi, efficaci e sicuri vaccini per il COVID-19.

I motivi di una vaccinazione antinfluenzale più estesa e appropriata

La vaccinazione antinfluenzale rappresen-

ta un mezzo efficace e sicuro per prevenire l'influenza e le sue complicanze con un rapporto costo/beneficio e costo/efficacia comprovatamente favorevole⁴. I principali destinatari della vaccinazione sono le persone dai 65 anni in poi, nonché tutti i portatori di patologie croniche, così come previsto dalla Circolare su "Prevenzione e controllo dell'influenza stagionale" annualmente emanata dal Ministero della Salute⁵. Occorre ricordare che gli obiettivi della vaccinazione sono sia individuali (prevenire la malattia e le sue complicanze) che collettivi (ridurre la diffusione dell'infezione e dei suoi costi sociali). Inoltre, la vaccinazione può esercitare effetti sia diretti che indiretti rivolti al contenimento del fenomeno dell'antibiotico-resistenza. Sappiamo come questa tematica, già cruciale, rappresenterà la vera sfida di salute pubblica nei prossimi anni. Una recente metanalisi⁶ su studi clinici controllati (vaccinati vs non vaccinati/placebo) indica una significativa riduzione di circa il 25% sulla prescrizione di antibiotici nei soggetti immunizzati. Perché si ottengano risultati collettivi (di comunità) come conseguenza della vaccinazione antinfluenzale, occorre raggiungere tassi di copertura nella popolazione target di almeno il 75% (raccomandato) o del 95% (ottimale)⁵. Questi obiettivi sono ben lon-

Conflitto di interessi

Alessandro Rossi dichiara nessun conflitto di interessi. Francesco Lapi dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Sanofi Pasteur, Seqirus, GlaxoSmithKline, Pfizer.

How to cite this article: Rossi A, Lapi F, et al. La vaccinazione influenzale nell'anno della pandemia da COVID-19. Rivista SIMG 2020;27(6):91-98.

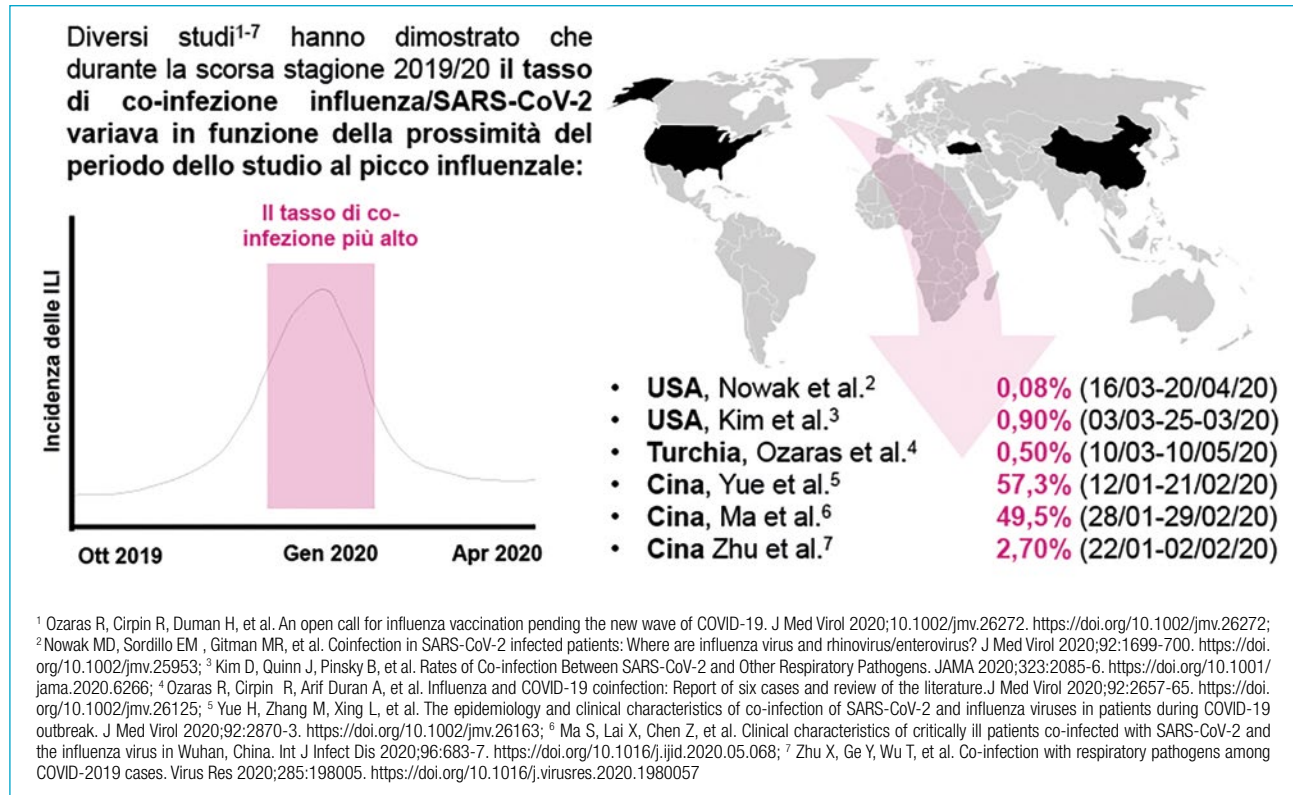
© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 1.
Co-infezione tra il virus influenzale e SARS-CoV-2.



