

Burden dell'influenza e importanza della vaccinazione anti-influenzale nei soggetti a rischio



Burden dell'influenza e importanza della vaccinazione anti-influenzale nei soggetti a rischio

Michele Conversano, Massimo Volpe, Giorgio Sesti, Stefania Maggi

ISSN 1721-0208

ISBN 978-88-6756-659-4

Comitato Scientifico: <https://medicioggi.it/comitato/>

Comitato di redazione: <https://medicioggi.it/comitato/>

Redazione: <https://www.springerhealthcare.it/jredazione/>

Produzione: <https://www.springerhealthcare.it/jproduzione/>

Indirizzi WEB

www.medicoggi.it

<https://medicioggi.it/>

<https://www.springerhealthcare.it/journal/medici-oggi/>

Indirizzo e-mail

shcmilan@springer.com



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano, Italia

www.springerhealthcare.it

© 2021 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Medici Oggi. Registrazione del Tribunale di Milano n. 327 del 31 maggio 1997.

Direttore responsabile: Fabrizio Gervasoni.

Versione online.

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer-reviewed*. *Medici Oggi* è indicizzata nelle banche dati CINAHL, EBSCO Discovery Service (EDS) ProQuest Health and Medical Collection, Proquest Nursing and Allied Health Collection, Google Scholar.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo educativo non condizionante di *Sanofi Pasteur*.

Burden dell'influenza e importanza della vaccinazione anti-influenzale nei soggetti a rischio

INDICE

1. Il <i>burden</i> dell'influenza in Italia <i>M. Conversano</i>	p.4
2. Impatto dell'influenza e della vaccinazione sugli eventi cardiovascolari <i>M. Volpe</i>	p.7
3. Impatto dell'influenza e della vaccinazione sul diabete <i>G. Sesti</i>	p.10
4. L'importanza della vaccinazione anti-influenzale negli anziani <i>S. Maggi</i>	p.14
5. Strategie per migliorare le coperture vaccinali <i>M. Conversano</i>	p.18



Epidemiologia dell'influenza

L'influenza è una malattia respiratoria provocata da due principali tipi di virus, A e B. I virus dell'influenza A sono classificati in sottotipi basati su due proteine di superficie: emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA). Due sottotipi di HA (H1 e H3) e due sottotipi di NA (N1 e N2) sono riconosciuti tra i virus dell'influenza A come causa di malattia umana diffusa nel corso degli ultimi decenni. I virus dell'influenza B che contribuiscono alla malattia influenzale ogni anno appartengono a due ceppi principali: B/Yamagata e B/Victoria. La possibilità sempre presente di deriva antigenica, che può verificarsi in uno o più ceppi di virus dell'influenza, richiede che i vaccini anti-influenzali stagionali vengano riformulati ogni anno¹.

L'influenza può manifestarsi con diversi gradi di gravità, che possono richiedere l'ospedalizzazione e in alcuni casi portare al decesso. Le persone a maggior rischio di complicanze correlate all'influenza, quali polmonite virale o polmonite batterica secondaria, sono adulti e bambini con malattie di base, residenti in strut-

ture socio-sanitarie e altre strutture di assistenza cronica, persone di 65 anni e oltre, donne in gravidanza e alcune categorie professionali (operatori sanitari, lavoratori dei servizi essenziali, ecc.)². In tutto il mondo le epidemie annuali provocano circa un miliardo di casi di influenza, da circa tre a cinque milioni di casi di malattia grave e da circa 250.000 a 500.000 decessi all'anno. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno, in Europa, si verifichino dai 40 ai 50 milioni di casi sintomatici di influenza e che 15.000/70.000 cittadini europei muoiano ogni anno per cause associate all'influenza^{3,4}. Il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli con condizioni cliniche croniche di base⁴. L'influenza colpisce ogni anno in media il 9% della popolazione italiana, mantenendo un livello intermedio rispetto a quello osservato nella stagione 2005-2006, in cui è stato registrato il minimo storico di attività influenzale (4%), e quello osservato nella stagione 2017-2018, in cui l'incidenza ha raggiunto il massimo livello (15%) dall'avvio della sorveglianza nel 1999³.

L'influenza e la polmonite sono attualmente classificate tra le prime 10 cause

di morte in Italia⁵. Nel 2016/17, il numero di decessi in Italia ascrivibili all'influenza è risultato pari a 24.981⁶.

Principali complicanze associate all'influenza

Le infezioni delle basse vie respiratorie rappresentano la terza causa di morte in tutto il mondo. I decessi per cause respiratorie associati all'influenza (stimati dall'OMS come pari a 290.000-650.000 all'anno) contribuiscono in misura sostanziale a tale *burden*, anche se il contributo dell'influenza rimane per lo più sotto-stimato⁷.

Sebbene l'influenza sia considerata principalmente un'infezione respiratoria, ci sono evidenze che suggeriscono conseguenze più ampie della malattia, comprendenti (Figura)⁸:

- eventi cardiovascolari
- esacerbazione di condizioni croniche sottostanti
- aumentata suscettibilità a infezioni batteriche secondarie
- declino funzionale
- complicazioni della gravidanza
- rischio aumentato di ospedalizzazione e morte

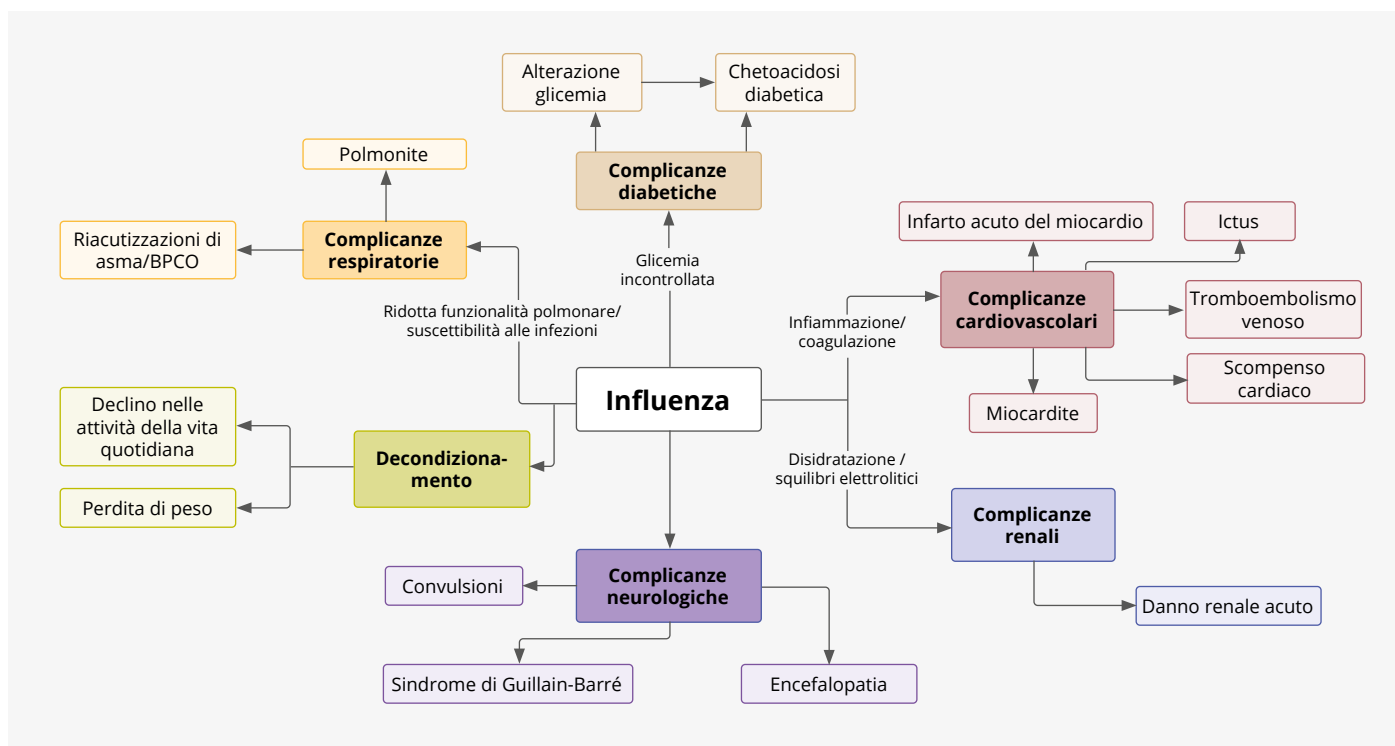


Fig. 1. Conseguenze dell'influenza. Modificata da 8

Impatto sociale ed economico dell'influenza

L'influenza rappresenta una patologia associata a un notevole impatto economico⁹. Negli Stati Uniti si stima che il costo annuale dell'influenza stagionale ammonti a 11,2 miliardi di USD, dei quali 80 miliardi sono costi indiretti, derivanti per esempio dall'assenza dal lavoro¹⁰. Analogamente, in Europa i costi totali dell'influenza sono compresi tra 6 e 14 miliardi all'anno¹¹, cifra probabilmente sottostimata, data la difficoltà di quantificare altri fattori, quali per esempio la scarsa *performance* sul posto di lavoro dovuta ai sintomi influenzali⁸.

Anche nel nostro Paese la stagione influenzale ha un significativo impatto sulla Sanità Pubblica, essendo responsabile ogni anno di un elevato (e sottostimato) consumo di risorse sanitarie, dovuto principalmente ad accessi al pronto soccorso, visite mediche, utilizzo di farmaci e ricoveri ospedalieri. Il numero di ricoveri per influenza e complicanze cardiorespiratorie è infatti compreso tra 35.253 (direttamente attribuibili all'influenza) e 121.645 (probabilmente correlati all'influenza), per lo più concentrati durante la stagione invernale¹². I costi stimati associati alle epidemie stagionali di influenza dal 1999 al 2008 in Italia sono risultati compresi tra 15 e 20 miliardi di Euro¹³.

Una valutazione del valore economico dei vaccini potrebbe contribuire a chiarire l'impatto complessivo dell'influenza. Tuttavia, le valutazioni disponibili, seppur basate su dati provenienti da fonti multiple - comprendenti *trial* clinici, dati pubblicati in letteratura, modelli matematici e studi epidemiologici - danno risultati incompleti, in quanto non prendono in considerazione alcuni aspetti essenziali che contribuiscono all'impatto economico dell'influenza, quali le ospedalizzazioni, gli accessi in pronto soccorso o le ripercussioni sulle visite o sugli interventi chirurgici programmati⁸.

A questo proposito, un recente studio canadese ha rilevato che i costi medi associati alle ospedalizzazioni e ai ricoveri in terapia intensiva associati all'influenza sono più elevati di quanto stimato in precedenza¹⁴: da questo punto di vista, le vaccinazioni potrebbero contribuire in misura sostanziale a ridurre questi costi,

limitando l'utilizzo delle risorse sanitarie associate all'influenza¹⁵. Per esempio, la vaccinazione potrebbe evitare l'uso spesso inappropriato degli antibiotici nei pazienti con influenza, riducendo sia i costi, sia lo sviluppo crescente di microbi resistenti¹⁶.

I soggetti con patologie sottostanti sono i più esposti al rischio di ospedalizzazione, rappresentando l'80% dei ricoveri per influenza negli adulti e il 50% nei bambini⁸.

I pazienti anziani, soprattutto quelli più fragili, sono inoltre esposti al rischio di deterioramento delle capacità di compiere le normali attività della vita quotidiana⁸. Un recente studio condotto in Canada ha evidenziato come il 15% degli adulti di età ≥ 65 anni sia andato incontro a disabilità e a perdita dell'autonomia in seguito al ricovero per influenza¹⁷.

Strategie di offerta della vaccinazione anti-influenzale in Italia

La vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza. Per ridurre significativamente la morbosità per influenza e le sue complicanze, nonché la mortalità, è necessario raggiungere coperture elevate nei gruppi di popolazione *target* della vaccinazione, in particolare nei soggetti ad alto rischio di tutte le età. L'Organizzazione Mondiale della Sanità e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 riportano, tra gli obiettivi di copertura per la vaccinazione anti-influenzale, il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio. Tali obiettivi sono stati confermati anche dalle più recenti Raccomandazioni del Ministero della Salute².

Per ciò che concerne l'individuazione dei gruppi a rischio rispetto alle epidemie di influenza stagionale, ai quali la vaccinazione va offerta in via preferenziale, esiste una sostanziale concordanza, in ambito europeo, sul fatto che i principali destinatari dell'offerta di vaccino anti-influenzale stagionale debbano essere le persone di età pari o superiore a 65 anni, nonché le persone di tutte le età con alcune patologie di base che aumentano il rischio di complicanze in corso di influenza².

