

DOCUMENTO DI CONSENSO

I vantaggi della vaccinazione antinfluenzale nel paziente cardiopatico e diabetico



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare

Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma
Tel. 068543541 • E-mail segreteria@siprec.it • Web www.siprec.it



L'iniziativa è stata realizzata con il contributo non condizionante di:

SANOFI PASTEUR 



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare



AUTORI

GIOVANNA GALLO

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma
Collaboratore Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

GIANCARLO ICARDI

Gruppo di Lavoro Vaccini e Politiche Vaccinali,
Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI)
Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal),
Università degli Studi di Genova

GIORGIO SESTI

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma
Presidente Eletto Società Italiana Medicina Interna (SIMI)

FEDERICO TASSINARI

Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal),
Università degli Studi di Genova
Collaboratore Gruppo di Lavoro Vaccini e Politiche Vaccinali,
Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI)

MASSIMO VOLPE

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, Italia
IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)
Presidente Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)



COORDINAMENTO SCIENTIFICO

MASSIMO VOLPE

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, Italia

IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

Presidente della Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare

COORDINAMENTO EDITORIALE

 **aristea**

Via Roma, 10 • 16121 Genova
Tel. 010 553591 • Fax 010 5535970

E-mail genova@aristea.com

Web www.aristea.com



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare



INDICE



1.
Pag. 6

**Prevenzione cardiovascolare
e vaccinazione antinfluenzale:
le nuove evidenze**

Massimo Volpe

2.
Pag. 8

**L'impatto clinico dell'influenza
nel paziente cardiopatico:
il ruolo del Cardiologo**

Massimo Volpe, Giovanna Gallo

3.
Pag. 18

**Rischi legati all'influenza
nel paziente diabetico:
benefici della vaccinazione
e ruolo del diabetologo**

Giorgio Sesti

4.
Pag. 28

**La vaccinazione antinfluenzale:
aspetti epidemiologici,
strategici e di politica sanitaria**

Giancarlo Icardi, Federico Tassinari

1. Prevenzione cardiovascolare e vaccinazione antinfluenzale: le nuove evidenze

Massimo Volpe

Dipartimento di Medicina
Clinica e Molecolare,
Facoltà di Medicina e Psicologia,
Sapienza Università di Roma, Italia
IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)
Presidente Società Italiana di
Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

1. Prevenzione cardiovascolare e vaccinazione antinfluenzale: le nuove evidenze

La relazione sfavorevole tra sindrome influenzale e patologie sistemiche è nota da decenni. Le conoscenze iniziali si sono sviluppate soprattutto nel settore delle patologie respiratorie, mentre successivamente il ruolo di fattore precipitante dell'influenza nei pazienti cardiopatici e in pazienti diabetici si è progressivamente affermato.

Oggi la vaccinazione antinfluenzale costituisce uno dei capisaldi della prevenzione nei soggetti anziani e nei soggetti che presentano condizioni di fragilità come appunto nei pazienti con cardiopatia nota e nei pazienti con diabete.

Tuttavia, ancora oggi il livello di consapevolezza dei rischi cardiovascolari associati all'influenza e la perdita dell'azione cardioprotettiva della vaccinazione antinfluenzale legata ad una persistente sottoutilizzazione non ha ancora raggiunto livelli sufficienti, tanto che la morbilità e la mortalità cardiovascolare collegate all'influenza stagionale rimangono inaccettabilmente elevate.

Questo documento sviluppato dalla Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC), in concerto con la Società Italiana di Medicina Interna (SIMI) e con la Società Italiana Igiene (SItI) si prefigge lo scopo di analizzare le più moderne conoscenze al riguardo, sia dal punto di vista epidemiologico-osservazionale, che fisiopatologico o clinico per fornire ai colleghi medici un sintetico strumento di consultazione e di motivazione, oltre ad avere l'ambizione di stimolare il medico a voler sistematicamente valutare paziente per paziente l'opportunità della vaccinazione antinfluenzale come potente strumento di prevenzione, al fine di contribuire attivamente ad affermare quella necessaria strategia di popolazione che al giorno d'oggi appare irrinunciabile per limitare e contrastare l'eccesso di rischio rappresentato dall'influenza e dai patogeni infettivi, che possono essere contrastati attraverso un razionale ma sistemico impiego delle vaccinazioni.

2. L'impatto clinico dell'influenza nel paziente cardiopatico: il ruolo del Cardiologo

Massimo Volpe

Dipartimento di Medicina
Clinica e Molecolare,
Facoltà di Medicina e Psicologia,
Sapienza Università di Roma, Italia
IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)
Presidente Società Italiana di
Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

Giovanna Gallo

Dipartimento di Medicina
Clinica e Molecolare,
Facoltà di Medicina e Psicologia,
Sapienza Università di Roma
Collaboratore Società
Italiana di Prevenzione
Cardiovascolare (SIPREC)

2. L'impatto clinico dell'influenza nel paziente cardiopatico: il ruolo del Cardiologo

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte a livello mondiale, essendo responsabili di circa 18 milioni di decessi ogni anno, dovuti soprattutto alla cardiopatia ischemica e allo scompenso cardiaco. Le complicanze e la letalità di queste malattie cardiovascolari sono spesso legate a condizioni precipitanti, che modificano in senso sfavorevole ed aggravano, anche in modo repentino, il quadro clinico.

Nell'ambito delle condizioni precipitanti un importante ruolo è svolto dalle patologie infettive, il cui impatto sulle patologie cardiovascolari è un dato noto da molti anni e supportato da una grande mole di dati provenienti da numerosi studi osservazionali retrospettivi e prospettici e dai registri raccolti negli ultimi decenni.

Tra le patologie di carattere infettivo, l'influenza rappresenta di gran lunga la circostanza più comune, soprattutto nelle fasi epidemiche, e sicuramente costituisce un problema primario di sanità pubblica in virtù della sua elevata incidenza e contagiosità.

Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie ha stimato che ogni anno in Europa si verificano oltre 40,000 decessi dovuti all'influenza. Il 90% dei soggetti che vanno incontro ad esiti fatali è di età superiore a 65 anni e per la maggior parte si tratta di soggetti affetti da condizioni morbose croniche, quali le malattie cardiovascolari, il diabete mellito, le malattie immunitarie o respiratorie.

Fin dal 1930 è stata notata una forte correlazione temporale (da 3 giorni fino ad un anno) fra patologie infettivo-flogistiche che interessano le vie respiratorie, in particolare l'influenza e le infezioni da pneumococco, e un aumento del numero di ricoveri per eventi cardiovascolari maggiori, soprattutto sindromi coronariche acute, infarto miocardico e scompenso cardiaco (1,2).

Le vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica rappresentano efficaci presidi di prevenzione in quanto ampiamente disponibili e a basso costo; conseguentemente, costituiscono un elemento fondamentale nell'ambito di programmi di prevenzione cardiovascolare e delle strategie di popolazione e si configurano come un utile intervento di salute pubblica, contribuendo a ridurre in maniera significativa il rischio residuo, non modificabile attraverso il raccomandato controllo dei fattori di rischio più noti quali ipertensione, dislipidemia, diabete mellito e abitudine tabagica (3,4).

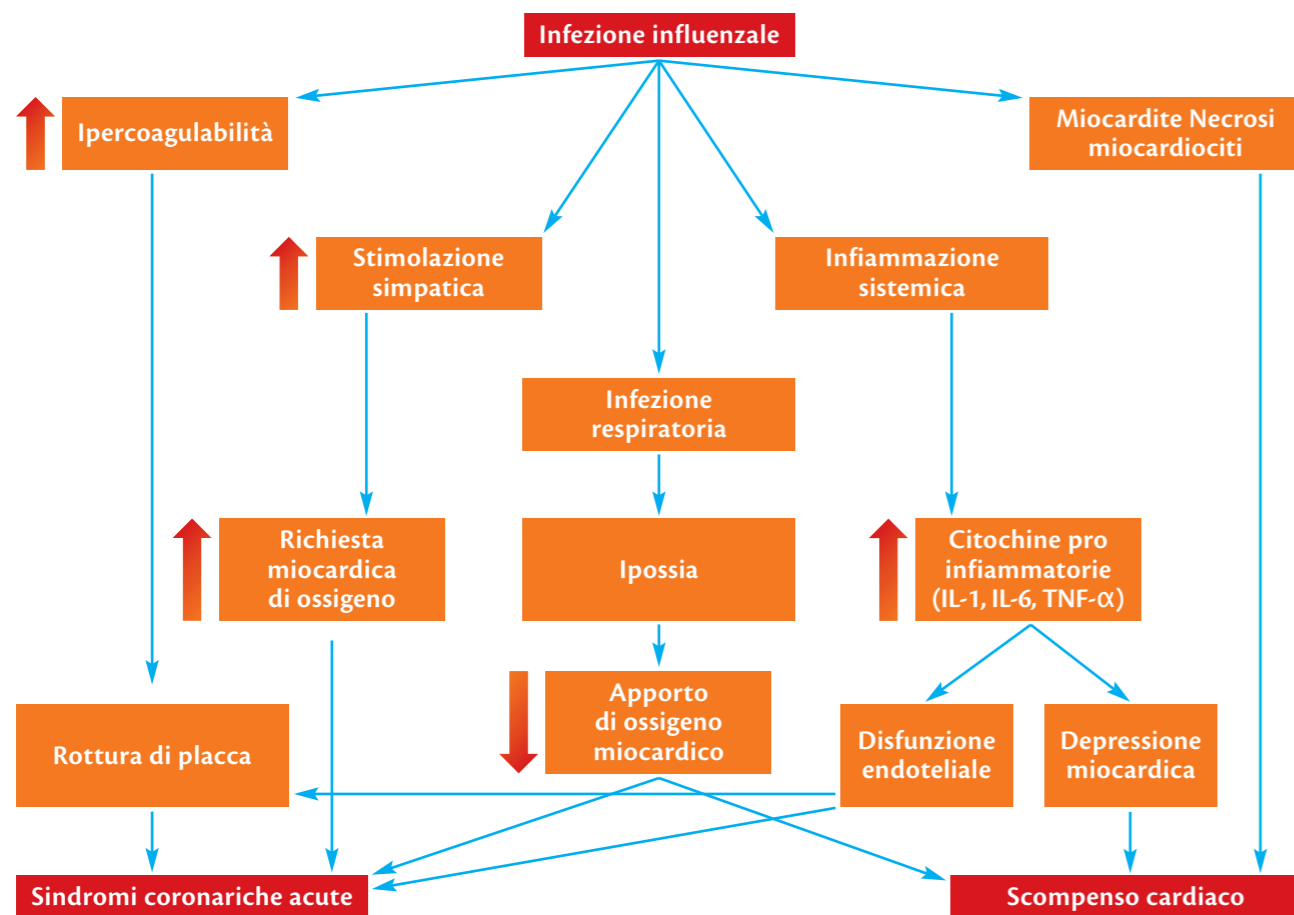
VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