tani dall'essere raggiunti nella popolazione ultrasessantacinquenne, non solamente in Italia. Infatti, in Europa solo il Regno Unito si avvicina al target raccomandato, l'Italia si

attesta al 54,6% di copertura media, i Paesi scandinavi e dell'est europeo sono molto al di sotto (ECDC, 2018). Nei soggetti tra i 18 e 64 anni con alme-

no una patologia cronica siamo addirittura intorno al 20% e tra gli operatori sanitari solo in poche Regioni si supera la stessa percentuale (ISTAT, 2019).

FIGURA 2.
L'impatto dell'influenza nell'ambito delle cure primarie: studio SIMG³.

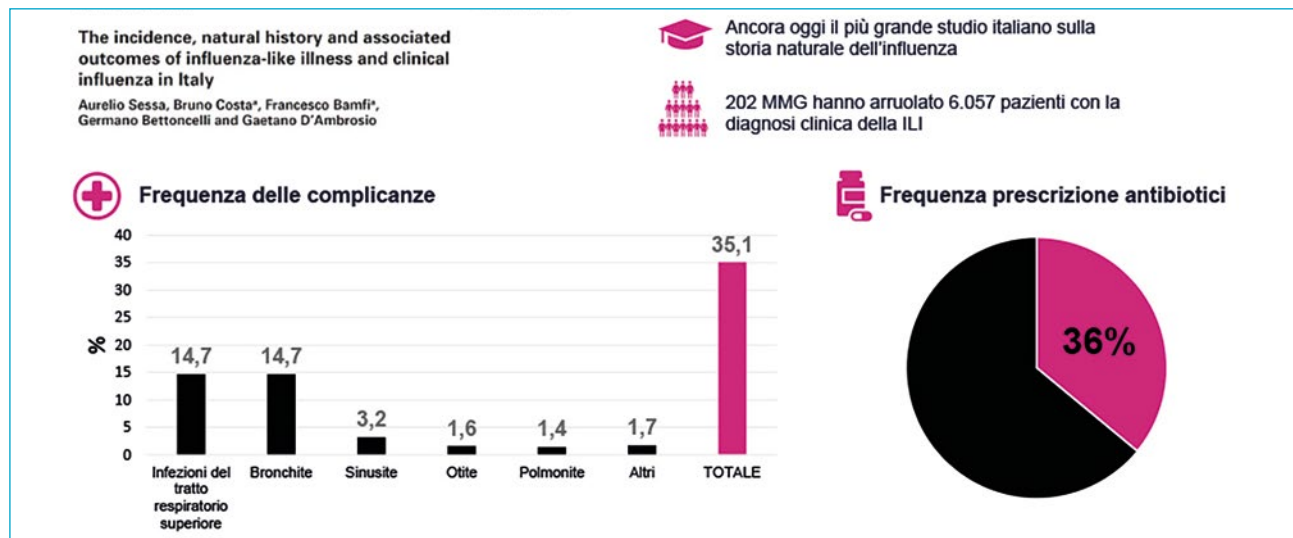


FIGURA 3.

Importanza della vaccinazione influenzale nell'era del COVID-19.

- Sia influenza che SARS-CoV-2 causano la malattia respiratoria che può presentarsi come asintomatica/paucisintomatica o severa/mortale¹
- Entrambi i virus sono trasmessi tramite contatti stretti, *droplets* e fomit¹
- Nella stagione 2020/21 entrambi i virus molto probabilmente co-circoleranno^{2,3}
- Una più alta copertura contro l'influenza può determinare una maggiore protezione di gregge e quindi meno infetti^{2,3}
- **Incrementare la copertura vaccinale contro l'influenza è altamente consigliabile^{2,3} anche allo scopo di facilitare la diagnosi differenziale tra le due malattie e di alleviare la pressione sui sistemi sanitari^{3,4}**

¹ www.who.int/westernpacific/news/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza; ² Grech V, Borg M. Influenza vaccination in the COVID-19 era. *Early Hum Dev* 2020;148:105116. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105116>; ³ Gostin LO, Salmon DA. The dual epidemics of COVID-19 and influenza: vaccine acceptance, coverage, and mandates. *JAMA* 2020;324:335-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10802>; ⁴ Ozaras R, Cirpin R, Duman H, et al. An open call for influenza vaccination pending the new wave of COVID-19. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.26272. <https://doi.org/10.1002/jmv.26272>

Quindi, come si vede, pur con il cauto ottimismo relativo al leggero recupero degli ultimi quattro anni, il lavoro da svolgere per incrementare tali coperture, in termini di comunicazione sociale, organizzazione sanitaria e responsabilizzazione di tutti gli attori coinvolti è ancora rilevante.

