

INFLUENZA E MALATTIE CARDIOVASCOLARI: IL RUOLO DELLE STRATEGIE DI PREVENZIONE E PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE DELLA VACCINAZIONE

Prof. Massimo Volpe

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare
Università di Roma La Sapienza e IRCCS San Raffaele, Roma*

Prof. Massimo Andreoni

Università Tor Vergata, Roma

Prof. Claudio Costantino

*Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna
e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" - Università degli Studi di Palermo*

**INFLUENZA E MALATTIE CARDIOVASCOLARI:
IL RUOLO PROTETTIVO DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE**

Massimo Volpe

5

**IL VALORE DELLE EVIDENZE NELLA SCELTA DEL VACCINO
ANTINFLUENZALE PER I PAZIENTI FRAGILI**

Massimo Andreoni

16

**COME GESTIRE LA CO-SOMMINISTRAZIONE
DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE CON LE ALTRE VACCINAZIONI
PREVISTE DAL PNPV 2023-2025 NEL SOGGETTO FRAGILE**

Claudio Costantino

23

**IL VALORE DELLE EVIDENZE NELLA SCELTA DEI VACCINI ANTINFLUENZALI:
È NECESSARIO TARGETIZZARE LA SCELTA DELLA VACCINAZIONE IN BASE ALLA
FRAGILITÀ?**

Claudio Costantino

28

INFLUENZA E MALATTIE CARDIOVASCOLARI: IL RUOLO PROTETTIVO DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

Massimo Volpe

Introduzione ed aspetti epidemiologici

Dal 2008, le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di mortalità nel mondo, causando circa 13% di tutti i decessi a livello globale.¹ Nonostante le efficaci strategie preventive di salute pubblica e i notevoli progressi nel trattamento per il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari (CV), l'incidenza delle MCV è ancora drammaticamente alta, suggerendo il ruolo di altri fattori di rischio meno caratterizzati quali l'obesità, la sedentarietà, lo stress, l'inquinamento ambientale e le infezioni.² A quest'ultimo proposito, fin dall'inizio del secolo scorso, l'associazione tra epidemie influenzali ed eventi CV maggiori è stata più volte dimostrata.³

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'influenza causa la morte di circa 300.000 - 650.000 persone all'anno e si colloca tra le prime 10 principali cause di mortalità in tutte le età, in particolare per coloro che presentano una o più patologie croniche concomitanti, come le MCV.⁴ In Europa, la mortalità per tutte le cause attribuibile all'influenza è stata stimata in 25,4 per 100.000 abitanti e in 118,2 per 100.000 negli adulti di età superiore ai 65 anni nella stagione influenzale 2017-18 (Figura 1).⁵

5



Figura 1. Burden globale annuale dell'influenza e delle MCV^{6,7}

Le manifestazioni CV associate con l'influenza sono molteplici, anche se le sindromi coronariche acute (SCA) rappresentano le più note (Figura 2).⁸⁻¹⁰

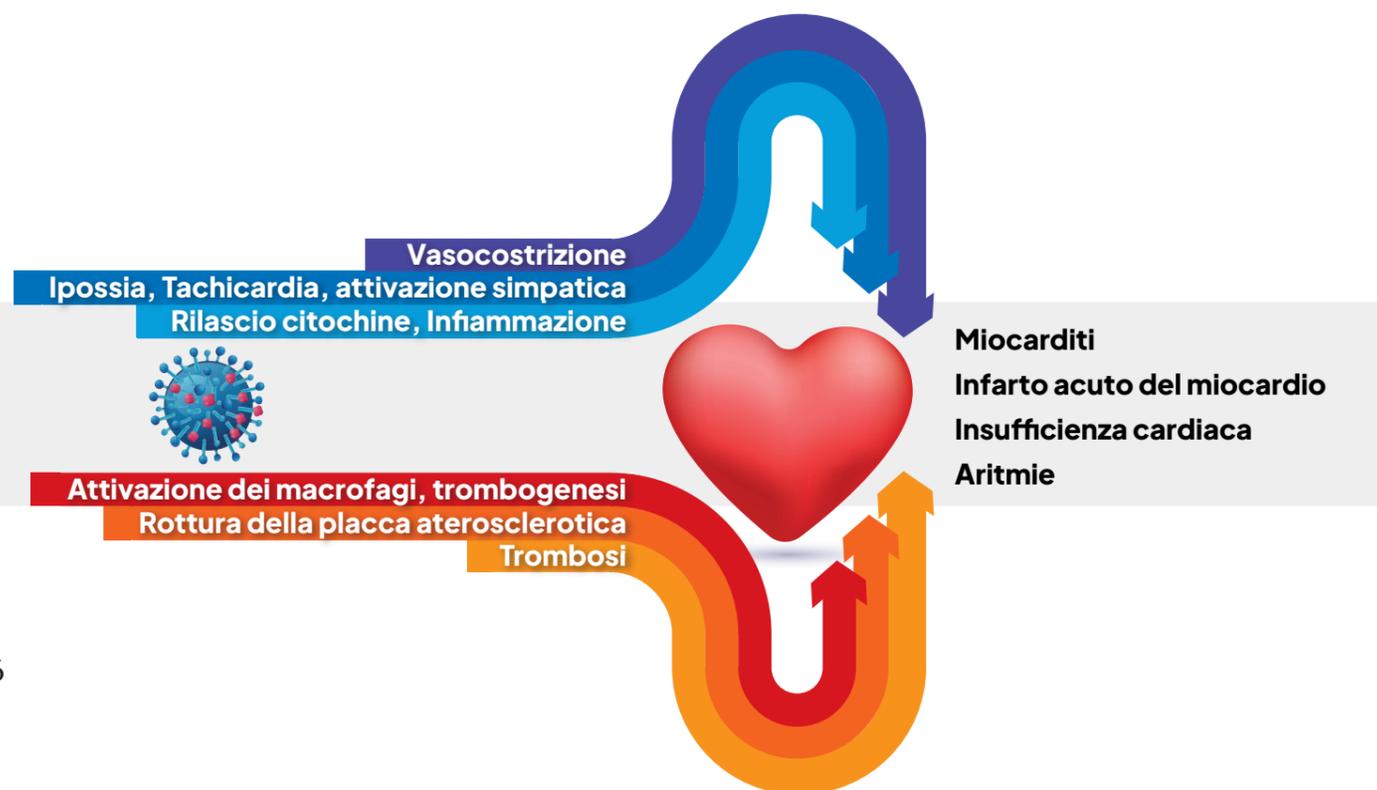


Figura 2. Influenza e complicazioni cardiovascolari

Il rischio di SCA correlato all'influenza sembra essere maggiore nei primi giorni dopo l'infezione, ma rimane elevato per molte settimane e è stato anche suggerito che il virus dell'influenza B potrebbe avere un'associazione più forte con le SCA rispetto all'influenza A.⁹ Dati molto recenti pubblicati nei primi mesi del 2023 suggeriscono che a livello globale ogni anno 299.858 decessi per cardiopatia ischemica potrebbero essere attribuiti all'influenza negli adulti di età ≥ 50 anni, con i tassi più alti registrati negli abitanti dell'Europa centrale e orientale. Globalmente, è stato stimato che se non esistesse l'influenza, una media del 4% dei decessi per cardiopatia ischemica non si verificherebbe.¹¹

Meccanismi alla base della relazione tra influenza ed eventi cardiovascolari

Molteplici meccanismi sono stati presi in considerazione per determinare in che modo l'influenza possa contribuire all'aumento del rischio di eventi CV principalmente sindromi coronariche acute soprattutto nella stagione epidemica (Figura 3).¹²

Attualmente si discute se essa agisca direttamente attraverso un meccanismo specifico legato all'in-

fezione da virus influenzale, se le complicanze siano principalmente causate dalla risposta infiammatoria sistemica indotta dall'infezione o se questi due meccanismi lavorino in tandem per aumentare il rischio CV. La fisiopatologia è infatti presumibilmente complessa e prevede due tipi di meccanismi:

- i) gli effetti diretti del virus dell'influenza, compresi gli effetti correlati al virus sui vasi e sul miocardio;
- ii) gli effetti generali della risposta infiammatoria sistemica all'infezione.¹³