Pertanto, gli obiettivi della campagna

vaccinale stagionale contro l'influenza sono:

- riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte
- riduzione del rischio di trasmissione a soggetti ad alto rischio di complicanze o ospedalizzazione
- riduzione dei costi sociali connessi con morbosità e mortalità

È quindi necessario raggiungere gli obiettivi di copertura già stabiliti dalla pianificazione nazionale (Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale) e individuare tutte le modalità necessarie per il raggiungimento di tali obiettivi, soprattutto quelle utili per il raggiungimento dei gruppi a rischio. In Italia, in accordo con gli obiettivi della pianificazione sanitaria nazionale e con il perseguimento degli obiettivi specifici del programma di immunizzazione contro l'influenza, la vaccinazione anti-influenzale viene offerta attivamente e gratuitamente ai soggetti che per le loro condizioni personali corrono un maggior rischio di complicanze nel caso contraggano l'influenza. Nella **Tabella** sono riportate tutte le categorie per le quali la vaccinazione è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente in Italia².

Le raccomandazioni del Ministero della Salute includono l'invito alle Regioni ad assicurare che la copertura vaccinale sia la più alta possibile, con il coinvolgimento dei medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PLS). Allo stato attuale esistono sul territorio nazionale più Regioni che offrono gratuitamente, su richiesta, la vaccinazione a bambini e adolescenti sani a partire dai 6 mesi di età, in collaborazione con i MMG e PLS. Poiché permane una situazione pandemica COVID-19, si ripresenta l'opportunità di raccomandare la vaccinazione antinfluenzale nella fascia di età 6 mesi - 6 anni, anche al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale fra gli adulti e gli anziani. È richiesta, inoltre, la realizzazione di iniziative volte a promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari, in tutte le occasioni possibili. Inoltre, a causa del permanere dell'emergenza COVID-19, la vaccinazione anti-influenzale è fortemente raccomandata e può essere offerta gratuitamente per la stagione 2021-2022 anche nella fascia d'età 60-64 anni².

Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:

- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza e nel periodo "postpartum".
- Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:
 - a) *malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);*
 - b) *malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;*
 - c) *diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea BMI >30);*
 - d) *insufficienza renale/surrenale cronica;*
 - e) *malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;*
 - f) *tumori e in corso di trattamento chemioterapico;*
 - g) *malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;*
 - h) *malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale;*
 - i) *patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;*
 - j) *patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari);*
 - k) *epatopatie croniche.*
- **Soggetti di età pari o superiore a 65 anni.****
- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.
- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.
- Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato).

Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori:

- Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali.
- Forze di polizia
- Vigili del fuoco
- Altre categorie socialmente utili che potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, la vaccinazione è raccomandata ed è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie.
- Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.

Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani:

- Allevatori
- Addetti all'attività di allevamento
- Addetti al trasporto di animali vivi
- Macellatori e vaccinatori
- Veterinari pubblici e libero-professionisti

Altre categorie

- Donatori di sangue

**Anche per la stagione 2021-2022, a causa del permanere dell'emergenza COVID-19, al fine di facilitare la diagnosi differenziale nelle fasce d'età di maggiore rischio di malattia grave, la vaccinazione antinfluenzale è fortemente raccomandata e può essere offerta gratuitamente nella fascia d'età 60-64 anni.

Tabella Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione anti-influenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente. Modificata da 2

Bibliografia

1. Center for disease control and prevention. Seasonal Influenza. <https://www.cdc.gov/flu/about/index.html>. Ultimo accesso novembre 2021.
2. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null>. Ultimo accesso novembre 2021.
3. Istituto Superiore della Sanità. Epicentro. Influenza. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/influenza>. Ultimo accesso novembre 2021.
4. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza. <https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=685&area=influenza&menu=vuoto>. Ultimo accesso novembre 2021.
5. Ministero della Salute. Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie <https://www.ccm-network.it/home.jsp>. Ultimo accesso novembre 2021.
6. Rosano A, Bella A, Gesualdo F, et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis.* 2019;88:127-34.
7. WHO. 2016. Top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Ultimo accesso novembre 2021.
8. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine.* 2021;39 Suppl 1:A6-A14.
9. McLaughlin JM, McGinnin JJ, Tan L, et al. Estimated human and economic burden of four major adult vaccine-preventable diseases in the United States, 2013. *J Prim Prev* 2015;36(4):259-73.
10. Putri W, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine* 2018;36(27):3960-6.
11. Preaud E, Durand L, Macabeo B, et al. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. *BMC Public Health* 2014;14:813.
12. Bertolani A, Fattore G, Pregliasco F. The hospitalization burden of influenza: just the tip of the iceberg? *Global & Regional Health Technology Assessment.* January 2018. doi:10.1177/2284240318777148.
13. Lai PL, Panatto D, Ansalidi F, et al. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy - Comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Hum Vaccin* 2011;7:217-25.
14. Ng C, Ye L, Noorduyn SG, et al. Resource utilization and cost of influenza requiring hospitalization in Canadian adults: A study from the serious outcomes surveillance network of the Canadian Immunization Research Network. *Influenza Other Respir Viruses* 2018;12(2):232-40.
15. Doyon-Plourde P, Fakhri I, Tadount F, et al. Impact of influenza vaccination on healthcare utilization - A systematic review. *Vaccine* 2019;37 (24):3179-89.
16. Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller Y, et al. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilization associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(11):834-42.
17. Andrew M, MacDonald S, Ye L, et al. Impact of frailty on influenza vaccine effectiveness and clinical outcomes: experience from the Canadian immunization research network (CIRN) serious outcomes surveillance (SOS) network 2011/12 season 3. *Open Forum Infectious Diseases* 2016; vol 3, issue suppl_1 <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.573>

Impatto dell'influenza e della vaccinazione sugli eventi cardiovascolari

Massimo Volpe

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma

2

L'influenza come potenziale trigger per le malattie cardiovascolari

Le patologie cardiovascolari (CV) rappresentano la principale causa di morte in tutto il mondo, responsabili di 17,9 milioni di decessi ogni anno, pari al 32% di tutti i decessi nel mondo¹. Sono state osservate associazioni tra l'influenza stagionale e l'incidenza di eventi CV, con picchi di mortalità per cause CV registrati in corrispondenza, o subito dopo, un'epidemia di influenza^{2,3}. A livello di popolazione, è stato riportato che l'influenza ha un impatto significativo sugli eventi CV: per esempio, in Inghilterra il 4% delle ospedalizzazioni per infarto miocardico acuto (IMA) nei pazienti di età ≥ 75 anni è risultato ascrivibile all'influenza durante il picco di diffusione stagionale⁴. Negli Stati Uniti i tassi di mortalità annuali/100.000 abitanti associati all'influenza sono risultati pari a 3,82 per le cardiopatie e a 4,6 per tutte le cause CV⁵. Più recentemente sono stati condotti studi basati sul metodo *self-controlled case series*, che consente di valutare l'associazione temporale tra un'esposizione transitoria e un evento, riducendo il *bias* legato al disegno dello studio, in quanto ogni soggetto funge da controllo di sé stesso⁶.

Il primo di questi studi, condotto nel Regno Unito, ha rilevato un rischio di IMA e ictus sostanzialmente più elevato dopo una diagnosi di infezione delle vie respi-

atorie⁷: in particolare, il rischio risultava più elevato durante i primi 3 giorni di infezione, per poi ridursi gradualmente nelle settimane successive. Tale associazione è stata poi confermata da altri studi, condotti su pazienti con diagnosi di influenza confermata tramite esami di laboratorio, che hanno rilevato un aumento di 6-10 volte del rischio di IMA entro 1 settimana dall'inizio dell'infezione, e di 3-8 volte del rischio di ictus per molte settimane dopo l'episodio influenzale (Figura 1)⁸⁻¹⁰.

Uno studio condotto in Danimarca utilizzando i dati dei registri sanitari nazionali ha evidenziato, nei 3 giorni successivi all'infezione influenzale, un rischio di IMA aumentato di 17 volte e un rischio di ictus aumentato di 10 volte (Figura 2)¹¹. Inoltre, in uno studio in cui sono stati esaminati 1,9 milioni di ricoveri ospedalieri per IMA, i pazienti con IMA e influenza concomitante (1% del totale) hanno presentato esito o decorso peggiori rispetto ai pazienti con solo IMA in termini di decessi intraospedalieri e sviluppo di shock, insufficienza respiratoria acuta e nefropatia acuta¹².

L'associazione tra il picco di circolazione dell'influenza e l'aumentata mortalità invernale per eventi CV, osservata soprattutto negli anziani, potrebbe dipendere da una serie di meccanismi patogenetici attraverso i quali l'infezione da parte del virus influenzale può determinare conseguenze morfo-funzionali del sistema CV, aumentando il rischio di eventi

anche in soggetti altrimenti sani¹³. Dati sperimentali e studi osservazionali hanno dimostrato che il virus dell'influenza può provocare danni cardiaci diretti, che includono alterazioni elettrocardiografiche asintomatiche, miopericardite, IMA^{14,15}. Tra i meccanismi principali coinvolti, è stato proposto che l'influenza possa determinare risposte sistemiche con l'attivazione di citochine infiammatorie e di sostanze pro-trombotiche. Queste risposte fisiopatologiche possono contribuire a determinare un aumento delle ospedalizzazioni e dei decessi per IMA, scompenso cardiaco ed eventi cerebrovascolari¹⁶. In riferimento più specifico allo sviluppo di sindromi coronariche acute e IMA, i principali meccanismi coinvolti includono:

1. Rottura della placca aterosclerotica, con associata trombosi, responsabile dell'occlusione delle arterie coronariche e conseguente ischemia miocardica.
2. Aumento del fabbisogno di O₂ del miocardio, come conseguenza dell'infezione sistemica (associata a sua volta ad aumento delle catecolamine e delle citochine circolanti, e ad aumento della frequenza cardiaca), a cui non si associa un corrispondente aumento della perfusione, con conseguente insufficiente apporto di O₂ al miocardio e riduzione della contrattilità.
3. Lesioni a carico del muscolo cardiaco derivanti da fenomeni infiammatori sostenuti dalle citochine indotte dall'infezione virale^{17,18}.

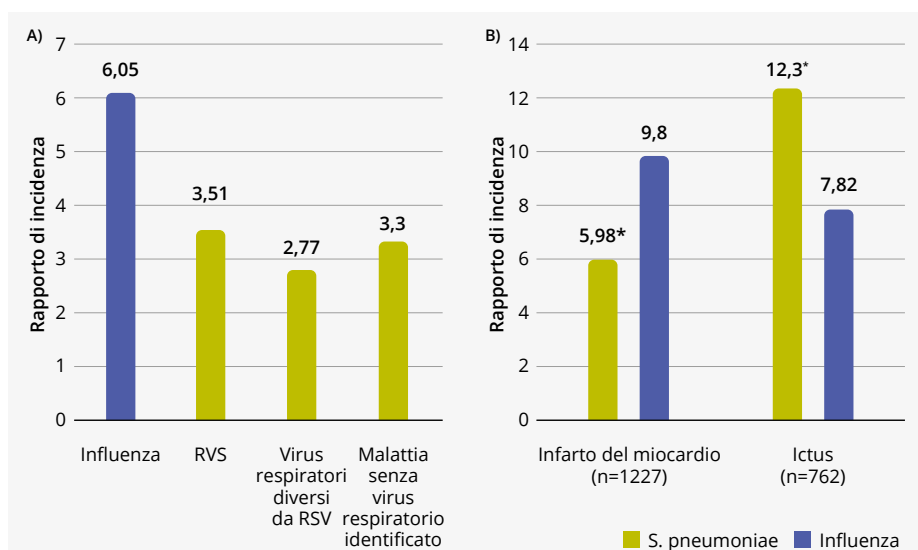


Fig. 1. Rischio di IMA entro 1 settimana dall'inizio dell'infezione (A); rischio di IMA e ictus nei primi 3 giorni di infezione (B). Elaborata da 8,10. RSV, virus respiratorio sinciziale. * $p < 0,003$

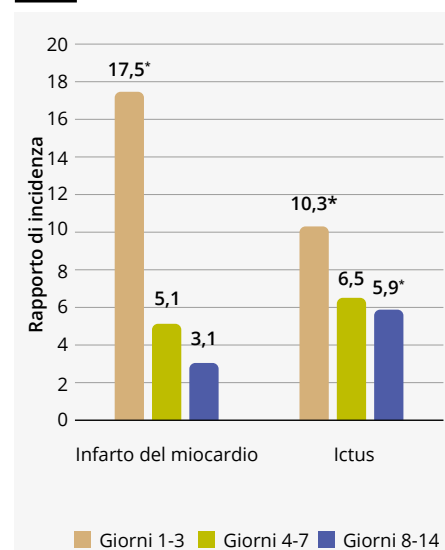


Fig. 2. Rischio di IMA e ictus valutati ai giorni 1-3, 4-7 e 8-14, dopo l'infezione influenzale confermata in laboratorio. * $p < 0,001$ Elaborata da 11

L'efficacia della vaccinazione anti-influenzale sugli eventi CV

Lo studio degli effetti dei vaccini anti-influenzali rappresenta un approccio di grande importanza per dimostrare l'impatto dell'influenza sulle complicanze CV. Valutando in particolare la riduzione degli *outcome* gravi nei pazienti vaccinati si può ricavare una conferma indiretta, sebbene significativa, del ruolo dell'infezione influenzale nell'aumentare il rischio CV¹³.