Il mancato raggiungimento dei tassi di copertura comporta necessariamente una riduzione dei benefici della vaccinazione. Un recente studio, riferito alla situazione degli USA, fornisce una imponente dimostrazione numerica di cosa potrebbe significare un aumento dei tassi di copertura⁷. Infatti, lo studio dimostra come, in stagioni a intensità epidemiologica medio/alta (come sono state le ultime due stagioni in Italia) i benefici attesi in termini di casi evitati nella popolazione statunitense grazie all'incremento delle coperture vaccinali al 70% vanno da 3 milioni (intensità media) a 3.840.000 (intensità alta) e da 23.000 a 39.000 i ricoveri evitati.

Il fenomeno complesso dell'efficacia dei vaccini influenzali

L'efficacia di un vaccino antivirale dipende da tre fattori: **il virus, l'ospite e il vaccino**.

- Uno dei fattori principali che rappresenta un limite all'efficacia di un vaccino nei confronti del virus influenzale

è la cosiddetta **deriva antigenica**. Per deriva antigenica intendiamo la graduale e costante modifica della sequenza aminoacidica che compone le proteine di superficie H ed N⁸. Essa è particolarmente rilevante per quanto riguarda il sottotipo A/H3N2. Tale sottotipo è quello che presenta una *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) più elevata negli ultrasessantacinquenni.

- L'ospite può modificare la risposta alla vaccinazione in funzione dello stato del suo sistema immunitario. Nella popolazione anziana, il progressivo invecchiamento del sistema immunitario (**immunosenescenza**) è associato al declino dell'immunità sia innata che adattativa⁹.
- I processi tradizionali di sviluppo e produzione dei vaccini influenzali prevedono la coltura del virus su uova embrionate di pollo. Durante tale fase, possono insorgere **mutazioni** (dette appunto *egg-adaptive*) che sono in grado di alterare la antigenicità dei ceppi vaccinali e quindi l'efficacia del vaccino¹⁰.

In base a tali considerazioni, appare evidente come non solo un aumento dei tassi di copertura vaccinale ma anche un utilizzo più appropriato dei vaccini a disposizione contribuiscano agli obiettivi di protezione della popolazione, specialmente alla luce delle numerose novità intervenute nel settore dei vaccini negli ultimi anni. La Figura 4 richiama come, **nella popolazione dai**

FIGURA 4.

I vaccini influenzali autorizzati in Italia per la stagione 2020/21*.



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale

**Prevenzione e controllo dell'influenza:
raccomandazioni per la stagione 2020-2021**

Vaccino	Indicazione
Il vaccino quadrivalente da uova a dosaggio standard (QIVe)	≥ 6 mesi/3 anni ^a
Il vaccino quadrivalente da coltura cellulare a dosaggio standard (QIVc)	≥ 9 anni
Il vaccino trivalente adiuvato con MF59 a dosaggio standard (aTIV)	≥ 65 anni
Il vaccino quadrivalente ad dosaggio (hdQIV)	≥ 65 anni
Il vaccino quadrivalente vivo attenuato (QLAIV)	2-59 anni

^a A seconda del brand.

* www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null

FIGURA 5.

L'appropriatezza della prescrizione dei vaccini influenzali in sintesi.

- I vaccini attualmente disponibili in Italia sono diversi sotto molti punti di vista^{1,2}
- Un recente studio italiano³ suggerisce che la maggior parte dei medici vaccinatori preferirebbe avere diversi tipi di vaccini antinfluenzali al fine di offrire una soluzione più adatta e appropriata ai loro pazienti/assistiti
- Alcuni recenti esempi internazionali^{4,5} testimoniano l'importanza dell'applicazione del concetto di "appropriatezza della vaccinazione antinfluenzale" proposta alcuni anni fa^{6,7}
- Riteniamo che l'appropriatezza dell'offerta dei vaccini antinfluenzali sia un importante passaggio intermedio verso le politiche vaccinali "precise" (*precision vaccinology*)⁸⁻¹⁰

¹ www.trovanorme.salute.gov.it/norme/%20renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null; ² Barr IG, Donis RO, Katz JM, et al. Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017-2018 epidemic season: a step towards improved influenza vaccine effectiveness. NPJ Vaccines 2018;9:3:44. <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0079-z>; ³ Boccalini S, Tacconi FM, Lai PL, et al. Appropriateness and preferential use of different seasonal influenza vaccines: a pilot study on the opinion of vaccinating physicians in Italy. Vaccine 2019;37:915-8; ⁴ Joint Committee on Vaccination and Immunisation. <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njlimfo0/file/529004924372>; ⁵ Australia Government, Department of Health. www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/03/2020-national-immunisation-program-influenza-vaccines-clinical-advice-for-vaccination-providers.pdf; ⁶ Bonanni P, Boccalini S, Zanobini P, et al. The appropriateness of the use of influenza vaccines: Recommendations from the latest seasons in Italy. Hum Vaccin Immunother 2018;14:699-705. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1388480>; ⁷ Calendario vaccinale per la vita. www.igiensonline.it/docs/2019/21cvplv.pdf; ⁸ Borriello F, van Haren SD, Levy O. First International Precision Vaccines Conference: multidisciplinary approaches to next-generation vaccines. mSphere 2018;3:e00214-8. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00214-18>; ⁹ Nanishi E, Dowling DJ, Levy O. Toward precision adjuvants: optimizing science and safety. Current Opinion in Pediatrics 2020;32:125-38. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000868>; ¹⁰ Levy O. www.hhs.gov/sites/default/files/For%20Posting_Levy_Precision%20Vaccines_Using%20Adjuvants%20to%20Bring%20Precision%20Medicine%20to%20Vaccinology_16x9_Remediated.pdf

