

HEALTH TECHNOLOGY
ASSESSMENT DEL VACCINO
ANTINFLUENZALE
QUADRIVALENTE FLU-QIV
(FLUARIX TETRA®)

AUTORI

Flavia Kheiraoui, Chiara Cadettu, Gianluigi Quaranta, Andrea Poscia, Matteo Raponi, Chiara de Waure
Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie,
Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Sara Boccalini, Elettra Pellegrino, Irene Bellini, Luca Pieri, Angela Bechini, Paolo Bonanni
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

Marco Barbieri
Centre for Health Economics, University of York, UK

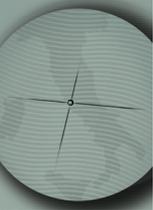
Stefano Castagna, Josè Lapinet, Giorgio Marinello, Roberta Tosatto, Rosaria Silvestri
GlaxoSmithKline S.p.A., Verona

ADVISORY BOARD

Vincenzo Baldo
Istituto di Igiene, Università di Padova

Carlo Favaretti
Presidente SIHTA

Giancarlo Icardi
Dip.to di Scienze della Salute, Università di Genova



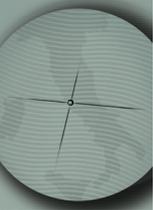
QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

	INTRODUZIONE	
	<i>Flavia Kheiraoui, Chiara de Waure</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	EPIDEMIOLOGIA DELL'INFLUENZA	
	<i>Sara Boccalini, Elettra Pellegrino, Irene Bellini, Luca Pieri, Angela Bechini, Paolo Bonanni</i>	3
2	CAPITOLO 2	
	BURDEN OF DISEASE DELL'INFLUENZA STAGIONALE	
	<i>Andrea Poscia, Gianluigi Quaranta, Chiara de Waure</i>	14
3	CAPITOLO 3	
	EFFICACIA E SICUREZZA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE INATTIVATO (TIV)	
	<i>Chiara Cadeddu, Matteo Raponi</i>	31
4	CAPITOLO 4	
	IL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE FLU-QIV	
	<i>Roberta Tosatto, Stefano Castagna, Rosaria Silvestri, José Alfredo Lapinet</i>	50
5	CAPITOLO 5	
	LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE IN ITALIA: ORGANIZZAZIONE E VACCINI DISPONIBILI	
	<i>Giorgio Marinello, Roberta Tosatto, Rosaria Silvestri</i>	64
6	CAPITOLO 6	
	ANALISI DI COSTO-EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE IN ITALIA	
	<i>Marco Barbieri, Rosaria Silvestri, Sara Boccalini, Chiara de Waure</i>	70
	ELEMENTI CHIAVE	
	<i>Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui</i>	85



QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Introduzione

Flavia Kheiraoui, Chiara de Waure

La vaccinazione è lo strumento più efficace per la prevenzione dell'influenza stagionale, importante problema di Sanità Pubblica a causa dell'ubiquità, contagiosità e variabilità antigenica dei virus influenzali. L'influenza è la principale causa in Italia di assenza da lavoro e da scuola e frequente motivo di consultazione medica e di ricovero ospedaliero per le possibili gravi complicanze che provoca; inoltre, nella sua forma grave, può essere mortale tanto da essere la terza causa di decessi in Italia per malattia infettiva, preceduta solo da AIDS e tubercolosi.

In Italia, ogni anno, mediamente si hanno 2,5 milioni di casi di influenza durante il periodo epidemico e 3,3 milioni di casi se si considera anche il periodo non epidemico [1].

Nell'uomo i ceppi virali responsabili dell'influenza sono due, A e B, e circa il 25% di tutti i casi di influenza è causato dal ceppo B.

Ad oggi la vaccinazione contro l'influenza stagionale viene effettuata attraverso l'uso di vaccini trivalenti (TIV) [2] contenenti due sottotipi del virus A, ma solo uno del virus B. Dal 1985 circolano due *lineages* di virus B influenzale, Victoria e Yamagata. In particolare, dal 2002 vi è un notevole grado di co-circolazione di questi due *lineages* e si è riscontrata una difficoltà nel prevedere il ceppo B circolante in ogni stagione influenzale con conseguente possibilità che esso non sia coperto dai vaccini trivalenti in uso, peraltro privi di cross-protezione nei confronti dei *lineages* B.

L'OMS e altre autorità scientifiche, tra cui quelle europee, hanno espresso, dal 2012, la necessità di un vaccino quadrivalente che potrebbe superare i problemi legati alla mancata protezione contro i virus B non presenti nei vaccini trivalenti, ma circolanti, che rappresentano un rischio effettivo per le popolazioni vulnerabili.

L'inclusione di entrambi i *lineages* B - presenti nel vaccino quadrivalente - fornisce un vantaggio quando un gran numero di

virus B circolanti non corrisponde al *lineage* scelto per il vaccino trivalente, sia per un errore delle previsioni (*mismatch*), sia perché entrambi i *lineages* possono co-circolare in misura significativa (*mismatch* parziale). Il *mismatch* riduce, ovviamente, l'efficacia dei vaccini trivalenti e il conseguente abbattimento dell'impatto della malattia associato al ceppo B [3-5].

OBBIETTIVO DEL PROGETTO

Il principale obiettivo di questo progetto di ricerca è stato quello di produrre un Report di Health Technology Assessment (HTA) sul nuovo vaccino antinfluenzale quadrivalente (QIV). Il Report contiene:

- la descrizione dell'epidemiologia dell'influenza A e B nella popolazione italiana;
- l'analisi del *Burden of disease* dell'influenza in termini di complicanze e mortalità;
- la revisione della documentazione disponibile sui vaccini TIV;
- il profilo clinico del nuovo vaccino QIV;
- una panoramica sullo stato dell'arte della vaccinazione antinfluenzale in Italia;
- la valutazione economica dell'introduzione del nuovo vaccino QIV rispetto ai vaccini TIV;
- gli elementi chiave per il processo decisionale.

METODOLOGIA DI LAVORO

L'HTA è la valutazione multidisciplinare e multidimensionale delle implicazioni cliniche, di Sanità Pubblica, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia. Poiché le vaccinazioni sono uno degli

interventi più efficaci a disposizione della Sanità Pubblica per la prevenzione primaria delle malattie infettive ma le risorse per i programmi di prevenzione sono esigue, l'approccio HTA assume grande importanza nell'ottica dell'ottimizzazione degli investimenti e, contemporaneamente, del miglioramento dello stato di salute della popolazione.

L'HTA analizza gli aspetti legati all'introduzione, all'implementazione o alla dismissione di tecnologie o interventi sanitari, prendendo in considerazione tutti gli aspetti che possono essere influenzati dalla tecnologia in studio, ma anche quelli che possono influenzarne l'impiego e i relativi risultati [6-8]. I decisori politici hanno infatti bisogno di conoscere le potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi delle diverse tecnologie sanitarie. Con la sua multidisciplinarietà l'HTA rappresenta un processo sistematico di valutazione, accessibile e validato, in grado di fare da "ponte" tra il mondo scientifico e quello politico-decisionale: se i sistemi sanitari hanno l'obiettivo di salvaguardare e migliorare la salute dell'intera popolazione attraverso il finanziamento e

l'erogazione di servizi che possano promuovere e tutelare la salute della comunità, i decisori devono programmare l'offerta dei servizi sanitari sulla base dell'individuazione dei bisogni di salute prioritari, della valutazione dell'efficacia e dell'efficienza, senza dimenticare di considerare la compliance e le aspettative dei cittadini.

L'elaborazione di questo Report è avvenuta attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sull'argomento. Il gruppo di lavoro è stato costituito dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Università degli Studi di Firenze e dal Dr. Marco Barbieri per quanto riguarda gli aspetti di valutazione farmaco-economica.

I risultati della valutazione sono stati condivisi in via preliminare con alcuni esperti di Sanità Pubblica per un'analisi critica.

Bibliografia

- [1] Lai PL, Panatto D, Ansaldo F, Canepa P, Amicizia D, Patria AG, Gasparini R. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Hum Vaccin* 2011;7 Suppl:217-25.
- [2] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2012-2013. Disponibile online: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=43909&parte=1%20&serie=> (Ultimo accesso: 1 luglio 2014).
- [3] Heikkinen T, Heinonen S. Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine* 2011;29:7529-34.
- [4] Tricco AC, Chit A, Soobiah C, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:153.
- [5] Diaz Granados CA, Denis M, Pltkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine* 2012;31:49-57.
- [6] Belshe RB. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by *lineage* and antigenic similarity. *Vaccine* 2010;28:2149-56.
- [7] Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine* 2010;28(4):D45-D53.
- [8] Jonsson E, Banta D. Management of health technologies: an international view. *BMJ* 1999;319(7220):1293-1295.
- [9] Banta HD, Behney CJ, Andrulis DP. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. Washington: Office of Technology Assessment; 1978.
- [10] Halley D. Health Technology Assessment. *Singapore Med J* 2006;47(3):187-193.



Epidemiologia dell'influenza

Sara Boccalini, Elettra Pellegrino, Irene Bellini, Luca Pieri, Angela Bechini, Paolo Bonanni

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

EXECUTIVE SUMMARY

- Il sistema di sorveglianza epidemiologica *InfluNet* ha stimato nella stagione influenzale 2012-2013 6.172.000 casi di sindrome influenzale (ILI) per la popolazione italiana. L'incidenza settimanale massima di sindromi influenzali è risultata pari a 26,06 casi per 1.000 assistiti nella fascia di età 0-4 anni (valore più alto), 22,08 casi nella fascia di età 5-14 anni, 8,22 casi nella fascia 15-64 anni, 3,04 casi per soggetti ≥ 65 anni.
- Le ILI hanno colpito il 10,5% degli Italiani nella stagione 2012-2013, con un valore intermedio rispetto a quello osservato nella stagione 2005-2006 (in cui l'incidenza ha raggiunto il minimo livello dall'avvio della sorveglianza ovvero 4%) e quello osservato nella stagione 2004-2005 (quando è stato registrato il massimo storico di attività influenzale, 12%, nelle ultime 10 stagioni influenzali).
- In 10 stagioni influenzali (dal 2003-2004 al 2012-2013) la fascia di età maggiormente colpita dalle sindromi influenzali risulta quella dei bambini più piccoli (0-4 anni) (con i maggiori valori di incidenza settimanale di ILI in nove stagioni su dieci). Solo nella stagione 2009-2010 i valori di massima incidenza di sindromi influenzali, pari a 43,60 casi per 1.000 assistiti, si sono registrati nella fascia di età compresa tra 5 e 14 anni. I valori di massima incidenza settimanale delle sindromi influenzali risultano generalmente decrescere all'aumentare dell'età dei soggetti, raggiungendo i valori minimi negli individui di età pari o superiore ai 65 anni per l'ampia memoria immunologica per i ceppi virali che hanno già circolato e la

maggiore copertura annuale verso la vaccinazione antinfluenzale.

- Dai dati *InfluNet*, il virus influenzale A risulta circolare maggiormente rispetto al virus influenzale B. Nella stagione 2007-2008 i due virus hanno co-circolato (52,3% A versus 47,7% B) mentre nella stagione 2012-2013 ha circolato maggiormente il virus influenzale B (42,2% A versus 57,8% B).
- La distribuzione dei due *lineages* Victoria e Yamagata del virus influenzale B, invece, non è riportata nei rapporti della sorveglianza virologica di *InfluNet* condotta in Italia, tuttavia alcuni dati provenienti da esperienze regionali indicano la frequente co-circolazione di entrambi i *lineages* B.
- Secondo il sistema di sorveglianza europeo dell'influenza, in Europa generalmente il virus influenzale A risulta circolare maggiormente rispetto al virus influenzale B, ad eccezione delle stagioni 2005-2006, 2007-2008 e 2012-2013, in cui i due virus hanno co-circolato.
- La distribuzione dei virus influenzali A e B riportata a livello europeo risulta avere un andamento simile a quello riportato dal sistema di sorveglianza virologica italiano.
- Entrambi i *lineages* Victoria e Yamagata risultano aver circolato in Europa durante le ultime dieci stagioni influenzali.

INTRODUZIONE

L'influenza è una malattia infettiva causata dal virus del genere Orthomixovirus che colpisce le vie aeree (naso, gola, polmoni). L'infezione è molto contagiosa, poiché il virus si trasmette con molta facilità attraverso le goccioline di muco e di saliva (come, ad esempio, nel parlare tra persone vicine).

Il virus si trasmette in maniera:

- diretta: tosse, starnuti, colloquio a distanza molto ravvicinata;
- indiretta: dispersione delle goccioline e delle secrezioni su oggetti e superfici.

Il termine “influenza” dovrebbe essere utilizzato soltanto qualora sia stata accertata la presenza di uno dei tre virus influenzali riconosciuti come agenti eziologici della malattia (tipo A, B e C, quest’ultimo di scarso rilievo epidemiologico per l’uomo) mediante appropriati test di laboratorio (esami virologici o sierologici). Sono stati recentemente sviluppati test diagnostici rapidi che possono accertare la presenza di virus influenzali, in adeguati campioni clinici (gargarizzato, tampone nasofaringeo) in circa 30 minuti.

A livello pratico, però, tanto gli esami sierologici che quelli virologici non vengono quasi mai eseguiti, in quanto il loro contributo, ai fini del trattamento terapeutico è scarso. Viene pertanto adottata una definizione internazionale di “caso” di sindrome influenzale, o malattia simile all’influenza, sulla base delle principali manifestazioni cliniche di questa. Per influenza (Influenza Like Illness = ILI) si intende un quadro clinico caratterizzato da: un’affezione respiratoria acuta ad esordio brusco ed improvviso, con **febbre oltre i 38°C accompagnata:**

- **da almeno uno** tra i seguenti **sintomi:** cefalea, malessere generalizzato, sudorazione, brividi, astenia (stanchezza);
- **da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori:** tosse, faringodinia (mal di gola), congestione nasale.

I soggetti affetti da influenza sono già contagiosi durante il periodo di incubazione, prima della manifestazione dei sintomi. Una persona adulta può trasmettere il virus da 3 a 7 giorni dopo l’inizio della malattia. I bambini, invece, sono contagiosi più a lungo [1].

I virus influenzali contengono sull’involucro delle strutture bastoncellari (*spikes*) contenenti gli antigeni di superficie emoagglutinina (H) e neuraminidasi (N).

In base alle caratteristiche degli antigeni interni, i virus influenzali sono classificati in *tipi* A e B: questi sono i virus responsabili dell’influenza nell’uomo e hanno la caratteristica di essere molto variabili nella composizione antigenica di superficie. Questa caratteristica permette ai virus di aggirare la barriera costituita dall’immunità presente nella popolazione che ha già avuto una passata esperienza di

infezione e spiega l’insorgere ogni anno di epidemie influenzali stagionali. Tali variazioni degli antigeni di superficie HA e NA possono essere mutazioni spontanee di piccola entità (“drift antigenico”) nei virus A e B, che si verificano con notevole frequenza, e portano alla comparsa dei ceppi virali responsabili delle epidemie influenzali stagionali che si presentano ogni anno (epidemie). I cambiamenti antigenici possono essere anche di maggiore entità (“shifts antigenici”, i quali si verificano solo per i virus di tipo A), e possono determinare la comparsa di nuovi tipi di virus influenzali con caratteristiche antigeniche particolarmente diverse rispetto ai virus circolanti precedentemente (pandemie) [2].

In questo capitolo si riportano i dati epidemiologici dell’influenza e di distribuzione virologica in Italia ed in Europa durante le ultime stagioni influenzali. In particolare, si riportano i dati forniti dal sistema di sorveglianza epidemiologica dell’influenza (suddivisi per anno di notifica e classe di età) in Italia nelle dieci stagioni influenzali 2004-2013. Inoltre, per lo stesso decennio, si riportano i dati disponibili della sorveglianza virologica sia in Italia che in Europa.

In generale, ogni anno mediamente si verificano 2,5 milioni di casi di influenza (pari al 4,2% della popolazione italiana) durante il periodo epidemico e 3,3 milioni di casi (pari al 5,5% della popolazione italiana) se si includono quelli che si verificano anche durante il periodo non epidemico [3]. Questo dato è confermato da quanto riportato anche nella Circolare del Ministero della Salute sulla “Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2012-2013”: dal 4 al 12% della popolazione italiana ogni anno è colpito da sindromi influenzali, in base allo specifico virus influenzale circolante [4].

IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA INFLUNET

In Italia dalla stagione influenzale 2000-2001 è stato organizzato un sistema di sorveglianza dell’influenza su scala nazionale (Accordo Conferenza Stato Regioni del 28 settembre 2000, atto 1031). Tale sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica e virologica dell’influenza, denominato *InfluNet*, è coordinato dal Ministero della Salute, in collaborazione con l’Istituto Superiore di Sanità (ISS) e il Centro Interuniversitario per la Ricerca sull’Influenza (CIRI), insieme ai Medici

di Medicina Generale (MMG) e ai Pediatri di Libera Scelta (PLS), alla rete dei laboratori periferici per l'influenza e agli Assessorati regionali alla Sanità.

In particolare, i medici sentinella (MMG e PLS) segnalano settimanalmente i casi di influenza osservati tra i loro assistiti e, insieme agli altri medici operanti nel territorio e negli ospedali, collaborano alla raccolta di campioni biologici per l'identificazione dei virus circolanti. Le Regioni provvedono al reclutamento dei medici sentinella coinvolti nel monitoraggio.

Le segnalazioni di malattia vengono raccolte ed elaborate dall'ISS e dal CIRI. L'elaborazione dei dati a livello nazionale viene effettuata dall'ISS che, durante il periodo di sorveglianza, prepara rapporti settimanali che vengono pubblicati sul sito internet del Ministero della Salute [5]. I dati di sorveglianza a livello nazionale vengono resi disponibili all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e all'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

La sorveglianza epidemiologica ha lo scopo di "stimare l'incidenza settimanale della sindrome influenzale durante la stagione invernale, in modo da rilevare la durata e l'intensità dell'epidemia" [5]. La sorveglianza virologica, invece, ha lo scopo di "monitorare la circolazione dei diversi tipi e sottotipi di virus influenzali nelle diverse aree geografiche e nei diversi periodi della stagione epidemica, valutare l'omologia antigenica tra ceppi epidemici e ceppi vaccinali, attraverso analisi sierologiche e molecolari su campioni clinici prelevati dai pazienti con *sintomatologia influenzale*" [5].

I laboratori virologici regionali, dell'ISS e del CIRI effettuano l'identificazione dei virus influenzali e inviano la segnalazione al Centro Nazionale per l'Influenza (NIC), presso il Dipartimento "Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate" (MIPI), reparto "Malattie virali e vaccini inattivati" dell'Istituto Superiore di Sanità. Tale sistema di sorveglianza permette di individuare e valutare tempestivamente l'inizio della stagione influenzale e identificare i virus circolanti durante la stagione [5,6].

INCIDENZA DELLE SINDROMI SIMIL-INFLUENZALI (ILI) PER CLASSE DI ETÀ E ANNO DI SORVEGLIANZA IN ITALIA

In Italia i dati di incidenza dell'influenza sono forniti dalla sorveglianza epidemiologica

effettuata dal sistema *InfluNet*.

Il periodo di sorveglianza inizia ogni anno ad ottobre (42° settimana) e termina l'ultima settimana del mese di aprile dell'anno successivo (generalmente la 17° settimana).

Pertanto, da questa fonte ufficiale di dati si ottiene il numero di casi di ILI, l'incidenza settimanale durante la stagione invernale, la durata e l'intensità dell'epidemia. L'incidenza delle sindromi influenzali è espressa come numero di sindromi influenzali (casi) per 1.000 assistiti per settimana.

I seguenti dati di incidenza delle sindromi influenzali, suddivisi per classe di età e anno di sorveglianza in Italia, sono stati ricavati dai rapporti settimanali della sorveglianza epidemiologica della rete *InfluNet*, disponibili sul sito del Ministero della Salute [5].

In particolare, vengono di seguito riportati i dati epidemiologici relativi alle stagioni influenzali 2011-2012 e 2012-2013 e, a seguire, un confronto dei dati relativi alle 10 stagioni influenzali che vanno dalla stagione 2003-2004 alla stagione 2012-2013.

Stagione influenzale 2012-2013

Per la stagione influenzale 2012-2013, dal sistema di sorveglianza epidemiologica di *InfluNet*, sono stati stimati in totale 6.172.000 casi di sindrome influenzale per la popolazione italiana.

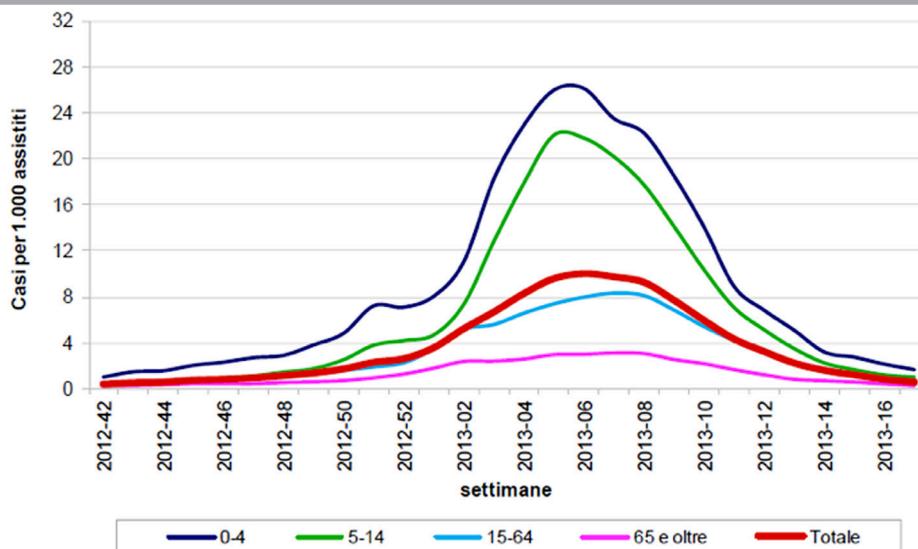
Il periodo epidemico è iniziato alla 51° settimana del 2012 con il superamento del valore soglia di 2 casi per 1.000 assistiti e si è conclusa alla 13° settimana del 2013. La curva epidemica ha raggiunto il suo picco nella sesta settimana del 2013, con un livello di incidenza pari a 9,98 casi per 1.000 assistiti (Figura 1).

Il valore più alto di incidenza settimanale di sindromi influenzali, pari a 26,06 casi per 1.000 assistiti, è stato registrato nella fascia di età 0-4 anni; nella fascia di età 5-14 anni l'incidenza massima è stata di 22,08 casi, nella fascia 15-64 anni 8,22 casi e tra gli individui di età pari o superiore a 65 anni 3,04 casi per 1.000 assistiti. Pertanto, il gruppo di età più colpito nella popolazione totale assistita dai medici coinvolti nella sorveglianza epidemiologica è risultato quello dei bambini più piccoli (fascia di età 0-4 anni) (Figura 1).

La popolazione di assistiti dai medici sentinella della sorveglianza epidemiologica è stata mediamente pari al 2,1% dell'intera popolazione italiana.

FIGURA 1

INCIDENZA SETTIMANALE DELLE SINDROMI INFLUENZALI (ILI) IN ITALIA PER CLASSI DI ETÀ NELLA STAGIONE 2012-2013 (DATI DELLA SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DI INFLUNET, DAL SITO DEL MINISTERO DELLA SALUTE)



Stagione influenzale 2011-2012

Nella stagione influenzale 2011-2012 il periodo epidemico è iniziato nella 51^o settimana del 2011 ed è terminato nella 12^o settimana del 2012, avendo superato, in tale periodo, il valore soglia di 2 casi di sindromi influenzali per 1.000 assistiti. Il picco epidemico è stato raggiunto nella quinta settimana del 2012 con un livello di incidenza pari a 9,64 casi di sindromi influenzali per 1.000 assistiti (Figura 2).

La fascia di età maggiormente colpita è stata quella dei bambini più piccoli (0-14 anni) con un livello di massima incidenza settimanale pari a 30,64 casi di sindrome influenzale per 1.000 assistiti nella fascia 0-4 anni e pari a 17,80 casi nella fascia 5-14 anni; al crescere dell'età, l'incidenza diminuisce raggiungendo valori massimi pari a 7,78 casi per 1.000 assistiti nella fascia di età 15-64 anni e pari a 3,78 casi tra gli individui di età uguale o superiore a 65 anni (Figura 2).

L'incidenza cumulativa di questa stagione influenzale è stata di 86 casi ogni 1.000 assistiti. Tale incidenza è stata di 234 casi per 1.000 assistiti nella fascia di età 0-4 anni, 134 casi per 1.000 assistiti nella fascia di età 5-14 anni, 75 casi per 1.000 assistiti tra 15 e 64 anni, a 38 casi per 1.000 tra gli individui di età pari o superiore a 65 anni. Pertanto, l'incidenza ha mostrato di decrescere all'aumentare dell'età, raggiungendo il valore minimo nei soggetti più anziani.

Analisi di dieci stagioni influenzali

In Figura 3 è riportata l'incidenza settimanale di sindromi influenzali per le dieci stagioni dal 2003-2004 al 2012-2013. Generalmente, il periodo epidemico si concentra nei mesi di gennaio e febbraio, in cui vengono segnalati l'80% dei casi di sindrome influenzale. Il picco epidemico si riscontra mediamente tra la fine di gennaio e la seconda metà di febbraio. Il picco più precoce si è verificato a metà novembre nella stagione 2009-2010 mentre quello più tardivo alla fine di marzo nella stagione 2005-2006. Infine, nella stagione influenzale 2012-2013, l'incidenza delle sindromi influenzali si è mantenuta a livelli elevati per un numero maggiore di settimane diversamente dalle stagioni precedenti (Figura 3).

Analizzando i dati di queste dieci stagioni influenzali emerge che si sono registrate tre stagioni ad alto impatto (2004-2005, 2009-2010, 2010-2011) con picco di massima incidenza settimanale di sindromi influenzali pari, rispettivamente, a 15, 13 e 11 casi di sindromi influenzali su 1.000 assistiti, cinque stagioni a medio impatto (2006-2007, 2007-2008, 2008-2009, 2011-2012, 2012-2013) con picco di incidenza compreso tra 7 e 10 e due stagioni a basso impatto (2003-2004, 2005-2006) con picco di incidenza inferiore ai 5 casi su 1.000 assistiti (Tabella 1). In particolare, le sindromi influenzali hanno

FIGURA 2

INCIDENZA SETTIMANALE DELLE SINDROMI INFLUENZALI (ILI) IN ITALIA PER CLASSI DI ETÀ NELLA STAGIONE 2011-2012 (DATI DELLA SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DI *INFLUNET*, DAL SITO DEL MINISTERO DELLA SALUTE).

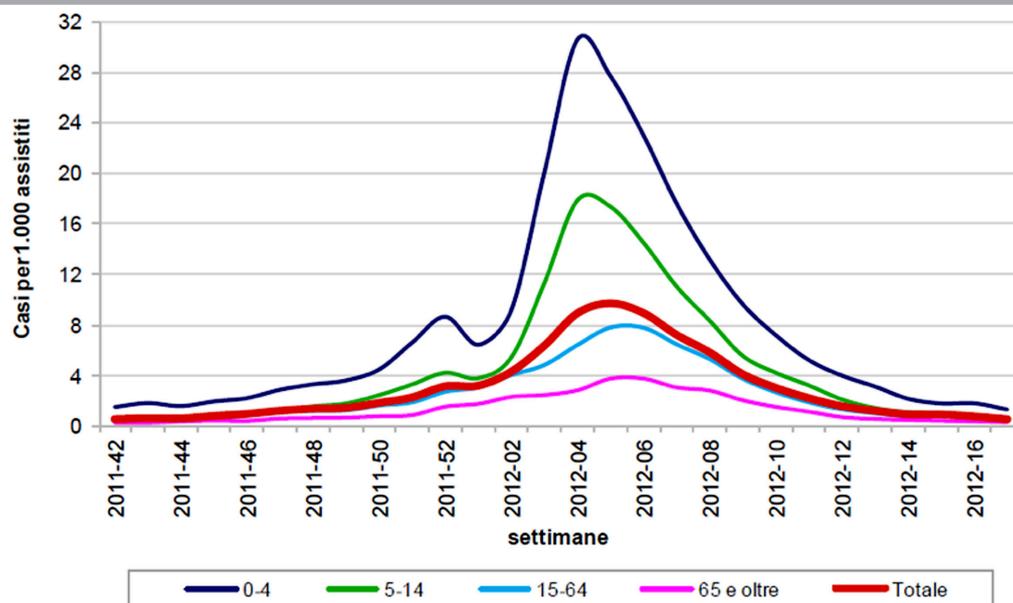
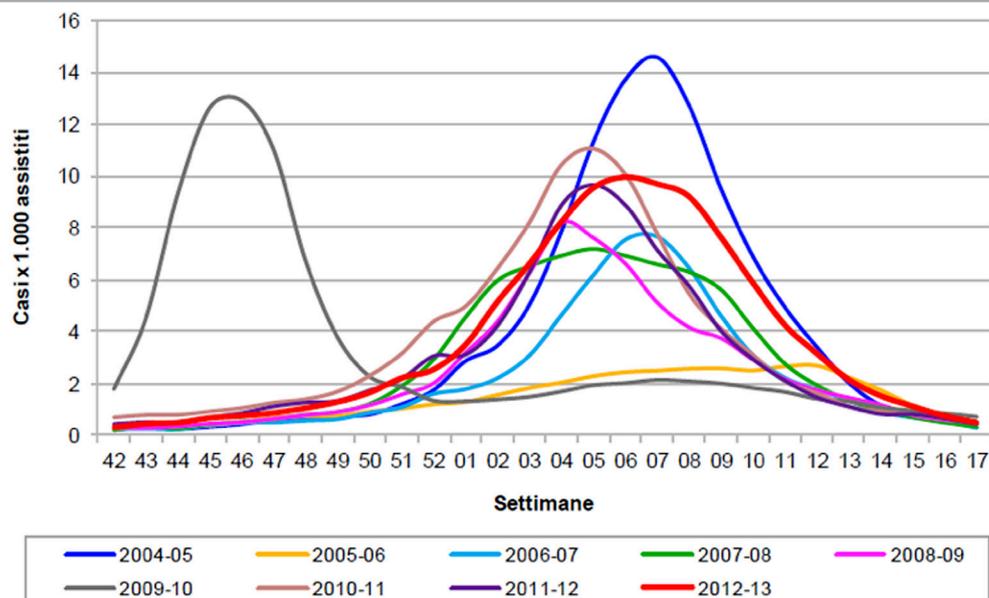


FIGURA 3

INCIDENZA DELLE SINDROMI INFLUENZALI (ILI) IN ITALIA NELLE STAGIONI 2004-2005 – 2012-2013 (DATI DELLA SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DI *INFLUNET*, DAL SITO DEL MINISTERO DELLA SALUTE).



colpito il 10,5% degli italiani nella stagione 2012-2013, con un valore intermedio rispetto a quello osservato nella stagione 2005-2006, in cui l'incidenza ha raggiunto il minimo livello dall'avvio della sorveglianza (4%) e quello osservato nella stagione 2004-2005 quanto è stato registrato il massimo storico di

attività influenzale (12%).

In particolare, è possibile notare che stagioni di alta e bassa incidenza si sono alternate durante le epidemie stagionali di influenza [3].

Nell'arco dei dieci anni esaminati, la fascia di età maggiormente colpita dalle

TABELLA 1

 VALORI MASSIMI DI INCIDENZA SETTIMANALE DI SINDROMI INFLUENZALI SUL TOTALE DELLA POPOLAZIONE ASSISTITA E PER FASCE DI ETÀ DEGLI ASSISTITI DALLA STAGIONE 2003-2004 ALLA STAGIONE 2012-2013 (DATI DELLA SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DI *INFLUNET*, DAL SITO DEL MINISTERO DELLA SALUTE)

ANNO	INCIDENZA TOTALE MASSIMA	LIVELLI DI MASSIMA INCIDENZA PER FASCE DI ETÀ			
		0-4 ANNI	5-14 ANNI	15-64 ANNI	65 ANNI ED OLTRE
2003-2004	4,83	14,5	9,09	4,04	2,37
2004-2005	14,59	30,01	29,78	12,38	8,45
2005-2006	2,70	8,52	7,41	2,10	1,21
2006-2007	7,69	23,93	17,38	5,83	2,65
2007-2008	7,21	23,05	17,46	6,01	2,71
2008-2009	8,23	24,08	18,04	6,23	3,38
2009-2010	12,92	25,75	43,60	7,88	1,86
2010-2011	11,04	29,12	28,59	7,80	2,26
2011-2012	9,64	30,64	17,80	7,78	3,78
2012-2013	9,98	26,06	22,08	8,22	3,04

TABELLA 2

INCIDENZA CUMULATIVA STAGIONALE DI SINDROMI INFLUENZALI PER FASCE DI ETÀ DALLA STAGIONE INFLUENZALE 2003-2004 ALLA STAGIONE INFLUENZALE 2012-2013

ANNO	LIVELLI DI MASSIMA INCIDENZA PER FASCE DI ETÀ				INCIDENZA TOTALE
	0-4 ANNI	5-14 ANNI	15-64 ANNI	>64 ANNI	
2003-2004	15,2	10,7	5,0	3,0	5,8
2004-2005	24,9	22,1	9,6	7,6	11,6
2005-2006	11,8	8,1	3,3	1,9	4,1
2006-2007	20,1	13,5	5,0	2,7	6,5
2007-2008	22,8	17,0	6,9	3,5	8,3
2008-2009	18,9	13,7	5,9	3,4	7,1
2009-2010	22,2	26,1	6,2	2,5	9,4
2010-2011	26,8	21,2	8,4	2,8	10,3
2011-2012	23,4	13,4	7,5	3,8	8,6
2012-2013	26,4	19,3	9,0	3,7	10,6
Media	21,3	16,5	6,7	3,5	8,2

sindromi influenzali risulta quella dei bambini più piccoli (0-14 anni). In particolare, nella fascia di età 0-4 anni si sono registrati i maggiori valori di incidenza settimanale di sindromi influenzali in nove stagioni su dieci considerate. Solo nella stagione 2009-2010 i valori di massima incidenza di sindromi influenzali, pari a 43,60 casi per 1.000 assistiti, si sono registrati nella fascia di età compresa tra 5 e 14 anni. I valori di massima incidenza settimanale delle sindromi influenzali risultano generalmente decrescere all'aumentare dell'età dei soggetti, raggiungendo i valori minimi negli individui

di età pari o superiore ai 65 anni (Tabella 1).

L'incidenza molto bassa di sindromi influenzali riscontrata negli anziani può essere spiegata dalla presenza di un'ampia memoria immunologica per i ceppi virali che hanno già circolato nel passato, ma anche dalla alta copertura annuale per la vaccinazione antinfluenzale (> 62% della popolazione target) [3,7].

In Tabella 2 sono riportati i valori di incidenza cumulativa di sindromi influenzali per le dieci stagioni influenzali considerate (dalla stagione 2003-2004 alla stagione 2012-2013) e il valore medio di tale incidenza.

TABELLA 3

DISTRIBUZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI A E B IN ITALIA DALLA STAGIONE INFLUENZALE 2003-2004 ALLA STAGIONE 2012-2013 (DATI DELLA SORVEGLIANZA VIROLOGICA DI *INFLUNET*, DAL SITO DEL MINISTERO DELLA SALUTE)

STAGIONE INFLUENZALE	VIRUS INFLUENZALE A		VIRUS INFLUENZALE B	
	N	%	N	%
2003-2004	373	94,7	21	5,3
2004-2005	572	79,9	144	20,1
2005-2006*				
2006-2007	604	94,4	36	5,6
2007-2008	280	52,3	255	47,7
2008-2009	686	94,2	42	5,8
2009-2010	8205	99,4	52	0,6
2010-2011	2080	72,6	785	27,4
2011-2012	1612	96,6	57	3,4
2012-2013	896	42,2	1226	57,8

(*): per la bassa attività influenzale nella stagione 2005-2006, non sono disponibili dati di distribuzione virale.

TABELLA 4

DISTRIBUZIONE (NUMERO DEI CASI E PERCENTUALE) DEI VIRUS INFLUENZALI A IN ITALIA DALLA STAGIONE INFLUENZALE 2003-2004 ALLA STAGIONE 2012-2013 (DATI DELLA SORVEGLIANZA VIROLOGICA DI *INFLUNET*, DAL SITO DEL MINISTERO DELLA SALUTE)

STAGIONE INFLUENZALE	A NON SOTTOTIPIZZATO	A/H3N2	A/H1N1
2003-2004	38 + 1 A/H1N2 + 1 A/H1N?	329	4
2004-2005	126 (22%)	381 (67%)	65 (11%)
2005-2006*			
2006-2007	113 (18,7%)	339 (56,1%)	152 (25,2%)
2007-2008	58 (21,0%)	27 (9,8%)	191 (69,2%)
2008-2009	53 (7,7%)	606 (88,3%)	27 (3,9%)
2009-2010	247 (3,0%)	2 (0,0%)	7958 A/H1N1v (97,0%)
2010-2011	219 (10,5%)	63 (3,0%)	1798 A/H1N1v (86,4%)
2011-2012	117 (7,3%)	1491 (92,5%)	4 A/H1N1v (0,2%)
2012-2013	65 (7,2%)	116 (12,9%)	716 H1N1pdm2009 (79,8%)

(*): per la bassa attività influenzale nella stagione 2005-2006, per tale periodo non sono disponibili dati di distribuzione virale.

DISTRIBUZIONE DEL VIRUS INFLUENZALE A E B E DEI *LINEAGE B* IN ITALIA E IN EUROPA

I virus influenzali hanno un elevato grado di instabilità genetica. Ciò determina la comparsa continua di varianti virali antigeniche con potere epidemico e/o pandemico. Tali varianti possono sfuggire parzialmente o completamente all'azione protettiva degli anticorpi prodotti verso i ceppi influenzali precedentemente circolanti. Ogni anno, pertanto, è necessario rivalutare la composizione del vaccino anti-

influenzale in base ai dati di monitoraggio virologico della diversa distribuzione dei virus influenzali.

Distribuzione del virus influenzale A e B e dei *lineage B* in Italia

In Italia, i dati relativi alla distribuzione dei diversi virus influenzali circolanti sul nostro territorio sono ricavabili dai rapporti settimanali della sorveglianza virologica della rete *InfluNet*, disponibili sul sito del Ministero della Salute [5].

TABELLA 5

CEPPI CIRCOLANTI DI VIRUS INFLUENZALI B IN LIGURIA DALLA STAGIONE INFLUENZALE 2001-2002 ALLA STAGIONE 2010-2011 - ADATTATA DA FIGURA 2 DI [8]		
STAGIONE	VIRUS B CIRCOLANTI IN EUROPA E IN USA	VIRUS B CIRCOLANTI IN LIGURIA
2001/2002	Hong Kong/01 (Victoria) Sichuan/99 (Yamagata)	Hong Kong/01 (Victoria) Harbin/94 (Yamagata) Sichuan/99 (Yamagata)
2002/2003	Hong Kong/01 (Victoria)	Shangdong/97 (Victoria)
2003/2004	Sichuan/99 (Yamagata) Hong Kong/01 (Victoria)	Shangdong/97 (Victoria)
2004/2005	Shanghai/02 (Yamagata) Malaysia/04 (Victoria)	Shangdong/97 (Victoria) Jiangsu/03 (Yamagata)
2005/2006	Malaysia/04 (Victoria) Shanghai/02 (Yamagata)	Jiangsu/03 (Yamagata) Malaysia/04 (Victoria)
2006/2007	Malaysia/04 (Victoria) Florida/06 (Yamagata)	Nessun virus B isolato
2007/2008	Florida/06 (Yamagata)	Malaysia/04 (Victoria) Jiangsu/03 (Yamagata)
2008/2009	Brisbane/08 (Victoria) Florida/06 (Yamagata)	Brisbane/08 (Victoria)
2009/2010	Brisbane/08 (Victoria) Diversi ceppi (Yamagata)	Malaysia/04 (Victoria)
2010/2011	Brisbane/08 (Victoria)	Brisbane/08 (Victoria)

Nella Tabella 3, sono riportati i dati di distribuzione dei virus influenzali A e B nelle dieci stagioni influenzali dal 2003-2004 al 2012-2013. Per la bassa attività influenzale nella stagione 2005-2006, per tale periodo non sono disponibili dati di distribuzione virale. Generalmente, il virus influenzale A risulta circolare maggiormente rispetto al virus influenzale B. Infatti, nelle 10 stagioni dal 2003-2004 al 2012-2013, in cinque di queste vi è stata una maggiore prevalenza del virus A; tuttavia, entrambi i virus A e B hanno co-circolato nelle stagioni 2007-2008 (52,3% A versus 47,7% B) e nella stagione 2010-2011 (72,6% A versus 27,4% B), mentre nella stagione 2012-2013 ha circolato maggiormente il virus influenzale B (42,2% A versus 57,8% B).

La distribuzione (come numero di virus tipizzati e percentuale) dei diversi tipi di virus influenzale A, secondo quanto riportato dal sito del Ministero della Salute, è mostrata in Tabella 4. I due sottotipi virali A/H3N2 e A/H1N1 sono risultati alternativamente predominati nei

campioni biologici analizzati dal sistema di sorveglianza virologia dalla stagione 2003-2004 alla stagione 2012-2013.

Mettendo in correlazione i dati epidemiologici con quelli virologici, come riportato da Lai et al., nel periodo 1999-2008, in base ai dati raccolti da *InfluNet*, i livelli più bassi di incidenza delle sindromi influenzali sono stati osservati quando l'epidemia stagionale è stata sostenuta dai virus influenzali H1N1 (2000-2001) o dalla contemporanea circolazione dei ceppi H1N1 e B (2005-2006 e 2007-2008) [3].

La distribuzione dei due *lineages* Victoria e Yamagata del virus influenzale B, invece, non è riportata nei rapporti della sorveglianza virologica di *InfluNet* condotta in Italia, tuttavia sono disponibili dati di distribuzione dei due *lineages* B provenienti dalle regioni Liguria e Lombardia. Come si evince dalla Tabella 5 riportante la tipizzazione dei virus B circolanti in Liguria (rispetto a quelli circolanti in Europa e USA) nelle 10 stagioni 2001/2002-2010/2011, è evidente

TABELLA 6

DISTRIBUZIONE (N) DEL VIRUS INFLUENZALE A E B IN EUROPA DALLA STAGIONE INFLUENZALE 2003-2004 ALLA STAGIONE 2012-2013 (DATI DI EUROFLU.ORG)		
STAGIONE INFLUENZALE	VIRUS INFLUENZALE A	VIRUS INFLUENZALE B
	N	N
2003-2004	12.916	124
2004-2005	11.839	2.344
2005-2006	3.884	5.787
2006-2007	16.467	360
2007-2008	10.299	6.464
2008-2009	25.968	5.266
2009-2010	114.153	498
2010-2011	38.666	19.827
2011-2012	31.071	2.279
2012-2013	41.354	29.347

TABELLA 7

DISTRIBUZIONE (N) DEL VIRUS INFLUENZALE A IN EUROPA DALLA STAGIONE INFLUENZALE 2003-2004 ALLA STAGIONE 2012-2013 (DATI DI EUROFLU.ORG)			
STAGIONE INFLUENZALE	A NON SOTTOTIPIZZATO	A(H3)	A/H1N1
2003- 2004	8.459	4.418	39
2004- 2005	6.622	4.470	747
2005- 2006	2.508	858	518
2006- 2007	9.156	6.908	403
2007- 2008	5.102	176	5.021
2008- 2009	12.864	11.673	1.431
2009- 2010	12.587	70	90 (H1) 101.406 pandemic (H1N1)
2010- 2011	10.988	724	26.954 A(H1)2009
2011- 2012	16.235	14.434	401 A(H1)pdm09
2012- 2013	17.436	7.747	16.171 A(H1)pdm09

la co-circolazione di entrambi i *lineages* B in 4 delle 10 stagioni considerate. Va segnalata inoltre la stagione 2001/2002, in cui il virus B è stato quasi l'esclusivo responsabile di una rilevante epidemia, in termini sia di incidenza assoluta sia di impatto nella fascia di età pediatrica, e che è stata caratterizzata dall'intensa circolazione di diversi *clade* virali appartenenti ai 2 *lineages* Victoria e Yamagata [8].

Anche i dati della sorveglianza virologica condotta in Lombardia e relativa alle 11 stagioni dal 2004/2005 al 2014/2015 indicano che i virus B si presentano con una circolazione mista di varianti virali: i virus isolati infatti risultano appartenere ad entrambi i *lineages* Yamagata e Victoria che hanno co-circolato in diverse proporzioni [9].