Per esempio, in uno studio retrospettivo danese è stato dimostrato che la vaccinazione anti-influenzale riduce del 19% il rischio di mortalità da tutte le cause e da cause CV nei pazienti con scompenso cardiaco di nuova diagnosi, soprattutto nel caso di vaccinazioni ripetute annualmente e in anticipo rispetto all'inizio della stagione influenzale (Figura 3)¹⁹. I risultati di questo studio suggeriscono che la vaccinazione anti-influenzale annuale può rappresentare un'efficace

strategia per migliorare la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco. Analogamente, in uno studio condotto in Inghilterra secondo il metodo *self-controlled case series*, la vaccinazione anti-influenzale dei pazienti con scompenso cardiaco è risultata associata a un rischio inferiore di ospedalizzazione dovuta a patologie CV (*incidence rate ratio* 0,73 [IC 95%: 0,71 - 0,76]), o a infezioni respiratorie (0,83 [IC 95%: 0,77 - 0,90])²⁰. Un altro studio ha rilevato che l'efficacia della vaccinazione anti-influenzale in termini di prevenzione raggiunge livelli di IMA sostanzialmente equivalenti a quelli del trattamento antipertensivo o ipolipemizzante, o della cessazione del fumo, suggerendo in tal modo che la vaccinazione anti-influenzale dovrebbe essere considerata una vera e propria misura di prevenzione delle patologie CV (Figura 4)²¹, che dovrebbe essere sistematicamente adottata nelle strategie di prevenzione e cura delle malattie CV²². I *trial* clinici randomizzati relativi ai vaccini forniscono un metodo alternativo

per determinare come l'influenza possa esacerbare le patologie croniche²³. Infatti la randomizzazione assicura che i gruppi di trattamento siano comparabili e che le differenze nei risultati tra i soggetti vaccinati e quelli non vaccinati possano essere primariamente attribuite al patogeno contro cui il vaccino è diretto (approccio "vaccine probe"). Una meta-analisi di 5 *trials* randomizzati ha rilevato una riduzione del 36% della frequenza di eventi CV maggiori nei soggetti vaccinati rispetto a quelli non vaccinati (*risk ratio* 0,64 [IC 95%: 0,48 - 0,86]), calcolando un numero di soggetti da vaccinare per evitare un evento CV maggiore pari a 58 nella popolazione generale, e pari a 8 nei pazienti con un episodio recente di sindrome coronarica acuta²⁴. Altre recenti meta-analisi e *review* sistematiche²⁵⁻²⁹ hanno confermato l'effetto positivo della vaccinazione anti-influenzale in termini di riduzione di vari *outcomes* CV, rilevando una riduzione degli eventi CV del 29-54% e dei decessi per cause CV del 56% (Tabella).

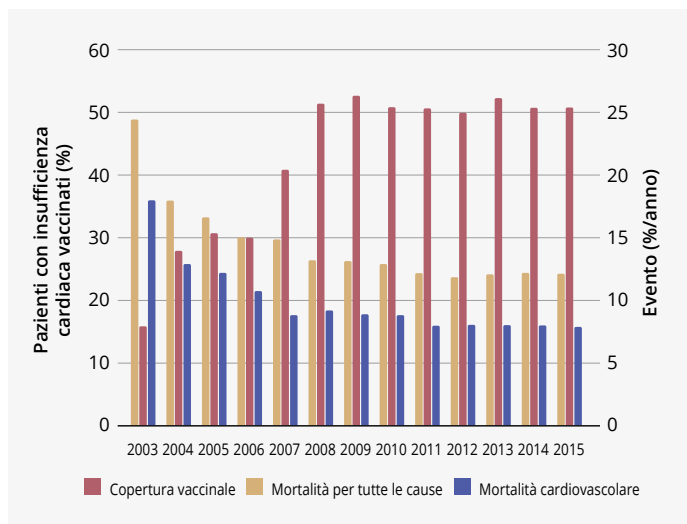


Fig. 3. Tasso di copertura vaccinale e mortalità per anno. Elaborata da 19

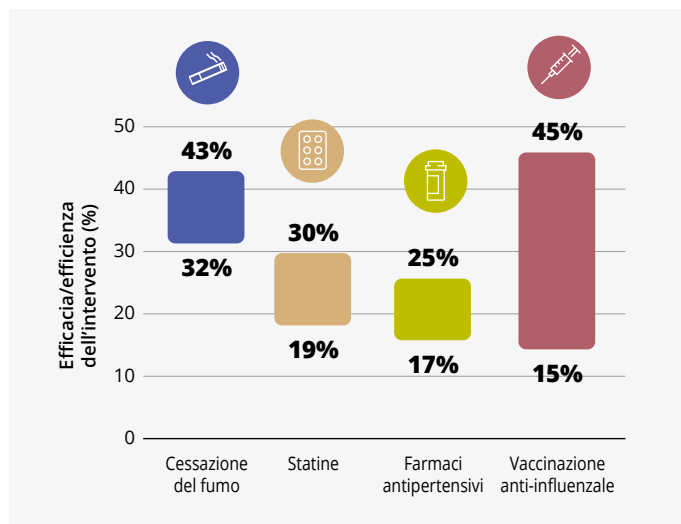


Fig. 4. Efficacia della vaccinazione anti-influenzale nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico dovuto all'influenza. Elaborata da 21

Autori	Outcomes	Effetto della vaccinazione
Loomba RS, J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2011	Eventi avversi cardiaci maggiori	54% di riduzione, IC 95% (26-71%)
Udell JA, JAMA, 2013	Eventi cardiovascolari	36% di riduzione, IC 95% (14-52%)
Clar C, Cochrane Library, 2015	Mortalità cardiovascolare nei pazienti con patologia cardiovascolare	56% di riduzione, IC 95% (24-74%)
Barnes M, Heart, 2015	Infarto miocardico	29% di riduzione, IC 95% (9-44%)
Lee KR et al. Neuroepidemiology, 2017	Rischio di ictus	18% di riduzione, IC 95% (9-25%)
Fukuta et al. Heart Fail Rev, 2019	Ospedalizzazioni cardiovascolari	16% di riduzione, IC 95% (0,68-0,89%)

Tab. Effetto positivo della vaccinazione anti-influenzale in termini di riduzione di vari *outcomes* CV. Elaborata da 24-28,32

Uno studio randomizzato di fase III condotto con un vaccino anti-influenzale a dosaggio elevato in circa 32.000 soggetti di età ≥ 65 anni ha dimostrato che tale strategia vaccinale è più immunogenica ed efficace rispetto al dosaggio standard in questa popolazione^{30,31}; inoltre ha ridotto gli eventi cardiorespiratori severi del 17,7% (IC 95%: 6,6 - 27,4%; da 35,5 a 26,8 eventi per 1000 partecipanti-stagione), gli eventi di polmonite del 39,8% (IC 95%: 19,3 - 55,1%; da 7,4 a 4,4 eventi per 1000 partecipanti-stagione), e i casi di scompenso cardiaco acuto del 24,0% (IC 95%: 7,2 - 46,1%; da 4,7 a 3,6 eventi per 1000 partecipanti-stagione)³¹. Questi risultati sono stati confermati anche da studi osservazionali³². Studi randomizzati di più ampie dimensioni sono attualmente in corso per confermare queste associazioni nei pazienti con patologie

CV ad alto rischio, per valutare l'impatto della vaccinazione anti-influenzale sugli outcomes CV^{33,34}.

Raccomandazioni delle Autorità Sanitarie/Società Scientifiche sulla vaccinazione anti-influenzale dei soggetti affetti da patologie CV

La vaccinazione anti-influenzale è raccomandata per i pazienti con patologie CV dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dalle società scientifiche (*European Society of Cardiology, American College of Cardiology, American Heart Association*).

In particolare, secondo l'OMS, i gruppi a rischio per l'influenza comprendono:

- i pazienti a rischio di sviluppare patologie gravi che possono richiedere l'ospedalizzazione o determinare

il decesso

- le donne gravide
- i bambini di età < 5 anni
- i pazienti anziani
- i soggetti con patologie sottostanti, quali AIDS, asma, patologie polmonari o cardiache croniche.

Coperture vaccinali subottimali nei soggetti affetti da patologia CV

Nonostante le raccomandazioni, nella maggior parte dei Paesi la copertura vaccinale nelle popolazioni a rischio, come i pazienti con patologie CV, è ben al di sotto della soglia minima raccomandata dall'OMS (75%)³⁵. Ciò rappresenta un importante problema di sanità pubblica, considerando le implicazioni cliniche ed economiche dell'infezione da virus influenzale e delle sue complicanze³⁶.

Bibliografia

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Collins SD. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Public Health Rep* 1932;47:2159-79.
3. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, et al. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol* 2004;160(5):492-502.
4. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, et al. Laboratory confirmed respiratory infections as predictors of hospital admission for myocardial infarction and stroke: time-series analysis of English data for 2004-2015. *Clin Infect Dis* 2018;67(1):8-17.
5. Goldstein E, Viboud C, Charu V, Lipsitch M. Improving the estimation of influenza-related mortality over a seasonal baseline. *Epidemiology* 2012;23 (6):829-38.
6. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354:i4515.
7. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351(25):2611-8.
8. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378(4):345-53.
9. Boehme AK, Luna J, Kulick ER, et al. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(4):456-63.
10. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J* 2018;51(3):1701794.
11. Ohland J, Warren-Gash C, Blackburn R, et al. Acute myocardial infarctions and stroke triggered by laboratory-confirmed respiratory infections in Denmark, 2010 to 2016. *Euro Surveill* 2020;25(17):1900199.
12. Vejpongsa P, Kitkungvan D, Madjid M, et al. Outcomes of acute myocardial infarction in patients with influenza and other viral respiratory infections. *Am J Med* 2019;132(10):1173-81.
13. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A6-A14.
14. Fischer WA 2nd, Gong M, Bhagwanjee S, Sevransky J. Global burden of influenza as a cause of cardiopulmonary morbidity and mortality. *Glob Heart* 2014;9(3):325-36.
15. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11(5):372-93.
16. Nguyen JL, Yang W, Ito K, et al. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 2016;1 (3):274-81.
17. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;380(2):171-176.
18. Davidson JA, Warren-Gash C. Cardiovascular complications of acute respiratory infections: current research and future directions. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17(12):939-942.
19. Modin D, Jorgensen ME, Gislason G, et al. Influenza vaccine in heart failure. *Circulation* 2019;139(5):575-86.
20. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2017;38(5):326-33.
21. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016;102(24):1953-6.
22. Documento SIPREC 2019- I vantaggi della vaccinazione antinfluenzale nel paziente cardiopatico e diabetico - <https://www.siprec.it/download/vantaggi-della-vaccinazione-antinfluenzale-nel-paziente-cardiopatico-e-diabetico/>. Ultimo accesso ottobre 2021.
23. Feikin DR, Scott JA, Gessner BD. Use of vaccines as probes to define disease burden. *Lancet* 2014;383(9930):1762-70.
24. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013;310(16):1711-20.
25. Loomba RS, Aggarwal S, Shah PH, Arora RR. Influenza vaccination and cardiovascular morbidity and mortality: analysis of 292,383 patients. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011;17(3):277-83.
26. Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 May 5;(5):CD005050.
27. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart* 2015;101(21):1738-47.
28. Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. The effect of influenza vaccination on mortality and hospitalization in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2019;24(1):109-14.
29. Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, et al. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2019;18 (3):295-308.
30. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371(7):635-45.
31. DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, et al. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine* 2015;33(38):4988-93.
32. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018;17(5):435-43.
33. Frobert O, Gotberg M, Angeras O, et al. Design and rationale for the Influenza vaccination After Myocardial Infarction (IAMI) trial. A registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J* 2017;189:94-102.
34. Loeb M, Dokainish H, Dans A, et al. Randomized controlled trial of influenza vaccine in patients with heart failure to reduce adverse vascular events (IVVE): Rationale and design. *Am Heart J* 2019;212:36-44.
35. World Health Organization. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. Geneva; 2003. https://www.who.int/immunization/sage/1_WHA56_19_Prevention_and_control_of_influenza_pandemics.pdf?ua=1. Ultimo accesso ottobre 2021.
36. ECDC. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Seasonal-influenza-antiviral-use-EU-EEA-Member-States-December-2018_0.pdf. Ultimo accesso ottobre 2021.

Giorgio Sesti

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma

Burden del diabete e principali complicanze associate

Il diabete rappresenta una delle princi-

pali emergenze sanitarie del 21° secolo. Si stima che entro il 2045 la prevalenza globale del diabete aumenterà di quasi il 50% rispetto al 2019, da oltre 400 milioni (di cui circa il 9% adulti di età

compresa tra 20 e 79 anni) a oltre 600 milioni (**Figura 1**)¹. Gran parte di questo aumento sarà dovuto al diabete di tipo 2, in conseguenza dell'aumento di obesità, diete poco salutari, sedentarietà².