65 anni in poi, siano raccomandati due tipi di vaccini: il **trivalente adiuvato (aTIV)** e il **quadrivalente ad alto dosaggio (hdQIV)**. Entrambi sono strumenti efficaci per far fronte al fenomeno dell'immunosenescenza. Il primo è più immunogeno rispetto agli analoghi non adiuvati sia contro i ceppi contenuti nel vaccino che quelli antigenicamente dissimili e ha dimostrato una alta efficacia sul campo (*effectiveness*)¹¹. Anche il centro di ricerca di SIMG, tramite il proprio database Health Search, ha valutato l'efficacia relativa della forma adiuvata trivalente rispetto alla non adiuvata. Il lavoro è stato recentemente pubblicato su *Expert Review of Vaccines* e, a seguire, ne è riportata una sintesi.

Per il prossimo anno è prevista l'immissione sul mercato del vaccino quadrivalente adiuvato (aQIV).

Il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio si è dimostrato più efficace rispetto ai vaccini a dose standard nella popolazione anziana¹². Inoltre, tra le novità già dal corrente anno a disposizione, sottolineiamo l'importanza del vaccino quadrivalente a coltura cellulare

(**QIVc**). Come abbiamo visto, le mutazioni *egg-adaptive* possono avere un impatto significativo sull'efficacia, specialmente nei confronti del sottotipo A/H3N2. Questo vaccino, per le sue caratteristiche, supera tali limiti¹³. In particolare: i CVV (*Candidate Vaccine Virus*) deputati alle colture cellulari risultano più numerosi al termine del processo produttivo rispetto a quelli coltivati su uova. La coltura di CVV su cellule di mammifero (tale è il processo produttivo di questo vaccino) minimizza il rischio di mutazioni rispetto al passaggio in uovo.

Possiamo quindi concludere che oggi potremmo avere a disposizione diverse armi vaccinali da saper usare con appropriatezza a seconda delle caratteristiche (anagrafiche e di patologia) del soggetto da vaccinare, al fine di ottenere una maggiore efficacia rispetto al target di popolazione. Qualsiasi vaccino può essere determinante per evitare complicanze, ospedalizzazioni e morte, ma l'uso del vaccino più appropriato, specialmente nei soggetti anziani, è in grado di ottimizzare il risultato, con un favorevole rapporto costi/benefici, come riporta-

to anche nella già richiamata ricerca SIMG. Abbiamo con rammarico usato il condizionale alla luce delle forti criticità riscontrate nella distribuzione e messa a disposizione delle cure primarie dei vaccini da parte di alcune Regioni: un'ulteriore occasione mancata di rafforzamento di salute della collettività, così importante in questo drammatico periodo.

Bibliografia

- ¹ www.epicentro.iss.it
- ² www.ecdc.europa.eu/healthtopics/seasonal-influenza
- ³ Sessa A, Costa B, Bamfi F, et al. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza like illness and clinical influenza in Italy. Fam Pract 2001;18:629-34.
- ⁴ Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of literature. Ann Intern Med 1995;123:518-27.
- ⁵ Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni 2020/21.
- ⁶ Buckley BS, Henschke N, Bergman H, et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2019;25:1213-25.
- ⁷ Hughes MM, Reed C, Flannery B, et al. Projected population benefits of increased effectiveness and coverage of influenza vaccination on influenza burden in the United States. Clin Infect Dis 2020;70:2496-502.
- ⁸ www.cdc.gov
- ⁹ Abedin M, Michel JJ, Lemster B, et al. Diversity of NKR expression in aging T cells. Exp Gerontol 2005;40:537-41.
- ¹⁰ Shinde V, Fries L, Wu Y, et al. Improved titers against influenza drift with nanoparticles vaccine. N Engl J Med 2018;378:2346-8.
- ¹¹ Domnich A, Arata L, Amicizia A, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: a systematic review and meta-analysis. Vaccine 2017;35:513-20.
- ¹² Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, et al. Immunogenicity of high dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. Exp Rev Vaccines 2019;18:295-308.
- ¹³ Barr IG, Donis RO, Kat JM, et al. Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017/18 epidemic season: a step towards improved influenza vaccine effectiveness. NPJ vaccines 2018;3:44.

Efficacia relativa del vaccino antinfluenzale nell'anziano: vaccino trivalente adiuvato vs non adiuvato*

Francesco Lapi

Direttore della Ricerca, Health Search, SIMG

Introduzione

L'influenza stagionale ha un impatto significativo sia a livello sanitario che socio-economico. Un recente studio condotto nei paesi dell'Unione Europea (UE) ¹ ha dimostrato che l'influenza, essendo un'infezione con un alto tasso di incidenza e mortalità, è la principale malattia infettiva in termini di anni di vita persi e di anni vissuti in condizioni di disabilità. È noto come gli anziani siano caratterizzati da un rischio particolarmente elevato di sviluppare complicazioni a seguito di un episodio influenzale, come polmonite, ictus e infarto miocardico ², le quali potrebbero eventualmente portare al ricovero e/o al decesso ^{3,4}.