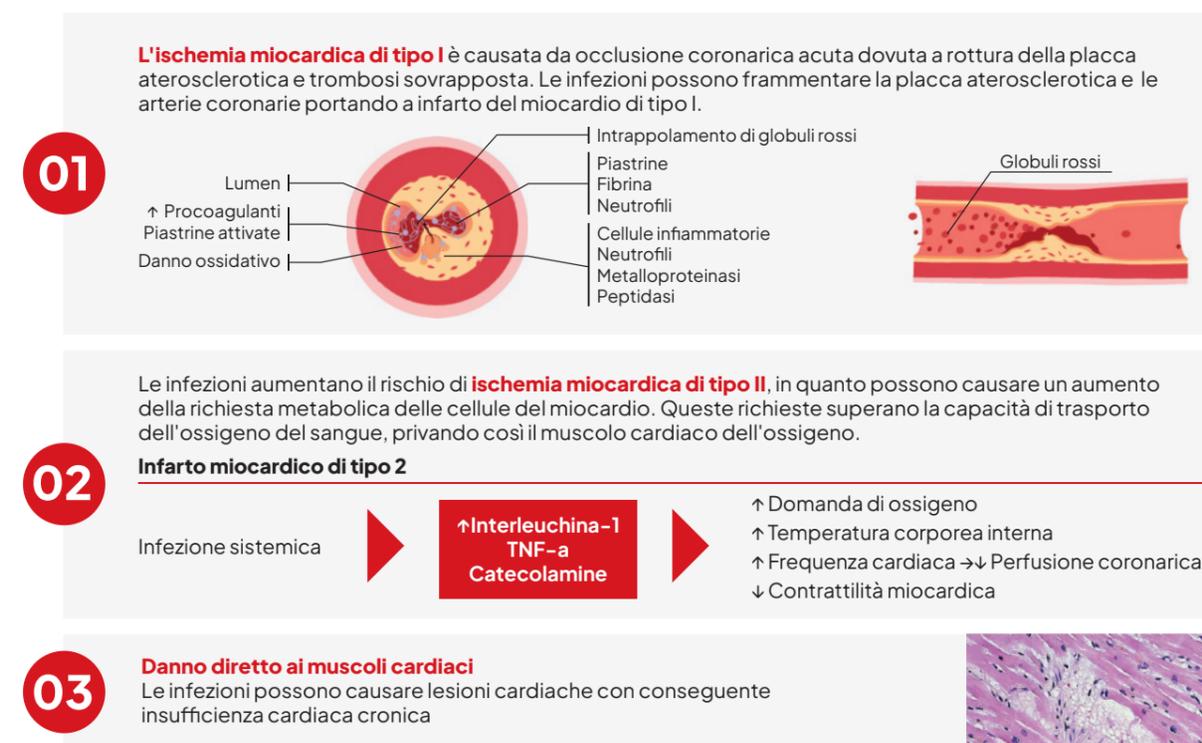
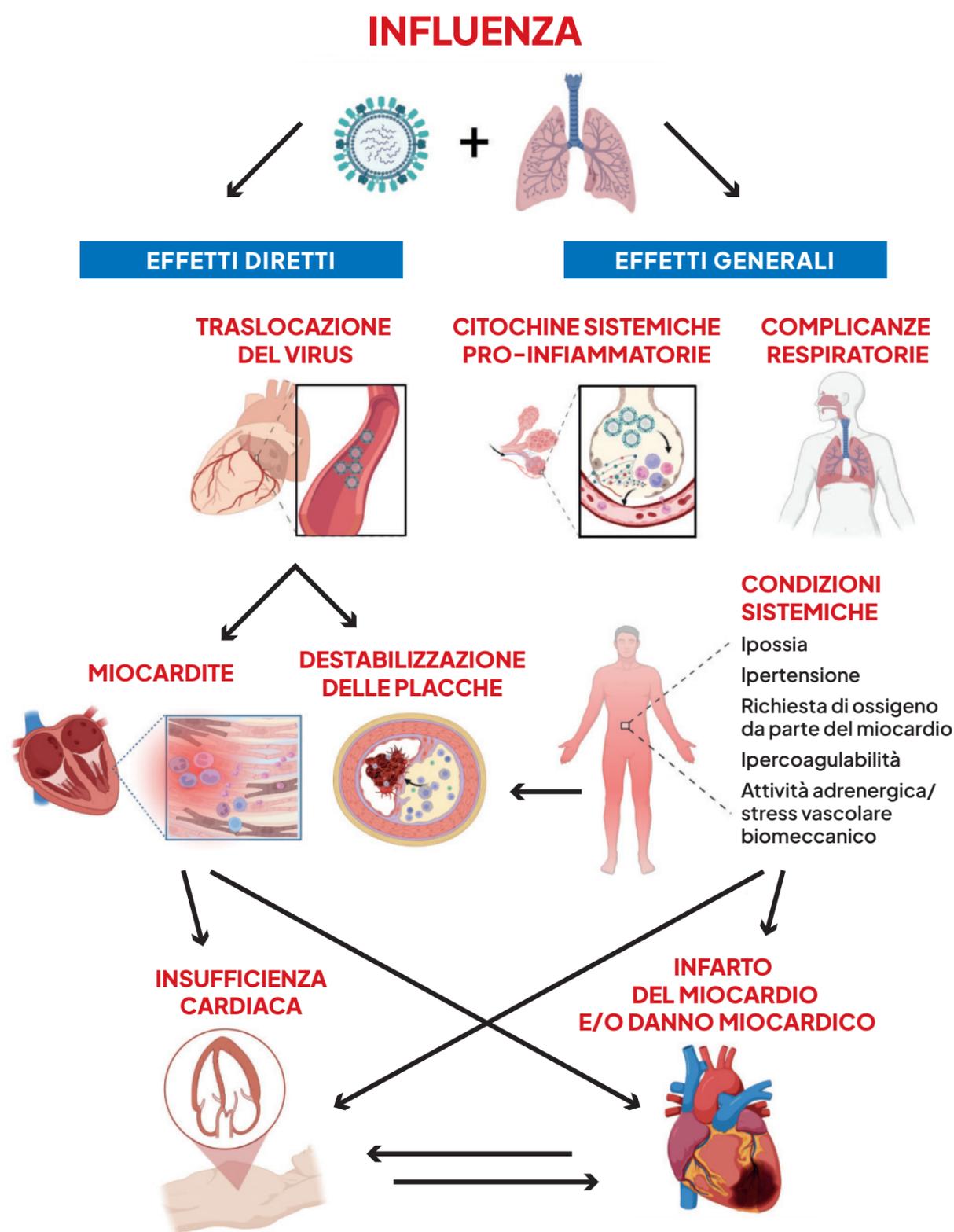


Figura 3. Possibili meccanismi tramite i quali le infezioni acute possono indurre infarto del miocardio¹²

Da un lato il virus dell'influenza può infatti indurre eventi CV acuti stimolando una potente risposta infiammatoria che può favorire la vulnerabilità ed innescare la rottura della placca aterosclerotica.¹⁴⁻¹⁶ Il virus dell'influenza determina, infatti, un'invasione linfocitaria e macrofagica della parete arteriosa e nella placca aterosclerotica, favorisce l'apoptosi dell'endotelio, l'aumento dell'attività delle metalloproteinasi e il rilascio di citochine determinando quindi la rottura del cappuccio fibroso della placca e lo sviluppo di eventi aterotrombotici acuti.¹³ D'altra parte, l'infezione influenzale può destabilizzare i pazienti con preesistenti MCV attraverso l'aumento della domanda metabolica, l'attivazione del sistema nervoso simpatico, la febbre e la tachicardia.¹⁷ Infine, l'influenza predispone i pazienti allo sviluppo di infezioni opportunistiche come la polmonite batterica, con conseguente ridotto apporto di ossigeno al miocardio e aumento del rischio di eventi ischemici. Oltre alle manifestazioni ischemiche, l'influenza può dar luogo a miocardite, pericardite, scompenso cardiaco (SC) e aritmie (Figura 4).¹⁸



Dati sugli effetti della vaccinazione antinfluenzale sugli eventi cardiovascolari

Nel 2000 Naghavi et al. riportarono tra i primi che la vaccinazione antinfluenzale nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica riduceva il tasso di un nuovo infarto miocardico (IMA) durante la stagione influenzale invernale.¹⁹ Sebbene si trattasse di uno studio retrospettivo caso-controllo e lo stato di vaccinazione fosse auto-risportato, questo studio ha costituito uno dei primi rapporti sul ruolo protettivo della vaccinazione antinfluenzale sull'IMA.¹⁹

I primi studi randomizzati controllati (RCT) per valutare l'effetto del vaccino antinfluenzale sugli eventi CV nei pazienti già affetti da cardiopatia ischemica hanno fornito risultati non uniformi, ma si trattava soprattutto di studi su piccoli campioni di popolazione e con periodi brevi di *follow-up*.²⁰⁻²³ Successivamente, lo studio «*Flu vaccine in Acute Coronary Syndromes and Planned Percutaneous Coronary Interventions (FLUVACS)*» ha valutato gli effetti della vaccinazione antinfluenzale confrontando l'incidenza della morte CV a 6 mesi nei pazienti che avevano ricevuto la vaccinazione in confronto ad un gruppo di controllo (nessuna vaccinazione).²⁴ A 6 mesi l'evento si verificava nel 2% dei pazienti vaccinati contro l'8% nei controlli (rischio relativo [RR] 0,25; 95% CI 0,07-0,86; P=0,01).²⁴ I tassi dell'*endpoint* composito secondario (morte CV, IMA non fatale o angina ricorrente che induce a ri-ospedalizzazione) si verificavano nell'11% dei pazienti vaccinati rispetto al 23% nei controlli (RR 0,50; CI 95% 0,29-0,85 P=0,009).²⁴ La vaccinazione si mostrava più efficace tra i sottogruppi con un rischio CV basale più elevato (età >65, pazienti diabetici, punteggio di rischio TIMI ≥6).²⁴ Tuttavia, i benefici della vaccinazione antinfluenzale venivano osservati anche in coloro che a priori non erano ad alto rischio (pazienti non diabetici, non fumatori e pazienti senza storia di rivascolarizzazione).²⁴ Gli stessi autori hanno poi prolungato il *follow-up* per determinare se i benefici osservati della vaccinazione si mantenessero nel tempo. In effetti, tali risultati venivano confermati anche al *follow-up* ad un anno.²⁵

In seguito, lo studio «*Influenza Vaccination In Secondary Prevention From Coronary Ischemic Events In Coronary Artery Disease - FLUCAD*» venne concepito come uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'effetto della vaccinazione antinfluenzale (vaccinazione influenzale trivalente vs. placebo) sull'incidenza di eventi ischemici coronarici in pazienti trattati in modo ottimale per coronaropatia confermata da angiografia.²⁶ Il rischio CV medio della popolazione era inferiore a quello dello studio FLUVACS e in questo studio non venne riscontrata alcuna differenza statistica nella mortalità CV (1,06; CI 95%, 0,15-7,56; P=0,95) o negli *endpoint* combinati (inclusi morte CV, IMA, rivascolarizzazione coronarica o ricovero per IMA).²⁶

Nel 2011, Phrommintikul et al. hanno pubblicato i risultati ottenuti confrontando una strategia di vaccinazione su 439 pazienti ricoverati per SCA nelle due settimane precedenti.²⁷ L'*endpoint* composito comprendente morte CV, ricovero per SCA, ricovero per SC e ricovero per ictus era ridotto del 30% nel gruppo vaccinato.²⁷ La morte CV veniva esplorata come *endpoint* secondario e mostrava un'incidenza ridotta (del 27%) in coloro che ricevevano il vaccino.²⁷

Evidenze più recenti, hanno confermato l'efficacia del vaccino antinfluenzale nella prevenzione degli eventi CV maggiori e mortalità in prevenzione secondaria. Lo studio IAMI (*Influenza Vaccination After Myocardial Infarction*; NCT02831608), per esempio, ha dimostrato che l'immunizzazione con-

Figura 4. Alterazioni fisiopatologiche cardiovascolari prodotte dall'influenza¹³

tro l'influenza, somministrata entro 72 ore dall'angioplastica coronarica percutanea, è sicura ed efficace nel prevenire nuovi eventi CV e mortalità.²⁸ Tuttavia, lo studio presenta alcune limitazioni che includono la conclusione anticipata della sperimentazione per la pandemia da COVID-19, che potrebbe aver fatto sovrastimare il beneficio della vaccinazione.²⁸ Va anche menzionata la scarsa presenza di donne nel campione che limita la generalizzabilità dei risultati.²⁸