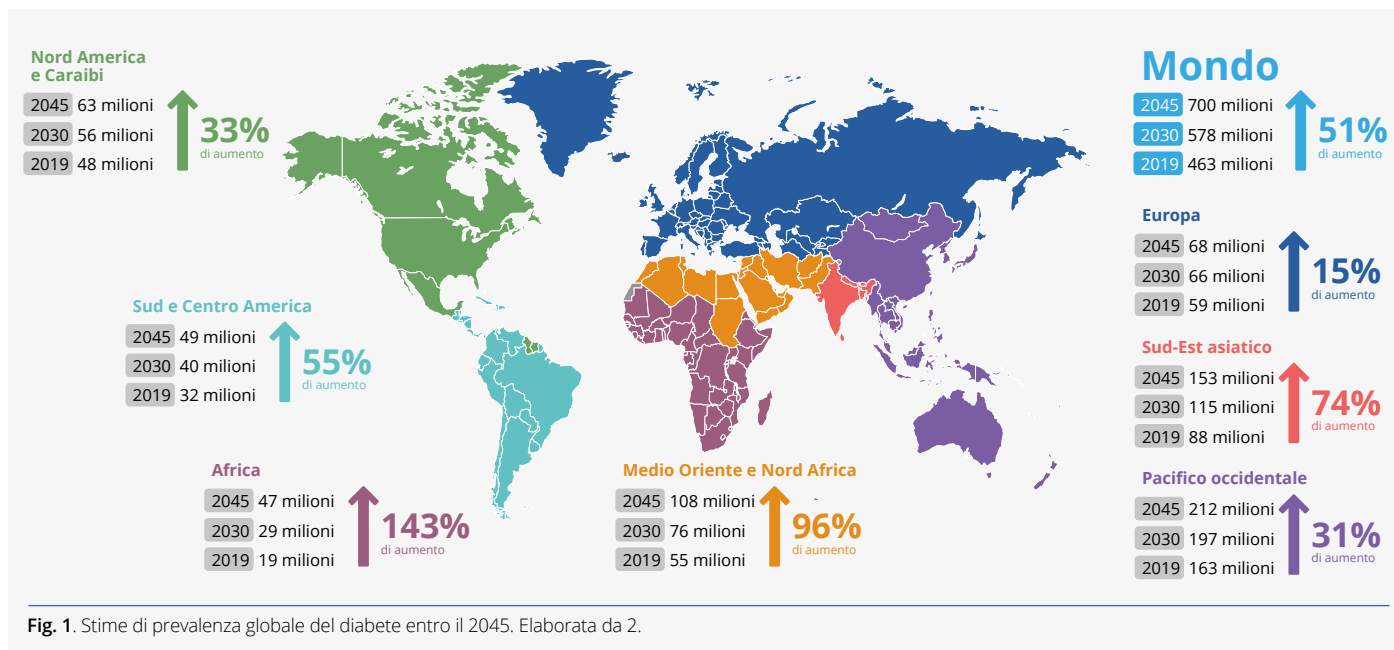


Fig. 1. Stime di prevalenza globale del diabete entro il 2045. Elaborata da 2.

Il diabete rappresenta una causa di morte prematura, il cui peso supera quello delle malattie infettive (AIDS, tubercolosi e malaria) nella stima della mortalità globale da tutte le cause. Si stima che ogni 8 secondi una persona con diabete muoia, e 1 su 2 è di età inferiore a 60 anni³. Se non correttamente gestito, il diabete può portare a complicanze responsabili di frequenti ospedalizzazioni e morte prematura. I soggetti con diabete presentano un rischio aumentato di sviluppare una serie di condizioni patologiche potenzialmente letali che aumentano i costi sanitari e riducono la qualità della vita. Tali complicanze si dividono in acute e croniche²:

a) Complicanze acute:

- ipoglicemia
- chetoacidosi diabetica
- stato iperglicemico iperosmolare
- coma diabetico iperglicemico
- convulsioni o perdita di coscienza
- infezioni

b) Complicanze croniche:

- danno vascolare generalizzato (da iperglicemia persistente) a carico di cuore, occhi, reni e sistema nervoso centrale e periferico.

Le complicanze croniche possono essere microvascolari o macrovascolari.

- Le complicanze microvascolari sono dovute al danno a carico dei vasi di piccolo calibro e comprendono:
 - nefropatia diabetica
 - neuropatia, retinopatia
- Le complicanze macrovascolari sono dovute al danno dei vasi di calibro maggiore e comprendono:
 - coronaropatia
 - arteriopatia periferica
 - ictus

Il rischio di complicanze CV - che comprendono infarto del miocardio, scompenso cardiaco, ictus e mortalità CV - è 2-3 volte maggiore nei soggetti con diabete rispetto alla popolazione non diabetica, e gli eventi CV in genere si manifestano a un'età inferiore rispetto a quanto osservato nelle persone senza diabete⁴. Le patologie infettive sono più frequenti e gravi nei pazienti con diabete, contribuendo all'aumento della morbilità e della mortalità. La maggiore frequenza delle infezioni nei soggetti con diabete deriva dalla persistente iperglicemia, che induce una disfunzione del sistema immunitario (alterazione della funzione dei neutrofilii, depressione del sistema antiossidante e dell'immunità umorale), lo sviluppo di danno micro- e macro-vasco-

lare e di neuropatie, la riduzione dell'attività antibatterica a livello urinario, e la dismotilità gastrointestinale e urinaria. Inoltre, l'iperglicemia può aumentare la virulenza di alcuni microrganismi. D'altra parte le infezioni possono diventare fattori precipitanti per alcune complicanze acute della patologia, quali la chetoacidosi diabetica e l'ipoglicemia (**Figura 2**)⁵.

Conseguenza dell'influenza nelle persone affette da diabete

I soggetti con diabete tipo 1 o 2 sono più esposti al rischio delle complicanze gravi e fatali dell'influenza⁶. L'associazione tra influenza e diabete è stata originariamente suggerita nel 1930, e confermata varie decenni più avanti da numerosi studi che hanno evidenziato come i pazienti con diabete fossero più esposti al rischio di essere ospedalizzati, ricoverati in terapia intensiva, o morire per polmonite o influenza rispetto ai soggetti senza diabete⁷. L'evidenza maggiore deriva tuttavia dalla pandemia di influenza A/H1N1 del 2009, durante la quale è emersa la maggiore suscettibilità dei pazienti con diabete alle infezioni gravi, come documentato da numerosi studi in tutto il mondo⁸.

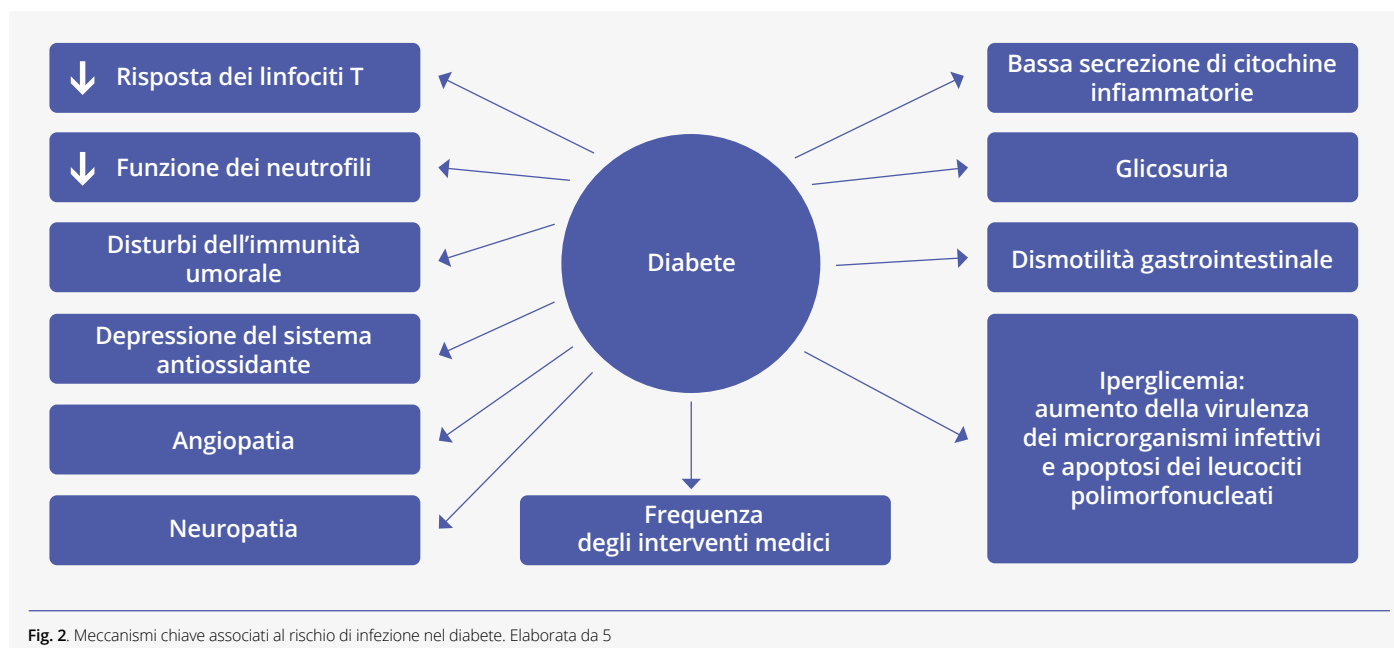


Fig. 2. Meccanismi chiave associati al rischio di infezione nel diabete. Elaborata da 5

Una *review* sistematica con metanalisi sulle popolazioni a rischio di sviluppare forme gravi o complicate di influenza ha evidenziato come la presenza di diabete si associasse a un rischio aumentato di ospedalizzazione per episodi di influenza A/H3N2 e di morte per infezione da parte del virus pandemico A/H1N1pdm09⁹. Oltre a un aumentato rischio (di 3-6 volte) di ospedalizzazione per un episodio di influenza, i pazienti con diabete presentano un rischio di essere ricoverati in terapia intensiva per complicanze legate all'infezione da virus influenzale che è 4 volte maggiore rispetto ai soggetti senza diabete (*adjusted odds ratio* [OR] 4,29; IC 95% 1,29-14,3); tale rischio risulta maggiore di quello associato alle patologie CV (OR 1,77; IC 95% 0,61-5,16)¹⁰.

L'infezione da virus influenzale, inoltre, può aggravare la chetoacidosi diabetica¹¹, e aumenta i livelli glicemici e interferisce con le normali attività quotidiane, riducendo il sonno e l'attività fisica¹². In particolare, uno studio retrospettivo statunitense condotto durante la stagione influenzale 2016-17, che ha confrontato 54.656 adulti con diabete di tipo 2 (T2D) versus 133.016 controlli senza diabete, ha rilevato nei pazienti con T2D e influenza (n=1086) rispetto ai controlli con influenza (n=1567)¹²:

- un aumento del 74% degli episodi di iperglicemia nel periodo peri-influenzale (2 settimane prima e 4 settimane dopo la diagnosi di influenza) rispetto al basale (periodo di 6 settimane immediatamente precedente);
- un aumento della frequenza di polmonite (7,4 volte), cardiopatia ischemica (1,6 volte), sepsi (5,7 volte) nel periodo peri-influenzale rispetto al basale;

- un aumento dell'utilizzo delle risorse sanitarie, in termini di accessi al pronto soccorso (3,7 volte), visite ospedaliere (4,8 volte), prescrizione di antibiotici (3,2 volte) e utilizzo di farmaci antivirali (361 volte);
- una riduzione dei passi compiuti nei 4 giorni precedenti e nei 7 giorni successivi alla diagnosi di influenza rispetto al basale;
- disturbi del sonno, in termini di ritardo di 30 minuti dell'ora di addormentamento, aumento delle notti insonni e della necessità di riposi diurni.

L'iperglicemia cronica di per sé contribuisce anche allo sviluppo delle complicanze dell'influenza, come conseguenza dell'alterazione della risposta immunitaria e dell'aumentata replicazione del virus a livello polmonare¹³.