Il vaccino antinfluenzale stagionale è una delle principali misure preventive in grado di ridurre drasticamente il carico di questa malattia. La vaccinazione antinfluenzale nell'anziano è infatti attualmente raccomandata da tutti i paesi dell'UE ⁵ e dagli Stati Uniti (USA) ⁶. Tuttavia, i vaccini antinfluenzali tradizionali possono avere un'immunogenicità non ottimale, a causa di fenomeni di immunosenescenza e quindi una ridotta efficacia nei più anziani ⁷. Al fine di rispondere a questa esigenza, sono state sviluppate ulteriori piattaforme tecnologiche rivolte agli adulti più anziani, le quali hanno permesso di produrre specifici vaccini, tra cui la forma adiuvata con emulsioni olio-in-acqua ^{8,9}.

In tutto il mondo l'Italia è stato il primo paese ad adottare il vaccino influenzale trivalente adiuvato con MF59® (MF59-TIV) contro l'influenza, concesso in licenza nel 1997 ⁸. Diversi studi hanno dimostrato che MF59-TIV è più immunogenico della forma trivalente non adiuvata contro due ceppi omologhi del virus, oltre ad avere un buon profilo di sicurezza ^{10,11}.

Precedenti ricerche sull'efficacia relativa del vaccino (rVE) hanno dimostrato che MF59-TIV è più efficace del TIV non adiuvato

del 25% (95% IC: 2-43%) ¹², 44% (95% IC: 18-47%) ¹³ e 63% (95% IC: 4-86%) ⁷, per quanto concerne, rispettivamente, la prevenzione dei ricoveri dovuti a polmonite/influenza, malattia simil-influenzale (ILI) e influenza confermata in laboratorio. Tuttavia, ancora permane un certo livello di incertezza riguardo la superiorità della formulazione adiuvata, dovuto al fatto che gli studi sopracitati sono piuttosto datati, limitati a poche (tre al massimo) stagioni influenzali, nonché condotti su contesti locali ed eterogenei, ossia includendo sia anziani in comunità che istituzionalizzati ^{7,13,14}.

Dato che MF59-TIV è utilizzato in Italia dal 1997, abbiamo voluto valutare l'impatto di questo vaccino contro l'influenza stagionale in termini di rischio di ospedalizzazione per complicazioni respiratorie (polmoniti), eventi cerebro/cardiovascolari (i.e. infarto/ictus), *versus* il vaccino trivalente non adiuvato.

Metodi

Fonte di dati

Questo studio è stato condotto utilizzando l'Health Search Database (HSD) di SIMG. HSD è un database osservazionale longitudinale contenente i dati delle cartelle cliniche elettroniche di oltre 1.000 medici di medicina generale (MMG). I medici partecipanti al network assistono circa 1 milione di pazienti e sono stati selezionati su base geografica così da garantire la rappresentatività dell'intera popolazione italiana. HSD è una fonte dati validata per la ricerca scientifica ed è conforme alle linee guida dell'UE sull'uso dei dati clinici per la ricerca ¹⁵⁻¹⁷.

HSD contiene dati demografici, relativi allo stile di vita, diagnosi di patologia, prescrizioni di test diagnostici, risultati di indagini cliniche, prescrizioni di farmaci, referti di visite specialistiche, ricoveri ospedalieri e data di decesso. Tutte le diagnosi sono codificate secondo la classificazione internazionale

ICD-9-CM, mentre i farmaci sono codificati con il corrispondente codice chimico terapeutico anatomico (ATC), la data di prescrizione e il numero di giorni di terapia.

Popolazione in studio

Secondo l'indicazione d'uso di MF59-TIV, abbiamo selezionato una coorte di pazienti adulti ultra 65enni vaccinati per l'influenza stagionale in relazione alle 15 stagioni epidemiche tra il 2002 e il 2016. In Italia, una campagna di vaccinazione inizia solitamente a metà ottobre, anche se ci sono alcune differenze interregionali. Per il presente studio, sono state considerate soltanto le vaccinazioni eseguite prima dell'inizio del periodo epidemico, il quale è stato definito come il periodo di calendario in cui il tasso di ILI supera la soglia di base di 2‰ ¹¹ e identificato sulla base del tasso di incidenza di ILI riportato dalla rete nazionale di sorveglianza dell'influenza InluNet per le 15 stagioni influenzali considerate (2001/2002 - 2016/2017).

La data di ingresso nello studio è stata fissata alla data della prima somministrazione del vaccino (vaccinazione incidente) in una data stagione influenzale. I pazienti con meno di un anno di storia clinica in HSD sono stati esclusi. Per coerenza con i tempi attesi di siero-conversione ¹⁸, è stato applicato al follow-up un periodo di latenza di effetto di 28 giorni successivi la data della vaccinazione, escludendo quindi i pazienti con una durata del follow-up < 4 settimane. I pazienti inclusi sono stati seguiti fino a uno dei seguenti eventi, in base a quello che si verificava per primo: ricovero in ospedale per polmonite o evento cerebro/cardiovascolare (data esito), fine del periodo epidemico, decesso, fine della disponibilità dei dati in HSD.