Ogni anno l'epidemia influenzale determina un impressionante impatto sulla Sanità Pubblica italiana, europea e mondiale, ciò è dovuto all'elevato numero di decessi (8000 in Italia) e ospedalizzazioni (40000 sempre nel nostro Paese), soprattutto in soggetti anziani o affetti da patologie croniche, in particolar modo cardiovascolari (4). L'aumento della morbilità e della mortalità non è dovuto soltanto alle complicanze tipiche dell'infezione, fra cui la polmonite virale e le forme batteriche secondarie, ma anche all'aumentata incidenza di sindromi coronariche acute, che risulta essere fino a 5 volte superiore nei 15 giorni successivi ad un'infezione respiratoria, e riacutizzazione di scompenso cardiaco, con una conseguente accelerata progressione della malattia (5,6).

L'associazione fra infezione influenzale e coronaropatia sembrerebbe essere aumentato soprattutto in pazienti anziani, alla prima ospedalizzazione per infarto miocardico e nei primi 3 giorni dall'evento indice. Uno studio cinese ha dimostrato che anticorpi anti-influenza sono presenti in una percentuale di soggetti significativamente superiore nel gruppo affetto da infarto miocardico rispetto a quello di controllo (odds ratio: 5.5 per influenza di tipo A e 20.3 per quella di tipo B).

Numerosi meccanismi sono stati proposti per spiegare la correlazione fra l'influenza e un significativo aumento del rischio cardiovascolare. Sicuramente, fattori fisiopatologici come l'incremento delle richieste metaboliche in concomitanza dell'infezione e l'attivazione adrenergica costituiscono circostanze sfavorevoli soprattutto in presenza di cardiopatia clinicamente nota o ancora in fase subclinica. Accanto a questi fattori, disfunzione endoteliale, arterite, rottura di placca in seguito a stimoli infiammatori, ipercoagulabilità, danno miocardico diretto con evidenza istologica di miocardite e necrosi dei cardiomiociti, aumentato burden aritmico, sovraccarico di volume, ipossia possono di volta in volta costituire cause primarie. Più in dettaglio, le citochine pro-infiammatorie, fra cui le interleuchine IL-1 e IL-6 e il tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), aumentano l'espressione di molecole di adesione sulla superficie endoteliale, promuovendo il passaggio dei leucociti nella lamina intima vascolare, l'ossidazione delle lipoproteine e accelerando il processo aterosclerotico. Inoltre, il TNF- α e l'IL-1 sono in grado di deprimere la contrattilità dei cardiomiociti tramite l'attivazione del "pathway" delle sfingomielinasi e l'alterazione del "pathway" dell'ossido nitrico (Figura 1).

Figura 1. Correlazione fra influenza e aumento del rischio cardiovascolare



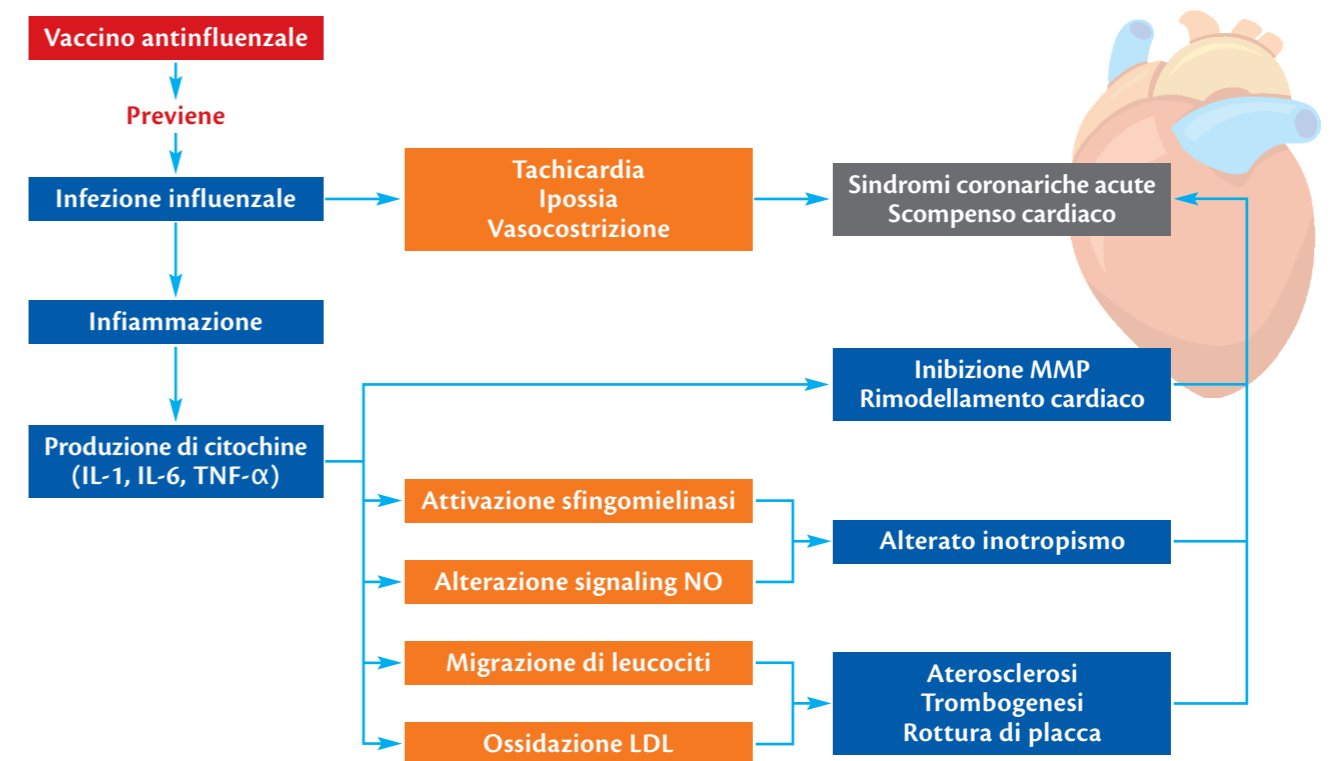
Inoltre, in seguito all'aumentata espressione di inibitori tissutali delle metalloproteinasi, si verifica un aumentato deposito di collagene, che contribuisce allo sviluppo di scompenso cardiaco come conseguenza dell'alterato rimodellamento tissutale e della dilatazione del ventricolo sinistro.

In questo contesto, è stato dimostrato come la vaccinazione antinfluenzale sia in grado di ridurre i livelli di proteina C reattiva, IL-6 e amiloide sierica, riducendo quindi il "burden" infiammatorio potenzialmente implicato nell'aumentata incidenza di complicanze cardiovascolari.

La Figura 2 riassume i principali meccanismi attraverso cui la vaccinazione antinfluenzale può esercitare una significativa cardioprotezione.

Figura 2. Potenziali meccanismi cardioprotettivi della vaccinazione antinfluenzale

LDL, low density lipoprotein; MMP, metalloproteinasi; NO, ossido nitrico



Negli anni vari studi hanno analizzato il potenziale ruolo protettivo della vaccinazione in termini di riduzione di eventi cardiovascolari maggiori, seppur attraverso risultati non sempre univoci, in quanto spesso in popolazioni poco numerose ed eterogenee.

Lo studio FLUVACS (FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes) ha arruolato 301 pazienti, ricoverati per sindromi coronariche acute o in elezione per essere sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea, randomizzati in singolo cieco a ricevere il vaccino antinfluenzale o nessuna terapia. Nel gruppo sottoposto alla vaccinazione è stata dimostrata una significativa riduzione sia dell'"end-point" primario di morte cardiovascolare, sia dell'outcome secondario composto di infarto miocardico, angina instabile con necessità di rivascolarizzazione e mortalità cardiovascolare. È stato inoltre riscontrato come la vaccinazione abbia mantenuto i propri effetti benefici a distanza di tempo, seppure con una modesta riduzione dell'efficacia (8).

Lo studio FLUCAD (Influenza Vaccination in Secondary Prevention From Coronary Ischemic Events in Coronary Artery Disease), condotto in Polonia fra il 2004 e il 2005, ha randomizzato in doppio cieco 658 pazienti a ricevere il vaccino antinfluenzale o un placebo. Sebbene non sia stata dimostrata nessuna efficacia sull'end-point primario di mortalità cardiovascolare, è stato evidenziato un trend, ancorché non significativo, di riduzione dell'end-point composito di rivascolarizzazione coronarica, infarto miocardico e morte (9). Va comunque sottolineato come la limitata numerosità del campione e il basso numero di eventi fatali registrati potrebbero aver concorso a non raggiungere la significatività dei risultati ottenuti.

In un altro studio condotto in Thailandia fra il 2007 e il 2009, 439 pazienti ospedalizzati per sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati alla dimissione a ricevere vaccino antinfluenzale o nessuna terapia. A distanza di un anno, nel gruppo sottoposto alla vaccinazione è stata riscontrata una significativa riduzione del rischio di morte cardiovascolare, infarto miocardico, angina instabile, scompenso cardiaco o ictus ischemico (10).