Efficacia della vaccinazione anti-influenzale nelle persone affette da diabete

Sulla base dei dati disponibili, l'OMS considera le persone con diabete un gruppo ad alto rischio con un'aumentata suscettibilità per lo sviluppo di forme più gravi e complicate di infezioni da virus influenzale¹⁴. Conseguentemente, a livello dei singoli Paesi, la vaccinazione anti-influenzale è fortemente raccomandata per i pazienti con diabete o altri disturbi metabolici¹⁵. L'efficacia della vaccinazione (VE, *vaccine effectiveness*) anti-influenzale nei pazienti con diabete è stata valutata da vari studi e una *review* sistematica con metanalisi, comprendente 11 studi osservazionali per un totale di 170.924 partecipanti, la quale ha evidenziato che: nei pazienti

diabetici in età lavorativa (18-64 anni) la vaccinazione anti-influenzale ha prevenuto le ospedalizzazioni per tutte le cause (*pooled* VE 58%; IC 95% 6-81%) e quelle per influenza o polmonite (VE 43%; IC 95% 28-54%), mentre non ha avuto effetti sulla mortalità per tutte le cause o sulla frequenza di *influenza-like illness* (ILI) (**Tabella**)¹⁶. Nei pazienti di età ≥65 anni la vaccinazione si è dimostrata in grado di prevenire la mortalità per tutte le cause (VE 38%; IC 95% 32-43%), l'ospedalizzazione per tutte le cause (VE 23%; IC 95% 1-40%), l'ospedalizzazione per influenza o polmonite (VE 45%; IC 95% 34-53%), e l'incidenza di ILI (VE 13%; IC 95% 10-16%), sebbene la presenza di fattori confondenti riduca la significatività di questi risultati (**Tabella**)¹⁶. Uno studio retrospettivo condotto in Inghilterra per un periodo di 7 anni ha valutato l'efficacia della vaccinazione anti-influenzale in 124.503 pazienti con T2D¹⁷. Dopo correzione per i possibili fattori confondenti, la vaccinazione anti-influenzale nei pazienti con T2D era associata a:

- una riduzione del 30% del tasso di ospedalizzazione per ictus (*incidence rate ratio* [IRR] 0,70; IC 95% 0,53-0,91),
- una riduzione del 22% del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (IRR 0,78; IC 95% 0,65-0,92),
- una riduzione del 19% del tasso di ospedalizzazione per infarto acuto del miocardio (IRR 0,81; IC 95% 0,62-1,04),
- una riduzione del 24% della mortalità per tutte le cause (IRR 0,76; IC 95% 0,65-0,83).

Questi risultati confermano l'efficacia della vaccinazione anti-influenzale nei pazienti con diabete, in termini di riduzione delle ospedalizzazioni per patolo-

Fascia di età (anni)	Outcome/ Disegno	Numero di studi inclusi	OR grezzo (IC 95%)	I ²	Numero di studi inclusi	OR aggiustato (IC 95%)	I ²	Numero di studi inclusi	OR aggiustato per fuori stagione (IC 95%)	I ²
0-17	Nessuno studio	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	Mortalità per tutte le cause									
18-64	Studi caso-controllo	1	0,46 (0,11-1,89)	NA*	1	0,76 (0,07-8,06)	NA*	0	-	NA*
	Ospedalizzazione per tutte le cause									
	Studi caso-controllo	2	0,32 (0,19-0,54)	0%	3	0,42 (0,19-0,94)	77%	1	0,73 (0,65-0,83)	NA*
	Ospedalizzazione per influenza/polmonite									
	Studi caso-controllo	0	-	-	1	0,57 (0,46-0,72)	NA*	1	0,88 (0,68-1,14)	NA*
	Influenza-like illness									
≥65	Studi di coorte	1	0,76 (0,50-1,15)	NA*	0	-	-	0	-	-
	Studi caso-controllo	0	-	-	1	0,99 (0,97-1,01)	NA*	1	1,00 (0,90-1,12)	NA*
	Mortalità per tutte le cause									
	Studi di coorte	3	0,54 (0,37-0,79)	90%	2	0,62 (0,57-0,68)	0%	1	0,70 (0,37-1,31)	NA*
	Studi caso-controllo	2	0,39 (0,5-0,43)	0%	2	0,44 (0,36-0,53)	0%	0	-	-
	Ospedalizzazione per tutte le cause									
	Studi di coorte	1	0,83 (0,72-0,95)	NA*	0	-	-	1	0,91 (0,71-1,17)	NA*
	Studi caso-controllo	2	0,89 (0,81-0,98)	0%	3	0,77 (0,60-0,99)	94%	1	0,66 (0,59-0,74)	NA*
	Ospedalizzazione per influenza/polmonite									
	Studi caso-controllo	1	0,20 (0,07-0,61)	NA*	1	0,55 (0,47-0,66)	NA*	1	0,48 (0,32-0,70)	NA*
Influenza-like illness										
Non riportato	Studi caso-controllo	0	-	-	1	0,87 (0,84-0,90)	NA*	1	0,82 (0,70-0,96)	NA*
	Mortalità per tutte le cause									
	Studi di coorte	1	1,75 (0,10-32,68)	NA*	0	-	-	0	-	-
Non riportato	Influenza-like illness									
	Studi di coorte	1	0,34 (0,02-5,85)	NA*	0	-	-	0	-	-

Tab. Efficacia della vaccinazione anti-influenzale (a seconda dell'outcome) durante la stagione influenzale e fuori stagione in pazienti diabetici vaccinati e non vaccinati. NA: non disponibile; OR: Odds ratio; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; *Solo 1 studio. Modificata da 16

gie acute cardiovascolari e respiratorie, così come di mortalità per tutte le cause su un arco temporale comprendente 7 stagioni di influenza¹⁷. Sebbene dal punto di vista farmacoeconomico le valutazioni dell'impatto della vaccinazione anti-influenzale nei pazienti con diabete siano poche, alcuni studi suggeriscono che la vaccinazione potrebbe associarsi a un notevole risparmio sui costi sanitari. In particolare, uno studio condotto a Taiwan ha dimostrato un risparmio di 1283 USD per ospedalizzazione nei pazienti diabetici vaccinati rispetto a quelli non vaccinati¹⁸. Analogamente, uno studio condotto in Turchia ha stimato che portando la copertura vaccinale al

20% dei pazienti con diabete si potrebbero prevenire ogni anno 19.777 casi di influenza, 2376 ospedalizzazioni e 236 decessi, con un risparmio complessivo sui costi sanitari di 1,5 milioni di USD¹⁹.

Raccomandazioni delle Autorità Sanitarie/Società Scientifiche sulla vaccinazione anti-influenzale dei soggetti diabetici

Poiché i pazienti con diabete sono riconosciuti tra i gruppi ad alto rischio di infezione da virus influenzale e ad alto rischio di complicanze anche gravi, la vaccinazione anti-influenzale è raccomandata per questa popolazione dall'OMS e dalle Autorità

Sanitarie nazionali in tutti i Paesi³. Anche in Italia i soggetti con diabete fanno parte delle categorie ad alto rischio, per le quali la vaccinazione anti-influenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente²⁰.

Coperture vaccinali subottimali nei soggetti affetti da diabete

Nonostante le raccomandazioni condivise dalle Autorità Sanitarie internazionali e nazionali, le coperture vaccinali rimangono subottimali in tutto il mondo, con percentuali di vaccinazione della popolazione diabetica che non superano il 70% (Figura 3)²¹⁻²⁶.

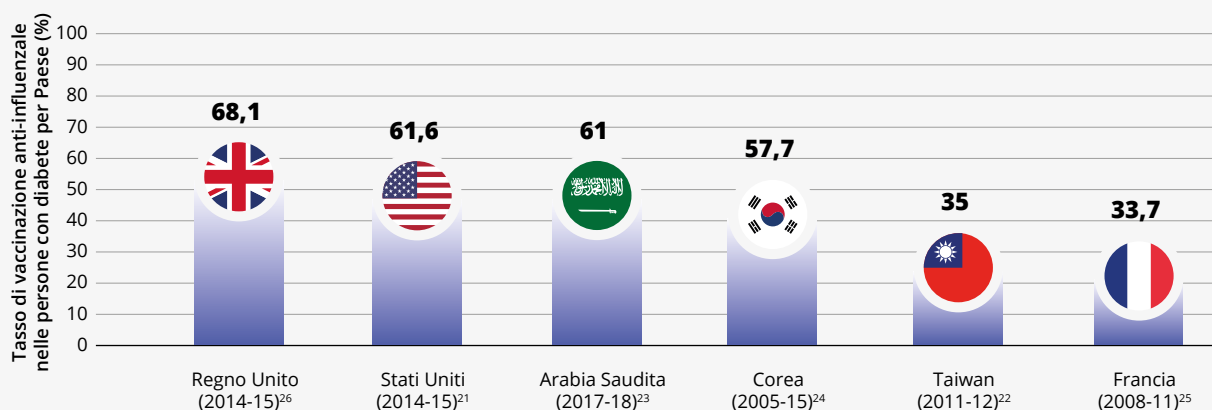


Fig. 3. Coperture vaccinali contro l'influenza in tutto il mondo. Elaborata da 21-26

Sulla base dei dati raccolti dal Sistema Passi per il periodo 2016-2019, la copertura vaccinale nella popolazione adulta

di 18-64 anni con patologie croniche (tra cui anche il diabete) è molto lontana da quella indicata dal Ministero della Salute

come copertura ottimale per gruppi a rischio (Figura 4)²⁷.

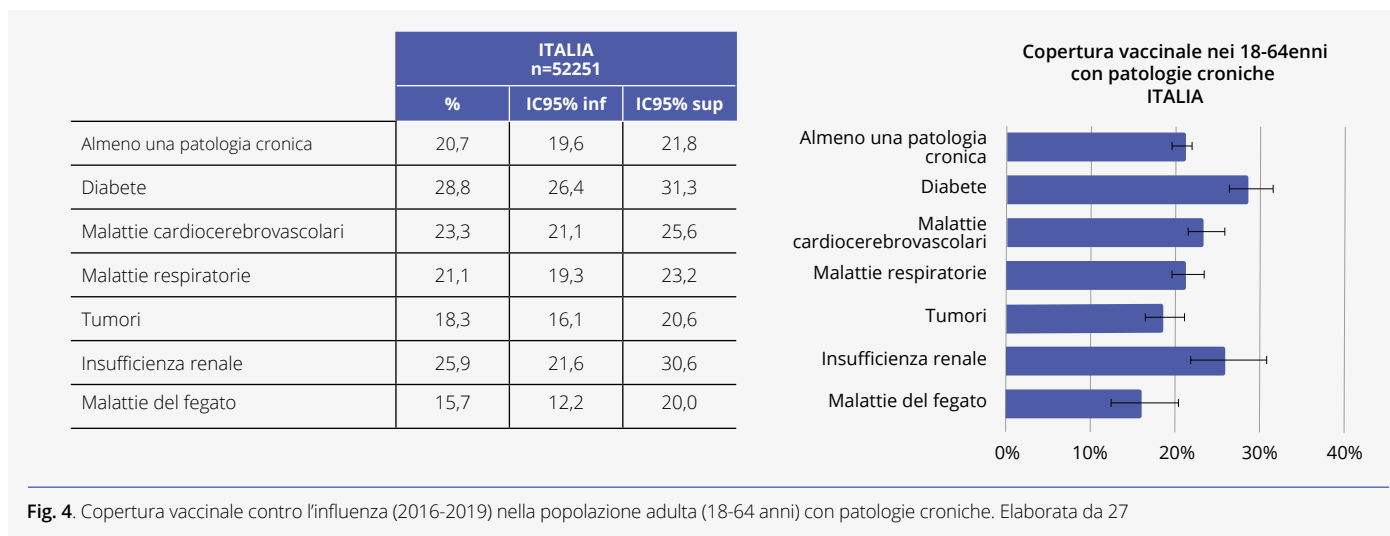


Fig. 4. Copertura vaccinale contro l'influenza (2016-2019) nella popolazione adulta (18-64 anni) con patologie croniche. Elaborata da 27

Bibliografia

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Eighth edition 2017. 2017; <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>. Ultimo accesso ottobre 2021.
2. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine* 2021;39 Suppl 1:A6-A14.
3. World Health Organization (WHO). Fact Sheet: Diabetes. 30 October 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Ultimo accesso ottobre 2021.
4. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes and cardiovascular disease. 2019. <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/cardiovascular-disease.html>. Ultimo accesso ottobre 2021.
5. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16 Suppl 1:S27-36.
6. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine* 2017;35(38):5095-101.
7. Diepersloot RJ, Bouter KP, Hoekstra JB. Influenza infection and diabetes mellitus. Case for annual vaccination. *Diabetes Care* 1990;13(8):876-82.
8. Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza Virus and glycemic variability in diabetes: a killer combination? *Front Microbiol* 2017;8:861.
9. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis f5061. *BMJ* 2013;347.
10. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care* 2010;33(7):1491-3.
11. Cano M, Iglesias P, Perez G, Diez JJ. Influenza A virus (H1N1) infection as a cause of severe diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2010;57(1):37-8.
12. Samson SI, Konty K, Lee WN, et al. Quantifying the impact of influenza among persons with type 2 diabetes mellitus: a new approach to determine medical and physical activity impact. *J Diabetes Sci Technol* 2019;1932296819883340.
13. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, et al. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(2):148-58.
14. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;87(47):461-76.
15. Center for disease control and prevention. People at high risk for flu complications. 2018; Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>. Ultimo accesso ottobre 2021.
16. 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.
17. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ* 2016;188(14):E342-E351.
18. Wang IK, Lin CL, Chang YC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine* 2013;31(4):718-24.
19. Akin L, Macabéo B, Caliskan Z, et al. Cost-Effectiveness of Increasing Influenza Vaccination Coverage in Adults with Type 2 Diabetes in Turkey. *PLoS One* 2016;11(6):e0157657.
20. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null>. Ultimo accesso ottobre 2021.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination Coverage Among Adults With Diagnosed Diabetes: United States, 2015. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db265.htm>. Ultimo accesso ottobre 2021.
22. Yu MC, Chou YL, Lee PL, et al. Influenza vaccination coverage and factors affecting adherence to influenza vaccination among patients with diabetes in Taiwan. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(4):1028-35.
23. Alnaheelah IM, Awadalla NJ, Al-Musa KM, et al. Influenza Vaccination in Type 2 Diabetes Patients: Coverage Status and Its Determinants in Southwestern Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(7):1381.
24. Shin HY, Chung JH, Hwang HJ, Kim TH. Factors influencing on influenza vaccination and its trends of coverage in patients with diabetes in Korea: A population-based cross-sectional study. *Vaccine* 2018;36(1):91-97.
25. Verger P, Cortaredona S, Pulcini C, et al. Characteristics of patients and physicians correlated with regular influenza vaccination in patients treated for type 2 diabetes: a follow-up study from 2008 to 2011 in southeastern France. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(10):930.e1-9.
26. PHE Influenza immunization program for England GP patient groups. Data collection survey Season 2014 to 2015. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/544552/Seasonal_flu_GP_patient_groups_annual_report_2015_2016.pdf. Ultimo accesso ottobre 2021.
27. Sorveglianza Passi. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale?> Ultimo accesso ottobre 2021.