Analisi caso-controllo *nested*

In Italia, nella pratica clinica corrente, la conferma di laboratorio dell'influenza è un

* Da: Expert Review of Vaccines - <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2019.1622418>

evento estremamente raro. Abbiamo quindi identificato i casi sulla base di altri *proxy* usualmente correlati all'influenza negli anziani: questi comprendevano il ricovero per polmonite, ictus e infarto del miocardio verificatosi durante i rispettivi periodi epidemici. Tutti i casi di ospedalizzazione per polmonite o per evento cerebro/cardiovascolare sono stati identificati, durante il follow-up, tramite una valutazione accurata del teso libero riportato dai medici del network.

Quindi, abbiamo condotto un'analisi caso-controllo *nested* appaiando a ciascun caso fino a 10 controlli che sono stati selezionati casualmente in base al punteggio di *propensity score* ($\pm 0,5$), al periodo di calendario (settimana della stessa stagione) e a precedenti eventi cerebro-cardiovascolari. Il *propensity score* è stato stimato tramite una regressione logistica multivariata con la variabile dipendente data dalla probabilità di essere vaccinati con MF59-TIV vs TIV. Questo approccio è stato adottato al fine di minimizzare il confondimento da indicazione, in quanto era presumibile identificare pazienti anziani di per sé a maggior rischio di sviluppare l'outcome tra i vaccinati con la forma adiuvata^{19,20}.

Definizione dell'esposizione

Al fine di assicurare una corretta classificazione in base al tipo di vaccino in studio, tutti i record sono stati revisionati e classificati in base ai criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco. I pazienti sono stati quindi classificati come vaccinati con MF59-TIV vs TIV.

Covariate e analisi dei dati

Insieme con l'età e il sesso sono state considerate le seguenti covariate: rischio cardiovascolare (prevenzione primaria o secondaria in base ai criteri ESC), presenza di diagnosi di insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale e depressione.

Statistiche descrittive sono state riportate allo scopo di inquadrare i casi e i rispettivi controlli. Le variabili continue e categoriali sono state riportate, rispettivamente, come valore medio e deviazione standard (DS) o come numeri assoluti e relative percentuali. Il tasso di incidenza di ospedalizzazione per polmonite ed eventi cerebro/cardiovascolari è stato calcolato per 1.000 anni-persona.

Sono stati adottati modelli di regressione logistica condizionale per stimare l'odds ratio (OR) dello sviluppo di polmonite ed eventi cerebro/cardiovascolari che hanno portato al ricovero, in pazienti vaccinati con MF59-TIV vs TIV. I modelli sono stati ulteriormente aggiustati per altre malattie cerebrovascolari, per la presenza di fibrillazione atriale e depressione, dato che queste variabili risultavano comunque sbilanciate nonostante l'appaiamento caso-controllo effettuato tramite *propensity score*.

Risultati

La coorte totale era composta da 43.000 pazienti anziani (56,4% femmine) con un'età media di 76,3 (DS 0,05) anni. All'interno di questa coorte abbiamo identificato 106 casi di ricovero per polmonite ed eventi cerebro/cardiovascolari. Tre casi sono stati esclusi perché non c'erano informazioni sufficienti per valutare la relazione con le cause del ricovero ospedaliero. Il tasso di incidenza complessiva è stato di 0,11 (IC 95%: 0,09-0,13) per 1.000 anni-persona. In particolare, 0,10 (95% IC: 0,1-0,13) e 0,13 (95% IC: 0,10-0,17) casi per 1.000 anni-persona erano i tassi di incidenza calcolati, rispettivamente, per i pazienti esposti a MF59-TIV o TIV.

Le caratteristiche dei casi e dei rispettivi controlli sono descritte nella Tabella I. Come atteso dalle procedure di appaiamento le caratteristiche demografiche e la durata del follow-up risultavano simili tra casi e controlli. Tuttavia, nonostante l'uso del *propensity score* come criterio di appaiamento, alcune covariate risultavano ancora sbilanciate tra casi e controlli. Infatti, i casi mostravano una maggiore prevalenza di fibrillazione atriale (15,5% vs 7,9%), depressione (24,3% vs 15,9%) e altre malattie cerebrovascolari (21,4% vs 8,6%), oltre a essere caratterizzati da un rischio cardiovascolare più elevato rispetto ai rispettivi controlli (molto alto - profilo di rischio: 40,8% vs 28,2%).

Nell'analisi primaria, quando abbiamo confrontato MF59-TIV vs TIV, i risultati hanno mostrato che gli utilizzatori di MF59-TIV avevano una riduzione significativa del 39% del rischio (OR aggiustato 0,61 (95% IC

0,39-0,96) di ospedalizzazione per polmonite e eventi cerebro/cardiovascolari.

Nell'analisi di sensibilità, escludendo i pazienti con precedenti eventi cerebro/cardiovascolari, la stima puntuale era ancor più evidente (OR aggiustato 0,54 (95% IC 0,34-0,86)) rispetto a quella emersa dall'analisi primaria.

Discussione

Questo è stato il primo studio che ha confrontato il rischio di ospedalizzazione, per complicanze respiratorie e cardiovascolari influenza-correlate, tra MF59-TIV e TIV, utilizzando un periodo di osservazione di 15 stagioni influenzali. Il MF59-TIV sembra in grado di ridurre il rischio di ospedalizzazione per polmonite ed eventi cerebro/cardiovascolari del 39% rispetto alla forma TIV.