In una metanalisi che ha incluso 6,735 pazienti, con età media di 67 anni, anamnesi positiva per coronaropatia nel 36.2% dei casi, sottoposti ad un follow-up di quasi 8 anni, è stato dimostrato come il vaccino antinfluenzale riduca complessivamente il rischio di eventi cardiovascolari del 36% (RR, 0.64 [95%CI, 0.48-0.86], p 0.003), con un beneficio ancora più significativo nei pazienti con storia recente di sindromi coronariche acute (RR, 0.45 [95%CI, 0.32-0.63]) (11).

La tabella 1 riassume le caratteristiche dei principali studi sopraelencati.

Tabella 1. Effetti della vaccinazione antinfluenzale sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori
AI, angina instabile; CI, intervallo di confidenza; CV, cardiovascolare; HR, hazard ratio; IMA, infarto miocardico acuto; MACE, eventi cardiovascolari maggiori; RR, rischio relativo; SCA, sindrome coronarica acuta

Studio	Disegno dello studio	Nazione	Numero di soggetti	Popolazione	Tipo di intervento	Effetti della vaccinazione
FLUVACS (10)	Prospettico, randomizzato in singolo cieco	Argentina	301	Soggetti ricoverati per SCA o per eseguire PCI in elezione	Vaccino antinfluenzale vs nessuna terapia	Riduzione mortalità CV (RR 0.34; 95% CI 0.17-0.71) Riduzione end-point composito di IMA, AI e mortalità CV (HR 0.59, 95% CI 0.4-0.86)
FLUCAD (11)	Prospettico, randomizzato in doppio cieco	Polonia	658	Soggetti con coronaropatia stabile	Vaccino antinfluenzale vs nessuna terapia	Riduzione non significativa di mortalità CV (HR 1.06; 95% CI 0.15-7.56) e di end-point composito di rivascolarizzazione coronarica, IMA e morte CV (HR 0.54; 95% CI 0.24-1.21)
Phrommintikul et al. (12)	Prospettico, randomizzato non in cieco	Tailandia	439	Soggetti ricoverati per SCA nelle 8 settimane precedenti	Vaccino antinfluenzale vs nessuna terapia	Riduzione end-point composito di morte CV, IMA, AI, scompenso cardiaco o ictus ischemico (HR 0.70; 95% CI 0.57-0.86)
Udell et al. (13)	Metanalisi	--	6735	6 trials	Vaccino antinfluenzale vs nessuna terapia	Riduzione MACE (RR, 0.64; 95%CI, 0.48-0.86)

Al momento è in corso lo studio IAMI (Influenza vaccination After Myocardial Infarction) che valuterà l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale intraospedaliera in termini di riduzione di mortalità, recidiva di infarto miocardico e trombosi di stent in circa 4400 pazienti con STEMI o NSTEMI (12).

Diversi studi e metanalisi hanno valutato i benefici della vaccinazione antinfluenzale anche in pazienti affetti da scompenso cardiaco, una categoria spesso caratterizzata da notevole fragilità e quindi particolarmente a rischio di complicanze nel caso di episodi infettivi.

Un ampio studio retrospettivo danese, condotto in 134,048 pazienti affetti da scompenso cardiaco, ha dimostrato una riduzione della mortalità del 18% legata alla vaccinazione antinfluenzale (13). È stato inoltre evidenziato come l'efficacia protettiva della vaccinazione sia superiore quando effettuata all'inizio della stagione autunnale, verosimilmente perché viene ridotto il periodo di tempo in cui i pazienti sono esposti al rischio di contagio (13). Questo meccanismo viene avvalorato dal fatto che la riduzione della mortalità era direttamente proporzionale al numero di vaccinazioni a cui i pazienti erano stati sottoposti nel corso della vita.

Anche in una sotto analisi dello studio PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) su 8099 pazienti è stata confermata una riduzione significativa (19%) della mortalità per tutte le cause, ma non della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, in un sottogruppo di pazienti vaccinati (14).

Un ulteriore studio eseguito in 59, 202 pazienti affetti da scompenso cardiaco ha dimostrato una riduzione delle ospedalizzazioni per patologie cardiovascolari nel gruppo sottoposto a vaccinazione antinfluenzale rispetto ai controlli (15).

Uno studio osservazionale condotto in Israele su una popolazione di pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco acuto (primo episodio o riacutizzazione di scompenso cronico) ha mostrato un'associazione fra mortalità per tutte le cause durante il follow up e anamnesi positiva per infezione influenzale nei 12 mesi precedenti al ricovero. È stata inoltre evidenziata una riduzione della mortalità ad 1 e 4 anni, ma non della mortalità intraospedaliera, nei pazienti che erano stati sottoposti a vaccinazione antinfluenzale (16).

Un ampio studio epidemiologico che ha incluso 140,000 pazienti nelle due stagioni 1998-1999 e 1999-2000 ha dimostrato una riduzione del 19% delle ospedalizzazioni cardiovascolari, fra cui 72 ricoveri in meno per scompenso cardiaco, nel gruppo dei soggetti vaccinati (17).

Anche il numero di scariche inappropriate in pazienti portatori di defibrillatore, suggestivo di un deterioramento del substrato patologico di cardiopatia, aumenta nel periodo del picco stagionale di influenza nei soggetti non vaccinati (18).

Una metanalisi di sei studi in una popolazione complessiva di 179,158 pazienti affetti da scompenso cardiaco ha stabilito una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause (HR=0.83; 95% CI 0.76-0.91) nel gruppo sottoposto a vaccinazione antinfluenzale, peraltro in assenza di benefici significativi sulla mortalità cardiovascolare e sulle ospedalizzazioni (19). La tabella 2 riassume le principali caratteristiche degli studi sopraelencati.

Tabella 2. Effetti della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti affetti da scompenso cardiaco
CV, cardiovascolare; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; SC, scompenso cardiaco

Studio	Disegno dello studio	Nazione	Numero di soggetti	Popolazione	Effetti della vaccinazione
Danish Nationwide Cohort Study (15)	Studio di coorte	Danimarca	134,048	Soggetti di età > 18 anni con diagnosi di SC	Riduzione mortalità per tutte le cause e CV (HR 0.82; 95% CI, 0.81-0.84)
Subgroup of PARADIGM-HF (16)	Osservazionale	--	8,099	Soggetti con SC a frazione d'eiezione ridotta	Riduzione mortalità per tutte le cause (HR 0.81; 95% CI, 0.67-0.97)
Mohseni et al. (17)	Caso-controllo	Inghilterra	59,202	Soggetti affetti da SC cronico	Riduzione ospedalizzazioni per MCV (OR 0.73; 95% CI 0.71-0.76)
Kopel et al. (18)	Studio di coorte	Israele	1,964	Soggetti ricoverati per SC acuto	Riduzione mortalità per tutte le cause a 1 anno (HR 0.81; 95% CI 0.66-0.99) e a 4 anni (HR 0.83; 95% CI 0.73-0.95)
Rodrigues et al. (21)	Metanalisi	--	179,158	Soggetti affetti da SC cronico	Riduzione mortalità per tutte le cause (HR=0.83; 95% CI 0.76-0.91)

Attualmente è in corso il trial INVESTED (INfluenza Vaccine to Effectively Stop Cardio Thoracic Events and Decompensated heart failure) che confronterà l'efficacia di una vaccinazione trivalente ad alto dosaggio con quella di una strategia quadrivalente a dosaggio standard nella riduzione dell'outcome composto di mortalità per tutte le cause e ospedalizzazioni per cause cardiovascolari o polmonari in una popolazione di pazienti recentemente ricoverati per scompenso cardiaco (20).

È stato inoltre stimato che il vaccino antinfluenzale sia in grado di prevenire ogni anno 1,5 milioni di casi e 65,000 ospedalizzazioni.

Sulla base di queste evidenze, il vaccino antinfluenzale deve essere a nostro avviso considerato parte integrante delle strategie di prevenzione e gestione delle patologie cardiovascolari, in quanto una misura sicura, efficace e a basso costo.

Le principali linee guida europee e americane raccomandano la vaccinazione antinfluenzale in pazienti con malattia coronarica, di età superiore a 65 anni, ad elevato rischio cardiovascolare (ad esempio i soggetti diabetici) (21,22) e affetti da scompenso cardiaco (23). Non vengono tuttavia indicati livelli di raccomandazione né le classi di evidenza, in considerazione del numero di studi relativamente esiguo e del limitato campione di pazienti arruolati.

In Italia uno degli obiettivi principali del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 è stato quello di aumentare l'adesione alle vaccinazioni nella popolazione generale, offrendo gratuitamente il vaccino nelle fasce più a rischio (tra cui i pazienti cardiopatici), con lo scopo di raggiungere una copertura minima del 75% e ottimale del 95% (4). Tuttavia, il numero di soggetti che si sottopone alla vaccinazione è ancora inadeguato e sono necessari ulteriori sforzi, comprese campagne di sensibilizzazione su larga scala, per aumentare l'adesione alle strategie di prevenzione dell'infezione influenzale.

Le campagne di informazione devono necessariamente includere anche i medici e gli operatori sanitari in quanto il livello di percezione generale sembra essere ancora basso, sia per quello che riguarda la pe-

ricolosità dell'influenza come fattore precipitante, sia per quello che riguarda il potenziale cardioprotettivo della vaccinazione preventiva stagionale.

Per aumentare la copertura nelle popolazioni ad alto rischio cardiovascolare, è stato inoltre proposto di raccomandare la vaccinazione annuale a partire dai 60 anni d'età, in quanto si stima che circa l'80% dei soggetti presenti almeno uno o più fattori di rischio (ipertensione arteriosa 62%, obesità 30%, diabete mellito 15%).

CONCLUSIONI

Nonostante le numerose evidenze circa l'efficacia e la sicurezza dei vaccini antinfluenzali in pazienti affetti da malattie cardiovascolari, il numero di soggetti che si sottopone annualmente alla vaccinazione è ancora insufficiente a garantire un'adeguata copertura.