Distribuzione del virus influenzale A e B e dei *lineage* B in Europa

A livello europeo la distribuzione dei virus influenzali A e B e dei due *lineages* B in Europa nelle diverse stagioni influenzali sono riportati dal *EuroFlu Weekly Electronic Bulletin* del Regional Office for Europe of World Health Organization [10], poi incluso in *Weekly Influenza Surveillance Overview* dell'ECDC, ora *Flu News Europe*.

Tale sistema di sorveglianza europeo riporta per tutte le settimane dell'anno i dati epidemiologici e virologici per i tutti Paesi europei partecipanti alla sorveglianza dell'influenza.

Nelle Tabelle 6, 7 e 8 sono riportati i dati

TABELLA 8

 DISTRIBUZIONE (N) DEI VIRUS B INFLUENZALI DALLA STAGIONE INFLUENZALE 2003-2004
 ALLA STAGIONE 2012-2013 (DATI DI EUROFLU.ORG)

STAGIONE INFLUENZALE	B - VICTORIA	B - YAMAGATA
2003- 2004	2	8
2004- 2005	314	401
2005- 2006	1386	145
2006- 2007	14	11
2007- 2008	16	1293
2008- 2009	931	25
2009- 2010	12	5
2010- 2011	2002	190
2011- 2012	193	154
2012- 2013	461	4910

cumulativi di distribuzione dei virus influenzali ricavati dal sistema di sorveglianza europeo dalla 40^a settimana dell'anno in cui inizia il monitoraggio fino alla 17^a-22^a settimana dell'anno successivo.

In Tabella 6 è riportata la distribuzione dei virus influenzali A e B nelle dieci stagioni esaminate in Europa [11].

La distribuzione dei virus influenzati A e B riportata a livello europeo risulta avere, in generale, un andamento simile a quello riportato dal sistema di sorveglianza virologica italiano.

Generalmente, in Europa il virus A circola maggiormente rispetto al virus B; in riferimento alle ultime dieci stagioni influenzali, nonostante il virus A sia risultato mediamente prevalente, vanno tuttavia segnalate tre stagioni in cui c'è stata co-circolazione di entrambi i virus B (stagione 2005-2006, 2007-2008, e 2012-2013).

La distribuzione dei diversi tipi di virus influenzale A, secondo quanto riportato dal sistema di sorveglianza europeo, è mostrata in Tabella 7.

A livello europeo, diversamente da quanto riportato dal sistema di sorveglianza virologica italiano, sono disponibili dati di distribuzione dei due *lineages* Victoria e Yamagata del virus influenzale B nelle stagioni influenzali dal 2003-2004 al 2012-2013, come riportato in Tabella 8 [11]. Entrambi i *lineages* Victoria e Yamagata risultano aver circolato durante le dieci stagioni influenzali, con distribuzioni variabili a seconda della stagione. In particolare, nelle stagioni 2004-2005, 2006-2007 e 2011-2012 entrambi i *lineages* Victoria e Yamagata risultano aver circolato. Questo aspetto di co-circolazione dei due *lineages* Victoria e Yamagata nella stessa

stagione influenzale, insieme alla non sempre adeguata corretta previsione del ceppo virale B da includere nel vaccino, ha determinato nell'ultimo decennio un livello variabile di *mismatch* tra il ceppo B contenuto nel vaccino e quello che ciascun anno causa la maggioranza delle infezioni e del conseguente carico di malattia. Infatti, già negli Stati Uniti, in 6 degli ultimi 11 anni, il principale virus B circolante non ha coinciso con il *lineage* raccomandato e incluso nel vaccino trivalente [12-14]. Tale fenomeno è stato registrato pure in Europa, dove la mancata corrispondenza tra virus vaccinale e il virus circolante è avvenuta in 4 su 8 stagioni tra 2003-2004 e 2010-2011. In particolare, il 58% dei ceppi isolati di influenza B erano del *lineage* non incluso nel vaccino [15].

ALTRI DATI

Con la ricerca "incidence AND influenza AND Italy" sul motore di ricerca Pubmed, per gli anni 2007-2013, è emerso che diversi articoli pubblicati citano il sistema di sorveglianza *InfluNet* come fonte per la descrizione dei dati epidemiologici dell'influenza e di distribuzione virologica in Italia durante le ultime stagioni influenzali [16-20].

Il sistema di sorveglianza *InfluNet* viene evidenziato anche in articoli pubblicati su *Eurosurveillance* relativi all'influenza pandemica da virus A (H1N1). In questi articoli si riportano le caratteristiche dei primi casi di influenza da virus A (H1N1) identificati in Italia e si descrivono le attività di sorveglianza virologica svolte da *InfluNet* [21-22].

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Influenza. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&area=influenza.
- [2] American Academy of Pediatrics. Red Book. 2009 Rapporto del Comitato sulle Malattie infettive. VII edizione italiana. Pacini Editore Medicina. 2009.
- [3] Lai PL, Panatto D, Ansaldi F, Canepa P, Amicizia D, Patria AG, Gasparini R. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Hum Vaccin*. 2011 Jan-Feb;7 Suppl:217-25.
- [4] Ministero della Salute. Circolare del Ministero della Salute sulla "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2012-2013.
- [5] Ministero della Salute. Sistema di sorveglianza Influnet. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=influenza&menu=sorveglianza.
- [6] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Influnet. Disponibile a: <http://www.iss.it/flu/index.php?lang=1>.
- [7] Ministero della Salute. Coperture vaccinali. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vaccinazione.
- [8] Ansaldi F, D. de Florentiis. Storia di un tentativo di fuga: l'epidemiologia del virus influenzale. *Giornale della Vaccinazione* 2012; VI (1): 9-11.
- [9] Pariani E, Amendola A, Piatti A, Anselmi G, Ranghiero A, Bubba L, Rosa AM, Pellegrinelli L, Binda S, Coppola L, Gramegna M, Zanetti A. Ten years (2004-2014) of influenza surveillance in Northern Italy. *Human vaccines & Immunotherapeutics* 2015; 11 (1): 198-205.
- [10] EuroFlu. WHO/Europe influenza surveillance (EuroFlu.org). Regional Office for Europe of World Health Organization. Disponibile a: <http://www.euroflu.org>.
- [11] EuroFlu Weekly Electronic Bulletin. EuroFlu. WHO/Europe influenza surveillance (EuroFlu.org). Regional Office for Europe of World Health Organization. Disponibile a: http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi?season=2012&menu=y.
- [12] US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Seasonal influenza activity surveillance reports: 1999-2000 to 2010-2011 seasons. <http://www.cdc.gov/flu/weekly/pastreports.htm>.
- [13] Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010 Sep 7;28 Suppl 4:D45-53.
- [14] Karve S, Meier G, Davis KL, Misurski DA, Wang CC. Influenza-related health care utilization and productivity losses during seasons with and without a match between the seasonal and vaccine virus B *lineage*. *Vaccine*. 2013 Jul 18;31(33):3370-88.
- [15] Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;13:81-8.
- [16] Gasparini R, Bonanni P, Amicizia D, Bella A, Donatelli I, Cristina ML, Panatto D, Lai PL. Influenza epidemiology in Italy two years after the 2009-2010 pandemic: Need to improve vaccination coverage. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Jan 4;9(3).
- [17] Pariani E, Amendola A, Ranghiero A, Anselmi G, Zanetti A. Surveillance of influenza viruses in the post-pandemic era (2010-2012) in Northern Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Jan 9;9(3).
- [18] Campa A, Quattrocchi M, Guido M, Gabutti G, Germinario C, De Donno A, Group TI. Ten-year (1999-2009) epidemiological and virological surveillance of influenza in South Italy (Apulia). *Influenza Res Treat*. 2010;2010:642492.
- [19] De Donno A, Quattrocchi M, Errico P, Lobreglio G, Sanapo F, Guido M; Influenza Collaborative Group. Epidemiological and virological assessment of influenza activity in Apulia, Italy, during the seasons 2004 - 2005 and 2005 - 2006. *J Int Med Res*. 2007 Sep-Oct;35(5):657-65.
- [20] Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC, Salmaso S, Ciofi degli Atti ML. Trends for influenza related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerg Infect Dis*. 2007 May;13(5):694-9.
- [21] Rizzo C, Declich S, Bella A, Caporali MG, Lana S, Pompa MG, Vellucci L, Salmaso S. Enhanced epidemiological surveillance of influenza A(H1N1)v in Italy. *Euro Surveill*. 2009 Jul 9;14(27).
- [22] Surveillance Group for New Influenza A(H1N1) Virus Investigation in Italy. Virological surveillance of human cases of influenza A(H1N1)v virus in Italy: preliminary results. *Euro Surveill*. 2009 Jun 18;14(24).



Burden of disease dell'influenza stagionale

Andrea Poscia, Gianluigi Quaranta, Chiara de Waure

EXECUTIVE SUMMARY

- L'influenza è responsabile di complicanze a carico dell'apparato respiratorio, del sistema nervoso centrale, del cuore e dei reni che richiedono spesso ospedalizzazione.
- Le complicanze hanno diversa incidenza in base alle fasce di età colpite.
- Tra i bambini al di sotto dei 5 anni di età importanti per la loro frequenza sono le infezioni del tratto respiratorio inferiore; si stima infatti che l'8-9% dei pazienti pediatrici con influenza sviluppi una polmonite che riconosce generalmente un'origine batterica.
- Degne di nota sono anche le convulsioni febbrili: anch'esse interessano i bambini in percentuale diversa a seconda che si parli di soggetti ospedalizzati o no.
- Il tasso complessivo di ospedalizzazione per influenza risulta, dai dati del sistema di sorveglianza del Centers for Disease Control and Prevention, pari a circa 35 su 100.000 con valori più elevati negli ultrasessantacinquenni e nelle stagioni influenzali con predominanza del virus A(H3N2), seguite da quelle con circolazione prevalente del virus B.
- Con riferimento alla mortalità, l'influenza si rende responsabile, in Europa, di un numero medio di decessi prematuri pari a 38.500 all'anno.

INTRODUZIONE

Questo capitolo del report si focalizza sulle complicanze e sulla mortalità associate all'influenza stagionale. L'influenza costituisce, infatti, un rilevante problema di Sanità Pubblica a causa della sua ubiquità e contagiosità, della variabilità antigenica dei virus influenzali, dell'esistenza di serbatoi animali e delle

possibili e gravi complicanze [1].

Quest'ultime, come vedremo nel capitolo, comprendono principalmente le infezioni del tratto respiratorio inferiore, in particolare le polmoniti batteriche [2]. Altre complicanze sono rappresentate dalla miocardite/miosite, dalle convulsioni febbrili e dall'encefalopatia. Tra le complicanze si annoverano anche la riacutizzazione e il peggioramento delle patologie croniche a carico dell'apparato respiratorio.

Gli anziani, così come i soggetti affetti da patologie croniche di natura cardiaca e respiratoria, sono coloro a maggior rischio di sviluppare complicanze [3]. Per tale ragione si cercherà, per ogni sezione del capitolo, di fare un focus specifico su tali gruppi di popolazione.

Anche le donne in gravidanza hanno dimostrato di essere ad aumentato rischio di complicanze e di morte, sia durante le epidemie stagionali che in corso di pandemie. Anche i neonati nati da madri affette da sindrome influenzale durante la gravidanza, specialmente se grave, sono ad aumentato rischio di esiti negativi, come la nascita pretermine e il basso peso alla nascita.

Infine, tra i bambini, coloro con età inferiore a 6 mesi presentano i più alti tassi di ospedalizzazione e di mortalità [4]; un eccesso di visite presso gli ambulatori pediatrici e il Pronto Soccorso, di ricoveri e di decessi si registra anche nei bambini portatori di condizioni che aumentano il rischio di sviluppare complicanze [5].

Nei Paesi industrializzati l'influenza costituisce, inoltre, una delle principali cause di morte per malattia infettiva, immediatamente dopo l'AIDS e la tubercolosi [1]. Ogni anno si contano diversi decessi evitabili che riguardano soprattutto la popolazione anziana e con comorbidità [3].

Ripercorrendo quanto detto, il capitolo affronterà, in primo luogo, le complicanze associate all'infezione da virus influenzale per poi passare a descrivere i dati di mortalità.

LE COMPLICANZE ASSOCIATE ALL'INFLUENZA

Ai fini di reperire pubblicazioni utili alla descrizione dei dati relativi alle complicanze associate all'influenza è stata realizzata una ricerca su PubMed con l'impiego delle parole chiave "Influenza, Human"[Mesh] e "complications" [Subheading] ed escludendo i paper relativi all'influenza pandemica, suina e aviaria o all'efficacia degli interventi di prevenzione vaccinale o terapeutici a base di antivirali. Sono stati quindi selezionati revisioni sistematiche e metanalisi già pubblicate, lavori retrospettivi o prospettici e paper contenenti modellizzazioni del burden of disease.

1. COMPLICANZE RESPIRATORIE E OSPEDALIZZAZIONI ASSOCIATE ALL'INFLUENZA

Le complicanze respiratorie sono le più comuni tanto nei bambini quanto negli adulti e nei soggetti a rischio a causa della presenza di patologie concomitanti.

Con riferimento all'età pediatrica e, in particolare, ai bambini di età inferiore ai 5 anni, si riportano le risultanze di una revisione sistematica di letteratura, con metanalisi, pubblicata su Lancet nel 2011 [6]. Tale lavoro ha preso in considerazione le infezioni acute a carico del tratto respiratorio inferiore che si sviluppano nei bambini di età inferiore ai 5 anni in associazione alla presenza di influenza (confermata in laboratorio). La revisione ha coperto il lasso temporale 1995-2010 per un totale di 43 studi inclusi. Complessivamente, il tasso di incidenza per 1.000 bambini/anno è risultato, nelle nazioni industrializzate, pari a 12 (Intervallo di Confidenza al 95%, I.C.95% = 7-18) e a 1 (I.C.95% = 1-2) rispettivamente per tutte le infezioni acute a carico del tratto respiratorio inferiore e per quelle severe. I valori sono risultati maggiori, rispettivamente pari a 35 casi su 1.000 (I.C.95% = 22-55) e a 2 su 1.000 (I.C.95% = 1-2), nelle nazioni in via di sviluppo. Inoltre, i dati di incidenza sono risultati superiori al di sotto di 1 e 2 anni. Uno studio retrospettivo condotto in Finlandia nei pazienti assistiti, in regime sia di ricovero ordinario che ambulatoriale, presso il Dipartimento di Pediatria del Turku University Hospital nel ventennio 1980-1999, ha messo in evidenza che, complessivamente, la polmonite

è stata diagnostica nell'8-9% dei pazienti con isolamento del virus influenzale A o B [7].

Va osservato che la maggior parte delle infezioni acute a carico del tratto respiratorio inferiore sono dovute a sovrainfezioni di origine batterica. Talora, tuttavia, è lo stesso virus influenzale che colonizza gli alveoli determinando una polmonite di originale virale che può esitare nella sindrome da distress respiratorio acuto, cui si associa setticemia, rhabdmiolisi e disfunzione multiorgano. Tale complicanza risulta, tuttavia, più comunemente associata all'influenza aviaria H5N1 [8]. In particolare, uno studio condotto in Corea nel periodo 1996-1998 su 1.070 bambini di età inferiore a 16 anni con infezioni del tratto respiratorio inferiore ha dimostrato un'eziopatogenesi influenzale nel 7,8% dei casi (4,7% da influenza A e 3,1% da influenza B) [9]. Anche in Thailandia, nel periodo 2005-2008, il virus influenzale è stato isolato nel 10,4% dei casi di polmoniti ospedalizzate. Il tasso di incidenza di polmonite da virus influenzale è risultato tuttavia maggiore nei soggetti al di sotto dei 5 anni e al di sopra dei 74 anni (rispettivamente 236 e 375 per 100.000) [10].

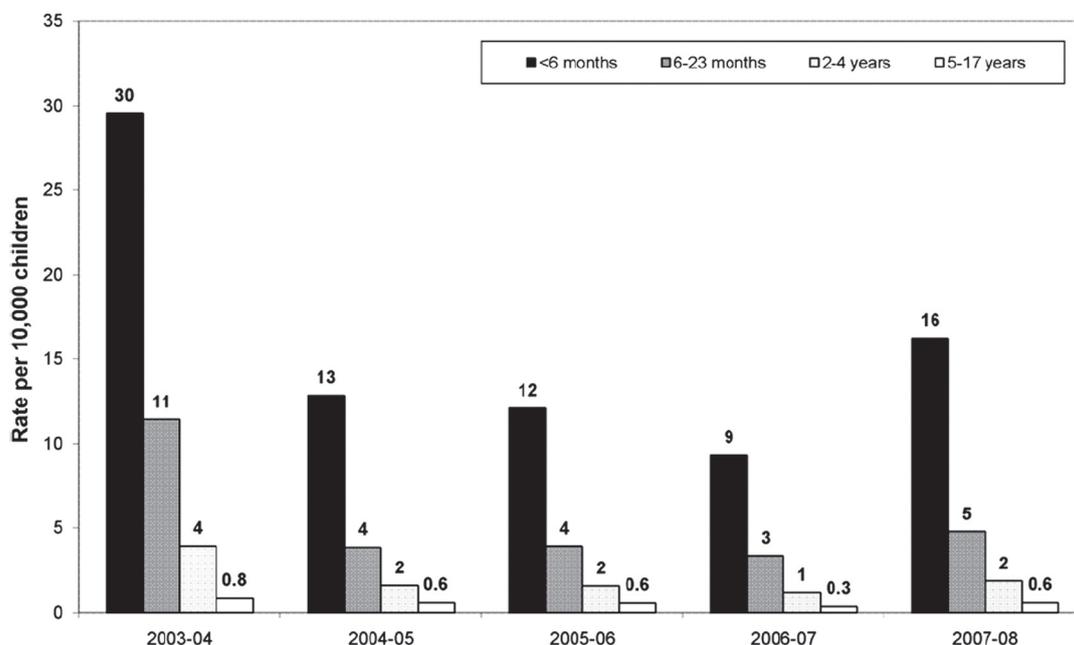
Un'altra delle complicanze più comuni in età pediatrica è l'otite media acuta che può svilupparsi nel 19-75% dei soggetti, in particolare di età inferiore ai 2 anni [7,11-14].

I bambini con età compresa tra 5 e 18 anni non sono a rischio aumentato di complicanze sebbene presentino i più alti tassi di attacco dell'infezione [2]. Complessivamente, nella popolazione con età inferiore ai 19 anni, il tasso di ospedalizzazione per influenza e patologie ad essa associate può variare tra 8 e 5.769 per 100.000 all'anno [15]. In particolare i tassi sono elevati, equiparabili a quelli dei soggetti con più di 64 anni, al di sotto dei 2 anni di età [2]. Da uno studio americano è in particolare emerso che i tassi di ospedalizzazione sono superiori nei bambini al di sotto dei 6 mesi (9-30 su 10.000) e inferiori tra 5 e 17 anni (0,3-0,8 per 10.000) (Figura 1) [16].

Complessivamente, l'ospedalizzazione è più frequente nei soggetti con condizioni preesistenti, quali asma, prematurità e ritardo nello sviluppo [16]. Analogamente, un altro studio ha messo in evidenza che il tasso medio annuo di ospedalizzazioni a causa dell'influenza è pari a 4,5 per 1.000 bambini (I.C.95% = 3,4-5,5) nei neonati con meno di 6 mesi di età, rispetto a 0,9 per 1.000 (I.C.95% = 0,7-1,2) nei bambini con età compresa tra 6 e 23 mesi e a

FIGURA 1

TASSI DI OSPEDALIZZAZIONE PER 10.000 NELLE STAGIONI INFLUENZALI 2003-2008 NEGLI STATI UNITI [16]



0,3 per 1.000 (I.C.95% = 0,2-0,5) nei bambini di 24-59 mesi [4,17]. Anche un ulteriore lavoro condotto negli Stati Uniti ha dimostrato che i tassi di ospedalizzazione per influenza sono maggiori nei soggetti con età inferiore a 1 anno [18]. Dalla modellizzazione matematica effettuata nello stesso paper, è risultato che il tasso di ospedalizzazione per influenza è pari a 151 per 100.000 anni persona (I.C.95% = 151-660) nei soggetti con età inferiore a 1 anno [18]. I tassi di ospedalizzazione risultano comunemente elevati anche per i soggetti con patologie croniche o immunocompromessi; in questi casi i dati sono superiori a quelli dei soggetti ultrasessantacinquenni senza altri fattori di rischio. Anche le donne in gravidanza rappresentano una parte della popolazione a rischio. Cox et al. hanno rilevato una più alta percentuale di ricoveri per malattia respiratoria tra le donne in gravidanza durante la stagione influenzale rispetto al resto dell'anno (3,4 ricoveri per 1.000 gravidanze, rispetto a 1,8 per 1.000) [19]. Le donne in gravidanza con condizioni di comorbidità hanno inoltre mostrato una probabilità tre volte superiore di essere ricoverate in ospedale per malattia respiratoria [4,19]. Anche uno studio condotto in Nuova Scozia ha dimostrato un aumentato rischio di ricovero per malattia respiratoria durante la gestazione nella stagione influenzale

rispetto all'anno precedente. Tale rischio è risultato di 1,7 volte maggiore (I.C. 95% = 1,0-2,8) nel primo trimestre, di 2,1 (I.C. 95% = 1,3-3,3) nel secondo trimestre e di 5,1 (I.C. 95% = 3,6-7,3) nel terzo trimestre. Le donne gravide con almeno una o più comorbidità (preesistente diabete mellito, malattia polmonare, malattie cardiache, malattie renali e anemia) sono, inoltre, risultate a rischio significativamente più alto durante tutti i tre trimestri [Rischio Relativo, RR, di 2,9 (I.C.95% = 1,5-5,4) nel primo trimestre, di 3,4 (I.C.95% = 1,9-6,0) nel secondo trimestre e di 7,9 (I.C.95% = 5,0-12,5) nel terzo trimestre] [4,20].

Infine, anche il tasso di ospedalizzazione dei soggetti con età superiore a 65 anni è molto alto con una mortalità che può arrivare a sfiorare il 90% [21] anche se, generalmente, una persona ricoverata in ospedale con una diagnosi di influenza confermata in laboratorio ha un rischio di morire del 2,9-14,3% [22].

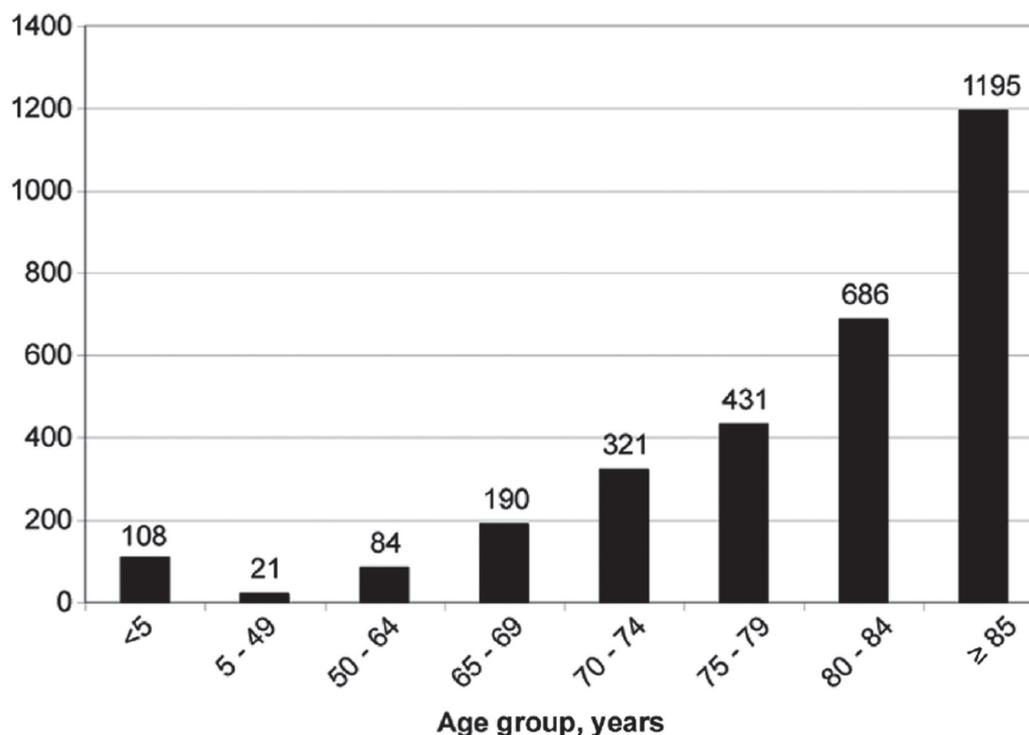
In Figura 2 si riportano i tassi di ospedalizzazione registrati nelle stagioni 1971-2001 in America, stratificati per fasce di età [23].

Dai dati riportati nello studio di Thompson [23] è stato possibile stimare un carico di oltre 200.000 ospedalizzazioni all'anno per influenza.

Il tasso di ospedalizzazione per influenza dei soggetti con età ≥ 65 anni è stato stimato di 309 per 100.000 anni persona (I.C.95% = 186-

FIGURA 2

TASSI DI OSPEDALIZZAZIONE PER 100.000 NELLE STAGIONI INFLUENZALI 1971-2001 IN AMERICA [23]



1100) nello studio di Zhou et al. già citato in precedenza [18].

L'Influenza Hospitalization Surveillance Network (FluSurv-NET) conduce studi di sorveglianza "population based" sulla popolazione pediatrica e adulta affetta da influenza confermata in laboratorio al fine di stimare il rischio di ospedalizzazione per influenza severa. Gli ultimi dati disponibili, riferiti al periodo 29 Settembre 2013 - 17 Maggio 2014, permettono di stimare un tasso di ospedalizzazione complessivo di 35,1 per 100.000 [24] per un totale di 9.635 ospedalizzazioni. L'influenza A è risultata associata all'88,2% delle ospedalizzazioni, mentre la B al 10,9%; il 57,4% delle ospedalizzazioni ha riguardato i soggetti con età tra 18 e 64 anni [25].

Come emerge dalla Figura 3, il tasso di ospedalizzazione risulta più elevato nei soggetti appartenenti alle classi di età ≥ 65 anni, tra 50 e 64 anni e <5 anni. I tassi stratificati per età sono risultati infatti: 46,9 per 100.000 al di sotto dei 5 anni, 9,5 tra 5 e 17 anni, 22,0 tra 18 e 49 anni, 54,3 tra 50 e 64 e 88,1 negli individui ≥ 65 [24,25].

Considerando le ultime quattro stagioni influenzali verificatesi negli Stati Uniti, i tassi di ospedalizzazione sono stati rispettivamente: 15,9-77,4 per 100.000 (soggetti con età <5

anni), 4,0-27,2 per 100.000 (5-17 anni), 4,2-23,4 per 100.000 (18-49 anni), 8,1-40,6 per 100.000 (50-64 anni) e 25,7-183,1 per 100.000 (≥ 65 anni) [25]. Inoltre, sempre con riferimento alle ultime quattro stagioni influenzali, la presenza di polmonite è stata segnalata nel 31,1% dei casi e l'influenza B è stata responsabile del 15,6% delle ospedalizzazioni.

In Europa, è in corso di attivazione un sistema di monitoraggio e registrazione dei casi di infezione respiratoria acuta severa associata a influenza definita come: a) comparsa improvvisa di febbre sopra i 38 °C; b) tosse o mal di gola in assenza di altre diagnosi; c) difficoltà respiratorie; d) necessità di ricovero in ospedale. Tale sistema, tuttavia, alla chiusura del presente capitolo (giugno 2014) non aveva ancora prodotto dati.

Il tasso di ospedalizzazioni per influenza è comunque variabile in relazione alla stagione influenzale; si osserva in particolare un incremento nelle stagioni influenzali con circolazione del virus B o predominanza del virus A(H3) [26]. Tale dato viene confermato da uno studio che ha preso in considerazione le stagioni influenzali dalla 1990-1991 alla 1995-1996, in cui le ospedalizzazioni per influenza

FIGURA 3

TASSI DI OSPEDALIZZAZIONE PER 100.000 NELLA STAGIONE INFLUENZALE 2013-2014
STRATIFICATI PER FASCE DI ETÀ [24]

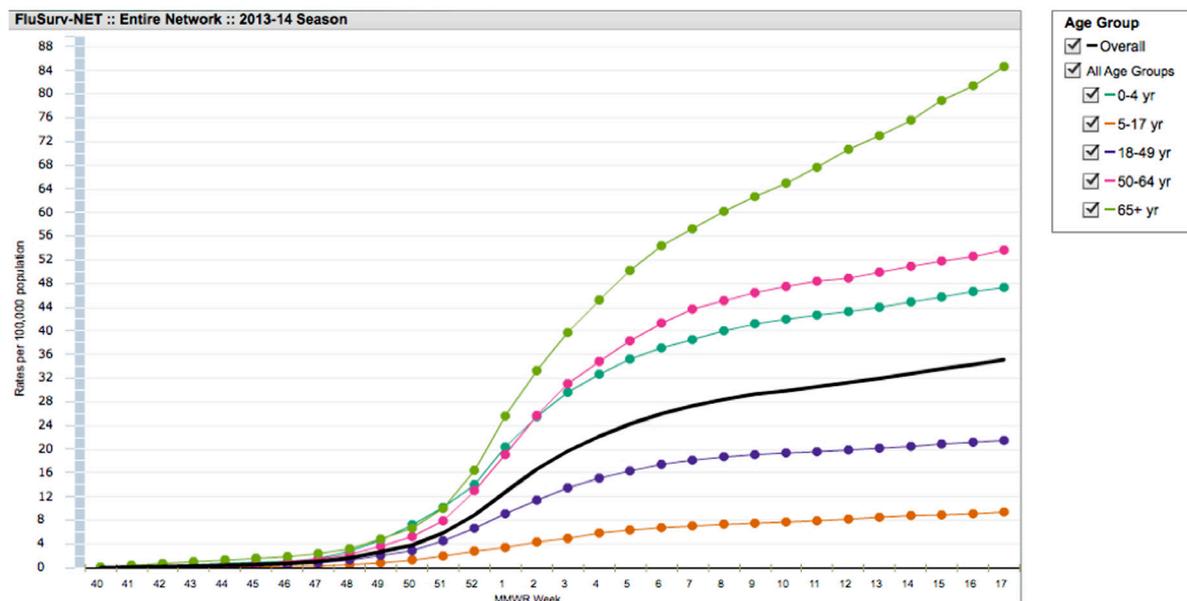


TABELLA 1

DISTRIBUZIONE DELLE COMPLICANZE NEI 2.125 CASI DI INFLUENZA COMPLICATI [28]

TIPOLOGIA DI COMPLICANZA	NUMERO ASSOLUTO	PERCENTUALE (%)
Infezioni del tratto respiratorio superiore	893	14,7
Bronchite	892	14,7
Sinusite	194	3,2
Otite	94	1,6
Polmonite	82	1,4
Altre	102	1,7

e polmonite sono risultate imputabili per il 73,9% all'influenza A(H3N2), per il 21,3% alla B e per il 4,8% all'A(H1N1) [27]. Anche lo studio di Zhou et al. [18] ha stimato che il tasso di ospedalizzazione per influenza è superiore in presenza di virus H3N2 (44,4 per 100.000 anni persona, I.C.95% = 29,3-98,1) e inferiore in caso di H1N1 (1,9 per 100.000 anni persona, I.C.95% = 0,6-60,9) e B (17,5 per 100.000 anni persona, I.C.95% = 7,7-77,3).

Per quanto riguarda i dati italiani, si riporta lo studio di Sessa et al. [28], condotto con la collaborazione di 202 medici di medicina generale per un totale di 197.437 visite effettuate dal 15 dicembre 1998 al 15 marzo 1999. Tra queste il 13,8% e l'8,3% sono risultate imputabili rispettivamente alla sindrome influenzale e all'influenza. Di 6.057 casi di

influenza sono state valutate le complicanze e l'uso di risorse: il 35% ha presentato almeno una complicanza, principalmente delle alte vie respiratorie (19,5%) o delle basse vie respiratorie (16,1%) (Tabella 1).

I pazienti a rischio (il 20% di quelli con influenza perchè anziani o con almeno una patologia cronica concomitante) hanno mostrato un aumentato rischio di complicanze (Odds Ratio, OR, 2,89), richiedendo più esami strumentali e ospedalizzazioni rispetto alla popolazione generale [28]. Il tasso di ospedalizzazione è risultato dello 0,4% (26 pazienti); prevalentemente (20/26) sono stati ospedalizzati pazienti ad alto rischio per patologie respiratorie concomitanti (asma o BPCO) e la causa è stata rappresentata generalmente da polmonite o bronchite [28].

Con riferimento ai costi, lo studio di Lai et al. del 2011 [29], partendo dai dati epidemiologici del Sistema di Sorveglianza Italiano delle stagioni 1999-2008, ha stimato un costo complessivo di €15 miliardi e un costo medio per stagione influenzale di €1,36 miliardi circa. La valorizzazione economica dei casi di influenza è stata effettuata tenendo in considerazione i costi medi stimati per i casi pediatrici (€212), per i casi in età adulta (€731) e in età anziana (€1.041) [30-32].

2. COMPLICANZE NON RESPIRATORIE

Tra le complicanze non respiratorie dell'influenza ritroviamo patologie a carico di diversi organi e apparati, quali il Sistema Nervoso Centrale (SNC), il cuore, il sistema muscolare e i reni. Inoltre, esistono evidenze relative all'associazione tra malattia pneumococcica invasiva, malattia meningococcica e virus dell'influenza, sia nei bambini che negli adulti, a sostegno quindi dell'ipotesi di un ruolo del virus influenzale nello sviluppo di tali infezioni [33].

2.1 Complicanze a carico del SNC

Il virus dell'influenza è responsabile di un carico di malattia, anche se sottostimato, a livello del SNC [34]; le complicanze neurologiche associate all'infezione influenzale rappresentano, infatti, manifestazioni rare, ma spesso sottovalutate. La complicanza più comune è rappresentata dalle crisi neurologiche, che si manifestano come convulsioni febbrili o come esacerbazioni nei pazienti con epilessia mentre l'encefalopatia è la seconda più comune complicanza. Sono state, inoltre, segnalate un ampio spettro di condizioni che vanno dal coma a più moderate alterazioni dello stato mentale. Altre complicanze neurologiche meno comuni comprendono deficit neurologici focali, ictus, sindrome di Reye e di Guillain-Barré, encefalomielite acuta disseminata e mielite trasversa [35].

Le convulsioni febbrili interessano un bambino ogni cinque ricoverati in ospedale per influenza [34]. Dalla revisione di letteratura emerge che, nella maggior parte dei casi, i sintomi si risolvono senza sequele neurologiche, anche se può essere aumentato il rischio di successivi attacchi apiretici. Le convulsioni febbrili sono relativamente comuni nei neonati e possono portare al ricovero in ospedale e a esiti gravi.

Uno studio, condotto nell'area metropolitana di Sydney, ha permesso di esaminare la relazione tra incidenza di convulsioni febbrili ed epidemie stagionali da virus influenzale e respiratorio sinciziale nei bambini di meno di 6 anni di età. Usando due fonti di dati amministrativi è stato rilevato che le epidemie stagionali di influenza sono associate a un aumento consistente e statisticamente significativo del numero di accessi al Pronto Soccorso e di richieste di invio urgente di ambulanza per convulsioni febbrili (accesso ai Dipartimenti di Emergenza per convulsioni: aumento di 6,7 per 100.000; richiesta di ambulanza per convulsioni: aumento di 3,2 per 100.000) [36]. In uno studio condotto sui bambini ricoverati in ospedale a causa di convulsioni febbrili nel periodo gennaio-luglio 2005, i fattori di rischio associati allo sviluppo della complicanza sono risultati una storia pregressa di convulsioni febbrili, una storia familiare di epilessia e una gastroenterite coesistente. Infine, i bambini che hanno sviluppato convulsioni febbrili in associazione all'infezione da influenza A hanno presentato una temperatura corporea massima significativamente più alta, una minore durata della febbre prima della comparsa delle convulsioni e un più frequente verificarsi di crisi parziali rispetto ai bambini che hanno sviluppato convulsioni febbrili con accertamento virale negativo [37]. L'incidenza di convulsioni febbrili risulta inoltre maggiore nei bambini ricoverati per influenza, rispetto a quelli ricoverati con infezione da virus parainfluenzale e da adenovirus. In particolare, in uno studio condotto a Hong Kong, l'incidenza complessiva di convulsioni febbrili associate all'influenza A è risultata del 19,5%, superiore rispetto a quella nei bambini ricoverati in ospedale per infezione da virus parainfluenzale (12,2%) e adenovirus (9%). I bambini con infezione da influenza A hanno anche mostrato una maggiore incidenza di crisi multiple, rispetto a quelli affetti da infezione da adenovirus o virus parainfluenzale (OR = 6,7, I.C.95% = 2,0-22,5). L'analisi multivariata, aggiustata per picco di temperatura e durata della febbre, ha evidenziato, quindi, che i bambini ospedalizzati con infezione da influenza A hanno un più alto rischio di convulsioni febbrili (OR = 1,97, $p < 0,001$) [38]. L'incidenza di convulsioni febbrili è inoltre maggiore nei casi ricoverati rispetto a quelli seguiti ambulatorialmente (16% versus 6%) [7].

L'infezione da virus dell'influenza A è risultata, inoltre, una significativa causa di ricoveri per convulsioni febbrili. Infatti, durante i mesi di picco influenzale, essa ha rappresentato la causa

del 35-44% dei ricoveri per convulsioni febbrili. I virus parainfluenzali, gli adenovirus, il virus respiratorio sinciziale e quello dell'influenza B hanno, invece, rappresentato una causa minore [38]. La maggior prevalenza di sintomi neurologici in presenza di infezione da influenza A piuttosto che B (12.5% vs 0% rispettivamente) è stata dimostrata anche in uno studio condotto in Australia su 91 pazienti di età pediatrica ammessi in ospedale con una diagnosi accertata di influenza nell'anno 1997 [39].

Le encefaliti e le encefalopatie associate all'influenza sono una complicanza meno comune, ma potenzialmente più grave e ampiamente riportata nelle popolazioni giapponesi, sebbene siano stati descritti casi anche in altri Paesi dell'Asia orientale, del Nord America e dell'Europa. L'encefalopatia è una delle complicanze più gravi delle infezioni virali, compresa l'influenza. L'encefalopatia acuta si verifica in tutto il mondo, ma, come già descritto, la sua prevalenza è maggiore nell'Asia orientale dove colpisce ogni anno diverse centinaia di bambini. La mortalità è recentemente diminuita, ma rimane ancora elevata; molti sopravvissuti hanno disabilità motorie e intellettuali e alcuni l'epilessia.

2.2 Complicanze cardiache e muscolari

Le complicanze cardiache e neuromuscolari dell'influenza non sono frequenti, ma possono verificarsi in persone di qualsiasi età [40,41]. Al riguardo vengono descritte, a seguire, le miocarditi, le miositi e l'infarto miocardico acuto.

La miocardite, una condizione infiammatoria generale del muscolo cardiaco, può derivare da una varietà di eziologie, la più comune delle quali è quella virale. Nonostante gli agenti patogeni in comune, la miosite e la miocardite concomitanti rimangono un evento raro.

In base ai risultati della revisione della letteratura, sono stati identificati un totale di 30 casi di miocardite e/o miosite da virus dell'influenza pubblicati in letteratura. Sebbene il virus più frequentemente responsabile sia quello dell'influenza A, la sierotipizzazione è risultata incompleta nella maggior parte dei casi esaminati. In particolare, sono stati identificati tre casi di virus H3N2 e otto casi di H1N1, di cui sette relativi al ceppo pandemico H1N1 del 2009. Ventidue casi (73%) hanno coinvolto il miocardio e in sette di questi si è reso

necessario il supporto circolatorio meccanico. Solo tre pazienti (10%), tutti di genere femminile, si sono presentati con concomitante miosite e miocardite. Febbre, rinorrea e dolore al polpaccio sono stati i più comuni sintomi lamentati da questi pazienti, mentre febbre e sintomi generali riferiti alle vie respiratorie sono stati quelli più comunemente riferiti dai pazienti con miocardite [42]. Gli Autori concludono ricordando come la miocardite e/o la miosite associate alla sindrome influenzale siano associate a una significativa morbilità e mortalità [42]. Un ulteriore studio condotto durante la stagione influenzale 2002-2003 presso il Texas Children's Hospital sulla popolazione pediatrica di età ≤ 18 anni ha messo in evidenza una maggior prevalenza di miosite/mialgia nei soggetti con infezione da influenza B (18% vs. 7%, OR = 2,9, I.C.95% = 1,1-7,8) [43].

Con riferimento all'infarto miocardico acuto (IMA), una varietà di studi osservazionali condotti in differenti contesti supportano l'ipotesi che le infezioni respiratorie acute – l'influenza in particolare – possano agire come fattori scatenanti [44,45].

In uno studio condotto presso il Centre for Infectious Disease Epidemiology dell'University College di Londra sugli episodi di primo IMA dal 1° gennaio 2003 al 31 luglio 2009, il rischio di IMA è risultato significativamente aumentato dal primo al terzo giorno successivo a un'infezione respiratoria acuta (rapporto di incidenza = 4,19; I.C.95% = 3,18-5,53), con un effetto che si riduce nel tempo. Il rischio è risultato significativamente maggiore nei pazienti con età ≥ 80 anni. Le infezioni registrate durante la circolazione del virus influenzale e quelle classificate come "malattie simil-influenzali" sono risultate associate a rischi consistentemente più alti [46].

I tassi di ospedalizzazione in eccesso per condizioni cardio-polmonari risultano elevati quando circolano virus influenzali. Tale dato è particolarmente accentuato nei bambini con età inferiore a 6 mesi di età (104 per 10.000 bambini all'anno rispetto ai 50 per 10.000 bambini di 6-12 mesi, ai 19 per 10.000 per i bambini con età compresa tra 1 e 3 anni, ai 9 per 10.000 per i bambini tra i 3 ed i 5 anni e ai 4 per 10.000 per i bambini di 5-15 anni) [4,5,47].

I dati suggeriscono che anche le donne in gravidanza siano ad aumentato rischio di ricovero per malattia cardio-polmonare acuta. Utilizzando i dati dal programma Medicaid Tennessee 1974-1993, Neuzil et al. hanno dimostrato che le donne

nel terzo trimestre di gravidanza hanno un tasso di ospedalizzazione di 3-4 volte superiore rispetto alle donne non gravide [48].

2.3 Complicanze renali

Le complicanze renali sono piuttosto rare, come anche confermato dalla presenza in letteratura di scarse evidenze, per lo più rappresentate da case report e case series. Per quanto rare, le stesse possono tuttavia contribuire a un peggioramento delle condizioni del paziente, con danno renale acuto in pazienti critici, rhabdmiolisi, sindrome uremico-emolitica, glomerulonefrite acuta, coagulazione intravascolare disseminata (CID), sindrome di Goodpasture e nefrite acuta. Le condizioni associate a un danno renale acuto comprendono l'età avanzata, il diabete mellito, l'obesità, la gravidanza, una storia di asma e la malattia renale cronica. Il danno renale acuto si verifica in circa un terzo dei pazienti con rhabdmiolisi. Sebbene la patogenesi delle lesioni renali non sia stata chiarita, sono state avanzate alcune ipotesi, tra cui: necrosi tubulare acuta dovuta all'ipoperfusione renale o alla rhabdmiolisi, microtrombosi glomerulare causata dalla CID, lesioni renali dirette causate dal virus e alterazioni del sistema immunitario con conseguente attivazione di cellule mononucleate [49].

3. LA MORTALITÀ ASSOCIATA ALL'INFLUENZA

Prima di descrivere i principali dati relativi alla mortalità per influenza è importante sottolineare qualche limite comune ai vari sistemi di sorveglianza che, per una serie di ragioni che possono variare da Nazione a Nazione, non riescono a determinare esattamente il numero di persone decedute ogni anno a causa di questa patologia. La principale motivazione va ricercata nel fatto che l'influenza non viene spesso citata nei certificati di morte quando la persona sia deceduta a causa di una complicanza a essa associata. D'altra parte, le complicanze occorrono anche 1-2 settimane dopo l'infezione iniziale e sono spesso l'effetto di una sovrainfezione secondaria batterica o di un aggravamento di una patologia cronica preesistente e sono, quindi, queste ultime a comparire nei flussi di notifica. Inoltre, molte

delle persone che muoiono per complicanze dell'influenza non effettuano la ricerca specifica del virus o vanno incontro a cure mediche quando il virus dell'influenza non è più isolabile nei campioni respiratori [50].