Successivamente, una metanalisi degli RCT disponibili finora, che ha valutato complessivamente 4211 pazienti ha dimostrato che il vaccino antinfluenzale determina una significativa riduzione del rischio di eventi CV maggiori [rischio relativo (RR), 0,63; 95% CI, 0,51-0,77], mortalità per tutte le cause (RR, 0,58; 95% CI, 0,4-0,84) e mortalità CV (RR, 0,53; 95% CI, 0,38-0,74) rispetto al gruppo di controllo.²³ In questa analisi il rischio di IMA risultava invece paragonabile tra i gruppi, ma con un livello di certezza di grado molto basso.²³

Analogamente, un'altra recente metanalisi ha rilevato che il vaccino antinfluenzale non era associato a una riduzione statisticamente significativa dell'IMA (RR, 0,73; 95% CI, 0,49-1,09) durante un *follow-up* mediano di 19,5 mesi.²⁹ D'altra parte, in quest'ultima analisi il vaccino antinfluenzale conferiva un minor rischio di mortalità per tutte le cause (RR, 0,75; 95% CI, 0,60-0,93), mortalità CV (RR, 0,82; 95% CI, 0,80-0,84) e di eventi CV maggiori (RR, 0,87; 95% CI, 0,80-0,94) rispetto al controllo.²⁹ Anche in questo caso, dovrebbe essere sottolineato che uno dei motivi principali che potrebbe spiegare la mancanza di benefici sull'IMA è attribuibile alla bassa incidenza dello stesso nei RCT inclusi nell'analisi (Figura 5).²⁹

10

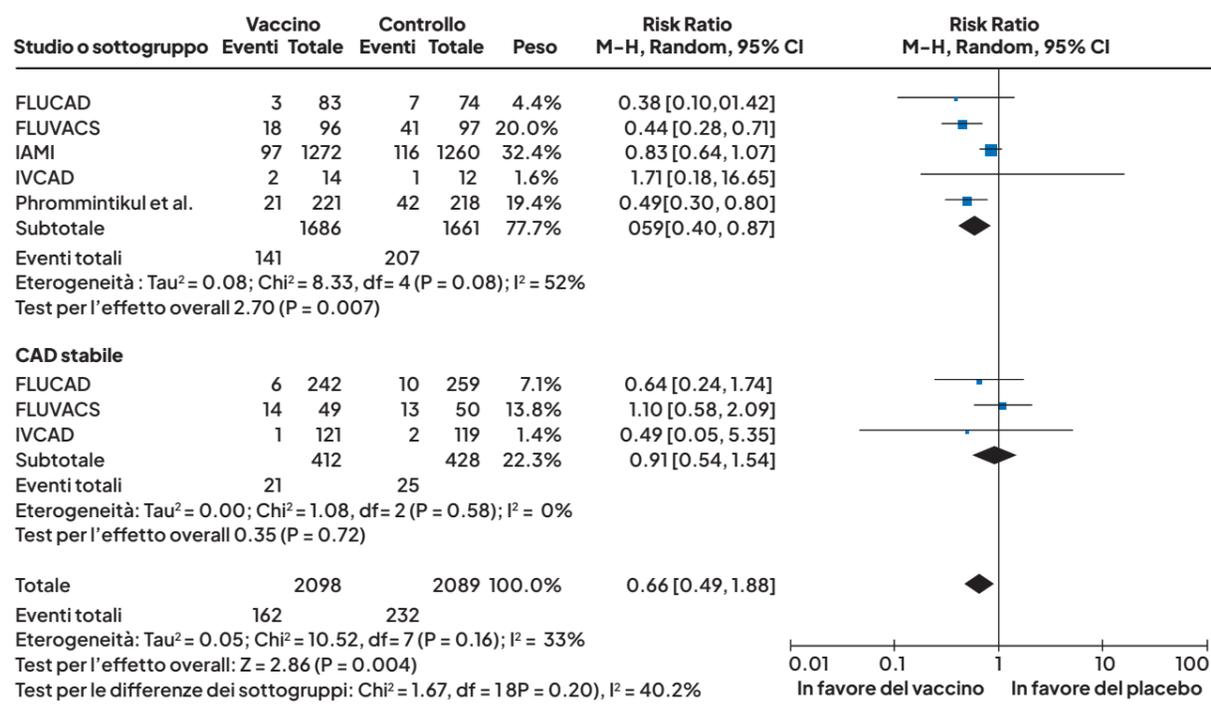


Figura 5. Forest plot che descrive l'effectiveness del vaccino antinfluenzale versus placebo sui MACE (major adverse cardiovascular events) (RCT)³⁰

In generale, è stato descritto un beneficio incrementale della vaccinazione antinfluenzale in relazione all'aumento del rischio CV nel continuum dalla prevenzione primaria alla prevenzione secondaria delle MCV. Nel 2013, Udell et al. hanno condotto una metanalisi di sei RCT in cui solo il 36,2% dei pazienti aveva già MCV, valutando gli effetti del vaccino antinfluenzale nel ridurre gli eventi CV. È stato riscontrato un beneficio tra i partecipanti con e senza SCA, in cui la vaccinazione era associata a un minor rischio di eventi CV maggiori.³¹ Il beneficio, tuttavia, risultava massimo tra i partecipanti con SCA recente rispetto ai partecipanti con cardiopatia ischemica stabile.³¹ Alla luce dei risultati precedenti e del recente studio IAMI, sembra quindi confermato che i pazienti che beneficiano maggiormente della vaccinazione antiinfluenzale siano quelli ad alto rischio CV, in particolare i pazienti con una storia di malattia coronarica.²⁸

Meno prove sono disponibili nel contesto dell'ictus. Una metanalisi che considera la recidiva dell'ictus, riflettendo così l'incidenza di ictus in un contesto di prevenzione secondaria, ha rilevato che il vaccino antinfluenzale non era associato a una significativa riduzione del rischio di ictus (RR, 0,75; 95% CI, 0,70 - 1,01).³² Allo stesso modo, non ci sono ancora prove conclusive sui benefici della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti affetti da SC. In effetti, nel contesto clinico dello SC, sono stati pubblicati risultati contrastanti e i dati complessivi disponibili sono di livello non adeguato. In una metanalisi comprendente sei studi osservazionali su pazienti con SC di Rodrigues et al., la vaccinazione antinfluenzale è stata associata a un effetto significativo sulla mortalità per tutte le cause (HR, 0,83; 95% CI, 0,76 - 0,91), ma il vaccino non è stato associato a un effetto statisticamente significativo su tutte le ospedalizzazioni e sulla mortalità CV.³³

Una recente metanalisi che ha considerato i dati di 7 studi non randomizzati (247.842 pazienti), ha mostrato che il rischio di mortalità per tutte le cause veniva significativamente ridotto per i pazienti affetti da SC nel primo anno dopo la vaccinazione antinfluenzale, ma con un livello di evidenza molto basso. Il rischio di mortalità correlata a MCV era significativamente ridotto, ma sempre con un basso livello di evidenza. Nessuno degli studi considerati inoltre appariva ammissibile al fine di valutare le ospedalizzazioni per MCV, IMA non fatale o l'ictus non fatale.³⁴

Nuovi dati sono stati pubblicati grazie al recente studio *Influenza Vaccine to Prevent Adverse Vascular Events* (IVVE trial, NCT02762851) condotto in 30 centri in Asia, Medio Oriente e Africa, che ha verificato se il vaccino influenzale inattivato trivalente a dose standard rispetto al placebo potesse ridurre un *endpoint* composito di eventi CV in adulti affetti da SC con classe funzionale NYHA II-IV per tre anni consecutivi.³⁵ L'*outcome* primario, un composito di morte CV, IMA non fatale, ictus non fatale e ricoveri per SC non è stato significativamente ridotto dal vaccino antinfluenzale, ma si è verificata una riduzione significativa degli eventi CV maggiori durante i periodi di picco della circolazione influenzale nel gruppo vaccinato rispetto al placebo.³⁵ Inoltre, un ampio studio retrospettivo danese, condotto su 134.048 pazienti con insufficienza cardiaca, ha dimostrato una riduzione del 18% della mortalità grazie alla vaccinazione antinfluenzale.³⁶ È stato inoltre evidenziato che l'efficacia protettiva della vaccinazione è maggiore se effettuata all'inizio dell'autunno, probabilmente a causa del ridotto periodo in cui i pazienti sono esposti al rischio di contagio.³⁶ Questa osservazione è supportata anche dal fatto che la riduzione della mortalità era direttamente proporzionale al numero di vaccinazioni a cui i pazienti erano stati sottoposti nel corso della loro vita. Un ulteriore studio condotto su

11

59.202 pazienti con SC ha recentemente dimostrato una riduzione dei ricoveri per MCV nel gruppo vaccinato contro l'influenza rispetto ai controlli non vaccinati.³⁷

Nell'ambito delle aritmie, una metanalisi pubblicata alla fine del 2022 comprendente un RCT con 2.532 pazienti e sei studi osservazionali con oltre tre milioni di pazienti ha suggerito che la vaccinazione antinfluenzale potrebbe essere associata a un ridotto rischio di aritmie, in particolare di fibrillazione atriale.³⁸

Sulla base dei dati presenti in letteratura, sembra oggi quindi comprovato che la vaccinazione antinfluenzale contribuisca a ridurre la mortalità, la mortalità CV e gli eventi CV maggiori specialmente nei pazienti ad alto rischio CV.³⁹ Il numero necessario di pazienti da trattare (NNT) con il vaccino antinfluenzale per la prevenzione della degli eventi CV maggiori e mortalità per tutte le cause è stimato rispettivamente di 19 e 48.²³ Poiché altri interventi o presidi terapeutici raccomandati come prevenzione secondaria hanno un NNT più elevato (ad es. aspirina NNT=50⁴⁰, statine NNT=61⁴¹; beta-bloccanti NNT=48⁴² inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina NNT=20⁴³), la vaccinazione antinfluenzale sembra rappresentare un intervento altamente efficace per ridurre gli eventi nella popolazione a rischio CV molto elevato.^{23,44}