Stefania Maggi

Consiglio Nazionale delle Ricerche – Istituto di Neuroscienze, Padova

Epidemiologia e impatto clinico dell'influenza negli anziani

Sebbene l'influenza sia altamente contagiosa e interessi tutte le età, l'impatto dell'infezione non è distribuito uniformemente. Vari fattori svolgono un ruolo importante nel determinare le conseguenze dell'influenza, quali la suscettibilità al virus circolante, l'età e la concomitanza di altre patologie. Se per i pazienti adulti sani l'influenza non rappresenta in genere un'infezione grave, per gli anziani l'infezione da parte del virus influenzale può associarsi a importanti complicanze, aumentando il rischio di ospedalizzazione

e di mortalità¹. È stato infatti calcolato che dal 54 al 70% delle ospedalizzazioni e dal 71 all'85% dei decessi associati all'influenza interessano pazienti di età ≥ 65 anni². In particolare, sebbene i casi di influenza registrati nelle varie stagioni siano più numerosi nei giovani, i casi di ospedalizzazione sono di gran lunga più frequenti tra i pazienti più anziani (**Figura 1**)^{2,3}.

Uno studio condotto in Israele per valutare la mortalità associata all'influenza in funzione dell'età ha evidenziato che nelle stagioni influenzali comprese tra il 1999 e il 2006 la mortalità complessiva è risultata compresa tra 7,7 e 36,1

casi/100.000: di questi da 4,4 a 24,4 casi/100.000 sono risultati ascrivibili a cause circolatorie o respiratorie, di cui tra 280 e 1516 casi all'anno sono risultati associati all'influenza. Il 90% dei decessi registrati erano in persone di età ≥ 65 anni, rispetto all'1% in quelli di età < 50 anni⁴.

I pazienti anziani sono più suscettibili allo sviluppo di complicanze associate all'influenza, e quindi più esposti al rischio di ospedalizzazione e morte a causa di vari fattori (**Figura 2**)⁵:

- patologie croniche sottostanti
- situazioni di fragilità
- senescenza del sistema immunitario

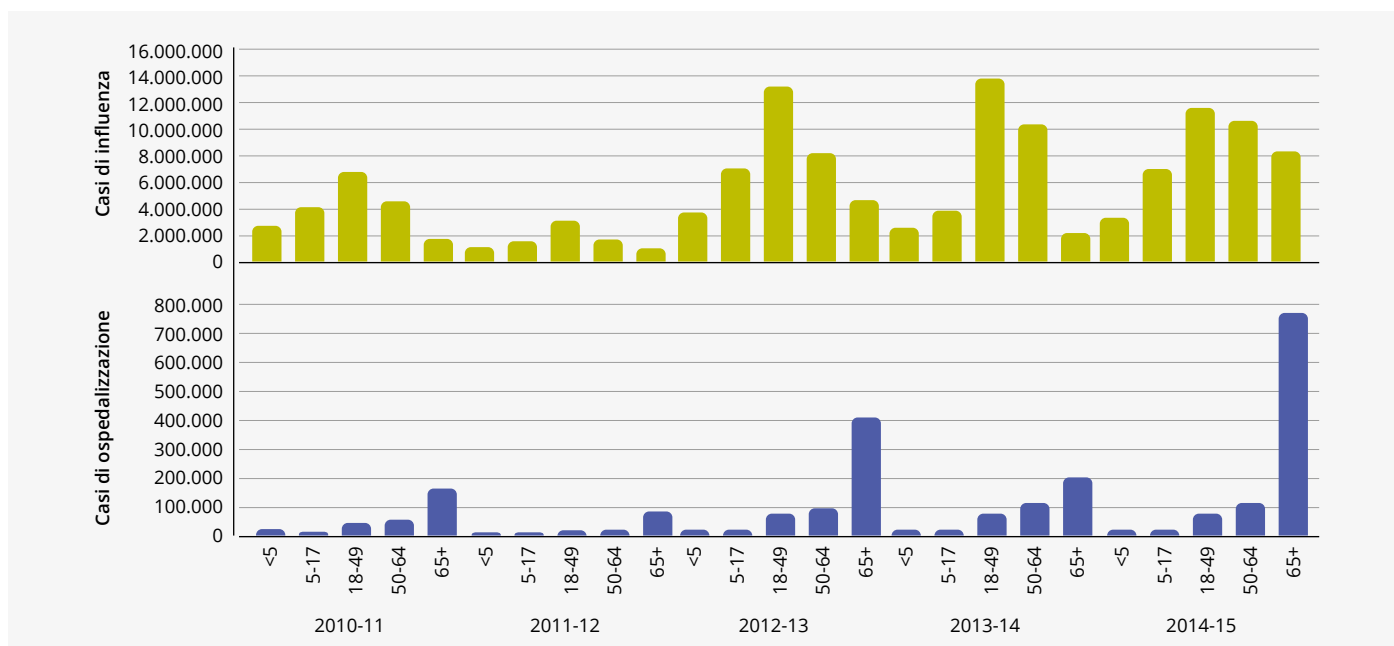


Fig. 1. L'impatto annuale dell'influenza varia per fascia d'età. Elaborata da 2,3.

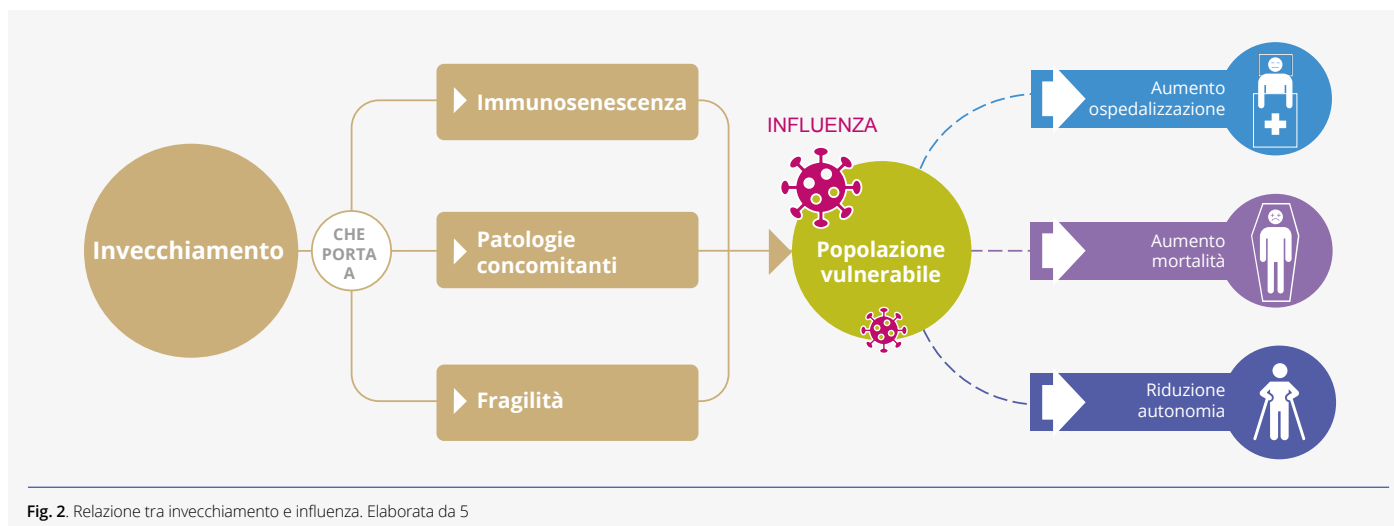


Fig. 2. Relazione tra invecchiamento e influenza. Elaborata da 5

In particolare, l'aumentata mortalità attribuita all'influenza è risultata associata a varie condizioni croniche, quali cardiopatie (aumento di 5 volte), broncopneumopatie croniche (aumento di 12 volte) o entrambe (aumento di 20 volte)⁶. Un'analisi condotta dal CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) statunitense nel 2010 per valutare la mortalità associata all'influenza in soggetti di diverse fasce di età, con patologie CV o respiratorie concomitanti, ha evidenziato un numero annuale di decessi complessivi compreso tra 3349 e 48.614 durante le stagioni influenzali tra 1976/1977 e 2006/2007; i decessi attribuibili solo a polmonite e influenza sono risultati molto inferiori (da 961 a 14.715). Nei pazienti di età ≥65 anni la contemporanea presenza di patologie respiratorie o CV ha determinato un numero annuale di decessi associati all'influenza compreso tra 2344 e 43.727, mentre i decessi attribuibili solo a influenza o polmonite sono risultati

compresi tra 673 e 13.245 all'anno⁷. In Italia i decessi attribuibili all'influenza nel periodo compreso tra le stagioni influenzali 2013/14 e 2016/17 sono stati 68.000, con un tasso medio di mortalità annuale compreso tra 11,6 e 41,2/100.000. La maggior parte di tali decessi è risultata a carico della popolazione anziana (≥65 anni)⁸.

Impatto economico dell'influenza negli anziani

L'elevato rischio di sviluppare complicanze aumenta l'impatto economico dell'influenza nella popolazione anziana. Uno studio condotto negli Stati Uniti nel 2003 ha stimato un *burden* complessivo dell'influenza di 87,1 miliardi di USD, di cui 10,4 miliardi attribuibili a costi medici diretti. Il 64% del costo complessivo dell'influenza e il 40% dei costi medici diretti sono risultati derivare dai pazienti di età ≥65 anni⁹. Uno studio successivo ha confermato tali risultati,

riportando un costo annuale per le 4 patologie soggette a prevenzione vaccinale (influenza, patologie da pneumococco, herpes zoster e pertosse) pari a 26,5 miliardi di USD negli adulti di età ≥50 anni; il 58% di tale costo (15,3 miliardi) è risultato ascrivibile ai pazienti di età ≥65 anni (**Figura 3**)¹⁰. I costi associati all'influenza nella popolazione anziana derivano anche dalle conseguenze dell'ospedalizzazione, comprendenti perdita dell'autonomia personale e aumentato rischio di istituzionalizzazione (**Figura 4**)¹¹. Il declino funzionale è una delle conseguenze negative più comuni e di vasta portata del ricovero ospedaliero del paziente anziano, con ricadute anche sulla famiglia e sul Sistema Sanitario Nazionale. Il declino si mantiene a lungo, fino ad un anno dopo le dimissioni; quando poi nei tre anni successivi non vi è un recupero in termini di funzionalità aumenta il rischio di istituzionalizzazione, disabilità permanente e morte¹¹.

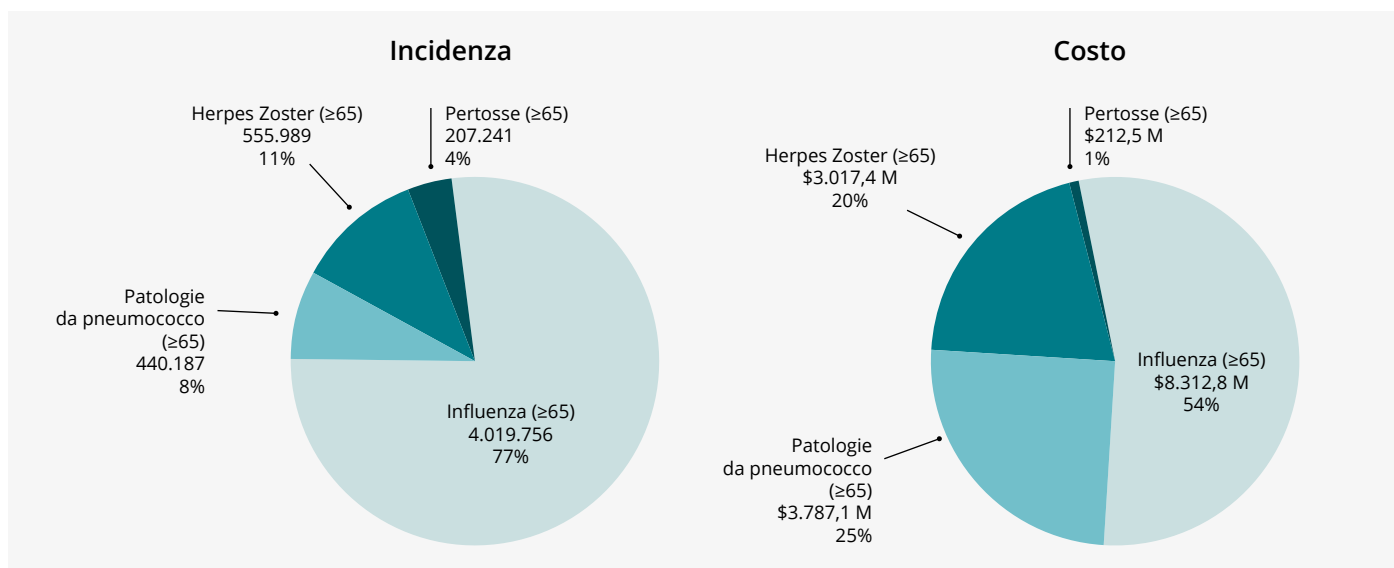


Fig. 3. Percentuale di casi e costi complessivi annuali per le quattro principali malattie prevenibili con vaccino in pazienti di età ≥65 anni. Modificata da 10



Fig. 4. Conseguenze dell'ospedalizzazione nella popolazione anziana. Eleborata da 11.