Il numero delle morti associate all'influenza varia di anno in anno, sia perché le stagioni influenzali sono imprevedibili (oscillando sia per durata che per severità), sia perché la virulenza e la letalità dei virus coinvolti sono notevolmente diverse. Per questi motivi, per definire la mortalità associata all'influenza, si dovrebbero prendere in considerazione stime derivanti dall'analisi di più anni e più Paesi. Tuttavia, la letalità nei soggetti con influenza è considerata, complessivamente, pari a 0,5-1 per 1.000 casi [2]. Essa tuttavia è destinata ad aumentare nei soggetti ospedalizzati. Infatti, il documento di risk assessment dell'European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) [51] ha riportato, nella stagione 2012/2013, un case fatality rate dell'8% nei soggetti ospedalizzati con influenza confermata di cui era noto l'esito dell'ospedalizzazione.

Negli Stati Uniti il lavoro di Thompson et al. fornisce delle stime dei dati di mortalità associata all'influenza con causa iniziale di influenza e polmonite (Tabella 2) e patologia cardiorespiratoria (includendo influenza e polmonite) (Tabella 3). I dati sono riferiti al trentennio che va dalla stagione 1976-1977 a quella 2006-2007 e sono disaggregati per gruppi di età [52]. Le cause di decesso sono state derivate dai certificati di morte e sono state classificate sulla base dell'International Classification of Disease utilizzata nella stagione di riferimento. Il numero medio di morti per stagione attribuibile all'influenza è risultato di 6.309 (range = 961-14.715) per i decessi con causa iniziale di polmonite e influenza e di 23.607 (range = 3.349-48.614) per quelli con causa iniziale di patologie respiratorie e cardiocircolatorie nel complesso, con un tasso annuale medio di mortalità associata all'influenza di 2,4 per 100.000 (range = 0,4-5,1) e 9,0 per 100.000 (range = 1,4-16,7) rispettivamente. Comparando questi risultati con il numero di morti complessive con causa iniziale di polmonite e influenza (74.363 decessi) e di malattie cardiorespiratorie (1.132.319 decessi), si può affermare che l'influenza contribuisca, rispettivamente, all'8,5% e al 2% di esse [52].

La distribuzione della mortalità per classi di età è visibile nelle Tabelle 2 e 3; dividendo la popolazione nelle fasce d'età < 19 anni, tra 19

TABELLA 2

NUMERO STIMATO DI MORTI ASSOCIATE ALL'INFLUENZA (POLMONITI E INFLUENZA)
PER GRUPPO DI ETÀ E STAGIONE INFLUENZALE (TRA IL 1976-77 ED IL 2006-07) [52]

Season	Prominent influenza type/subtype [†]	<19 yrs		19-64 yrs		≥65 yrs		Overall	
		No.	(95% CI [‡])	No.	(95% CI)	No.	(95% CI)	No.	(95% CI)
1976-77	B / A(H3N2)	155	(85-488)	485	(357-958)	2,126	(1,847-3,013)	2,766	(2,289-4,459)
1977-78	A(H3N2) / A(H1N1)	234	(171-458)	771	(671-1,139)	3,889	(3,668-4,610)	4,894	(4,510-6,207)
1978-79	A(H1N1)	128	(86-343)	235	(159-530)	673	(511-1,327)	1,036	(756-2,200)
1979-80	B	100	(65-280)	336	(270-594)	1,706	(1,530-2,321)	2,142	(1,865-3,195)
1980-81	A(H3N2) / A(H1N1)	115	(78-284)	483	(411-715)	3,054	(2,878-3,650)	3,652	(3,367-4,649)
1981-82	B / A(H1N1)	41	(18-155)	173	(112-402)	903	(746-1,490)	1,117	(876-2,047)
1982-83	A(H3N2)	114	(78-222)	621	(512-859)	4,393	(4,091-5,035)	5,128	(4,681-6,116)
1983-84	A(H1N1) / B	123	(78-241)	466	(343-735)	2,548	(2,168-3,279)	3,137	(2,589-4,255)
1984-85	A(H3N2)	130	(100-217)	805	(743-1,056)	6,663	(6,459-7,363)	7,598	(7,302-8,636)
1985-86	B / A(H3N2)	88	(52-172)	487	(388-728)	3,607	(3,328-4,313)	4,182	(3,768-5,213)
1986-87	A(H1N1)	70	(47-167)	186	(127-454)	705	(510-1,478)	961	(684-2,099)
1987-88	A(H3N2)	75	(44-144)	509	(425-729)	4,375	(4,087-5,017)	4,959	(4,556-5,890)
1988-89	B / A(H1N1)	120	(71-212)	536	(391-798)	3,559	(3,095-4,331)	4,215	(3,557-5,341)
1989-90	A(H3N2)	91	(65-158)	662	(581-888)	6,158	(5,882-6,857)	6,911	(6,528-7,903)
1990-91	B	56	(35-123)	363	(284-598)	2,907	(2,624-3,659)	3,326	(2,943-4,380)
1991-92	A (H3N2) / A(H1N1)	82	(53-158)	592	(496-833)	5,494	(5,151-6,269)	6,168	(5,700-7,260)
1992-93	B / A(H3N2)	88	(57-164)	638	(533-913)	5,673	(5,290-6,587)	6,399	(5,880-7,664)
1993-94	A (H3N2)	77	(63-142)	647	(592-881)	6,705	(6,491-7,535)	7,429	(7,146-8,558)
1994-95	A(H3N2) / B	71	(47-128)	599	(512-818)	5,997	(5,692-6,752)	6,667	(6,251-7,698)
1995-96	A(H1N1) / A(H3N2)	76	(38-144)	508	(377-761)	4,357	(3,877-5,236)	4,941	(4,292-6,141)
1996-97	A(H3N2) / B	97	(71-153)	857	(764-1,103)	8,719	(8,348-9,582)	9,673	(9,183-10,838)
1997-98	A(H3N2)	78	(66-141)	787	(725-1,038)	8,528	(8,271-9,405)	9,393	(9,062-10,584)
1998-99	A(H3N2) / B	85	(65-146)	854	(749-1,102)	8,716	(8,336-9,589)	9,655	(9,150-10,837)
1999-00	A(H3N2)	85	(67-159)	911	(826-1,187)	9,598	(9,242-10,540)	10,594	(10,135-11,886)
2000-01	B / A(H1N1)	67	(43-136)	482	(340-774)	3,362	(2,824-4,350)	3,911	(3,207-5,260)
2001-02	A(H3N2)	107	(80-176)	1,218	(1,086-1,535)	11,966	(11,471-13,001)	13,291	(12,637-14,712)
2002-03	B / A(H1N1)	82	(40-148)	677	(483-990)	5,097	(4,421-6,068)	5,856	(4,944-7,206)
2003-04	A(H3N2)	103	(87-184)	1,367	(1,250-1,741)	13,245	(12,777-14,422)	14,715	(14,114-16,347)
2004-05	A(H3N2) / B	115	(83-192)	1,459	(1,269-1,781)	12,872	(12,276-13,854)	14,446	(13,628-15,827)
2005-06	A(H3N2)	101	(64-193)	1,268	(1,080-1,646)	10,415	(9,782-11,449)	11,784	(10,926-13,288)
2006-07	A(H1N1) / B / A(H3N2)	67	(20-212)	657	(355-1,147)	3,906	(2,973-5,176)	4,630	(3,348-6,535)
Average		97	(65-201)	666	(555-949)	5,546	(5,182-6,373)	6,309	(5,802-7,524)
Minimum		41	(18-123)	173	(112-402)	673	(510-1,327)	961	(684-2,047)
Maximum		234	(171-488)	1,459	(1,269-1,781)	13,245	(12,777-14,422)	14,715	(14,114-16,347)

* Deaths were categorized using the *International Classification of Diseases* eighth revision (ICD-8), ninth revision (ICD-9), or tenth revision (ICD-10), as appropriate.

[†] Prominent influenza type and subtype were defined as at least 20% of all isolates that were typed or subtyped in that season.

[‡] Confidence interval.

e 64 anni e ≥ 65 anni, il lavoro riporta un tasso annuo medio di mortalità associata all'influenza rispettivamente di 0,1 per 100.000, 0,4 per 100.000 e 17,0 per 100.000 in presenza di causa iniziale di influenza e polmonite e di 0,2 per 100.000, 1,5 per 100.000 e 66,1 per 100.000 per causa iniziale di patologie respiratorie e cardiocircolatorie. Rispetto ai valori assoluti di mortalità per causa, gli Autori attribuiscono quindi all'influenza l'1,5%, il 10,6% e l'87,9% di tutte le morti con causa iniziale di influenza e polmonite e lo 0,5%, il 10,1% e l'89,4% di quelle con causa iniziale di patologie respiratorie e cardiocircolatorie rispettivamente nelle classi di età < 19 anni, 19-64 e ≥ 65. E' evidente dal lavoro come circa il 90% delle morti associate all'influenza si verificano nella classe di età degli ultrasessantacinquenni [52].

Un aggiornamento dei dati esposti è stato prodotto da Matias et al. [53] per dodici stagioni influenzali dal 1997 al 2009. Gli Autori hanno stimato, attraverso l'applicazione di un modello statistico, un numero medio di decessi pari a

10.682 (range = 2.287-16.363), 19.100 (range = 4.862-29.245) e 28.169 (range = 6.797-42.316) in presenza di causa iniziale di polmonite e influenza, disturbi respiratori e patologie cardiocircolatorie rispettivamente, per un tasso annuo medio di mortalità pari a 3,70 per 100.000, 6,61 per 100.000 e 9,76 per 100.000. Con riferimento al ceppo influenzale, il modello ha attribuito il 71% circa di tutti i decessi al virus A(H3N2) e il 29% circa al virus B.

I dati dei lavori di Thompson e Matias [52,53] confermano quelli riportati da un precedente lavoro che, usando diversi modelli, ha stimato un numero medio di morti annuali per cause respiratorie e cardiocircolatorie associate all'influenza compreso tra 22.454 (I.C.95% = 16.189-28.719) e 25.470 (I.C.95% = 19.781-31.159), con un tasso di mortalità associato all'influenza compreso tra 8,6 per 100.000 (I.C.95% = 6,4-10,9) e 9,9 per 100.000 (I.C.95% = 7,9-11,9) a seconda del modello di stima utilizzato [54]. Gli Autori riportano anche la stima annuale delle morti associate all'influenza A(H1), A(H3) e B che risulta

TABELLA 3

NUMERO STIMATO DI MORTI ASSOCIATE ALL'INFLUENZA (PER CAUSE RESPIRATORIE E CARDIOCIRCOLATORIE, INCLUDENDO POLMONITE E INFLUENZA) PER GRUPPO DI ETÀ E STAGIONE INFLUENZIALE (TRA IL 1976-77 ED IL 2006-07) [52]

Season	Prominent influenza type/subtype [†]	<19 yrs		19-64 yrs		≥65 yrs		Overall	
		No.	(95% CI) [‡]	No.	(95% CI)	No.	(95% CI)	No.	(95% CI)
1976-77	B / A(H3N2)	136	(51-590)	2,089	(1,500-4,520)	14,387	(13,026-18,767)	16,612	(14,577-23,877)
1977-78	A(H3N2) / A(H1N1)	197	(120-530)	3,901	(3,409-5,808)	23,889	(22,890-27,398)	27,987	(26,419-33,736)
1978-79	A(H1N1)	136	(71-418)	1,160	(758-2,981)	3,385	(2,565-6,701)	4,681	(3,394-10,100)
1979-80	B	108	(59-354)	814	(474-2,395)	9,436	(8,607-12,428)	10,358	(9,140-15,177)
1980-81	A(H3N2) / A(H1N1)	123	(70-343)	2,631	(2,243-4,087)	16,894	(16,112-19,690)	19,648	(18,425-24,120)
1981-82	B / A(H1N1)	57	(21-271)	504	(205-1,927)	4,808	(4,104-7,597)	5,369	(4,330-9,795)
1982-83	A(H3N2)	146	(83-363)	3,109	(2,582-4,521)	22,916	(21,662-25,741)	26,171	(24,327-30,625)
1983-84	A(H1N1) / B	168	(84-410)	1,547	(914-3,127)	12,010	(10,399-15,248)	13,725	(11,397-18,785)
1984-85	A(H3N2)	156	(113-364)	3,932	(3,636-5,287)	30,849	(30,074-33,718)	34,937	(33,823-39,369)
1985-86	B / A(H3N2)	120	(53-322)	1,493	(1,039-2,833)	15,785	(14,731-18,638)	17,398	(15,823-21,793)
1986-87	A(H1N1) / A(H3N2)	97	(54-332)	908	(612-2,376)	2,344	(1,575-5,541)	3,349	(2,241-8,249)
1987-88	A(H3N2)	106	(55-284)	2,188	(1,808-3,313)	18,986	(17,940-21,541)	21,280	(19,803-25,138)
1988-89	B / A(H1N1)	161	(80-378)	1,478	(855-2,772)	13,454	(11,814-16,440)	15,093	(12,749-19,590)
1989-90	A(H3N2)	120	(73-306)	2,559	(2,226-3,693)	23,903	(22,995-26,556)	26,582	(25,294-30,555)
1990-91	B	87	(42-274)	874	(527-2,039)	11,303	(10,307-14,099)	12,264	(10,876-16,412)
1991-92	A (H3N2) / A(H1N1)	111	(61-301)	2,413	(2,027-3,559)	20,935	(19,797-23,722)	23,459	(21,885-27,582)
1992-93	B / A(H3N2)	131	(71-340)	1,769	(1,345-3,018)	21,143	(19,931-24,273)	23,043	(21,347-27,631)
1993-94	A (H3N2)	102	(73-280)	2,518	(2,314-3,645)	24,317	(23,617-27,133)	26,937	(26,004-31,058)
1994-95	A(H3N2) / B	102	(53-263)	2,070	(1,730-3,083)	21,739	(20,779-24,283)	23,911	(22,562-27,629)
1995-96	A(H1N1) / A(H3N2)	117	(45-305)	1,747	(1,218-2,902)	15,754	(14,197-18,678)	17,618	(15,460-21,885)
1996-97	A(H3N2) / B	134	(93-312)	2,771	(2,409-3,896)	30,448	(29,273-33,300)	33,353	(31,775-37,508)
1997-98	A(H3N2)	105	(77-279)	2,938	(2,707-4,082)	29,198	(28,382-32,093)	32,241	(31,166-36,454)
1998-99	A(H3N2) / B	117	(72-290)	2,735	(2,361-3,882)	29,076	(27,871-31,951)	31,928	(30,304-36,123)
1999-00	A(H3N2)	114	(80-289)	3,418	(3,078-4,651)	32,988	(31,862-36,088)	36,520	(35,020-41,028)
2000-01	B / A(H1N1)	107	(46-298)	1,140	(603-2,490)	10,800	(9,059-14,148)	12,047	(9,708-16,936)
2001-02	A(H3N2)	151	(103-331)	3,986	(3,473-5,381)	40,833	(39,338-44,233)	44,970	(42,914-49,945)
2002-03	B / A(H1N1)	117	(42-295)	1,847	(1,095-3,206)	16,981	(14,874-20,213)	18,945	(16,011-23,714)
2003-04	A(H3N2)	135	(100-331)	4,752	(4,349-6,299)	43,727	(42,261-47,394)	48,614	(46,710-54,024)
2004-05	A(H3N2) / B	147	(86-321)	4,491	(3,804-5,862)	42,479	(40,579-45,630)	47,117	(44,469-51,813)
2005-06	A(H3N2)	130	(74-333)	4,130	(3,428-5,687)	35,841	(33,840-39,305)	40,101	(37,342-45,325)
2006-07	A(H1N1) / B / A(H3N2)	102	(13-368)	2,033	(1,015-4,110)	13,438	(10,343-17,839)	15,573	(11,371-22,317)
Average		124	(68-338)	2,385	(1,927-3,788)	21,098	(19,832-24,206)	23,607	(21,828-28,332)
Minimum		57	(13-263)	504	(205-1,927)	2,344	(1,575-5,541)	3,349	(2,241-8,249)
Maximum		197	(120-590)	4,752	(4,349-6,299)	43,727	(42,261-47,394)	48,614	(46,710-54,024)

* Includes cause of death codes for influenza and pneumonia. Deaths were categorized using the *International Classification of Diseases* eighth revision (ICD-8), ninth revision (ICD-9), or 10th revision (ICD-10), as appropriate.

[†] Prominent influenza type and subtype were defined as at least 20% of all isolates that were typed or subtyped in that season.

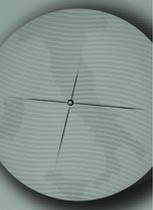
[‡] Confidence interval.

rispettivamente di 345 (range 0-1.462), 2.027 (range 0-4.743) e 307 (range 0-825) per i soggetti al di sotto dei 65 anni e rispettivamente di 887 (range 0-3241), 17.797 (range 0-45.339) e 4.107 (4-10.342) per i soggetti ultrasessantacinquenni [54]. Ancora precedentemente, Thompson aveva riportato, per il periodo compreso tra il 1976 ed il 1999, che l'influenza era associata al 9,8%, 3,1% e 2,2% delle morti con causa iniziale rispettivamente di influenza e polmonite, di patologie respiratorie e cardiocircolatorie e tutte le cause. Inoltre, il virus A(H3N2) è risultato quello con il maggior numero medio annuo di decessi, pari a 6.613, 28.940 e 40.017 rispettivamente per causa iniziale di influenza e polmonite, di patologie respiratorie e cardiocircolatorie e tutte le cause; segue il virus B, con un numero medio annuo di decessi rispettivamente pari a 1.103, 5.255 e 8.349 e, in ultimo, l'A(H1N1) con un numero medio annuo di decessi pari a 381, 1.960 e 2.836 [55].

La maggiore gravità delle infezioni da virus

influenzale A è stata confermata nel lavoro di Pitman et al. [56] che ha stimato, per l'influenza A, una media annua di 585.000 visite di medicina generale, 19.000 ricoveri ospedalieri e 9.700 morti con causa iniziale di malattia respiratoria. Il peso dell'influenza B è risultato considerevolmente inferiore, ma comunque significativo, con una media annua di 194.000 visite di medicina generale e 800 decessi con causa iniziale di malattia respiratoria. Lo studio ha stimato che, complessivamente, in Inghilterra e Galles, l'influenza è la causa di un numero medio di morti compreso tra 10.500 e 25.000 ogni anno.

Di seguito sono riportati ulteriori studi di mortalità associata all'influenza condotti in altri contesti internazionali e nazionali. Ad esempio, Foppa e Hossain [57] attribuiscono all'influenza lo 0,91% di tutti i decessi negli Stati Uniti (260.814 morti attribuiti all'influenza in un periodo di undici anni (I.C.95% = 201.011-290.556), corrispondenti a una media annua di 23.710.



Risultati simili derivano da uno studio effettuato a Hong Kong nel periodo 1998-2009 [58]. In questi undici anni gli Autori stimano in 11,1 per 100.000 anni-persona (I.C.95% = 7,2-14,6) il tasso di eccesso di mortalità per tutte le cause associate all'influenza, corrispondente a circa 500-1.000 morti in eccesso all'anno, ovvero il 2% di tutte le morti in Hong Kong. Lo studio è concorde anche nell'attribuire la maggior parte dei decessi (95%) alla classe di età sopra i 65 anni; per quanto riguarda le cause specifiche, circa il 53% delle morti associate all'influenza ha avuto come causa sottostante una patologia respiratoria, mentre il 18% ne ha avuto una cardiovascolare.

Analizzando i risultati di uno studio [59] condotto in tre città della Cina del nord (clima temperato) ed in cinque città della Cina del sud (clima sub-tropicale) nel periodo 2003-2008, dove l'influenza stagionale è stata causata principalmente dal virus di tipo B, il tasso annuale di eccesso di mortalità per tutte le cause associate all'influenza è risultato di 18,0 per 100.000 (range = 10,9-32,7) nelle città del nord e di 11,3 per 100.000 (range = 7,3-17,8) in quelle del sud. L'eccesso di mortalità per cause specifiche (respiratorie e cardiovascolari valutate nel loro complesso) è risultato di 12,4 (range = 7,4-22,2) e 8,8 (range = 5,5-13,6) per 100.000 persone, rispettivamente per il nord ed il sud. Lo studio, che dimostra l'ampia variabilità geografica, attribuisce alle persone ultrasessantacinquenni l'86% della mortalità.

Spostando l'attenzione ai Paesi europei, l'ECDC dichiara che l'influenza è particolarmente gravosa, non solo per i costi indiretti, ma anche per la severità e la mortalità che comporta [60]. Tillett et al. [61] riportano che negli anni in cui l'influenza stagionale si è presentata con gravità moderata (stagioni 1976-1979), l'eccesso di mortalità si è attestato intorno a 8 per 100.000 abitanti, mentre quando si è presentata con forme più severe ha raggiunto valori di 44 per 100.000. Successivamente, in un periodo compreso tra il 1989 ed il 1998, Fleming imputa a questa patologia una media annua di 25 morti in eccesso ogni 100.000 abitanti [62].

Sebbene più recentemente siano stati pubblicati alcuni studi a carattere nazionale (Tabella 4) e in attesa che lo European Mortality Monitoring Project (EUROMOMO) possa portare dati significativi, l'ECDC reputa che la stima migliore, seppur grossolana, dell'impatto in termini di mortalità associata all'influenza, si possa ottenere proiettando i

tassi dello studio americano precedentemente citato [52] alla popolazione europea. In questo modo, un range plausibile di morti attribuibili all'influenza in Europa nel periodo che va dal 1976/77 al 2006/07 può essere considerato tra 5.400 e 79.200, con una media annua di 38.500 morti premature [63].

Focalizzandoci sugli studi a carattere nazionale, sono stati recentemente pubblicati ulteriori lavori rispetto a quelli analizzati nello studio di Nicoll et al. [64] e riportati in Tabella 4 [61, 65-73]. Il più recente riguarda le epidemie influenzali che hanno colpito la Spagna nel periodo compreso tra il 1999 e il 2005: gli Autori [74] hanno potuto attribuire all'influenza un eccesso di mortalità di 1,1 morti su 100.000 per influenza e polmonite e di 11 su 100.000 per tutte le cause di morte. Anche in questo studio i tassi di mortalità sono risultati notevolmente più alti per i soggetti anziani, risultando in 57 e 164 decessi per 100.000, rispettivamente per influenza e polmonite e tutte le cause, nei soggetti oltre i 64 anni di età.

Per il Portogallo, Nunes et al. [75] hanno analizzato i dati relativi all'eccesso di mortalità durante le epidemie influenzali tra il 1980 ed il 2004, descrivendo un tasso per tutte le cause di 24,7 morti per 100.000 abitanti (Tabella 5).

Lo stesso lavoro riporta anche i dati stratificati per età, sottolineando che circa il 90% dei decessi ha riguardato soggetti over 65 (Tabella 6).

Per quanto riguarda i dati italiani, lo studio più significativo è stato pubblicato nel 2007 da Rizzo et al. [70] ed è riportato anche in Tabella 4. Secondo gli Autori, per quanto riguarda l'influenza stagionale e pandemica, nel periodo che va dal 1969 al 2001, l'eccesso di morti è stimabile in 3 per 100.000 persone (range = 0-38) per polmonite e influenza e in 18 per 100.000 (range = 0-107) per tutte le cause. Il numero totale di decessi attribuibili all'influenza è di 57.243 morti per polmonite e influenza (con una media di 1.789 per stagione) e 318.806 per tutte le cause (con una media di 9.963 per stagione) (Tabelle 7 e 8).

In Italia, come negli Stati Uniti, il più alto numero di decessi è avvenuto in corrispondenza delle stagioni caratterizzate dalla prevalenza del virus A(H3N2): infatti, l'eccesso medio di mortalità per polmonite e influenza e per tutte le cause è risultato, rispettivamente, di 4,5 e 23,4 per 100.000 abitanti (4 volte maggiore rispetto alle stagioni dominate dai virus A(H1N1) o B). Una nota importante sottolineata dagli Autori è

TABELLA 4

CONFRONTO TRA GLI STUDI CHE HANNO EFFETTUATO (FINO AL 2009) UNA VALUTAZIONE DELLA MORTALITÀ ASSOCIATA ALL'INFLUENZA IN EUROPA [MODIFICATA DA: [64]]						
NAZIONE	PERIODO DI STUDIO	MORTALITÀ PER 100.000 ABITANTI IN UN ANNO O STAGIONE			ULTERIORI RISULTATI	REFERENCE
		MEDIA	MASSIMO	MINIMO		
Inghilterra e Galles	1975-1979	19,0	44,9 (1975/1976)	8,19 (1976/1977)	L'88% delle morti nei soggetti >65 anni (1975)	[61]
Svizzera	1969-1985	271,6 L'eccesso di mortalità nei soggetti <60 anni negli anni 1970-1989 è stata di 1,7 per 100.000				[65]
Olanda	1967-1989 1970-1989	8,4 Per gruppo di età: >60 anni: 82 per 100.000; >70 anni: 143 per 100.000; >80 anni: 280 per 100.000	Nei soggetti > 60 anni: 44,1 (1973 - 1973)	Nei soggetti > 60 anni: 1,8 (1987 - 1988)	La distribuzione per età delle morti stimate è del 5%, 12%, 29% e 54% nelle persone <60, tra 60 e 69, tra 70 e 79, >80 anni rispettivamente	[66,67]
Repubblica Ceca	1982-2000	26 per tutte le cause; 17 per cause cardiovascolari	60,4	-	La mortalità più elevata è associata all'influenza A(H3N2)	[68]
Germania	1985-2001	Tra 8,4 e 17 (a seconda delle assunzioni del modello)	40,5	4,5	La mortalità più elevata è associata all'influenza A(H3N2)	[69]
Italia	1969-2001	3 (range = 0-38) per polmonite ed influenza e 18 (range = 0-107) per tutte le cause			La mortalità più elevata è associata all'influenza A(H3N2)	[70]
Norvegia	1975-2004	21,2	41,5 (1993-1994)	5,3 (1976/1977)	I tassi più elevati sono nei >65 anni con qualche eccesso di mortalità anche nei bambini di 5 anni	[71]
Portogallo	2008-2009	18,5			Stagione A(H3N2)	[72]
Inghilterra	2004-2009	8,8	21,1	-		[73]

TABELLA 5

NUMERO STIMATO DI MORTI ASSOCIATE ALL'INFLUENZA (PER TUTTE LE CAUSE)
PER STAGIONE INFLUENZALE (TRA IL 1980 E IL 2004) [75]

	Epidemic periods based on the Portuguese Influenza Surveillance System*	Epidemic periods based on influenza-specific mortality	Number of epidemic months based on influenza-specific mortality	Dominant influenza virus (sub)type**	All causes influenza-associated deaths	95% CI	All causes influenza-associated deaths rates per 100,000 population
1980-1981	-	12-3	4	A(H3N2)	5638	5044-6232	39.1
1981-1982	-	1-2	2	B	0	-	0.0
1982-1983	-	12-2	3	A(H3N2)	5058	4477-5639	33.8
1983-1984	-	3-4	1	A(H1N1)	2487	2053-2901	15.7
1984-1985	-	1-2	2	A(H3N2)	1802	1468-2136	12.0
1985-1986	-	12-2	3	A(H3N2)	4784	4193-5375	28.4
1986-1987	-	1	1	A(H1N1)	1202	861-1543	6.7
1987-1988	-	1	1	B, A(H1N1)	0	-	0.0
1988-1989	-	12-1	2	A(H1N1), A(H3N2)	2530	2053-3007	13.7
1989-1990	-	1-2	2	A(H3N2)	3920	3516-4324	19.7
1990-1991	-	12-2	3	B	2781	2313-3249	13.7
1991-1992	11-1	12-2	3	A(H3N2)	2845	2466-3244	14.1
1992-1993	2-4	3	1	B	107	17-197	0.6
1993-1994	11-1	12-1	2	A(H3N2)	3529	3601-3997	15.9
1994-1995	1-2	11	1	B	0	-	0.0
1995-1996	10-1	11-12	2	A(H3N2)	1892	1527-2257	8.8
1996-1997	11-2	12-3	4	A(H3N2)	5533	4997-6069	25.5
1997-1998	x	3-4	2	A(H3N2)	308	91-525	1.1
1998-1999	12-2	12-4	5	A(H3N2)	8514	7908-9120	36.1
1999-2000	1-2	1-2	2	A(H3N2)	3363	2904-3822	14.2
2000-2001	x	x	0	B	0	-	0.0
2001-2002	1-2	1-3	3	A(H3N2)	2145	1722-2568	8.8
2002-2003	11-12	11-12*	2	B	0	-	0.0
2003-2004	10-12	10-12*	2	A(H3N2)	950	656-1244	3.1

TABELLA 6

TASSO MEDIO DI ECCESSO DI MORTALITÀ ASSOCIATO ALL'INFLUENZA E PROPORZIONE DI DECESSI ATTRIBUIBILI ALL'INFLUENZA IN PORTOGALLO TRA IL 1980 ED IL 2004 PER GRUPPO DI ETÀ E CAUSA DI MORTE [75]

	All causes		Cerebrovascular diseases		Ischemic heart disease		Diseases of the respiratory system		Pneumonia and Influenza		Chronic respiratory diseases	
	Rate	IS%	Rate	IS%	Rate	IS%	Rate	IS%	Rate	IS%	Rate	IS%
All individuals*	12.97	3.0	2.88	3.2	0.69	2.0	3.14	9.3	1.45	9.9	0.77	6.9
Individuals 65+*	155.75	4.0	38.48	3.5	8.19	2.3	35.69	10.1	16.86	11.6	9.09	10.0
Age-groups												
0-4	2.57	1.3	***	***	***	***	0.40	2.5	0.7	6.0	***	***
5-54	0.97	0.8	0.08	1.2	0.07	1.1	0.4	8.1	0.2	7.2	0.1	4.1
55-64	14.2	2.0	1.02	1.1	0.93	1.2	4.0	9.8	1.0	7.7	1.0	5.3
65-69	34.96	2.6	4.51	1.7	3.49	2.2	11.5	11.8	3.5	12.0	5.0	10.7
70-74	78.8	3.4	19.19	3.3	3.5	1.3	18.9	10.0	6.2	10.3	5.6	6.5
75-79	170.7	4.2	41.85	3.5	10.4	2.5	37.2	10.4	14.8	11.3	10.7	7.3
80-84	332.3	4.6	96.50	4.3	17.4	2.8	74.7	11.2	40.9	14.3	14.4	6.3
85+	825.8	5.5	207.10	4.8	33.5	3.2	174.2	11.8	103.5	14.1	33.6	8.9
Dominant subtype of virus*												
A(H3)	18.0	4.2	3.8	4.3	1.0	2.8	4.5	13.4	2.1	13.9	1.1	9.9
B or A(H1)	4.1	0.9	1.2	1.3	0.1	0.4	0.7	2.1	0.4	2.9	0.2	1.7
Ratio=A(H3)/B or A(H1)	4.4	4.5	3.1	3.4	6.8	7.5	6.8	6.5	5.5	4.8	5.0	5.7
p**	0.001	0.001	0.015	0.004	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001

*age-standardized rates; % IS: proportion of winter death attributable to influenza; calculated as the ratio of excess deaths to death occurring from October to May, by age group, mortality outcome, and season;

**Mann-Whitney test for comparison of excess mortality during A(H3) and A(H1) or B seasons;

***data not presented due to small death counts.

TABELLA 7

TASSO MEDIO STANDARDIZZATO PER ETÀ DI ECCESSO DI MORTALITÀ ASSOCIATO ALL'INFLUENZA PER TUTTE LE CAUSE DI MORTE (PER 100.000 ABITANTI) E INCREMENTO PERCENTUALE DI DECESSI ATTRIBUIBILI ALL'INFLUENZA IN ITALIA TRA IL 1969 E IL 2001 [70]

Deaths	Northern	Central	Southern
Pandemic season (1969–1970)			
Excess	103.6	85.3	105.2
Percent increase	21.7	21.0	25.9
Epidemic seasons (1970–2001)			
Excess	13.7	13.2	17.1
Percent increase	3.4	3.6	5.1
Entire study period (1969–2001)			
Excess	16.6	15.4	19.9
Percent increase	4.0	4.1	5.7

TABELLA 8

TASSO MEDIO STANDARDIZZATO PER ETÀ DI ECCESSO DI MORTALITÀ ASSOCIATO ALL'INFLUENZA PER POLMONITE E INFLUENZA E PER TUTTE LE CAUSE DI MORTE (PER 100.000 ABITANTI) IN ITALIA TRA IL 1969 E IL 2001 PER GRUPPO DI ETÀ [70]

Age, y	Pneumonia and influenza						All causes					
	1969–70			1970–2001			1969–70			1970–2001		
	Northern	Central	Southern	Northern	Central	Southern	Northern	Central	Southern	Northern	Central	Southern
0–14	2.4	3.3	7.8	0.0	0.1	0.1	8.6	8.7	30.3	0.3	0.6	1.6
15–44	3.8	2.5	3.0	0.1	0.1	0.1	7.7	7.0	8.4	0.6	0.8	0.8
45–64	38.8	25.4	27.4	0.7	0.4	0.7	112.1	75.1	109.0	4.3	4.3	6.6
≥65	288.7	221.8	218.2	14.0	12.7	14.2	694.8	621.6	859.2	75.6	71.2	115.7
Total	43.0	31.5	29.3	2.2	1.9	1.9	103.6	85.3	105.2	12.0	11.6	18.6

TABELLA 9

NUMERO DI MORTI ATTRIBUIBILI AI PRINCIPALI PATOGENI NEI SOGGETTI OVER 65 NEL PERIODO 1999-2007 [76]

Virus	Lab Reports	≥85 Years		75–84 Years		65–74 Years		All Ages (≥65)	
		Estimated Deaths	% ^b						
Influenza A	4484	7201	2.0	6382	1.6	1935	0.8	15519	1.5
RSV	16 237	7425	2.0	5171	1.3	1305	0.6	13902	1.4
Influenza B	825	3907	1.1	2209	0.5			6116	0.6
Parainfluenza	3227	4479	1.2	4179	1.0			8658	0.9
Norovirus outbreak	879	1868	0.5					1868	0.2
All viruses		24 881	6.8	17 942	4.4	3241	1.4	46 063	4.6

che la mortalità durante le epidemie stagionali interessa soprattutto gli over 65 (84%), mentre durante la pandemia di influenza A(H3N2) del 1969-1970 la più alta mortalità si è riscontrata nel gruppo di età 45-64.

La maggiore mortalità nelle fasce di età più avanzate della popolazione è quindi ampiamente dimostrata. Un lavoro specifico sugli anziani over 65 riporta il numero di morti attribuibili ai principali patogeni, tra cui l'influenza da virus A e B, nel periodo 1999-2007 (Tabella 9) [76].

Alcune revisioni sistematiche della letteratura confermano invece che l'influenza stagionale si presenta come una patologia a bassa mortalità per i bambini, in cui la mortalità è stimata inferiore ad 1 caso ogni 100.000 anni persona [77,78]. I più alti tassi di mortalità sono osservati tra i bambini con meno di 6 mesi di età: lo studio di Rasmussen ha, infatti, dimostrato un tasso di 0,88 decessi per 100.000 bambini (I.C.95% = 0.52-1.39) durante la grave epidemia di influenza stagionale del 2003-2004 [4,79].

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2004-2005. Disponibile online da: www.salute.gov.it/imgs/c_17_normativa_468_allegato.pdf.
- [2] Influenza. The Pink Book: Course Textbook - 12th Edition Second Printing (May 2012).
- [3] ECDC. Seasonal influenza. Disponibile online da: www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx.
- [4] Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3 Suppl):S3-8.
- [5] Bramley AM, Bresee J, Finelli L. Pediatric influenza. *Pediatr Nurs* 2009;35(6):335-45.
- [6] Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1917-30.
- [7] Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):299-305.
- [8] Fraaij PLA, Heikkinen T. Seasonal influenza: The burden of disease in children. *Vaccine* 2011;29:7524-7528.
- [9] Ahn KM, Chung SH, Chung EH, et al. Clinical characteristics of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children in Seoul, 1996-1998. *J Korean Med Sci* 1999;14(4):405-11.
- [10] Simmerman JM, Chittaganpitch M, Levy J, et al. Incidence, seasonality and mortality associated with influenza pneumonia in Thailand: 2005-2008. *PLoS One* 2009;4(11):e7776.
- [11] Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004;190(8):1369-73.
- [12] Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185(2):147-52.
- [13] Ruuskanen O, Arola M, Putto-Laurila A, et al. Acute otitis media and respiratory virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(2):94-9.
- [14] Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340(4):260-4.
- [15] Bueving HJ, van der Wouden JC, Berger MY, Thomas S. Incidence of influenza and associated illness in children aged 0-19 years: a systematic review. *Rev Med Virol* 2005;15:383-391.
- [16] Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, et al. Burden of Seasonal Influenza Hospitalization in Children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr* 2010;157(5):808-14.
- [17] Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355(1):31-40.
- [18] Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012;54(10):1427-36.
- [19] Cox S, Posner SF, McPheeters M, et al. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1315-22.
- [20] Dodds L, McNeil SA, Fell DB. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;176(4):463-8.
- [21] Webster RG. Immunity to influenza in the elderly. *Vaccine* 2000;18(16):1686-9.
- [22] Mauskopf J, Klesse M, Lee S, et al. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ* 2013;16(2):264-77.
- [23] Thompson WW, Comanor L, Shay DK. Epidemiology of Seasonal Influenza: Use of Surveillance Data and Statistical Models to Estimate the Burden of Disease. *JID* 2006;194(Suppl 2):S82-S91.
- [24] CDC. Laboratory-Confirmed Influenza Hospitalization. Disponibile online da: <http://gis.cdc.gov/grasp/fluview/FluHospChars.html>.
- [25] CDC. Influenza Activity — United States, 2013-14 Season and Composition of the 2014-15 Influenza Vaccine. *MMWR* 2014;62(22):483-490.
- [26] Dao CN, Kamimoto L, Nowell M, et al. Adult hospitalizations for laboratory-positive influenza during the 2005-2006 through 2007-2008 seasons in the United States. *J Infect Dis* 2010;202(6):881-8.
- [27] McBean AM, Hebert PL. New estimates of influenza-related pneumonia and influenza hospitalizations among the elderly. *Int J Infect Dis* 2004;8(4):227-35.
- [28] Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Family Practice* 2001;18:629-634.
- [29] Lai PL, Panatto D, Ansaldo F, et al. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy. Comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Human Vaccines* 2011;7:217-225.
- [30] Gasparini R. Riflessi economici e sociali dell'influenza. *Atti del 21° Congresso Nazionale di Antibiotico-terapia in Età Pediatrica*. Milano 7-8 Novembre 2002;21-2.
- [31] Gasparini R, Lucioni C, Lai P, et al. Valutazione dei costi di un'epidemia influenzale nella popolazione lavorativa di Siena. *Giornale di Farmaco-economia* 2000;4:3-9.

- [32] Gasparini R, Lucioni C, Lai P, et al. Valutazione benefici-costi della vaccinazione antinfluenzale negli anziani in Liguria. *Pharmacoeconomics—Italian Research Articles* 2003;5:30-1.
- [33] Jansen AG, Sanders EA, Van Der Ende A, et al. Invasive pneumococcal and meningococcal disease: association with influenza virus and respiratory syncytial virus activity? *Epidemiol Infect* 2008;136(11):1448-54.
- [34] Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. *Travel Med Infect Dis* 2008;6(3):114-24.
- [35] Ekstrand JJ. Neurologic complications of influenza. *Semin Pediatr Neurol* 2012;19(3):96-100.
- [36] Polkinghorne BG, Muscatello DJ, Macintyre CR, et al. Relationship between the population incidence of febrile convulsions in young children in Sydney, Australia and seasonal epidemics of influenza and respiratory syncytial virus, 2003-2010: a time series analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:291.
- [37] Kwong KL, Lam SY, Que TL, et al. Influenza A and febrile seizures in childhood. *Pediatr Neurol* 2006;35(6):395-9.
- [38] Chiu SS, Tse CY, Lau YL, et al. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108(4):E63.
- [39] Daley AJ, Nallusamy R, Isaacs D. Comparison of influenza A and influenza B virus infection in hospitalized children. *J Paediatr Child Health* 2000;36(4):332-5.
- [40] Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010;38(4 Suppl):e91-7.
- [41] Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008;121(4):258-64.
- [42] Kumar K, Guirgis M, Zieroth S, et al. Influenza myocarditis and myositis: case presentation and review of the literature. *Can J Cardiol* 2011;27(4):514-22.
- [43] Hite LK, Glezen WP, Demmler GJ, Munoz FM. Medically attended pediatric influenza during the resurgence of the Victoria *lineage* of influenza B virus. *Int J Infect Dis* 2007;11(1):40-7.
- [44] Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward A. Influenza and myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(2):143-6.
- [45] 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.
- [46] Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis* 2012;206(11):1652-9.
- [47] Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342(4):225-31.
- [48] Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148(11):1094-102.
- [49] Watanabe T. Renal complications of seasonal and pandemic influenza A virus infections. *Eur J Pediatr* 2013;172(1):15-22.
- [50] CDC. Estimating Seasonal Influenza-Associated Deaths in the United States: CDC Study Confirms Available at: Variability of Flu. Disponibile online da: http://www.cdc.gov/flu/about/disease/us_flu-related_deaths.htm
- [51] European Centre for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza 2012/13 in Europe (EU/EEA countries), February 2013.
- [52] CDC. Updated Estimates of Mortality Associated with Seasonal Influenza through the 2006-2007 Influenza Season. *MMWR* 2010;59(33):1057-1062.
- [53] Matias G, Taylor R, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig R, Shindea V. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997-2009 by influenza type or subtype, age, cause of death, and risk status. *Influenza Other Respir Viruses* 2014;8(5):507-15.
- [54] Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respi Viruses* 2009;3(1):37-49.
- [55] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289(2):179-86.
- [56] Pitman RJ, Melegaro A, Gelb D, Siddiqui MR, Gay NJ, Edmunds WJ. Assessing the burden of influenza and other respiratory infections in England and Wales. *J Infect* 2007;54(6):530-8.
- [57] Foppa IM, Hossain MM. Revised estimates of influenza-associated excess mortality, United States, 1995 through 2005. *Emerg Themes Epidemiol* 2008;5:26.
- [58] Wu P, Goldstein E, Ho LM, et al. Excess mortality associated with influenza A and B virus in Hong Kong, 1998-2009. *J Infect Dis* 2012;206(12):1862-71.
- [59] Feng L, Shay DK, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003-2008. *Bull World Health Organ* 2012;90(4):279-288B.
- [60] ECDC. Factsheet for professionals on seasonal influenza. Disponibile online da: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx.
- [61] Tillett HE, Smith JWG, Clifford RE. Excess morbidity and mortality associated with influenza in England and

- Wales. *Lancet* 1980;1(8172):793-5.
- [62] Fleming D. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *CDPH* 2000;3:32-38.
- [63] ECDC. Scientific advice: revised estimates of deaths associated with seasonal influenza in the US. Disponibile online da: http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC_Dispatch.aspx?List=512ff74f-77d4-4ad8-b6d6-bf0f23083f30&ID=952&RootFolder=/en/activities/sciadvice/Lists/ECDC%20Reviews.
- [64] Nicoll A, Ciancio BC, Lopez Chavarrias V, et al. Influenza-related deaths—available methods for estimating numbers and detecting patterns for seasonal and pandemic influenza in Europe. *Euro Surveill* 2012;17(18).
- [65] Egger MJ, S. Spuhler, T. Zimmremann, H.P. Paccaud, F. Somaini, B. Mortality in influenza epidemics in Switzerland 1969-1985. *Schweiz Med Wochenschr* 1989;119(13-14):434-9.
- [66] Sprenger MJ, Mulder PG, Beyer WE, Van Strik R, Masurel N. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967-1989. *Int J Epidemiol* 1993;22(2):334-40.
- [67] Sprenger MJ, Mulder PG, Beyer WE, Masurel N. Influenza: relation of mortality to morbidity parameters—Netherlands, 1970-1989. *Int J Epidemiol* 1991;20(4):1118-24.
- [68] Kyncl J, Prochazka B, Goddard NL, et al. A study of excess mortality during influenza epidemics in the Czech Republic, 1982-2000. *Eur J Epidemiol* 2005;20(4):365-71.
- [69] Zucs P, Buchholz U, Haas W, Uphoff H. Influenza associated excess mortality in Germany, 1985-2001. *Emerg Themes Epidemiol* 2005;2:6.
- [70] Rizzo C, Bella A, Viboud C, et al. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerg Infect Dis* 2007;13(5):694-9.
- [71] Gran JM, Iversen B, Hungnes O, Aalen OO. Estimating influenza-related excess mortality and reproduction numbers for seasonal influenza in Norway, 1975-2004. *Epidemiol Infect* 2010;138(11):1559-68.
- [72] Nogueira PJ, Nunes B, Machado A, et al. Early estimates of the excess mortality associated with the 2008-9 influenza season in Portugal. *Euro Surveill* 2009;14(18):pii=19194.
- [73] Health Protection Agency (HPA). Surveillance of influenza and other respiratory viruses in the UK: 2010-2011. London: HPA; May 2011. Disponibile online da: <http://www.hpa.org.uk/Publications/InfectiousDiseases/Influenza/1105influenzareport/>.
- [74] López-Cuadrado T, de Mateo S, Jiménez-Jorge S, Savulescu C, Larrauri A. Influenza-related mortality in Spain, 1999-2005. *Gac Sanit* 2012;26(4):325-9.
- [75] Nunes B, Viboud C, Machado A, et al. Excess mortality associated with influenza epidemics in Portugal, 1980 to 2004. *PLoS One* 2011;6(6):e20661.
- [76] van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis* 2012;206(5):628-39.
- [77] Fraaij PL, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine* 2011;29(43):7524-8.
- [78] Bueving HJ, van der Wouden JC, Berger MY, Thomas S. Incidence of influenza and associated illness in children aged 0-19 years: a systematic review. *Rev Med Virol* 2005;15(6):383-91.
- [79] Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;353(24):2559-67.