Inoltre, una recente metanalisi, che ha riunito i dati di sei studi randomizzati, ha mostrato che la vaccinazione antinfluenzale è associata a un rischio inferiore del 34% di eventi CV avversi maggiori, con maggiori benefici (fino al 45%) nelle persone con SCA recenti.⁴⁵ Dati simili sono stati confermati da un'ulteriore recente metanalisi.³⁰

All'inizio del 2023 i risultati di uno ampio studio osservazionale retrospettivo condotto in Inghilterra coinvolgente oltre 190.000 pazienti hanno dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale era in grado di ridurre il rischio di eventi CV acuti nei 15-28 giorni dopo la vaccinazione [IR 0,72, 95% CI 0,70-0,74] e, seppure in maniera ridotta, fino 4 mesi dopo la vaccinazione [0,83 (0,81-0,88)] in tutti gli individui di tutti i gruppi di età e lungo tutto lo spettro di rischio CV dal basso all'elevato.⁴⁶

Pertanto, le linee guida internazionali attualmente raccomandano la vaccinazione antinfluenzale annuale alla popolazione generale per la riduzione del rischio di malattie simil-influenzali, con raccomandazioni più rigorose per le persone già affette da malattie CV. Le linee guida della *European Society of Cardiology* e le linee guida congiunte dell'*American Heart Association* e dell'*American College of Cardiology* suggeriscono una raccomandazione di Classe I (Livello di evidenza B) per la vaccinazione antinfluenzale per tutti i pazienti con CVD.^{47,48}

Nonostante ciò, la prevalenza dei tassi di vaccinazione rimane basso tra gli individui con CVD che risiedono in Nord America ed è solo del 44% in Europa tra gli adulti anziani (≥65 anni).⁴⁹

In particolare, stime puntuali recenti giungono dalla Danimarca, in cui, nonostante un sistema sanitario ad accesso universale con vaccinazioni gratuite, i tassi di vaccinazione antiinfluenzale siano subottimali nei pazienti ad alto rischio CV, particolarmente tra i giovani.⁵⁰ Pertanto, uno sforzo dovrebbe essere incoraggiato dalle Società Scientifiche, dalle autorità sanitarie e dalle comunità mediche, per rafforzare ulteriormente la raccomandazione per l'immunizzazione contro l'influenza come misura preventiva per le persone ad alto rischio. Inoltre, alla luce della tempistica concomitante tra la diffusione del COVID-19 e l'insorgenza stagionale dell'influenza, sarà particolarmente importante analizzare il possibile effetto del vaccino antinfluenzale sul rischio di contrarre COVID-19, o nel ridurre le

complicanze causate da entrambe le malattie, specialmente in popolazioni vulnerabili come i pazienti ad alto rischio CV.⁵¹

Bibliografia

- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
- Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-758.
- MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016;102:1953-1956.
- Behrouzi B, Araujo Campoverde MV, Liang K, Talbot HK, Bogoch II, McGeer A, et al. Influenza vaccination to reduce cardiovascular morbidity and mortality in patients with COVID-19: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1777-1794.
- Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1266-1276.
- WHO. Influenza seasonal. <https://www.who.int/health-topics/influenza-seasonal>. Ultimo accesso Aprile 2023.
- WHO. Cardiovascular Diseases. <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>. Ultimo accesso Aprile 2023.
- Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, MacIntyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case control studies. *Heart* 2015;101:1738-1747.
- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-353.
- Liu R, Liu X, Yang P, Du X, He L, Chen T et al. Influenza-associated cardiovascular mortality in older adults in Beijing, China: a population-based time-series study. *BMJ Open* 2020;10:e042487.
- Haves SS, Nealon J, Burkart KG, Modin D, Biering-Sørensen T, Ortiz JR, Vilchis-Tella VM, Wallace LE, Roth G, Mahe C, Brauer M. Global, regional and national estimates of influenza-attributable ischemic heart disease mortality. *EclinicalMedicine*. 2022 Nov 18;55:101740
- Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Jan 10;380(2):171-176.
- Skaarup KG, Modin D, Nielsen L, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. Influenza and cardiovascular disease pathophysiology: strings attached. *Eur Heart J Suppl*. 2023 Feb 14;25(Suppl A):A5-A11
- Fagnoul D, Pasquier P, Bodson L, Ortiz JA, Vincent J-L, De Backer D. Myocardial dysfunction during H1N1 influenza infection. *J Crit Care* 2013;28:321-327.
- Takano T, Tajiri H, Kashiwagi Y, Kimura S, Kawashima H. Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30: 117-120.
- Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramirez P et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care* 2009;13: R201.
- Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10: 83-92.
- Chacko B, Peter JV, Pichamuthu K, Ramakrishna K, Moorthy M, Karthik R et al. Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care. *J Crit Care* 2012;27: 106.e1-106.e6.
- Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:3039-3045. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.25.3039>.
- Yap FH, Ho PL, Lam KF, Chan PK, Cheng YH, Peiris JS. Excess hospital admissions for pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure during influenza seasons in Hong Kong. *J Med Virol* 2004;73: 617-623.
- MacIntyre CR, Heywood AE, Kovoov P, Ridda I, Seale H, Tan T et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart* 2013;99:1843-1848.
- Clayton T, Capps NE, Stephens NG, Wedzicha JA, Meade TW. Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction. *Heart* 2005;91:1601-1602.
- Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Mamas MA, Vicent L. Influenza vaccine improves cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2022;47:102311.

24. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU vaccination acute coronary syndromes (FLUVACS) study. *Circulation* 2002;105:2143–2147.
25. Gurfinkel EP, de la Fuente R L, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLU-VACS) study. *Eur Heart J* 2004;25:25–31.
26. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29:1350–1358.
27. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:1730–1735.
28. Fröbert O, Götzberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation* 2021;144:1476–1484.
29. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan M. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019636.
30. Dos Santos Barbetta ML, Correia ETO, Gismondi RAOC, Mesquita ET. Influenza Vaccination as a Prevention Therapy for Stable Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Med.* 2023 Feb 19;S0002-9343(23)00094-3. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.02.004. Epub ahead of print.
31. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients. *JAMA* 2013;310: 1711.
32. Lee KR, Bae JH, Hwang IC, Kim KK, Suh HS, Ko KD. Effect of influenza vaccination on risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2017;48:103–110.
33. 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* 2020;106: 350–357.
34. Gupta C, Sachdeva A, Khamar J, Bu C, Bartoszko J, Loeb M. Effectiveness of the influenza vaccine at reducing adverse events in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2022;40:3433–3443.
35. Loeb M, Dokainish H, Dans A, Palileo-Villanueva LM, Roy A, Karaye K 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.
36. 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;139:575–586.
37. 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.
38. Liu M, Lin W, Song T, Zhao H, Ma J, Zhao Y, Yu P and Yan Z (2022) Influenza vaccination is associated with a decreased risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 9:970533.
39. Battistoni A, Volpe M. Flu Vaccination as a Key Prevention Recommendation for Patients at High Cardiovascular Risk: The Next Season's Scenario. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022 Sep;29(5):405-407. doi: 10.1007/s40292-022-00540-7.
40. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
41. Baigent C, Keech RA, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
42. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335–371.
43. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
44. 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. doi: 10.1007/s40292-018-0278-8.
45. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, Vardeny O, Lee DS, Solomon SD, et al. Association of influenza vaccination with cardiovascular risk: a meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e228873.

46. Davidson JA, Banerjee A, Douglas I, Leyrat C, Pebody R, McDonald HI, Herrett E, Forbes H, Smeeth L, Warren-Gash C. Primary prevention of acute cardiovascular events by influenza vaccination: an observational study. *Eur Heart J.* 2023 Feb 14;44(7):610-620. doi: 10.1093/eurheartj/ehac737.
47. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477.
48. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/ American College of Cardiology. *Circulation* 2006;114:1549–1553.
49. Eurostat. [https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20191209-2\(7 August 2022\)](https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20191209-2(7 August 2022)).
50. Christensen DM, Jørgensen SMB, El-Chouli M, Phelps M, Schjerning AM, Sehested TSG, Gerds T, Sindet-Pedersen C, Biering-Sørensen T, Torp-Pedersen C, Schou M, Gislason G. Seasonal influenza vaccine uptake among patients with cardiovascular disease in Denmark, 2017–2019. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022 Aug 11:qcac049. doi: 10.1093/ehjqcco/qcac049. Epub ahead of print.
51. Volpe M, Battistoni A. What if flu vaccination is the most responsible thing to do for cardiovascular health in the upcoming season? *European Heart Journal Supplements* 2023; 25 A1-A4. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac109>

IL VALORE DELLE EVIDENZE NELLA SCELTA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE PER I PAZIENTI FRAGILI

Massimo Andreoni

Cenni clinici ed epidemiologici

L'influenza è una malattia respiratoria provocata da virus influenzali che infettano sia le alte che le basse vie aeree (naso, gola, polmoni). La malattia può manifestarsi in forme di diversa gravità che, in alcuni casi, possono comportare il ricovero in ospedale e anche la morte. I sintomi dell'influenza includono tipicamente l'insorgenza improvvisa di febbre, tosse e dolori muscolari. Altri sintomi comuni sono mal di testa, brividi, perdita di appetito, affaticamento e mal di gola mentre più raramente, specialmente nei bambini, sono riferiti nausea, vomito e diarrea. La maggior parte delle persone guarisce in circa una settimana.

Spesso vengono impropriamente etichettate come «influenza» diverse affezioni delle vie respiratorie, sia di natura batterica che virale, che possono presentarsi con sintomi molto simili tra loro. In particolare, nello stesso periodo dell'anno in cui c'è la massima circolazione dei virus influenzali (in Italia solitamente in autunno-inverno) possono circolare molti altri virus che provocano affezioni del tutto indistinguibili dall'influenza (adenovirus, rhinovirus, metapneumovirus, virus parainflenzali, virus sinciziale respiratorio, coronavirus etc.).^{1,2}

L'OMS stima che le epidemie annuali dell'influenza provochino nel mondo circa 1 miliardo di infezioni, 3-5 milioni di casi di malattia grave e 290.000-650.000 decessi di cui 5.000-15.000 solo in Italia. L'influenza e la polmonite ad essa associata sono classificate tra le prime 10 principali cause di morte in Italia e il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli con malattie croniche.³ La gravità dell'influenza pandemica dipende da molteplici fattori, tra cui la virulenza del ceppo virale e il livello di immunità preesistente.

Dalla stagione pandemica 2009-2010, è attivo in Italia il monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata. Le Regioni e le Province autonome sono tenute a segnalare al Ministero e all'ISS tutti i casi gravi e complicati di influenza confermata in laboratorio. Inoltre, in Italia è attiva una sorveglianza integrata dell'influenza (InfluNet) che prevede la rilevazione stagionale delle sindromi simil influenzali (*influenza-like-illness*, ILI) attraverso una rete di medici sentinella. I dati forniti dal sistema di rilevazione, attivo dal 1999, hanno permesso di stimare che le ILI interessano ogni anno una percentuale compresa tra il 4 ed il 15% della popolazione italiana, a seconda delle caratteristiche dei virus influenzali circolanti.

La malattia si trasmette per via aerea, attraverso le goccioline di saliva e le secrezioni respiratorie, in

maniera diretta (tosse, starnuti, colloquio a distanza molto ravvicinata) o indiretta (dispersione delle goccioline e secrezioni su oggetti e superfici). I pazienti affetti da influenza sono contagiosi a partire da due/tre giorni prima la comparsa dei sintomi fino a tre a sette giorni dopo.

Oltre alle misure di protezione basate sulla vaccinazione e all'eventuale uso di farmaci antivirali (il cui impiego a scopo preventivo è riservato a soggetti in cui l'influenza rappresenta un alto rischio ma non è possibile utilizzare il vaccino a causa di controindicazioni), una misura importante per limitare la diffusione dell'influenza è rappresentata da una buona igiene delle mani e delle secrezioni respiratorie (lavare regolarmente e frequentemente le mani con acqua e sapone, coprire la bocca e il naso con un fazzoletto quando si tossisce e starnutisce, aerare regolarmente le stanze in cui si soggiorna, etc.).

Produzione dei vaccini antinfluenzali

La composizione del vaccino antinfluenzale viene aggiornata ogni anno secondo le indicazioni dell'OMS, sulla base delle informazioni epidemiologiche e virologiche raccolte dalla rete globale dei 149 Centri Nazionali Influenza che analizzano migliaia di campioni di secrezioni naso-faringee ottenuti da pazienti con "sindrome influenzale". Ciò permette non solo di monitorare l'andamento globale della trasmissione dell'influenza ma anche di identificare e caratterizzare i ceppi circolanti contribuendo così all'aggiornamento della composizione vaccinale utilizzabile nella stagione successiva. Questa valutazione viene eseguita a febbraio per la selezione del vaccino contro l'influenza stagionale dell'emisfero nord e a settembre per il vaccino dell'emisfero australe.

Tutti i vaccini antinfluenzali disponibili in Italia sono autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e/o dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Oltre ai vaccini a virus vivo attenuato, le strategie utilizzate per la produzione dei vaccini antinfluenzali sono principalmente due:

- *Inattivazione dei virus*: i virus sono completamente inattivati (uccisi) con sistemi chimici, di conseguenza il virus non può moltiplicarsi o causare la malattia. A differenza dei vaccini con virus attenuati, i preparati allestiti con questa strategia non causano, neanche in forma lieve, i sintomi della malattia verso la quale proteggono.
- *Vaccini contenenti componenti dei virus*: con questa strategia una specifica componente del virus viene utilizzata per preparare il vaccino. Alcuni esempi di vaccini costruiti con questa strategia sono gli antinfluenzali cosiddetti a sub unità che contengono al loro interno solo due proteine del virus influenzale.

In Italia sono disponibili vaccini antinfluenzali trivalenti e quadrivalenti che contengono 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e uno o due virus di tipo B:

- *Vaccino inattivato quadrivalente/trivalente su colture cellulari*: il vaccino contiene i virus cresciuti su colture cellulari; autorizzato per l'uso in bambini e adulti di età superiore ai 2 anni.
- *Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato*: l'adiuvante (MF59) ha lo scopo di facilitare l'adeguata risposta immunitaria partendo da una minore quantità di antigene; indicato nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

- *Vaccino ad alto dosaggio*: si tratta di un vaccino *split* quadrivalente che contiene 60 mcg di emogglutina (HA) per ciascun ceppo virale al fine di garantire una maggiore risposta immunitaria e quindi una maggiore efficacia; indicato nei soggetti di età pari o superiore a 60 anni.
- *Vaccino vivo attenuato*: vaccino quadrivalente, somministrato con *spray* intranasale, i ceppi influenzali sono attenuati, adattati al freddo e sensibili alla temperatura in modo da replicarsi nella mucosa nasale piuttosto che nel tratto respiratorio inferiore; autorizzato per l'uso in persone di età compresa tra 2 e 18 anni.
- *Vaccino quadrivalente/trivalente a DNA ricombinante*: prodotto tramite la tecnologia del DNA ricombinante che si basa sulla produzione di una proteina virale mediante tecniche di ingegneria genetica che frammentano il DNA corrispondente e lo esprimono in diversi vettori di espressione «in vitro»; indicato in persone con più di 18 anni di età.

Indicazioni alla vaccinazione

La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata per ⁵:

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

- Donne in gravidanza o nel periodo “postpartum”.
- Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di influenza grave
 - *malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);*
 - *malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;*
 - *diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea BMI >30);*
 - *insufficienza renale/surrenale cronica;*
 - *malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;*
 - *tumori e in corso di trattamento chemioterapico;*
 - *malattie congenite o acquisite che comportino carenza di produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;*
 - *malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;*
 - *patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;*
 - *patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari);*
 - *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.
- Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori.
- Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani.

Altre categorie cui la vaccinazione è fortemente raccomandata

- Donatori di sangue.
- Bambini sani nella fascia di età 6 mesi - 6 anni (allo scopo di ridurre la circolazione del virus influenzale fra gli adulti e gli anziani).
- Esercenti le professioni sanitarie e sociosanitarie che operano a contatto con i pazienti.
- Anziani istituzionalizzati in strutture residenziali o di lungo degenza.

Una sola dose di vaccino antinfluenzale è sufficiente per i soggetti di tutte le età, con esclusione dell'età infantile. Infatti, per i **bambini al di sotto dei 9 anni** di età, **mai vaccinati in precedenza**, si raccomandano **due dosi** di vaccino antinfluenzale stagionale, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane.

Per la nostra situazione climatica e per l'andamento temporale mostrato dalle epidemie influenzali in Italia, il periodo destinato alla conduzione delle campagne di vaccinazione antinfluenzale è quello autunnale, generalmente a partire dalla metà di ottobre fino a fine dicembre.

La protezione indotta dal vaccino comincia circa due settimane dopo la vaccinazione e perdura per un periodo di sei/otto mesi per poi decrescere. Per tale motivo e poiché i ceppi virali in circolazione possono mutare, è necessario sottoporsi a vaccinazione antinfluenzale all'inizio di ogni nuova stagione influenzale.

La vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza. L'OMS e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) riportano tra gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio. Una copertura di questa entità assicurerebbe un risparmio compreso tra i 6 e i 14 miliardi di euro all'anno e, soprattutto, permetterebbe di evitare tra i 15.000 e i 70.000 decessi e tra i 200.000 e 1.200.000 ricoveri. In Europa, invece, la copertura vaccinale nelle ultime stagioni non ha raggiunto neppure il 40%.⁴ Probabilmente ciò avviene perché l'influenza non è percepita come una malattia grave, nonostante le decine di migliaia di morti che causa.

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.

La vaccinazione delle persone a rischio permette la prevenzione dell'alta frequenza di complicazioni e di ricoveri riducendoli del 70-80%. L'efficacia dei vaccini, attualmente disponibili, nel prevenire l'influenza è del 70-90% nei giovani adulti. Tra gli anziani che vivono al di fuori di strutture di lungodegenza o case di riposo, il vaccino antinfluenzale ha un'efficacia del 30-70% nel prevenire l'ospedalizzazione per polmonite e per influenza. Tra i residenti di case di riposo, invece, il vaccino antinfluenzale è più efficace nel prevenire un decorso più grave della malattia; in particolare, il vaccino può avere un'efficacia del 50-60% nel prevenire l'ospedalizzazione o la polmonite, anche se l'efficacia nei confronti dell'influenza è solo del 30-40%.

La vaccinazione è, ovviamente, utile per tutte le altre persone, compresi i bambini, anche se non hanno un rischio di incorrere nelle complicanze importanti di questa malattia. In questo caso però l'obiettivo della vaccinazione è significativamente diverso: non è, infatti, la prevenzione delle complicanze e delle morti, ma la sola prevenzione della malattia clinica e dei disagi che questa può comportare. L'opinione che sia necessario vaccinare le persone sane è discussa e non condivisa dal mondo medico e non ha trovato finora molta adesione nell'opinione pubblica. Nella **Tabella 1** vengono riportate alcune considerazioni relative alla vaccinazione dei soggetti a rischio rispetto a quella delle persone sane.

	SOGGETTI A RISCHIO	PERSONE SANE
Indicazione	Anziani e le persone a rischio	Tutte le persone
Obiettivo	Evitare le complicanze, i ricoveri e i decessi dovuti all'influenza	Evitare l'influenza e i disagi che può provocare
Efficacia	70 - 80% su complicanze e mortalità	70 - 90% sull'influenza (giovani e adulti)
Vantaggio	Elevato per il singolo e la comunità	Modesto per il singolo
Necessità	Condivisa dalla comunità scientifica e dalla opinione pubblica	Controversa

Tabella 1. Considerazioni relative alla vaccinazione dei soggetti a rischio rispetto a quella delle persone sane

Sicurezza del vaccino

I vaccini autorizzati per l'uso nell'uomo sono prodotti biologici sicuri poiché sottoposti ad una serie di controlli accurati che vengono effettuati sia durante la produzione e prima della loro immissione in commercio, sia dopo la loro commercializzazione. I controlli effettuati prima dell'immissione in commercio vengono attuati allo scopo di verificare gli standard previsti dalle autorità internazionali (OMS e, per quanto riguarda l'Unione europea, l'EMA) e nazionali (AIFA, ISS). Inoltre, per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini, l'AIFA cura l'attività di gestione tecnico/amministrativa dei Certificati di Controllo di stato (*Batch Release*) rilasciati dagli *Official Medicines Control*

Laboratory (OMCL) del *network Official Control Authority Batch Release* (OCABR) e dei relativi casi di non conformità dei lotti sottoposti al controllo di stato che viene effettuato dall'Istituto Superiore di Sanità. Nella sorveglianza post-marketing, si valuta la corrispondenza ai requisiti di Farmacopea posseduti al momento del rilascio e si verificano e controllano le segnalazioni relative a difetti di qualità, effetti indesiderati, reazioni ed eventi avversi.

I vaccini antinfluenzali hanno un buon livello di sicurezza. Alla vaccinazione antinfluenzale possono essere associati alcuni effetti indesiderati, la cui frequenza dipende dal tipo di vaccino, da come viene somministrato e dall'età della persona vaccinata. I vaccini inattivati, somministrati per mezzo di iniezione intramuscolare, possono causare comunemente reazioni locali come dolenzia e arrossamento nel punto di iniezione e, meno spesso, febbre, dolori muscolari o articolari o mal di testa. Questi sintomi generalmente sono modesti e non richiedono cure mediche, risolvendosi con trattamenti sintomatici (antipiretici, analgesici) nel giro di un paio di giorni. Febbre, dolori e mal di testa possono manifestarsi più frequentemente nei bambini e ragazzi rispetto alle persone anziane. Raramente i vaccini antinfluenzali a base di virus inattivati possono causare reazioni allergiche come orticaria, rapida tumefazione nel punto di inoculazione, asma o gravi manifestazioni allergiche sistemiche (generalizzate) dovute ad ipersensibilità nei confronti di determinati componenti del vaccino.

Sul sito dell'AIFA è disponibile la sintesi di un approfondimento dei vaccini antinfluenzali sulla presenza di lattice/latex/gomma naturale nel confezionamento primario. Tale informazione risulta di estrema importanza per i soggetti allergici al lattice che necessitano della copertura vaccinale, i quali, in caso di presenza di lattice anche in tracce, nelle diverse componenti delle siringhe pre-riempite (es. cappuccio, pistone, tappo), sarebbero esposti al rischio di reazioni allergiche.

False controindicazioni

Esistono delle condizioni che vengono erroneamente considerati come controindicazioni alla vaccinazione antinfluenzale⁶, tra cui:

- Allergia alle proteine dell'uovo, con manifestazioni non anafilattiche e comunque solo per quei vaccini preparati su uova embrionate di pollo.
- Una malattia acuta di media o grave entità, con o senza febbre, costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione, che va rimandata a guarigione avvenuta.
- Infezione da HIV e altre immunodeficienze congenite o acquisite. La condizione di immunodepressione non costituisce una controindicazione alla somministrazione della vaccinazione antinfluenzale (salvo quanto precisato a proposito del vaccino vivo attenuato). La somministrazione del vaccino potrebbe in questo caso non evocare una adeguata risposta immune. Una seconda dose di vaccino non migliora la risposta anticorpale in modo sostanziale.
- Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Le controindicazioni, le precauzioni e le principali "false" controindicazioni alla vaccinazione antinfluenzale sono illustrate schematicamente in **Tabella 2**.

CONTROINDICAZIONI	<ul style="list-style-type: none"> • Reazione allergica grave (anaflassi) dopo la somministrazione di una precedente dose. • Reazione allergica grave (anaflassi) a un componente del vaccino.
PRECAUZIONI	<ul style="list-style-type: none"> • S. di Guillain-Barré entro 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose. • Malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre. • Reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa).
FALSE CONTROINDICAZIONI	<ul style="list-style-type: none"> • Allattamento. • Allergia non severa (es. da contatto) al lattice o al tiomersale. • Gravidanza. • Contemporanea somministrazione di warfarina (coumadin) o aminofillina.

Tabella 2. Controindicazioni, le precauzioni e le principali “false” controindicazioni alla vaccinazione antinfluenzale

Bibliografia

1. Review of global influenza circulation, late 2019 to 2020, and the impact of the COVID-19 pandemic on influenza circulation <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9625-241-264> (Ultimo accesso Aprile 2023)
2. Rapporto Epidemiologico InluNet: https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Inlu-net_2021_16.pdf. (Ultimo accesso Aprile 2023)
3. WHO. <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/burden-of-disease> (Ultimo accesso Aprile 2023)
4. WHO. https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/Interim_SAGE_influenza_vaccination_recommendations.pdf?ua= (Ultimo accesso Aprile 2023)
5. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2022-2023. Ministero della Salute: Direzione Generale della Prevenzione sanitaria. 0031738-06/07/2022-DGPRE-DGPRE-P -
6. Da “Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni” NIV-ISS-Ministero della Salute disponibile su http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_13_web.pdf (Ultimo accesso Aprile 2023)

COME GESTIRE LA CO-SOMMINISTRAZIONE DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE CON LE ALTRE VACCINAZIONI PREVISTE DAL PNPV 2023-2025 NEL SOGGETTO FRAGILE

Claudio Costantino

Con la collaborazione di:

Silvia Anastasi, Floriana Bravatà, Laura Pipitone,
Marcello Tocco, Elena Zarcone

Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro” – Università degli Studi di Palermo

Background

La vaccinazione antinfluenzale stagionale rappresenta una priorità di Sanità Pubblica per diverse categorie di soggetti a rischio per età, per condizione fisiologica (gravidanza), patologica (soggetti con comorbidità) e per esposizione professionale (operatori sanitari e di pubblica necessità).

Le categorie per le quali è fortemente raccomandata la vaccinazione antinfluenzale stagionale sono riportate annualmente nella Circolare Ministeriale sulla Prevenzione ed il Controllo dell’Influenza che di norma entro il mese di luglio viene pubblicata.¹

Per le diverse categorie di rischio, sono tuttavia raccomandate numerose altre vaccinazioni per le quali l’appuntamento vaccinale “stagionale” influenzale rappresenta una assoluta opportunità e occasione da sfruttare per co-somministrare almeno un’altra vaccinazione nel deltoide controlaterale a quello in cui viene somministrato il vaccino influenzale.

I vaccini per cui è raccomandata la co-somministrazione con il vaccino antinfluenzale stagionale

Nello specifico in **Tabella 1** sono riportate le categorie per le quali la vaccinazione è fortemente raccomandata ed anche i vaccini che in ciascuna di queste categorie sarebbe opportuno fare a seconda dell’età o delle condizioni di rischio.

Come emerge abbastanza chiaramente, i soggetti con comorbidità e gli over 60 rappresentano di certo le categorie “privilegiate” per effettuare una co-somministrazione di almeno un’altra vaccina-

zione essendo, come minimo, 5 le vaccinazioni previste in questa fascia di età o nei soggetti a rischio per patologia. Tuttavia, anche nei bambini, a seconda che si trovino nel primo o secondo anno di vita ovvero nel 5/6 anno, si può approfittare della opportunità di co-somministrare il vaccino antinfluenzale con uno dei richiami previsti dal Calendario Vaccinale per la Vita del PNPV 2023-2025.²

Ancora, il concetto vale altrettanto per le donne in gravidanza (con il vaccino dTpa se si trovano tra la 27esima e la 36esima settimana di gravidanza in particolare o con il richiamo stagionale del COVID-19), ovvero per gli operatori sanitari e di pubblica necessità.

CATEGORIE PER CUI È RACCOMANDATA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE AI SENSI DELLA CIRCOLARE PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELL'INFLUENZA 2022/2023				
Bambini <6 anni	Donne in gravidanza	Soggetti con comorbidità	Operatori Sanitari o di Pubblica necessità	Over 60
VACCINI RACCOMANDATI E CO-SOMMINISTRABILI CON IL VACCINO ANTINFLUENZALE IN ACCORDO ALLE DOSI E INDICAZIONI PREVISTE NEL PNPV 2023-2025				
MPRV	dTpa (tra 27 e 26 settimane)	Pneumococco coniugato	dTpa ± IPV (ogni 10 anni)	Pneumococco coniugato
Meningococco B	COVID-19 bivalente stagionale	Pneumococco polisaccaridico	COVID-19 bivalente stagionale	Pneumococco polisaccaridico
Esavalente/ DTpa+IPV		Zoster (inattivato o vivo attenuato)	Epatite B (ove necessario)	Zoster (inattivato o vivo attenuato)
Meningococco ACWY		dTpa ± IPV (ogni 10 anni)	MPRV	dTpa ± IPV (ogni 10 anni)
Pneumococco coniugato		Meningococco B o ACWY		COVID bivalente stagionale
		COVID-19 bivalente stagionale		

Tabella 1. Categorie per cui è raccomandata vaccinazione antinfluenzale ai sensi della Circolare per la Prevenzione e il Controllo dell'Influenza 2022/2023 e vaccini co-somministrabili in ciascuna categoria in base alle indicazioni del PNPV 2023-2025

Le possibili strategie di offerta delle vaccinazioni nell'adulto e nel soggetto fragile alla luce del PNPV 2023-2025

Il nuovo PNPV ha tra gli obiettivi principali promuovere interventi vaccinali nei soggetti fragili e nei soggetti ad alto rischio per patologia (riconducibili a tre categorie principali: asplenic, soggetti con malattie cronico-degenerative, immunodepressi), favorendo un approccio centrato sull'esigenza del cittadino/paziente in conformità ai nuovi LEA, che garantiscono la gratuità delle vaccinazioni per i soggetti a rischio di tutte le età.²

L'offerta vaccinale per queste persone deve considerare sempre più il percorso clinico assistenziale nelle diverse fasi di presa in carico del soggetto fragile (es: ricovero, visite ambulatoriali, assistenza domiciliari, assistenza presso strutture sociosanitarie e socioassistenziali territoriali, etc.) da parte dei numerosi operatori sanitari coinvolti quali MMG, PLS, Specialisti (cardiologi, diabetologi, pneumologi, ginecologi, reumatologi, oncologi, nefrologi, etc.).²

Questo può essere strutturato attraverso un modello organizzativo definito a rete al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi indicati nel piano mediante la sinergia tra le professionalità coinvolte.

Sarebbe pertanto utile che la rete specialistica pensata per seguire i soggetti a rischio, possa promuovere attivamente le vaccinazioni (sulla scorta di quanto già avvenuto per la vaccinazione COVID-19) tanto a livello ospedaliero che territoriale.²

I PDTA dei pazienti affetti da patologie croniche (scompenso cardiaco, diabete, insufficienza renale, patologie respiratorie croniche, patologie oncologiche ed onco-ematologiche, etc.) identificati come a rischio di infezione e complicanze da malattie prevenibili da vaccino, dovrebbero essere strutturati in virtù dei calendari vaccinali specifici e personalizzati.

Per il raggiungimento di questo obiettivo è di fondamentale importanza consentire l'accesso all'Anagrafe Vaccinale anche al personale specialistico ospedaliero e territoriale.²

Laddove non fosse realizzabile l'erogazione delle vaccinazioni necessarie direttamente presso il servizio che ha in carico il paziente per la patologia specialistica, neanche attraverso la realizzazione di protocolli interdipartimentali e/o interaziendali, appare fondamentale facilitare le attività di prenotazione ed indirizzo del paziente stesso presso i centri vaccinali territoriali.

Come per altre condizioni sanitarie, anche per la prevenzione vaccinale, è necessario abbandonare l'approccio passivo di richiesta da parte del soggetto interessato per passare alla logica proattiva di un percorso vaccinale centrato sul paziente al fine di garantire un servizio equo e di facile accesso.

Una ulteriore strategia organizzativa della campagna vaccinale antiinfluenzale prevede la semplificazione della schedula vaccinale dell'adulto anziano, sfruttando ove possibile la co-somministrazione con tutti i vaccini previsti per fascia di età e comorbilità.²

Le basi scientifiche a supporto della sicurezza ed efficacia della co-somministrazione: la nostra proposta di co-somministrazione

La **Tabella 2** mostra la nostra strategia vaccinale nei soggetti adulti/anziani e nei fragili per garantire un'adeguata copertura attraverso una proposta di co-somministrazione che permette di effettuare le vaccinazioni fortemente raccomandate (Influenza, COVID-19 bivalente stagionale, Zoster inattivato/vivo attenuato, dTpa, Pneumococco coniugato/polisaccaridico) in queste categorie entro l'arco di un anno.

I soggetti che rientrano nelle categorie indicate possono ricevere il vaccino antinfluenzale contemporaneamente ad altri vaccini (vedi PNPV vigente), in sedi corporee e con siringhe diverse; il vaccino antinfluenzale, infatti, non interferisce con la risposta immune ad altri vaccini inattivati o vivi attenuati. Fatte salve specifiche indicazioni d'uso, è possibile altresì, laddove sostenibile, la co-somministrazione di tutti i vaccini antinfluenzali con i vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19.³

Le evidenze disponibili hanno infatti portato l'OMS a fornire le linee guida sulla co-somministrazione dei vaccini anti-SARS-COV-2 e antinfluenzale.

Tempo 0	30 - 60 gg	Destagionalizzando (2-6 mesi da dose precedente)	Tempo 1 (1 anno dopo)	30 - 60 gg dopo tempo 1
Influenza	Pneumococco coniugato	Zoster inattivato (prima dose)	Influenza	Pneumococco polisaccaridico
COVID-19 bivalente stagionale	Zoster inattivato (prima dose) Zoster vivo attenuato (singola dose)	dTpa (ogni 10 anni)	COVID-19 bivalente stagionale	

Tabella 2. La nostra proposta di co-somministrazione nell'adulto e nel soggetto fragile per garantire la copertura vaccinale entro l'arco di un anno

In particolare, l'OMS suggerisce che la co-somministrazione di qualsiasi vaccino antinfluenzale inattivato e qualsiasi dose di qualsiasi vaccino approvato anti-SARS-COV-2 è raccomandata, poiché è logisticamente più semplice, può aumentare la copertura e presenta diversi vantaggi: a livello individuale, riduce il numero di visite sanitarie necessarie e fornisce una protezione tempestiva contro entrambe le malattie incoraggiando una maggiore diffusione dei due vaccini. Inoltre, la co-somministrazione facilita l'attuazione di entrambi i programmi di vaccinazione e riduce l'onere complessivo per i servizi sanitari.⁴

Gli studi disponibili sul vaccino zoster vivo attenuato e vaccino antiinfluenzale tra persone di età ≥ 50 anni hanno rilevato risposte anticorpali simili sia che i due vaccini fossero somministrati contemporaneamente o a distanza di 4 settimane. È stata studiata la somministrazione concomitante del vaccino zoster inattivato adiuvato con l'antinfluenzale non adiuvato e non è stata osservata alcuna evidenza di ridotta immunogenicità o problemi di sicurezza. Inoltre, in alcuni studi, sono stati osservati profili di sicurezza rassicuranti non solo per la somministrazione simultanea dell'antinfluenzale con il vaccino contro lo zoster vivo attenuato, ma anche con il PCV13, il PPSV23, il dTpa tra gli adulti e dTpa in gravidanza.⁵

Conclusioni

La letteratura e le indicazioni ministeriali attualmente disponibili supportano l'efficacia e la sicurezza della co-somministrazione della vaccinazione antinfluenzale con altri vaccini nella medesima seduta vaccinale.

Alla luce di ciò, al fine di snellire i programmi di immunizzazione, nonché di ridurre i costi logistici e di gestione, e limitare il più possibile la mortalità dovuta alle malattie prevenibile da vaccino, è auspicabile mettere in atto tutte le suddette strategie per garantire ottimali coperture vaccinali.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Circolare per la Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2022-2023. Disponibile da: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=87997&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso: 24/03/2023)
2. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025. Disponibile da: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1679488094.pdf> (ultimo accesso: 24/03/2023)
3. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2022-2023. Disponibile da: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=87997&parte=1%20&serie=null>
4. WHO. Coadministration of seasonal inactivated influenza and COVID-19 vaccines. Disponibile da: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-coadministration-influenza-vaccines
5. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022-23 Influenza Season | MMWR (cdc.gov). Disponibile da: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7101a1.htm>

IL VALORE DELLE EVIDENZE NELLA SCELTA DEI VACCINI ANTINFLUENZALI: È NECESSARIO TARGETIZZARE LA SCELTA DELLA VACCINAZIONE IN BASE ALLA FRAGILITÀ?

Claudio Costantino

Con la collaborazione di:

Alessandro Carubia *, Luciano D'Azzo*, Francesco Balsamo*
Angelo Fertitta*, Milena Lo Giudice ^, Mario Palermo ^
Francesco Vitale *^, Tania Vitello*, Luigi Zagra*

* Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna
e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" - Università degli Studi di Palermo

^ Tavolo Tecnico Vaccini Assessorato Regionale della Salute della Regione Sicilia

Background

La vaccinazione antinfluenzale stagionale rappresenta una priorità di Sanità Pubblica per diverse categorie di soggetti a rischio per età, per condizione fisiologica (gravidanza), patologica (soggetti affetti da patologie cronico-degenerative) e per esposizione professionale (operatori sanitari e di pubblica necessità) (1).

Le categorie per le quali è fortemente raccomandata la vaccinazione antinfluenzale stagionale sono riportate annualmente nella Circolare Ministeriale sulla Prevenzione ed il Controllo dell'Influenza (nello specifico la Circolare per la Stagione 2023/2024 è stata pubblicata nel mese di aprile 2023) (1). Anche durante la stagione 2023/2024, come nelle precedenti cinque, sono state individuate cinque macro-categorie target in cui raccomandare in maniera prioritaria la vaccinazione antinfluenzale, riassunte in **Tabella 1**.

I vaccini antinfluenzali disponibili in commercio in Italia Stagione 2023/24

Come riportato nella Circolare Ministeriale per il controllo e contrasto dell'influenza nella stagione 2023/2024, i vaccini antinfluenzali disponibili in Italia per la prossima stagione saranno i seguenti (2):

- sub-unità, split quadrivalente (QIV): i vaccini a subunità contengono i due antigeni principali di superficie del virus emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) ulteriormente purificati mediante la rimozione di altri componenti virali, in grado di elicitare la risposta immunitaria nel soggetto

TARGET PRIORITARI PER RACCOMANDAZIONE VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NELLA STAGIONE 2023/2024

A	Soggetti adulti over 60 anche non affetti da alcuna condizione di rischio
B	Soggetti tra i 6 mesi ed 59 anni affetti da patologie cronico degenerative (cardiopatie, pneumopatie, immunocompromissione innata o indotta da farmaci, patologie onco-ematologiche, etc...)
C	Donne in gravidanza (a qualsiasi trimestre di gestazione) e strategia "cocoon" per conviventi o contatti stretti di bambini di età inferiore a 6 mesi di vita
D	Bambini di età inferiore o uguale a 6 anni (e maggiore di 6 mesi) anche non affetti da alcuna condizione di rischio
E	Operatori sanitari (o non sanitari operanti in strutture sanitarie) e di pubblica necessità (operatori scolastici, forze dell'ordine, conduttori di mezzi di trasporto pubblico, operatori ecologici, etc...)

Tabella 1. Categorie per cui è raccomandata vaccinazione antinfluenzale ai sensi della Circolare Ministeriale per la Prevenzione e il Controllo dell'Influenza 2022/2023 e 2023/2024.

vaccinato. Attualmente in Italia sono disponibili vaccini soltanto vaccini antinfluenzali quadrivalenti (QIV) che contengono sia i 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e che i 2 virus di tipo B (Victoria e Yamagata) circolanti annualmente ed è autorizzato a partire dai 6 mesi di vita.

- Vaccino quadrivalente su colture cellulari (QIVcc): Il vaccino QIVcc è un vaccino antinfluenzale quadrivalente che, contrariamente alla maggior parte dei vaccini antinfluenzali disponibili, permette la crescita di HA ed NA non tramite uova ma su colture cellulari, rendendo il processo più rapido, sostenibile, ed efficace. Attualmente è autorizzato per l'uso in bambini e adulti di età superiore ai 2 anni.
- Vaccino vivo attenuato (LAIV): Il vaccino LAIV quadrivalente è un vaccino antinfluenzale vivo attenuato somministrato con spray intranasale e autorizzato per l'uso in persone di età compresa tra 2 e 18 anni. I ceppi influenzali contenuti nel quadrivalente sono attenuati in modo da non causare la patologia influenzale e sono adattati al freddo e sensibili alla temperatura, in modo che si replichino nella mucosa nasale piuttosto che nel tratto respiratorio inferiore. Nell'ambito della campagna antinfluenzale 2020-2021 il vaccino è stato introdotto per la prima volta in Italia. È stato somministrato inizialmente ai bambini tra 2 e 6 anni e, in seguito esteso anche ai bambini ed adolescenti da 6 anni compiuti fino ai 18 anni.
- Quadrivalente a DNA ricombinante (QIVr): Il vaccino quadrivalente è prodotto tramite la tecnologia del DNA ricombinante che si basa sulla produzione di HA ed NA mediante tecniche di ingegneria genetica che frammentano il DNA corrispondente e lo esprimono in diversi vettori di espressione «in vitro». Attualmente è indicato dai 18 anni di età.

- Quadrivalente ad alto dosaggio (QIVhd): Il vaccino ad alto dosaggio è un vaccino split quadrivalente contenente un contenuto quadruplicato (60 mcg invece dei 15mcg contenuti nelle altre tipologie di vaccino) di HA e NA per ciascun ceppo virale per garantire una maggiore risposta immunitaria e quindi una maggiore efficacia. E' indicato nei soggetti di età pari o superiore a 60 anni.
- Quadrivalente adiuvato con MF59 (QIVa): è un vaccino split quadrivalente adiuvato con MF59, un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene come fase oleosa. L'adiuvante ha lo scopo di facilitare l'adeguata risposta immunitaria partendo da una minore quantità di antigene. Gli altri prodotti inattivati non contengono un adiuvante. È indicato nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni. (2)

L'importanza di proteggere i soggetti adulti e anziani dalla patologia influenzale e l'importanza di targetizzare l'offerta vaccinale in queste popolazioni fragili

Una delle principali categorie a rischio per le complicanze del virus influenzale è rappresentata dagli over 60/65. Infatti, a partire da tale età si concentrano il 63% delle ospedalizzazioni e l'85% dei decessi (3).

Tra i decessi, circa 300.000 ogni anno sono dovuti ad eventi cardiovascolari e respiratori riconducibili ad influenza. Non deve, inoltre, essere sottovalutata la disabilità imputabile all'ospedalizzazione in quanto in un anziano su 10, tra quelli ricoverati, essa diventa permanente.

La presenza di comorbidità, tipica di questa fascia di età, aumenta il rischio di complicanze: il 74% della popolazione tra i 65 e i 75 anni soffre di almeno una patologia cronica e la percentuale sale all'85% sopra i 75 anni (3).

Ne è diretta conseguenza che la mortalità associata all'influenza interessi, quindi, per il 96% proprio la popolazione anziana.

Quanto espresso sopra, unito ad una risposta subottimale alle dosi standard di vaccino dovuta all'immunosenesenza nella popolazione in questione, mostra quanto sia particolarmente importante proteggere tale categoria di soggetti con specifici vaccini al fine di aumentare l'efficacia vaccinale e di conseguenza limitare la morbilità e mortalità associata all'influenza (3).

I vaccini high dose ed adiuvato sono indicati per la protezione della patologia influenzale nei soggetti adulti/anziani se confrontati con il vaccino a subunità standard non adiuvato.

Nello specifico il vaccino QIVhd si è dimostrato per il 24,2% più efficace del vaccino standard nel prevenire la patologia influenzale.

Una recente meta-analisi, che ha preso in considerazione 12 stagioni influenzali e 45 milioni di soggetti, ha dimostrato che il vaccino QIVhd è stato in grado di ridurre del 16,7% in più rispetto al vaccino QIV le ospedalizzazioni correlate ad influenza per patologie cardio-respiratorie, del 14,4% in più le ospedalizzazioni per polmonite ed influenza e dell'8,2% in più le ospedalizzazioni per tutte le cause (4,5). Anche recenti studi randomizzati in setting real life hanno dimostrato che il vaccino QIV hd confrontato con il vaccino QIV ha ridotto in Danimarca le ospedalizzazioni per influenza e polmonite del 68% e la mortalità di circa il 50% (4, 5).

Per quanto riguarda il il vaccino QIVa in soggetti over 65 ha dimostrato con studi osservazionali una effectiveness maggiore, rispetto al vaccino QIV standard, nella riduzione di casi di influenza confermati in laboratorio, delle visite mediche correlate all'influenza e delle ospedalizzazioni per polmonite ed influenza (6).

Infine, utilizzando in under 60 il vaccino QIVcc in soggetti con patologie cronico degenerative e immunosoppressive, rispetto al vaccino standard, saremmo in grado di ridurre le ospedalizzazioni per influenza e polmonite del 10% e le visite dal MMG per influenza di un ulteriore 10%, con un efficacia complessiva maggiore stimata attorno al 16% (7).

Targetizzare il vaccino antinfluenzale per le diverse popolazioni per cui la vaccinazione è raccomandata: dalle linee guida Ministeriali a quelle della Regione Sicilia

Come ci suggerisce il Treccani, il termine "targetizzare" vuol dire "individuare, scegliere sulla base di determinati requisiti".

In Sanità Pubblica, una vaccinazione può essere definita «**targetizzata**» nel momento in cui risponde il più possibile alle esigenze del target in termini di efficacia, efficienza, durata della protezione e sicurezza.

Il nuovo PNPV ha tra gli obiettivi principali promuovere interventi vaccinali nei soggetti fragili e nei soggetti ad alto rischio per patologia, favorendo un approccio centrato sull'esigenza del cittadino/paziente in conformità ai nuovi LEA, che garantiscono la gratuità delle vaccinazioni per i soggetti a rischio di tutte le età (8).

Alla luce di quanto riportato nella Circolare Ministeriale per la Stagione 2023/2024 sulle corrette indicazioni e raccomandazioni dei differenti vaccini in commercio per le differenti categorie a rischio per cui la vaccinazione è raccomandata, il Tavolo Tecnico dell'Assessorato Regionale alla Salute della Regione Sicilia ha cercato di riassumere e semplificare il compito dei MMG, PLS e medici specialisti che propongono la vaccinazione ai loro assistiti, puntando sulla migliore targetizzazione possibile del vaccino (**Tabella 2**).

Di fatto, la targetizzazione del vaccino deve essere non soltanto relativa alle differenti classi di età per cui è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale, ma anche in base alle condizioni di comorbidità (patologie cronico degenerative e/o immunosoppressive) o maggiore suscettibilità al virus influenzale (donne in gravidanza, operatori sanitari, bambini in età scolare) anche all'interno delle stesse classi di età (9).

Conclusioni

Dalle recenti linee guida Ministeriali appare sempre più necessario targetizzare l'offerta vaccinale antinfluenzale alle differenti popolazioni a rischio di contrarre la patologia influenzale e, specialmente, le sue complicanze spesso associate ai frequenti eccessi di mortalità osservati durante la stagione invernale.

CLASSE DI ETÀ	VACCINO DI SCELTA	VACCINO EQUIVALENTE IN TERMINI DI EFFICACIA DA USARE IN ALTERNATIVA
6-23 MESI *	QIV	
2-17 ANNI */^	LAIV	QIVQIV CC (in soggetti affetti da patologie cronico degenerative ed immunosoppressive)
18-59 ANNI ^	QIV	QIV CC (in operatori sanitari, donne in gravidanza, o soggetti affetti da patologie cronico degenerative ed immunosoppressive)
60-64 ANNI ^	QIV	QIV HD (se affetti patologie cronico degenerative ed immunosoppressive)
65-79 ANNI ^	QIV a	QIV hd
OVER 80 ^	QIV hd	QIV a

32 * prima dei 9 anni, in caso di prima vaccinazione è necessario effettuare due dosi a distanza di quattro settimane

^ a partire dai 24 mesi di vita, in soggetti allergici a uovo, antibiotici o altri componenti dei vaccini prodotti su uova, utilizzare vaccino QIV cc

Tabella 2. Vaccini antinfluenzali stagionali e scelta dei vaccini ai sensi della Circolare per la Prevenzione e il Controllo dell'Influenza 2023/2024 dell'Assessorato alla Salute della Regione Sicilia.

La grande scelta di vaccini estremamente efficaci ed in grado, in base alle loro schede tecniche ed indicazioni d'uso, di proteggere non soltanto le differenti classi di età di popolazione ma anche i soggetti a rischio per patologia (affetti da patologie cronico degenerative), condizione di esposizione (donne in gravidanza, operatori sanitari, bambini in età scolare, etc...) ci consente di targetizzare al meglio l'offerta vaccinale nei differenti gruppi di popolazione indicati.

È necessario che sempre più si sviluppino strumenti semplici e facilmente consultabili, come questo documento di indirizzo, in grado di facilitare la scelta vaccinale dei MMG, PLS e dei medici specialisti che raccomandano la vaccinazione antinfluenzale stagionale nelle varie categorie di rischio della popolazione generale, ed in numerose circostanze promuovono e somministrano direttamente il vaccino.

Bibliografia

1. Costantino C, Vitale F. Influenza vaccination in high-risk groups: a revision of existing guidelines and rationale for an evidence-based preventive strategy. *J Prev Med Hyg.* 2016;57(1):E13-8.
2. Ministero della Salute. Circolare per la Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2023-2024. Disponibile da: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/render-NormsanPdf?anno=2023&codLeg=93294&parte=1%20&serie=null>
3. Centers for Disease Control and Prevention: Flu & People 65 Years and Older. Disponibile da: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/65over.htm#print>
4. Pepin S, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Dec 2;17(12):5475-5486.
5. Lee JKH, 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.
6. Coleman BL, et al. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021 Nov;15(6):813-823.
7. Izurieta HS, et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis.* 2019 Sep 13;220(8):1255-1264.
8. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025. Disponibile da: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1679488094.pdf>
9. Costantino C, Restivo V, Amodio E, Colomba GME, Vitale F, Tramuto F. A mid-term estimate of 2018/2019 vaccine effectiveness to prevent laboratory confirmed A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) influenza cases in Sicily (Italy). *Vaccine.* 2019 Sep 16;37(39):5812-5816.



SIPREC
Società Italiana
per la Prevenzione
Cardiovascolare