Risposta immunitaria negli anziani

Con l'avanzare dell'età le risposte immunitarie innata e adattativa vanno incontro a un progressivo deterioramento, definito immunosenescenza, responsabile di una ridotta capacità di rispondere alle infezioni e all'immunizzazione (**Figura 5**)¹². Inoltre, l'impatto dell'invecchiamento sulla risposta innata provoca un aumentato rilascio di citochine infiammatorie, associato a patologie che si sviluppano sempre più frequentemente con l'avanzare dell'età, quali diabete, osteoporosi e aterosclerosi¹³. Per effetto di tali processi negli anziani l'immunogenicità dei vaccini si riduce al 30-40%¹⁴.

Risposta immunitaria innata

Con l'avanzare dell'età la risposta innata da parte di neutrofilii e macrofagi è marcatamente ridotta in termini di attività fagocitaria, a causa di un difetto di espressione dei *Toll-like receptors* (TLRs), proteine transmembrana in grado di riconoscere gli antigeni esogeni e innescare le vie intracellulari di trasmissione del segnale che mediano la risposta antigene-specifica¹⁵. Tali alterazioni riducono l'*uptake* di antigeni esogeni a livello del sito di iniezione e riducono l'immunogenicità dei vaccini¹.

Risposta immunitaria adattativa

La risposta immunitaria adattativa dipende dal rapido riconoscimento degli antigeni esogeni, ed è mediata da proteine presentanti l'antigene (complessi MHC di classe II) localizzate sulla super-

ficie delle cellule presentanti l'antigene (cellule B, macrofagi e cellule dendritiche), che a loro volta interagiscono con le cellule T citotossiche o con le cellule T helper. Vari studi hanno dimostrato una riduzione della capacità delle cellule dendritiche di presentare l'antigene alle cellule T per effetto dell'invecchiamento, con conseguente riduzione della risposta immunitaria¹.

Efficacia e importanza della vaccinazione anti-influenzale negli anziani

L'immunosenescenza determina una riduzione dell'immunogenicità dei vaccini in generale e di quello anti-influenzale in particolare. Tra i pazienti di età ≥ 75 anni la protezione anticorpale indotta dal vaccino anti-influenzale è risultata pari al 29-46%, rispetto al 41-58% nei soggetti di età compresa tra 60 e 74 anni¹⁶. La durata della protezione conferita dalla vaccinazione anti-influenzale nell'anziano non è chiara. Una metanalisi delle evidenze disponibili sulla durata della risposta anticorpale indotta da un vaccino anti-influenzale trivalente inattivato nell'anziano ha rilevato un declino a partire dal giorno 21-42 fino al giorno 360 in termini di titolo anticorpale e di percentuale di pazienti siero-convertiti, suggerendo che la protezione conferita dal vaccino ha una durata inferiore all'anno nei pazienti anziani¹⁷. Questa diminuzione dell'efficacia vaccinale nella

popolazione di età ≥ 65 anni è particolarmente problematica, trattandosi della popolazione per cui l'onere dell'influenza è più gravoso in quanto comporta:

- più della metà dei ricoveri ospedalieri per influenza;
- il 90% dei decessi dovuti all'influenza;
- lunghi e talvolta ripetuti ricoveri in ospedale che possono accelerare l'insorgenza di disabilità e perdita di autosufficienza.

Per tali motivi la politica vaccinale attuale nei confronti dell'influenza stagionale, mirata a prevenire le forme gravi e i decessi, prevede la raccomandazione della vaccinazione per i soggetti di età ≥ 65 anni. La ridotta efficacia vaccinale in questa popolazione è un problema non risolto di Sanità Pubblica, che richiede lo sviluppo di strategie vaccinali più efficaci per i soggetti di età ≥ 65 anni, in risposta a un'importante esigenza di carattere medico. A tal proposito, il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (HD), sviluppato specificamente per la popolazione anziana, ha dimostrato, rispetto al vaccino anti-influenzale a dose standard (SD), di indurre una risposta immunitaria significativamente più elevata evidenziando un'efficacia clinica superiore (+24,2%; IC 95% 9,7-36,5%) nella prevenzione dell'influenza confermata in laboratorio in pazienti di età ≥ 65 anni¹⁸. In uno studio comparativo randomizzato e controllato in 823 case di riposo nella stagione influenzale 2013/2014 condotto su 92.269 residenti, di cui 53.008







Cellule dell'immunità innata	Cambiamenti associati all'età
Neutrofilii 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuzione fagocitosi - Diminuzione chemiotassi - Difetto dell'apoptosi
Macrofagi 	<ul style="list-style-type: none"> - Ridotta presentazione dell'antigene - Diminuzione della produzione di anioni superossido - Difetto della fagocitosi - Diminuzione della produzione di citochine
Cellule NK 	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione del potenziale citolitico - Diminuzione della produzione di citochine e chemochine - Ridotta espressione di CD1 nelle cellule NKT
Collegamento fra immunità innata e immunità adattativa	
Cellule dendritiche 	<ul style="list-style-type: none"> - Ridotta produzione di IFN - Ridotta espressione di CD25 e ICAM-1 nei MODC maturi - Riduzione della citotossicità dei linfociti e maggiore capacità migratoria delle APC derivate da monociti-macrofagi
Cellule dell'immunità adattativa	
Cellule T 	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione dello sviluppo (atrofia del timo); Riduzione del numero di cellule T CD4⁺/CD8⁺ naive e aumento del numero di cellule T effettrici e di memoria CD4⁺/CD8⁺ - Declino della citotossicità e della proliferazione delle cellule T CD8⁺ - Declino nella funzione CD4⁺, con minore produzione di Th1 e Th2.
Cellule B 	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione dello sviluppo; Numero ridotto di cellule B naive - Diminuzione delle risposte delle cellule B a nuovi antigeni - Diminuita diversità dei repertori di cellule B nei soggetti anziani

Fig. 5. Impatto dell'invecchiamento sulle risposte immunitarie innata e adattativa. APC: cellule che presentano l'antigene; ICAM-1: molecole di adesione intercellulare-1; IFN: interferone; MODC: cellule dendritiche derivate da monociti; NKT: natural killer T. Modificata da 12

lungo-degenti di ≥ 65 anni, il vaccino HD ha dimostrato un 20,9% di riduzione dei ricoveri ospedalieri per polmonite ed un 12,7% di riduzione dei ricoveri ospedalieri per malattia respiratoria nei soggetti vaccinati con vaccino HD in confronto ai vaccinati con vaccino SD¹⁹. Il vaccino HD ha inoltre mostrato una maggiore efficacia rispetto al vaccino SD nel prevenire gli episodi influenzali (+ 15,9%; IC 95% 4,1-26,3%) e i ricoveri per l'influenza (+11,7%; IC 95% 7-16,1%), per la polmonite (+ 27,3%; IC 95% 15,3-37,6%) e per gli eventi cardiorespiratori (+17,9%; IC 95% 15-20,8%)²⁰. La copertura vaccinale nella popolazione anziana varia note-

volmente nei diversi Paesi, e solo alcuni hanno raggiunto i *target* di copertura raccomandati: 75% come obiettivo minimo perseguibile e 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio²¹. In Italia, malgrado il drastico calo della copertura vaccinale nella popolazione anziana osservato dal 2005/2006 (68,3%) al 2014/2015 (48,6%), a partire dalla stagione 2015/2016 è stato registrato un costante aumento della copertura, che si è attestata al 65% nell'ultima stagione, con aumento di 11 punti percentuali rispetto alla stagione precedente (**Figura 6**)²². Nonostante si tratti di un risultato importante, soprat-

tutto se confrontato con la copertura della popolazione generale, che ha raggiunto il 24% nell'ultimo anno²², è necessario continuare a implementare strategie per migliorare le coperture vaccinali, sottolineando l'importanza di una scelta del vaccino personalizzata, che tenga conto dell'età e delle specifiche condizioni di rischio del soggetto. In particolare nei soggetti anziani, l'applicazione del concetto di "appropriatezza vaccinale", vale a dire la scelta, tra le varie opzioni disponibili, del vaccino più adatto e appropriato per il soggetto da vaccinare, rappresenta un aspetto importante per l'efficacia della vaccinazione.

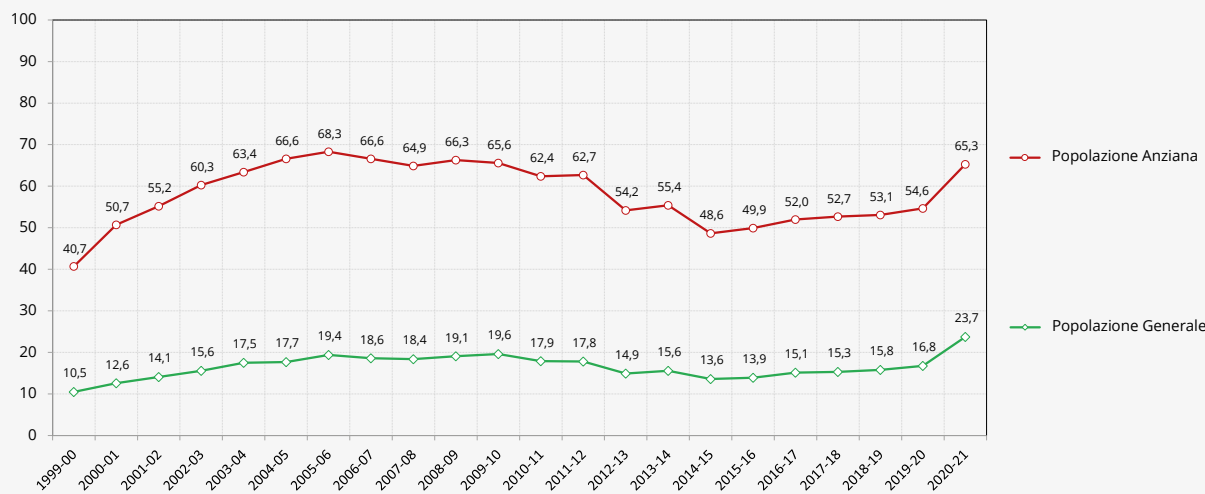


Fig. 6. Vaccinazione anti-influenzale nella popolazione italiana, Stagioni 1999/00 - 2020/21. Modificata da 22

Bibliografia

1. Smetana J, Chlibek R, Shaw J, Splino M, Prymula R. Influenza vaccination in the elderly. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(3):540-549.
2. Reed C, Chaves SS, Daily Kirley P, et al. Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. *PLoS One* 2015;10(3):e0118369.
3. Centers for Disease Control and Prevention. 2014-2015 Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Averted by Vaccination in the United States. <https://www.cdc.gov/flu/about/burden-averted/2014-15.htm>. Ultimo accesso ottobre 2021.
4. Linhart Y, Shohat T, Bromberg M, et al. Excess mortality from seasonal influenza is negligible below the age of 50 in Israel: implications for vaccine policy. *Infection* 2011; 39(5):399-404.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Flu & People 65 Years and Older. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/65over.htm>. Ultimo accesso ottobre 2021.
6. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Co-morbidities associated with influenza-attributed mortality, 1994-2000, Canada. *Vaccine* 2008;26(36):4697-703.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza - United States, 1976- 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59(33):1057-62.
8. Rosano A, Bella A, Gesualdo F, et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis* 2019;88:127-34.
9. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007; 25(27):5086-96.
10. McLaughlin JM, McGinnis JJ, Tan L, et al. Estimated Human and Economic Burden of Four Major Adult Vaccine-Preventable Diseases in the United States, 2013. *J Prim Prev* 2015;36(4):259-73.
11. Società Italiana di Gerontologia e Geriatria. Manuale di competenze in Geriatria. I rischi dell'anziano ospedalizzato. <https://www.sigg.it/manuale-di-competenze-in-geriatria/>. Ultimo accesso ottobre 2021.
12. Majjó M, Clements SJ, Ivory K, et al. Nutrition, diet and immunosenescence. *Mech Ageing Dev* 2014;136-137:116-28.
13. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology* 2007;120(4):435-46.
14. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006; 24(8):1159-69.
15. Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2005; 17:457-62.
16. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, et al. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1078-84.
17. Young B, Xiahong Z, Cook AR, et al. Do antibody responses to the influenza vaccine persist year round in the elderly? A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; 35:212-21.
18. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371(7):635-45.
19. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(9):738-46.
20. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021;39 Suppl 1:A24-A35.
21. World Health Assembly. Resolution WHA56.19. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics; 2003. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78320>. Ultimo accesso ottobre 2021.
22. Ministero della Salute. Influenza, coperture vaccinali stagione 2020-2021. https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5548#:~:text=%20dati%20sulla%20vaccinazione%20anti-influenzale,dati%20aggiornati%2024%20luglio%202021. Ultimo accesso ottobre 2021.
23. https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5548#:~:text=%20dati%20sulla%20vaccinazione%20anti-influenzale,dati%20aggiornati%2024%20luglio%202021. Ultimo accesso ottobre 2021.