I principali fattori che contribuiscono alla scarsa aderenza alle strategie di vaccinazione sono rappresentati da una scarsa conoscenza dei rischi e delle complicanze legati alle infezioni respiratorie e sistemiche, dalla scarsa consapevolezza di rappresentare una categoria a rischio più elevato, dal timore di effetti collaterali e, purtroppo, da uno spesso inadeguato "counseling" da parte degli specialisti e dei medici di medicina generale.

Nonostante i numerosi e incessanti sforzi del Ministero della Salute, sono sicuramente necessari ulteriori interventi su ampia scala per aumentare il numero di soggetti vaccinati, sensibilizzando non solo i pazienti, ma anche e soprattutto la classe medica, sull'importanza di questa misura per ridurre la mortalità e la morbosità legate alle infezioni in una popolazione a rischio estremamente elevato.

BIBLIOGRAFIA

1. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007; 28: 1205-10.
2. Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, et al. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis* 2011; 203: 1710-8.
3. Volpe M, Battistoni A, Gallo G, Rubattu S, Tocci G; Writing Committee; Scientific Societies. Executive Summary of the 2018 Joint Consensus Document on Cardiovascular Disease Prevention in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018 Sep;25(3):327-341
4. Volpe M, Tocci G, Accettadura T et al. Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia 2018, Vaccinazioni. *G Ital Cardiol* 2018;19(2 Suppl 1):69S-73S
5. 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):2611-18
6. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9(10):601-10

7. Guan X, Yang W, Sun X, et al. Association of influenza virus infection and inflammatory cytokines with acute myocardial infarction. *Inflamm Res* 2012; 61: 591-8.
8. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *European heart journal*. 2004; 25:25–31.
9. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *European heart journal*. 2008; 29:1350–8.
10. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *European heart journal*. 2011; 32:1730–1735.
11. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *Jama*. 2013; 310:1711–20.
12. Fröbert O, Götberg M, Angerås O, Jonasson L, Erlinge D et al. Design and rationale for the Influenza vaccination After Myocardial Infarction (IAMI) trial. A registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2017 Jul;189:94-102
13. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Køber L, Claggett B et al. Influenza Vaccine in Heart Failure Cumulative Number of Vaccinations, Frequency, Timing, and Survival: A Danish Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2019 Jan 29;139(5):575-586
14. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K, Desai AS, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD; PARADIGM-HF Investigators. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4:152–158.
15. 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;38:326–333.
16. Kopel E, Klempfner R, Goldenberg I. Influenza vaccine and survival in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:264–270.
17. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *The New England journal of medicine*. 2003; 348:1322–32
18. Singh SM, de Souza RJ, Kumareswaran R. Increased defibrillator therapies during influenza season in patients without influenza vaccines. *J Arrhythm*. 2015 Aug; 31(4): 210–214.
19. Rodrigues BS, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ, Caldeira D. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*. 2019 Aug 23. pii: heartjnl-2019-315193
20. Orly Vardeny, Jacob A. Udell, Jacob Joseph, Michael E. Farkouh, Adrian F et al. High-Dose Influenza Vaccine to Reduce Clinical Outcomes in High Risk Cardiovascular Patients: Rationale and Design of the INVESTED Trial. *Am Heart J*. 2018 Aug; 202: 97–103
21. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011; 124:2458–73.
22. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Broton C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1; 37(29): 2315–2381.
23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200
24. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377-86.

3. Rischi legati all'influenza nel paziente diabetico: benefici della vaccinazione e ruolo del diabetologo

Giorgio Sesti

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Facoltà di Medicina e Psicologia,
Sapienza Università di Roma
Presidente Eletto Società Italiana
Medicina Interna (SIMI)

3. Rischi legati all'influenza nel paziente diabetico: benefici della vaccinazione e ruolo del diabetologo

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è sempre più diffuso tanto che le stime dell'International Diabetes Federation relative al 2017 riportano una vera e propria epidemia nel mondo con un numero di persone con diabete pari a 425 milioni che secondo le proiezioni diventeranno 629 milioni nel 2045 (1). Per quanto riguarda l'Italia, i dati più recenti dell'Osservatorio ARNO Diabete, che raccoglie dati della farmaceutica territoriale, schede di dimissione ospedaliera e archivio delle esenzioni per patologia di oltre 10 milioni di cittadini di ogni età, dimostrano che il tasso di prevalenza del diabete è pari al 6.34% (2). E accanto ai casi di diabete diagnosticato ma non rilevati dalle fonti dell'Osservatorio ARNO Diabete ovvero di quei pazienti in solo trattamento dietetico, privi di esenzione ticket e mai ricoverati in ospedale, ci sono i casi di diabete ignoto che secondo stime recenti corrispondono a circa 1 milione di casi. La malattia è complessa, seria e potenzialmente grave: la prevalenza e l'incidenza delle complicanze cardio-vascolari quali infarto del miocardio, ictus, vasculopatia periferica risulta aumentata da 2 a 3 volte nelle persone con diabete tipo 2 rispetto alla popolazione non diabetica, il diabete è la prima causa di cecità in età lavorativa, la seconda causa di insufficienza renale terminale e la prima causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori. In questo contesto epidemiologico e clinico del diabete e delle sue complicanze micro- e macro-vascolari, si inserisce l'osservazione della aumentata suscettibilità delle persone con diabete nei confronti delle infezioni (3).

DIABETE E AUMENTATA SUSCETTIBILITÀ ALLE INFEZIONI

Diverse evidenze suggeriscono che sia il diabete tipo 1 sia quello tipo 2 siano associati ad un maggiore rischio di infezioni comuni quali quelle delle vie respiratorie, del tratto uro-genitale, della cute e delle mucose (4). Uno studio di coorte retrospettivo condotto nel Regno Unito ha confrontato 102.493 soggetti con diabete seguiti da medici delle cure primarie di età compresa tra 40 e 89 anni (5.863 diabete tipo 1 e 96.630 diabete tipo 2) con un gruppo di 203.518 soggetti di controllo per valutare i tassi di infezione nel periodo 2008-2015 (5). È stato osservato come il rischio di infezione fosse aumentato del 47% nei soggetti con diabete tipo 2 e del 66% in quelli tipo 1. Inoltre, il tasso di ospedalizzazione per patologia infettiva era aumentato dell'88% nei soggetti con diabete tipo 2 e di 3.71 volte nei soggetti con diabete tipo 1. In uno studio di coorte retrospettivo basato su dati amministrativi condotto in Canada e comprendente un gruppo di soggetti con diabete e un gruppo di controllo di pari numerosità (513.749 soggetti in ciascun gruppo) è stato osservato che il rischio di ospedalizzazione o di diagnosi per malattie infettive fosse significativamente maggiore nei soggetti con diabete (rischio relativo 1.21, IC99% 1.20 - 1.22) (6). Il rischio di sola ospedalizzazione era due volte maggiore nei soggetti con diabete (rischio relativo 2.01; IC99% 1.96 - 2.06) (6). In un altro studio condotto in Danimarca comprendente circa 350.000 partecipanti, il rischio di prima ospedalizzazione per polmonite era aumentato del 22% (rischio relativo 1.22 95%CI 1.14-1.30) nei soggetti diabetici in buon controllo metabolico (HbA1c < 7%) e aumentava fino al 60% (rischio relativo 1.6 95%CI 1.44-1.76) nei soggetti in cattivo controllo metabolico (HbA1c > 9%) (7). In uno studio di sorveglianza condotto nel 2009 in Canada tra i pazienti ricoverati in ospedale con diagnosi di infezione da virus dell'influenza A (H1N1), i soggetti con diabete mostravano un rischio di ospedalizzazione tre volte maggiore (rischio relativo 3.10, IC95% 2.04-4.71) e di quattro volte maggiore di rischio di ricovero in terapia intensiva (rischio relativo 4.29, IC95% 1.29-

14.3) (8). Una meta-analisi condotta per valutare i fattori di rischio associati ad esiti gravi nei pazienti con influenza stagionale e pandemica ha evidenziato come i soggetti diabetici presentino un rischio nove volte maggiore (Odds ratio 9.91, IC95% 5.46-17.99) di ospedalizzazione per influenza stagionale rispetto ai non diabetici e quattro maggiore (Odds ratio 4.26, IC95% 3.14-5.77) per influenza pandemica (9). Un recente studio ha utilizzato la Flu and Other Respiratory Viruses Research (FOREVER) Cohort che include i risultati dei test per la ricerca di tutti i virus respiratori eseguiti tra maggio 2009 e maggio 2014 in 11 laboratori della Public Health Ontario e in 8 ospedali accademici per valutare l'associazione tra infezioni acute respiratorie e infarto del miocardio in una popolazione di soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare, metà dei quali affetti da diabete (10). Lo studio ha documentato che l'influenza confermata con esami di laboratorio fosse associata ad un rischio sei volte maggiore di ospedalizzazione per infarto miocardico acuto nei primi sette giorni dalla diagnosi dell'infezione (10).

Anche la mortalità per infezioni è aumentata nei soggetti con diabete. Nello studio condotto in Canada i soggetti con diabete presentavano un significativo incremento del rischio relativo di decesso (rischio relativo 1.84; IC99% 1.73-1.95) per patologia infettiva rispetto ai soggetti di controllo (6). Nello studio retrospettivo condotto nel Regno Unito la mortalità per infezioni nei soggetti con diabete tipo 2 era aumentata del 92% rispetto ai soggetti di controllo e di 7.72 volte nei soggetti con diabete tipo 1 (5). Una revisione meta-epidemiologica di 97 studi di coorte prospettici comprendente 820.900 persone con diabete che ha valutato il rischio di mortalità per causa specifica ha evidenziato un aumento di oltre due volte del rischio di mortalità per infezione escludendo quelle causate da polmonite (rischio relativo 2.39, IC95% 1.95-2.93) e del 65% del rischio di mortalità per polmonite (rischio relativo 1.65, IC95% 1.45-1.92) (11).