Efficacia e sicurezza del vaccino antinfluenzale trivalente inattivato (TIV)

Chiara Cadeddu, Matteo Raponi

EXECUTIVE SUMMARY

- **La vaccinazione antinfluenzale è una delle più efficaci ed efficienti strategie per la prevenzione delle forme gravi e complicate di influenza**, permettendo peraltro la riduzione della mortalità prematura in gruppi ad aumentato rischio di malattia grave. Ai fini di valutare l'efficacia e la sicurezza del vaccino antinfluenzale attualmente utilizzato per le campagne di prevenzione annuali (vaccino trivalente inattivato diretto contro il virus dell'influenza - TIV), è stata condotta una revisione sistematica della letteratura disponibile utilizzando il motore di ricerca PubMed.

Efficacia

- Per quanto riguarda l'efficacia, gli outcome considerati sono stati quelli classicamente utilizzati, ovvero sia **i casi di influenza confermati in laboratorio (LCC) e quelli confermati clinicamente (CCC)**.
- Per quanto attiene ai risultati inerenti l'efficacia nei bambini sani, è stata estrapolata un'efficacia del TIV compresa tra il 59% e il 65% nei confronti dei LCC e tra il 33% e il 45% per i CCC; escludendo inoltre dalle metanalisi prese in esame gli studi russi, in cui sono presenti alcune debolezze dal punto di vista metodologico, l'efficacia del TIV nei confronti dei CCC si è dimostrata anche superiore, variando dal 36 % al 66% negli RCT e dal 45% al 74% negli studi di coorte. Dall'ultima revisione Cochrane pubblicata nell'agosto 2012, nel confronto con il placebo o con

nessun intervento, le evidenze estratte dagli RCT hanno mostrato un'efficacia del TIV nei bambini sani pari al 59% nel prevenire l'influenza intesa come presenza di sintomi influenzali accompagnati da una diagnosi confermata in laboratorio e del 36% nel prevenire la sindrome simil-influenzale senza conferma di laboratorio.

- Per quanto riguarda gli **adulti**, considerando l'outcome LCC, le stime complessive di efficacia del TIV sono apparse comparabili e variabili tra il 59% e il 67%. Non sono inoltre state riscontrate differenze sostanziali tra l'efficacia del TIV e quella del vaccino vivo attenuato (LAV), che rimangono entrambe intorno a valori del 50-60%. È anche stato osservato che, sia per il TIV che per il LAV, l'utilizzo esclusivo della conferma culturale per la diagnosi porta a stime inferiori di efficacia.
- Relativamente ai soggetti **ultrasessantatrenni**, il vaccino ha ottenuto risultati significativamente migliori rispetto al placebo, con un'efficacia del 58% (IC95% 34%-73%), benché non univocamente confermata negli studi di coorte. Tra gli altri outcomes, il TIV ha anche dimostrato in tutte le metanalisi un'efficacia significativamente superiore rispetto al placebo nel ridurre il rischio di ospedalizzazione dovuta ad influenza o a polmonite, con una variabilità tra il 48% e il 27%. In termini di mortalità, unendo i risultati degli studi osservazionali, tutte le metanalisi hanno riscontrato che i TIV sono in grado di ridurre significativamente le morti conseguenti a tutti i tipi di cause, con una stima complessiva di efficacia compresa tra il 68% e il 47%.

- Per quanto riguarda i **gruppi a rischio**, dal confronto TIV versus nessuna vaccinazione nei soggetti affetti da tumori ematologici, i vaccinati hanno riportato il 61% di rischio in meno di infezioni del tratto respiratorio inferiore e l'83% in meno di rischio di ospedalizzazione, mentre nei soggetti asmatici non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa.

Sicurezza

- In relazione alla sicurezza, dall'analisi della letteratura effettuata le reazioni ai vaccini antinfluenzali, sia locali che sistemiche, si sono dimostrate costantemente di carattere lieve e transitorio e, dunque, di scarsa rilevanza clinica, in linea con la valutazione di sicurezza positiva emanata secondo i parametri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.
- Dai risultati inerenti le "Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antinfluenzale stagionale" del "Rapporto sulla sorveglianza post marketing dei vaccini in Italia, Anno 2011", stilato dall'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco, si evince come il numero di segnalazioni sia passato da 307 nella stagione 2010/2011 a 226 in quella 2011/2012. Sono state inoltre osservate 49 reazioni sospette gravi nella stagione 2011/2012 (21,7%), dato sovrapponibile a quanto rilevato nella stagione 2010/2011 (23,8%). Come atteso, la classe di età con il maggior numero di segnalazioni è risultata quella dei soggetti con età superiore ai 65 anni (51% delle segnalazioni), per i quali la vaccinazione antinfluenzale raggiunge livelli di copertura più elevati rispetto a tutte le altre categorie per le quali è raccomandata.
- Analogamente alle stagioni precedenti, gli eventi avversi segnalati più frequentemente sono stati: febbre, cefalea, eritema, orticaria, reazioni locali. Tutte queste rappresentano reazioni attese e riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei vaccini antinfluenzali.
- Dall'analisi delle sospette reazioni

avverse per Systemic Organ Class (SOC), le patologie sistemiche e le condizioni relative alla sede di somministrazione hanno rappresentato il 55,8% delle segnalazioni, le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo il 22,1%, le patologie del sistema nervoso il 26,1%, quelle del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo il 10,2% e quelle gastrointestinali il 9,7%.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica quale obiettivo primario della vaccinazione antinfluenzale la prevenzione delle forme gravi e complicate di influenza e la riduzione della mortalità prematura in gruppi ad aumentato rischio di malattia grave: una strategia vaccinale basata su questi presupposti presenta un favorevole rapporto costo-beneficio e costo-efficacia [1].

Prima di mostrare i risultati della revisione sistematica della letteratura condotta in merito alla efficacia e alla sicurezza del vaccino trivalente inattivato diretto contro il virus dell'influenza (TIV), appare opportuno ricordare che i vaccini antinfluenzali disponibili in commercio sono molti e con differenti formulazioni (adiuvato e non, somministrabile per via parenterale o aerosolica o intradermica, etc.) e per la maggior parte di essi non sono disponibili studi ad hoc che ne abbiano valutato l'efficacia clinica sul campo. Inoltre, bisogna considerare che l'intercambiabile utilizzo dei termini utilizzati per misurare e parametrare l'efficacia teorica (*efficacy*) e pratica (*effectiveness*) nei trial disponibili può condurre ad un'inaccurata parametrizzazione dei modelli epidemiologici e necessiterebbe di essere resa esplicita [2]. Tutto ciò va a determinare una sottostima del reale effetto protettivo del vaccino, con conseguenti discordanze tra i reali effetti della vaccinazione a livello di popolazione e le predizioni fatte dai modelli, il che andrà tenuto presente quindi nella lettura di questo capitolo.

Si riportano di seguito i risultati della revisione sistematica della letteratura disponibile condotta in relazione all'efficacia e alla sicurezza del vaccino trivalente inattivato diretto contro il virus dell'influenza (TIV).

Efficacia

Utilizzando il database scientifico Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), nel

marzo 2013 è stata condotta una revisione sistematica della letteratura pubblicata negli ultimi 10 anni, restringendo la ricerca alla specie umana e alla lingua inglese.

Dei 121 articoli trovati attraverso la stringa ((“influenza vaccines”[MeSH Terms] OR (“influenza”[All Fields] AND “vaccines”[All Fields]) OR “influenza vaccines”[All Fields] OR (“influenza”[All Fields] AND “vaccine”[All Fields]) OR “influenza vaccine”[All Fields]) AND efficacy[All Fields] AND effectiveness[All Fields]), è stata selezionata la metanalisi più recentemente pubblicata che abbia considerato bambini, adulti e anziani, condotta da Manzoli e colleghi [3]. In questo lavoro, pubblicato nel luglio 2012, gli Autori hanno selezionato tutte le metanalisi e le revisioni sistematiche pubblicate fino al dicembre 2011 che avessero analizzato l'efficacia (intesa sia come *efficacy* che come *effectiveness*) e/o la sicurezza del vaccino antinfluenzale nell'uomo. Gli outcome considerati sono stati quelli classicamente utilizzati, ovvero sia i casi di influenza confermati in laboratorio (LCC) che quelli confermati clinicamente (CCC). Gli LCC sono determinati dalla positività dei tamponi nasali ai virus influenzali, i CCC dalla presenza di almeno uno tra i seguenti sintomi, sospetti o diagnosticati: febbre, rantoli, fiato corto, congestione polmonare, polmonite, o otite media acuta; ovvero con due tra i seguenti sintomi concomitanti: rinorrea, faringite, tosse, mialgie, brividi, cefalea, irritabilità, astenia, vomito [4].

Per quanto attiene ai risultati inerenti l'efficacia nei bambini sani, dalle metanalisi precedentemente pubblicate [4-8] è stata estrapolata un'efficacia del TIV compresa tra il 59% e il 65% nei confronti dei LCC e tra il 33% e il 45% per i CCC. I risultati della metanalisi delle metanalisi precedenti di Manzoli e coll. non si sono discostati di molto da quelli appena riportati, mostrando un'efficacia di circa il 60% per i LCC e del 38% per i CCC (Intervallo di Confidenza al 95% [IC 95%]: 28-47%) (Tabella 1) [3].

Sia Manzoli e coll. nel 2007 che Jefferson e coll. riportano inoltre che, escludendo dalle proprie metanalisi gli studi russi in cui sono presenti alcune debolezze dal punto di vista metodologico, l'efficacia del TIV nei confronti dei CCC si è dimostrata anche superiore, variando dal 36 % al 66% negli RCT e dal 45% al 74% negli studi di coorte [3]. In merito all'efficacia del TIV nei bambini sani, nuove evidenze provengono dalla revisione

Cochrane di Jefferson e coll. pubblicata nell'agosto 2012 [7]. In essa sono stati inclusi 75 studi (17 RCT, 19 studi di coorte, 11 studi caso-controllo) per un totale di circa 300.000 osservazioni. Nel confronto con il placebo o con nessun intervento, le evidenze estratte dagli RCT mostrano un'efficacia del TIV pari al 59% nel prevenire l'influenza intesa come presenza di sintomi influenzali accompagnati da una diagnosi confermata in laboratorio (Rischio Relativo [RR] 0,41; IC95% 0,29-0,59) (Figura 1).

L'efficacia dello stesso vaccino nel prevenire la sindrome simil-influenzale (influenza-like-illness - ILI, quindi presenza di sintomi influenzali senza conferma di laboratorio) è stata invece del 36% (RR 0,64; IC95% 0,54-0,76) (Figura 2).

In merito all'outcome influenza, dall'analisi degli studi di coorte emerge invece che l'efficacia del TIV si è attestata al 58% considerando i bambini di tutte le età, al 64% (RR 0,36; IC95% 0,12-1,11) per i bambini dai 6 anni in su e al 66% in quelli fino ai 6 anni (RR 0,34; IC95% 0,13-0,89); il TIV non si è invece rivelato migliore del placebo per i bambini sotto i 2 anni (RR 0,63; IC95% 0,27-1,47) (Figura 3).

Anche nei confronti della prevenzione della ILI, i risultati hanno dimostrato un'efficacia del TIV del 47% (RR 0,53; IC95% 0,42-0,67) per i bambini di tutte le età, del 56% per quelli sopra i 6 anni (RR 0,44; IC95% 0,29-0,68), del 26% per quelli sotto i 6 anni (RR 0,74; IC95% 0,59-0,93) e del 53% per quelli al di sotto dei 2 anni (RR 0,47; IC95% 0,23-0,93), benché per questi ultimi sia disponibile un solo studio (Figura 4).

Nello studio caso-controllo che ha testato l'efficacia clinica di un vaccino inattivato nei confronti della ILI durante un'epidemia verificatasi in 803 bambini tra i 6 e i 12 anni, c'è stato un buon matching antigenico tra il vaccino ed il ceppo circolante [7,9]. La sua somministrazione è stata inversamente associata al rischio di ILI grave, ma non di ILI moderata. Lo studio caso-controllo che ha testato l'effetto del TIV nei confronti di influenza confermata in laboratorio in bambini sotto i 6 anni ha mostrato una riduzione del 41% di rischio di ammalarsi (OR 0,59; IC95% 0,45-0,77) utilizzando le stime grezze. Nell'analisi con le stime aggiustate i risultati sono stati invece i seguenti: nei bambini sotto i 23 mesi il rischio si è ridotto del 40% (OR 0,60; IC95% 0,39-0,94), in quelli tra 24 e 59 mesi del 60% (OR 0,40; IC95% 0,22-0,70), in quelli tra i 6 e i 59 mesi del 55% (OR 0,45;

TABELLA 1

METANALISI SULL'EFFICACIA DEL TIV NEI BAMBINI/ADOLESCENTI SANI (ADATTATA DA [3])					
	NEGRI ET AL. [5]	MANZOLI ET AL. [6]	JEFFERSON ET AL. [7]	RHORER ET AL. [4]	OSTERHOLM ET AL.* [8]
Termine della ricerca	Dicembre 2003	Maggio 2005	Settembre 2007	Non riportato	Febbraio 2011
Età dei partecipanti (anni)	£18	£18	<16	£17	Tutte le età
Disegni di studio inclusi	RCT	RCT	RCT, Osservazionali	RCT	RCT, Osservazionali
Finanziamento	Non riportato	Nessuno	Istituzioni pubbliche	MedImmune	Fondazione no-profit
CASI CONFERMATI IN LABORATORIO					
N. dataset (campione)	6 (1.833) Casi confermati sierologicamente, 6 (2.262)	11 (4.249)	RCT: 5 (1.628) Osserv.: 6 (1.873)	0 (0)	RCT: 2 (786) Osserv.: 4 (2.067)
Efficacia del vaccino % (IC 95%)	Casi confermati con coltura 63 (43-76) 65 (45-77)	62 (45-75)	RCT: 59 (41-71) Osserv.: 58 (27-75)	-	RCT: 46 (-63-82) Osserv.: 54 (11-76)
CASI CONFERMATI CLINICAMENTE					
N. dataset (campione)	7 (19.849)	9 (15.606)	RCT: 5 (19.388) Osserv.: 11 (11.762)	Non disponibile	Non disponibile
Efficacia del vaccino % (IC 95%)	33 (22-42)	45 (33-55)	RCT: 36 (24-46) Osserv.: 45 (30-58)	Non disponibile	Non disponibile

RCT: trial clinici randomizzati

*: gli Autori hanno incluso soltanto studi su vaccini in commercio negli USA, valutando i casi di influenza confermati con coltura o RT-PCR. Le stime riportate in tabella sono riferite soltanto ai bambini.

IC95% 0,32-0,62) e in quelli sotto i 14 anni del 77% (OR 0,23; IC95% 0,06-0,84) [7,9].

Per quanto riguarda gli adulti, le metanalisi pubblicate fino ad oggi e riportate nel lavoro di Manzoli e coll. sono state 3 [8,10,11]. Di esse, tuttavia, quella più recentemente pubblicata (Osterholm e coll.) ha valutato solo i vaccini in commercio negli USA per la prevenzione dell'influenza, tenendo conto

della presenza di infezione attraverso la conferma colturale o mediante RT-PCR [8]. Considerando l'outcome LCC, le stime complessive di efficacia del TIV sono apparse comparabili fra le 3 metanalisi e variabili tra il 59% e il 67%. Non sono inoltre state riscontrate differenze sostanziali tra l'efficacia del TIV e quella del vaccino vivo attenuato (LAV), che rimangono entrambe intorno a valori del

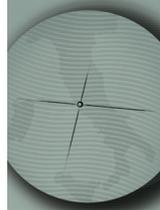
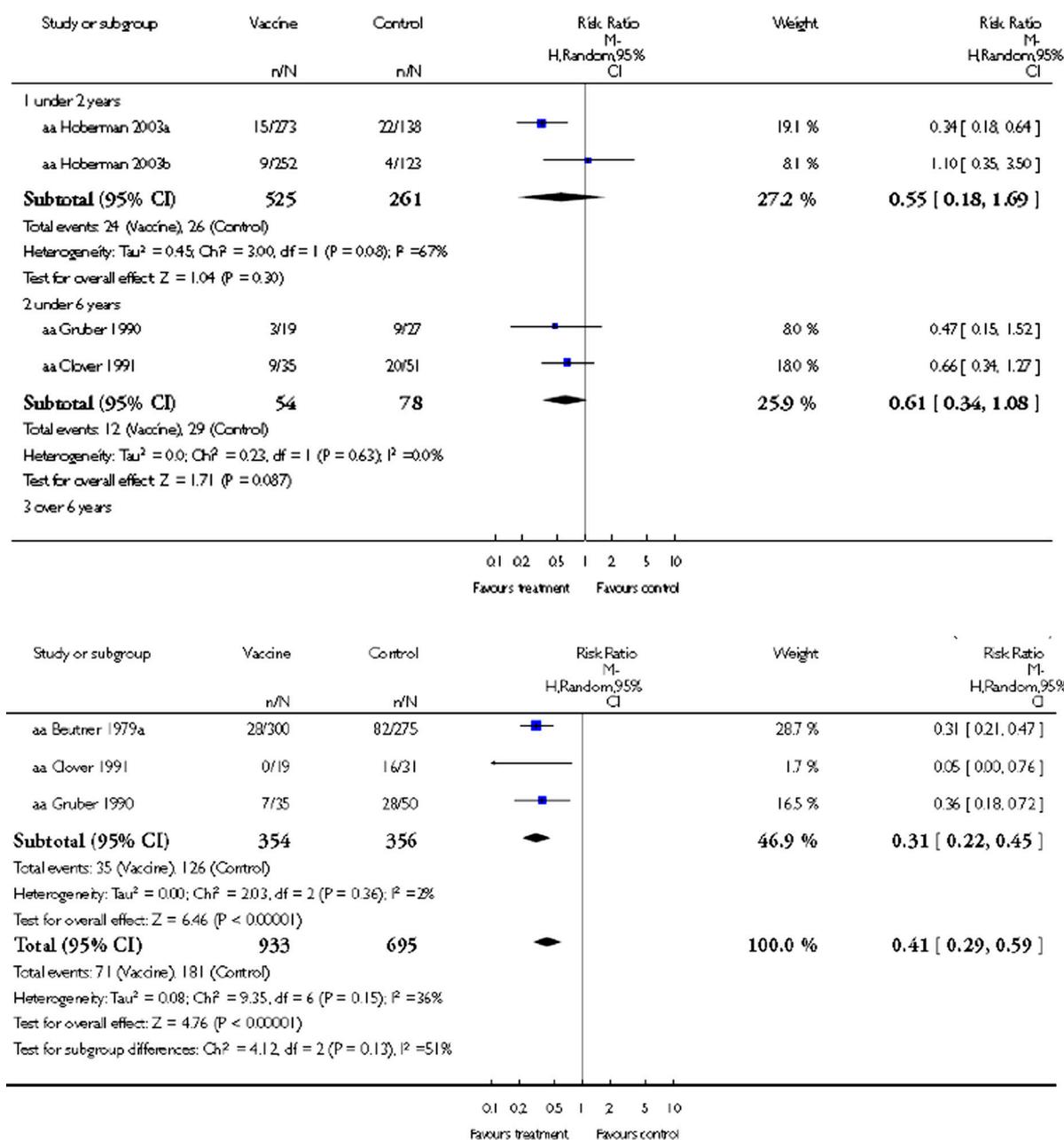


FIGURA 1

FOREST PLOT DI CONFRONTO (RCT): VACCINI INATTIVATI VERSUS PLACEBO/NESSUN INTERVENTO (OUTCOME: INFLUENZA) [7]

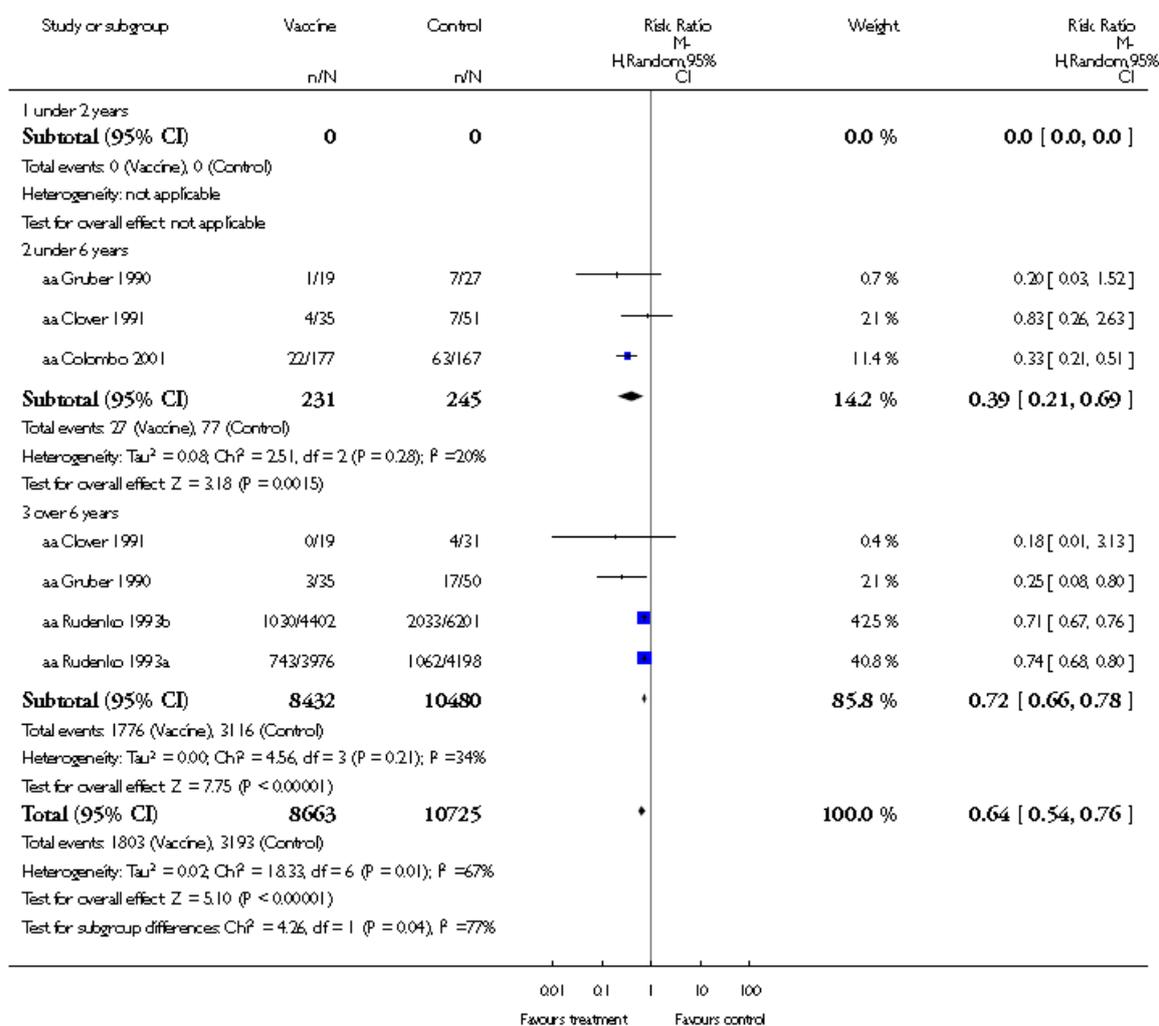


50-60%. È anche stato osservato che, sia per il TIV che per il LAV, l'utilizzo esclusivo della conferma culturale per la diagnosi porta a stime inferiori di efficacia. Per i CCC, è stata osservata una differenza di efficacia tra i TIV somministrati per via parenterale e quelli aerosolici: i secondi hanno infatti ottenuto risultati migliori rispetto ai primi (Villari et al. 55% versus 23% e Jefferson

et al. 42% versus 20%, rispettivamente) [3]. Nella metanalisi delle metanalisi di Manzoli e coll., gli Autori descrivono la presenza di un trend temporale per il TIV parenterale: la sua efficacia sembra infatti ridursi nel tempo; se ci si limita a considerare gli ultimi 5 RCT condotti negli ultimi 10 anni risulta un'efficacia minima (9%; IC95% -9%; 23%) [3].

FIGURA 2

FOREST PLOT DI CONFRONTO (RCT): VACCINI INATTIVATI VERSUS PLACEBO/NESSUN INTERVENTO
(OUTCOME: SINDROME SIMIL-INFLUENZALE) [7]



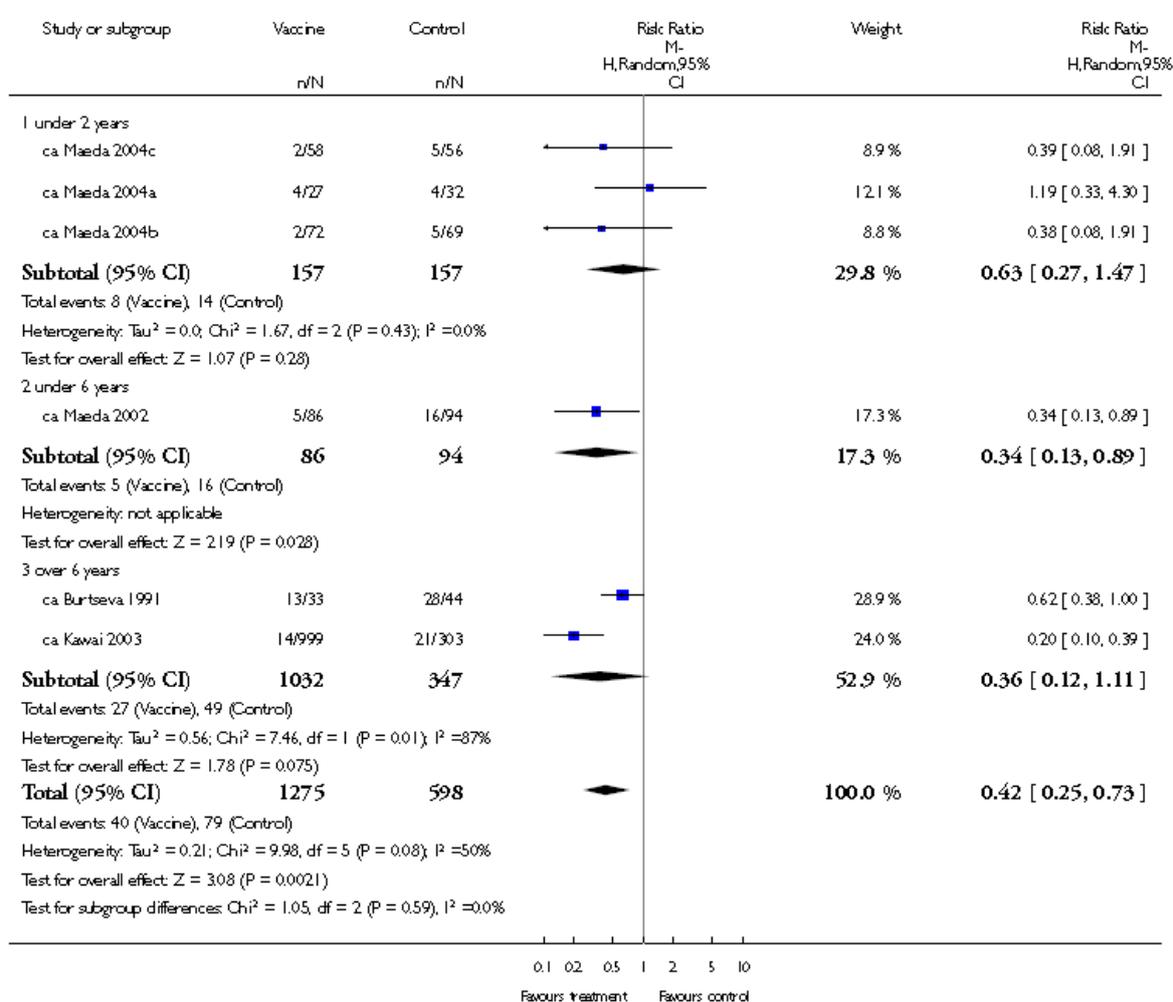
In Tabella 2 vengono riportate le principali caratteristiche e risultati delle 3 metanalisi incluse nel lavoro di Manzoli e coll.

Relativamente ai soggetti ultrasessantatrenni, nel lavoro di Manzoli e coll. sono state prese in considerazione 4 metanalisi inerenti all'efficacia teorica e pratica della vaccinazione antinfluenzale in questa categoria [8,12-14]. Due metanalisi (Jefferson e coll. e Osterholm e coll.) hanno valutato l'efficacia teorica e pratica del TIV nei confronti dei LCC: unendo i dati dei 3 RCT disponibili (n=2.217), il vaccino ha ottenuto risultati significativamente migliori rispetto al placebo, con un'efficacia del 58% (IC95% 34%-73%). Le stime riassuntive derivanti dagli studi di coorte, tuttavia, sono differenti:

nella metanalisi di Jefferson e coll., che ha incluso 10 studi di coorte, la vaccinazione non è stata in grado di fornire una protezione significativamente superiore rispetto a nessun intervento (41%; IC95% -15%-70%), mentre è stata osservata una protezione significativa (63%; IC95% 28%-81%) quando Manzoli e coll. hanno unito i risultati degli unici 2 studi inclusi nella metanalisi di Osterholm e coll. che hanno valutato l'efficacia pratica del vaccino mediante un outcome più specifico (soltanto infezioni da virus influenzale confermate con coltura o con RT-PCR). Questi 2 studi sono stati pubblicati dopo il termine della ricerca effettuata da Jefferson e coll. e conseguentemente non è possibile alcun confronto significativo. Manzoli e coll. sottolineano peraltro che l'inclusione dei

FIGURA 3

FOREST PLOT DI CONFRONTO (STUDI DI COORTE): VACCINI INATTIVATI VERSUS PLACEBO/NESSUN INTERVENTO (OUTCOME: INFLUENZA) [7]



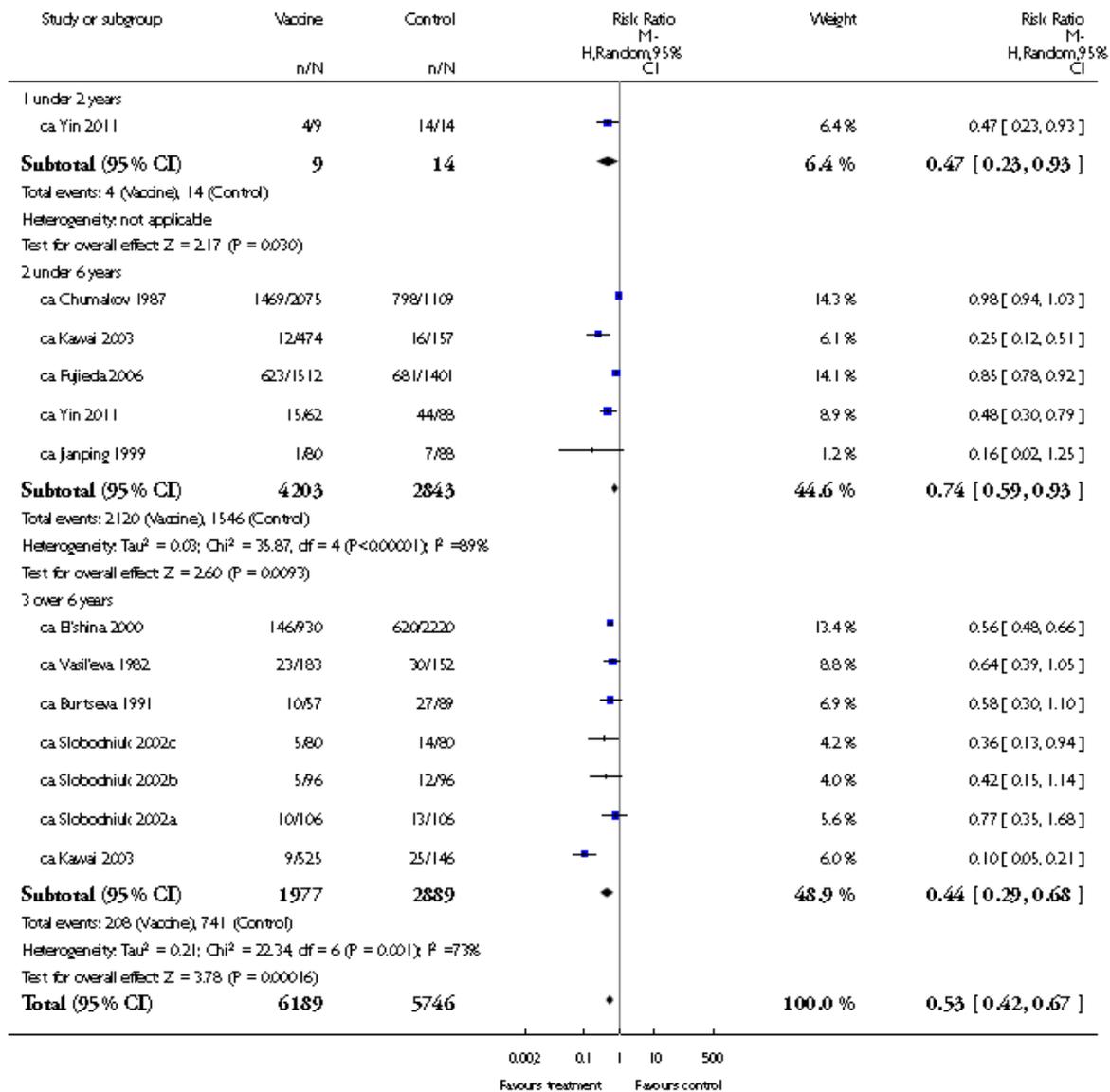
LCC basati solo sulla sierologia, come hanno fatto Jefferson e coll., avrebbe dovuto portare a una sovrastima piuttosto che ad una sottostima dell'efficacia pratica del vaccino [15].

Parlando invece di CCC, tutte le revisioni mostrano una protezione significativa conferita dalla vaccinazione. I 4 RCT disponibili mostrano un'efficacia complessiva del 41%, mentre l'efficacia pratica complessiva dalle metanalisi degli studi di coorte varia tra il 56% [12] e il 24% [13]. Undici dataset, alcuni dei quali con campioni numerosi, sono stati pubblicati successivamente alla metanalisi di Gross e coll. e solo in 3 di essi si osserva una significativa efficacia pratica della vaccinazione. Nel lavoro di Vu e coll. l'efficacia pratica è stata relativamente bassa (35%) a causa di criteri di inclusione restrittivi e alla selezione

di soli 3 studi con disegni differenti (un RCT, un trial clinico non randomizzato e uno studio di coorte) [14]. Inoltre, dai risultati di Manzoli e coll. su una metanalisi ristretta a 7 dataset pubblicati dopo il 2000 (anno di termine della ricerca di Vu e coll.), l'efficacia complessiva del TIV è risultata simile a quella riportata da Jefferson e coll. (31%; IC95% -1%; 53%). Tra gli altri outcome, il TIV ha anche dimostrato in tutte le metanalisi un'efficacia significativamente superiore rispetto al placebo nel ridurre il rischio di ospedalizzazione dovuta ad influenza o a polmonite, con una variabilità tra il 48% [12] e il 27% [13]. In termini di mortalità, unendo i risultati degli studi osservazionali, tutte le metanalisi hanno riscontrato che i TIV sono in grado di ridurre significativamente le morti

FIGURA 4

FOREST PLOT DI CONFRONTO (STUDI DI COORTE): VACCINI INATTIVATI VERSUS PLACEBO/NESSUN INTERVENTO (OUTCOME: SINDROME SIMIL-INFLUENZALE) [7]



conseguenti a tutti i tipi di cause, con una stima complessiva di efficacia compresa tra il 68% e il 47% [3]. Metanalizzando invece separatamente soltanto i 5 grandi dataset pubblicati dopo il termine della ricerca di Vu e coll., l'efficacia del TIV nel ridurre il rischio di morte si è attestata al 46% (IC95% 36%-55%), in linea con quanto riscontrato da Jefferson e coll. (47%; IC95% 39%-54%) [3].

In Tabella 3 vengono riportate le principali caratteristiche e i risultati delle 3 metanalisi incluse nel lavoro di Manzoli e coll.

Prendendo, invece, in considerazione

l'efficacia del TIV nei confronti dei ceppi circolanti non contenuti nel vaccino (non-matching), si riportano i risultati della recente metanalisi di Tricco e colleghi [16], che ha incluso 34 RCT con dati su 47 stagioni influenzali e 94.821 partecipanti. I risultati dimostrano che il TIV conferisce negli adulti una significativa protezione nei confronti dei ceppi influenzali circolanti matching (8 RCT, EV 65%, IC95% 54-73%) ma che tale efficacia, seppur presente, si riduce in caso di non-matching (9 RCT, efficacia vaccinale [EV] 52%, IC95% 37-63%) (Figure 5 e 6).

TABELLA 2

METANALISI SULL'EFFICACIA DEL TIV NEGLI ADULTI SANI (ADATTATA DA [3])			
	VILLARI ET AL. [11]	JEFFERSON ET AL. [10]	OSTERHOLM ET AL.* [8]
Termine della ricerca	Dicembre 2002	Giugno 2010	Febbraio 2011
Età dei partecipanti (anni)	15-65	16-65	Tutte le età
Disegni di studio inclusi	RCT	RCT	RCT (Osservazionali)
Finanziamento	Istituzioni pubbliche	Nessuno	Fondazione no-profit
CASI CONFERMATI IN LABORATORIO			
<i>TIV parenterale</i>			
N. dataset (campione)	18 (12.259)	17 (31.265)	8 (32.161)
Efficacia del vaccino % (IC 95%)	67 (55-76)	61 (48-70)	59 (51-67)
CASI CONFERMATI CLINICAMENTE			
<i>TIV parenterale</i>			
N. dataset (campione)	35 (30.121)	25 (25.065)	Non disponibile
Efficacia del vaccino % (IC 95%)	23 (15-30)	20 (11-29)	Non disponibile
<i>TIV aerosolico</i>			
N. dataset (campione)	6 (1.937)	4 (1.674)	Non disponibile
Efficacia del vaccino % (IC 95%)	55 (27-72)	42 (17-60)	Non disponibile

RCT: trial clinici randomizzati

*: gli studi osservazionali sugli adulti sono stati ricercati ma non trovati. Gli Autori hanno incluso soltanto studi su vaccini in commercio negli USA, valutando i casi di influenza confermati con coltura o RT-PCR. Le stime riportate in tabella sono riferite soltanto agli adulti.

Fra gli adulti sono state osservate differenze numeriche tra le stime puntuali per i ceppi circolanti non-matching di influenza A (5 RCT, EV 64%, IC95% 23-82%) e i ceppi circolanti non-matching di influenza B (8 RCT, EV 52%, IC95% 19-72%). Tutte le metanalisi hanno mostrato bassa eterogeneità statistica ($I^2 < 50\%$). Gli autori concludono quindi che il TIV può conferire cross-protezione nei confronti di ceppi circolanti non contenuti nel vaccino.

Si riportano infine le evidenze più recenti disponibili in relazione a 2 particolari gruppi a rischio per influenza: i soggetti affetti da tumori ematologici e quelli affetti da asma. Le prime sono desumibili da una revisione Cochrane del 2011 sull'efficacia del TIV in soggetti affetti da tumori ematologici [17]. In

essa sono stati analizzati i risultati di 5 trial in cui si confrontavano:

- TIV standard versus nessuna vaccinazione [18,19],
- TIV standard di tipo split versus 3 diverse dosi di un TIV ricombinante (espresso in baculovirus) [20],
- l'efficacia di 2 dosi di TIV rispetto alla dose singola [21],
- 2 differenti schedule per 2 dosi di TIV [22].