Michele Conversano

Dipartimento di Prevenzione, ASL di Taranto

Molte strategie vaccinali si sono dimostrate efficaci nel prevenire l'influenza: in genere, gli attuali programmi vaccinali puntano a proteggere in prima battuta le persone più vulnerabili, quali anziani e soggetti con patologie croniche concomitanti, e in seconda battuta i bambini, gli adolescenti e gli adulti, al fine di limitare la circolazione del virus. Inoltre molti datori di lavoro incoraggiano i propri dipendenti ad aderire alla campagna vaccinale, soprattutto nel caso di operatori sanitari e forze dell'ordine. Altri gruppi a rischio, quali le donne in gravidanza, sono inclusi nei *target* prioritari delle campagne vaccinali stagionali¹. Tuttavia, i dati di copertura vaccinale contro l'influenza nella popolazione adulta globale e nelle categorie a rischio sono ben lontani dagli obiettivi auspicati (minimo 75%; ideale 95%). In Italia, il ricorso alla vaccinazione anti-influenzale fra gli adulti di 18-64 anni non è molto frequente ed è andato riducendosi negli anni fino a scendere al 6,6% nella campagna vaccinale del 2015-2016. I dati di copertura delle ultime 3 campagne vaccinali mostrano un'inversione di tendenza, rilevando un progressivo aumento della copertura vaccinale, che ha raggiunto il 9,1% nell'ultima campagna 2018-2019. Tuttavia, il ricorso alla vaccinazione anti-influenzale prima dei 50 anni di età rimane ancora molto raro (non supera il 5%). Anche fra le persone affette da patologie croniche il ricorso alla vaccinazione anti-influenzale, malgrado venga raccomandato, è molto lontano dall'atteso: nell'ultima campagna vaccinale 2018-2019, solo il 22% delle persone fra i 18 e i 64 anni affette da patologia cronica (malattia cardiovascolare, diabete, insufficienza renale, malattia respiratoria cronica, tumore, malattia cronica del fegato) ha fatto ricorso alla vaccinazione contro l'influenza². Come dimostrano i dati dell'OMS e dell'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico), le vaccinazioni sono uno strumento per rendere più efficaci gli interventi di Sanità Pubblica, risparmiare risorse, contenere i costi diretti e indiretti per il singolo e la società (diminuita produttività, contribuzioni INPS ecc.) e ridurre la perdita fiscale (minore gettito legato ai decessi), con conseguente impatto

favorevole sull'economia e sul PIL. I dati disponibili indicano che, tra spesa del SSN, dell'INPS, delle aziende e delle famiglie (costi diretti e indiretti), l'impatto economico complessivo dell'influenza è pari a circa 2,86 miliardi di Euro/anno. Vaccinando tutta la popolazione italiana di età >18 anni, i costi globali si ridurrebbero a 1,56 miliardi di Euro/anno, generando una diminuzione netta dei costi pari a 1,3 miliardi di Euro/anno. Le risorse preservate grazie a una più diffusa vaccinazione antinfluenzale (almeno quelle di pertinenza del comparto pubblico) potrebbero essere liberate e reinvestite per garantire un'assistenza più efficiente e l'alta specializzazione degli interventi per la gestione dei casi a maggior rischio (diagnostica, PS, UTI, ECMO, rianimazione, chirurgia, ecc.)³. La vaccinazione, quindi, non è e non deve essere considerata un costo, ma un'opportunità di risparmio: a fronte di un limitato risparmio legato al mancato acquisto e somministrazione dei vaccini e all'azzeramento di campagne di sensibilizzazione e chiamata attiva, non vaccinare contro una malattia prevenibile rappresenta un costo molto più rilevante, sia in termini di salute e qualità di vita della popolazione, sia sul piano economico.

Potenziali strategie per migliorare le coperture vaccinali

Contro l'influenza nessuna azione si dimostra più efficace della prevenzione vaccinale, ma soltanto se si riescono a ottenere tassi di copertura adeguati; viceversa, oltre che inefficaci, le campagne vaccinali si rivelano inefficienti, perché comportano una dispersione di risorse senza raggiungere gli esiti attesi. Si ripropongono di seguito le possibili strategie che potrebbero portare a un miglioramento della copertura vaccinale.

Aumento della copertura vaccinale nei soggetti a rischio

Per aumentare la copertura vaccinale nei soggetti a maggior rischio è auspicabile che la raccomandazione per la vaccinazione anti-influenzale parta dal sessantesimo anno di vita. Ciò permetterebbe di intercettare direttamente una proporzione maggiore dei soggetti

a rischio, oltre a una fascia di lavoratori che sarebbero esclusi dalle attuali raccomandazioni, e che per larga parte oggi non vengono vaccinati⁴.

Miglioramento del timing delle campagne vaccinali

Il *timing* ottimale per la somministrazione della vaccinazione anti-influenzale è prima dell'inizio della stagione influenzale, che tuttavia è molto variabile e quindi poco prevedibile di anno in anno. La situazione è complicata anche dalla frequenza bi-annuale dell'epidemia influenzale in alcuni Paesi e dalla variabilità della risposta anticorpale al vaccino in funzione dell'età¹. Alcuni studi hanno suggerito che una strategia vaccinale troppo precoce comporta il rischio di non assicurare livelli anticorpali sufficientemente elevati nel momento dell'esordio dell'epidemia^{5,6}. D'altra parte, ritardare la vaccinazione degli anziani potrebbe assicurare una maggiore probabilità di raggiungere un'immunità sufficiente, ma potrebbe anche comportare difficoltà nel sincronizzare la somministrazione del vaccino con le visite programmate. In genere, la raccomandazione è di somministrare il vaccino entro la fine di ottobre, ma anche una vaccinazione più tardiva, fino a dicembre, potrebbe essere efficace nell'anziano¹. D'altra parte, vista l'attuale situazione epidemiologica relativa alla circolazione di SARS-CoV-2, si raccomanda di anticipare la conduzione delle campagne di vaccinazione anti-influenzale a partire dall'inizio di ottobre, e offrire la vaccinazione ai soggetti eleggibili in qualsiasi momento della stagione influenzale, anche se si presentano in ritardo per la vaccinazione⁷.

Revisione delle tempistiche di pubblicazione della Circolare Ministeriale sulla vaccinazione

Una strategia vaccinale efficace non può prescindere dalla programmazione dei volumi necessari a raggiungere gli obiettivi di copertura, nonché dei tempi di acquisto e distribuzione dei vaccini, fondamentale per garantire l'approvvigionamento dei preparati non appena diventano necessari e per tutto il periodo utile per la somministrazione (ottobre-gennaio). Per favorire la programmazione anticipata e l'acquisto

per tempo dei vaccini anti-influenzali da parte delle Regioni, sono auspicati la pubblicazione della Circolare ministeriale all'inizio della primavera di ogni anno e il periodico confronto Stato-Regioni, orientato ad allineare le raccomandazioni di carattere generale contenute nella Circolare ministeriale ai bisogni effettivi della popolazione e a individuare strategie vaccinali efficienti in funzione dell'area di riferimento, tenuto conto di difficoltà e punti di forza organizzativi a livello territoriale⁷.

Coinvolgimento di MMG/PLS/Specialisti

Per ottenere una migliore copertura vaccinale a livello di popolazione è necessario coinvolgere maggiormente Medici di Medicina Generale/Pediatri di Libera Scelta ed è essenziale sensibilizzare alla vaccinazione tutti gli operatori sanitari, soprattutto nelle strutture ospedaliere (Pronto Soccorso, Unità operative ad alta intensità di cura/con casistiche a rischio, ecc.) e residenziali di ogni livello (RSA, strutture riabilitative, ecc.), nell'ottica di garantire la continuità dell'assistenza nei periodi di picco influenzale e di ridurre i rischi per gli assistiti. Inoltre, vanno maggiormente coinvolti tutti gli Specialisti, in particolare quelli attivi in aree critiche e/o a contatto con popolazioni *target* preferenziali, per aumentare la consapevolezza dei benefici della vacci-

nazione nel paziente cronico a rischio di complicanze. Vanno altresì sensibilizzati i ginecologi-ostetrici per migliorare la prevenzione dell'influenza in gravidanza, oggi ampiamente sottovalutata. Per promuovere la prevenzione dell'influenza e delle sue complicanze a 360°, è cruciale uniformare i messaggi trasmessi dagli operatori sanitari di ogni livello e ambito di competenza, per fornire ai cittadini riferimenti certi e migliorare la fiducia nella vaccinazione antinfluenzale e nelle Istituzioni sanitarie.

Setting alternativi

Per attuare un'efficace prevenzione dell'influenza è necessario stabilire un'alleanza a livello di Sanità Pubblica tra tutti gli attori coinvolti (Ministero della Salute, referenti della Sanità regionale, MMG/PLS, specialisti ospedalieri, infermieri, farmacisti, associazioni di cittadini e pazienti). Fondamentale è, in particolare, l'attivazione di *setting* alternativi di somministrazione del vaccino anti-influenzale per determinate categorie di pazienti (ospedali, farmacie, scuole, ecc.). La somministrazione del vaccino anti-influenzale nell'adulto/anziano viene effettuata attualmente nel 70% dei casi dal MMG, nel 9% dai Servizi vaccinali e nel 20% dei casi in entrambi i *setting*; la somministrazione del vaccino anti-influenzale nei bambini

è affidata in via esclusiva al pediatra soltanto nel 25% dei casi, ai Servizi vaccinali nel 53% e a entrambi i *setting* nel 22% dei casi.

I *setting* vaccinali alternativi sono rappresentati dai Presidi ospedalieri nel 36,1% delle Regioni: queste strutture rappresentano un'opportunità per stabilire un'alleanza tra specialisti e MMG/PLS, e un mezzo di promozione della vaccinazione anti-influenzale.

La possibilità che la somministrazione del vaccino possa avvenire in ambito ospedaliero contribuisce ad aumentare le coperture nei soggetti a rischio migliorando gli esiti clinici, come evidenziato dal minor numero di pazienti ospedalizzati con ictus durante il picco della stagione influenzale⁸.

Il coinvolgimento delle farmacie territoriali per migliorare l'accesso al vaccino anti-influenzale da parte del MMG potrebbe inoltre incrementare l'efficacia dell'intervento di prevenzione. Le Regioni Piemonte e Lombardia sono state le prime ad attivare un sistema di distribuzione "per conto" del vaccino, dove il MMG può prenotare e ritirare secondo necessità le dosi di vaccino da somministrare ai propri pazienti presso le farmacie territoriali vicine al proprio ambulatorio. Questo modello si sta progressivamente espandendo ad altre Regioni italiane.

Bibliografia

1. Smetana J, Chlibek R, Shaw J, et al. Influenza vaccination in the elderly. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Mar 4;14(3):540-49.
2. Sorveglianza Passi. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale?tab-container-1=tab1>. Ultimo accesso novembre 2021.
3. Cicchetti A, Ruggeri M, Gitto L, Mennini FS. Extending influenza vaccination to individuals aged 50-64: A budget impact analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;26(3):288-93.
4. Jiménez-García R, Rodríguez-Rieiro C, Hernández-Barrera V, et al. Effectiveness of age-based strategies to increase influenza vaccination coverage among high risk subjects in Madrid (Spain). *Vaccine* 2011;29(16):2840-5.
5. Song JY, Cheong HJ, Hwang IS, et al. Long-term immunogenicity of influenza vaccine among the elderly: Risk factors for poor immune response and persistence. *Vaccine* 2010; 28:3929-35.
6. Castilla J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, et al. Primary Health Care Sentinel Network; Network for Influenza Surveillance in Hospitals of Navarre. Decline in influenza vaccine effectiveness with time after vaccination, Navarre, Spain, season 2011/12. *Euro Surveill* 2013;18:20388.
7. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null>. Ultimo accesso novembre 2021
8. Ovbiagele B, McNair N, Pineda S, et al. A care pathway to boost influenza vaccination rates among inpatients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(1):38-40.