L'aumentata mortalità per influenza o polmonite tende a mantenersi negli anni come dimostrato da uno studio condotto negli Stati Uniti che ha valutato le variazioni della mortalità per cause specifiche attraverso una survey nazionale (12). Nel periodo 1988-1994 la presenza di diabete era associata ad un aumento del 60% del rischio di mortalità per influenza o polmonite mentre nel periodo 2010-2015 l'aumentato rischio risultava del 40% con una riduzione nell'ultimo ventennio che però non annullava le differenze con la popolazione priva di diabete (12).

MECCANISMI LEGATI ALLA VULNERABILITÀ ALLE INFEZIONI NEL DIABETE

Diversi meccanismi patogenetici sono implicati nell'aumentata suscettibilità alle infezioni dei soggetti con diabete (13,14). Molteplici difetti immunitari associati al diabete possono ridurre le difese dalle infezioni incluso la riduzione di produzione di interleuchina (IL)1 β , di interferone di tipo I e di IL22. L'interferone di tipo I ha molteplici effetti, compresa l'attività antivirale, mentre IL22 riduce l'infiammazione cronica e attiva l'immunità antimicrobica e preserva la barriera mucosa intestinale. L'iperglicemia riduce gli effetti antimicrobici dei macrofagi, la chemiotassi, altera l'attività battericida e la degranolazione dei neutrofili in risposta ai lipopolisaccaridi batterici. L'iperglicemia inoltre induce la glicazione non enzimatica delle proteine, comprese quelle del complemento, sistema coinvolto nell'opsonizzazione di agenti patogeni, alterandone la corretta attivazione. Il cattivo controllo glicemico influisce anche sulla produzione di glutatione ridotto la cui carenza altera la produzione di IL2 e IFN-

gamma da parte delle cellule mononucleari causando una ridotta soppressione dei batteri intracellulari. Alterazioni funzionali e strutturali dell'apparato respiratorio associati al diabete possono influenzare i meccanismi di eliminazione dei virus e dei batteri determinando un maggiore rischio di infezione. Le complicanze stesse del diabete possono contribuire ad accrescere ulteriormente il rischio di infezione. Infatti, la patologia vascolare e la conseguente ridotta perfusione dei tessuti, la neuropatia sensoriale e neuropatia autonoma che riducono la sensibilità agli stimoli dolorosi e ai micro-traumi ripetuti, la riduzione della sudorazione, la disidrosi, le infezioni nelle pieghe del corpo nelle persone obese, le infezioni del piede, la ritenzione urinaria, le alterazioni della mobilità e dell'assorbimento gastrointestinale possono facilitare l'insorgenza di infezioni.

BENEFICI DELLA VACCINAZIONE INFLUENZALE NEL SOGGETTO DIABETICO

Malgrado il diabete sia associato a difetti immunitari, la risposta immunologica al vaccino influenzale è intatta. In uno studio di confronto tra un gruppo di soggetti diabetici tipo 2 e un gruppo di controllo entrambi di età >65 anni (età media 75 anni), la risposta anticorpale al vaccino influenzale misurata mediante il test di inibizione della emo-agglutinazione è risultata sovrapponibile (15). Simili risultati sono stati ottenuti in un altro studio condotto in soggetti più giovani (età media 60 anni nel gruppo di controllo e 63 nel gruppo diabetico) (16). Anche in questo studio i profili di immunogenicità erano simili nei due gruppi come pure non è stata osservata alcuna differenza sotto il profilo della sicurezza (16). Risultati simili sono stati ottenuti in soggetti con diabete tipo 2 sottoposti a vaccino influenzale trivalente (17). Analogamente, lo studio di diversi biomarcatori specifici dei linfociti B in risposta al vaccino come la percentuale di linfociti B della memoria, l'incremento del numero di plasmablasti e di TNF-alfa intracellulare in linfociti B e monociti è risultato simile nelle persone con diabete tipo 2 rispetto ai controlli indipendentemente dalla età (18). Anche i soggetti con diabete tipo 1 dimostrano una normale risposta al vaccino influenzale pandemico come dimostrato in uno studio condotto in 80 diabetici tipo 1 (età media 16 anni) sottoposti a vaccino influenzale adiuvato con MF59 combinato con un vaccino stagionale trivalente per la stagione 2009-2010 (18). Un mese dopo l'immunizzazione, il tasso di sieroconversione al virus H1N1 pandemia A era del 92.5% con una percentuale complessiva del 100% di vaccinati con titoli anticorpali protettivi (\geq 1:40) (19).

L'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in soggetti con diabete è stata oggetto di diversi studi che sono stati analizzati in modo sistematico in due recenti review (20,21). In una delle due analisi sistematiche sono stati selezionati, in base a rigorosi criteri di inclusione ed esclusione, cinque studi di buona qualità metodologica hanno fornito dati sugli effetti della vaccinazione antinfluenzale sul rischio di ospedalizzazione e di mortalità per tutte le cause (Tabella 1 e 2) (20, 22-26).

Tabella 1. Effetti della vaccinazione antinfluenzale sul rischio di ospedalizzazione

Nazione	Bibliografia	Disegno dello studio	Stagione influenzale	Numero di soggetti	Tipo di diabete	Esiti
Canada	22) Lau D et al. 2013	Coorte Retrospectivo	2000-2008	91.605 diabetici adulti	Tipo 1 e tipo 2 per tutte le cause	Riduzione rischio ospedalizzazione del 28% (IRR 0.72, IC95% 0.68-0.76) nei diabetici in età lavorativa e del 33% (IRR 0.67, IC95% 0.64-0.70) nei diabetici >65 anni
Olanda	23) Looijmans-Van den Akker I et al. 2006	Caso-controllo	1999-2000	9.238 diabetici adulti	Tipo 1 e tipo 2	Tasso d'incidenza di ospedalizzazione 12 per 1000 persone nei diabetici vaccinati rispetto a 25.2 per 1000 persone nei diabetici non vaccinati
Taiwan	24) Wang IK et al. 2013	Coorte Retrospectivo	2001-2009	4.454 diabetici vaccinati e 4571 diabetici non vaccinati	Tipo 1 e tipo 2	Riduzione rischio di ospedalizzazione del 12% (HR 0.88 IC95% 0.81-0.96) e del 70% di ricovero in terapia intensiva (hazard ratio 0.30 IC95% 0.19-0.47)
Regno Unito	25) Vamos EP et al. 2016	Coorte Retrospectivo	2003-2010	124.503 diabetici	Tipo 2	Riduzione rischio di ospedalizzazione del 22% per infarto del miocardio (IRR: 0.78, IC95% 0.6-0.93), 18% per ictus (IRR: 0.82, IC95% 0.67-1.00), 17% per scompenso cardiaco (IRR: 0.83, IC95% 0.74-0.93) e 25% per polmonite o influenza (IRR 0.75, IC95% 0.684-0.82) durante la stagione influenzale

Tabella 2. Effetti della vaccinazione antinfluenzale sul rischio di mortalità per tutte le cause

Nazione	Bibliografia	Disegno dello studio	Stagione influenzale	Numero di soggetti	Tipo di diabete	Esiti
Olanda	23) Looijmans-Van den Akker I et al. 2006	Caso-controllo	1999-2000	9.238 diabetici adulti	Tipo 1 e tipo 2	Riduzione mortalità per tutte le cause durante la stagione influenzale del 56% nei diabetici di età >65 anni e del 24% in quelli di età compresa tra 18 e 64 anni
Taiwan	24) Wang IK et al. 2013	Coorte Retrospectivo	2001-2009	4454 diabetici vaccinati e 4571 diabetici non vaccinati	Tipo 1 e tipo 2	Riduzione rischio per mortalità per tutte le cause del 56% (HR 0.44, IC 95% 0.36-0.54)
Regno Unito	25) Vamos EP et al. 2016	Coorte Retrospectivo	2003-2010	124.503 diabetici	Tipo 2	Riduzione 50% della mortalità per tutte le cause durante la stagione influenzale (IRR 0.50, IC 95% 0.45-0.54)
Stati Uniti	26) Hak E et al. 2002	Coorte Retrospectivo	1996-1998	13966 diabetici vaccinati e 8025 diabetici non vaccinati	Tipo 1 e tipo 2	Riduzione del rischio assoluto di ospedalizzazione per polmonite e influenza o mortalità totale del 17.8 per 1000 persone vaccinate nella stagione 1996-1997 e del 6.7 per 1000 persone vaccinate nella stagione 1997-1998

In un studio retrospettivo condotto in Canada su 91.605 soggetti con diabete, la vaccinazione antinfluenzale era associata ad una riduzione del rischio incidente di ospedalizzazione per tutte le cause del 28% (IRR 0.72, IC95% 0.68-0.76) nei soggetti diabetici in età lavorativa e del 33% (IRR 0.67, IC95% 0.64-0.70) nei soggetti diabetici con età >65 anni (età media 74 anni) rispetto ai soggetti diabetici non vaccinati (22). Simili risultati sono stati osservati in uno studio caso-controllo condotto in Olanda comprendente 9.238 soggetti con diabete: il tasso d'incidenza di ospedalizzazione nei soggetti con diabete vaccinati di età compresa tra 18 e 64 anni era pari a 12 per 1000 persone durante il periodo 1999/2000 rispetto a 25.2 per 1000 persone nei soggetti diabetici non vaccinati (23). In un altro studio retrospettivo condotto a Taiwan su soggetti con diabete di età >65 anni, la vaccinazione antinfluenzale era associata ad una riduzione del rischio di ospedalizzazione del 12% (hazard ratio 0.88 IC95% 0.81-0.96) e del 70% di ricovero in terapia intensiva (hazard ratio 0.30 IC95% 0.19-0.47) (24). In uno studio retrospettivo condotto nel Regno Unito che ha incluso 124.503 soggetti con diabete di tipo 2, dopo correzione per vari fattori confondenti la vaccinazione antinfluenzale era associata ad una riduzione del rischio incidente di ospedalizzazione per infarto del miocardio pari al 22% (IRR: 0.78, IC95% 0.6-0.93), ictus pari 18% (IRR: 0.82, IC95% 0.67-1.00), scompenso cardiaco pari al 17% (IRR: 0.83, IC95% 0.74-0.93) e per polmonite o influenza pari 25% (IRR 0.75, IC95% 0.684-0.82) durante la stagione influenzale (25).

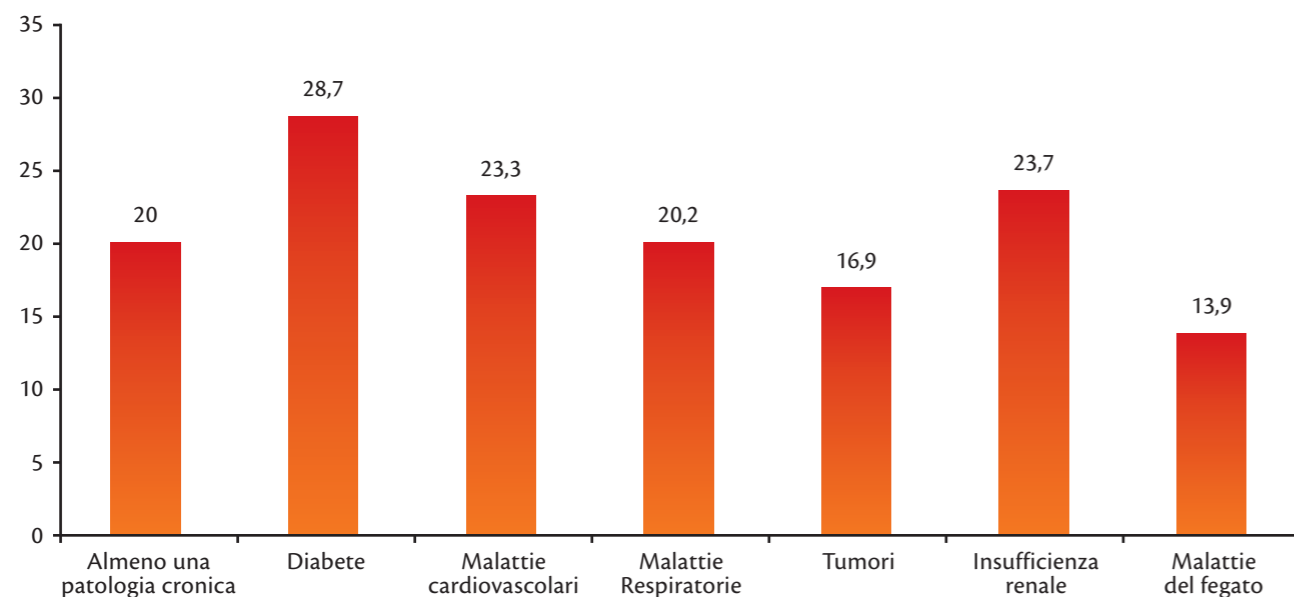
Quattro studi di buona qualità metodologica hanno evidenziato come la vaccinazione antinfluenzale stagionale sia efficace nel prevenire la mortalità nei soggetti diabetici, in particolare in quelli più anziani (>65 anni) (Tabella 2) (23-26). Nello studio condotto in Olanda, la vaccinazione antinfluenzale era in grado di prevenire la mortalità per tutte le cause durante la stagione influenzale del 56% nei diabetici di età >65 anni e del 24% in quelli di età compresa tra 18 e 64 anni (23). Nello studio condotto a Taiwan, il rischio per mortalità per tutte le cause era ridotto del 56% (HR 0.44, IC 95% 0.36-0.54) nei soggetti con diabete che avevano ricevuto la vaccinazione antinfluenzale rispetto ai diabetici non vaccinati (24). Nello studio condotto nel Regno Unito, la vaccinazione antinfluenzale è stata associata ad una riduzione del 50% della mortalità per tutte le cause durante la stagione influenzale nei soggetti con diabete di tipo 2 (IRR 0.50, IC 95% 0.45-0.54) (25). In uno studio retrospettivo condotto negli Stati Uniti che ha incluso un gruppo di soggetti con diabete di età >65 anni vaccinato nei confronti dell'influenza (n=13.966) e un gruppo di soggetti diabetici di pari età non vaccinati (n=8025), la vaccinazione antinfluenzale era associata ad una riduzione del rischio assoluto di ospedalizzazione per polmonite e influenza o mortalità totale del 17.8 per 1000 persone vaccinate nella stagione 1996-1997 e del 6.7 per 1000 persone vaccinate nella stagione 1997-1998 (26).

RACCOMANDAZIONI DELLE ORGANIZZAZIONI SANITARIE INTERNAZIONALI E DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

La vaccinazione annuale contro l'influenza nelle persone con diabete è raccomandata dalle Organizzazioni Sanitarie Internazionali incluso l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) degli Stati Uniti e l'European Centre for Disease Prevention and Control con l'obiettivo di raggiungere una copertura vaccinale di almeno il 75% della popolazione vulnerabile (27-29). In Italia, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19 e le raccomanda-

zioni del Ministero della Salute per la prevenzione e controllo dell'influenza per la stagione 2018-2019 prevedono un'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale per il paziente diabetico, in quanto appartenente alla categoria di soggetti a rischio, fissando obiettivi - minimo e ottimale - di copertura vaccinale al 75% e al 95%, rispettivamente (30,31). Gli Standard di Cura dell'American Diabetes Association e delle società scientifiche diabetologiche italiane, Società Italiana di Diabetologia (SID) e Associazione Medici Diabetologi (AMD), raccomandano di effettuare annualmente la vaccinazione antinfluenzale in tutti i soggetti con diabete di età superiore ai 6 mesi (32,33). Nonostante queste raccomandazioni e i documentati benefici clinici della vaccinazione antinfluenzale nei soggetti con diabete, in Italia gli attuali livelli di copertura vaccinale nei soggetti diabetici risultano distanti dai target fissati a livello ministeriale. Secondo i dati del sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), relativi al periodo 2015-2018, l'attuale livello di copertura vaccinale antinfluenzale nei soggetti con diabete di età compresa tra 18 e 64 anni si ferma al 28,7% (Figura 1) (34).

Figura 1. Coperture vaccinali in Italia in soggetti adulti 18-64 anni con malattie croniche (Sorveglianza PASSI 2015-2018)



Il rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza FluNews - Italia relativo alla stagione influenzale 2018/2019 fornito dall'Istituto Superiore di Sanità ha evidenziato 809 casi gravi di influenza confermata in soggetti con diagnosi di Sari (Severe Acute Respiratory Infection) e/o Ards (Acute respiratory distress syndrome) ricoverati in terapia intensiva, 198 dei quali sono deceduti. Nell'84% dei casi gravi e nell'89% dei decessi era presente almeno una condizione di rischio preesistente quali diabete, tumori, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche e obesità (35).

Diversi sono i fattori per i quali i soggetti con diabete non effettuano la vaccinazione antinfluenzale tra cui il timore di effetti collaterali legati al vaccino, la mancata consapevolezza di essere una popolazione a maggior rischio di complicanze associate all'influenza e la scarsa conoscenza dei benefici della vaccinazione antinfluenzale (36). D'altra parte, i principali fattori associati a una maggiore probabilità di accesso alla

vaccinazione antinfluenzale nel soggetto diabetico sono l'età avanzata, una maggiore durata del diabete, un regolare contatto con lo specialista diabetologo, un maggior numero di visite dal medico di medicina generale, un più alto numero di precedenti vaccinazioni antinfluenzali, una pregressa vaccinazione anti-pneumococcica e la presenza di co-morbidità quali patologie respiratorie croniche di più lunga durata, rappresentano (36,37). La presenza tra i fattori che favoriscono l'accesso alla vaccinazione antinfluenzale della frequenza delle visite presso i medici di medicina generale e i diabetologi sottolinea la centralità del ruolo svolto sia dallo specialista che dal medico di medicina generale nel fornire un adeguato counseling vaccinale e a raccomandare in maniera efficace la vaccinazione antinfluenzale nelle persone con diabete. Il diabete ha una rilevanza sociale oltre che sanitaria e questo è stato sancito, in Italia prima ancora che negli altri Paesi del mondo, da una Legge (n. 115 del 1987) che è diventata punto di riferimento fondamentale e ha largamente ispirato il Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica del Ministero della Salute. Il Piano ha consolidato il modello italiano di cura della malattia che consta, oltre che dei medici di medicina generale, di una rete capillare di centri specialistici diffusi su tutto il territorio nazionale, basati su competenze multi-professionali e che forniscono con regolarità consulenze per circa il 50% delle persone con diabete, prevalentemente, ma non esclusivamente, quelle con malattia più complessa e/o complicata. A tale proposito va sottolineato il ruolo dell'assistenza diabetologica nel ridurre la mortalità nelle persone con diabete: coloro che sono assistiti nei centri diabetologici hanno una minore mortalità rispetto a chi non li frequenta (38). Di questo non c'è sufficiente percezione nella popolazione e la conseguenza è una insufficiente consapevolezza della gravità della malattia e delle sue complicanze incluse quelle infettive.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 8th ed.: International Diabetes Federation, 2017. Online version of IDF Diabetes Atlas available from: www.diabetesatlas.org
2. ARNO (2017) Osservatorio ARNO Diabete CINECA-SID. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2017 (Observatory ARNO Diabetes CINECA-SID. The care profile of the population with diabetes. Report 2017). http://arno.cineca.it/journal/wp-content/uploads/2017/10/Diabete_2017_con-copertina.pdf.
3. Goeijenbier M. et. al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine* 35: 5095-5101, 2017
4. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 41:281-288, 2005
5. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of infection in Type 1 and Type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care*. 41(3):513-521, 2018
6. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 26(2):510-3, 2003
7. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schønheyder HC, Sørensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 31: 1541-45, 2008

8. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 33(7):1491-3, 2010
9. Mertz D et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 347:f5061, 2013
10. Kwong JC. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 378:345-53, 2018.
11. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al, and the Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364: 829-41, 2011
12. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, Lin J, Geiss LS, Albright AL, Imperatore G. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet* 391(10138):2430-2440, 2018
13. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am* 21:617-38, 2007
14. Toniolo A, Cassani G, Puggioni A, Rossi A, Colombo A, Onodera T, Ferrannini E. The diabetes pandemic and associated infections: suggestions for clinical microbiology. *Rev Med Microbiol*. 30(1):1-17, 2019
15. McElhaney JE et al. Predictors of the antibody response to influenza vaccination in older adults with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 3:e000140, 2015
16. Seo YB et al. Long-term immunogenicity and safety of a conventional influenza vaccine in patients with type 2 diabetes. *Clin Vaccine Immunol* 22:1160-5, 2015
17. Sheridan PA. et al. The antibody response to influenza vaccination is not impaired in type 2 diabetics. *Vaccine* 33(29): 3306-3313, 2015
18. Frasca D et al. Young and elderly patients with type 2 diabetes have optimal B cell responses to the seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2013;31:3603-10.
19. Zuccotti GV et al. Long-lasting immunogenicity and safety of a 2009 pandemic influenza A(H1N1) MF59-adjuvanted vaccine when co-administered with a 2009-2010 seasonal influenza vaccine in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med: J Br Diabetic Assoc* 2011;28:1530-6.
20. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 13:53, 2015
21. Dos Santos G, Halima T, Bekkat-Berkani. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 14(8):1853-66, 2018
22. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax*. 68(7):658-63, 2013
23. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care*. 29(8):1771-6, 2006
24. Wang IK, Lin CL, Chang YC, Lin PC, Liang CC, LiuYL, Chang CT, Yen TH, Huang CC, Sung FC. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine* 31(4):718-24, 2013
25. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A, Millett C. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ*. 188(14):E342-51, 2016
26. Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Nichol KL. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis*. 35(4):370-7, 2002
27. World Health Organization, Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group. Background paper on influenza vaccines and immunization. 2012. http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf?ua=1.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Priority risk groups for influenza vaccination: 2008. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0808_GUI_Priority_Risk_Groups_for_Influenza_Vaccination.pdf.
29. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Seasonal Influenza (Flu). <https://www.cdc.gov/flu/diabetes/index.htm>
30. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19. 18-2-2017. Available at http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
31. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019. Available at <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null>
32. American Diabetes Association-Standards of Medical Care in Diabetes -2019. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 42(Suppl. 1):S34-S45, 2019
33. AMD e SID: Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018. Available at http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf
34. Sistema Sorveglianza PASSI. Coperture vaccinali antinfluenzale malati cronici adulti (18-64 anni). www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale.asp
35. Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews#casi>
36. Jimenez-Garcia R et al. Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake, and perceptions. Result of the MADIABETES cohort a 7 years follow up study. *Vaccine* 35:101-8, 2017
37. Verger P. 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* 21: 930.e1-930-9, 2015
38. Bonora E, Monami M, Bruno G, Zoppini G, Mannucci E. Attending Diabetes Clinics is associated with a lower all-cause mortality. A meta-analysis of observational studies performed in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 28(5):431-435, 2018

4. La vaccinazione antinfluenzale: aspetti epidemiologici, strategici e di politica sanitaria

Giancarlo Icardi

Gruppo di Lavoro Vaccini e Politiche Vaccinali,
Società Italiana di Igiene Medicina
Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP)
Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal),
Università degli Studi di Genova

Federico Tassinari

Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal),
Università degli Studi di Genova
Collaboratore Gruppo di Lavoro
Vaccini e Politiche Vaccinali,
Società Italiana di Igiene Medicina
Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP)

4. La vaccinazione antinfluenzale: aspetti epidemiologici, strategici e di politica sanitaria

Nella Regione Europea l'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS), stima che più di 44.000 persone muoiano ogni anno a causa delle patologie respiratorie associate alla stagione influenzale. A livello globale si stima che siano 650.000 i decessi associati a tali patologie. Tuttavia, negli ultimi anni, la copertura della vaccinazione antinfluenzale tra i gruppi ad alto rischio è diminuita in numerosi Paesi della Regione e la metà dei Paesi sta vaccinando meno di 1 anziano su 3. (1)

Anche nel nostro Paese la stagione influenzale ha un significativo impatto in Sanità Pubblica, essendo responsabile ogni anno di circa 8.000 decessi e oltre 40.000 ospedalizzazioni, per lo più concentrati durante la stagione invernale. (2)

I soggetti affetti da condizioni morbose croniche, siano essi bambini o adulti, e gli anziani di età superiore ai 65 anni sono particolarmente suscettibili alle complicanze della malattia da virus influenzale. (3-5)

Si stima che circa il 90% dei decessi e la maggior parte dei ricoveri dovuti a complicanze legate all'infezione influenzale si verifichino in soggetti ultra-65enni, e in particolar modo tra quelli con co-morbidità. (6)

Una recente metanalisi del 2017 mostra come, in 5 trial clinici randomizzati, la vaccinazione antinfluenzale di soggetti con malattia cardiovascolare cronica abbia ridotto di quasi il 50% la mortalità e gli eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai controlli. (7)

Un'altra metanalisi mostra che la prevenzione dell'influenza, in particolare mediante la vaccinazione, può prevenire l'infarto acuto del miocardio innescato da tale infezione nei pazienti con problematiche cardiovascolari. (8)

Per tali ragioni la vaccinazione influenzale viene raccomandata nelle "European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2016", con forza della raccomandazione IIb e livello di evidenza C, nei pazienti affetti da malattia cardiovascolare. (9)

In un altro studio, la vaccinazione contro l'influenza stagionale è risultata efficace nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per polmonite o influenza e mortalità per tutte le cause nei pazienti anziani con diabete nell'arco di due stagioni influenzali. (10)

La vaccinazione stagionale contro l'influenza si è mostrata efficace nel prevenire il ricovero in ospedale per polmonite o influenza nei pazienti diabetici di età compresa tra 18 e 64 anni, ≥ 65 anni e ≥ 75 anni. (11,12)

La vaccinazione contro l'influenza stagionale ridurrebbe anche il costo del ricovero (per giornate di degenza aggiuntive e trattamenti impiegati) in pazienti con diabete di \$ 1.283 rispetto ai pazienti diabetici non vaccinati. (12)

L'ECDC e l'OMS hanno identificato una serie di ampie categorie quali malattie cardiovascolari croniche, malattie respiratorie (inclusa BPCO moderata o asma grave) e disturbi ematologici o metabolici (incluso diabete mellito) come patologie che espongono gli individui ad un rischio più elevato di complicanze se contagiati dai virus influenzali. Di conseguenza, è stata raccomandata la vaccinazione delle persone affette da queste condizioni. Patologie renali ed epatiche, i disturbi immunologici e l'HIV sono considerati condizioni ad alto rischio da molti Stati membri dell'UE. Alcuni stati cercano di elencare tutte le condizioni individuali, ma la maggior parte dei Paesi descrivono raggruppamenti ampi e inclusivi e lasciano le

decisioni relative ai singoli pazienti a giudizio del medico. (13)

Anche il “Green Book”, documento di riferimento del *National Health Service* britannico, raccomanda la vaccinazione annuale per influenza per i soggetti di età compresa tra 6 mesi e 64 anni aventi una condizione di rischio; tra di esse è possibile trovare sia il diabete, sia esso di tipo 1 o 2 controllato farmacologicamente o meno, sia le patologie cardiovascolari. (14)

L’inclusione di queste categorie di rischio nasce dal riscontro, osservato dall’*Health Protection Agency*, di un eccesso di mortalità per influenza nella stagione 2010/2011 appunto per queste categorie di pazienti. In tale stagione si è osservato un maggior rischio relativo di mortalità sia nei pazienti diabetici che nei cardiopatici (rispettivamente 5,8 e 10,7, aggiustato per età). (15)

Ogni anno, il Ministero della Salute raccomanda la somministrazione del vaccino anti-influenzale a tutte le persone con età pari o superiore ai 65 anni di età, alle persone di tutte le età che presentino patologie di base che aumentano il rischio di complicanze da influenza, e a quelle più esposte al contagio per ragioni professionali (come ad esempio gli operatori sanitari). Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, in accordo con le linee di indirizzo europee, stabilisce gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale nei soggetti target: 75% come obiettivo minimo perseguibile e 95% come obiettivo ottimale. Il PNPV 2017/19 elenca fra le condizioni morbose croniche predisponenti un maggior rischio di complicanze all’infezione influenzale, come già visto in altri contesti, le malattie dell’apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite, e le patologie endocrine quali il diabete. (6)

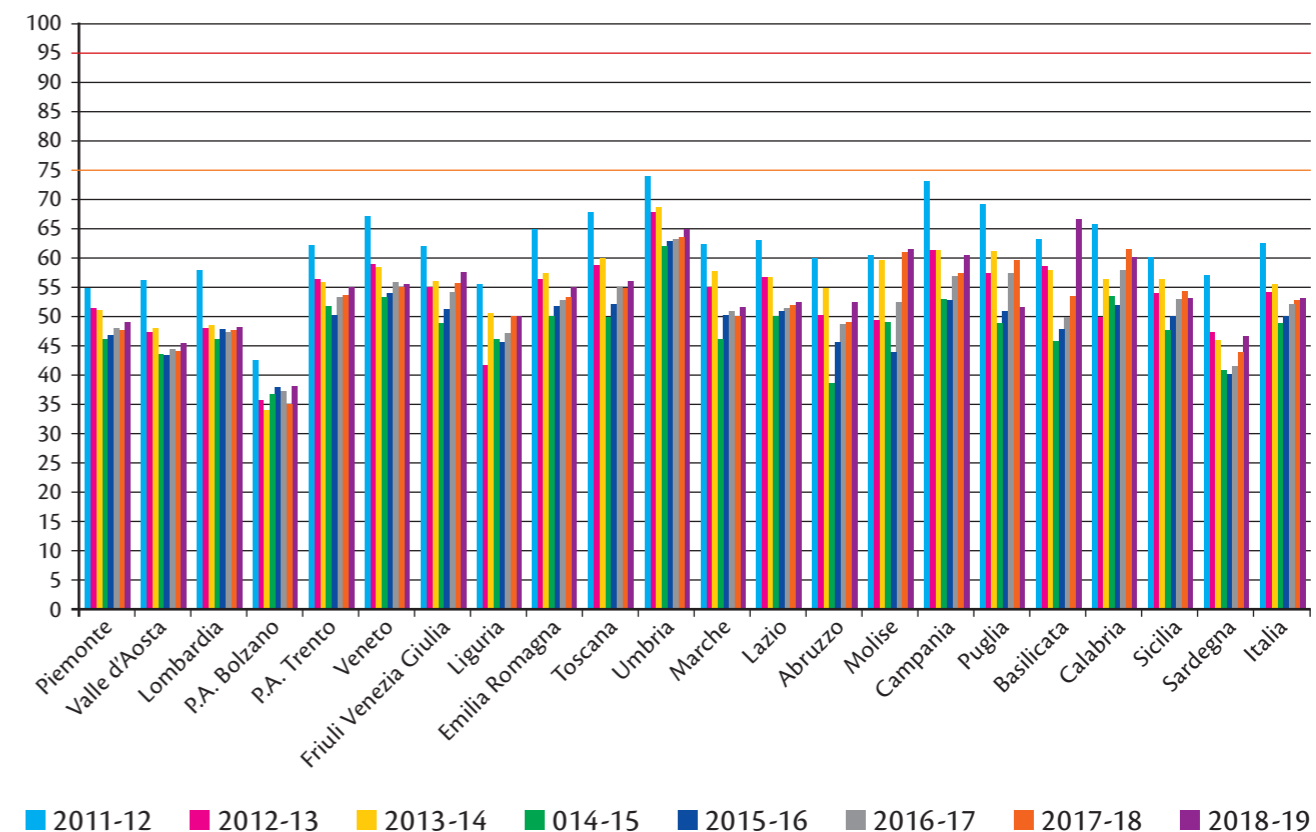
Nonostante la crescente mole di evidenze scientifiche e le numerose indicazioni nazionali e internazionali, la copertura vaccinale antinfluenzale è ancora largamente insufficiente, in particolare nei gruppi a maggior rischio. I recenti dati del Ministero della Salute mostrano come le coperture vaccinali in Italia siano solo in lieve aumento negli ultimi anni sia a livello di popolazione generale che negli anziani, senza però riuscire a raggiungere i target previsti. (16) (Figura 1)

Purtroppo, salvo sporadici studi limitati a una specifica zona o fattore di rischio non esiste ancora a livello nazionale uno strumento di controllo per valutare le coperture vaccinali nei singoli gruppi a rischio che pertanto si considerano assimilabili a quelli della popolazione generale.

È pertanto imperativo adottare misure finalizzate al raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale nei gruppi di popolazione ad alto rischio di tutte le età, in modo da ridurre in maniera significativa la morbosità per influenza e le sue complicanze.

Un fattore ormai determinante per l’aumento delle coperture vaccinali è la cosiddetta “fiducia nelle vaccinazioni”. Nel contesto dell’immunizzazione primaria, la fiducia nelle vaccinazioni si può suddividere in: fiducia nel vaccino (il prodotto), la fiducia nel vaccinatore o in altri operatori sanitari (i fornitori), e fiducia in coloro che prendono decisioni circa le vaccinazioni (gli *stakeholder*). Nel marzo 2012, lo *Strategic Advisory Group of Experts* (Sage) dell’OMS ha convocato un gruppo di lavoro che ha definito tre domini che regolano l’esitazione vaccinale: la fiducia (fiducia nella sicurezza o nell’efficacia del vaccino), la convenienza (facilità di accesso), e il compiacimento (percezione del rischio di malattia e importanza dell’immunizzazione). (17,18)

Figura 1. Copertura vaccinale anti-influenzale negli over 65 per stagione invernale nelle Regioni in % Epicentro; elaborazioni Ministero della Salute - Iss, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome (19 giugno 2018)



La fiducia nelle vaccinazioni non è un fenomeno esclusivamente individuale, ma può essere considerato un vero e proprio fenomeno sociale e politico. Quando gli individui esitanti raggiungono una massa critica in una popolazione, e non ricevono un’adeguata attenzione e impegno da parte delle autorità sanitarie, possono formare coalizioni di entità e consenso tali per cui il fenomeno tende ad autoalimentarsi. (18)

La fiducia verso le vaccinazioni risente fortemente dell’influenza dei media, un esempio in tale senso è stato il “caso Flud” del 2014. A causa del negativo intervento mediatico, durante quel periodo si è registrato un calo di circa l’80% degli accessi per vaccinazione antinfluenzale da parte dei medici di famiglia, determinando una riduzione stimata del 25-30% sulla campagna nazionale di immunizzazione. (19)

L’OMS ha lanciato l’iniziativa della campagna di sensibilizzazione sull’influenza nel 2013 come estensione della settimana europea dell’immunizzazione. La campagna mira ad aumentare la diffusione della vaccinazione contro l’influenza stagionale nei gruppi a rischio. L’OMS ha sviluppato diverso materiale da utilizzare durante la campagna di sensibilizzazione sull’influenza oltre che durante l’intera stagione influenzale. I messaggi della campagna sono personalizzati a seconda del pubblico e diffusi tramite poster, schede tecniche, pubblicità e altri canali di comunicazione nelle lingue locali. (20)

Un’altra iniziativa dell’OMS per aumentare la *compliance* alla vaccinazione antinfluenzale sono i pro-

grammi “TIP FLU”. Tali documenti, basandosi sulle teorie del cambiamento di comportamento e sui modelli per la pianificazione di programmi sanitari, forniscono delle vere e proprie guide per gli *stakeholder* per la progettazione e l'introduzione di programmi per la vaccinazione contro l'influenza stagionale su misura per contesti specifici e le esigenze dei Paesi o delle istituzioni sanitarie. (21)

In conclusione, si può affermare che (1) esiste una correlazione tra influenza e malattie croniche come quelle cardiovascolari e quella diabetica in termini di aumentate ospedalizzazioni e mortalità in questi gruppi a rischio, (2) la vaccinazione antinfluenzale effettuata ogni anno rappresenta un efficiente mezzo per ridurre le complicanze in corso di epidemia influenzale e migliorare lo stato di salute della popolazione e (3) le coperture vaccinali nei gruppi a rischio sono ancora largamente insufficienti e sono fortemente dipendenti dal ruolo degli *stakeholder* nel migliorare la fiducia verso le vaccinazioni da parte della popolazione.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/influenza-vaccination-coverage-and-effectiveness>; consultato il 2/8/2019
2. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(1):21-8.
3. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges C B, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA.* 2004;292(11):1333-40.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices; Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-41.
5. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:95-108
6. Ministero della Salute (2017) Prevenzione e controllo dell'influenza, raccomandazioni per la stagione 2017-2018, disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3037
7. LeBras MH, Barry AR. Influenza Vaccination for Secondary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Review. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy.* 2017;70(1):27-34. 36.
8. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013;310:1711-1720.
9. Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L Capotapano, Marie-Therese Cooney, Ugo Corrà, Bernard Cosyns, Christi Deaton, Ian Graham, Michael Stephen Hall, F D Richard Hobbs, Maja-Lisa Løchen, Herbert Löllgen, Pedro Marques-Vidal, Joep Perk, Eva Prescott, Josep Redon, Dimitrios J Richter, Naveed Sattar, Yvo Smulders, Monica Tiberi, H Bart van der Worp, Ineke van Dis, W M Monique Verschuren, Simone Binno, ESC Scientific Document Group, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016, Pages 2315-2381, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
10. Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Nichol KL. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis.* 2002;35(4):370-7. doi:10.1086/341403. PMID:12145718.
11. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax.* 2013;68(7):658-63. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203109. PMID:23535212
12. Wang IK, Lin CL, Chang YC, Lin PC, Liang CC, Liu YL, Chang CT, Yen TH, Huang CC, Sung FC. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine.* 2013;31(4):718-24. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.017. PMID:23153445.
13. Guidance | Stockholm; August 2008; Priority risk groups for influenza vaccination; ECDC; https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0808_GUI_Priority_Risk_Groups_for_Influenza_Vaccination.pdf
14. UK immunisation schedule: the green book, chapter 11; Published 20 March 2013 Last updated 15 April 2019; <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-schedule-the-green-book-chapter-11>
15. Surveillance of influenza and other respiratory viruses in the UK 2010/11; health protection agency, https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714113120/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1296687414154
16. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_19_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_3_file.pdf; ultimo aggiornamento 22 Luglio 2019
17. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DM, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine.* 2014;32(19):2150-9.
18. #COMUNICARE i #VACCINI per la #SALUTE pubblica; Daniel Fiacchini, Giancarlo Icardi, Pier Luigi Lopalco, Michele Conversano; EDRA. ISBN 978-88-8214-4795-2
19. Signorelli Carlo, Odone Anna, Conversano Michele, Bonanni Paolo. Deaths after Flud flu vaccine and the epidemic of panic in Italy *BMJ* 2015; 350 :h116
20. Flu Awareness campaign; <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/flu-awareness-campaign>. Consultato il 4/8/2019
21. Understanding health care workers' uptake of seasonal influenza vaccination in Montenegro: a case study for policy-makers and programme managers; Tailoring Immunization Programmes for Seasonal Influenza (TIP FLU); http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/281860/Tailoring-Immunization-Programmes-Seasonal-Influenza-TIP-FLU.pdf?ua=1; consultato il 4/8/2019