Dal confronto TIV versus nessuna vaccinazione, i vaccinati hanno riportato il 61% di rischio in meno di infezioni del tratto respiratorio inferiore (RR 0,39; IC95% 0,19-0,78; $p=0,008$) e l'83% in meno di rischio di ospedalizzazione (RR 0,17; IC95% 0,09-0,31;

TABELLA 3

METANALISI SULL'EFFICACIA DEL TIV NEI SOGGETTI ULTRA SESSANTAQUATTRENNI (ADATTATA DA [3])				
	GROSS ET AL. [12]	VU ET AL. [14]	JEFFERSON ET AL. [13]	OSTERHOLM ET AL. ^ [8]
Termine della ricerca	Non riportato (studio pubblicato nel 1995)	Dicembre 2000	Ottobre 2009	Febbraio 2011
Età dei partecipanti (anni)	≥65	≥65	≥65	Tutte le età
Disegni di studio inclusi	Osservazionali	RCT, Osservazionali	RCT, Osservazionali	RCT*, Osservazionali
Finanziamento	Istituzione pubblica	Non riportato	Istituzioni pubbliche	Fondazione no-profit
CASI CONFERMATI IN LABORATORIO				
N. dataset (campione)	Non disponibile	Non disponibile	RCT: 3 (2.217) Osserv.: 10 (20.190)	Osserv.: 2 (395)
Efficacia del vaccino % (IC 95%)	Non disponibile	Non disponibile	RCT: 58 (34-73) Osserv.: 41 (-15-70)	Osserv.: 63 (28-81)
CASI CONFERMATI CLINICAMENTE				
N. dataset (campione)	23 (9.043)	RCT e Osservaz.: 3 (6.271)§	RCT: 4 (6.894) Osserv.: 37 (46.239)	Non disponibile
Efficacia del vaccino % (IC 95%)	56 (39-68)	RCT e Osservaz.: 35 (19-47)§	RCT: 41 (27-53) Osserv.: 26 (13-38)	Non disponibile
OSPEDALIZZAZIONI PER INFLUENZA O POLMONITE				
N. dataset (campione)	9 (24.324)	Osservaz.: 9 (>446.336)§	Osservaz.: 8 (949.215)°	Non disponibile
Efficacia del vaccino % (IC 95%)	48 (28-65)	Osservaz.: 33 (27-38)§	Osservaz.: 27 (21-33)°	Non disponibile
MORTALITÀ DA TUTTE LE CAUSE				
N. dataset (campione)	30 (30.028)	Osservaz.: 4 (163.087)§	RCT: 1 (699) Osservaz.: 7 (742.575)°	Non disponibile
Efficacia del vaccino % (IC 95%)	68 (56-76)	Osservaz.: 50 (45-56)§	RCT: -2 (-872; 89) Osservaz.: 47 (39-54)°	Non disponibile

RCT: trial clinici randomizzati

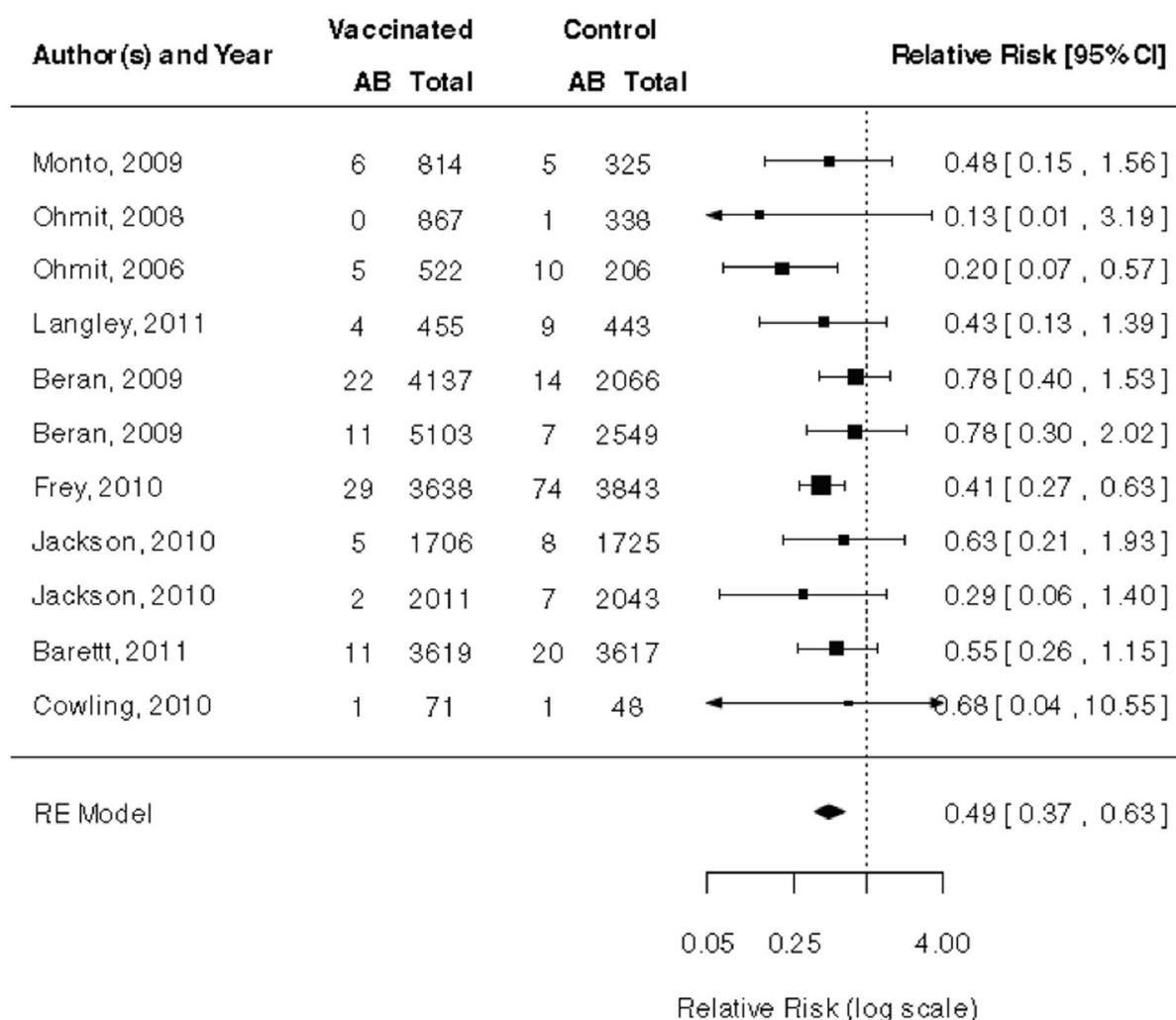
*gli RCT sono stati ricercati ma non ne è stato trovato nessuno che abbia considerato soltanto anziani. Solo 2 dei 4 studi hanno riportato gli outcome stratificati per età, permettendo così l'estrazione dei dati per i soggetti di età ≥64 anni, mentre gli altri 2 studi hanno incluso soggetti di età ≥18 anni, senza alcuna stratificazione.

^: gli Autori hanno incluso soltanto studi su vaccini in commercio negli USA, valutando i casi di influenza confermati con coltura o RT-PCR. Le stime riportate in tabella sono riferite soltanto agli anziani.

§: gli Autori hanno incluso soltanto gli studi che hanno arruolato gli anziani che vivono in comunità, con campioni di numerosità superiore a 30, e nei quali il ceppo influenzale vaccinale matchava con quello circolante. Non è stato possibile estrarre il numero totale di soggetti arruolati negli studi che hanno valutato le ospedalizzazioni. Gli studi di coorte e quelli caso-controllo sono stati considerati insieme.

°: dati aggiustati soltanto per gli anziani che vivono in comunità.

FIGURA 5

 METANALISI DEL VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE INATTIVATO (TIV)
 CEPPI CIRCOLANTI NON MATCHING [16]


$p < 0,00001$). Nessuna differenza significativa è stata invece riscontrata in termini di sieroconversione tra 1 e 2 dosi di influenza, tra TIV standard e ricombinante né tra TIV somministrati con o senza chemioterapia di re-induzione (le 2 diverse schedule).

Per quanto riguarda i soggetti affetti da asma, l'efficacia del TIV è stata analizzata in una recente revisione Cochrane di Cates et al. [23]. Nell'unico studio su bambini preso in considerazione nella revisione sull'efficacia, condotto nei Paesi Bassi durante 2 stagioni influenzali, sono stati confrontati i benefici tardivi del TIV a confronto col placebo su un totale di 696 bambini; di essi 37 erano affetti da asma (20 nel gruppo dei vaccinati e 17 in quello

placebo). L'analisi non ha riscontrato differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi (Rischio Differenziale - RD 0,0089; IC95% -0,024 - 0,042), con un ampio IC escludendo un 6% di differenza assoluta in relazione alle esacerbazioni, considerando gli effetti a lungo termine della vaccinazione (Figura 7).

Va inoltre notato che una piccola proporzione di esacerbazioni erano legate a casi di influenza confermati e, se si considerano tutte le esacerbazioni, la proporzione di bambini con esacerbazione in ogni gruppo è stata dell'85,5% nel gruppo dei vaccinati e del 90,1% in quello placebo, con un RD di -0,044 (IC95% 0,092-0,0048).

Dalla revisione relativa agli studi sugli

FIGURA 6

METANALISI DEL VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE INATTIVATO (TIV) – CEPPI CIRCOLANTI MATCHING [16]

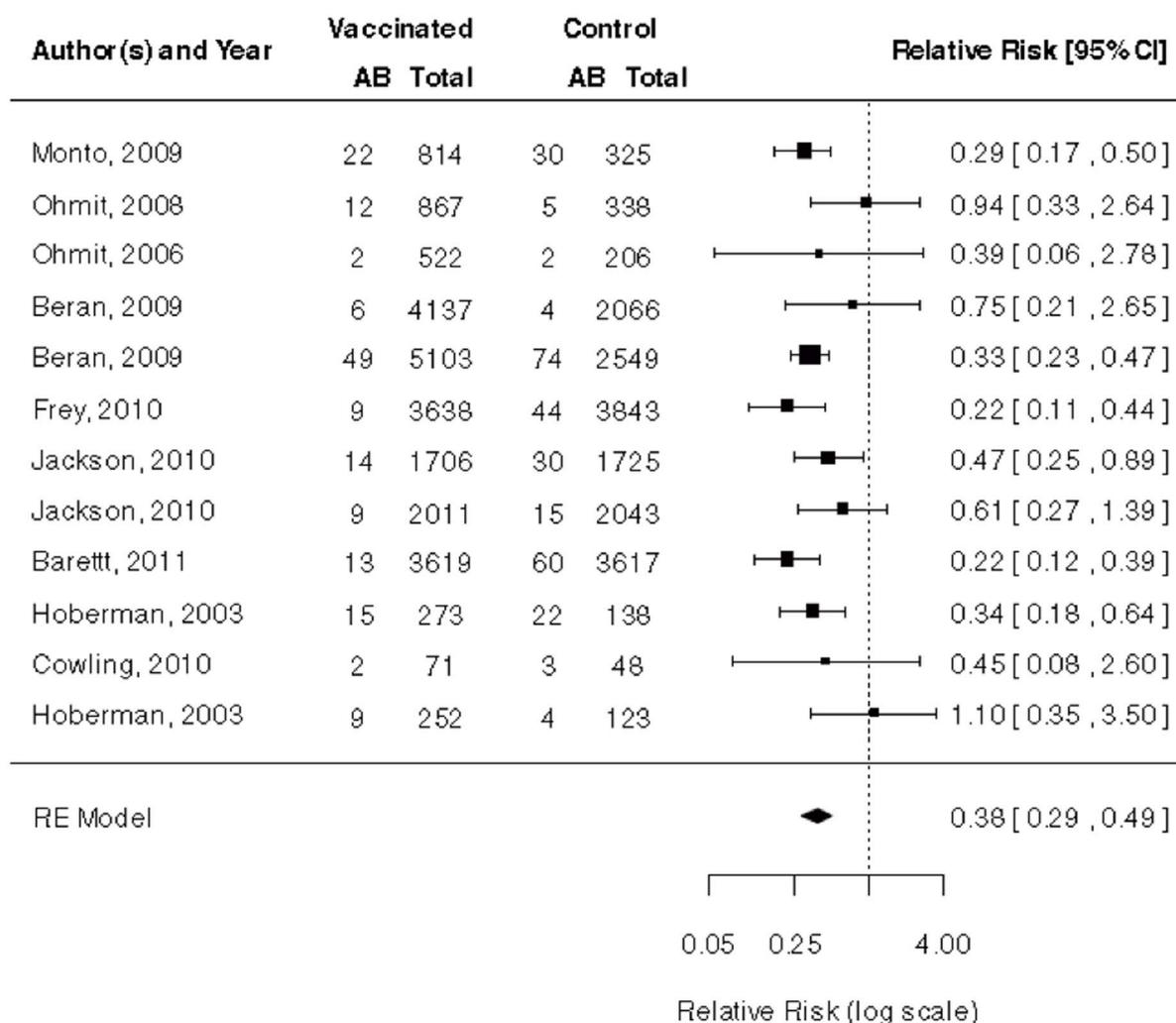
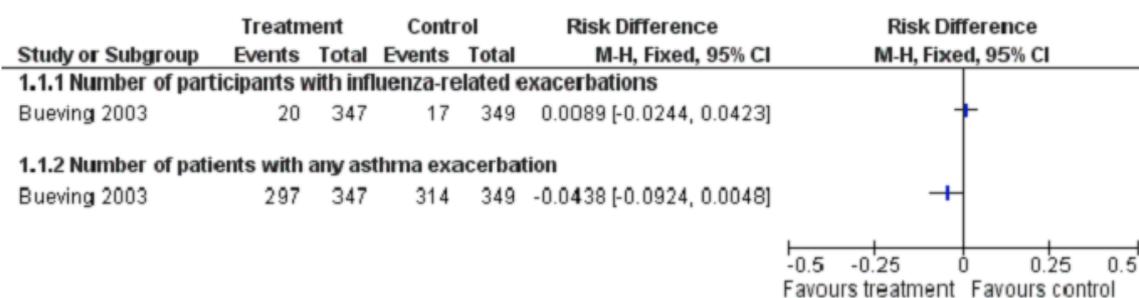


FIGURA 7

FOREST PLOT DI CONFRONTO: PROTEZIONE CONFERITA DAL TIV VERSUS PLACEBO, OUTCOME: ESACERBAZIONI DI ASMA LEGATE A INFLUENZA [23]



adulti non sono emersi risultati significativi, a parte quello di Govaert et al. in cui nessuno dei 25 soggetti asmatici è stato affetto da influenza confermata sierologicamente [24].

Sicurezza

Con riferimento alla sicurezza del vaccino inattivato trivalente antinfluenzale (TIV), è stata utilizzata la seguente stringa ((“influenza vaccines”[MeSH Terms] OR (“influenza”[All Fields] AND “vaccines”[All Fields]) OR “influenza vaccines”[All Fields] OR (“influenza”[All Fields] AND “vaccine”[All Fields]) OR “influenza vaccine”[All Fields]) AND (“safety”[MeSH Terms] OR “safety”[All Fields])) AND (“meta-analysis as topic”[MeSH Terms] OR (“meta-analysis”[All Fields] AND “topic”[All Fields]) OR “meta-analysis as topic”[All Fields] OR “metaanalysis”[All Fields]) per condurre una revisione sistematica delle metanalisi pubblicate fino al febbraio 2013. Tramite il motore di ricerca Pubmed sono state individuate 12 metanalisi: di esse è stata presa in esame la più recente, pubblicata da Beyer et al. nel 2011 [25], che comprende lavori pubblicati fino ad agosto 2009. La ricerca è stata poi completata con 8 studi pubblicati successivamente a questa data, identificati utilizzando la stessa stringa individuata da Beyer et al.

La metanalisi di Beyer et al. [25] ha analizzato 33 trial clinici randomizzati relativi all'arco temporale compreso tra il 1978 e l'agosto del 2009.

Nella maggior parte degli articoli (n=21), non veniva fornita la storia riguardante le precedenti vaccinazioni nei soggetti considerati; 4 studi erano stati condotti in soggetti che non avevano mai ricevuto un vaccino influenzale prima e 8 studi riguardavano popolazioni vaccinate in precedenza, ma in maniera parziale (32-90%). In 18 articoli, le popolazioni in studio potevano essere caratterizzate come prevalentemente sane, mentre 7 studi erano stati condotti in soggetti con una malattia cronica definita (fibrosi cistica, infezione da HIV, asma bronchiale). Negli altri 8 articoli presi in esame, erano state studiate persone con malattie croniche varie o non specificate, in particolare geriatriche.

Nove trial riguardavano prevalentemente bambini, 8 persone adulte e 18 persone anziane; in 8 dei 9 trial riguardanti bambini, era stata somministrata una dose di richiamo tre o

quattro settimane dopo la prima dose.

In 22 dei 33 articoli era stata valutata la reattogenicità locale del vaccino e in 25 su 33 quella sistemica.

Le incidenze delle singole reazioni locali sono state segnalate raramente, ad eccezione del “dolore da contatto nel sito di inoculo” registrato in 13 articoli. I risultati concernenti le altre reazioni locali singole sono stati riportati in soli 2 articoli; pertanto, l'analisi delle reazioni locali è stata limitata esclusivamente agli studi che hanno registrato “dolore al contatto”. In modo analogo è stata analizzata la reazione sistemica singola più comunemente riportata (cefalea).

In 30 articoli, riguardanti 8.462 soggetti vaccinati (sul totale di 9.121), sono stati valutati gli eventi avversi gravi dopo la vaccinazione; sono stati descritti pochi eventi che hanno richiesto un impegno medico importante o il ricovero in ospedale; di questi, nessuno è stato giudicato correlato alla vaccinazione dai ricercatori clinici.

Inoltre, rispetto ai soggetti vaccinati con una formulazione non adiuvata, gli individui trattati con una formulazione adiuvata hanno riportato una frequenza significativamente maggiore di “dolore da contatto al sito di inoculo” (Rate Ratio Metanalisi [RRM]= 2,12; 1,65-2,71). Per quanto riguarda la reazione sistemica “cefalea”, non sono state trovate differenze significative (RRM = 1,07; 0,87-1,31).

L'esame dei pochi eventi avversi gravi riportati dopo la vaccinazione non ha rivelato alcuna relazione causale con la vaccinazione, perciò non è stato riscontrato alcun problema di sicurezza per il vaccino.

Le reazioni ai vaccini, sia locali che sistemiche, registrate in questa metanalisi, si sono quindi dimostrate costantemente di carattere lieve e transitorie e, dunque, di scarsa rilevanza clinica. Questi risultati sono in linea con la valutazione di sicurezza positiva emanata secondo i parametri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [26].

In aggiunta a questa metanalisi, in relazione alla sicurezza del TIV sono stati selezionati altri 8 lavori pubblicati dopo l'agosto del 2009, individuati mediante un'ulteriore ricerca su Pubmed.

Englund et al. nel 2010 [27] hanno pubblicato uno studio condotto nel 2005 riguardante la sicurezza del TIV in 1.375 bambini americani sani (da 6 a 12 settimane di età); 915 di questi avevano ricevuto due

dosi del vaccino, mentre i restanti 460 avevano ricevuto un placebo.

Attraverso l'analisi dei dati non sono state osservate differenze significative tra il TIV e il placebo in nessun risultato di sicurezza. Una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (febbre) entro 3 giorni dalla vaccinazione è stata riscontrata nel 11,2% dei riceventi TIV contro l'11,7% dei riceventi placebo, la differenza nei due gruppi è risultata pari a -0,47% (IC 95% = -4,14 -3,20); eventi avversi gravi, manifestatisi entro 28 giorni dalla vaccinazione, sono stati riportati nel 1,9% del gruppo ricevente TIV e nel 1,5% di quello ricevente placebo.

Baxter et al. [28] nel 2011 hanno descritto gli eventi avversi relativi al TIV in un gruppo di 302 soggetti di età media pari a 55,7 anni (dai 50 ai 64 anni). Essi hanno registrato che in questo gruppo l'evento di reattogenicità più frequentemente riportato nei 7 giorni successivi alla vaccinazione è stato il dolore nel sito di iniezione di grado lieve (55% dei soggetti); il secondo evento più ricorrente è risultato la cefalea, presente nel 21% dei soggetti. La maggior parte degli eventi di reattogenicità sono stati segnalati al momento della vaccinazione (giorno 0) e la loro gravità è diminuita entro 7 giorni; nei soggetti vaccinati è stato osservato un singolo caso di febbre di grado lieve.

Inoltre, l'incidenza di eventi di grado severo è risultata bassa (3% dei casi) ed è stata riportata come segue: rossore al sito di iniezione in 3 soggetti (<1%), gonfiore al sito di iniezione in 4 soggetti (1%), affaticamento o mancanza di energia in 3 soggetti (<1%). Anche il dolore alle articolazioni, il dolore al sito di iniezione, i dolori muscolari, il mal di testa e la nausea sono risultati tutti inferiori all'1%.

Glanz et al. [29] nel 2011 hanno analizzato il Vaccine Safety Datalink del Center for Disease Control and Prevention (CDC) riguardo gli eventi avversi legati al TIV, verificatisi tra l'ottobre 2002 e il marzo 2006, in 66.283 bambini tra i 24 e i 59 mesi. Dall'analisi effettuata, i sintomi del tratto gastrointestinale (Incidence Rate Ratio (IRR) = 1,18; IC95% = 1,10-1,25), i disturbi del tratto gastrointestinale (IRR = 7,70; IC95% = 1,11-53,52) e la febbre (IRR = 1,71; IC95% = 1,64-1,80) sono risultati significativamente associati alla vaccinazione. Nessuno degli eventi, però, si è rivelato severo, né ha causato complicazioni.

Lee et al. [30] nel 2011 hanno vagliato il Vaccine Safety Datalink riguardo gli eventi

avversi legati al TIV, verificatisi tra il novembre 2009 e l'aprile 2010, in 2.741.150 soggetti adulti. Durante le analisi sequenziali non è stata registrata alcuna associazione significativa per la sindrome di Guillain-Barré, né per la maggior parte degli altri esiti neurologici, né per eventi allergici e cardiaci.

Lo studio di Carr et al. del 2011 [31] ha valutato gli eventi di reattogenicità, a 10 e 28 giorni dopo la vaccinazione, in 27 bambini (età media = 10,4 anni) con diagnosi di cancro, dopo una dose di TIV e per 4 di loro anche dopo una seconda dose. I risultati di tale studio sono riportati in Tabella 4.

Nello studio di Vajo et al. [32], pubblicato nel 2012, sono stati confrontati 2 gruppi (TIV a dose ridotta di 6 μg e vaccino standard di 15 μg) per un totale di 234 soggetti, di cui 120 adulti (18-60 anni) e 114 anziani (>60 anni), seguiti per 120 giorni.

Otto di essi, volontari (3,5%), hanno sviluppato un totale di 8 eventi avversi (3 nel primo gruppo e 5 nel secondo). Tutti gli eventi avversi sono stati classificati come lievi. Di questi 8 eventi, 6 sono stati considerati non legati al vaccino, mentre un evento avverso, in ciascuno dei due gruppi, è stato valutato come "probabilmente correlato"; entrambi questi ultimi casi sono stati identificati come "dolore nel sito di inoculo", sviluppatosi nell'arco di 24 ore dopo la vaccinazione e risoltosi in un giorno. Non è stata osservata alcuna ulteriore reazione locale e non sono stati registrati eventi avversi gravi o sistemici correlati al vaccino.

Nel trial di fase IIIb randomizzato e multicentrico di DiazGranados et al. pubblicato nel 2013 [33], è stato comparato, in soggetti con età maggiore di 65 anni, il TIV ad alta dose con quello a dose standard. Lo studio ha mostrato come, nei 180 giorni seguenti la vaccinazione, 408 (6,7%) soggetti appartenenti al gruppo ricevente la dose alta di vaccino e 197 (6,5%) soggetti del gruppo ricevente la dose standard hanno avuto esperienza di almeno un evento avverso severo; di questi, rispettivamente 24 (0,4%) e 10 (0,3%) sono andati incontro ad esito fatale. Il verificarsi di eventi avversi di speciale interesse è risultato raro in entrambi i gruppi di studio: all'interno del gruppo ricevente il vaccino ad alta dose, tre partecipanti hanno sviluppato eventi di questa tipologia nei 180 giorni seguenti la vaccinazione, in particolare si trattava di paralisi di Bell. Anche per il vaccino a dose standard sono stati registrati

TABELLA 4

 SINTESI DEGLI EVENTI DI REATTAGENITÀ NEI 10 E NEI 28 GIORNI SUCCESSIVI
 ALLA DOSE 1 O 2 DEL TIV (TRADOTTA DA [31])

	DOPO LA PRIMA DOSE		DOPO LA SECONDA DOSE	
	GIORNO 0-10	GIORNO 0-28	GIORNO 0-10	GIORNO 0-28
Eventi di Reattogenità	TIV (n = 27)	TIV (n = 27)	TIV (n = 4)	TIV (n = 4)
Febbre	2 (7,4%)	4 (14,8%)	1 (25%)	1 (25%)
Rinorrea	9 (33,3%)	9 (33,3%)	1 (25%)	1 (25%)
Mal di gola	3 (11,1%)	3 (11,1%)	0 (0)	0 (0)
Tosse	5 (18,5%)	5 (18,5%)	0 (25%)	0 (0)
Vomito	5 (18,5%)	6 (22,2%)	1 (25%)	1 (25%)
Cefalea	4 (14,8%)	4 (14,8%)	0 (0)	0 (0)
Dolori muscolari	2 (7,4%)	3 (11,1%)	0 (0)	0 (0)
Affaticamento	5 (18,5%)	5 (18,5%)	1 (25%)	1 (25%)
Irritabilità	0 (0)	1 (3,7%)	0 (0)	0 (0)
Brividi	2 (7,4%)	2 (7,4%)	0 (0)	0 (0)
Reazione locale nel sito di inoculo	4 (14,8%)	5 (18,5%)	0 (0)	0 (0)

due casi di paralisi di Bell, a 34 e 176 giorni dopo la vaccinazione.

Infine, in una review di Cates et al. del 2013 [23], comprendente articoli pubblicati fino al novembre 2012, sono presenti due trial crossover [34,35] che hanno comparato il TIV con una iniezione di placebo in 1.526 adulti e in 712 bambini (sopra i 3 anni) con asma. Questi studi hanno escluso qualsiasi aumento clinicamente importante di esacerbazioni asmatiche nelle 2 settimane successive alla vaccinazione antinfluenzale (Rischio Differenziale = 0,014; IC95% = 0,010-0,037).

Un quadro inerente la sicurezza del vaccino antinfluenzale in Italia è stato delineato nel capitolo "Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antinfluenzale stagionale" del "Rapporto sulla sorveglianza post marketing dei vaccini in Italia, Anno 2011", stilato dall'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco [36]. Le analisi delle segnalazioni delle reazioni avverse sospette ai vaccini antinfluenzali fanno riferimento ad un periodo di insorgenza compreso tra ottobre 2011 e marzo 2012. Il vaccino antinfluenzale trivalente stagionale 2011-2012 comprendeva tre antigeni: analogo al ceppo A/California/7/2009 (H1N1), analogo al A/Perth/16/2009 (H3N2) e analogo al ceppo B/Brisbane/60/2008. Dal Rapporto si evince come il numero di segnalazioni sia passato da 307 nella stagione 2010/2011 a 226 in quella 2011/2012. Sono state inoltre osservate 49 reazioni sospette

gravi nella stagione 2011/2012 (21,7%), dato sovrapponibile a quanto rilevato nella stagione 2010/2011 (23,8%). Come atteso, la classe di età con il maggior numero di segnalazioni è risultata quella dei soggetti con età superiore ai 65 anni (51% delle segnalazioni), per i quali la vaccinazione antinfluenzale raggiunge livelli di copertura più elevati rispetto a tutte le altre categorie a cui è raccomandata (Tabella 5).

Nella Tabella 6 è riportata la distribuzione degli esiti correlati alle reazioni avverse segnalate: il 54,4% di queste va incontro ad una risoluzione completa, mentre l'1,3% esita in decesso.

Analogamente alle stagioni precedenti, gli eventi avversi segnalati più frequentemente sono stati: febbre, cefalea, eritema, orticaria, reazioni locali. Tutte queste rappresentano reazioni attese e riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei vaccini antinfluenzali.

Dall'analisi delle reazioni avverse sospette per Systemic Organ Class (SOC), presentate nella Tabella 7, emerge, rispetto alla stagione precedente, un incremento delle patologie del sistema nervoso (anche se la proporzione di reazioni gravi è rimasta invariata), delle infezioni e delle infestazioni (la proporzione di reazioni gravi è diminuita), delle patologie dell'occhio, delle patologie dell'orecchio e del labirinto, delle patologie cardiache e di quelle del sistema emolinfopoietico.

Le patologie sistemiche e le condizioni

TABELLA 5

SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE SOSPETTE A VACCINI ANTINFLUENZALI STAGIONALI. STAGIONI 2010/2011-2011/2012 [36]

Fascia di età (anni)	2010-2011		2011-2012	
	Totale (%)	Gravi (%)	Totale (%)	Gravi (%)
< 2	-	-	4 (1,8)	1 (25,0)
2-11	26 (8,5)	3 (11,5)	21 (9,3)	2 (9,5)
12-17	3 (1,0)	-	3 (1,3)	1 (33,3)
18-65	126 (41,0)	22 (17,5)	82 (36,2)	15 (18,3)
> 65	152 (49,5)	48 (31,6)	116 (51,0)	30 (25,8)
Totale	307 (100)	73 (23,8)	226 (100)	49 (21,7)

TABELLA 6

DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI A VACCINI ANTINFLUENZALI STAGIONALI PER ESITO. STAGIONE 2011/2012 [36]

Esito	N	%
Risoluzione completa	123	54,4
Risoluzione con postumi	7	3,1
Miglioramento	47	20,8
Reazione invariata o peggiorata	10	4,4
Decesso	3	1,3
Non disponibile	33	14,6
Non compilato	3	1,3
Totale	226	100

relative alla sede di somministrazione rappresentano il 55,8% delle segnalazioni, le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo il 22,1%, le patologie del sistema nervoso il 26,1%, quelle del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo il 10,2% e quelle gastrointestinali il 9,7%.

Nella stagione 2011-2012, le reazioni a carico del sistema nervoso segnalate con maggiore frequenza sono state: la cefalea (n=19), le parestesie (n=9) e 6 casi di sindrome di Guillain Barrè. Tra le reazioni relative alle patologie del sistema emolinfopoietico sono stati riportati 2 casi di anemia emolitica autoimmune (immunoemolitica) in due donne, rispettivamente di 57 e 65 anni, affette da

pluripatologie e in cui l'anemia emolitica si è manifestata dopo 6 giorni dalla vaccinazione influenzale nel primo caso e dopo 10-15 nel secondo.

Infine, per quanto riguarda i dati estrapolati dal database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza e riportati nel Rapporto, sono presenti 8 casi di anemia emolitica insorta entro 15 giorni dalla somministrazione del vaccino antinfluenzale; i casi si riferiscono a 6 vaccini differenti di cui 2 adiuvati. Essendo l'insorgenza di questi eventi molto rara, è stata ipotizzata un'azione scatenante da parte del vaccino antinfluenzale con un meccanismo di mimetismo molecolare ("Molecular Mimicry") [36].

TABELLA 7

 DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER SOC (VACCINI ANTINFLUENZALI STAGIONALI).
 STAGIONI 2010/2011-2011/2012 [36]

SOC	% segnalazioni [^]	
	2010/2011	2011/2012
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	63,8	55,8
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	23,8	22,1
Patologie del sistema nervoso	19,9	26,1
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	10,7	10,2
Patologie gastrointestinali	7,8	9,7
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	6,2	8
Patologie vascolari	5,5	4,9
Infezioni ed infestazioni	2,9	8
Esami diagnostici	2,3	0,9
Disturbi psichiatrici	2,0	0,4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,6	0,4
Patologie dell'occhio	1,3	2,7
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1,3	2,7
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	1,3	1,8
Disturbi del sistema immunitario	1,0	0,9
Patologie cardiache	0,7	4
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,7	3,5
Patologie renali ed urinarie	0,7	0,9
Patologie congenite, familiari e genetiche	0,3	0
Patologie endocrine	0,3	0
Patologie epatobiliari	0,3	0,4

[^] la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse.

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2012-2013. Disponibile online: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=43909&parte=1%20&serie=> (Ultimo accesso: 1 luglio 2013).
- [2] Shim E, Galvani AP. Distinguishing vaccine efficacy and

- effectiveness. *Vaccine*. 2012;30(47):6700-5.
- [3] Manzoli L, Ioannidis JP, Flacco ME, De Vito C, Villari P. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(7):851-62.
- [4] Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009; 27:1101-10.
- [5] Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005; 23:2851-61.
- [6] Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:97-106.
- [7] Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004879.
- [8] Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; 12:36-44.
- [9] Hirota Y, Takeshita S, Ide S, Kataoka K, Ohkubo A, Fukuyoshi S, et al. Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *International Journal of Epidemiology* 1992;21(3):574-82.
- [10] Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001269.
- [11] Villari P, Manzoli L, Boccia A. Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis. *Vaccine* 2004; 22:3475-86.
- [12] Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123:518-27.
- [13] Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD004876.
- [14] Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002;20:1831-6.
- [15] Petrie JG, Ohmit SE, Johnson E, Cross RT, Monto AS. Efficacy studies of influenza vaccines: effect of end points used and characteristics of vaccine failures. *J Infect Dis* 2011; 203:1309-15.
- [16] Tricco AC, Chit A, Soobiah C, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:153.
- [17] Cheuk DK, Chiang AK, Lee TL, Chan GC, Ha SY. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD006505.
- [18] Musto P, Carotenuto M. Vaccination against influenza in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 1997;97(2):505-6.
- [19] Esposito S, Cecinati V, Scicchitano B, Delvecchio GC, Santoro N, Amato D, et al. Impact of influenza-like illness and effectiveness of influenza vaccination in oncohematological children who have completed cancer therapy. *Vaccine* 2010;28:1558-65.
- [20] Safdar A, Rodriguez MA, Fayad LE, Rodriguez GH, Pro B, Wang M, et al. Dose-related safety and immunogenicity of Baculovirus-expressed trivalent influenza vaccine: A double-blind, controlled trial in adult patients with non-Hodgkin B cell lymphoma. *Journal of Infectious Diseases* 2006;194:1394-7.
- [21] Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *British Journal of Haematology* 2005;130:96-8.
- [22] Hsieh Y, Lu M, Kao C, Chiang B, Lin D, Lin K, et al. Response to influenza vaccine in children with leukemia undergoing chemotherapy. *Journal of the Formosan Medical Association* 2002;101(10):700-4.
- [23] Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD000364.
- [24] Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJ, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993;307:988-90.
- [25] Beyer WE, Nauta JJ, Palache AM, Giezenan KM, Osterhaus AD. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Vaccine*. 2011;29(34):5785-92.
- [26] World Health Organization Influenza vaccines. WHO position paper *Wkly Epidemiol Rec* 2005;33:279-87.
- [27] Englund JA, Walter E, Black S, et al; GRC28 Study Team. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(2):105-10.
- [28] Baxter R, Patriarca PA, Ensor K, Izikson R, Goldenthal

- KL, Cox MM. Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of FluBlok® trivalent recombinant baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine administered intramuscularly to healthy adults 50-64 years of age. *Vaccine*. 2011;29(12):2272-8.
- [29] Glanz JM, Newcomer SR, Hambidge SJ, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children aged 24 to 59 months in the vaccine safety datalink. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(8):749-55.
- [30] Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, et al.; Vaccine Safety Datalink Project. H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the vaccine safety datalink project. *Am J Prev Med*. 2011;41(2):121-8.
- [31] Carr S, Allison KJ, Van De Velde LA, et al. Safety and immunogenicity of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children with cancer. *J Infect Dis*. 2011;204(10):1475-82.
- [32] Vajo Z, Tamas F, Jankovics I. A reduced-dose seasonal trivalent influenza vaccine is safe and immunogenic in adult and elderly patients in a randomized controlled trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(3):313-8.
- [33] DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine*. 2013;31(6):861-6.
- [34] The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med*. 2001;345(21):1529-36.
- [35] Kmiecik T, Arnoux S, Kobryn A, Gorski P. Influenza vaccination in adults with asthma: safety of an inactivated trivalent influenza vaccine. *Journal of Asthma* 2007;44(10): 817-22.
- [36] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Rapporto sulla sorveglianza post marketing dei vaccini in Italia, 2011. Disponibile online: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Copertina%20+%20Rapporto%20vaccini%202011_0.pdf (Ultimo accesso: 20 ottobre 2014).



Il vaccino antinfluenzale quadrivalente Flu-QIV

Roberta Tosatto¹, Stefano Castagna¹, Rosaria Silvestri², José Alfredo Lapinet¹

¹Direzione Medica, GlaxoSmithKline, Verona; ²Direzione Payers and Evidence Solutions, GlaxoSmithKline, Verona

EXECUTIVE SUMMARY

Situazione epidemiologica

- Dal 1985 circolano due *lineages* (Victoria e Yamagata) di virus B influenzale e dal 2002 vi è un notevole grado di co-circolazione di questi due *lineages*.
- I vaccini antinfluenzali trivalenti attualmente disponibili contengono gli antigeni HA (emoagglutinina) relativi ai due sottotipi A e a un solo *lineage* di tipo B.
- L'esistenza di un solo ceppo B all'interno dei vaccini trivalenti fa sì che questi forniscano una protezione limitata verso i virus B circolanti appartenenti al *lineage* non presente nel vaccino.
- Il ceppo B circolante in una stagione potrebbe essere quello non contenuto nel vaccino trivalente (*mismatch* o mancata corrispondenza tra ceppi vaccinali e virus circolanti).
- Le 10 stagioni influenzali 2003-2004/2012-2013 indicano che la prevalenza del virus B in Italia è molto variabile: nelle stagioni 2007-2008 e 2012-2013 i virus B hanno rappresentato rispettivamente la metà (52,3% A e 47,7% B) e la maggioranza (42% A e 58% B) dei virus isolati, mentre in altre stagioni il virus B ha co-circolato insieme al virus A, seppur con prevalenza minore (stagione 2010-2011=27,4% B, stagione 2004-2005=20%, stagione 2005-2006=26%).

Razionale sviluppo vaccino influenzale quadrivalente

- Si è dimostrata negli ultimi anni la difficoltà di prevedere con precisione da parte del WHO quale dei ceppi B circolerà nella stagione successiva.
- Il rationale per un miglioramento dei vaccini antinfluenzali ha previsto l'inserimento dei due *lineages* B all'interno di essi.
- L'inclusione di entrambi i *lineages* B fornisce un evidente vantaggio quando un gran numero di virus B circolanti non corrisponde al *lineage* scelto per il vaccino trivalente, sia per un errore delle previsioni (*mismatch*), sia perché entrambi i *lineages* possono co-circolare in misura significativa (*mismatch* parziale); inoltre, anche nelle stagioni in cui la circolazione dei virus B è minima o vi è buona corrispondenza tra i *lineages* B circolanti o vi è un buon matching con il *lineage* B contenuto nel trivalente, l'utilizzo del vaccino quadrivalente fornisce un beneficio all'individuo aumentando l'immunità verso entrambi i *lineages* B, con potenziale beneficio clinico nelle stagioni successive.

L'OMS e altre autorità scientifiche, tra cui quelle Europee, hanno espresso dal 2012 la necessità per la Salute Pubblica di un vaccino quadrivalente che potrebbe superare i problemi legati alla mancata protezione contro i virus B non presenti nel vaccino, ma circolanti, che rappresentano un rischio effettivo per le popolazioni vulnerabili. Pertanto si è reso necessario un miglioramento

dei vaccini antinfluenzali ovvero l'inserimento dei due *lineages* B all'interno di essi.

Sviluppo di Flu-QIV (Vaccino Influenzale Quadrivalente)

- Lo sviluppo clinico del vaccino quadrivalente GSK Flu-QIV ha dimostrato che l'aggiunta di un secondo *lineage* B non ha creato alcuna interferenza immunologica rispetto agli altri tre ceppi sia nei bambini, sia negli adulti, sia negli anziani.
- Flu-QIV è risultato non inferiore a Fluarix trivalente per i tre ceppi in comune, e ha prodotto una risposta immune superiore rispetto al ceppo B addizionale.
- Flu-QIV ha un profilo clinico di sicurezza e reattogenicità sovrapponibile ai vaccini trivalenti con i quali è stato confrontato negli studi condotti.
- Due analisi effettuate utilizzando modelli matematici in modo retrospettivo (USA) e prospettico (UK) dimostrano che l'utilizzo di Flu-QIV determina, rispetto al vaccino trivalente, un risparmio in termini di casi di influenza, ospedalizzazioni e decessi.

In linea con le raccomandazioni dell'OMS sull'uso del vaccino quadrivalente, Flu-QIV è il primo vaccino antinfluenzale quadrivalente che, rispetto al vaccino trivalente, consente una prevenzione completa verso l'influenza B in quanto protegge contro entrambi i *lineages* di virus B, risolvendo quindi il problema determinato dal *mismatch* totale (non concordanza del *lineage* B presente nel vaccino rispetto a quello circolante) o dal *mismatch* parziale (co-circolazione di entrambi i *lineages* B).

INTRODUZIONE

L'influenza è un'infezione virale contagiosa che può colpire in tutto il mondo ogni fascia di età ed è causa di una patologia severa con una considerevole mortalità e morbilità, in particolare nella popolazione ad alto rischio (bambini, anziani e malati cronici, soggetti a rischio) [1].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità

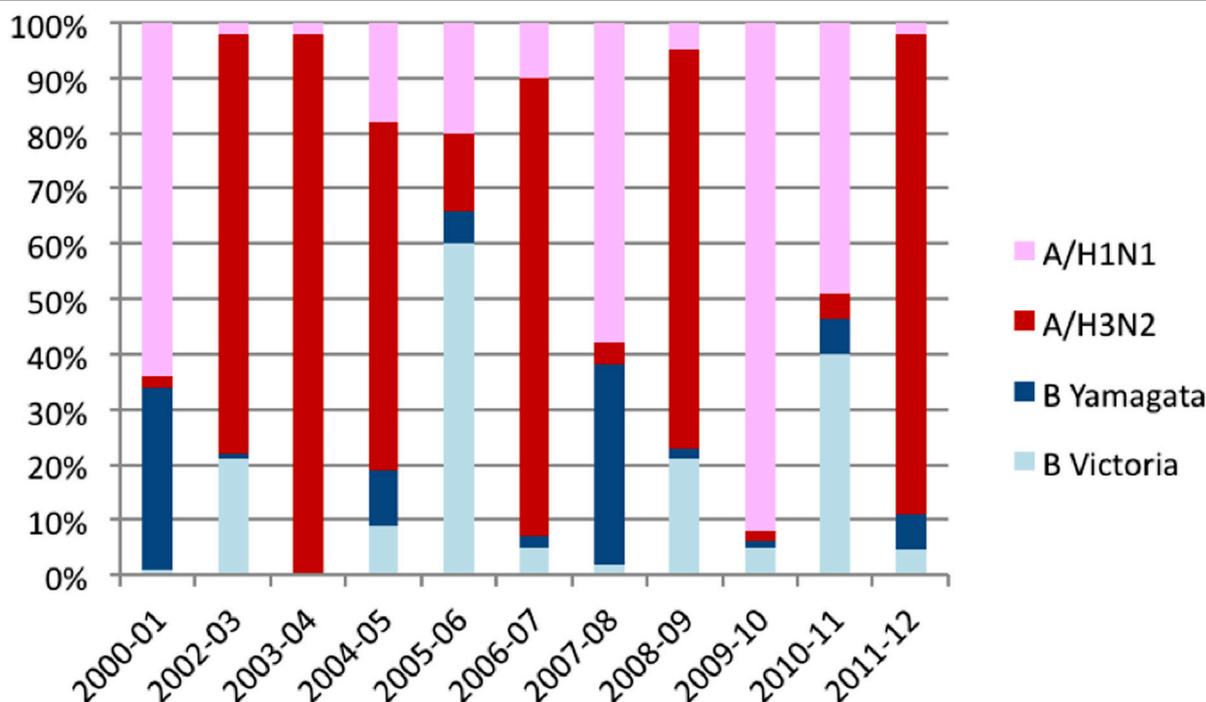
(OMS) conferma che la vaccinazione è la forma di prevenzione più efficace disponibile per prevenire l'influenza avendo il potenziale di prevenire casi di influenza, ospedalizzazioni, complicanze e decessi ad essa correlati [1].

La maggior parte dei casi di influenza clinicamente significativi nell'uomo sono causati da due tipi di virus influenzali, tipo A e tipo B. Nonostante il virus A abbia una prevalenza in media maggiore, osservando le 10 stagioni influenzali, 2003-2004/2012-2013, in Italia, si evince che la prevalenza del virus B è molto variabile: nelle stagioni 2007-2008 e 2012-2013 i virus B hanno rappresentato rispettivamente la metà (52,3% A e 47,7% B) e la maggioranza (42% A e 58% B) dei virus isolati, mentre in altre stagioni il virus B ha co-circolato insieme al virus A, seppur con prevalenza minore (stagione 2010-2011=27,4% B, stagione 2004-2005=20%, stagione 2005-2006=26%) [2]. Il virus influenzale A circola attualmente nell'uomo con i due sottotipi H1N1 e H3N2. Il virus influenzale B non possiede sottotipi, ma viene classificato in due *lineages*, B/Victoria/02/87-like e B/Yamagata/16/88-like, distinti filogeneticamente dal punto di vista antigenico sulla base di divergenze nel dominio HA1 del gene virale della emoagglutinina [3].

Prima del 1985 era presente in circolazione un unico *lineage* di influenza B, considerato il precursore di quello che sarebbe stato il *lineage* Yamagata. Il *lineage* Victoria sembra emergere in Cina nel 1975 da un *lineage* minore di virus B, ma viene stato isolato al di fuori della Cina solo intorno alla metà degli anni '80. Successivamente all'isolamento di ceppi Victoria-like nel 1985, il *lineage* Victoria ha dominato la circolazione globale dal 1987 al 1989, seguita da una dominanza Yamagata negli anni '90 e successivo riemergere del *lineage* Victoria nella stagione 2001-2002. Dal 2002 ad oggi entrambi i *lineages* hanno co-circolato in ciascuna stagione in varie proporzioni. Il pattern di variazione della dominanza dei due *lineages* di influenza B è probabilmente guidato dalla immunità *lineage*-specifiche nella popolazione, con un *lineage* che domina sino a che l'immunità accumulata si manifesta in una suscettibilità relativa e si ha il passaggio all'altro *lineage* [4]. La Figura 1 mostra le percentuali di malattia influenzale causata, nei paesi Europei, dai due sottotipi di influenza A comuni e dai due *lineages* di influenza B (dati EuroFlu): è evidente come nelle 11 stagioni considerate, si sia verificata non solo la co-circolazione dei

FIGURA 1

DISTRIBUZIONE DEI DIVERSI TIPI DI INFLUENZA A E B IN EUROPA, STAGIONI 2000/2001-2011/2012



ceppi A e B in tutto il periodo osservato, ma anche la co-circolazione dei due *lineages* B con alternanza di predominanza dell'uno rispetto all'altro [5].

RAZIONALE PER LO SVILUPPO DI VACCINI ANTINFLUENZALI QUADRIVALENTI

La distinzione antigenica tra i virus dell'influenza A e B, tra i vari sottotipi e ceppi del virus A, tra i differenti *lineages* del virus B sono alla base delle sfide che si sono poste nello sviluppo di vaccini effettivamente efficaci contro l'influenza.

Uno dei fattori determinanti per l'efficacia di un vaccino antinfluenzale è la corretta selezione dei ceppi virali in esso contenuti affinché questi corrispondano a quelli circolanti nel corso di un'epidemia stagionale [6].