Questi risultati sono in linea con i lavori già presenti in letteratura. Come precedentemente descritto, MF59-TIV è stato significativamente più efficace del TIV del 25% (IC 95%: 2-43%)¹⁴, 44% (IC 95%: 18-47%)¹³ e 63% (95% IC: 4-86%)⁷ nella prevenzione, rispettivamente, dei ricoveri per polmonite/influenza, ILL e influenza confermata in laboratorio.

Questo studio ha i seguenti punti di forza. In primo luogo, il disegno caso-controllo *nested* e l'adozione del *propensity score* hanno permesso di minimizzare gli effetti dovuti ai bias di selezione e al confondimento da indicazione^{20,21}. In secondo luogo, la popolazione assistibile registrata in HSD risulta sovrapponibile alla popolazione italiana e consente l'aggiustamento per covariate importanti come il rischio cardiovascolare. Infine, il nostro studio ha minimizzato qualsiasi *recall bias*²² data la natura longitudinale di HSD.

Questo studio ha anche alcune limitazioni. In primo luogo, come accennato in precedenza, non è stato possibile utilizzare la diagnosi di influenza confermata dal laboratorio come endpoint. Tuttavia, i nostri risultati riguardano numerose stagioni influenzali, si da coprire le più diversificate frequenze di insorgenza di malattia. Infatti, più della metà dei casi ($n = 57$) sono stati identificati durante i picchi epidemici. In secondo luogo, non è stato possibile stabilire il

TABELLA I.

Caratteristiche dei casi e dei rispettivi controlli.

Caratteristiche	Casi (N = 103)	Controlli (N = 748)		
	N/Media	%/SD	N/Media	%/SD
Fascia di età; %				
65-69	14 ^a	13,6 ^b	87 ^a	11,6 ^b
70-74	15 ^a	14,6 ^b	97 ^a	13,0 ^b
75-79	25 ^a	24,3 ^b	213 ^a	28,5 ^b
80-84	23 ^a	22,3 ^b	146 ^a	19,5 ^b
≥ 85	26 ^a	25,2 ^b	205 ^a	27,4 ^b
Età media	79,6 ^c	8,0 ^d	79,1 ^c	7,5 ^d
Sesso				
Maschio	52 ^a	50,5 ^b	353 ^a	47,2 ^b
Femmina	51 ^a	49,5 ^b	395 ^a	52,8 ^b
Durata del follow-up (media (DS))	0,24 ^c	0,1 ^d	0,24 ^c	0,1 ^d
Rischio cardiovascolare (ESC-SCORE*), %				
Media/moderata	20 ^a	19,4 ^b	236 ^a	31,6 ^b
Alto	41 ^a	39,8 ^b	301 ^a	40,2 ^b
Molto alto	42 ^a	40,8 ^b	211 ^a	28,2 ^b
Condizioni simultanee sottostanti, %				
Asma/BPCO	22 ^a	21,4 ^b	167 ^a	22,3 ^b
Fibrillazione atriale	16 ^a	15,5 ^b	59 ^a	7,9 ^b
Depressione	25 ^a	24,3 ^b	119 ^a	15,9 ^b
Disordini gastrointestinali	38 ^a	36,9 ^b	265 ^a	35,4 ^b
Insufficienza cardiaca	7 ^a	6,8 ^b	43 ^a	5,7 ^b
Altre malattie cardiovascolari	19 ^a	18,4 ^b	101 ^a	13,5 ^b
Altre malattie cerebrovascolari	22 ^a	21,4 ^b	64 ^a	8,6 ^b
Presenza di polifarmacia (≥ 5 ATC) ^e	89 ^a	86,4 ^b	626 ^a	83,7 ^b
Precedente vaccinazione pneumococcica ^f	33 ^a	32,0 ^b	228 ^a	30,5 ^b

ATC: chimica terapeutica anatomica; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; SD: deviazione standard. ^a Numero assoluto. ^b Proporzioni. ^c Media. ^d Deviazione standard (SD). ^e L'anno scorso prima della data di immissione. ^f Durante tutto il periodo disponibile precedente la data di entrata. * L'algoritmo SCORE è stato applicato ai pazienti in prevenzione primaria.

rischio relativo di MF59-TIV ^{20,21} e la forma quadrivalente (QIV), dato che l'introduzione sul mercato di quest'ultimo è più recente. Per contro, come dimostrato dall'unico confronto diretto disponibile (per quanto a nostra conoscenza) tra QIV e MF59-TIV ²³, è plausibile che quest'ultimo possa essere più efficace (3,3%) nella prevenzione degli eventi correlati all'influenza negli anziani. È interessante notare che nello stesso studio TIV e QIV risultassero egualmente efficaci ²³. Tuttavia, il QIV ha dimostrato vantaggi apprezzabili, essenzialmente

dovuti al *mismatch* del lineage B, soltanto nella popolazione più giovane, in particolare in quella pediatrica non ancora esposta a questa tipologia di virus ²⁴.

Dal punto di vista di salute pubblica, diversi paesi raccomandano la vaccinazione antinfluenzale nei gruppi di età più avanzata. In particolare, i nostri risultati supportano la recente raccomandazione italiana ²⁵ sull'uso preferenziale di MF59-TIV negli anziani, rispettivamente, di età ≥ 65 anni.

Dato che in Italia la maggior parte delle vaccinazioni contro l'influenza stagionale sono

realizzate nel setting delle cure primarie, i nostri risultati sono utili in quanto informano i medici relativamente alla scelta del vaccino più appropriata per i loro pazienti, in modo da minimizzare il rischio di potenziale sottoutilizzo del vaccino antinfluenzale tra i più anziani.

Conclusioni

I nostri risultati hanno indicato che l'MF59-TIV era più efficace del TIV non adiuvato nella prevenzione dei ricoveri per polmonite ed eventi cerebro-cardiovascolari potenzialmente correlati all'influenza in una coorte di 15 stagioni influenzali. Questa evidenza conferma una raccomandazione preferenziale per MF59-TIV su vaccini tradizionali non adiuvati nella popolazione anziana.

Bibliografia

- Cassini A, Colzani E, Pini A, et al. 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 Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill*; 23. Epub ahead of print April 2018. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>
- Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, et al. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:372-93.
- World Health Organization (WHO). Vaccines against influenza - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;87:461-76.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe - Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons 2007-2008 to 2014-2015.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67:1-20.
- Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inac-

TABELLA SI.

Tempistica delle epidemie influenzali nella popolazione italiana, per stagione.

Stagione influenzale	Inizio epidemia		Picco epidemico		Fine epidemia	
	N. settimana	Anno	N. settimana	Anno	N. settimana	Anno
2001/2002	1	2002	5	2002	12	2002
2002/2003	2	2003	9	2003	14	2003
2003/2004	1	2004	6	2004	13	2004
2004/2005	52	2004	6	2005	12	2005
2005/2006	4	2006	12	2006	13	2006
2006/2007	2	2007	6	2007	11	2007
2007/2008	52	2007	5	2008	11	2008
2008/2009	52	2008	5	2009	12	2009
2009/2010	43	2009	46	2009	7	2010
2010/2011	50	2010	5	2011	11	2011
2011/2012	51	2011	5	2012	11	2012
2012/2013	51	2012	6	2013	13	2013
2013/2014	52	2013	6	2014	13	2014
2014/2015	51	2014	4	2015	13	2015
2015/2016	1	2016	8	2016	14	2016
2016/2017	48	2016	52	2016	9	2017

tivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine* 2013;31:6122-8.

- 8 Domnich A, Arata L, Amicizia D, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35:513-20.
- 9 www.cdc.gov/flu/prevent/adjuvant.htm
- 10 Bella A, Gesualdo F, Orsi A, et al. Effectiveness of the trivalent MF59 adjuvanted influenza vaccine in preventing hospitalization due to influenza B and A(H1N1)pdm09 viruses in the elderly in Italy, 2017-2018 season. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:671-9. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1627206>
- 11 Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, et al. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V® and Fluad®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:144-52.
- 12 Mannino DM, Etzel RA, Gibson Parrish R. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1548-52. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.5.8630600>
- 13 Iob A, Brianti G, Zamparo E, et al. Evidence of increased clinical protection of an MF59-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. <https://doi.org/10.1017/S0950268805003936>
- 14 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.
- 15 Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: a real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis* 2017;263:36-41. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018>
- 16 Lapi L, Capogrosso Sansone A, Mantarro S, et al. Hepatitis C virus infection: Opportunities for an earlier detection in primary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:271-6. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000785>
- 17 Lapi F, Simonetti M, Michieli R, et al. Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care. *Bone* 2012;50:85-90. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.09.048>
- 18 Rastogi S, Gross PA, Bonelli J, et al. Time to peak serum antibody response to influenza vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:361-2. <https://doi.org/10.1128/cdli.2.1.120-121.1995>
- 19 Villa M, Black S, Groth N, et al. Safety of MF59-adjuvanted influenza vaccination in the elderly: results of a comparative study of MF59-adjuvanted vaccine versus nonadjuvanted influenza vaccine in northern Italy. *Am J Epidemiol* 2013;178:1139-45.
- 20 Casanova L, Cortaredona S, Gaudart J, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes: protocol for a nested case-control study. *BMJ Open* 2017;7:e016023.
- 21 Brookhart MA, Wyss R, Layton JB, et al. Propensity score methods for confounding control in nonexperimental research. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:604-11.
- 22 Ford E, Carroll JA, Smith HE, et al. Extracting information from the text of electronic medical records to improve case detection: a systematic review. *J Am Med Informatics Assoc* 2016;23:1007-15.
- 23 Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the United States elderly, 2018-2019. *J Infect Dis* 2020;222:278-87.
- 24 Panatto D, Signori A, Lai PL, et al. Heterogeneous estimates of influenza virus types A and B in the elderly: results of a meta-regression analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2018;12:533-43. <https://doi.org/10.1111/irv.12550>
- 25 Bonanni P, Boccalini S, Zanobini P, et al. The appropriateness of the use of influenza vaccines: recommendations from the latest seasons in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:699-705. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1388480>