A partire dal 1933, anno di isolamento del primo virus influenzale A, la composizione dei vaccini antinfluenzali si è via via adattata all'evoluzione epidemiologica dei virus stessi; infatti, in funzione dell'isolamento dei diversi virus influenzali nel corso del tempo, è stato dapprima sviluppato nel 1943 un vaccino

antinfluenzale monovalente, contenente 1 solo virus di tipo A, seguito dopo pochi anni dal primo vaccino bivalente, contenente 1 virus di tipo A e 1 virus di tipo B. Il vaccino antinfluenzale è stato così costituito fino al 1978 quando fu sviluppato il primo vaccino antinfluenzale trivalente, contenente 2 sottotipi di virus A e 1 virus di tipo B (Figura 2) [7].

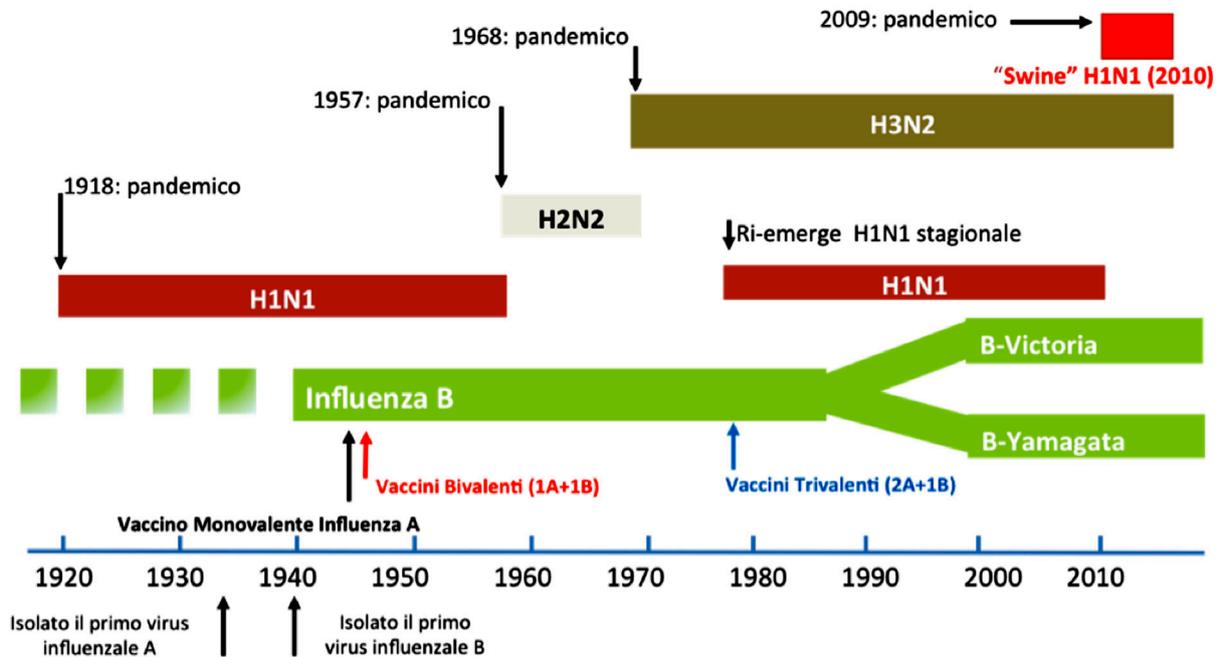
Dal 1978, la maggior parte dei vaccini antinfluenzali disponibili sono quindi trivalenti, ovvero contengono gli antigeni dei due sottotipi del virus influenzale A (H1N1 e H3N2) e un solo antigene del ceppo B, così come raccomandato da OMS e FDA [8].

Poiché i virus dell'influenza sono sottoposti a continui cambiamenti ogni anno a Febbraio l'OMS, sulla base dei dati di sorveglianza globale, prova a predire quali saranno i ceppi circolanti nella stagione successiva ed emette la raccomandazione ai produttori di vaccini in merito a quali ceppi includere. Data la co-circolazione di due *lineages* B (Victoria e Yamagata) [4,9] a partire dal 1985, ne consegue che i vaccini antinfluenzali trivalenti sino ad oggi in uso forniscono protezione solo contro tre ceppi virali rispetto ai quattro circolanti.

La mancata corrispondenza tra ceppi vaccinali e virus circolanti viene definita *mismatch*

FIGURA 2

EPIDEMIOLOGIA DEI VIRUS INFLUENZALI NEL TEMPO A PARTIRE DAL 1918



[3]; un *mismatch* avviene quando il ceppo virale raccomandato e contenuto nel vaccino non corrisponde al ceppo che circola in modo predominante in quella stagione influenzale.

Poiché i vaccini trivalenti contengono 1 solo ceppo B, è evidente come la probabilità che si verifichi un *B-mismatch* sia particolarmente elevata; l'incapacità di prevedere correttamente il ceppo B predominante durante la stagione influenzale impatta negativamente sulla protezione individuale da influenza B, limitando l'efficacia delle campagne di vaccinazione antinfluenzale. E' inoltre importante sottolineare che la risposta anticorpale all'infezione da influenza B è *lineage*-specifica e che, a seguito della vaccinazione, la reattività crociata tra *lineages*, e quindi la protezione fornita verso l'altro *lineage*, è limitata [4,10].

Sin dal riemergere del *lineage* Victoria dell'influenza B, si sono verificati *mismatch* totali o parziali del vaccino in USA ed in Europa in più del 50% delle stagioni (Figura 3) [5, 8, 11, 12].

Per quanto riguarda i dati Italiani relativi al *B-mismatch* ad oggi questi sono limitati a rilevazioni regionali: la sorveglianza virologica effettuata in Liguria durante le 10 stagioni influenzali dal 2001/2002 al 2010/2011 mette in evidenza 4 stagioni (2001/2002, 2004/2005, 2005/2006, 2007/2008) in cui si è verificata la co-circolazione di entrambi i *lineages* B, e quindi

B-mismatch parziale, e 1 stagione (2008/2009) in cui vi è stato *B-mismatch* totale, in quanto tutti gli isolati sono stato caratterizzati come B/Victoria mentre il vaccino antinfluenzale stagionale conteneva il *lineage* B/Yamagata (Tabella 1) [13].

Un recente lavoro relativo alla sorveglianza virologica effettuata in Lombardia nel corso di 10 stagioni influenzali (2004/2005-2013/2014) evidenzia 4 stagioni in cui si è verificato *B-mismatch* tra il *lineage* B circolante e quello vaccinale [14] (Figura 4).

Durante le stagioni in cui vi è poca corrispondenza tra virus B circolante e virus B contenuto nel vaccino, vi è dunque una potenziale incompleta protezione che porta ad un'aumentata incidenza di morbilità e mortalità, in particolare quando l'influenza B è prevalente in quella stagione; questo fenomeno può inoltre minare la fiducia dell'opinione pubblica nei confronti della vaccinazione antinfluenzale, portando ad una minore aderenza alla vaccinazione stessa, riducendo di conseguenza l'immunoprotezione e ostacolando gli sforzi per migliorare l'immunità di gregge.

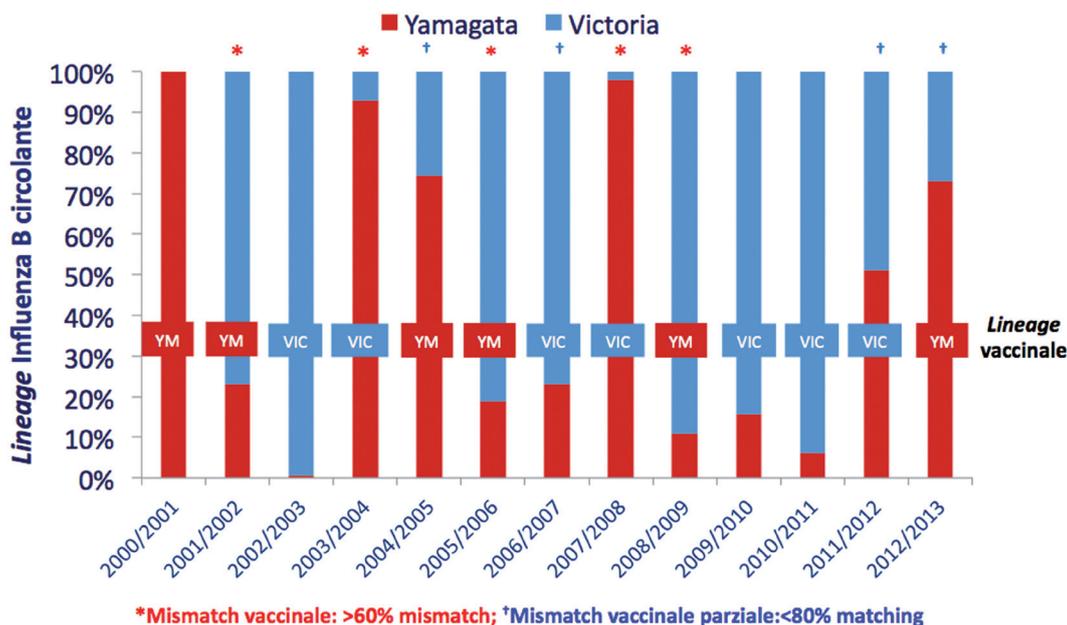
Tenendo quindi in considerazione:

- la variabilità della prevalenza del ceppo B nelle diverse stagioni influenzali, oltre che la sua aumentata circolazione (nella stagione 2012-2013

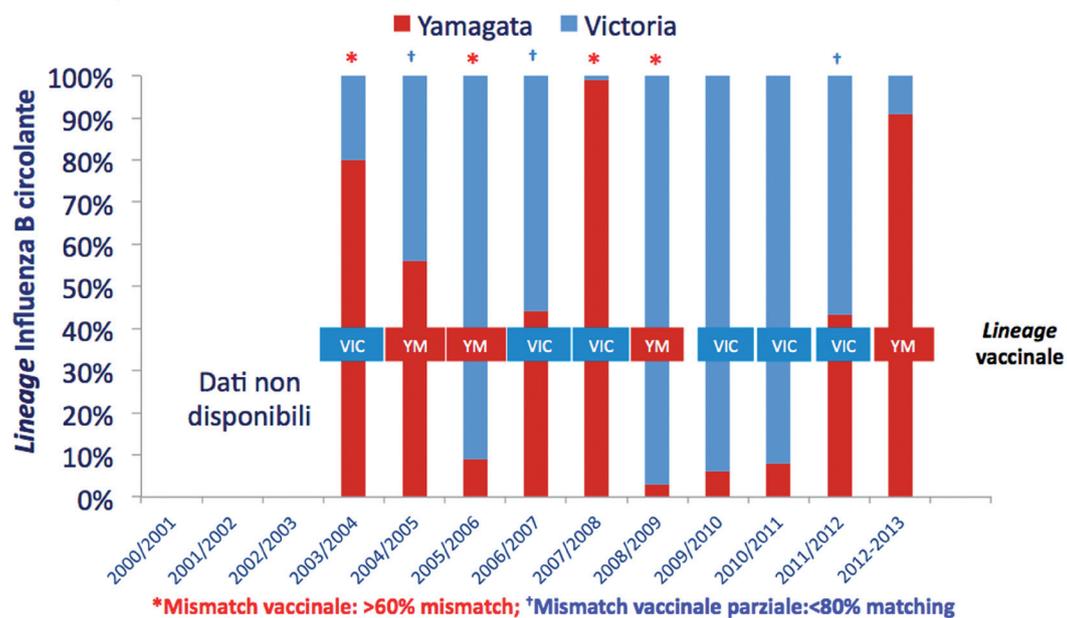
FIGURA 3

PERCENTUALE ANNUALE DI MISMATCH DELL'INFLUENZA DA VIRUS B IN A) USA E B) EUROPA

A) USA



B) EUROPA



- il virus influenzale B è stato quello predominante, essendo stato rilevato nel 57,8% dei casi valutati)
- il fenomeno del B-mismatch (totale o parziale) e il conseguente carico di malattia

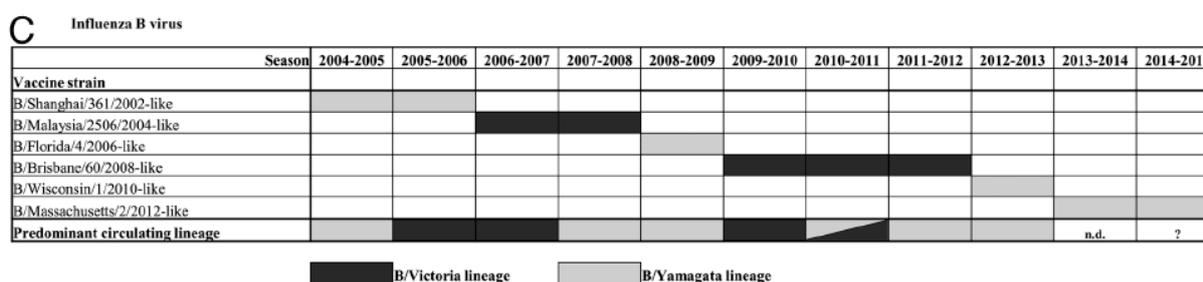
- la limitata protezione crociata tra i due lineages B
 - l'impossibilità di prevedere con precisione quale dei lineages B circolerà
- si è reso necessario un miglioramento dei

TABELLA 1

CEPPI VACCINALI VIRUS B RACCOMANDATI E VIRUS B CIRCOLANTI IN LIGURIA IN 10 STAGIONI INFLUENZALI - ADATTATA DA FIGURA 2 DI (13); *B-MISMATCH PARZIALE; **B-MISMATCH TOTALE		
STAGIONE	CEPPI VACCINALI B RACCOMANDATI PER L'EMISFERO SETTENTRIONALE	VIRUS B CIRCOLANTI IN LIGURIA
2001/2002*	Sichuan/99 (Yamagata)	Hong Kong/01 (Victoria) Harbin/94 (Yamagata) Sichuan/99 (Yamagata)
2002/2003	Hong Kong/01 (Victoria)	Shangdong/97 (Victoria)
2003/2004	Hong Kong/01 (Victoria)	Shangdong/97 (Victoria)
2004/2005*	Jiangsu/03 (Yamagata)	Shangdong/97 (Victoria) Jiangsu/03 (Yamagata)
2005/2006*	Jiangsu/03 (Yamagata)	Jiangsu/03 (Yamagata) Malaysia/04 (Victoria)
2006/2007	Malaysia/04 (Victoria)	Nessun virus B isolato
2007/2008*	Malaysia/04 (Victoria)	Malaysia/04 (Victoria) Jiangsu/03 (Yamagata)
2008/2009**	Florida/06 (Yamagata)	Brisbane/08 (Victoria)
2009/2010	Brisbane/08 (Victoria)	Malaysia/04 (Victoria)
2010/2011	Brisbane/08 (Victoria)	Brisbane/08 (Victoria)

FIGURA 4

VIRUS B VACCINALI E VIRUS B CIRCOLANTI IN LOMBARDIA NELLE STAGIONI 2004/2005-2014/2015



vaccini antinfluenzali ovvero l'inserimento dei due ceppi B all'interno di essi [5]. Sulla base di queste evidenze e con lo scopo di aumentare la protezione contro i virus influenzali di tipo B, a Febbraio 2012 l'OMS ha suggerito per la prima volta, nell'annuale raccomandazione per la stagione influenzale successiva (2012-2013), l'uso di un vaccino antinfluenzale quadrivalente contenente 2 ceppi di virus di tipo A (H1N1 e

H3N2) e 2 ceppi di virus di tipo B, appartenenti ai due *lineages* B/Victoria e B/Yamagata [15-16].

Il vaccino antinfluenzale quadrivalente potrebbe superare i problemi legati alla mancata protezione contro i virus B non presenti nel vaccino, ma circolanti, che rappresentano un rischio effettivo per le popolazioni vulnerabili [15]. Inoltre, nelle stagioni in cui la circolazione dell'influenza è minima o c'è corrispondenza tra

i ceppi B presenti nel vaccino e quelli circolanti, la vaccinazione con un vaccino antinfluenzale quadrivalente potrebbe fornire ulteriore beneficio aumentando l'immunità verso entrambi i ceppi B, dando un ulteriore potenziale beneficio clinico nella stagione successiva [5].

Dopo la prima raccomandazione dell'OMS a Febbraio 2012 sono seguite, a Marzo 2012, la raccomandazione dell'European Medicine Agency (EMA) sulla presenza di due ceppi B nel vaccino antinfluenzale quadrivalente per la stagione 2012-2013 [17], la conferma del VRBPAC della US FDA [18] e le raccomandazioni del UK Department Of Health [19] e del Centre of Health Protection di Hong Kong [20].

Tutte le raccomandazioni mettono in evidenza il possibile beneficio in termini di aumentata protezione che si potrà ottenere con l'aggiunta di un secondo *lineage* B al vaccino antinfluenzale trivalente.

MECCANISMO DI AZIONE DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE (FLU-QIV)

Il vaccino antinfluenzale quadrivalente sviluppato da GSK Flu-QIV consente l'immunizzazione attiva contro gli antigeni di quattro tipi di virus influenzali, due sottotipi A e due *lineages* B, contenuti nel vaccino, stimolando la formazione di anticorpi inibitori delle emoagglutinine (HA) capaci di neutralizzare i virus influenzali.

I livelli specifici del titolo anticorpale di inibizione della emoagglutinazione (HI) post-vaccinazione con vaccini contenenti virus influenzali inattivati non sono stati correlati alla protezione dalla patologia influenzale, ma il titolo anticorpale HI è stato usato come una misura dell'attività del vaccino [21]. In alcuni studi di confronto il titolo HI anticorpale $\geq 1:40$ è stato associato alla protezione da malattia influenzale nel 50% dei soggetti.

TABELLA 2

OVERVIEW DEGLI STUDI COMPLETATI CON LE DUE FORMULAZIONI FLU-Q-QIV E FLU-D-QIV

STUDIO	ETÀ	N° SOGGETTI	FASE	TIPOLOGIA STUDIO	STAGIONE	N° NCT
D-QIV-002	18-47 mesi	599	II	Immunogenicità Safety	2009-2010	NCT00985790
D-QIV-003	3-17 anni	2,738	III	Immunogenicità Safety	2010-2011	NCT01196988
Q-QIV-003	3-17 anni	3,109	III	Immunogenicità Safety	2010-2011	
D-QIV-004	6-35 mesi	~8,200	III	Efficacia	2011-2012	NCT01439360
Q-QIV-006	3-8 anni	5,213	III	Efficacia	2010-2011	
D-QIV-009	6-35 mesi	~8,200	III	Studio di richiamo	2011-2012	NCT01702454
Q-QIV-013	6-35 mesi	~600	III	Immunogenicità Safety	2012-2013	
D-QIV-001	18-60 anni	420	I/II	Immunogenicità Safety	2008-2009	NCT00714285
D-QIV-008	≥ 18 anni	4,656	III	Immunogenicità Safety	2010-2011	NCT01204671
Q-QIV-007	≥ 18 anni	1,703	III	Immunogenicità Safety	2010-2011	NCT01196975

SVILUPPO CLINICO DEL VACCINO FLU-QIV

L'immunogenicità e la sicurezza del vaccino Flu-QIV sono state dimostrate in un ampio programma di studi clinici condotti in 18 diversi Paesi e che hanno coinvolto più di 27.000 soggetti di tutte le popolazioni (pediatrica, adulta e anziana). Poiché il vaccino Flu-QIV viene prodotto in 2 formulazioni in due siti produttivi diversi (uno in Quebec e l'altro a Dresda), entrambe le formulazioni, chiamate rispettivamente Flu-Q-QIV e Flu-D-QIV, sono state testate in una serie di studi clinici identici, riassunti nella Tabella 2.

Tuttavia, in Europa viene utilizzata esclusivamente la formulazione prodotta a Dresda, pertanto vengono di seguito approfonditi solo gli studi di immunogenicità e safety condotti con il vaccino Flu-D-QIV, chiamato per brevità Flu-QIV.

Tutti gli studi di immunogenicità hanno previsto il confronto tra Flu-QIV, Fluarix™, cioè il vaccino trivalente autorizzato per quella stagione influenzale (chiamato Flu-TIV1) e un secondo vaccino trivalente (chiamato Flu-TIV2) contenente il *lineage* B non presente nel Flu-TIV1.

L'intero programma di sviluppo clinico ha fornito dati di immunogenicità positivi che, in generale, hanno rispettato, e in alcuni casi superato, tutti i criteri normativi del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) e del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP); si è inoltre concluso uno studio di Fase III di efficacia, condotto con la formulazione Flu-Q-QIV, pertanto qui non descritto in dettaglio [22].

IMMUNOGENICITÀ DEL VACCINO FLU-QIV

Gli studi di Fase III di immunogenicità condotti con il vaccino Flu-QIV avevano due obiettivi principali.

L'obiettivo primario era dimostrare che Flu-QIV, contenente due ceppi di influenza A e due *lineages* di influenza B (Yamagata e Victoria), era immunologicamente non inferiore ai vaccini antinfluenzali trivalenti (Flu-TIV1 e Flu-TIV2) per i ceppi virali comuni ad entrambi i vaccini.

La non-inferiorità del vaccino Flu-QIV nei confronti dei 2 vaccini trivalenti è stata definita, per i 3 ceppi in comune, sulla base della media geometrica del titolo anticorpale (GMT) per

l'anticorpo anti-HA (misurato mediante test di inibizione dell'emoagglutinazione, HI), al giorno 21 (per gli adulti) e al giorno 28 (per i bambini) e del tasso di sierconversione (SCR).

Il SCR è stato definito come la % di soggetti a) con titolo pre-vaccinazione <1:10 e titolo post-vaccinazione ≥1:40, oppure b) con titolo pre-vaccinazione ≥1:10 e un aumento di almeno 4 volte post-vaccinazione.

La non inferiorità di Flu-QIV verso Flu-TIV1 e Flu-TIV2 era dimostrata se:

- il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale (CI) al 95% per il rapporto tra le GMTs di Flu-TIV1 o Flu-TIV2 e quelle di Flu-QIV non superava 1.5 per ogni ceppo incluso nei vaccini Flu-TIV1 e Flu-TIV2, rispettivamente

E

- il limite superiore del 95% CI per la differenza tra il SCR di Flu-TIV1 o Flu-TIV2 e quello di Flu-QIV non superava il 10% per ogni ceppo incluso nei vaccini Flu-TIV1 e Flu-TIV2, rispettivamente.

L'obiettivo secondario era quello di dimostrare che Flu-QIV era immunologicamente superiore ai 2 vaccini antinfluenzali trivalenti per il ceppo B rispettivamente non compreso in ciascun trivalente.

Flu-QIV è stato considerato immunologicamente superiore a Flu-TIV1 o Flu-TIV2 per l'unico ceppo di influenza B non incluso quando:

- il limite inferiore del 95% CI per il rapporto tra GMTs (Flu-QIV/Flu-TIV1 o Flu-TIV2) era >1

E

- il limite inferiore del 95% CI per la differenza tra SCR (Flu-QIV meno Flu-TIV1 o Flu-TIV2) era >0.

Immunogenicità nei bambini/adolescenti di 3-17 anni

L'immunogenicità del vaccino Flu-QIV nei bambini/adolescenti di età compresa tra i 3 e i 17 anni è stata valutata nello studio D-QIV-003 (Figura 5) [23].

L'immunogenicità di Flu-QIV, Flu-TIV1 (Fluarix™, contenente il *lineage* B Victoria) e Flu-TIV2 (contenente il *lineage* B Yamagata) è stata valutata 28 giorni dopo il completamento della schedula di immunizzazione; nei soggetti di età inferiore ai 9 anni "unprimed" (non precedentemente vaccinati contro l'influenza stagionale) che hanno ricevuto due dosi

FIGURA 5

DISEGNO DELLO STUDIO D-QIV-003

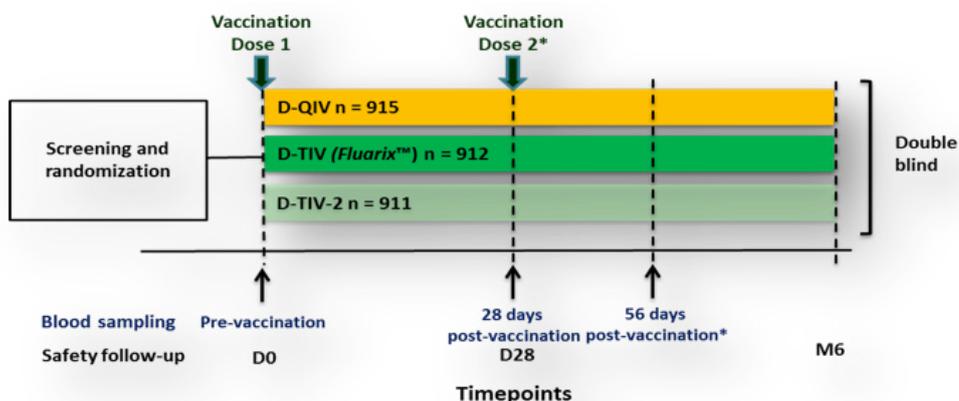


TABELLA 3

GMTs E SCRs POST-VACCINAZIONE OTTENUTI NEI 3 DIVERSI GRUPPI

BAMBINI/ADOLESCENTI DAI 3 AI 17 ANNI	FLU-QIV N= 791	FLU-TIV1 ¹ N= 818	FLU-TIV2 ² N= 801
	GMTs (95% IC)		
A/H1N1	386.2 (357.3; 417.4)	433.2 (401.0; 468.0)	422.3 (390.5-456.5)
A/H3N2	228.8 (215.0; 243.4)	227.3 (213.3; 242.3)	234.0 (219.1-249.9)
B (Victoria) ³	244.2 (227.5; 262.1)	245.6 (229.2; 263.2)	88.4 (81.5-95.8)
B (Yamagata) ⁴	569.6 (533.6; 608.1)	224.7 (207.9; 241.9)	643.3 (603.2-686.1)
	SCRs (95% IC)		
A/H1N1	91.4 % (89.2; 93.3)	89.9% (87.6; 91.8)	91.6% (89.5-93.5)
A/ H3N2	72.3 % (69.0; 75.4)	70.7% (67.4; 73.8)	71.9% (68.6-75.0)
B/(Victoria) ³	70.0 % (66.7; 73.2)	68.5 % (65.2;71.6)	29.6% (26.5-32.9)
B/(Yamagata) ⁴	72,5% (69,3;75,6)	37.0% (33.7; 40.5)	70.8% (67.5-73.9)

¹contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (*lineage* Victoria); ²contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (*lineage* Yamagata); ³ceppo raccomandato dall'OMS durante la stagione 2010-2011; ⁴ceppo B aggiuntivo contenuto in Flu-QIV raccomandato nella stagione 2008-2009

di vaccino il controllo è stato effettuato al giorno 56.

Circa 900 bambini/adolescenti di 3-17 anni di età in ogni gruppo hanno ricevuto una o due dosi di Flu-QIV, Flu-TIV1 o Flu-TIV2, rispettivamente.

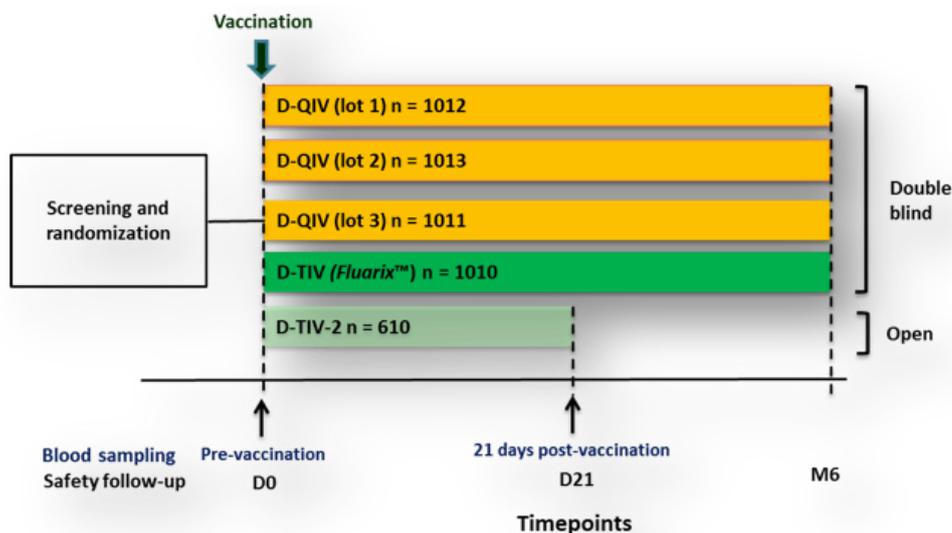
La non inferiorità immunologica di Flu-QIV verso i due Flu-TIVs è stata dimostrata per

ogni ceppo virale in comune, così come è stata dimostrata la superiorità immunologica di Flu-QIV verso Flu-TIV1 e Flu-TIV2 per il ceppo B rispettivamente non compreso nel trivalente.

Nella Tabella 3 vengono elencati i valori di GMTs e dei tassi di sieroconversione (SCRs) al giorno 28 per soggetti "primed" o 56 per soggetti "unprimed" nei 3 diversi gruppi

FIGURA 6

DISEGNO DELLO STUDIO D-QIV-008



I tassi di sieroprotezione o SPRs (la % di soggetti con titolo HI ≥ 40 al giorno 21 o 28, rispettivamente negli adulti e nei bambini) post-vaccinazione con Flu-QIV sono risultati pari a 96.6% verso A/H1N1, 98.0% verso A/H3N2, 97,3% verso B (Victoria) e 99.2% verso B (Yamagata) [24].

Immunogenicità negli adulti di età >18 anni

L'immunogenicità di Flu-QIV negli adulti di età ≥ 18 anni è stata valutata nello studio D-QIV-008 [25].

Poichè lo studio D-QIV-008 aveva anche l'obiettivo di valutare la consistenza dell'immunogenicità di 3 lotti diversi di Flu-QIV, il numero complessivo di soggetti vaccinati con il Flu-QIV è stato superiore a quello dei 2 gruppi vaccinati con i Flu-TIVs: Flu-QIV1 (Fluarix™, contenente il *lineage* B Victoria) e Flu-TIV2 (contenente il *lineage* B Yamagata).

Circa 3.000 soggetti hanno ricevuto una singola dose di Flu-QIV e sono stati confrontati con circa 1600 soggetti a cui è stata somministrata una singola dose di vaccino trivalente (Flu-TIV1 o Flu-TIV2) (Figura 6).

I risultati dello studio hanno dimostrato:

- la consistenza dell'immunogenicità dei 3 lotti di Flu-QIV valutati;

- la non inferiorità immunologica di Flu-QIV verso i due Flu-TIVs per ogni ceppo virale in comune;
- la superiorità immunologica di Flu-QIV verso Flu-TIV1 e Flu-TIV2 per il ceppo B rispettivamente non compreso nel trivalente.

La Tabella 4 riporta i valori di GMTs e di SCRs post-vaccinazione (giorno 21) ottenuti nei 3 diversi gruppi.

Nello studio clinico di Fase I/II D-QIV-001 (composizione vaccino della stagione 2007-2008), i valori di SCRs dopo la vaccinazione con Flu-QIV erano 92,3% verso A/H1N1, 97,1% verso A/H3N2, 97,1% verso B (Victoria) e 98,1% verso B (Yamagata). I valori SPRs post-vaccinazione al giorno 21 con Flu-QIV sono risultati pari a 91,3% verso A/H1N1, 96,8% verso A/H3N2, 98,8% verso B (Victoria) e il 91,8% vs B (Yamagata) [24].

PROFILO DI SICUREZZA DI FLU-QIV

Negli studi di fase II e III fino ad oggi condotti, oltre 27.000 soggetti sono stati esposti a ≥ 1 dose di Flu-D-QIV e Flu-Q-QIV; di questi, circa 4000 hanno ricevuto ≥ 1 dose della formulazione prodotta a Dresda nei due studi D-QIV-003 e D-QIV-008 condotti rispettivamente nei bambini e negli adulti.

TABELLA 4

GMTs E SCRs POST-VACCINAZIONE			
ADULTI >18 ANNI	FLU-QIV N= 1809	FLU-TIV ¹ N= 608	FLU-TIV ² N= 534
	GMTs (95 % IC)		
A/H1N1	201.1 (188.1; 215.1)	218.4 (194.2; 245.6)	213.0 (187.6, 241.9)
A/H3N2	314.7 (296.8; 333.6)	298.2 (268.4; 331.3)	340.4 (304.3, 380.9)
B (Victoria) ³	404.6 (386.6; 423.4)	393.8 (362.7; 427.6)	258.5 (234.6, 284.8)
B (Yamagata) ⁴	601.8 (573.3; 631.6)	386.6 (351.5; 425.3)	582.5 (534.6, 634.7)
	SCRs (95% CI)		
A/H1N1	77.5% (75.5; 79.4)	77.2% (73.6; 80.5)	80.2% (76.5, 83.5)
A/H3N2	71.5% (69.3; 73.5)	65.8% (61.9; 69.6)	70.0% (65.9, 73.9)
B (Victoria) ³	58.1% (55.8; 60.4)	55.4% (51.3; 59.4)	47.5% (43.2, 51.9)
B (Yagamata) ⁴	61.7% (59.5; 64.0)	45.6 % (41.6; 49.7)	59.1% (54.7, 63.3)

¹contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (*lineage* Victoria); ²contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (*lineage* Yamagata); ³ceppo raccomandato dall'OMS durante la stagione 2010-2011; ⁴ceppo B aggiuntivo contenuto in Flu-QIV raccomandato nella stagione 2008-2009

La valutazione del profilo di reattogenicità di Flu-QIV nei bambini ha previsto la raccolta di eventi avversi (AEs) locali (dolore, rossore e gonfiore al sito di iniezione) e generali (febbre, irritabilità/nervosismo, sonnolenza e perdita di appetito nei bambini di età <6 anni; febbre, mal di testa, affaticamento, sintomi gastrointestinali, dolori articolari, dolori muscolari e brividi nei bambini di età >6 anni) sollecitati, segnalati durante i primi 7 giorni dopo la vaccinazione (il giorno della vaccinazione e sei giorni dopo ciascuna dose).

L'intensità di questi eventi è stata classificata su una scala da 0 (normale) a 3 (severa).

Nei soggetti di età ≥18 anni la valutazione di reattogenicità e sicurezza è stata effettuata raccogliendo gli AEs sollecitati locali e generali nei 7 giorni post-vaccinazione, la cui intensità è stata classificata su una scala da 0 (normale) a 3 (severa).

La valutazione di sicurezza ha previsto anche la raccolta di AEs non sollecitati, segnalati fino a 28 giorni dopo la vaccinazione. Eventi avversi gravi (SAEs: AEs che sono o fatali o pericolosi per la vita, che richiedono/prolungano l'ospedalizzazione, che provocano

disabilità o incapacità o anomalie congenite o difetti alla nascita nella prole) e AEs che richiedono assistenza medica sono stati raccolti durante tutto il follow-up di 6 mesi.

Sono state raccolte anche le potenziali malattie immunomediate (pIMDs), un sottoinsieme di EA che includono malattie autoimmuni e altre patologie infiammatorie e/o neurologiche che possono o non possono avere una eziologia autoimmune.

In sintesi, questi sono i risultati relativi alle valutazioni di reattogenicità e sicurezza di Flu-QIV nei due studi su citati [23, 25]:

- Flu-QIV hanno dimostrato di avere un profilo di sicurezza clinicamente accettabile.
- L'incidenza di eventi sollecitati e non sollecitati segnalati entro i primi 7 giorni dopo la vaccinazione è stata paragonabile confrontando Flu-QIV e i vaccini antinfluenzali trivalenti (TIVs).
- L'AE locale sollecitato più frequente sia nei bambini sia negli adulti/anziani è stato il dolore nel sito di iniezione; gli AEs generali sollecitati più frequenti nei bambini sono stati febbre, sonnolenza,

irritabilità, affaticamento e dolore muscolare, mentre negli adulti sono stati affaticamento, cefalea e dolore muscolare.

- Gli eventi sollecitati locali e generali di grado 3 sono stati relativamente poco frequenti in tutti i gruppi e in tutte le età.
- Nessuno degli eventi avversi gravi verificatisi negli studi clinici di fase III sono stati considerati correlati ai vaccini in studio.
- Non è stato segnalato nessun caso di potenziale malattia immuno-mediata (PIMD) con Flu-QIV negli studi di Fase III condotti in soggetti pediatrici.
- Aumentare il contenuto totale antigenico con l'aggiunta di un quarto ceppo in Flu-QIV non sembra avere un impatto negativo sulla reattogenicità e il profilo di sicurezza rispetto ai TIVs di confronto.

IMPATTO CLINICO DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE

Il potenziale beneficio clinico derivante dall'utilizzo di un vaccino antinfluenzale quadrivalente rispetto al vaccino trivalente è stato quantificato in due analisi che hanno utilizzato un modello matematico in modo retrospettivo e prospettivo, adattandolo rispettivamente a USA e UK.

Nell'analisi retrospettiva sono state prese in considerazione 10 stagioni influenzali (1999/2000–2008/2009) e, utilizzando i dati di incidenza annuale degli outcomes associati all'influenza, di circolazione virologica, di copertura vaccinale e di effectiveness dei vaccini è stato stimato che, negli Stati Uniti, l'utilizzo del vaccino quadrivalente al posto del trivalente avrebbe ridotto il numero annuale medio di casi di influenza (-340.000, range: 2.242 – 1.325.828), di ospedalizzazioni (-2.700 range: 14 – 12.472) e di decessi (-170, range: 1–663) ad essa correlati [26].

Inoltre, utilizzando un modello multi-coorte in prospettiva life-time, si stima che l'utilizzo del vaccino quadrivalente di tutta la popolazione UK possa consentire di evitare, rispetto al vaccino trivalente, in media ogni anno circa 17.000 casi di influenza, 5000 visite mediche, 340 ospedalizzazioni e 170 decessi ad essa correlata [27].

Analoga valutazione, adattata al contesto

Italiano, viene descritta e approfondita nel capitolo 7 del presente Report.

COMPOSIZIONE DI FLU-QIV

Come per tutti i vaccini antinfluenzali, la composizione del vaccino Flu-QIV reso disponibile a partire da Novembre di ogni anno deve essere conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (emisfero nord) e alle raccomandazioni dell'Unione Europea per la stagione influenzale.

Nella prima stagione influenzale in cui il vaccino Flu-QIV è stato disponibile in Italia (2014-2015) la composizione è stata quindi la seguente [24]:

15µg di emoagglutinina (HA) di ognuno dei seguenti ceppi di virus influenzale (frammentati, inattivati):

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 (NIB-74xp)
- A/Texas/50/2012 (H3N2) (NYMC X-223A)
- B/Massachusetts/02/2012 (NYMC BX-51B) (lineaggio Yamagata)
- B/Brisbane/60/2008 (lineaggio Victoria)

CONCLUSIONI

- I vaccini antinfluenzali attualmente disponibili sono trivalenti e contengono gli antigeni HA (emoagglutinina) relativi ai due sottotipi A e a un solo virus di tipo B.
- Il ceppo B circolante in una stagione potrebbe non essere quello contenuto nel vaccino trivalente (*mismatch* o mancata corrispondenza tra ceppi vaccinali e virus circolanti) o potrebbe verificarsi co-circolazione di entrambi i *lineages* B; in Europa un B-*mismatch* totale o parziale si è verificato in 7 delle 9 stagioni dal 2003/2004 al 2011/2012.
- L'esistenza di un solo ceppo B all'interno dei vaccini trivalenti fa quindi sì che questi forniscano una protezione limitata verso i virus di tipo B circolanti appartenenti al *lineage* non presente nel vaccino, in quanto è dimostrata la mancata esistenza di cross-protezione verso i *lineages* B.
- L'OMS e le Autorità Sanitarie Europee

raccomandano di aggiungere un secondo *lineage* B per ottenere vaccini quadrivalenti che possono fornire una migliore protezione contro l'influenza B rispetto ai vaccini trivalenti.

- Il vaccino antinfluenzale quadrivalente sviluppato da GSK Flu-QIV è un vaccino split contenente virus frammentati inattivati appartenenti a 4 ceppi influenzali: 2 sottotipi di virus influenzale A (H1N1 e H3N2) e 2 *lineages* di virus influenzale B (Victoria e Yamagata).
- Negli studi clinici Flu-QIV ha dimostrato, in tutte le popolazioni studiate (bambini, adolescenti, adulti e anziani), di indurre una risposta immunologica non inferiore ai vaccini trivalenti verso i ceppi virali in comune, indicando l'assenza di interferenza immunologica a seguito dell'aggiunta di un quarto ceppo virale; è inoltre

risultato superiore dal punto di vista immunologico verso per il ceppo B non presente nei vaccini trivalenti di confronto.

- Il profilo di sicurezza di Flu-QIV è sovrapponibile a quello dei TIVs.
- Alcune valutazioni di impatto clinico adattate al contesto USA e UK indicano che l'utilizzo del vaccino antinfluenzale quadrivalente consente, rispetto al vaccino trivalente, di evitare casi di influenza, ospedalizzazioni e decessi ad essa correlati.

Sulla base di questi dati è possibile affermare che, in linea con quanto raccomandato dall'OMS, il vaccino Flu-QIV è in grado di superare i limiti degli attuali vaccini antinfluenzali trivalenti garantendo analoga protezione verso l'influenza A e una protezione più ampia nei confronti dell'influenza B grazie al superamento del problema del *B-mismatch* totale o parziale.

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Fact Sheet No 211 - Influenza (Seasonal). April 2009.
- [2] Ministero della Salute. Sistema di sorveglianza Influnet. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=influenza&menu=sorveglianza.
- [3] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> (accessed December 2013).
- [4] Rota PA, Wallis TR, Harmon MW et al. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology* 1990; 175: 59-68.
- [5] Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 81-88.
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe. Stockholm: ECDC. Anni 2000-2011.
- [7] McCullers JA, Huber VC. Correlates of vaccine protection from influenza and its complications. *Hum Vaccines Immunother* 2012; 8: 34-44.
- [8] Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine* 2010; 28S: D45-D53.
- [9] Barr IG, Komadina N, Durrant C et al. Circulation and antigenic drift in human influenza B viruses in SE Asia and Oceania since 2000. *Commun Dis Intell Q Rep* 2006; 30 (3): 350-357.
- [10] Bodewes R, de Mutsert G, van der Klis FR et al. Prevalence of antibodies against seasonal influenza A and B viruses in children in Netherlands. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 469-476.
- [11] US CDC. FluView Surveillance Reports Past Seasons (2010-2011 to 2014-2015) Available at: <http://www.cdc.gov/flu/pastseasons/index.htm>.
- [12] ECDC. Available at <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120312-TER-Seasonal-influenza-risk-assessment.pdf>
- [13] Ansaldi F, D. de Florentiis. Storia di un tentativo di fuga: l'epidemiologia del virus influenzale. *Giornale della Vaccinazione* 2012; VI (1): 9-11.
- [14] Pariani E, Amendola A, Piatti A, Anselmi G, Ranghiero A, Bubba L, Rosa AM, Pellegrinelli L, Binda S, Coppola L, Gramegna M, Zanetti A. Ten years (2004-2014) of influenza surveillance in Northern Italy. *Human vaccines & Immunotherapeutics* 2015; 11 (1): 198-205.
- [15] CDC. Update: Influenza Activity—United States, 2011-12 Season and Composition of the 2012-13 Influenza Vaccine. *JAMA* 2012; 308 (9): 854-858.
- [16] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012-2013 northern hemisphere influenza season. 2012. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202_recommendation.pdf.
- [17] EMA. Raccomandazioni Stagione influenzale 2012-2013. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/03/news_detail_001467.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (Accessed August 2014).

- [18] Food and Drug Administration Center for Biologics and Research. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting. 18 February 2009 [meeting transcript]. Available from: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM167162.pdf. Accessed July 2010.
- [19] UK Department of Health. Green Book: Immunisation against infectious disease. UK; 2013. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/green-book-the-complete-current-edition>.
- [20] Hong Kong Scientific Committee on Vaccine Preventable Diseases. Recommendations on Seasonal Influenza Vaccination for the 2013/14 Season. Centre for Health Protection; Department of Health; 29 July, 2013. Available at: http://www.chp.gov.hk/files/pdf/recommendations_on_seasonal_influenza_vaccination_for_the_201314_season.pdf.
- [21] Ambrose CS, Yi T, Walker RE, Connor EM. Duration of protection provided by live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 744-748.
- [22] Jain VK, Rivera L, Zaman K et al. Prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children by an inactivated quadrivalent influenza vaccine: a randomized, controlled trial. *NEJM* 2013; 369 (26): 2481-2491.
- [23] Domachowska JB, Pankow-Culot H, Bautista M et al. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis* 2013; 207: 1878-1887.
- [24] Fluarix-Tetra® - Riassunto delle caratteristiche di prodotto - 10 Giugno 2014.
- [25] Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥ 18 years. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13: 343
- [26] Reed C, Meltzer MI, Finelli L et al. Public health impact of including two *lineages* of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30: 1993-1998.
- [27] Van Bellinghen LA, Meier G, Van Vlaenderen I. The Potential Cost-Effectiveness of Quadrivalent versus Trivalent Influenza Vaccine in Elderly People and Clinical Risk Groups in the UK: A Lifetime Multi-Cohort Model. *PLOSOne* 2014; 9 (6): e98437.



La vaccinazione antinfluenzale in Italia: organizzazione e vaccini disponibili

Giorgio Marinello¹, Roberta Tosatto², Rosaria Silvestri³

¹Direzione Marketing Vaccini, GlaxoSmithKline S.p.A., Verona; ²Direzione Medica Vaccini, GlaxoSmithKline S.p.A., Verona; ³Direzione Payers and Evidence Solutions, GlaxoSmithKline S.p.A., Verona

INTRODUZIONE

L'influenza costituisce in Italia un importante problema di Sanità Pubblica a causa del numero elevato di soggetti che ogni anno presentano sintomi riconducibili ad una sindrome influenzale: da 5 a 8 milioni/anno a seconda della trasmissibilità del virus influenzale circolante; l'andamento stagionale delle sindromi simil-influenzali (*Influenza-Like-Illness*, ILI) è rilevato attraverso la rete di medici sentinella, che partecipano alla sorveglianza *InfluNet* [1].

In Europa, l'influenza si presenta con epidemie annuali durante la stagione invernale. Infezioni sporadiche possono verificarsi anche al di fuori delle normali stagioni influenzali, anche se nei mesi estivi l'incidenza è molto bassa.

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 riporta l'inserimento nel calendario della vaccinazione antinfluenzale per tutti i soggetti ultra 65enni e per quelli appartenenti ai gruppi a rischio di complicanze (indipendentemente dall'età), oltre a precisi obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale: 75% come obiettivo minimo perseguibile e 95% come obiettivo ottimale nei soggetti ultra 65enni e nei gruppi a rischio. Secondo quanto riportato dai numerosi report dei singoli stati europei o dalle strutture scientifiche sovranazionali (WHO, ECDC), in Europa il dato relativo alla copertura vaccinale nei gruppi a rischio (soggetti con patologia concomitante) è pari a circa il 35%. In Italia nella stagione 2011-2012 il dato di copertura nella popolazione di età >65 anni è risultato pari a 62,4%, più alto della media europea, ma inferiore al limite minimo previsto dal PNPV.

OFFERTA DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE IN ITALIA

L'offerta della vaccinazione antinfluenzale è prevista in forma attiva e gratuita per tutti i soggetti che rientrano nelle categorie sopra menzionate i quali possono essere vaccinati presso l'ambulatorio del proprio Medico di Medicina Generale (MMG), presso il Pediatra di Libera Scelta (PLS) in caso di soggetti pediatrici, o presso una struttura sanitaria incaricata dalla ASL (Centro Vaccinale) (Figura 1). In questi casi la fornitura dei vaccini da parte delle aziende produttrici avviene prevalentemente attraverso l'acquisto da parte del Sistema Sanitario Regionale, mediante gare annuali.

I soggetti che desiderano evitare la malattia attraverso la vaccinazione e non rientrano nell'offerta attiva e gratuita possono acquistare il vaccino in una farmacia al pubblico dietro presentazione di ricetta medica e senza alcun rimborso da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

La vaccinazione antinfluenzale stagionale rappresenta un'unicità nel panorama vaccinale, perché concentrata in un periodo molto ristretto, circa 3 mesi (ottobre-dicembre), coinvolgendo oltre 10 milioni di persone ovvero oltre il 15 % di tutta la popolazione italiana.

VACCINI ANTINFLUENZALI DISPONIBILI E DATI DI UTILIZZO

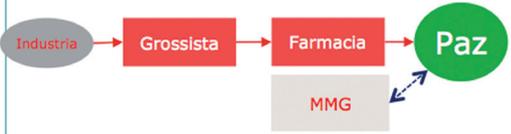
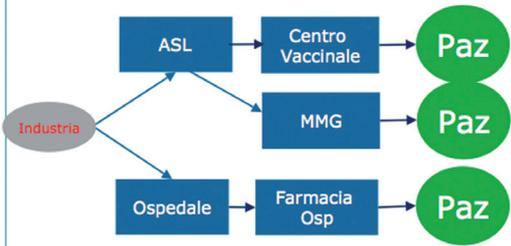
I vaccini antinfluenzali disponibili in Italia sono vaccini inattivati, cioè non contengono virus vivi.

Le tipologie disponibili sono:

- vaccino split contenente virus influenzali frammentati;

FIGURA 1

LA DISTRIBUZIONE DEI VACCINI ANTINFLUENZALI IN ITALIA

Distribuzione	Flusso distributivo	Descrizione flusso
Farmacie al pubblico		<ul style="list-style-type: none"> • I vaccini antiinfluenzali vengono dispensati al paziente attraverso le farmacie al pubblico
ASL		<p>I vaccini sono dispensati al paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ dai centri vaccinali ✓ Dal medico di medicina generale ✓ Dalla farmacia ospedaliera

- vaccino a subunità contenente solo gli antigeni di superficie emoagglutina e neuroaminidasi del virus influenzale;
- vaccino adiuvato contenente gli antigeni di superficie emulsionati ad adiuvante oleoso metabolizzabile (MF59);
- vaccino intradermico, vaccino split confezionato in siringa particolare che consente di iniettare nel derma la dose desiderata.

Dalla stagione 2014/2015 è disponibile in commercio in Italia il vaccino quadrivalente split, oggetto della presente valutazione HTA, indicato per l'immunizzazione degli adulti e dei bambini dai 3 anni di età, per la prevenzione dell'influenza causata dai due sottotipi di virus influenzale A e da due di tipo B [3].

La percentuale di utilizzo dei diversi tipi di vaccini varia tra i differenti Paesi; l'Italia, ad esempio, mostra un maggiore ricorso al vaccino adiuvato, il cui utilizzo è estremamente limitato nel resto d'Europa.

ANALISI DELLA STAGIONE INFLUENZALE 2012-2013

Nella stagione 2012-2013 il mercato totale dei vaccini antiinfluenzali, pari a 10,2 milioni

di dosi, è risultato essere in forte contrazione (Figura 2), con una riduzione dei volumi pari a circa il -18% vs l'anno precedente, mostrando i seguenti andamenti specifici:

- Il mercato dei vaccini antiinfluenzali di tipo split/subunità ha avuto un incremento nei consumi di circa 1 milione di dosi vs lo stesso periodo dell'anno precedente: 6,9 milioni di dosi nel 2012 vs 5,8 milioni di dosi nel 2011.
- Il mercato dei vaccini antiinfluenzali di tipo adiuvato e intradermico presenta una forte riduzione dei volumi: 3,4 milioni di dosi nel 2012 vs 6,6 milioni di dosi nel 2011.

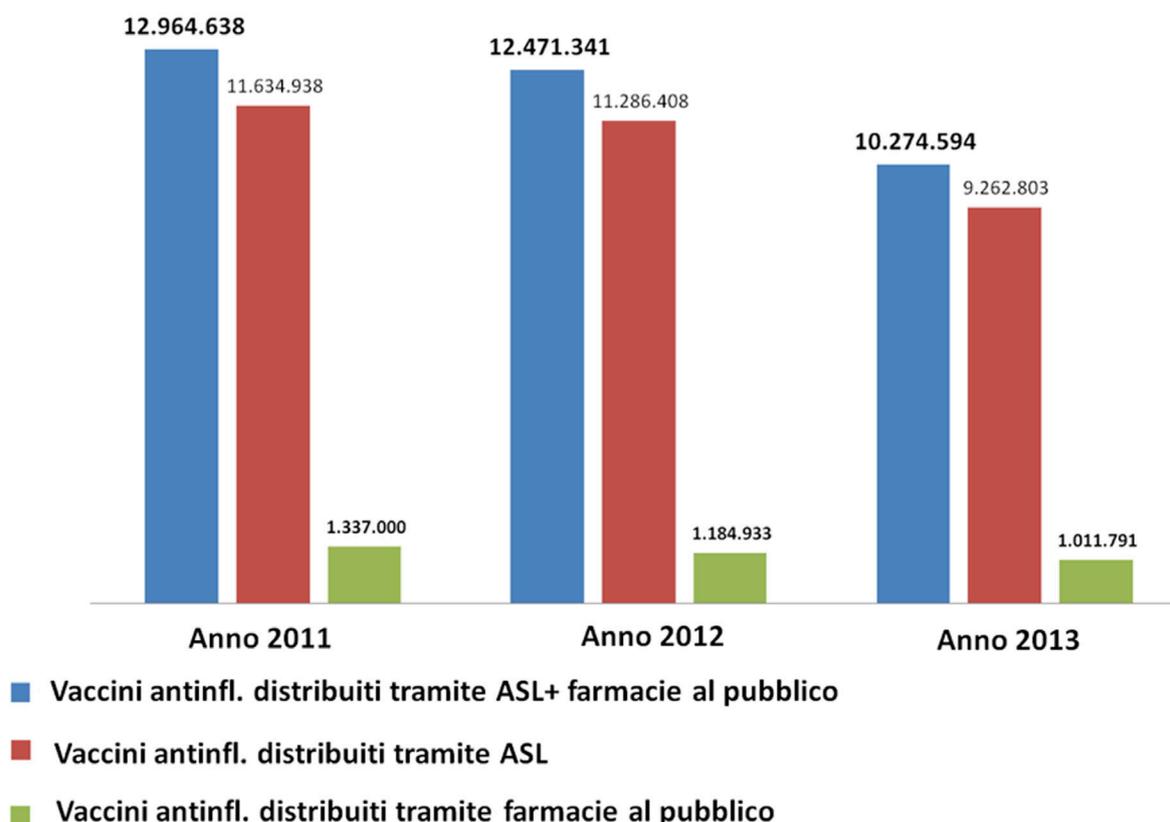
COPERTURE VACCINALI IN ITALIA

Il monitoraggio delle coperture vaccinali per i soggetti ai quali è raccomandata la vaccinazione antiinfluenzale è affidato al "Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute" dell'Istituto Superiore di Sanità e i dati di copertura sono disponibili sul portale Epicentro.

Osservando il periodo compreso tra le stagioni influenzali 1999-2000 e 2012-2013 (Figura 3) si evidenzia come nelle ultime stagioni

FIGURA 2

UNITÀ DISTRIBUITE TRAMITE FARMACIE AL PUBBLICO E ASL



(Fonti: bandi di gara regionali per il mercato "tender", e fonte dati distributivi per il mercato privato)

le coperture vaccinali siano progressivamente diminuite rispetto al valore massimo rilevato nella stagione 2005-2006 in cui si è raggiunto il 68%.

Si evidenzia, la stagione influenzale 2012-2013 in cui il dato di copertura nazionale nei soggetti con età superiore ai 65 anni ha raggiunto un minimo storico pari a 54,2%, con circa 10 punti percentuali in meno rispetto alle stagioni precedenti (Tabella 2). Il calo di coperture che si è verificato nel periodo osservato è in parte da attribuirsi al crescente peso delle campagne antivaccinali e alla difficoltà da parte del SSN di effettuare un'efficace campagna di informazione diretta ai cittadini e agli operatori sanitari.

Per quanto riguarda i soggetti a rischio sotto i 65 anni, le coperture sono sensibilmente inferiori, con un trend negativo che arriva al 26% nella stagione 2011-2012 (Figura 4)

Per quanto riguarda, invece i soggetti non a rischio e non ultra 65enni, per i quali l'offerta non è gratuita, la copertura vaccinale

è molto contenuta. Nell'ultima stagione i tassi di copertura vaccinale sono stati del 2,1% nei soggetti tra i 15-44 anni, e 9,0% per la popolazione tra i 45-64 anni [3].

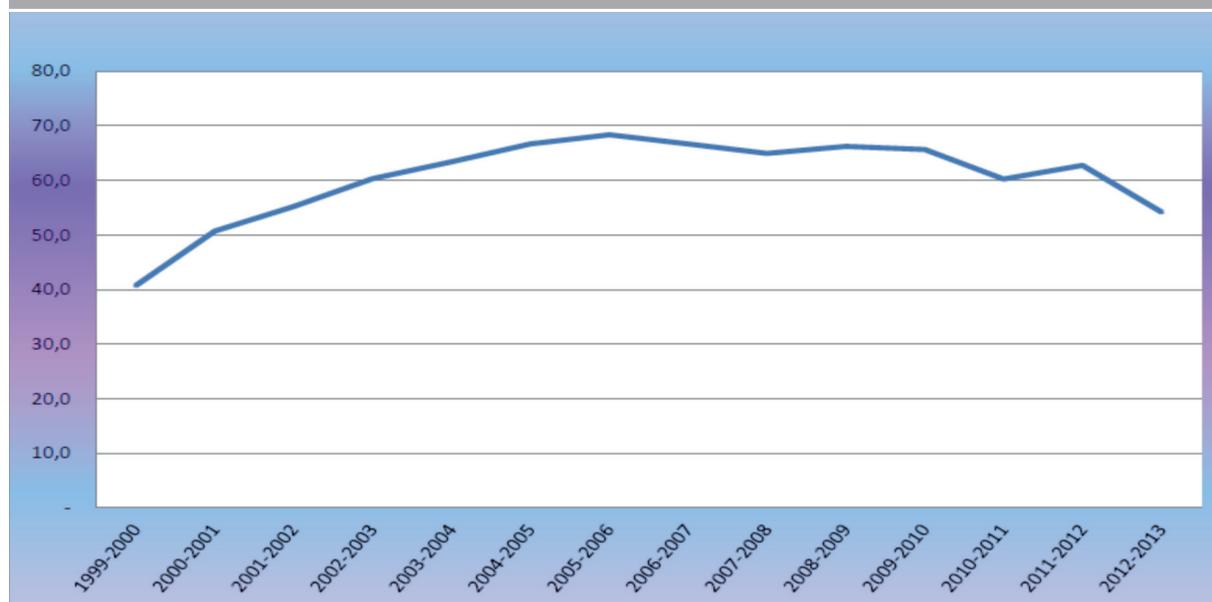
Anche il confronto dei dati italiani con quelli europei evidenzia come le coperture vaccinali raggiunte in Italia nei soggetti ultra-65enni siano nella media europea, rimanendo tuttavia a un livello inferiore rispetto all'obiettivo stabilito dal WHO (Figura 5).

PROSPETTIVE FUTURE: ABBASSAMENTO DELL'ETÀ DELLA RACCOMANDAZIONE DELLA VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE

I dati sulle coperture della vaccinazione antinfluenzale mostrano che le strategie basate sull'età offrono la possibilità di vaccinare un'ampia proporzione di popolazione,

FIGURA 3

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE: COPERTURE VACCINALI NEGLI ANZIANI (ETÀ ≥ 65 ANNI)
(PER 100 ABITANTI), STAGIONI 1999-2000/2012-2013



vulnerabile e suscettibile all'influenza, attraverso una raccomandazione unica meglio compresa dalla popolazione e che ha portato a coperture che, seppur inferiori alla soglia minima accettabile (75%), sono comunque superiori a quelle ottenute nei gruppi a rischio (soggetti affetti da malattie croniche, operatori sanitari, donne in gravidanza ecc.) ad oggi totalmente insoddisfacenti.

La difficoltà maggiore è quindi quella di intercettare questi ultimi, per i quali la vaccinazione è indicata indipendentemente dall'età; una delle possibili strategie per raggiungere le categorie a rischio, in particolare coloro affetti da almeno una patologia cronica, è quella di abbassare l'età a partire dalla quale la vaccinazione è raccomandata.

In Europa e nel mondo sono diversi i Paesi che hanno abbassato a 60 o 50 anni l'età per la raccomandazione della vaccinazione annuale; l'ACIP statunitense, sulla base del rischio di complicanze correlate all'influenza o alle condizioni di vita, raccomanda la vaccinazione agli adulti a partire dai 50 anni e, a partire dalla stagione 2010-2011, ha ulteriormente esteso la raccomandazione per la vaccinazione antinfluenzale anche ai bambini a partire dai 6 mesi di vita. Uno studio riportante un'esperienza spagnola mostra come abbassando l'età per

la vaccinazione raccomandata a 60 anni si ottenga un aumento della copertura vaccinale nella popolazione a maggior rischio; inoltre, i risultati dei modelli economici applicati alla realtà italiana e ad altre Nazioni hanno posto in evidenza, invariabilmente in tutti i Paesi, come l'estensione della raccomandazione per la vaccinazione annuale a partire dai soggetti con 50 anni rappresenti un'ottima allocazione delle risorse dedicate alla salute.

La Società Italiana di Igiene (SItI) ha prodotto nel 2012 un documento che racchiude le evidenze cliniche, sociali ed economiche a supporto dell'abbassamento dell'età a cui offrire la vaccinazione dapprima ai 60 anni, per giungere successivamente ad una raccomandazione di immunizzazione di tutti i soggetti ≥ 50 anni; in tal modo sarà possibile intercettare la maggior parte dei soggetti a rischio per patologia con una strategia, quella per età, a maggiore penetranza nella popolazione.

Analoga proposta compare nell'edizione 2014 del Calendario per la Vita, che raccomanda la vaccinazione antinfluenzale annuale a partire dai 50 anni [5].

Come risultanza della discussione scientifica in atto su questo tema, nella circolare ministeriale della stagione 2014-2015

TABELLA 2

DATO DELLE COPERTURE VACCINALI PER REGIONI E PER ETÀ NELLA STAGIONE 2012-2013

Vaccinazione antinfluenzale: stagione 2012-2013. Coperture vaccinali per 100 abitanti									
Regione	CLASSI DI ETÀ'								Totale
	6-23m	2-4 a	5-8 a	9-14 a	15-17 a	18-44 a	45-64 a	≥65	
Piemonte	0,2	0,5	0,8	1,0	1,0	1,6	7,2	51,6	14,8
Valle d'Aosta	0,0	0,5	0,5	0,7	0,9	1,2	6,1	47,0	12,3
Lombardia	0,4	0,7	0,8	0,8	0,7	0,8	3,5	48,2	11,4
P. A. Bolzano	0,4	0,6	0,6	0,5	0,5	0,9	4,1	35,8	8,1
P. A. Trento	1,0	1,5	1,3	1,4	0,9	1,5	6,6	56,3	13,7
Veneto	1,1	1,9	2,1	1,8	1,6	2,2	8,7	58,9	15,6
Friuli V.G.	0,2	0,2	0,1	1,0	1,1	1,9	8,4	55,2	16,3
Liguria	1,0	2,0	1,7	1,6	4,5	3,1	11,2	41,6	15,8
Emilia-Romagna	0,7	1,5	1,9	1,9	1,6	2,2	9,3	56,3	16,4
Toscana	5,6	8,8	7,0	3,9	2,0	2,4	10,1	58,9	18,5
Umbria	0,1	0,3	0,5	0,6	0,7	1,6	8,4	67,9	18,9
Marche	0,8	1,7	2,0	1,6	1,4	1,9	9,0	54,9	15,9
Lazio	0,6	1,5	2,0	1,9	1,9	3,1	11,6	56,8	16,1
Abruzzo	0,8	1,5	2,0	1,3	1,3	1,3	5,7	50,3	13,2
Molise	0,1	0,9	0,8	0,7	1,4	1,8	10,2	49,4	14,6
Campania	2,6	4,0	4,7	3,2	4,1	2,9	12,4	61,4	15,2
Puglia	6,3	10,4	8,5	5,6	5,4	3,0	15,0	57,2	17,2
Basilicata	0,0	1,8	2,3	1,4	1,4	2,4	14,6	58,6	17,1
Calabria	0,9	1,4	1,6	1,3	2,2	1,9	8,3	49,8	12,7
Sicilia	0,7	1,0	1,0	1,1	1,6	2,5	9,7	54,0	13,9
Sardegna	1,4	3,1	3,2	2,5	2,4	2,6	8,7	47,3	13,4
Totale	1,5	2,6	2,6	2,0	2,1	2,1	9,0	54,2	14,9

Aggiornamento 29 luglio 2013

Fonte:
elaborazioni MINISTERO DELLA SALUTE - ISS, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome

FIGURA 4

COPERTURA VACCINALE IN SOGGETTI DI 18-64 ANNI AFFETTI DA ALMENO UNA PATOLOGIA CRONICA (FONTE: PASSI 2007-2012) [2]

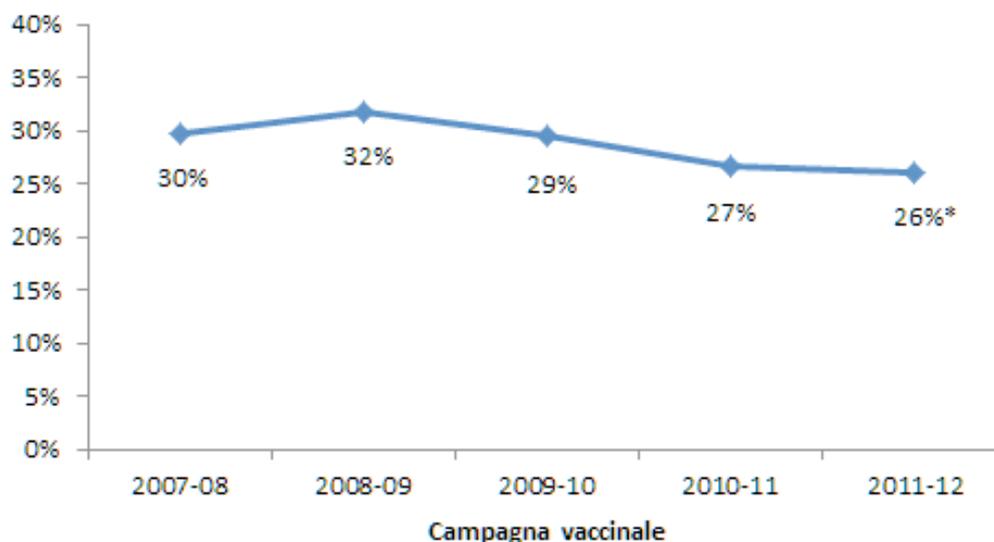
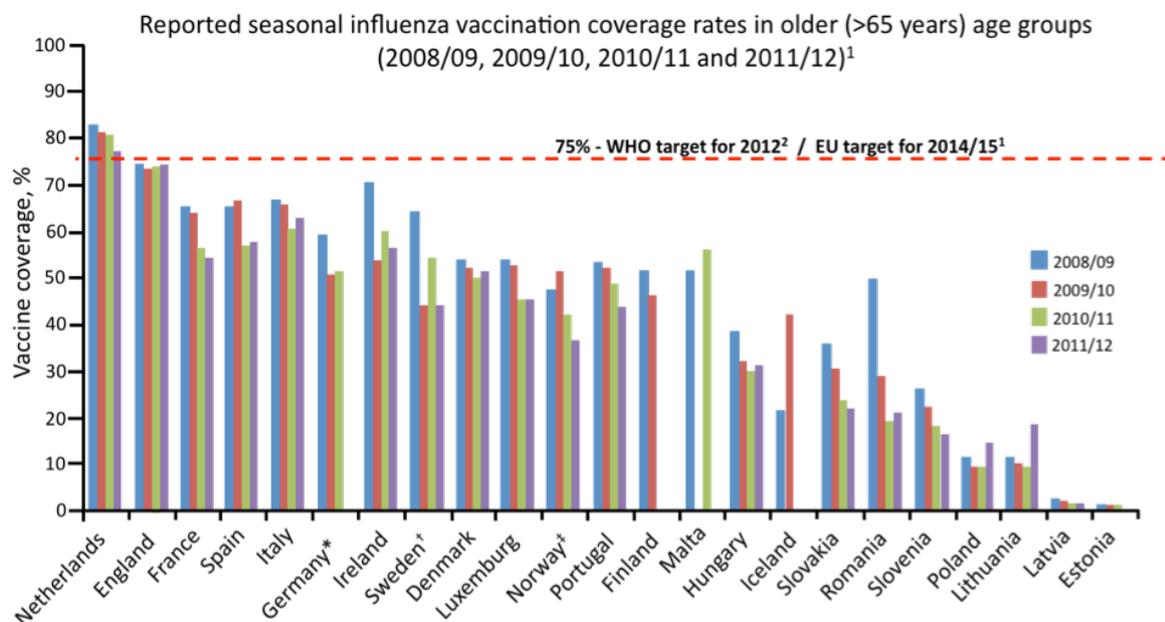


FIGURA 5

COPERTURE VACCINALI NEI SOGGETTI ULTRA 65ENNI NEI PAESI EUROPEI, STAGIONI 2008/2009-2011/2012



1. ECDC 2014 Technical report Implementation of the Council Recommendation on seasonal influenza vaccination. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Implementation-seasonal-influenza-vaccination-Council-Recommendation-Jan-2014.pdf>. (Accessed August 2014). 2. WHO http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf WHO (Accessed August 2014); 3. US CDC Flu Vaccination Coverage, United States, 2012-13 Influenza Season. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/pdf/fluavxview/vax-coverage-1213estimates.pdf>. (Accessed August 2014)

di prevenzione e controllo dell'influenza è riportato che, vista l'analisi degli studi scientifici condotti in diversi Paesi in cui l'età soglia per l'offerta gratuita e attiva è stata abbassata a 60 o 50 anni, è stata avviata un'istruttoria da parte dell'Istituto Superiore di Sanità al

fine di valutare l'abbassamento dell'età di raccomandazione per la stagione influenzale [3]. Il Ministero e le Regioni, sulla base dei risultati di tale istruttoria, si orienteranno per decidere in merito.

Bibliografia

- [1] A. Bella, S. Declich, M. Del Manso et al., INFLUNET: sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali in Italia. Rapporto sulla stagione influenzale 2011-2012, 2013, xi, 53 p. Rapporti ISTISAN 13/29.
- [2] <http://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2011/vaccinazioneAntinfluenzale.asp>; ultimo accesso 01 marzo 2015.
- [3] Ministero della Salute, Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/rende/normsanPdf;jsessionid=6aVbR1+eWjqSxXH+gLpytw...sgc3-prd-sal?anno=0&codLeg=49871&parte=1%20> &serie=; ultimo accesso 01 marzo 2015.
- [4] P. Bonanni, R. Gasparini, D. Greco et al., Abbassamento dell'età di raccomandazione della vaccinazione anti-influenzale a 60 anni: una scelta per la salute e per l'economia del Paese; <http://www.societaitalianaigiene.org/site/new/images/docs/gdl/vaccini/201360enni.pdf>; ultimo accesso 01 marzo 2015.
- [5] Calendario per la Vita 2014. Disponibile sul sito <http://sip.it/wp-content/uploads/2014/09/Calendario-per-la-vita-2014-FINALE-2-EDIZIONE-2014.pdf>; ultimo accesso 01 marzo 2015.



Analisi di costo-efficacia della vaccinazione anti-influenzale in Italia

Marco Barbieri¹, Rosaria Silvestri², Sara Boccalini³, Chiara de Waure⁴

¹Centre for Health Economics, University of York, UK; ²Direzione Payers and Evidence Solutions, GlaxoSmithKline, Verona; ³Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze; ⁴Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

EXECUTIVE SUMMARY

- L'obiettivo del presente capitolo è quello di comparare, nel contesto italiano, i costi e gli effetti della vaccinazione anti-influenzale con il vaccino quadrivalente (QIV) con quelli della vaccinazione con il vaccino trivalente (TIV).
- Si è utilizzato un modello di Markov multi-coorte, deterministico e statico attraverso cui è stata seguita la coorte dell'intera popolazione italiana stratificata per gruppi di età e per gruppi sani e a rischio di complicanze, in un orizzonte temporale di 100 anni. Secondo tale modello, ciascun individuo può ricevere ogni anno la vaccinazione antinfluenzale con il vaccino quadrivalente o con il trivalente (o nessuna vaccinazione sulla base del tasso di copertura vaccinale) e può contrarre o meno l'influenza che può risultare come influenza di tipo A o di tipo B. Nel caso in cui un soggetto contrae l'influenza, può necessitare o meno di assistenza medica e può aggravarsi o meno con conseguenti complicanze che possono essere trattate ambulatorialmente o necessitare di ricovero ospedaliero nei casi più gravi.
- La maggior parte dei dati epidemiologici ed economici adoperati nell'analisi sono stati ottenuti da fonti italiane ed includono statistiche nazionali, costi relativi alle tariffe nazionali e dati presenti nella letteratura scientifica. Nei casi di indisponibilità di dati italiani,

sono stati utilizzati i dati europei che si avvicinavano di più alla realtà italiana, su parere di esperti (es. dato sul rischio del *mismatch*, su efficacia vaccinale e qualità della vita).

- Nel caso base del modello di costo-efficacia, si è stimato che l'uso del vaccino antinfluenzale quadrivalente porterebbe a una riduzione –rispetto alla vaccinazione con il TIV - di 1.413.887 casi d'influenza, 169.638 complicanze (di cui 41.862 trattate in ospedale mentre il restante 127.776 a livello ambulatoriale) e 20.905 morti, considerando tutta la popolazione italiana e in un orizzonte temporale *lifetime*. Il rapporto incrementale di costo-efficacia è risultato pari a 18.883 €/QALY, al di sotto del valore soglia di riferimento (50.000 €/QALY), e € 17.958 per anno di vita guadagnato. Tali risultati si sono mostrati robusti in seguito a variazioni dei parametri del modello, come riportato nell'analisi di sensibilità.

VALUTAZIONE ECONOMICA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE COMPARATO AL VACCINO ANTINFLUENZALE TRIVALENTE

INTRODUZIONE

L'Italia è allineata con i Paesi europei sul fatto che i principali destinatari dell'offerta di vaccino antinfluenzale debbano essere le persone di età pari o superiore a 65 anni, i bambini di età superiore ai 6 mesi, i ragazzi

e gli adulti fino a 65 anni affetti da patologie (es. patologie croniche, tumori, patologie per i quali sono programmati importanti interventi chirurgici) o in condizioni (es. donne nel 2° o 3° mese di gravidanza) che aumentano il rischio di complicanze in corso di influenza. Per queste categorie e per particolari categorie di lavoratori, il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) garantisce la gratuità dei vaccini antinfluenzali. L'introduzione del vaccino antinfluenzale quadrivalente, che comprende oltre ai due ceppi del virus antinfluenzale A (uguali a quelli presenti nel vaccino antinfluenzale trivalente) entrambi i *lineages* del ceppo B (mentre il trivalente ne include solo uno, che può essere Victoria o Yamagata, a seconda della stagione influenzale), consente di superare il problema legato al "mismatch" di tipo B, definito come la mancata concordanza, dal punto di vista antigenico, tra virus circolanti e ceppi vaccinali, che può essere causa di riduzione dell'efficacia dei vaccini trivalenti.

Se da un lato l'introduzione del vaccino quadrivalente porta benefici in termini di riduzione dei casi d'influenza e potenziali riduzioni di consumo di risorse associate a ospedalizzazioni e trattamenti ambulatoriali dovuti a complicanze dell'influenza, dall'altro lato è necessario stimare se tale strategia sia costo-efficace secondo la prospettiva del SSN, dati i possibili costi aggiuntivi associati all'acquisto del nuovo vaccino.

L'obiettivo di questo lavoro è quello di comparare costi ed effetti della strategia di vaccinazione anti-influenzale del vaccino quadrivalente con quelli della vaccinazione con il vaccino trivalente.

METODI

Si è adoperato per la presente analisi un modello di Markov multi-coorte, deterministico e statico, con un orizzonte temporale di 100 anni e con cicli di un anno (che riflettono l'andamento dell'influenza stagionale annuale) precedentemente presentato in uno studio di Van Vlaenderen e colleghi (2013) [1] e qui adattato al contesto italiano. Il modello markoviano è indicato in casi, come questo, in cui si presenta il rischio ripetuto d'influenza e la necessità di seguire la coorte della popolazione studiata (l'intera popolazione italiana) durante tutta la durata della vita. La coorte iniziale, costituita dall'intera popolazione italiana

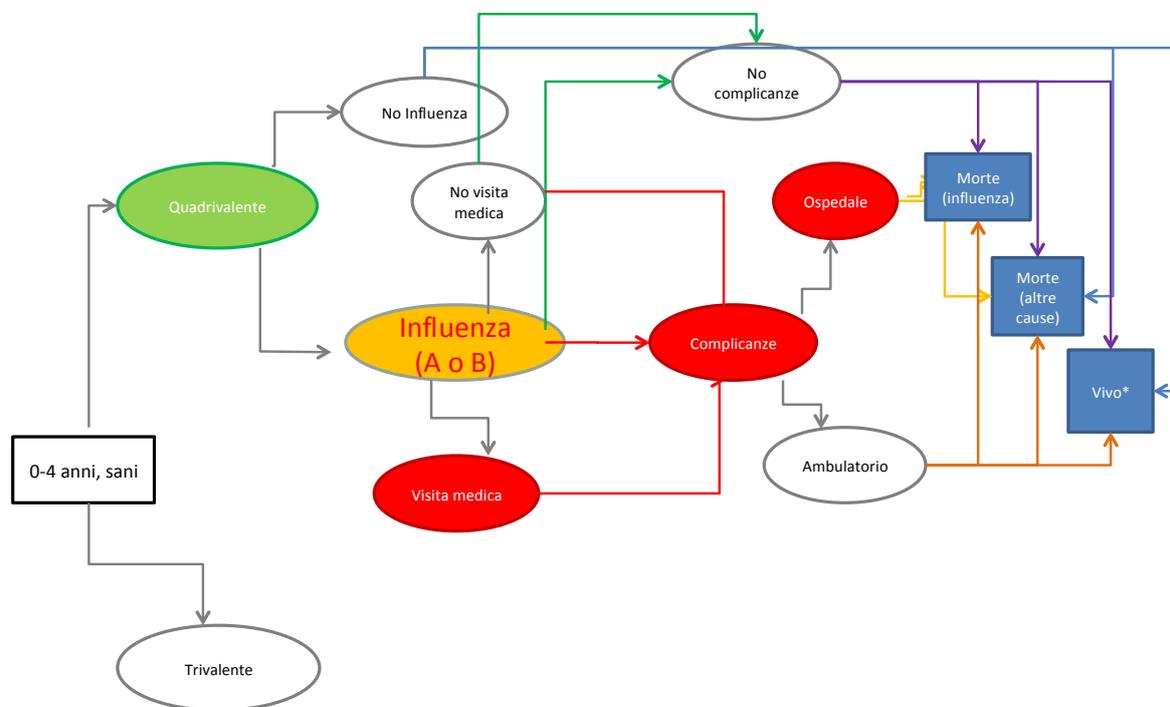
all'anno 2012, è suddivisa in 9 gruppi di età (0-4 anni, 5-17 anni, 18-49 anni, 50-64 anni, 65-69 anni, 70-74 anni, 75-79 anni, 80-84 anni, ≥ 85 anni) e 2 categorie di rischio ovvero individui sani (senza rischio di complicanze) e individui ad alto rischio di complicanze (complicanze di tipo respiratorio, cardiaco, del SNC, renale, gastrointestinale e otite media acuta). Tali coorti entrano nel modello secondo la distribuzione per età e categoria di rischio della popolazione italiana all'anno 2012 e possono ricevere la vaccinazione antinfluenzale con il vaccino quadrivalente o con il vaccino trivalente. Si assume che la copertura sia la stessa per le due strategie di vaccinazione, sulla base dei più recenti dati italiani per classi di età e categoria di rischio. Si è considerato il tasso di copertura vaccinale della stagione influenzale 2012-2013 per tutta la popolazione italiana, assumendo la stessa copertura per i vaccini quadrivalente e trivalente.

Ciascun soggetto può ricevere la vaccinazione con il vaccino quadrivalente o con il trivalente (o nessuna vaccinazione sulla base del tasso di copertura vaccinale) e può contrarre o meno l'influenza che può essere di tipo A o di tipo B. In caso d'influenza, ciascun soggetto può richiedere o meno assistenza medica ed avere o meno complicanze che possono essere trattate ambulatorialmente o necessitare di ospedalizzazione nei casi più gravi. Il modello segue la coorte iniziale durante tutta la durata della vita e tiene conto del tasso di mortalità della popolazione italiana in generale e di quella dovuta a complicanze. L'orizzonte temporale è di 100 anni, di conseguenza, la fascia di età più giovane, quella che va da 0 a 4 anni, viene seguita per 100 anni, mentre il gruppo di età che va da 70-74 anni, ad esempio, viene seguito solo per 30 anni perché il modello assume che gli individui all'interno della coorte saranno morti dopo tale periodo. Non si tiene conto degli effetti di *herd immunity*. Una rappresentazione grafica del modello è riportata nella Figura 1 ed è riferita alla popolazione che comprende i soggetti sani tra 0 e 4 anni. La stessa struttura del modello si utilizza per ciascuna classe di età e per le due categorie di rischio (con differenti probabilità degli eventi).

Il percorso descritto verrà ripetuto ogni anno per ciascuna classe di età separatamente, distinguendo tra individui ad alto rischio ed individui sani. La misura principale di esito sono gli anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità (QALYs), ma sono stati considerati

FIGURA 1

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DI UNA PARTE DEL MODELLO MARKOVIANO ADOPERATO



anche altri *outcomes* come la sopravvivenza, il numero di casi d'influenza evitati, la riduzione di complicanze, le ospedalizzazioni evitate e le morti evitate. Nell'analisi primaria si è calcolato il rapporto incrementale di costo-efficacia del vaccino quadrivalente rispetto al trivalente secondo la prospettiva del SSN, escludendo i potenziali effetti indiretti (*herd immunity*) del vaccino secondo la seguente formula: $(C_{QIV} - C_{TIV}) / (E_{QIV} - E_{TIV})^1$. In tale analisi è stata considerata l'efficacia del vaccino rispetto all'influenza confermata in laboratorio.

Nello scenario alternativo al caso base è stata considerata l'efficacia del vaccino contro le ILI (*influenza-like illness*) rispetto all'influenza confermata in laboratorio.

Al fine di valutare la robustezza di alcuni dati adoperati per l'analisi, è stata effettuata sia un'analisi di sensibilità deterministica univariata per evidenziare i parametri di maggior impatto sul rapporto di costo-efficacia, sia un'analisi probabilistica di secondo ordine, dove ad ogni parametro è stata assegnata una distribuzione statistica e i risultati ricalcolati

utilizzando simulazioni di Monte Carlo per stimare la probabilità che il vaccino QIV sia costo-efficace a differenti livelli di Willingness to pay (WTP).

DATI E FONTI

Dati demografici

La distribuzione della popolazione italiana per classi di età (per i 9 gruppi considerati nel modello) è stata ottenuta dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) [2] che riporta dati sulla popolazione residente ad inizio 2013 in Italia. Su un totale di 59.685.227 abitanti, la proporzione d'individui per classi di età è riportata nella Tabella 1. La percentuale di soggetti sani è stata ottenuta sottraendo la quota di soggetti ad alto rischio e residenti in case di riposo (secondo la formula: numero soggetti sani = 1 - individui ad alto rischio - individui in case di riposo). La percentuale d'individui ad alto rischio per ogni classe di età è stata ottenuta da uno studio di Ryan del 2006 [3].

QIV= vaccino quadrivalente; TIV= vaccino trivalente; C=costi; E=efficacia

TABELLA 1

DISTRIBUZIONE DELLA POPOLAZIONE PER CLASSI DI ETÀ E PER INDIVIDUI SANI E A RISCHIO				
FASCE DI ETÀ	PROPORZIONE INDIVIDUI PER CLASSI DI ETÀ	SOGGETTI SANI	SOGGETTI AD ALTO RISCHIO	RESIDENTI IN CASE DI RIPOSO
0-4 anni	4,59%	84,90%	15,10%	0,00%
5-17 anni	12,21%	84,82%	15,10%	0,08%
18-49 anni	42,38%	83,48%	16,00%	0,52%
50-64 anni	19,65%	54,64%	44,90%	0,46%
65-69 anni	5,47%	54,37%	44,90%	0,73%
70-74 anni	5,14%	53,85%	44,90%	1,25%
75-79 anni	4,27%	52,69%	44,90%	2,41%
80-84 anni	3,30%	49,95%	44,90%	5,15%
85 anni o più	3,00%	42,56%	44,90%	12,54%

TABELLA 2

TASSO DI COPERTURA VACCINALE PER CLASSI DI ETÀ E LIVELLI DI RISCHIO		
FASCE DI ETÀ	COPERTURA SOGGETTI SANI	COPERTURA SOGGETTI AD ALTO RISCHIO
0-4 anni	2,39%	2,39%
5-17 anni	2,21%	2,21%
18-49 anni	8,50%	15%
50-64 anni	8,50%	15%
65-69 anni	54,20%	54,20%
70-74 anni	54,20%	54,20%
75-79 anni	54,20%	54,20%
80-84 anni	54,20%	54,20%
85 anni o più	54,20%	54,20%

Per quel che riguarda il tasso di mortalità nella popolazione generale, sono stati utilizzati i dati ISTAT per l'anno 2013 [4] mentre per la popolazione a rischio, data la mancanza di dati italiani, è stato utilizzato un tasso di mortalità 10 volte superiore alla popolazione sana, sulla base dei dati del Department of Health del Regno Unito secondo cui il tasso di mortalità per 100.000 abitanti è di 0,4 per i gruppi non a rischio e 4,0 per i gruppi a rischio [5].

Copertura vaccinale

Per calcolare la copertura vaccinale, sia per la popolazione a rischio che per la popolazione sana per le 9 fasce di età incluse nel modello, si è fatto riferimento a due fonti di dati: i valori disponibili dal Ministero della Salute per la

stagione 2012-2013 e le stime effettuate nello studio PASSI per l'anno 2013 [6,7].

La prima fonte fornisce dati di copertura vaccinale per i soggetti sotto i 17 anni di età e per gli over 65enni senza distinguere tra soggetti a rischio e non, mentre il secondo studio fornisce la copertura vaccinale per soggetti a rischio e popolazione generale, considerando però solo la popolazione tra 18 e 64 anni (Tabella 2).

Efficacia del vaccino trivalente e quadrivalente (influenza A e B)

L'efficacia dei vaccini trivalente e quadrivalente nel prevenire casi d'influenza di tipo A e B, rappresenta un parametro fondamentale del modello.

Si è ritenuto opportuno ipotizzare due diversi scenari per tenere conto dell'efficacia

TABELLA 3

EFFICACIA DEI VACCINI TRIVALENTE E QUADRIVALENTE CONTRO INFLUENZA DI TIPO A E B					
FASCE DI ETÀ	TRIVALENTE			QUADRIVALENTE	
	INFLUENZA A	INFLUENZA B (MATCHING)	INFLUENZA B (NO MATCHING)	INFLUENZA A	INFLUENZA B
0-4 anni	59%	66%	44%	59%	66%
5-17 anni	59%	77%	52%	59%	77%
18-49 anni	61%	77%	52%	61%	77%
50-64 anni	61%	73%	49%	61%	73%
65-69 anni	58%	69%	47%	58%	69%
70-74 anni	58%	69%	47%	58%	69%
75-79 anni	58%	66%	44%	58%	66%
80-84 anni	58%	66%	44%	58%	66%
85 anni o più	58%	66%	44%	58%	66%

dei vaccini per i casi d'influenza confermata in laboratorio (caso base) e per i casi di *III* (scenario alternativo).

Nel caso base i dati sull'efficacia media del vaccino trivalente (per diverse classi di età) contro l'influenza di tipo A sono quelli stimati da una meta-analisi di Jefferson et al. e gli stessi valori sono stati utilizzati per il vaccino quadrivalente [8,9,10].

L'efficacia del vaccino trivalente contro l'influenza B è stata invece ottenuta da una meta-analisi negli adulti di Tricco et al. che ha incluso 4 RCTs, distinguendo tra casi di "matching" e di "mismatch" [11]. L'efficacia contro l'influenza di tipo B del vaccino quadrivalente è stata assunta uguale a quella del vaccino trivalente in caso di "matching". I valori di efficacia dei vaccini contro l'influenza confermata sono riportati nella Tabella 3.

Per stimare l'efficacia del vaccino trivalente nel caso d'influenza di tipo B bisogna tenere conto di 3 fattori:

1. la proporzione relativa di ceppi A e B circolanti per ciascuna stagione influenzale;
2. il *lineage* prevalente nel caso d'influenza di tipo B (Victoria o Yamagata) per ogni stagione influenzale;
3. il tipo di lineage presente nel vaccino che determina il livello di "matching".

Data la non completezza di dati italiani, abbiamo stimato la distribuzione dei virus A e B in Europa e calcolato la media di 9 stagioni influenzali a partire dalla stagione 2002-2003 esclusa la stagione della pandemica, ovvero la stagione 2009-2010. Allo stesso modo, abbiamo

stimato una media della distribuzione del virus B per tipo di lineage (Victoria o Yamagata) in Europa nelle nove stagioni in oggetto [12]. I dati di distribuzione di A e di B sono stati estratti ogni anno da settimane diverse (es. settimana 17, 16, 22 ecc.) . Il rationale di scelta è stato quello di estrarre tali dati dalla settimana corrispondente all' "ultima settimana della stagione influenzale".

Sulla base del tipo di *lineage* presente nel vaccino trivalente per ogni stagione dal 2002/2003 al 2012/2013 abbiamo infine calcolato qual è stato il livello di "matching" nelle ultime nove stagioni influenzali (esclusa la stagione della pandemica 2009-2010). Le Tabelle 4 e 5 illustrano i valori utilizzati e i risultati delle stime effettuate.

Considerando le ultime stagioni influenzali esclusa la stagione della pandemica 2009-2010, il livello di "matching" tra il lineage del vaccino trivalente e quello prevalente in Europa è stato del 39,92% (valore medio). Sulla base delle stime effettuate, è possibile calcolare l'efficacia del vaccino trivalente contro l'influenza di tipo B. Se, per esempio, nel caso di "matching" l'efficacia del vaccino è del 77% mentre in caso di "mismatch" è del 52% (come per la popolazione dai 5 ai 49 anni) dato un livello di "matching" del 39,92%, tale valore si ottiene utilizzando la seguente formula:

$$\text{Efficacia vaccino trivalente contro influenza B} = (77\% * 0,39) + (52\% * (1 - 0,39)) = 61,75\%$$

La stessa formula si applica a tutte le altre popolazioni incluse nel modello. Di

TABELLA 4

DISTRIBUZIONE TRA VIRUS A E B IN EUROPA IN 9 STAGIONI INFLUENZALI		
STAGIONE INFLUENZALE	VIRUS A	VIRUS B
	%	%
2003- 2004	99,05	0,95
2004- 2005	83,47	16,53
2005- 2006	40,16	59,84
2006- 2007	97,86	2,14
2007- 2008	61,44	38,56
2008- 2009	83,14	16,86
2010- 2011	66,10	33,90
2011- 2012	89,18	10,82
2012- 2013	46,66	53,34
MEDIA	74,12%	25,88%

TABELLA 5

DISTRIBUZIONE IN EUROPA IN 9 STAGIONI INFLUENZALI DEI LINEAGES VICTORIA E YAMAGATA E LIVELLO DI MATCHING CON IL LINEAGE INSERITO NEL VACCINO TRIVALENTE				
STAGIONE INFLUENZALE	B - VICTORIA	B - YAMAGATA	LINEAGE B CONTENUTO NEL VACCINO TRIVALENTE	LIVELLO DI "MATCHING"
2003- 2004	20,00%	80,00%	Victoria	20,00%
2004- 2005	43,92%	56,08%	Yamagata	56,08%
2005- 2006	90,53%	9,47%	Yamagata	9,47%
2006- 2007	56,00%	44,00%	Victoria	56,00%
2007- 2008	1,22%	98,78%	Victoria	1,22%
2008- 2009	97,38%	2,62%	Yamagata	2,62%
2010- 2011	91,33%	8,67%	Victoria	91,33%
2011- 2012	32,14%	67,86%	Victoria	32,14%
2012- 2013	9,56%	90,44%	Yamagata	90,44%
MEDIA	49,12%	50,88%		39,92% (S.E. 11,78%)

conseguenza mentre il vaccino trivalente e quello quadrivalente hanno la stessa efficacia contro l'influenza di tipo A, il vaccino quadrivalente mostra maggiore efficacia verso l'influenza di tipo B (77% contro 61,75%), dovuta ai casi di "mismatch" associati al vaccino trivalente. Tale vantaggio in termini di casi evitati dipenderà dalla distribuzione tra virus di tipo A e di tipo B per ogni stagione influenzale. In uno scenario alternativo, l'efficacia del vaccino trivalente e quadrivalente contro l'influenza confermata in laboratorio è stata sostituita dall'efficacia contro i casi di *ILI* (però solo per influenza di tipo A, data la mancanza di dati per il tipo B su *matching* e *mismatch*).

Probabilità di influenza A e B

Altro parametro presente nel modello è la probabilità di casi d'influenza A e B per ogni classe di età e per soggetti sani e a rischio, in assenza di vaccinazione, dati riportati nella Tabella 6 [13].

Probabilità di richiesta di consulto medico, di visita medica, di complicanze e di ospedalizzazioni

Il dato relativo alla probabilità di richiedere un consulto medico a seguito d'influenza è stato ottenuto da un articolo di Sessa et al.

TABELLA 6

PROBABILITÀ DI CONTRARRE INFLUENZA	
FASCE DI ETÀ	PROBABILITÀ DI AVERE INFLUENZA
0-4 anni	19,21%
5-17 anni	19,21%
18-49 anni	6,55%
50-64 anni	6,55%
65-69 anni	6,17%
70-74 anni	6,17%
75-79 anni	6,17%
80-84 anni	6,17%
85 anni o più	6,17%

TABELLA 7

PROBABILITÀ DI ACCEDERE A UNA VISITA MEDICA (MMG O PLS)	
FASCIA DI ETÀ	PROBABILITÀ DI VISITA MEDICA (MMG E PLS)
0-4 anni	99,30%
5-17 anni	99,70%
18-49 anni	99,73%
50-64 anni	99,70%
65-69 anni	99,30%
70-74 anni	99,30%
75-79 anni	99,30%
80-84 anni	99,30%
85-100 anni	99,30%

(2001) [14] e validato da esperti. Sessa et al., in uno studio osservazionale su un ampio campione hanno stimato che circa il 60% dei soggetti richiede tale tipo di consulto.

Nel caso in cui i soggetti si adopereranno per un consulto medico, la probabilità che essi saranno visitati dal medico di famiglia o dal pediatra di libera scelta è riportata nella tabella in basso [15].

Tra le complicanze da influenza, sono state considerate le seguenti:

- a. Complicanze respiratorie
 - Bronchite
 - Polmonite
 - Altre complicanze dell'apparato respiratorio
- b. Complicanze non respiratorie
 - Cardiache
 - Renali
 - Otite media acuta
 - Sistema nervoso centrale
 - Gastrointestinali (emorragie)

Il rischio di complicanze e il rischio di ospedalizzazione e decesso per ogni complicanza, è stato estrapolato da uno studio di Tappenden et al. del 2009) [16].

La probabilità di complicanze per soggetti sani e a rischio è riportata nella tabella 8. Le probabilità di ospedalizzazione per complicanze (bronchite, polmonite, complicanze cardiache, infezioni del tratto respiratorio alto, complicanze renali, otite media acuta, complicanze a carico del SNC) sono riassunte nella tabella 9, mentre quelle di decesso dopo il ricovero nella tabella 10.

A causa di dati italiani limitati, sono stati adoperati i dati del Regno Unito. Considerando i tassi derivati da Turner et al. (2003) (17) e il tasso di complicazione tasso calcolato da uno studio [15] è stato calcolato il numero di pazienti con complicazioni su 100.000. Lo stesso tasso di ospedalizzazione è stato assunto per tutte le complicazioni. Si è assunta la stessa probabilità per le rimanenti complicanze (0,65% per tutte le classi di età).

TABELLA 8

PROBABILITÀ DI COMPLICANZE PER SOGGETTI SANI E A RISCHIO									
	0-4 YRS	5-17 YRS	18-49 YRS	50-64 YRS	65-69 YRS	70-74 YRS	75-79 YRS	80-84 YRS	85 TO 100 YRS
SANI	8,02%	4,97%	5,04%	5,31%	8,05%	8,05%	8,05%	8,05%	8,05%
A RISCHIO	17,19%	13,50%	13,16%	11,88%	16,02%	16,02%	16,02%	16,02%	16,02%

TABELLA 9

PROBABILITÀ DI OSPEDALIZZAZIONE PER COMPLICANZE									
	0-4 YRS	5-17 YRS	18-49 YRS	50-64 YRS	65-69 YRS	70-74 YRS	75-79 YRS	80-84 YRS	85 TO 100 YRS
SANI	7,92%	1,89%	2,12%	4,31%	19,53%	19,53%	19,53%	19,53%	19,53%
A RISCHIO	0,00%	0,23%	6,50%	16,06%	30,45%	30,45%	30,45%	30,45%	30,45%

TABELLA 10

PROBABILITÀ DI DECESSO DOPO RICOVERO PER COMPLICANZE									
	0-4 YRS	5-17 YRS	18-49 YRS	50-64 YRS	65-69 YRS	70-74 YRS	75-79 YRS	80-84 YRS	85 TO 100 YRS
SANI	0,11%	0,11%	1,14%	2,47%	18,16%	18,16%	18,16%	18,16%	18,16%
A RISCHIO	0,00%	6,00%	2,89%	10,74%	26,77%	26,77%	26,77%	26,77%	26,77%

Costi

L'analisi è stata condotta secondo la prospettiva del SSN, per cui sono stati considerati solo i costi diretti sanitari. Nel dettaglio riportato nella tabella 11 sono elencate le categorie di costo adoperate nell'analisi.

Il valore del costo di somministrazione del vaccino (uguale per trivalente e quadrivalente) è pari a € 20,66 poiché somministrato dal medico di medicina generale (MMG). I costi associati alle visite presso il medico di medicina generale (MMG) e il pediatra (PLS) sono quelli relativi al tariffario delle prestazioni ambulatoriali fornite dal Ministero della Salute e risultano pari a €20,66 [18], mentre per le visite al Pronto Soccorso si è stimato un costo medio per accesso di € 283,01 sulla base del progetto Mattoni (triennio 2000-2003, Lazio) (19) (€241, aggiornato poi secondo l'indice dei prezzi al consumo [20]).

Il costo medio della terapia antibiotica è stato ottenuto da due recenti studi italiani di Esposito et al. (2011) [21] per i bambini (€3,7) e di Iannazzo et al. (2011) per gli adulti (€3,21) [22]. I costi di €3,70 e €3,21 nel 2011 sono stati deflazionati (moltiplicandoli per l'Indice dei Prezzi al

Consumo ISTAT) a 3,53€ e 3,06€ per il 2013. Il costo per i bambini dai 2 ai 5 anni di età si applica a tutti i soggetti sotto i 18 anni. Il costo finale si ottiene moltiplicando il costo aggiornato per la probabilità di ricevere antibiotici (che si assume essere pari a 47,3% per tutte le età).
 $47,3\% * 3,06, \text{ adulti} = 1,45\text{€}$
 $47,3\% * 3,53, \text{ bambini} = 1,67\text{€}$

Il prezzo del trattamento antivirale è la media di un trattamento per adulti di Zanamivir [100 mg (20 mg / die per 5 giorni)] a 38€ e Oseltamivir [750 mg (150 mg / die per 5 giorni)] a 39€ = 38,5€. Per il prezzo del dosaggio dei bambini sotto i 5 anni, il prezzo di un trattamento di Oseltamivir è considerato come Zanamivir e non è indicato in questa fascia di età. Per i bambini si è ipotizzato un dosaggio per il peso di 10kg-15kg, [300 mg (60 mg / die per 5 giorni)] al costo di €17,3 [23].

La Tabella 12 riporta i costi delle complicanze da influenza. Per le ospedalizzazioni sono state adoperate le tariffe DRG (pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale del 28 gennaio 2013) [24], tranne che per le complicanze cardiache e del Sistema Nervoso Centrale per le quali si è fatto riferimento ai valori riportati da Iannazzo et al. (2011), in cui gli Autori hanno stimato che

TABELLA 11

VOCI DI COSTO E RELATIVE FONTI		
CATEGORIE DI COSTO	COSTO (€)	FONTE
Prezzo vaccino trivalente	€ 6,15	Media ponderata del prezzo ex-factory per i volumi di vaccino trivalente adiuvati e non-adiuvati utilizzati
Prezzo vaccino quadrivalente	€ 11,08	Prezzo ex-factory vaccino QIV
Costo di somministrazione vaccinale	€ 20,66	Tariffario prestazioni ambulatoriali 2013, Ministero della Salute
Visite medico di base e pediatra	€ 20,66	Tariffario prestazioni ambulatoriali 2013, Ministero della Salute
Costo terapia antivirale soggetti <5 anni	€ 17,30	Unit cost: IMS data, Dosing, from the electronic Medicines Compendium (eMC) 2014: Zanamivir da: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2608 , Oseltamivir https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10446/SPC/Tamiflu+75mg+hard+capsule/
Costo terapia antivirale soggetti 5-100 anni	€ 38,50	Unit cost: IMS data, Dosing, from the electronic Medicines Compendium (eMC) 2014: Zanamivir from: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2608 , Oseltamivir https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10446/SPC/Tamiflu+75mg+hard+capsule/
Costo medio accesso pronto soccorso	€ 283,01	Progetto Mattoni (triennio 2000-2003, Lazio) aggiornato secondo indice prezzi al consumo.
Costo medio terapia antibiotica 0-17 anni	€ 1,45	Esposito et al. (2011) Costo finale ottenuto moltiplicando il costo iniziale per la probabilità di ricevere antibiotici.. Valore aggiornato al 2013 secondo indice prezzi al consumo
Costo medio terapia antibiotica adulti >18 anni	€1,67	Iannazzo et al. (2011) Costo finale ottenuto moltiplicando il costo iniziale per la probabilità di ricevere antibiotici. Valore aggiornato al 2013 secondo indice prezzi al consumo

tali complicanze siano associate a più di un DRG e hanno calcolato una media ponderata per la frequenza degli episodi. Il costo del trattamento ambulatoriale delle complicanze da influenza è stato ottenuto da uno studio di Marchetti e coll. (2007) [25]. In generale, ove necessario, i prezzi sono stati attualizzati all'anno 2013.

Qualità di vita

Nell'analisi si è scelto di utilizzare come parametro principale di valutazione dei benefici clinici il QALY (*quality-adjusted-life-year*) tenendo conto dell'impatto sulla qualità della vita dei soggetti di un episodio di influenza e delle sue potenziali complicanze.

Nel caso base è stato considerato il dato

relativo alla perdita di utilità associata a un episodio d'influenza (senza complicanze) pari a 0,68 per soggetti sotto i 65 anni di età e di 0,88 per le persone dai 65 anni in su, mentre la durata media dell'episodio è stata considerata di 8 giorni [16].

Per quel che riguarda invece la perdita di utilità associata a casi d'influenza con complicanze (e potenziali ospedalizzazioni) sono state considerate le disutilità utilizzate nei lavori di Rothenberg [26,27,28] del Regno Unito dove si è stimata una perdita di 0,88 per ciascuna complicanza trattata ambulatorialmente per gli over 65enni e di 0,68 per gli under 65enni e una perdita di utilità pari a 0,98 per ogni complicanza che ha richiesto ospedalizzazione per gli over 65enni e pari a 0,80 per i soggetti di età inferiore ai 65enni. Per ciascuna

TABELLA 12

COSTI COMPLICANZE TRATTATE IN AMBULATORIO E IN OSPEDALE		
COMPLICANZE	COSTO (€)	FORTE
Trattamento ambulatoriale complicanze (eccetto OM)	90,32	Marchetti (2007). Valore di €80 rivalutato al 2013. Coefficiente di rivalutazione monetaria 1.129
Trattamento ambulatoriale otite media	56,45	Marchetti (2007). Valore di €50 rivalutato al 2013. Coefficiente di rivalutazione monetaria 1.129
Bronchite (ospedalizzazione) <18 anni	1538	DRG 98 Bronchite e asma < 18 anni (2013)
Bronchite (ospedalizzazione) >18 anni	1832	DRG 97 Bronchite e asma, età > 17 anni senza CC (2013)
Polmonite (ospedalizzazione) <18 anni	1948	DRG 91 Polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni (2013)
Polmonite (ospedalizzazione) >18 anni	2291	DRG 90 Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni senza CC (2013)
URTI <18 anni	5768	DRG 81 Infezioni e infiammazioni respiratorie, età < 18 anni (2013)
URTI >18 anni	4422	DRG 80 Infezioni e infiammazioni respiratorie, età > 17 anni senza CC (2013)
Complicanze cardiache	3544,16	Iannazzo 2011 – Ospedalizzazione per sindrome acuta coronarica. Valore di €3489 rivalutato al 2013. Coefficiente di rivalutazione monetaria 1,015
Complicanze renali	3734	DRG 315 Insufficienza renale (2013)
Complicanze sistema nervoso centrale	3507,59	Iannazzo 2011 – Ospedalizzazione per ictus cerebrale Valore di €3453 rivalutato al 2013 Coefficiente di rivalutazione monetaria 1,015
Otite media <18 anni	662	DRG 69 Otite media e infezioni alte vie respiratorie, età > 17 anni senza CC (2013)
Otite media >18 anni	1247	DRG 91 Polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni (2013)
Emorragia gastrointestinale	2091	DRG 175 Emorragia gastrointestinale senza CC (2013)

complicanza la durata dell'episodio [15] è stata considerata variabile in base all'età ed è riportata nella tabella 13.

RISULTATI

Caso base

Utilizzando tutti i valori dei parametri riportati per il caso base e seguendo tutta la popolazione italiana dell'anno 2013 (59.685.227 individui) in un orizzonte *life-time*, una strategia di vaccinazione antinfluenzale con il vaccino quadrivalente, invece che con il trivalente, porterebbe a una riduzione di 1.413.887 casi d'influenza, 169.638 complicanze (di cui 41.862 trattate in ospedale mentre il restante 127.776 a livello ambulatoriale) e 20.905 morti. Tali riduzioni si tramutano in un guadagno di

QALYs (senza applicazione di tasso di sconto) pari 198.917, e di anni di vita guadagnati pari a 218.887. Applicando un tasso di sconto del 3% come raccomandato dalle linee guida italiane di farmaco-economia (AIES,2001) [29], tali riduzioni si tramutano in un guadagno pari a 57.558 QALYs e 60.523 anni di vita guadagnati.

La strategia di vaccinazione quadrivalente porterebbe a un aumento del costo complessivo del vaccino di € 1.141.308.802 ma a una contemporanea diminuzione di costi associati al trattamento di casi di influenza e sue complicanze, per un costo risultante aggiuntivo totale di € 1.086.855.233 (sempre applicando un tasso di sconto del 3%).

L'uso del vaccino antinfluenzale quadrivalente in sostituzione al vaccino antinfluenzale trivalente porterebbe a un aumento di spesa (in un orizzonte *lifetime*) con un rapporto incrementale di costo-efficacia di 18.883 €/QALY, al di sotto dei valori soglia di costo-efficacia (€50.000 per QALY).

TABELLA 13

DISUTILITÀ ASSOCIATE ALLE COMPLICANZE DOVUTE A INFLUENZA					
FASCIA DI ETÀ	0-4 anni	5-17 anni	18-49 anni	50-64 anni	65-100 anni
PERDITA DI UTILITÀ PER COMPLICANZA (CON OSPEDALIZZAZIONE)	-0,80	-0,80	-0,80	-0,80	-0,98
DURATA OSPEDALIZZAZIONE	3 giorni	5 giorni	7 giorni	11 giorni	14 giorni
PERDITA DI UTILITÀ PER COMPLICANZA (TRATTAMENTO AMBULATORIALE)	-0,68	-0,68	-0,68	-0,88	-0,88

TABELLA 14

EFFETTI E BENEFICI ASSOCIATI AI VACCINI TRIVALENTE E QUADRIVALENTE			
TIPOLOGIA DI EVENTI	TIV	QIV	DIFFERENZA (QIV-TIV)
Casi di influenza	188.379.033	186.965.146	-1.413.887 (-0,75%)
Complicanze	15.292.013	15.122.375	- 169.638 (-1,11%)
Ospedalizzazioni	2.066.516	2.024.653	- 41.862 (-2,03%)
Decessi	846.628	825.722	-20.905(-2,47%)
LYs-Anni di vita totali (scontati al 3%)	1.420.365.936	1.420.426.459	60.523
QALYs totali (scontati al 3%)	1.284.449.381	1.284.506.939	57.558

TABELLA 15

COSTI ASSOCIATI A VACCINAZIONE E TRATTAMENTI DELL'INFLUENZA NEGLI SCENARI IN CUI SI USANO IL VACCINO TRIVALENTE (TIV) E QUELLO QUADRIVALENTE (QIV)			
TIPOLOGIA DI COSTO	TIV (€)	QIV (€)	DIFFERENZA (QIV-TIV) (€)
Costo vaccinazione (acquisto e somministrazione)	€ 6.201.111.053	€ 7.342.419.855	€ 1.141.308.802 (18,40%)
Costo trattamento influenza senza complicazioni	€ 1.379.314.642	€ 1.372.085.637	-€ 7.229.005 (-0,52%)
Costo ospedalizzazioni	€ 2.466.634.872	€ 2.423.831.610	-€ 42.803.262 (-1,74%)
Costo trattamenti ambulatoriali di complicanze	€ 583.200.635	€ 579.070.677	-€ 4.129.958 (-0,71%)
COSTO TOTALE	€ 10.699.443.138	€ 11.786.298.371	€ 1.086.855.233 (10,16%)

Il costo incrementale per anno di vita guadagnato è invece pari a 17.958 €/LY

Risultati dopo il primo anno di vaccinazione

Nel primo anno, la vaccinazione con il QIV invece che con il trivalente porterebbe a una riduzione di 13.065 casi di influenza, 1.572 complicanze e 178 decessi come rappresentato nella Tabella 18.

Scenario alternativo

ILI vs influenza confermata in laboratorio

Un aspetto fondamentale dell'analisi è la scelta di utilizzare nel caso base i dati di efficacia del vaccino contro influenza confermata in laboratorio e non contro ILI. In uno scenario alternativo, abbiamo utilizzato i dati ottenuti dalla meta-analisi di Jefferson et al. (2012) per l'efficacia del vaccino trivalente contro ILI (e assunto identico per il quadrivalente). Come

TABELLA 16

RAPPORTO INCREMENTALE DI COSTO-EFFICACIA UTILIZZANDO QALYS COME MISURA PRINCIPALE DI BENEFICIO			
	TIV	QIV	DIFFERENZA (QIV-TIV)
Costi totali (coorte)	10.699.443.138	11.786.298.371	1.086.855.233
QALY totali (coorte)	1.284.449.381	1.284.506.939	57.558
ICER			€/QALY18.883

TABELLA 17

RAPPORTO INCREMENTALE PER ALTRE MISURE DI BENEFICIO	
ICER	€
C/anno di vita guadagnato	€ 17.957,77/ LY guadagnati
C/caso di influenza evitato	€ 768,7/ influenza case avoided
C/visita ambulatoriale evitata	€ 1.281,17/ GP visit avoided
C/ospedalizzazione evitata	€ 25.962,68 / hospitalisation avoided
C/morte evitata	€ 51.989,12 / death avoided

TABELLA 18

TIPOLOGIA DI EVENTI AD UN ANNO DALLA VACCINAZIONE CON TIV E QIV			
TIPOLOGIA DI EVENTI AD UN ANNO DALLA VACCINAZIONE	TIV	QIV	DIFFERENZA (QIV-TIV)
Casi di influenza	4.827.143	4.808.929	-18.214 (-0,38%)
Complicanze	362.816	360.625	-2.192 (-0,60%)
Ospedalizzazioni	31.673	31.163	-509 (-1,61%)
Decessi	10.368	10.120	-248 (-2,39%)

si può evincere dalla Tabella 19, l'efficacia del vaccino trivalente e quadrivalente contro ILI è molto più bassa che contro influenza confermata.

Tali dati sono disponibili solo per influenza di tipo A e non per quella di tipo B. Utilizzando i valori di Jefferson per l'efficacia dei vaccini trivalente e quadrivalente contro ILI, si ottiene un aumento di costi per entrambe le strategie vaccinali (minori casi evitati e maggiori costi di trattamento e complicanze) e minori QALYs, ma l'impatto sul rapporto incrementale di costo efficacia è minimale (18.873 €/QALY)

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Per valutare l'impatto della variazione simultanea di più parametri del modello, si è condotta un'analisi di sensibilità probabilistica di secondo ordine, nella quale a ciascun parametro è stata assegnata una distribuzione.

Sulla base di tali distribuzioni popolate con

dati ottenuti in letteratura, si sono effettuate 1.000 simulazioni di Monte Carlo, per stimare la probabilità che il vaccino quadrivalente fosse costo-efficace rispetto al trivalente a differenti livelli di disponibilità a pagare. Nella figura 2 si presenta la curva di accettabilità, che mostra la probabilità che il vaccino sia costo-efficace a vari livelli di disponibilità a pagare. Tale curva mostra che assumendo una disponibilità a pagare di €20.000 per QALY, la probabilità che il vaccino quadrivalente sia costo-efficace è pari a 95%, mentre sale al 99% alla soglia di €30.000 per QALY e al 100% a un livello di €50.000 per QALY.

Tali risultati mostrano la grande robustezza del caso base, confermata anche dall'analisi di sensibilità univariata nella quale i risultati del caso base variano minimamente al variare dei parametri del modello, fatta eccezione nel caso di assumere un'ampia variazione nella percentuale di circolazione tra influenza di tipo A e di tipo B o nella probabilità di "matching" per il vaccino trivalente. Tuttavia, solo per

TABELLA 19

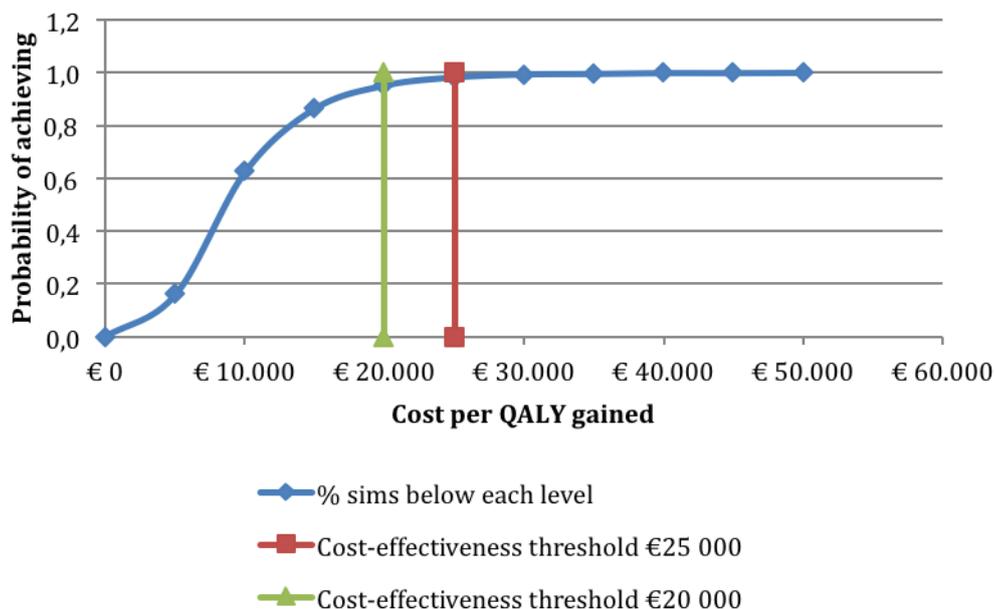
EFFICACIA VACCINO TRIVALENTE E QUADRIVALENTE CONTRO INFLUENZA CONFERMATI E ILI (JEFFERSON, 2012)

	ILI	INFLUENZA
BAMBINI	36%	59%
ADULTI	20%	61%
ANZIANI	43%	58%

FIGURA 2

CURVA DI ACCETTABILITÀ

Cost-effectiveness Acceptability Curve



valori molto inferiori di circolazione d'influenza di tipo B o molto superiori nella probabilità di "matching" del vaccino trivalente rispetto ai valori utilizzati nel caso base, si è superata la soglia dei €50.000 per QALY.

CONCLUSIONI

L'analisi svolta ha mostrato come una strategia di vaccinazione antinfluenzale con il vaccino quadrivalente risulti costo-efficace rispetto alla vaccinazione con il vaccino trivalente. In particolare, dato il rischio di "mismatch" per il vaccino trivalente rispetto al

virus influenzale di tipo B in alcune stagioni influenzali, l'uso del vaccino quadrivalente porterebbe a una notevole riduzione di casi d'influenza e risparmio di risorse associate a tali casi, che compenserebbe parzialmente il possibile maggior costo d'acquisto del vaccino.

Nel caso base del modello di costo-efficacia, si è stimato che l'uso del vaccino antinfluenzale quadrivalente porterebbe a una riduzione – rispetto alla vaccinazione con il TIV - di 1.413.887 casi d'influenza, 169.638 complicanze (di cui 41.862 trattate in ospedale mentre il restante 127.776 a livello ambulatoriale) e 20.905 morti, considerando tutta la popolazione italiana e in un orizzonte temporale lifetime.

Il rapporto incrementale di costo-efficacia è risultato pari a 18.883 €/QALY, al di sotto del valore soglia di riferimento (50.000 €/QALY), e € 17.958 per anno di vita guadagnato,. Tali

risultati si sono mostrati robusti in seguito a variazioni dei parametri del modello, come riportato nell'analisi di sensibilità.

Bibliografia

- [1] Van Vlaenderen, I, Van Bellinghen LA, Meier G, Nautrup BP. An approximation of herd effect due to vaccinating children against seasonal influenza - a potential solution to the incorporation of indirect effects into static models. *BMC Infect Dis* 2013; 13:25
- [2] Istituto Nazionale di Statistica, Istat. Disponibile online al sito: <http://www.demo.istat.it/pop2013/index.html> (Ultimo accesso: 25 Febbraio 2015)
- [3] Ryan J, Zoellner Y, Gradi B et al. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine*. 2006 Nov 17; 24(47-48): 6812-22
- [4] Geo Demo istat.it Tavole di mortalità della popolazione italiana. Ripartizione: Italia-Maschi-Femmine-Anno 2013. Disponibile online al sito: <http://www.demo.istat.it/unitav2012/index.html?lingua=ita>; (Ultimo accesso: 16 Marzo 2015)
- [5] DoH Letter 25 May 2011 Gateway reference number: 16066 - Table on page 3. Disponibile online al sito: www.dh.gov.uk/cmo (Ultimo accesso: 16 marzo 2015)
- [6] Ministero della Salute, vaccinazione antinfluenzale, stagione 2012-2013 (Children ages <5 & elderly 65+). Disponibile online al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_679_listaFile_itemName_5_file.pdf (Ultimo accesso: 16 marzo 2015)
- [7] EpiCentro, Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica, a cura del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, La sorveglianza Passi, Vaccinazione antinfluenzale, Dati nazionali 2013. (Adults healthy, ages 18-64) Disponibile online al sito: <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale.asp> (Ultimo accesso: 16 marzo 2015)
- [8] Jefferson T, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD004879. Review, p182.
- [9] Jefferson T, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD001269. Review, p71.
- [10] Jefferson T, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Feb 17;(2):CD004876. Review, p111.
- [11] Tricco AC, Chit A, Soobiah C, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2013; 11:153.
- [12] Years 2003/04-2012/13, ECDC Surveillance Reports. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/epidemiological_data/Pages/archive_weekly_electronic_bulletins.aspx; http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/epidemiological_data/Pages/Weekly_Influenza_Surveillance_Overview.aspx?p=12.
- [13] Turner et al, Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B, *Health Technology Assessment* 2003; Vol. 7: No. 35. Disponibile online sul sito: : http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0006/60549/Appendices-hta7350.pdf. (Ultimo accesso 17 Aprile 2015)
- [14] Sessa et al, The incidence, natural history and associated outcomes of influenza like illness and clinical influenza in Italy. *Family Practice* 2001;18: 629-634
- [15] Cost of Illness Associated With Influenza in the UK. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Disponibile online al sito: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01521416> NLM Identifier: NCT01521416 (Ultimo accesso 17 Aprile 2015)
- [16] Tappenden et al, Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2009; Vol. 13: No. 11 (p 73-75, table 34)
- [17] Turner et al, Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B, *Health Technology Assessment* 2003; Vol. 7: No. 35 Appendix 11
- [18] Allegato 3 al Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012, Tariffario prestazioni ambulatoriali 2013
- [19] Ministero della Salute, Progetto Mattoni SSN, Pronto Soccorso e sistema 118, Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza. Disponibile online al sito: http://www.mattoni.salute.gov.it/mattoni/documenti/11_Valutazione_costi_dell_emergenza.pdf . Page 15 (ultimo accesso: 16 marzo 2015)
- [20] <http://dati.istat.it/?lang=en> (Ultimo accesso: 25 Febbraio 2015)
- [21] Esposito et al. Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community. *Journal of Infection* (2011) 62, 379-387
- [22] Iannazzo S. Pharmacoeconomic evaluation of the MF59-

- adjuvanted influenza vaccine in the elderly population in Italy. *Jprev Med Hyg* 2011;52: 1-8
- [23] Unit cost: IMS data, Dosing, from the electronic Medicines Compendium (eMC) 2014: Zanamivir da: Disponibile online ai siti: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2608>, Oseltamivir <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10446/SPC/Tamiflu+75mg+hard+capsule/> (Ultimo accesso 16 marzo 2015)
- [24] Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale", n. 23 del 28 gennaio 2013 - Serie generale. Disponibile online sul sito http://www.crob.it/crob/files/docs/10/63/33/DOCUMENT_FILE_106333.pdf. (Ultimo accesso: 25 Febbraio 2015)
- [25] Marchetti et al. Cost-Effectiveness of Adjuvanted Influenza Vaccination of Healthy Children 6 to 60 Months of Age. 2007. *Human Vaccines*, 3:1, 14-22, DOI: 10.4161/hv.3.1.3657. Disponibile online al sito: <http://dx.doi.org/10.4161/hv.3.1.3657> (Ultimo accesso: 16 marzo 2015)
- [26] Rothberg MB, Fischer D, Kelly B, Rose DN. Management of influenza symptoms in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:1055-1062. (Bambini)
- [27] Rothberg MB, He S, Rose DN. Management of influenza symptoms in healthy adults. *J Gen Intern Med* 2003a;18:808-815. (Adulti)
- [28] Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med* 2003b; 139(5 Pt 1):321-329. (Anziani)
- [29] Linee guida AIES. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Politiche sanitarie*, 2009; 10-91:99



ELEMENTI CHIAVE

Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui

- L'influenza è una malattia infettiva causata da un virus che colpisce le vie aeree (naso, gola e polmoni). Poiché il virus si trasmette con molta facilità, attraverso le goccioline di muco e di saliva, l'infezione è molto contagiosa e può essere trasmessa sia direttamente (tosse, starnuti, colloquio a distanza molto ravvicinata) che indirettamente (dispersione delle goccioline e delle secrezioni su oggetti e superfici). I virus influenzali hanno un elevato grado di instabilità genetica e questo determina la comparsa continua di varianti con potere epidemico e/o pandemico.
- In Italia, nella stagione 2012-2013, il sistema di sorveglianza InFluNet ha stimato 6.172.000 casi di sindrome influenzale (*Influenza Like Illness, di seguito ILI*). Questo equivale a dire che il 10,5% della popolazione è stato interessato dalla problematica. Nelle ultime dieci stagioni influenzali la fascia di età maggiormente colpita è risultata quella dei bambini da 0 a 4 anni di età. L'influenza è responsabile di complicanze a carico dell'apparato respiratorio, del sistema nervoso centrale, del cuore e dei reni. Il tasso di ospedalizzazione varia in funzione dell'età e aumenta nelle stagioni influenzali con predominanza del virus A H3N2, seguite da quelle con circolazione prevalente del virus B. Tra le complicanze, le infezioni del tratto respiratorio inferiore, che colpiscono prevalentemente i bambini al di sotto dei 5 anni di età, sono particolarmente rilevanti.
- L'influenza, inoltre, si rende responsabile di un eccesso di mortalità quantificabile, in Europa, in 38.500 decessi in media ogni anno.
- Nell'uomo i ceppi virali responsabili dell'influenza sono due, A e B. Il virus di tipo A circola attualmente nell'uomo con due sottotipi, H1N1 e H3N2. Il virus di tipo B non possiede sottotipi, ma comprende due *lineages* con corredo antigenico distinto: Yamagata e Victoria. Nonostante, in generale, il virus A circoli in Europa maggiormente rispetto al virus B, i dati delle stagioni influenzali dal 2003-2004 al 2012-2013 riportano che il virus B è stato dominante (60%) nella stagione 2005-2006 e che in altre tre stagioni vi è stata co-circolazione di entrambi i virus con una rilevante prevalenza di virus B (39% nella stagione 2007-2008, 29% nella stagione 2010-2011 e 37% nella stagione 2012-2013). Entrambi i *lineages* Victoria e Yamagata hanno circolato in Europa durante le dieci stagioni menzionate con distribuzioni variabili a seconda della stagione.
- Per quanto riguarda i dati italiani delle stagioni dal 2003-2004 al 2012-2013, in cinque di queste vi è stata una maggiore prevalenza del virus A; tuttavia i due virus hanno co-circolato nelle stagioni 2007-2008 (52,3% A versus 47,7% B), e in quella del 2010-2011 (72,6% A versus 27,4% B), mentre nella stagione 2012-2013 ha circolato maggiormente il virus influenzale B (42,2% A versus 57,8% B). I dati relativi alla distribuzione dei due *lineages* Victoria e Yamagata in Italia non sono rilevati e riportati dal sistema di sorveglianza InFluNET, tuttavia sono disponibili dati provenienti da rilevazioni regionali che riportano lo stesso andamento europeo, evidenziando in diverse stagioni la co-circolazione di entrambi i *lineages* B.
- La co-circolazione dei due *lineages* B

Victoria e Yamagata nella stessa stagione influenzale, insieme alla possibile non corretta previsione del ceppo virale B da includere nel vaccino, ha determinato nell'ultimo decennio un livello variabile di *mismatch* B ovvero di non corrispondenza tra il ceppo B contenuto nel vaccino e quello che ciascun anno causa la maggioranza delle infezioni e il conseguente carico di malattia. Tale fenomeno è stato registrato in Europa in quattro su otto stagioni tra il 2003-2004 e il 2010-2011. Per quanto riguarda l'Italia, in Liguria il *mismatch* si è verificato in cinque su dieci stagioni (dalla stagione 2001-2002 alla stagione 2010-2011) mentre in Lombardia in quattro delle stagioni comprese tra il 2004-2005 e il 2012-2013.

- In Italia, come raccomandato nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 e nella circolare annuale del Ministero della Salute, i principali destinatari dell'offerta della vaccinazione antinfluenzale sono i soggetti di età pari o superiore a 65 anni e i bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni affetti da patologie (es. patologie croniche, tumori, patologie per i quali sono programmati importanti interventi chirurgici) o in condizioni che aumentano il rischio di complicanze in corso di influenza (es. donne nel 2° o 3° mese di gravidanza). Per queste categorie e per particolari gruppi di lavoratori, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) garantisce la gratuità dei vaccini antinfluenzali. Il PNPV indica inoltre i seguenti obiettivi di copertura vaccinale: 75% come obiettivo minimo perseguibile e 95% come obiettivo ottimale tanto nei soggetti ≥ 65 anni che nei gruppi a rischio.
- Fino alla stagione 2013-2014, i vaccini antinfluenzali disponibili in commercio in Italia erano trivalenti, ovvero contenevano gli antigeni dei due sottotipi del virus influenzale A (H1N1 e H3N2) e un solo un antigene del ceppo B. La presenza di un solo ceppo B all'interno dei vaccini trivalenti non consente di ottenere sempre protezione nei confronti del *lineage* B circolante, limitando l'efficacia del vaccino.
- Il vaccino trivalente inattivato (TIV) ha mostrato, nei bambini sani, un'efficacia compresa tra il 59% e il 65% nei confronti dei casi di influenza confermati in laboratorio (LCC) e tra il 33% e il 45% per quelli confermati clinicamente (CCC). Negli adulti, l'efficacia è risultata variabile tra il 59% e il 67%, considerando l'outcome LCC. Infine, nei soggetti ≥ 65 anni, il vaccino ha mostrato un'efficacia del 58% (IC95% 34-73%) sempre nei confronti dei LCC.
- In relazione al profilo di sicurezza, le reazioni avverse ai vaccini antinfluenzali, sia locali che sistemiche, si sono dimostrate di scarsa rilevanza clinica. Gli eventi avversi più frequenti sono: febbre, cefalea, eritema, orticaria, reazioni locali.
- Alla luce delle modificate condizioni epidemiologiche dei virus influenzali che, a partire dal 2000, vedono la co-circolazione di entrambi i *lineages* B, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e altre autorità scientifiche, tra cui quelle europee, hanno espresso dal 2012 la necessità di un vaccino quadrivalente al fine di superare i problemi legati alla mancata protezione verso i virus influenzali B non presenti nel vaccino, ma circolanti, che rappresentano un rischio effettivo per le popolazioni vulnerabili. Si è reso, pertanto, necessario un miglioramento dei vaccini antinfluenzali, ovvero l'inserimento dei due ceppi B all'interno di essi.
- In linea con le raccomandazioni dell'OMS sull'uso del vaccino quadrivalente, FLU-QIV (nome commerciale *Fluarix Tetra*[®]) è il primo vaccino antinfluenzale quadrivalente che, rispetto al vaccino trivalente, contiene i due sottotipi di virus A ed entrambi i *lineages* di virus B. L'ampio programma di sviluppo clinico del vaccino quadrivalente FLU-QIV ha dimostrato che l'aggiunta di un secondo *lineage* B non genera interferenze immunologiche con gli altri tre ceppi virali, sia nei bambini, sia negli adulti, sia negli anziani. Infatti, il vaccino quadrivalente è risultato non inferiore

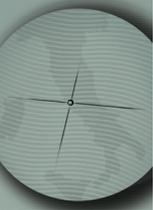
dal punto di vista immunogenico al vaccino trivalente per i tre ceppi in comune e ha prodotto una risposta immune superiore rispetto al ceppo B addizionale. Il profilo di sicurezza e reattogenicità è risultato, inoltre, sovrapponibile a quello dei vaccini trivalenti con i quali è stato confrontato.

- Attraverso un modello di Markov multi-coorte, deterministico e statico, sono stati comparati i costi e gli effetti della strategia di vaccinazione antinfluenzale con il vaccino quadrivalente rispetto a quelli della vaccinazione con vaccino trivalente, nel contesto italiano. L'analisi è stata condotta secondo la prospettiva del SSN considerando la coorte dell'intera popolazione italiana, stratificata per gruppi di età e livello di rischio, in un orizzonte temporale lifetime. Il modello è stato alimentato con i dati demografici ed epidemiologici italiani mentre per i dati di efficacia sono stati considerati i risultati derivanti dalle meta-analisi pubblicate. Per il trivalente è stato utilizzato un prezzo pari a €6,15 (derivante dalla media di prezzo ponderata per i volumi di trivalente adiuvati e non-adiuvati) mentre per il vaccino quadrivalente è stato considerato un prezzo di €11,08.
- Nel caso base del modello di costo-efficacia, si è stimato che l'uso del vaccino antinfluenzale quadrivalente

porterebbe a una riduzione rispetto alla vaccinazione con il trivalente di 1.413.887 casi d'influenza, 169.638 complicanze (di cui 41.862 trattate in ospedale mentre il restante 127.776 a livello ambulatoriale) e 20.905 morti, considerando tutta la popolazione italiana e un orizzonte temporale lifetime. Il rapporto incrementale di costo-efficacia è risultato pari a 18.883 €/QALY, al di sotto del valore soglia di riferimento (50.000 €/QALY), e € 17.958 per anno di vita guadagnato. Tali risultati si sono mostrati robusti in seguito a variazioni dei parametri del modello, come riportato nell'analisi di sensibilità

- Alla luce di questi risultati è possibile affermare che, in linea con quanto raccomandato dal OMS, il vaccino FLU-QIV è in grado di superare i limiti degli attuali vaccini antinfluenzali trivalenti garantendo analoga protezione verso l'influenza A e una protezione più ampia nei confronti dell'influenza B grazie al superamento del problema del *B-mismatch* totale o parziale. I benefici clinici aggiuntivi rispetto al vaccino trivalente, sommati al profilo favorevole del rapporto incrementale di costo-efficacia, ne fanno uno strumento rispondente agli attuali bisogni di sanità pubblica.





QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH