



♥♥ L'importanza della ♥♥  
**VACCINAZIONE**  
**ANTI INFLUENZALE**

nei pazienti con malattie cardiovascolari

# DOCUMENTO INTERSOCIETARIO SIPREC - SITI

## L'IMPORTANZA DELLA VACCINAZIONE ANTI INFLUENZALE NEI PAZIENTI CON MALATTIE CARDIOVASCOLARI

*M. Volpe, R. Siliquini, A. Battistoni, P. Bonanni, G. Gabutti, G. Nati*



## **Corrispondenza:**

*Massimo Volpe*

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma Sapienza

IRCCS San Raffele, Roma

Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

massimo.volpe@uniroma1.it

*Roberta Siliquini*

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIt)

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatria Università di Torino

roberta.siliquini@unito.it

# INDICE

**Aspetti epidemiologici e ruolo protettivo della vaccinazione antinfluenzale in pazienti con malattie cardiovascolari** 1

*Roberta Siliquini*

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI)  
Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatria Università di Torino

**Impatto dell'influenza sulle malattie cardiovascolari: basi fisiopatologiche e manifestazioni cliniche** 5

*Massimo Volpe*

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma Sapienza  
IRCCS San Raffaele, Roma  
Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

**La vaccinazione antinfluenzale: impatto sullo sviluppo di eventi cardiovascolari. Aspetti epidemiologici e studi clinici** 12

*Allegra Battistoni*

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma Sapienza  
Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

**La vaccinazione antinfluenzale nei pazienti ad alto rischio** 19

*Giovanni Gabutti*

Coordinatore GdL "Vaccini e Politiche Vaccinali", Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI)

**Appropriatezza vaccinale per i pazienti a rischio cardiovascolare aumentato, anche in relazione all'età** 27

*Paolo Bonanni*

Dipartimento di Scienze della Salute – Università degli Studi di Firenze  
Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI)

**Strategia ed organizzazione della vaccinazione anti-influenzale sul territorio: il ruolo del Medico di Medicina Generale** 35

*Giulio Nati<sup>1,2</sup>, Giovanni Gabutti<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Membro Gruppo di Lavoro Regionale Strategie Vaccinali- Regione Lazio

<sup>2</sup>Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

<sup>3</sup>Coordinatore GdL "Vaccini e Politiche Vaccinali", Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI)

# Aspetti epidemiologici e ruolo protettivo della vaccinazione antinfluenzale in pazienti con malattie cardiovascolari

*Roberta Siliquini*

L'influenza è un'infezione respiratoria acuta causata da virus diffusi in tutto il mondo, capace di provocare malattie di varia gravità che talvolta portano all'ospedalizzazione e alla morte. La sua sorveglianza globale è attiva costantemente, in quanto rientra tra le principali cause di morbosità e mortalità a livello mondiale. Tra novembre ed aprile, l'influenza si manifesta con picchi stagionali nell'emisfero settentrionale e nei mesi tra giugno ed ottobre nell'emisfero meridionale.

L'influenza è da considerarsi una importante problematica di Sanità Pubblica, non solo a causa della potenziale gravità ma anche per l'elevato consumo di risorse sanitarie e l'impatto cruciale sulla produttività dovuto all'assenteismo in ambito lavorativo. L'onere della malattia sulla Sanità Pubblica varia comunque di anno in anno, sulla base delle caratteristiche del ceppo virale circolante e dell'immunità della popolazione, rendendo difficoltosa la stima dei numeri annuali di decessi e dell'impatto economico.

Secondo il Global Burden of Disease Study, nel 2017 si sono verificati circa 145.000 decessi su 54,5 milioni di infezioni del tratto respiratorio inferiore attribuibili all'influenza (LRTIs). Il tasso di mortalità è risultato più alto per popolazioni con età superiore ai 70 anni e di età inferiore ai 5 anni (16-4 decessi per 100.000 abitanti). I risultati di una revisione sistematica del 2023 riportano che gli adulti di età compresa tra 50 e 64 anni hanno maggiori probabilità di essere ricoverati in ospedale.

Secondo il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC), ogni anno, il 10-30% della popolazione europea viene colpita dal virus dell'influenza, valore pari a 4-50 milioni di casi sintomatici e 15-70 mila decessi. Nella stagione 2023-2024, per la maggior parte dei paesi Europei, si è osservato un aumento del tasso di sindromi simil-influenzali (ILI) e/o infezioni respiratorie acute (ARI). In Italia, i valori di incidenza delle ILI, nella settimana 2023-52, hanno raggiunto un picco stagionale mai osservato in quelle precedenti. Recentemente, uno studio italiano condotto da Fattore et al., ha osservato una media, per stagione, di circa 21.500 ricoveri in eccesso attribuibili al virus dell'influenza, corrispondente a 36,4 casi per 100.000 persone.

Dalla stratificazione dei risultati per fasce d'età, la maggior parte dell'eccesso di ricoveri ospedalieri associati all'influenza ha riguardato gli adulti più anziani ( $\geq 60$  anni) con 125 ricoveri per 100.000 abitanti.

Alla luce dei dati relativi ai rischi che l'infezione da influenza comporta, l'OMS indica la vaccinazione come l'attuale misura più efficace per ridurre il rischio di contrarre la malattia e/o le sue complicanze. L'obiettivo della copertura vaccinale che l'OMS e il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 si impegnano a raggiungere va da un minimo di 75% ad un ottimale 95% negli ultrasessantacinquenni.

La vaccinazione è raccomandata dall'OMS alle categorie di soggetti a rischio: le donne in gravidanza, i bambini, gli ultrasessantacinquenni, le persone con patologie croniche ed operatori sanitari, ma non è autorizzata per i bambini sotto i sei mesi.

In Italia sono disponibili sei tipologie di vaccino, autorizzate dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e dall'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA):

- **Vaccino** vivo attenuato
- **Vaccino** quadrivalente a DNA ricombinante
- **Vaccino** inattivato quadrivalente su colture cellulari
- **Vaccino** inattivato quadrivalente ad alto dosaggio
- **Vaccino** inattivato quadrivalente adiuvato
- **Vaccino** inattivato quadrivalente, o sub-unità, o split

Sono numerosi gli studi che hanno dimostrato l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale. I risultati di uno studio condotto dal CDC, nel 2019-2020, hanno mostrato come la vaccinazione è stata capace di prevenire circa 7 milioni di malattie influenzali, 100.000 milioni di visite mediche, 100.000 ospedalizzazioni e 7.000 decessi associati all'influenza.

La vaccinazione antinfluenzale è un importante strumento di prevenzione per le persone con determinate condizioni di salute cronica, come per esempio, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e le malattie cardiovascolari. Nel 2018, Jeffrey C. Kwong et al. hanno osservato come esista, negli adulti ( $\geq 35$  anni), una probabilità sei volte maggiore di sviluppare un infarto miocardico acuto nella settimana successiva alla diagnosi di influenza, inoltre, nella popolazione anziana, anche una lieve malattia da virus influenzale aumenta di due volte il rischio di eventi cardiovascolari acuti.

Nel 2020, i risultati di uno studio condotto da Eric J. Et al., hanno riportato che gli eventi cardiaci improvvisi e gravi sono comuni negli adulti ricoverati in ospedale per influenza. Nello specifico, circa il 12% su 80.000 pazienti adulti ricoverati per influenza nel corso di otto stagioni influenzali, ha avuto un evento cardiaco acuto, come insufficienza cardiaca acuta o cardiopatia ischemica. Di questi, il 30% è stato ricoverato in terapia intensiva e il 7% è deceduto durante la degenza.

I meccanismi attraverso i quali si verificano questi fenomeni sono vari e includono l'attivazione del sistema immunitario, con conseguente: infiammazione sistemica, generazione di uno stato di ipercoagulabilità, attivazione del sistema simpatico e aumento della domanda di ossigeno miocardico.

Data la relazione tra infezioni, infiammazione ed eventi cardiovascolari, diversi studi hanno valutato il ruolo del vaccino antinfluenzale nel ridurre questi eventi.

Queste osservazioni sono state confermate da una meta-analisi (Udell, Jacob A et al.) di studi clinici, che ha rilevato come la vaccinazione antinfluenzale porti a una riduzione del 36% degli eventi cardiovascolari maggiori.

Una revisione sistematica e meta-analisi del 2021 (Yedlapati, Siva H et al.) ha incluso non solo studi clinici ma anche studi osservazionali. Gli autori hanno riscontrato come la vaccinazione antinfluenzale nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare o con malattia cardiovascolare conclamata riduca la mortalità generale (RR = 0,75), la mortalità da eventi cardiovascolari (RR = 0,82) e gli eventi cardiovascolari maggiori (RR = 0,87).

Alla luce dei risultati riportati in letteratura, le attuali linee guida internazionali raccomandano che le popolazioni ad alto rischio, incluse quelle con malattie cardiovascolari, si sottopongano annualmente al vaccino antinfluenzale, sulla base dell'efficacia dimostrata nel prevenire l'influenza e le complicanze ad essa associate.

## Bibliografia:

1. "Influenza (Seasonal)." World Health Organization (WHO), 3 October 2023, [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Accessed 30 June 2024.
2. "Factsheet about seasonal influenza." European Centre for Disease Prevention and Control, 12 April 2022, <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/fact-sheet>. Accessed 30 June 2024.
3. Circolare 20 maggio 2024 "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025". "Influenza, pubblicata la Circolare con le raccomandazioni per la stagione 2024-2025." Ministero della Salute, 21 May 2024, [https://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=6567](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=6567). Accessed 30 June 2024.
4. Maleki F, Welch V, Lopez SMC, et al. Understanding the Global Burden of Influenza in Adults Aged 18-64 years: A Systematic Literature Review from 2012 to 2022. *Adv Ther.* 2023;40(10):4166-4188. doi:10.1007/s12325-023-02610-1
5. "Seasonal influenza." European Centre for Disease Prevention and Control, <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza>. Accessed 30 June 2024
6. Fattore G, Pongiglione B, Vezzosi L. Excess hospitalizations and in-hospital mortality associated with seasonal influenza in Italy: a 11-year retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):227. Published 2024 Feb 20. doi:10.1186/s12879-024-09071-z
7. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto.spring?id=95963&page=newsett>. Accessed 30 June 2024.
8. "Estimated Flu Illnesses, Medical Visits, and Hospitalizations Prevented by Vaccination in the United States – 2019–2020 Flu Season." CDC, 29 December 2023, <https://www.cdc.gov/flu/about/burden-prevented/2019-2020.htm>. Accessed 18 June 2024
9. Vaccinazioni per gruppi di popolazione: gruppi a rischio." Epicentro.iss.it, <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/GruppiRischio>. Accessed 30 June 2024.
10. Ma J, Mena M, Mandania RA, et al. Associations between Combined Influenza and Pneumococcal Pneumonia Vaccination and Cardiovascular Outcomes. *Cardiology.* 2021;146(6):772-780. doi:10.1159/000519469
11. "Studies Suggest Influenza Infection Raises Risk of Heart Attack." CDC, 16 February 2024, <https://www.cdc.gov/flu/spotlights/2023-2024/flu-heart-study.htm>. Accessed 30 June 2024
12. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345-353. doi:10.1056/NEJMoal702090
13. Chow EJ, Rolfes MA, O'Halloran A, et al. Acute Cardiovascular Events Associated With Influenza in Hospitalized Adults : A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):605-613. doi:10.7326/M20-1509
14. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2980-1.
15. Sethi NJ, Safi S, Korang SK, et al. Antibiotics for secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD003610. Published 2021 Feb 23. doi:10.1002/14651858.CD003610.pub4
16. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2013;310(16):1711-1720. doi:10.1001/jama.2013.279206
17. edlapati SH, Khan SU, Talluri S, et al. Effects of Influenza Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e019636. doi:10.1161/JAHA.120.019636

18. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation [published correction appears in *Circulation*. 2015 Apr 14;131(15):e408. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a77a15]. *Circulation*. 2011;124(22):2458-2473. doi:10.1161/CIR.0b013e318235eb4d
19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
20. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670]. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
21. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(5):575-586. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788
22. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, et al. Influenza Vaccination in Patients With Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):152-158. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.012

# Impatto dell'influenza sulle malattie cardiovascolari: basi fisiopatologiche e manifestazioni cliniche

*Massimo Volpe*

## Introduzione

L'influenza è una patologia di origine virale a lungo considerata prevalentemente collegata a sintomi e patologie dell'apparato respiratorio di severità variabile. Soltanto negli anni più recenti, gli esperti ed i ricercatori hanno riconosciuto, attraverso l'analisi sistematica dei dati epidemiologici, una stretta connessione tra l'influenza ed alcune importanti manifestazioni cliniche cardiovascolari. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) l'influenza determina esiti fatali in circa 650.000 persone ogni anno, soprattutto tra coloro che presentano una o più condizioni comorbide, come ad esempio le malattie cardiovascolari, che determina sicuramente un carico di malattia primario sia a livello globale che in Italia come rappresentato in Tabella 1.

Le principali malattie cardiovascolari per ordine di incidenza sono rappresentate nella Tabella 2 che include anche la categoria di pazienti ad alto rischio cardiovascolare (Tabella 3).

Parallelamente, è stata sistematicamente riportata una impressionante coincidenza tra le fasi di picco dell'epidemia influenzale stagionale e coincidenti recrudescenze degli eventi cardiovascolari, misurati sia come ospedalizzazioni, per lo più collegate a deterioramento della funzione cardiaca o a riacutizzazione di scompenso cardiaco, che come eventi acuti, soprattutto infarto del miocardio, sindromi coronariche acute, ictus cerebrale e mortalità cardiovascolare. Questa stretta associazione tra infezione da virus dell'influenza ed eventi cardiovascolari, che si manifesta soprattutto nei primissimi giorni dall'infezione e può rimanere elevata per molte settimane, è stata oggetto di diverse indagini epidemiologiche che hanno messo in evidenza soprattutto il verificarsi di sindromi coronariche acute.

Per questo motivo, l'attenzione degli studiosi si è principalmente focalizzata sui meccanismi fisiopatologici che possono collegare l'influenza al danno coronarico acuto e sul disegnare trial clinici che possano specificamente studiare questi aspetti e comprendere le potenzialità della vaccinazione antinfluenzale efficace, sia in termini di vera e propria strategia di prevenzione cardiovascolare, sia come potenziale strumento di intervento precoce ed opportunistico per limitare la severità delle manifestazioni cardiovascolari acute, di tipo ischemico o infiammatorio. In sostanza, il virus dell'influenza può precipitare eventi cardiovascolari acuti, soprattutto infarto del miocardio STEMI e NSTEMI, principalmente in quanto costituisce un potente stimolo infiammatorio, che, come vedremo più avanti, promuove una serie di processi che favoriscono la fissurazione e la rottura della placca aterosclerotica. Inoltre, nel paziente già affetto da cardiopatia, l'infezione influenzale può precipitare un processo di destabilizzazione clinica, sia attraverso un incremento della domanda metabolica, sia attraverso una riduzione dell'apporto di ossigeno al miocardio e ancora determinando un'attivazione del sistema simpato-adrenergico con conseguente tachicardia e vasocostrizione dell'albero coronarico, oppure l'esacerbarsi dello stato infiammatorio e la stimolazione dei processi ossidativi tissutali. Naturalmente, anche la contemporanea compromissione respiratoria gioca un ruolo di grande importanza nel ridurre l'apporto di ossigeno in una condizione di aumentata domanda, così conducendo ad un grave disequilibrio metabolico del miocardio.

Le manifestazioni cardiovascolari clinicamente rilevanti conseguenti all'influenza includono anche le miocarditi, le pericarditi, l'ictus cerebrale, le aritmie cardiache (soprattutto la

fibrillazione atriale) e l'insufficienza cardiaca acuta o un "worsening" dell'insufficienza cardiaca cronica che sono responsabili del "classico" picco stagionale di ospedalizzazioni, che determinano un pesante carico ed una difficoltà di gestione per tutto il sistema sanitario durante il picco epidemico stagionale.

## **Basi fisiopatologiche delle manifestazioni cardiovascolari dell'influenza**

Accanto alle classiche manifestazioni cliniche a carico dell'apparato respiratorio che caratterizzano l'influenza, negli ultimi 3 decenni una crescente attenzione si è focalizzata sulle manifestazioni cardiovascolari dell'influenza, a seguito di ripetute coerenti osservazioni di carattere epidemiologico che hanno permesso di identificare un netto incremento di manifestazioni cardiovascolari acute (di cui parleremo in dettaglio più avanti) nei soggetti che contraggono l'infezione da virus dell'influenza, nonché in associazione ai picchi epidemici influenzali stagionali.

I meccanismi fisiopatologici che sono alla base di queste relazioni fra infezione influenzale ed eventi cardiovascolari non sono ad oggi ben definiti. Tuttavia, diverse evidenze ottenute sia in modelli sperimentali che nell'uomo fanno ritenere che siano coinvolti:

- Effetti diretti del virus influenzale sui vasi e sul miocardio;
- Una risposta infiammatoria sistemica;
- La combinazione di questi due meccanismi fisiopatologici.

Gli effetti diretti del virus influenzale sull'apparato cardiovascolare conseguono alla penetrazione delle cellule epiteliali degli alveoli polmonari, suscitando una importante risposta immuno-infiammatoria che si caratterizza attraverso l'induzione di citokine che causano risposte immunitarie di tipo cellulare ed umorale. In realtà, il virus influenzale, i suoi antigeni e l'RNA sono stati anche identificati all'interno delle pareti arteriose di modelli animali così come nelle cellule endoteliali umane. L'attivazione locale di "pathways" infiammatori citokino-mediati e l'intervento della componente cellulare soprattutto rappresentata da macrofagi, suggerisce l'induzione di percorsi pro-aterogeni che di fatto accelerano lo sviluppo e lo stato di vulnerabilità della placca aterosclerotica. Quest'ultimo processo consegue ad una crescita del "core" necrotico che indebolisce il cappuccio fibroso della placca, lo può fissurare portando, attraverso la rottura della placca, alla instabilità che poi favorisce l'aggregazione delle piastrine e lo sviluppo del processo trombotico. Oltre a questo "pathway" fisiopatologico, il virus influenzale attiva i processi ossidativi, l'espressione di metalloproteinasi ed altri enzimi che denaturano l'apposizione di fibrina ed infine stimola la cascata citochinica che coinvolge sostanze come il TNF $\alpha$  e l'IFN $\gamma$ .

Per quanto riguarda gli effetti diretti del virus influenzale sul tessuto miocardico, le evidenze sono piuttosto limitate ed originano principalmente da dati ottenuti nei modelli animali. Tuttavia, appare ragionevole ipotizzare un impatto della risposta immuno-infiammatoria anche a carico dei cardiomiociti, che possono esprimersi clinicamente con quadri di miocardite con fenomeni di necrosi parcellare miocardica, sostituzione fibrotica, riduzione della capacità contrattile regionale, rilevazione di troponina nel torrente ematico e maggiore suscettibilità alle aritmie ventricolari cardiache.

Le conseguenze del danno vascolare discusse in precedenza ed il coinvolgimento del miocardio (anche se, probabilmente, soprattutto secondario al quadro di ischemia ed eventualmente all'evoluzione del processo aterotrombotico), possono costituire una importante base fisiopatologica per un infarto miocardico di tipo 1.

Va peraltro menzionato il ruolo dei meccanismi a carattere sistemico che sono rappresentati

in primo luogo da uno sbilanciamento fra "domanda di  $O_2$ " che è aumentata nei processi infiammatori sistemici e febbrili e il ridotto "supply di  $O_2$ " agli organi, in primis il miocardio, come conseguenza del quadro patologico che si sviluppa a carico delle vie respiratorie con peggioramento degli scambi alveolo-capillari.

Inoltre, l'infezione si associa ad uno stato protrombotico, ad un'attivazione del sistema simpato-adrenergico con tachicardia e ipertensione e ad un aumento della domanda metabolica che caratterizza le condizioni ad alta portata cardiaca come gli stati febbrili. Oltre a poter favorire lo sviluppo di un infarto del miocardio di tipo 1, queste condizioni possono promuovere un tipico quadro di discrepanza che conduce all'infarto del miocardio definito di tipo 2.

## **Manifestazioni cliniche cardiovascolari che si associano alla infezione influenzale**

Come rappresentato nella Tabella 1, le complicanze cardiovascolari dell'influenza sono molteplici e possono avere esiti non fatali e spesso fatali. La manifestazione più frequentemente riportata è l'infarto del miocardio che può avere una incidenza fino a 6 volte più alta nei pazienti colpiti da infezione influenzale. Un recente studio condotto nei Paesi Bassi da de Boer e coll. Su un ampio campione di popolazione con oltre 26.000 casi positivi per influenza ha mostrato che l'incidenza relativa aggiustata di infarto acuto del miocardio durante il periodo a rischio rispetto al periodo di controllo era 66.16 (95%CI, 4,11-9.24) e che l'incidenza relativa di infarto era superiore negli individui senza una precedente storia di ospedalizzazione per malattia coronarica. Il quadro più importante e temibile è lo STEMI, ma anche l'infarto NSTEMI con aumento dei livelli di troponina in assenza di sopraslivellamento del tratto S-T all'ECG può rappresentare una condizione ad alto rischio ed aumentare la suscettibilità alle aritmie e all'insufficienza cardiaca acuta. Ciò soprattutto nei soggetti che già hanno una diagnosi di cardiopatia, nei quali è quindi necessario programmare annualmente la profilassi appropriata con il vaccino antinfluenzale. Il rischio di morte cardiovascolare è aumentato nei pazienti durante l'infezione influenzale soprattutto in questi gruppi di pazienti con cardiopatia ischemica e le manifestazioni cliniche della sindrome coronarica acuta (ACS), ma anche nei soggetti con insufficienza cardiaca acuta, riacutizzata, o peggiorata ("worsening heart failure"). Oltre all'aumentato rischio di morte cardiovascolare e non cardiovascolare in questi pazienti, è ben noto il rischio di ospedalizzazione urgente che tipicamente "congestionano" le strutture di pronto soccorso ed i reparti ospedalieri nella stagione influenzale (generalmente fra novembre e marzo nel nostro emisfero).

Altre manifestazioni cardiovascolari che possono conseguire all'influenza sono l'ictus cerebrale ischemico, alla cui base vi sono meccanismi sostanzialmente simili a quelli che sottostanno all'infarto miocardico e non differenti da quelli provocati da altri virus respiratori, oltre alle miocarditi e pericarditi acute alla cui base vi sono soprattutto le risposte immuno-infiammatorie che si associano all'influenza, le cardiomiopatie "da stress" come la sindrome di Tako-Tsubo, legata ad una vasocostrizione generalizzata dell'albero coronarico, soprattutto del microcircolo, probabilmente conseguente alla risposta iperadrenergica sistemica, e le aritmie tra le quali primeggia l'insorgenza o la recidiva di fibrillazione atriale.

Sulla base di questo profilo di rischio cardiovascolare elevato, soprattutto nei soggetti cardiopatici ma anche in quelli con profilo di rischio cardiovascolare elevato, appare evidente come l'influenza possa impattare su una condizione che potremmo senz'altro definire di "fragilità" e che quindi comporta la programmazione e la realizzazione di politiche vaccinali adeguate, che come vedremo nei successivi capitoli, possono determinare importanti effetti favorevoli sia in un ambito che potremmo definire di "prevenzione primaria", sia in prevenzione secondaria, raggiungendo livelli di protezione non inferiori a quelli di molti altri interventi farmacologici diffusamente utilizzati in prevenzione cardiovascolare.

## Tabella 1

### IMPATTO DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI IN ITALIA

Percentuale di morti attribuibili a malattie cardiovascolari: 35%

Nuovi casi di malattie cardiovascolari in un anno: 230.000

Ospedalizzazioni per malattie cardiovascolari in un anno: 673.000

Carico economico di malattie cardiovascolari sul Sistema Sanitario Nazionale per anno (diretto e indiretto): 19-24 miliardi

SIPREC 2023 (documento ufficiale del sito web)

## Tabella 2

### PRINCIPALI MALATTIE CARDIOVASCOLARI (IN ORDINE DI INCIDENZA)

Cardiopatía ischemica

Insufficienza cardiaca

Aritmie (Fibrillazione Atriale)

Arteriopatia periferica su base aterosclerotica

Cardiomiopatie

Valvulopatie (aortiche e mitraliche)

Mio-pericarditi

Cardiopatíe congenite

[Alto rischio cardiovascolare (stima degli eventi cardiovascolari in 10 anni: >10%)]

## Tabella 3

### CONSEGUENZE CARDIOVASCOLARI DELL'INFLUENZA

Infarto del miocardio di tipo 1 (STEMI)

NSTEMI e sindromi coronariche acute senza ostruzione coronarica (MINOCA, INOCA, Tako-Tsubo)

Ictus cerebrale su base ischemica

Insufficienza cardiaca acuta

Riacutizzazione nell'insufficienza cardiaca cronica

"Worsening Heart Failure" con necessità di ospedalizzazione o visita urgente

Miocarditi

Pericarditi

Embolia polmonare

Aritmie cardiache (fibrillazione atriale, tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari)

Morte cardiovascolare

## Bibliografia:

1. Volpe M, Battistoni A. What if flu vaccination is the most responsible thing to do for cardiovascular health in the upcoming season? *Eur Heart J Suppl.* 2023 Feb 14;25(Suppl A):A1-A4.
2. Carro A. The impact of influenza vaccination on cardiovascular diseases. *Eur Heart J Suppl* 2023 Feb 14;25(Suppl A):A25-A30.
3. Skaarup KG, Modin D, Nielsen L, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. Influenza and cardiovascular disease pathophysiology: strings attached. *Eur Heart J Suppl.* 2023 Feb 14;25(Suppl A):A5-A11.
4. Antonelli Incalzi R, Consoli A, Lopalco P, Maggi S, Sesti G, Veronese N, Volpe M. Influenza vaccination for elderly, vulnerable and high-risk subjects: a narrative review and expert opinion. *Intern Emerg Med.* 2024 Apr;19(3):619-640.
5. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-353.
6. de Boer AR, Riezebos-Brilman A, van Hout D, van Mourik MSM, Rümke LW, de Hoog MLA, Vaartjes I, Bruijning-Verhagen PCJL. Influenza infection and Acute Myocardial Infarction. *NEJM Evid.* 2024 Jul;3(7):EVIDoa2300361
7. Liu R, Liu X, Yang P, Du X, He L, Chen T et al. Influenza-associated cardiovascular mortality in older adults in Beijing, China: a population-based time-series study. *BMJ Open* 2020;10:e042487.
8. Fagnoul D, Pasquier P, Bodson L, Ortiz JA, Vincent J-L, De Backer D. Myocardial dysfunction during H1N1 influenza infection. *J Crit Care* 2013;28:321-327.
9. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramírez P et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care* 2009;13: R201.
10. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10: 83-92.
11. Yap FH, Ho PL, Lam KF, Chan PK, Cheng YH, Peiris JS. Excess hospital admissions for pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure during influenza seasons in Hong Kong. *J Med Virol* 2004;73:617-623.
12. Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Mamas MA, Vicent L. Influenza vaccine improves cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2022;47:102311.
13. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan M. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019636.
14. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Køber L, Claggett B et al. Influenza vaccine in heart failure cumulative number of vaccinations, frequency, timing, and survival: a Danish nationwide cohort study. *Circulation* 2019;139:575-586.
15. Battistoni A, Gallo G, Aragona CO, Barchiesi F, Basolo A, Bellone S et al. [Prevention Italy 2021—an update of the 2018 consensus document and recommendations for the prevention of cardiovascular disease in Italy]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2021;22:1-105.
16. Panhwar MS, Kalra A, Gupta T, Kolte D, Khera S, Bhatt D et al. Relation of concomitant heart failure to outcomes in patients hospitalized with influenza. *Am J Cardiol* 2019;123:1478-1480.
17. Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol* 1981;113:30-43.
18. Chow EJ, Rolfes MA, O'Halloran A, Anderson EJ, Bennett NM, Billing L et al. Acute

- cardiovascular events associated with influenza in hospitalized adults. *Ann Intern Med* 2020;173:605–613.
19. Guan X, Yang W, Sun X, Wang L, Ma B, Li H et al. Association of influenza virus infection and inflammatory cytokines with acute myocardial infarction. *Inflamm Res* 2012;61:591–598.
  20. Ukimura A, Satomi H, Ooi Y, Kanzaki Y. Myocarditis associated with influenza A H1N1pdm2009. *Influenza Res Treat* 2012;2012:351979.
  21. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J* 2018; 51:1701794.
  22. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, Udell JA, Rosamond W, Temte J et al. Association of influenza-like illness activity with hospitalizations for heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *JAMA Cardiol* 2019;4:363–369.
  23. Pizzini A, Burkert F, Theurl I, Weiss G, Bellmann-Weiler R. Prognostic impact of high sensitive Troponin T in patients with influenza virus infection: a retrospective analysis. *Heart Lung* 2020;49:105–109.
  24. Harris JE, Shah PJ, Korimilli V, Win H. Frequency of troponin elevations in patients with influenza infection during the 2017–2018 influenza season. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:145–147.
  25. Kodama M. Influenza myocarditis. *Circ J* 2010;74:2060–2061.
  26. Haidari M, Wyde PR, Litovsky S, Vela D, Ali M, Casscells SW et al. Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice. *Atherosclerosis* 2010;208:90–96.
  27. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003;107:762–768.
  28. Witzleb W, Witzleb H, Mehlhorn J, Sprössig M, Wutzler P. Demonstration of influenza virus A in human heart by semiquantitative virus assay and immunofluorescence. *Acta Virol* 1976;20:168.
  29. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, Diepersloot RJ, de Groot PH, Erkelens DW. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost* 2000;84:319–324.
  30. Kreutz RP, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. Viral respiratory tract infections increase platelet reactivity and activation: an explanation for the higher rates of myocardial infarction and stroke during viral illness. *J Thromb Haemost* 2005;3:2108–2109.
  31. Li J, Zhang H, Zhang C. Role of inflammation in the regulation of coronary blood flow in ischemia and reperfusion: mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:865–872.
  32. Gopal R, Marinelli MA, Alcorn JF. Immune mechanisms in cardiovascular diseases associated with viral infection. *Front Immunol* 2020;11: 570681.
  33. Uchmanowicz I, Łoboz-Rudnicka M, Szeląg P, Jankowska-Polańska B, Łoboz-Grudzień K. Frailty in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11:266–273.

# Vaccinazione antinfluenzale: impatto sullo sviluppo di eventi cardiovascolari.

## Aspetti epidemiologici e studi clinici

*Allegra Battistoni*

Negli ultimi 15 anni, la vaccinazione antinfluenzale si è affermata come una strategia efficace per ridurre l'incidenza delle infezioni respiratorie e le complicazioni cardiovascolari (CV) associate nelle popolazioni ad alto rischio cardiovascolare e non solo. Tuttavia, la prescrizione della vaccinazione antinfluenzale non è ancora sufficientemente implementata nella pratica clinica e i tassi di vaccinazione variano ampiamente anche tra le popolazioni vulnerabili nelle diverse regioni del mondo ed anche nel nostro Paese.

I risultati di studi osservazionali e di recenti studi clinici randomizzati (RCT) prospettici hanno progressivamente fornito crescenti evidenze sugli effetti cardioprotettivi della vaccinazione, pertanto, la diffusione di queste informazioni scientifiche è necessaria a livello di tutti i clinici che sono coinvolti nelle attività relative alla prevenzione Cardiovascolare.

### L'effetto della vaccinazione antinfluenzale sulla mortalità e gli eventi cardiovascolari maggiori

I primi RCT volti a valutare l'effetto della vaccinazione antinfluenzale sugli eventi cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio CV con coronaropatia (CAD) avevano riportato risultati non uniformi. Tuttavia, questi studi iniziali includevano per lo più campioni di popolazione di piccole dimensioni ed erano basati su follow-up relativamente brevi.

Lo studio "Flu vaccination in Acute Coronary Syndromes and Planned Percutaneous Coronary Interventions (FLUVACS)" è stato il primo RCT più ampio che ha incluso 301 pazienti con infarto miocardico (IM) sottoposti a rivascolarizzazione miocardica con angioplastica coronarica. Esso ha valutato gli effetti della vaccinazione antinfluenzale confrontando l'incidenza di morte CV a 6 mesi nei pazienti che avevano ricevuto la vaccinazione con un gruppo di controllo (nessuna vaccinazione). L'outcome primario a 6 mesi si verificava nel 2% dei pazienti nel gruppo vaccinato rispetto all'8% nei controlli (rischio relativo [RR] 0.25; CI 95% 0.07–0.86; P=0.01). I tassi dell'endpoint composito secondario (morte CV, IM non fatale o angina ricorrente) si sono verificati nell'11% dei pazienti nel gruppo vaccinato rispetto al 23% nei controlli (RR 0.50; CI 95% 0.29–0.85; P=0.009).

In particolare, la vaccinazione raggiungeva l'efficacia massima nella riduzione dell'incidenza dell'endpoint composito nei sottogruppi con un rischio CV di base più elevato (età >65 anni, pazienti diabetici, punteggio di rischio TIMI  $\geq 6$ ). Tuttavia, i benefici della vaccinazione si conservavano anche in coloro che a priori non erano ad alto rischio (pazienti non diabetici, non fumatori e pazienti senza storia di rivascolarizzazione). Gli autori del FLUVACS hanno poi condotto studi di follow-up per determinare se i benefici osservati della vaccinazione si mantenessero nel tempo. Gli stessi endpoint sono stati analizzati quindi in un'analisi di follow-up a 1 anno e 2 anni tra coloro che sono stati rivaccinati durante la stagione invernale successiva. L'incidenza di morte CV [(6% vs. 17%; P=0.002) (HR=0.34; CI 95%: 0.17–0.71; P=0.02)], dell'endpoint composito di morte/IM [(3.5% vs. 9.7%; P=0.005) (HR=0.36; CI 95%: 0.12–1.09; P=0.05)], e dell'endpoint composito triplo di morte CV, IM non fatale o angina ricorrente [(22% vs. 37%) (HR=0.59; CI 95%: 0.4–0.86; P=0.004)] a 1 anno erano significativamente inferiori nei pazienti vaccinati rispetto ai controlli.

Successivamente, il trial "Influenza Vaccination In Secondary Prevention From Coronary

Ischaemic Events In Coronary Artery Disease–FLUCAD” è stato progettato come uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, al fine di valutare l’effetto della vaccinazione antinfluenzale (vaccino antinfluenzale trivalente vs. placebo) sull’incidenza di eventi ischemici coronarici in pazienti con cardiopatia ischemica cronica, confermata da angiografia coronarica, e già in terapia medica ottimale. Il rischio CV medio della popolazione inclusa (658 pazienti ambulatoriali) era inferiore rispetto allo studio FLUVACS. I risultati di tale studio non evidenziavano nessuna differenza statistica nella morte CV (1.06; CI 95%, 0.15–7.56; P=0.95) o negli endpoint combinati (morte CV, IM, rivascolarizzazione coronarica o ospedalizzazione per ischemia miocardica), anche se la stima puntuale per quest’ultimo favoriva la vaccinazione.

Nel 2011, Phrommintikul et al. hanno confermato il beneficio che si ottiene da una strategia di vaccinazione antinfluenzale versus placebo in 439 pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta (SCA) nelle due settimane precedenti. L’endpoint composito, che includeva morte CV, ospedalizzazione per SCA, ospedalizzazione per scompenso cardiaco (SC) e ospedalizzazione per ictus, era ridotto del 30% nel gruppo vaccinato. La morte CV veniva esplorata come endpoint secondario mostrando una riduzione dell’incidenza (del 27%) in coloro che avevano ricevuto il vaccino.

Dai trial condotti si osserva un beneficio incrementale della vaccinazione antinfluenzale proporzionale all’aumento del rischio CV dei pazienti, a partire dalla prevenzione primaria fino alla prevenzione secondaria in soggetti già colpiti da eventi cardiovascolari. Nel 2013, Udell et al. hanno condotto una meta-analisi di sei RCT comprendenti solo il 36,2% di pazienti con malattie CV, valutando il beneficio della vaccinazione antinfluenzale nella riduzione degli eventi CV. È stata rilevata un’interazione di trattamento tra i partecipanti con e senza recente SCA, per cui la vaccinazione antinfluenzale era associata a un rischio inferiore di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) tra i partecipanti con recente SCA rispetto ai partecipanti con coronaropatia stabile, confermando i dati degli RCT che suggeriscono che i pazienti con eventi ischemici acuti potrebbero beneficiare più di tutti della vaccinazione antinfluenzale annuale.

Evidenze più recenti, hanno confermato l’efficacia della vaccinazione antinfluenzale nel prevenire i MACE e la mortalità in prevenzione secondaria, come dimostrato anche dal trial IAMI (Influenza Vaccination After Myocardial Infarction; NCT02831608). Lo studio IAMI è un trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 30 centri di otto paesi. Esso ha randomizzato 2532 pazienti subito dopo un IM o con malattia coronarica stabile ad alto rischio ( $\geq 75$  anni, sottoposti ad angiografia/PCI e con almeno un altro criterio di rischio aggiuntivo come precedente IM, precedente PCI, precedente bypass aorto-coronarico, diabete mellito, fumo, o un tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR)  $< 40$  mL/min) a ricevere la vaccinazione antinfluenzale o un placebo. Quasi tutti i pazienti (99,7%) erano stati ricoverati per un IM, rappresentando una coorte con un livello di rischio molto alto di eventi CV ricorrenti. La vaccinazione antinfluenzale veniva somministrata entro 72 ore dall’angiografia coronarica (o dal ricovero, solo per i centri in Bangladesh). Il trial è stato interrotto prematuramente a causa della pandemia di coronavirus del 2019 (COVID-19), consentendo il raggiungimento di circa metà del target di reclutamento previsto. Tuttavia, il gruppo di intervento ha mostrato una riduzione dell’outcome primario di mortalità per tutte le cause, IM o trombosi dello stent nell’arco di 12 mesi rispetto al gruppo di controllo (5,3% vs. 7,2%; HR 0,72, IC 95% 0,52–0,99; p = 0,040), principalmente guidata da una riduzione della mortalità per tutte le cause (2,9% vs. 4,9%; HR 0,59, IC 95% 0,39–0,89). Questi risultati sono stati coerenti nei sottogruppi definiti per sesso, età ( $< 65$  vs.  $\geq 65$  anni), diabete mellito, fumo, precedente IM, STEMI vs. NSTEMI e stagione influenzale. Gli endpoint secondari hanno mostrato una riduzione del 41% nella mortalità CV e una riduzione del 41% nella mortalità per tutte le cause. I risultati circa l’IM hanno mostrato una tendenza favorevole per

la vaccinazione antinfluenzale, ma non sono stati statisticamente significativi, il che potrebbe essere attribuibile al basso numero di eventi con conseguente limitata potenza statistica. Gli autori hanno anche combinato i risultati dello studio IAMI in una meta-analisi con altri tre studi e hanno dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale determinerebbe una riduzione del 49% nella mortalità CV [HR combinato, 0,51 (IC 95%, 0,36-0,71)].

Una delle limitazioni dello studio IAMI è che è stato interrotto precocemente, riuscendo a incorporare solo 2571 individui dei 4372 originariamente previsti. Questo potrebbe aver influenzato i risultati dello studio. D'altra parte, ancora una volta, in questa casistica le donne erano sotto-rappresentate, costituendo solo il 19% del campione, limitando la generalizzabilità dei risultati a questo gruppo.

Tuttavia, In base a questi dati, l'impatto della vaccinazione antinfluenzale nella prevenzione degli eventi CV avrebbe una portata simile o addirittura maggiore rispetto ad altre strategie che solitamente applichiamo nel contesto della prevenzione secondaria delle malattie CV, come la prescrizione di beta-bloccanti, statine, aspirina, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, o la cessazione del fumo. Questi risultati, in particolare la riduzione relativa del 41% del rischio di mortalità per tutte le cause e di mortalità CV, rafforzano il concetto di adottare un approccio attivo e raccomandare la vaccinazione contro l'influenza nei pazienti con IM prima della dimissione ospedaliera.

Una successiva meta-analisi degli RCT disponibili, coinvolgente 4211 pazienti, ha rilevato che la vaccinazione antinfluenzale riduceva significativamente il rischio di MACE [(RR), 0.63; confidenza (CI) al 95%, 0.51-0.77], la mortalità per tutte le cause (RR, 0.58; CI al 95%, 0.4-0.84) e la mortalità CV (RR, 0.53; CI al 95%, 0.38-0.74) rispetto al gruppo di controllo, mentre il rischio di IM era comparabile tra i gruppi, ma con un grado di certezza delle evidenze molto basso.

L'ultima revisione sistematica e meta-analisi disponibile in letteratura ha incluso un totale di 16 studi (n=237058) comprendenti quattro RCT (n=1667) e 12 studi osservazionali (n=235391). Gli studi includevano almeno il 50% di pazienti con malattie CV accertate: CAD o SC. Quattro RCT (n=1667) e otto studi osservazionali (n=164047) hanno riportato la mortalità per tutte le cause. Complessivamente, la vaccinazione antinfluenzale è stata associata a una riduzione del 25% della mortalità per tutte le cause rispetto al controllo [(RR): 0.75; CI del 95%: 0.60-0.93 (P=0.01)], tuttavia con alta eterogeneità (I<sup>2</sup>=97%). Quattro RCT (n=1667) e tre studi osservazionali (n=136082) hanno riportato una riduzione del 18% della mortalità CV rispetto al controllo [RR: 0.82; CI 95%: 0.80-0.84 (P<0.001)] (I<sup>2</sup>=31%). Inoltre, la vaccinazione antinfluenzale è stata associata a una riduzione del 13% degli eventi CV avversi maggiori rispetto al controllo [RR: 0.87; CI 95%: 0.80-0.94 (P<0.001)] (I<sup>2</sup>=51%) in quattro RCT (n=1667) e tre studi osservazionali (n=27207). Questi benefici appaiono coerenti tra i diversi disegni di studio, ma più pronunciati nei RCT rispetto agli studi osservazionali per quanto riguarda la mortalità e gli esiti cardiovascolari.

I risultati più recenti provenienti da RCT sono quelli dello studio "Vaccination against Influenza to Prevent Cardiovascular Events after Acute Coronary Syndromes (VIP-ACS)". Gli autori non hanno trovato differenze nel tasso degli eventi cardiopolmonari (outcome primario composito di morte, IM, ictus, ospedalizzazione per angina instabile, ospedalizzazione per SC, rivascolarizzazione coronarica urgente e ospedalizzazione per infezioni respiratorie) confrontando una strategia vaccinale antinfluenzale quadrivalente a doppia dose prima della dimissione ospedaliera con la vaccinazione ambulatoriale a dose standard dopo 30 giorni tra 1800 pazienti ricoverati per SCA. Questi risultati non dovrebbero essere considerati negativi. Infatti, la non inferiorità della strategia di vaccinazione precoce aggiunge un'altra evidenza a favore della considerazione della vaccinazione antinfluenzale prima della dimissione ospedaliera, non solo come strategia di immunoprevenzione per evitare le malattie virali, ma anche come strumento di prevenzione secondaria per evitare la morbilità e la mortalità CV.

## L'effetto della vaccinazione antinfluenzale sull'insufficienza cardiaca

Nel contesto clinico dello SC, finora sono stati ottenuti risultati contrastanti e le evidenze complessive disponibili sono di qualità spesso non sufficienti. In una meta-analisi condotta da Rodriguez et al. su sei studi osservazionali in pazienti con SC, la vaccinazione antinfluenzale era associata a un effetto significativo sulla mortalità per tutte le cause (HR, 0.83; CI al 95%, 0.76–0.91), ma il vaccino non era associato a un effetto statisticamente significativo sulle ospedalizzazioni per tutte le cause e sulla mortalità CV, secondo l'analisi aggregata di due studi osservazionali. Un ampio studio retrospettivo danese, condotto su 134,048 pazienti con SC, ha dimostrato una riduzione del 18% della mortalità legata alla vaccinazione antinfluenzale. È stato anche evidenziato che l'efficacia protettiva della vaccinazione è maggiore quando effettuata all'inizio dell'autunno, probabilmente a causa del ridotto periodo in cui i pazienti sono esposti al rischio di contagio. Questo meccanismo è supportato dal fatto che la riduzione della mortalità era direttamente proporzionale al numero di vaccinazioni a cui i pazienti erano stati sottoposti durante la loro vita. Un ulteriore studio condotto su 59,202 pazienti con SC ha dimostrato una riduzione delle ospedalizzazioni per malattie CV nel gruppo vaccinato contro l'influenza rispetto ai controlli.

Nel marzo 2022, nel contesto del meeting annuale dell'American College of Cardiology, Mark Loeb ha presentato lo studio "A Randomized Controlled Trial of Influenza Vaccine to Prevent Adverse Vascular Events". Si tratta di un trial pragmatico, in doppio cieco, che valuta se la vaccinazione antinfluenzale fosse efficace nel ridurre gli eventi CV in pazienti con SC sintomatico in paesi a basso e medio reddito. I pazienti sono stati reclutati da 10 paesi in Asia, Medio Oriente e Africa durante tre stagioni influenzali. Il trial ha incluso 5129 pazienti, il 50% dei quali erano donne, il 95% erano nella Classe II o III della New York Heart Association, includendo frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata (39%) o ridotta. Il vaccino veniva somministrato annualmente per tre stagioni influenzali.

Riflettendo i paesi di arruolamento, la proporzione di pazienti con una causa ischemica di SC (30%) o con un precedente IM (21%) era relativamente bassa. Peraltro, la fase del reclutamento dell'IVVE si è svolta durante la pandemia di COVID-19 e il follow-up è stato conseguentemente interrotto anticipatamente in 7 dei 10 paesi coinvolti a causa di una combinazione di problemi amministrativi e di approvvigionamento, nonché dell'impatto diretto della pandemia di COVID-19. Sebbene un numero inferiore di pazienti nel gruppo vaccinato abbia sperimentato l'endpoint primario di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo, i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica (14,8% vs. 16,0%; HR 0,93, IC 95% 0,81–1,07;  $p=0,30$ ). Data la minore prevalenza di eziologia ischemica o storia di IM in questo trial, i pazienti presentavano probabilmente un livello di rischio inferiore di eventi CV aterosclerotici rispetto a quelli dello studio IAMI. La differenza nei risultati di questi due trial e la prevalenza di CAD potrebbero indicare un maggiore beneficio della vaccinazione antinfluenzale nella riduzione del rischio CV per i pazienti affetti da SC di eziologia ischemica, in linea con alcuni dei meccanismi fisiopatologici proposti di aumento degli eventi CV nell'infezione influenzale. Un'analisi secondaria pre-specificata di IVVE, focalizzata sui periodi di picco della circolazione influenzale, ha comunque dimostrato una riduzione dell'outcome composito primario (7,5% vs. 9,3%; HR 0,82, IC 95% 0,68–0,99;  $p=0,038$ ).

## L'effetto della vaccinazione antinfluenzale sugli eventi cardiovascolari nella popolazione anziana

Tra il 2010 e il 2020 la quota della popolazione di età superiore ai 65 anni è aumentata di 3 punti percentuali nell'UE (dal 17,6% al 20,6%) e si prevede che aumenterà ulteriormente fino a superare il 31% entro il 2100. La quota di coloro che hanno più di 80 anni è prevista aumentare di 2,5 volte (dal 5,9% al 14,6%) da oggi fino al 2100. Questo comporta grandi sfide per le società, le economie e i sistemi sanitari su molti livelli, pertanto strategie di prevenzione su larga scala in questi pazienti, come la vaccinazione antinfluenzale, al fine di ridurre gli eventi clinici sono di fondamentale importanza. Nel complesso, è stato dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale diminuisce il rischio di esacerbazione acuta di malattie CV del 51% negli anziani di età  $\geq 65$  anni. Wang et al. hanno inoltre dimostrato il rapporto costo-efficacia positivo di un programma di vaccinazione comunitario per tutti gli anziani. Infatti, la differenza di rischio di ospedalizzazione per malattie CV tra i soggetti vaccinati e non vaccinati nell'anno successivo al programma di immunizzazione era (RD) - 1,6%, (CI 95%: 0 - 3,0; - 0,1) e il RR era 0,50, (CI 95%): 0,27-0,91).

Inoltre, Nichol et al. hanno indagato l'influenza della vaccinazione antinfluenzale sugli accessi ospedalieri per malattie MCV nei pazienti anziani dimostrando una riduzione per i pazienti vaccinati.

Per i pazienti anziani con SC, Liu et al. hanno valutato gli effetti della vaccinazione antinfluenzale su tutte le cause mortalità e ospedalizzazione per cause CV e cardiopatia ischemica dimostrando un'associazione con la riduzione del rischio di ospedalizzazione per CVD (rapporto di rischio (HR), 0,84; IC al 95%, 0,76-0,93) durante la stagione influenzale. Pertanto, la vaccinazione antinfluenzale nella popolazione anziana appare largamente raccomandata come misura di prevenzione CV.

## L'effetto della vaccinazione antinfluenzale sugli eventi cardiovascolari nella popolazione diabetica

Sebbene il diabete sia associato a un rischio più elevato di ospedalizzazione, morbilità e mortalità per influenza, e nonostante le raccomandazioni specifiche per la vaccinazione antinfluenzale tra le persone con diabete, dati recenti affermano che più di un terzo degli adulti con diabete non è vaccinato.

I dati di un registro nazionale della Danimarca sono stati utilizzati per valutare i rischi clinici nei pazienti con diabete durante nove stagioni influenzali consecutive dal 2007 al 2016. Un totale di 241.551 pazienti sono stati monitorati per una mediana di quattro stagioni con una copertura vaccinale che variava dal 24 al 36%. La vaccinazione è stata significativamente associata a una riduzione della mortalità per tutte le cause e della mortalità CV.

Inoltre, uno studio di coorte retrospettivo in Inghilterra condotto durante un periodo di 7 anni tra il 2003-2004 e il 2009-2010, ha arruolato 124.503 adulti con diabete mellito di tipo II. Dopo aggiustamento per covariate e confondenti residui, la vaccinazione antinfluenzale è stata associata a tassi di ricovero significativamente più bassi per ictus del 30%, SC del 22% e polmonite o influenza del 15%.

Oltre a questi dati osservazionali, la vaccinazione antinfluenzale si è dimostrata efficace anche nel sottogruppo di pazienti diabetici del trial IAMI

Una recentissima analisi post hoc ha documentato che la vaccinazione antinfluenzale quadrivalente ad alta dose rispetto alla dose standard è associata a un aumento dell'efficacia relativa in termini di mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per polmonite/influenza, nonché al tasso di ospedalizzazione per tutte le cause indipendentemente anche nella popolazione diabetica.

## Prospettive per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare

L'analisi delle categorie a rischio aumentato di conseguenze cardiovascolari più severe in seguito all'infezione influenzale include soprattutto le categorie riportate in precedenza e in particolare i pazienti con diagnosi di cardiopatia, SC anche in classe funzionale bassa (NYHA I) essenzialmente asintomatici, i pazienti diabetici e i soggetti anziani. In tutti questi gruppi è indicata la vaccinazione con vaccini appropriati, che abbiano documentata efficacia in pazienti ad alto rischio. A questi gruppi potrebbero poi essere assimilati pazienti con un rischio cardiovascolare stimato mediante le carte del rischio SCORE 2 superiore al 10%, anche se allo stato mancano dati consolidati. A tal riguardo sarebbero necessari studi prospettici randomizzati su campioni di popolazione adeguati. Quest'ultimo aspetto, e la lista dei soggetti con patologie anche non cardiovascolari da considerare ad alto rischio, verranno trattati estesamente nei capitoli successivi.

## Bibliografia:

1. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU vaccination acute coronary syndromes (FLUVACS) study. *Circulation* 2002; 105:2143–2147.
2. Gurfinkel EP, de la Fuente R L, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) study. *Eur Heart J* 2004; 25:25–31.
3. Gurfinkel EP, de la Fuente RL. Two-year follow-up of the FLU vaccination acute coronary syndromes (FLUVACS) registry. *Tex Heart Inst J* 2004; 31:28–32.
4. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008; 29:1350–1358.
5. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32: 1730–1735.
6. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013; 310:1711–1720.
7. IAMI Fröbert O, Götzberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR et al. Influenza vaccination after myocardial infarction. *Circulation* 2021;144: 1476–1484.
8. María Inés Sosa-Liprandi, Ezequiel José Zaidel, Álvaro Sosa-Liprandi, A recent experience on the role of influenza vaccination on cardiovascular events, *European Heart Journal Supplements*, 2023. 25:A31–A35
9. Modin D, Lassen MCH, Claggett B, Johansen ND, Keshtkar-Jahromi M, Skaarup KG, et al. Influenza vaccination and cardiovascular events in patients with ischaemic heart disease and heart failure: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2023; 25:1685–1692
10. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan MS et al. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021; 10:e019636.
11. Fonseca HAR, Furtado RHM, Zimerman A, Lemos PA, Franken M, Monfardini F et al. Influenza vaccination strategy in acute coronary syndromes: the VIP-ACS trial. *Eur Heart J* 2022; 43:4378–4388.

12. Rodrigues BS, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ, Caldeira D. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2020; 106: 350–357.
13. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2017; 38:326–333.
14. Loeb M, Dokainish H, Dans A, Palileo-Villanueva LM, Roy A, Karaye K et al. Randomized controlled trial of influenza vaccine in patients with heart failure to reduce adverse vascular events (IVVE): rationale and design. *Am Heart J* 2019; 212:36–44
15. Volpe M, Battistoni A, What if flu vaccination is the most responsible thing to do for cardiovascular health in the upcoming season? *European Heart Journal Supplements*, *European Heart Journal Supplements*, 2023, 25: A1–A4
16. Weinberger, B. Vaccination of older adults: Influenza, pneumococcal disease, herpes zoster, COVID-19 and beyond. *Immun Ageing* 2021;18:38
17. Addario A, Célarier T, Bongue B, Barth N, Gavazzi G, Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. *Geroscience*. 2023; 45:3419–3447
18. Wang C-S, Wang S-T, Chou P. Efficacy and cost-effectiveness of influenza vaccination of the elderly in a densely populated and unvaccinated community. *Vaccine*. 2002;20:2494–2499.
19. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:1322–1332
20. Liu I-F, et al. Effects of annual influenza vaccination on mortality and hospitalization in elderly patients with ischemic heart disease: a nationwide population-based study. *Prev Med*. 2012; 54:431–433.
21. Hung M-C, Lu P-J, Srivastav A, Cheng YJ, Williams WW. Influenza vaccination coverage among adults with diabetes, United States, 2007–08 through 2017–18 seasons. *Vaccine* 2020; 38:6545–6552.
22. Modin D, Claggett B, Kober L, Schou M, Jensen JUS, Solomon SC et al. Influenza vaccination is associated with reduced cardiovascular mortality in adults with diabetes. A nationwide cohort study. *Diabetes Care* 2020; 43:2226–2233.
23. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ* 2016;188: E342–E351.
24. Jassen MCH, Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Dufournet M, Loiacono MM, Larsen CS, Jensen AMR, Landler NE, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Krause TG, Biering-Sørensen T. Effects of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine among patients with diabetes: A post-hoc analysis of the DANFLU-1 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26:1821-1829.
25. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, David Carballo, Konstantinos C Koskinas, Maria Bäck, Athanase Benetos <sup>1</sup>, Alessandro Biffi <sup>2 3</sup>, José-Manuel Boavida <sup>4</sup>, Davide Capodanno, Bernard Cosyns, Carolyn Crawford, Constantinos H Davos, Ileana Desormais, Emanuele Di Angelantonio, Oscar H Franco, Sigrun Halvorsen, F D Richard Hobbs <sup>5</sup>, Monika Hollander, Ewa A Jankowska, Matthias Michal <sup>6</sup>, Simona Sacco <sup>7</sup>, Naveed Sattar, Lale Tokgozoglu <sup>8</sup>, Serena Tonstad, Konstantinos P Tsioufis <sup>9</sup>, Ineke van Dis <sup>10</sup>, Isabelle C van Gelder, Christoph Wanner <sup>11</sup>, Bryan Williams; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–3337.

# La vaccinazione antinfluenzale nei pazienti ad alto rischio

Giovanni Gabutti

## Premessa

La vaccinazione rappresenta un caposaldo della prevenzione primaria nei confronti delle malattie infettive ed ha come obiettivo quello di proteggere sia il singolo individuo (protezione individuale) che di ridurre/bloccare la trasmissione dei patogeni nella popolazione (protezione di gruppo).

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 presenta alcune novità con particolare riferimento alla necessità di armonizzare le strategie vaccinali a livello nazionale, di promuovere la vaccinazione attraverso reti professionali di Medici di medicina generale (MMG) e Specialisti e di avere un Calendario vaccinale pubblicato separatamente e quindi aggiornabile in base a nuove evidenze scientifiche o esigenze epidemiologiche.

Tra gli obiettivi del PNPV 2023-2025 rientrano quelli di *"raggiungere e mantenere le coperture vaccinali target rafforzando governance, reti e percorsi di prevenzione vaccinale e di promuovere interventi vaccinali nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologie, favorendo un approccio centrato sulle esigenze del cittadino/paziente"*.

Un punto imprescindibile e comune a tutti gli obiettivi del PNPV 2023-2025 riguarda la necessità di raggiungere e mantenere elevate coperture vaccinali, senza le quali è impossibile conseguire gli obiettivi di prevenzione prefissati. Questo presuppone una rivalutazione e ristrutturazione dell'assetto dei Servizi vaccinali, identificando nuovi modelli organizzativi. Il ruolo dei Dipartimenti di Prevenzione (DP) rimane quello di garantire sul territorio le competenze specialistiche in tema di prevenzione primaria, il governo dei programmi di offerta vaccinale ed il coordinamento delle diverse figure professionali coinvolte nell'immunizzazione. Il modello organizzativo che si intende creare è quello a rete ritenendo che la sinergia tra tutte le professionalità e le diverse strutture coinvolte abbia un ruolo strategico nella protezione della popolazione.

Ferma restando, alla luce dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), la gratuità delle vaccinazioni per i soggetti a rischio di tutte le età, l'ottimizzazione dei percorsi di offerta vaccinale basata sulle specifiche condizioni di rischio prevede prima di tutto la condivisione di protocolli di immunizzazione con i medici specialisti. Occorre favorire un approccio proattivo, incentrato sulle esigenze del cittadino/paziente e quindi su un'offerta vaccinale che tenga conto del percorso clinico assistenziale nelle diverse fasi di presa in carico del soggetto con co-morbosità/fragile. E' auspicabile che le vaccinazioni da offrire ai pazienti affetti da patologie croniche vengano integrate nei percorsi diagnostico-terapeutici (PDTA), coinvolgendo nell'offerta vaccinale gli specialisti operanti nel territorio e negli ospedali. Occorre quindi essere consapevoli che la prevenzione delle malattie infettive attraverso le vaccinazioni rappresenta una priorità in ambito di Sanità Pubblica anche per i gruppi di popolazione a rischio per patologia che sono esposti ad un aumentato rischio di contrarre malattie infettive e sviluppare complicanze gravi.

Risulta pertanto fondamentale creare percorsi vaccinali specifici per i soggetti a rischio, dove la Sanità Pubblica territoriale mantenga la *governance* complessiva delle vaccinazioni erogate e ci si possa avvalere del supporto organizzativo ed operativo di MMG e Specialisti.

## Prevenzione vaccinale dell'influenza: aspetti generali

L'influenza stagionale ha la potenzialità di coinvolgere tutte le fasce di età e correla con quadri clinici, anche severi e fatali, in alcune categorie di soggetti quali bambini piccoli, anziani, gravide e pazienti con co-morbidità. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica nella vaccinazione lo strumento preventivo più efficace e raccomanda l'immunizzazione stagionale annuale. La necessità della vaccinazione annuale deriva dall'esigenza di rispondere sia al decadimento nel tempo della risposta immune che alla variabilità antigenica dei virus influenzali.

In Italia, la vaccinazione antinfluenzale è inclusa nel PNPV 2023-2025 ed è inserita sia tra le vaccinazioni che vengono offerte in base all'età che tra quelle raccomandate per soggetti a rischio per condizioni patologiche e loro conviventi, per esposizione professionale, per determinati comportamenti e condizioni.

La Circolare "Prevenzione e controllo dell'influenza" emanata ogni anno dal Ministero della Salute indica le raccomandazioni per la stagione influenzale successiva e specifica tipologia, dosaggio e scelta dei vaccini disponibili e le categorie di soggetti per le quali la vaccinazione è raccomandata ed offerta in modo attivo e gratuito. Per la stagione 2024-2025 l'offerta attiva e gratuita è rivolta a : persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza (persone di età  $\geq 60$  anni; donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in qualsiasi trimestre della gravidanza e nel periodo "postpartum"; persone dai 7 ai 60 anni di età affette da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza; bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale; persone di qualunque età ricoverate presso strutture per lungodegenti; familiari e contatti (adulti e bambini) di persone ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che la persona a rischio sia stata o meno vaccinata)); persone addette a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori; personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani; altre categorie (donatori di sangue).

Degno di nota che tra le persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza siano compresi i soggetti, dai 7 ai 60 anni, affetti da malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite ed acquisite.

E' opportuno sottolineare che la prevenzione primaria mediante vaccinazione va ad integrare le misure di igiene e protezione individuale non farmacologica che rimangono fondamentali (lavaggio accurato delle mani, igiene respiratoria, uso di protezioni personali, ecc.).

Gli obiettivi di copertura indicati nella Circolare sono pari a 75% come valore minimo e 95% come valore ottimale, necessari per conseguire sia la riduzione della trasmissione della patologia infettiva che la protezione delle persone vulnerabili. L'obiettivo specifico della immunizzazione stagionale è quello di ridurre il rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e decessi, di ridurre il rischio di trasmissione a persone ad alto rischio di forme severe/complicate e di ospedalizzazione e di ridurre i costi (correlati a morbidità e mortalità).

## La vaccinazione antinfluenzale nei pazienti ad alto rischio

L'influenza rappresenta un problema di Sanità Pubblica a livello globale; l'impatto in termini di morbidità e mortalità è ampiamente consolidato ed è strettamente correlato alle infezioni batteriche secondarie e/o alle co-infezioni. Inoltre, l'impatto clinico dell'influenza non è solamente legato a complicanze polmonari ma coinvolge molti altri organi e apparati, tra cui quello cardio-vascolare. Questa è la ragione per cui l'influenza ha un impatto clinico particolarmente elevato in pazienti affetti da co-morbidità e/o immunocompromissione, che per questi motivi sono definiti come soggetti ad alto rischio.<sup>4</sup> La vaccinazione rappresenta il metodo più efficace ed efficiente per prevenire e controllare l'influenza e la verifica dei

benefici correlati alla immunizzazione può prevedere la valutazione dei dati di immunogenicità, efficacia ed *effectiveness*. La valutazione dell'efficacia vaccinale implica il ricorso a *trial* clinici randomizzati e controllati ed un approccio metodologico rigoroso e standardizzato che rende oggettivamente complesso avere a disposizione dati di efficacia clinica a livello internazionale. La valutazione dell'*effectiveness*, cioè della *performance* del vaccino nel mondo reale, è più semplice da condurre ma non è comunque esente da distorsioni/*bias* correlati ad una serie di variabili legate alle caratteristiche dei virus circolanti, della popolazione studiata, del disegno dello studio e degli esiti/*outcome* (specifici o non specifici) presi in considerazione.

Recentemente è stata pubblicata una revisione dei risultati più rilevanti di una serie di studi che avevano come obiettivo quello di documentare i benefici della vaccinazione antinfluenzale nel prevenire esiti negativi influenza-correlati in soggetti ad alto rischio per età o per comorbidità.

Per quanto riguarda l'età, i benefici dell'immunizzazione contro influenza negli anziani sono alquanto controversi ed il livello di protezione conferita dalla immunizzazione risente della ridotta risposta immune dei soggetti anziani, della variabilità dei risultati in rapporto al corretto *matching* tra ceppi vaccinali e ceppi circolanti o all'influenza di fattori ospite-specifici (tra i quali il livello di fragilità o le co-morbidità) e del *setting* dello studio. L'efficacia/*effectiveness* della vaccinazione in una singola stagione è stata valutata pari a 58% verso i casi di influenza confermati in laboratorio e pari a 41% verso le forme simil-influenzali (ILI) in uno studio nazionale; in altri contesti l'*effectiveness* verso le forme confermate in laboratorio è stata pari a 16-48% nel corso di più stagioni ed è stato documentato un minor rischio di ospedalizzazione e decesso in anziani ( $\geq 65$ aa di età) vaccinati rispetto ai non vaccinati.

Nei pazienti diabetici, una recente revisione sistematica e metanalisi ha evidenziato che l'influenza è associata a forme clinicamente più severe rispetto ai soggetti non diabetici e che la vaccinazione è efficiente nel prevenire gli *outcome* clinici rilevanti negli adulti diabetici con un numero di soggetti da trattare (NNT) pari a 60, 319 e 250 rispettivamente per ospedalizzazioni da tutte le cause, ospedalizzazione flu-correlate e mortalità per tutte le cause.

Per quanto concerne le patologie respiratorie, la vaccinazione antinfluenzale è considerata una importante misura preventiva nei pazienti con malattia polmonare cronica (ad esempio broncopneumopatia ostruttiva cronica, BPCO), asma bronchiale e malattia polmonare interstiziale. Per prevenire le infezioni da virus influenzali in questi pazienti, la vaccinazione è raccomandata da molte linee guida nazionali e internazionali. Le Linee Guida Gold 2024 indicano che la vaccinazione antinfluenzale riduce la severità della patologia (infezioni delle basse vie respiratorie richiedenti ospedalizzazione) ed il rischio di decesso nei pazienti affetti da BPCO. Inoltre, alcuni studi sembrano suggerire che i pazienti con BPCO, soprattutto anziani, presentano un minor rischio di ischemia cardiaca quando vaccinati contro l'influenza per molti anni consecutivamente.<sup>1</sup>

Nei pazienti con epatopatia cronica, la scarsa quantità e qualità delle evidenze non permettono una reale valutazione dell'effetto protettivo del vaccino. Tuttavia, considerando l'alto rischio di gravi conseguenze per la salute derivanti da infezione influenzale in pazienti con malattia epatica e la sicurezza ed il basso costo della vaccinazione, i potenziali benefici della vaccinazione stagionale sia per i pazienti che per il sistema sanitario superano i costi ed i rischi associati alla vaccinazione.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica il vaccino antinfluenzale ha dimostrato un ruolo protettivo contro l'influenza. Alcuni studi hanno dimostrato che il vaccino antinfluenzale sui pazienti affetti da insufficienza renale cronica può avere anche un ruolo cardioprotettivo, riducendo l'incidenza di patologia delle arterie periferiche, del tasso di ospedalizzazione, della setticemia, della peritonite. È altamente consigliabile che il vaccino antinfluenzale venga utilizzato non appena la diagnosi viene confermata grazie ai suoi benefici e alla mancanza di

effetti negativi.

Per quanto concerne i pazienti affetti da patologia cardio-vascolare, il rischio di manifestazioni cardio-vascolari associate all'influenza (anche sindromi coronariche acute) è ampiamente dimostrato. Recentemente è stata condotta una meta-analisi ed alcune analisi stratificate per valutare l'impatto della vaccinazione antinfluenzale verso alcuni eventi cardio-vascolari quali infarto del miocardio (MI), morte cardio-vascolare e ictus. L'analisi completa è stata condotta su un totale di 9.059 pazienti (4.529 pazienti che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale e 4.530 pazienti ricevuti placebo). Tra i pazienti che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale, si è osservata una notevole riduzione di eventi cardio-vascolari maggiori (RR 0,70). L'analisi stratificata ha rivelato una diminuzione del rischio di IM nei pazienti vaccinati (RR 0,74) e una riduzione significativa di decessi per eventi cardio-vascolari (RR 0,67). La vaccinazione antinfluenzale è risultata pertanto associata a una diminuzione del rischio di eventi cardio-vascolari maggiori evidenziando il potenziale della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti affetti da malattie cardio-vascolari.

Per quanto concerne tollerabilità e sicurezza, i vaccini antinfluenzali approvati e disponibili rispondono ai requisiti richiesti e non correlano con particolari problematiche nei diversi gruppi popolazione per le quali ne è raccomandato l'utilizzo.

## **Dati di efficacia/*effectiveness* dei vaccini antinfluenzali nel paziente affetti da patologia cardio-vascolare**

Nel corso degli anni sono stati pubblicati molti studi condotti con l'obiettivo di valutare la *performance* dei vaccini antinfluenzali nei pazienti affetti da patologia cardio-vascolare. Gli studi si differenziano sulla base non solo della tipologia di vaccino utilizzato, ma anche delle diverse stagioni valutate e dei diversi *outcome* considerati.

Durante la stagione influenzale 2004-2005 sono stati condotti 3 studi caso-controllo in altrettanti distretti di Valencia, Spagna, per valutare l'*effectiveness* del vaccino adiuvato con MF-59 in soggetti anziani (>64aa.) nel prevenire le ospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta (ACS), eventi cerebro-vascolari (CVA) e polmonite. Il rischio di ospedalizzazione dopo l'inizio della stagione influenzale è risultato significativamente inferiore nei soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati (OR 0.13). Durante la fase di picco della circolazione virale, la vaccinazione con il vaccino adiuvato è stata associata ad una riduzione relativa del rischio pari a 87% per ACS, 93% per CVA e 69% per polmonite.

Nel 2019 sono stati pubblicati i risultati di uno studio che aveva valutato la *effectiveness* relativa (rVE) del vaccino trivalente adiuvato con MF-59 (aTIV) rispetto al vaccino trivalente non adiuvato (TIV) rispetto al rischio di ospedalizzazione per polmonite e eventi cardio-vascolari nell'arco di 15 stagioni consecutive. Nei 43.000 soggetti anziani (≥65aa.) vaccinati per la prima volta (66,2% con aTIV e 33,8% con TIV), l'uso del vaccino aTIV è risultato associato ad una riduzione del 39% del rischio di ospedalizzazione per polmonite ed eventi cerebro-vascolari rispetto al vaccino TIV.

Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati di alcuni studi che avevano valutato la *effectiveness* relativa del vaccino adiuvato con MF-59 rispetto al vaccino ad alto dosaggio o ad altre tipologie di vaccini antinfluenzali ottenuti su uova embrionate di pollo. Uno studio retrospettivo ha confrontato la *effectiveness* relativa in soggetti anziani del vaccino trivalente adiuvato con MF-59 (aTIV) rispetto al vaccino ad alto dosaggio (hdTIV) rispetto alle ospedalizzazioni per problematiche respiratorie. Sono stati considerati 842.282 soggetti immunizzati con hdTIV e 34.157 vaccinati con aTIV durante la stagione 2016-2017 e 1.058.638 vaccinati con hdTIV e 189.636 vaccinati con aTIV nella stagione 2017-2018. La rVE complessiva nelle due stagioni considerate del vaccino hdTIV rispetto a quello aTIV è stata pari a 12%.

Un secondo studio è stato condotto negli USA per valutare l'*effectiveness* relativa (rVE)

del vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato con MF-59 (aTIV) rispetto ad altri vaccini antinfluenzali a base di uova (trivalente ad alto dosaggio (hdTIV), quadrivalente (QIV) e trivalente a dose standard (TIV)) contro gli eventi correlati all'influenza e cardio-respiratori in soggetti  $\geq 65$  anni per la stagione influenzale 2017-2018. Lo studio ha valutato 234.313 soggetti vaccinati con aTIV, 1.269.855 con hdTIV, 212.287 con QIV e 106.491 con TIV. Il vaccino adiuvato aTIV ha dimostrato una rVE nel ridurre le visite ambulatoriali correlate all'influenza e altri ricoveri/visite al pronto soccorso correlate a problematiche respiratorie maggiore rispetto agli altri vaccini. Per i ricoveri/visite al pronto soccorso correlati all'influenza, aTIV è stato associato ad una rVE significativamente più elevata rispetto a QIV e TIV e paragonabile a hdTIV. Il vaccino adiuvato aTIV è stato anche associato ad una rVE significativamente più elevata rispetto a TIV per l'*outcome* ricoveri/visite in pronto soccorso correlate a polmonite ed asma/BPCO/eventi bronchiali.

Nel 2021 Vardeny O. et al. hanno pubblicato i risultati di un trial clinico randomizzato e controllato, multicentrico, condotto arruolando 5260 soggetti per 3 stagioni tra il 2016 ed il 2019 che sono stati vaccinati o con vaccino ad alto dosaggio trivalente (hdTIV) o con vaccino quadrivalente dose standard (QIV). I soggetti arruolati avevano avuto recentemente un infarto miocardico o erano stati ricoverati per insufficienza cardiaca. Non è stata evidenziata una differenza significativa nella riduzione di mortalità per tutte le cause o per ricoveri per problematiche cardio-polmonari tra i due vaccini confrontati. Tuttavia, l'incidenza di ospedalizzazione dovuta all'influenza è stata bassa in entrambi i gruppi vaccinati; e quindi, secondo gli autori, la vaccinazione è fortemente raccomandata in questa tipologia di pazienti. Un altro studio ha valutato l'*effectiveness* relativa del vaccino (rVE) contro i ricoveri/visite al pronto soccorso correlate all'influenza, le visite ambulatoriali correlate all'influenza e i ricoveri/visite al pronto soccorso correlate a malattie cardio-respiratorie (CRD) confrontando due vaccini specificatamente indicati per gli anziani ( $\geq 65$  anni), adiuvato (aTIV) e vaccino antinfluenzale trivalente ad alto dosaggio (hdTIV), per la stagione influenzale 2018-19.

Il vaccino adiuvato aTIV è stato leggermente più efficace (6,6%) nel ridurre le visite ambulatoriali correlate all'influenza rispetto ad hdTIV. Il vaccino adiuvato è risultato statisticamente paragonabile a hdTIV nel prevenire ricoveri/visite al pronto soccorso correlate all'influenza e più efficace nel ridurre ricoveri/visite al pronto soccorso per qualsiasi CRD (2,6%).

Un altro studio ha confrontato gli *outcome* clinici in soggetti  $\geq 65$  anni di età durante la stagione 2019-2020 dei vaccini adiuvato (aTIV) e ad alto dosaggio (hdTIV). L'analisi ha mostrato che aTIV (798.255 soggetti vaccinati) era altrettanto efficace rispetto a hdTIV (1.654.162 vaccinati) nel prevenire ricoveri/visite al pronto soccorso correlate all'influenza (rVE 3,1%), e qualsiasi ricovero/visita in pronto soccorso correlata a CRD (0,9%).

Nel 2023 sono stati pubblicati i risultati di uno studio condotto durante la stagione 2021-2022 in cittadini danesi di età compresa tra 65 e 79 anni e randomizzati per ricevere o vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (hdQIV) o vaccino quadrivalente a dose standard (QIV). L'analisi finale riferita a 12.477 soggetti ha evidenziato una incidenza di ricoveri per influenza, polmonite e decesso per tutte le cause minore nei soggetti vaccinati con hdQIV in confronto ai vaccinati con QIV. Una analisi post-hoc dello stesso studio ha rilevato che hdQIV è associato a tassi di incidenza inferiori di ricoveri per polmonite o influenza e ricoveri per tutte le cause rispetto a QIV, con un *trend* indipendente dai livelli di circolazione dell'influenza.

Un altro studio ha valutato l'*effectiveness* relativa del vaccino quadrivalente ottenuto su colture cellulari (QIVcc) rispetto al vaccino quadrivalente ottenuto su uova embrionate di pollo (QIV) nel prevenire le ospedalizzazioni per problematiche cardio-respiratorie in soggetti adulti (18-64 anni di età) durante la stagione 2019-2020. Sono stati valutati 1.491.097 soggetti vaccinati con QIVcc e 4.414.758 soggetti vaccinati con QIV. Il confronto ha dimostrato che QIVcc è associato ad un minor numero di ricoveri per eventi cardio-respiratori, respiratori e per influenza. Gli stessi autori hanno confrontato l'*effectiveness* relativa (rVE) del vaccino

adiuvato con MF59 (aTIV) con il vaccino ad alto dosaggio (hdTIV) e un vaccino antinfluenzale inattivato quadrivalente ottenuto su uova a dose standard (QIV) per la prevenzione dei ricoveri cardio-respiratori, compresi i ricoveri per influenza durante la stagione 2019-2020 in soggetti  $\geq 65$  anni di età. Complessivamente sono stati valutati 4.299.594 soggetti e la proporzione di ricoveri per eventi cardio-respiratori è stata inferiore nei vaccinati con aTIV rispetto a quelli vaccinati con hdTIV (rVE 3,9%) o con QIV (rVE 9%). L'*effectiveness* di aTIV nel prevenire i ricoveri per influenza è stata maggiore rispetto a quella di hdTIV (rVE 9,7%) e di QIV (rVE 25,3%).

L'*effectiveness* relativa del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (hdQIV) rispetto al vaccino quadrivalente standard (QIV) nel prevenire ricoveri per eventi respiratori o cardiovascolari è stata valutata in 121.000 anziani ( $\geq 65$  anni di età) finlandesi nella stagione 2019-2020. La rVE del vaccino hdQIV rispetto a QIV è stata pari a 5,4% e 7,1%, rispettivamente verso i ricoveri per eventi respiratori e cardio-vascolari.

## Considerazioni conclusive

La vaccinazione rappresenta la migliore opzione preventiva nei confronti dell'influenza, malattia ad alto impatto nella popolazione mondiale, in particolare nei soggetti ad alto rischio. In questi ultimi le indicazioni alla immunizzazione hanno come obiettivo l'esigenza di evitare/ridurre le complicanze, i ricoveri ed i decessi influenza-correlati.

Anche se la valutazione dell'efficacia relativa dei vaccini presenta ampie variazioni da stagione a stagione, in funzione dell'andamento epidemiologico dell'influenza, dei ceppi circolanti prevalenti, e della corrispondenza (*matching*) tra ceppi vaccinali e isolati durante l'epidemia invernale, numerosi studi testimoniano la validità dell'approccio preventivo mediante vaccinazione nei soggetti ad alto rischio, e tra questi nei pazienti affetti da patologia cardio-vascolare.

In base alle evidenze disponibili, risulta fondamentale scegliere ed utilizzare la tipologia di vaccino più appropriato in base alle caratteristiche del soggetto da immunizzare per ridurre complicanze, ospedalizzazioni e mortalità e per un uso equo ed ottimale delle risorse disponibili. Operativamente risulta inoltre fondamentale sfruttare l'immunizzazione antinfluenzale come momento opportuno per proporre e co-somministrare altri vaccini di interesse per il paziente ad alto rischio.

## Bibliografia:

1. Eichner, M., Schwehm, M., Eichner, L. *et al.* Direct and indirect effects of influenza vaccination. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 308.
2. Presidenza del Consiglio dei Ministri Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome. Intesa Governo, Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano sul "Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023 -2025" e sul "Calendario nazionale vaccinale". Intesa 02 agosto 2023, n.193. G.U. Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023. su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto.spring?id=95963&page=newsett>
3. Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI). Proposte operative per la vaccinazione dei soggetti adulti fragili/immunocompromessi. 15 Novembre 2022. su: <https://www.igienistonline.it/archivio/2022/20.htm>
4. OMS. Vaccines against influenza: WHO position paper-May2022. *Wkly Epidemiol Rec* 2022; 19:185-208
5. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025. Circolare 0014845-20/05/2024-DGPRES-DGPRES-P. su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review update on the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC; 2024. su: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Systematic-review-update-enhanced-seasonal%20flu-vaccines.pdf>
7. Antonelli Incalzi R, Consoli A, Lopalco P, et al. Influenza vaccination for elderly, vulnerable and high-risk subjects: a narrative review and expert opinion. *Intern Emerg Med*. 2024;19:619-40.
8. Dicembrini I, Silverii GA, Clerico A, et al. Influenza: Diabetes as a risk factor for severe related-outcomes and the effectiveness of vaccination in diabetic population. A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023; 33:1099-110.
9. Mohr A, Plentz A, Sieroslowski A, et al. Use of Pneumococcal and influenza vaccine in patients with COPD, asthma bronchiale and interstitial lung diseases in south east Germany. *Respir Med*. 2020; 174:106207.
10. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report). su: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
11. Härmälä S, Parisinos C, Shallcross L, O'Brien A, Hayward A. Effectiveness of pneumococcal and influenza vaccines to prevent serious health complications in adults with chronic liver disease: a protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2018; 8:e018223.
12. Shrestha AB, Mohammed YA, Umar TP, et al.. Exploring the possible therapeutic role of influenza vaccine in chronic kidney disease patients. *Ann Med Surg* 2023; 85:642-4.
13. Omid F, Zangiabadian M, Shahidi Bonjar AH, Nasiri MJ, Sarmastzadeh T. Influenza vaccination and major cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of clinical trials studies. *Sci Rep*. 2023; 13:20235
14. Trombetta CM, Giancchetti E, Montomoli E. Influenza vaccines: Evaluation of the safety profile. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14:657-70.
15. Arrazola Martínez MP, Eiros Bouza JM, Plans Rubió P, et al. Efficacy, effectiveness and safety of the adjuvanted influenza vaccine in the population aged 65 or over. *Rev Esp Quimioter*. 2023; 36:334-45.
16. Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Belenguier Varea A, et al. Effectiveness of MF59-

- adjuvanted subunit vaccine in preventing hospitalizations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007; 25:7313–21
17. Lapi F, Marconi E, Simonetti M, et al. Adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccines and risk of hospitalization for pneumonia and cerebro/cardiovascular events in elderly. *Exp Rev Vaccines* 2019. Doi: 10.1080/14760584.2019.1622418
  18. Van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, et al. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: a retrospective cohort study. *Vaccine* 2020; 38:372–9
  19. Pelton SI, Divino V, Shah D, et al. Evaluating the relative vaccine effectiveness of adjuvanted trivalent influenza vaccine compared to high-dose trivalent and other egg-based influenza vaccines among older adults in the US during the 2017–2018 influenza season. *Vaccines* 2020; 8:446
  20. Vardeny O, Kim K, Udell JA, et al. Effect of high-dose trivalent vs standard-dose quadrivalent influenza vaccine on mortality or cardiopulmonary hospitalization in patients with high-risk cardiovascular disease: a randomized clinical Trial. *JAMA*. 2021; 325:39–49.
  21. Pelton SI, Divino V, Postma MJ, et al. A retrospective cohort study assessing relative effectiveness of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018–19 influenza season. *Vaccine*. 2021; 39:2396–407.
  22. Levin MJ, Divino V, Shah D, et al. Comparing the clinical and economic outcomes associated with adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccine among adults aged  $\geq 65$  years in the us during the 2019–20 influenza season—a retrospective cohort analysis. *Vaccines* 2021; 9:1146.
  23. Johansen ND, Modin D, Nealon J, et al. A pragmatic randomized feasibility trial of influenza vaccines. *NEJM Evid*. 2023; 2:EVIDoa2200206.
  24. Johansen ND, Modin D, Skaarup KG, et al. Effectiveness of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine against recurrent hospitalizations and mortality in relation to influenza circulation: A post-hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2024; S1198-743X(24)00039-9.
  25. Imran M, Puig-Barbera J, Oertiz JR, et al. Relative effectiveness of the cell-based quadrivalent influenza vaccine in preventing cardiorespiratory hospitalizations in adults aged 18–64 years during the 2019–2020 US influenza season. *Open Forum Infect Dis*. 2023; 10:ofad304
  26. Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, et al. Relative effectiveness of the MF59®-adjuvanted influenza vaccine versus high-dose and non-adjuvanted influenza vaccines in preventing cardiorespiratory hospitalizations during the 2019–2020 us influenza season. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024; 18(4):e13288.
  27. Palmu AA, Pepin S, Syrjänen RK, et al. High-dose quadrivalent influenza vaccine for prevention of cardiovascular and respiratory hospitalizations in older adults. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024; 18:e13270.

# Appropriatezza vaccinale per i pazienti a rischio cardiovascolare aumentato, anche in relazione all'età

*Paolo Bonanni*

L'OMS raccomanda che la copertura per la vaccinazione antinfluenzale raggiunga negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio per patologia l'obiettivo minimo del 75% e come livello ottimale, il 95%.

I principali destinatari dell'offerta di vaccino antinfluenzale stagionale sono le persone di età pari o superiore a 60 anni, nonché le persone di tutte le età con alcune patologie di base che aumentano il rischio di complicanze in corso di influenza. Tra queste, ovviamente anche i pazienti con malattie dell'apparato cardiovascolare.

L'OMS, nella position paper del 23 febbraio 2024, per quanto concerne le tipologie di vaccini anti-influenzali da utilizzare nelle varie categorie di soggetti, consiglia l'utilizzo di vaccini trivalenti, in considerazione del fatto che non ci sono casi confermati di isolamento di ceppi B/Yamagata verificatisi naturalmente dopo marzo 2020, e di conseguenza la presenza del ceppo B/Yamagata non è più necessaria. Tuttavia, le decisioni sulla transizione da vaccini quadrivalenti a trivalenti devono essere prese localmente, anche sulla base della disponibilità dei diversi vaccini.

Dove i vaccini quadrivalenti siano utilizzati, la composizione del ceppo B/Yamagata resta invariata rispetto all'anno passato.

La formulazione trivalente comprende: 2 sottotipi di influenza A (H1e H3) e 1 virus dell'influenza B (ceppo Victoria). La formulazione quadrivalente contiene 2 virus dell'influenza A e 2 dell'influenza B (ceppo B/Yamagata aggiuntivo).

I vaccini antinfluenzali registrati sono attualmente prodotti con metodi a base di uova embrionate di pollo, colture cellulari o ricombinanti; sono disponibili formulazioni adiuvate e ad alto dosaggio. I vaccini inattivati a base di uova sono ancora i più comunemente utilizzati.

L'OMS ha emanato delle raccomandazioni per garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei vaccini antinfluenzali e per assistere i produttori nel loro sviluppo e produzione. Sono in corso studi per sviluppare nuovi vaccini antinfluenzali universali, basati sugli acidi nucleici DNA e RNA messaggero (mRNA) e vaccini virali veicolati da vettori.

Nella riunione annuale, svoltasi il 23 febbraio 2024, l'OMS ha pertanto raccomandato la seguente composizione del vaccino quadrivalente per l'emisfero settentrionale nella stagione 2023/2024:

- Vaccini quadrivalenti ottenuti in uova embrionate di pollo
- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Thailand/8/2022 (H3N2)-like virus; and
- B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus.

In caso di utilizzo di vaccino quadrivalente, il secondo ceppo B da inserire è:

- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata).
- Vaccini quadrivalenti ottenuti su colture cellulari o ricombinanti
- A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Massachusetts/18/2022 (H3N2)-like virus; and
- B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus.
- In caso di utilizzo di vaccino quadrivalente, il secondo ceppo B da inserire è:
- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata).

In Italia sono disponibili i seguenti vaccini:

- Vaccino Inattivato Quadrivalente (VIQ) sub-unità, split (con indicazione dai 6 mesi di età): 2 dosi (0,50ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane ai bambini vaccinati per la prima volta; 1 dose (0,50ml) se già vaccinati negli anni precedenti.
- Vaccino trivalente vivo attenuato (LAIV): è un vaccino antinfluenzale vivo attenuato somministrato con spray intranasale e autorizzato per l'uso in età compresa tra 2 e 18 anni. Mimando l'infezione naturale, induce una risposta anticorpale sia umorale che cellulomediata, la produzione di un'immunità mucosale di tipo IgA che garantisce un'ulteriore forma di protezione al sito di ingresso dei virus influenzali ed è in grado di indurre una risposta da parte delle cellule T<sup>19-22</sup>. Nei bambini, i vaccini influenzali vivi attenuati hanno dimostrato una migliore immunogenicità, rispetto a quella derivata da vaccini inattivati e nei soggetti naive. I vaccini stagionali LAIV inducono una cross-protezione più ampia contro le varianti influenzali derivate dall'antigenic drift, rispetto ai vaccini influenzali inattivati. Anche la modalità di somministrazione, per via nasale (una dose da 0,1 ml per narice) rappresenta un'altra peculiarità di questo vaccino, rendendolo più facilmente somministrabile.
- Vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari (VIQcc): è un vaccino antinfluenzale quadrivalente che contiene 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B cresciuti su colture cellulari, ed autorizzato per l'uso in bambini e adulti di età superiore ai 2 anni. Le loro caratteristiche principali sono la potenzialità di essere prodotti in modo scalare, non essendovi limitazione nei quantitativi legati al numero di uova embrionate di pollo disponibili, e la migliore corrispondenza (in alcune stagioni) dei ceppi vaccinali A H3N2 cresciuti in coltura cellulare rispetto a quelli prodotti su uova. Infatti, può accadere che l'isolato virale A H3N2 indicato dall'OMS per la composizione del vaccino possa mutare nell'adattamento ad un substrato aviario (cosiddette mutazioni 'egg-adaptive'), con esito in minore corrispondenza con i ceppi circolanti. In tali stagioni, QIVc sembra essere più efficace dei vaccini quadrivalenti a base di uova attualmente disponibili
- Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa): uno dei prodotti quadrivalenti contiene l'adiuvante MF59, un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene come fase oleosa. L'adiuvante ha lo scopo di facilitare l'adeguata risposta immunitaria partendo da una minore quantità di antigene. Gli altri prodotti inattivati non contengono un adiuvante. È indicato nei soggetti di età pari o superiore a 50 anni. Va peraltro sottolineato che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha riconosciuto che *'...l'esperienza post-marketing di [vaccino adiuvato trivalente] (formulazione trivalente) è applicabile al [vaccino adiuvato quadrivalente], dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa procedura e hanno composizioni sovrapponibili'*, rendendo quindi possibile applicare al nuovo vaccino quadrivalente adiuvato le esperienze e i dati di campo accumulati negli scorsi anni riguardo al vaccino trivalente adiuvato (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flud-tetra>).

- Vaccino inattivato quadrivalente ad alto dosaggio, con quantitativo antigenico quadruplo rispetto ai vaccini standard, cioè, contenente 60 mcg di emoagglutinina (HA) per ciascun ceppo virale, al fine di garantire una maggiore risposta immunitaria e quindi una maggiore efficacia. È indicato nei soggetti di età pari o superiore a 60 anni. I risultati di efficacia ed efficacia sul campo dimostrati per il vaccino trivalente ad alto dosaggio sono applicabili al vaccino QIV-HD.
- Vaccino quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr) (non ancora commercializzato in Italia, ma già approvato): è prodotto tramite la tecnologia del DNA ricombinante che si basa sulla produzione di una proteina di un agente infettivo senza utilizzare il microrganismo selvaggio, mediante tecniche di ingegneria genetica che frammentano il DNA corrispondente e lo esprimono in diversi vettori di espressione "in vitro". È indicato dai 18 anni di età.
- In letteratura scientifica sono ormai numerose e di segno univoco le prove di un effetto protettivo fondamentale della vaccinazione anti-influenzale annuale sulla salute e gli esiti più gravi di malattia cardiovascolare, specie nei pazienti già affetti da tali patologie. Tutti i trial clinici, le revisioni sistematiche e le metanalisi in proposito condotte negli anni scorsi dimostrano un effetto importante sulla mortalità per tutte le cause, su eventi cardiovascolari maggiori, ospedalizzazioni, morti per cause cardiovascolari, incluso l'ictus (vedi capitolo 3 – Battistoni A.).

Tuttavia, è importante sottolineare come negli scorsi anni si siano raccolti numerosi dati, che hanno reso di cruciale rilievo raccomandare un uso sempre più appropriato dei diversi vaccini disponibili.

Una procedura è appropriata se il beneficio atteso supera le eventuali conseguenze negative con un margine sufficientemente ampio, tale da ritenere che valga la pena effettuarla. Secondo l'OMS, l'appropriatezza è un concetto complesso che include diverse dimensioni e presuppone che un intervento sanitario sia: efficace (basato su valide prove scientifiche); efficiente (costo-efficace); coerente dal punto di vista etico (cioè equo).

L'efficacia sul campo (*effectiveness*) dei vaccini anti-influenzali non è uguale per tutti i prodotti, tanto che alcuni di essi sono specificamente pensati e registrati per una popolazione anziana o con sistema immunitario non perfettamente funzionante.

Nelle scorse stagioni influenzali si sono accumulati numerosi dati che, pur nella inevitabile variabilità da un anno all'altro, hanno costantemente dimostrato come l'efficacia relativa dei vaccini cosiddetti 'potenziati' (adiuvati, ad alto dosaggio, ricombinanti) sia superiore quando vengano comparati con i vaccini 'standard'. Infatti, mentre l'efficacia assoluta misura la differenza nella protezione da casi di influenza tra vaccinati e non vaccinati, l'efficacia relativa indica la differenza di percentuale di protezione tra soggetti tutti vaccinati, ma con diversi prodotti.

È opportuno sottolineare che, sebbene i dati di *effectiveness* della vaccinazione contro l'influenza possano risentire della marcata variabilità delle stagioni influenzali, risultando per alcune stagioni sub-ottimali, ad oggi lo strumento più efficace e costo-efficace nei confronti dell'influenza è rappresentato dalla vaccinazione. Di fatto, considerando che ogni anno l'eccesso di mortalità attribuibile direttamente all'influenza nella fascia degli ultrasessantacinquenni in Italia è mediamente di 6700 decessi, prevenirne anche il 30-40% rappresenta un successo.

Proprio i dati di relativamente bassa efficacia sul campo dei vaccini convenzionali prevalentemente utilizzati in Europa e in Italia, insieme al fenomeno della progressiva

acquisizione di una 'libreria' di anticorpi diretti contro più varianti virali in caso di vaccinazione ripetuta nel corso degli anni, indicano l'importanza di utilizzare vaccini potenziati (adiuvati e ad alto dosaggio), che sono in grado di determinare più elevati livelli anticorpali, nelle persone anziane.

L'uso di adiuvanti ha l'obiettivo di potenziare la risposta immunitaria al vaccino nei soggetti poco rispondenti. Tenendo conto del fatto che la maggior parte delle ospedalizzazioni e morti negli anziani è legata al virus AH3N2, verso il quale in particolare è importante stimolare una vivace risposta immune.

Inoltre, per il vaccino adiuvato con MF59 è stata dimostrata la produzione di anticorpi a più largo spettro rispetto a quelli stimolati dai vaccini split/subunità non adiuvati, consentendo di coprire anche eventuali 'mismatch' parziali dei ceppi virali circolanti rispetto ai ceppi vaccinali.

Numerose ricerche pubblicate anche in anni recenti confermano come l'uso dei vaccini adiuvati nei soggetti anziani sia associato ad una più elevata efficacia nella prevenzione delle complicanze e delle ospedalizzazioni.

Uno studio italiano che ha coperto 15 stagioni influenzali e coinvolto 43.000 ultrasessantacinquenni, ha dimostrato un'efficacia relativa del vaccino trivalente adiuvato rispetto al trivalente non adiuvato nel ridurre l'ospedalizzazione per polmonite ed eventi cerebrovascolari del 39% (i.c. 95% 4-61%;  $p < 0,05$ ).

Nel Regno Unito, il vaccino trivalente adiuvato è stato utilizzato negli anziani a partire dalla stagione 2018/19. Le prime esperienze di utilizzo hanno consentito di rilevare un'efficacia sul campo assoluta del 53,8% nei confronti dell'ospedalizzazione. A fine stagione, l'efficacia sul campo standardizzata nella popolazione di età  $\geq 65$  anni nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio è risultata complessivamente del 49,9% (i.c. 95% -13,7% - 77,9%) per tutti i vaccini, ma del 62% (i.c. 95% 3,4% - 85,0%) per i vaccinati con vaccino trivalente adiuvato.

Per quanto concerne la prevenzione del rischio morte, in uno studio effettuato in provincia di Treviso negli anni 2014/15, 2015/16, 2016/17, il vaccino trivalente adiuvato si è dimostrato in grado di ridurre la mortalità per tutte le cause rispetto alla popolazione di pari età non vaccinata del 33%, 37% e 39% nelle tre stagioni, rispettivamente ( $p < 0,001$ ).

Negli Stati Uniti, dove diversi vaccini sono disponibili per la popolazione anziana (trivalente ad alto contenuto antigenico, trivalente adiuvato, quadrivalente coltivato, su uova, quadrivalente coltivato su colture cellulari, quadrivalente ricombinante) uno studio effettuato su 12,8 milioni di cittadini assistiti da Medicare nella stagione 2018/19 ha dimostrato una efficacia relativa del vaccino trivalente adiuvato del 7,7% (i.c.95% 3,9%-11,4%) superiore rispetto al vaccino quadrivalente su uova per il rischio di ospedalizzazione e ricovero in pronto soccorso, e del 6,5% superiore (i.c. 95% 1,5%-11,3%) per la sola ospedalizzazione, risultando per tale stagione il vaccino dotato della più elevata efficacia sul campo.

Uno studio pubblicato nel 2022 in Italia ha ulteriormente rilevato come l'efficacia vaccinale relativa del vaccino trivalente adiuvato rispetto al quadrivalente standard sia stata pari a 59,2% (95% CI: 14,6%, 80,5%), 54,7% (95% CI: -28,7%, 84,0%) e 56,9% (95% CI: -7,8%, 82,8%) contro qualsiasi influenza, contro A(H1N1)pdm09 e A(H3N2), rispettivamente.

Il vaccino ad alto dosaggio si è dimostrato superiore rispetto al vaccino a dose standard in un trial clinico randomizzato (+24,2%). Il vaccino ad alto dosaggio ha dimostrato di essere superiore rispetto al vaccino standard, anche in termini di efficacia sul campo, come dimostrato da un recente aggiornamento della revisione sistematica con meta-analisi di Lee e colleghi. In dettaglio, il vaccino ad alto dosaggio comparato al vaccino standard ha dimostrato una superiore efficacia nella misura di:

- +11,2% (7,4–13,8) sui ricoveri per influenza
- +27,8% (12,5–40,5) sui ricoveri per polmonite
- +16,7% (13,8–19,5) sui ricoveri per cause cardiorespiratorie
- +8,2% (5,5–10,8) sui ricoveri per tutte le cause.

Lo studio pertanto suggerisce come, nella popolazione anziana, il vaccino ad alto dosaggio sia più efficace rispetto al vaccino inattivato a dosaggio standard sia nel ridurre i casi di influenza che le complicanze cliniche associate all'infezione, indipendentemente dal ceppo circolante e *dall'antigenic match*. In base allo studio di *immunobridging* che ha dimostrato un'immunogenicità statisticamente comparabile tra il vaccino trivalente inattivato ad alto dosaggio e il QIV-HD, i risultati di efficacia sul campo trovati anche nelle precedenti meta-analisi sul vaccino ad alto dosaggio trivalente possono essere estesi anche al vaccino quadrivalente.

Da uno studio clinico randomizzato controllato che ha valutato l'immunogenicità dei vaccini influenzali a dosaggio standard, ad alto dosaggio, adiuvati con MF59 e ricombinanti nella popolazione anziana (65–82 anni) è emerso come i vaccini influenzali potenziati (ad alto dosaggio e adiuvati) aumentano la risposta polifunzionale delle cellule T CD4+ e CD8+. Questi risultati forniscono pertanto delle ulteriori evidenze immunologiche sull'uso preferenziale dei vaccini influenzali potenziati nella popolazione anziana.

Inoltre, ricordiamo che la vaccinazione annuale contro l'influenza ha anche un significato immunologico rilevante in quanto aumenta la dimensione della biblioteca immunologica del vaccinato che potrebbe risultare utile anche in stagioni successive.

Anche per i vaccini su coltura cellulare, che trovano la propria indicazione principale nella popolazione più giovane, sono disponibili dati di efficacia relativa rispetto ai vaccini standard coltivati su uova. Un recente studio effettuato nelle stagioni dal 2017/18 al 2019/20 sulla popolazione da 4 a 64 anni, ha dimostrato nelle tre stagioni un'efficacia relativa a vantaggio del vaccino su coltura cellulare variabile dal 10.0 al 14.8%.

Appare chiaro quindi, che anche il paziente con patologie cardiovascolari, in ragione delle proprie caratteristiche di particolare suscettibilità alle patologie e complicanze legate all'infezione da virus influenzali, e ancor più se in età avanzata, sia candidato a ricevere un vaccino potenziato, che garantisca una più elevata risposta e una migliore probabilità di elevata efficacia sul campo

Ne mondo, le raccomandazioni per un utilizzo appropriato dei vaccini potenziati sono sempre più diffuse. Grandi Paesi come Regno Unito, Australia e, dalla scorsa stagione 2023/24, anche gli Stati Uniti, hanno emanato raccomandazioni preferenziali per l'utilizzo dei vaccini potenziati (adiuvati o ad alto dosaggio) nella popolazione anziana, avendo riconosciuto il loro superiore profilo di efficacia sul campo, che giustifica l'investimento in termini di costi delle dosi, a fronte di un ancora superiore risparmio per casi e complicanze evitati.

## Raccomandazioni

In ottica di appropriatezza vaccinale, ma anche di efficientamento della pratica vaccinale e della spesa sanitaria, risulta necessario garantire il vaccino più corretto in base alle caratteristiche dell'assistito. Bisogna quindi considerare sia l'età sia le condizioni di salute del soggetto da vaccinare.

Per tutti i soggetti di età pari o superiore a 65 anni risultano **raccomandati**, sulla base della Circolare Ministeriale 2023, il vaccino con adiuvante e il vaccino ad alta dose.

Per i soggetti nella fascia d'età compresa tra 60 e 64 anni risultano somministrabili il vaccino adiuvato, il vaccino ad alta dose, i vaccini a virus inattivati, il vaccino su coltura cellulare

Dal momento che il vaccino adiuvato quadrivalente ha avuto recentemente l'estensione dell'età di indicazione ( $\geq 50$  anni), e che il Ministero della Salute renderà strutturale la raccomandazione di offerta attiva e gratuita della vaccinazione al di sopra dei 60 anni (in coerenza con il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025), è opportuno uniformare la raccomandazione di offerta dei vaccini potenziati dai 60 anni in su.

Agli adulti di età compresa tra i 18 ed i 59 anni ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza, deve essere preferenzialmente somministrato il vaccino su coltura cellulare. Quest'ultimo fornisce in alcune stagioni una superiore efficacia relativa grazie al fatto che non presenta il fenomeno della 'egg adaptation', ed è dotato di un profilo di costo-efficacia ampiamente favorevole.

## Bibliografia:

1. Circolare n.0014845-20/05/2024-DGPRES-DGPRES-P "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025".
2. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season. February 23, 2024. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2024-2025/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season.pdf?sfvrsn=2e9d2194\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2024-2025/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season.pdf?sfvrsn=2e9d2194_7&download=true).
3. G. Bartolozzi. Vaccini e Vaccinazioni, Terza edizione. Elsevier Editore, 2012.
4. Del Giudice G, Hilbert A, Bugarini R, Minutello A, Popova O, Toneatto D et al. An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine. *Vaccine* 2006; 24: 3063-3065.
5. Lapi F, Marconi E, Simonetti M, Baldo V, Rossi A, Sessa A, Cricelli C. Adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccines and risk of hospitalizations for pneumonia and cerebrovascular events in the elderly. *Expert Rev Vaccines*. 2019; 18: 663-670.
6. Pebody R, Whitaker H, Zhao H, Andrews N, Ellis J, Donati M, Zambon M. Protection provided by influenza vaccine against influenza-related hospitalisation in ≥65 year olds: Early experience of introduction of a newly licensed adjuvanted vaccine in England in 2018/19. *Vaccine* 2020; 38: 173-179.
7. Pebody RG, Whitaker H, Ellis J, Andrews N, Marques DFP, Cottrell S et al. End of season influenza vaccine effectiveness in primary care in adults and children in the United Kingdom in 2018/19. *Vaccine*. 2020; 38: 489-497.
8. Bellino S, Piovesan C, Bella A, Rizzo C, Pezzotti P, Ramigni M. Determinants of vaccination uptake, and influenza vaccine effectiveness in preventing deaths and hospital admissions in the elderly population; Treviso, Italy, 2014/2015-2016/2017 seasons. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16 :301-312.
9. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the U.S. elderly, 2018-19. *J Infect Dis*. 2020 Feb 26. pii: jiaa080. doi: 10.1093/infdis/jiaa080.
10. Domnich A, Panatto D, Pariani E, Napoli C, Chironna M, Manini et al. Relative effectiveness of the adjuvanted vs non-adjuvanted seasonal influenza vaccines against severe laboratory-confirmed influenza among hospitalized Italian older adults. *nt J Infect Dis*. 2022 Dec;125:164-169. doi: 10.1016/j.ijid.2022.10.041. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36332902
11. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, Pollak R, Christoff J, Earl J, Landolfi V, Martin E, Gurunathan S, Nathan R, Greenberg DP, Tornieporth NG, Decker MD, Talbot HK. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):635-45. doi: 10.1056/NEJMoa1315727. PMID: 25119609.
12. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018 May;17(5):435-443. doi: 10.1080/14760584.2018.1471989. Epub 2018 May 16. PMID: 29715054.
13. Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X*. 2023 Jun 5;14:100327. doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100327. PMID: 37333054; PMCID: PMC10276206

14. Li APY, Cohen CA, Leung NHL, Fang VJ, Gangappa S, Sambhara S, Levine MZ, Iuliano AD, Perera RAPM, Ip DKM, Peiris JSM, Thompson MG, Cowling BJ, Valkenburg SA. Immunogenicity of standard, high-dose, MF59-adjuvanted, and recombinant-HA seasonal influenza vaccination in older adults. *NPJ Vaccines*. 2021 Feb 16;6(1):25. doi: 10.1038/s41541-021-00289-5. PMID: 33594050.].
15. Stein AN et al. Superior Effectiveness of Cell-Based Versus Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines Against Outpatient Test-Confirmed Influenza Over Three Consecutive Seasons in the United States. Presented at ESWI, Valencia 2023.

# Strategia ed organizzazione della vaccinazione anti-influenzale sul territorio: il ruolo del Medico di Medicina Generale

*Giulio Nati, Giovanni Gabutti*

## Premessa

Obiettivo dei programmi di prevenzione vaccinale è il conferimento di uno stato di protezione ai soggetti che, in rapporto a età, co-morbidità, situazioni epidemiologiche intercorrenti o condizioni/comportamenti hanno il rischio di acquisire alcune malattie infettive prevenibili mediante immunizzazione che possono essere causa di gravi quadri clinici e/o complicanze. Tra gli obiettivi del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 vi è quello relativo al raggiungimento e mantenimento delle coperture vaccinali richieste rafforzando *governance*, reti e percorsi di prevenzione vaccinale e la promozione di interventi vaccinali nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, favorendo un approccio pro-attivo centrato sulle esigenze del cittadino/paziente. Il PNPV 2023-2025 presenta tra le altre novità quella relativa alla promozione, sotto il coordinamento dei Dipartimenti di Prevenzione e dei Centri vaccinali territoriali, della vaccinazione attraverso reti professionali di Medici di Medicina Generale e Specialisti al fine di garantire la presa in carico per l'immunizzazione dei pazienti cronici/fragili da parte di coloro che hanno in cura questi soggetti per la loro malattia di base.

Un punto imprescindibile evidenziato con forza nel PNPV 2023-2025 attiene la necessità di incrementare le coperture vaccinali. È fondamentale raggiungere e mantenere le coperture vaccinali mediante un'attenta programmazione, organizzazione e gestione da parte delle Aziende Sanitarie Locali al fine di garantire qualità, sicurezza ed equità della prestazione vaccinale, con presa in carico del singolo individuo e tutela della salute pubblica.

Il ruolo dei Dipartimenti di Prevenzione è quello di garantire sul proprio territorio le competenze specialistiche, la gestione ed il governo delle offerte e dei programmi di vaccinazione ed infine il coordinamento di tutti gli attori coinvolti nella vaccinazione per gli aspetti programmatori, organizzativi e di monitoraggio.

Il modello organizzativo individuato nel PNPV 2023-2025 è un modello a rete che, tenendo conto delle diverse caratteristiche del territorio, promuove collaborazioni tra Strutture e Professionisti per l'erogazione delle vaccinazioni. La sinergia tra le diverse professionalità e strutture coinvolte nella rete territoriale ha quindi un ruolo strategico nel perseguimento della protezione della popolazione.

Gli obiettivi di prevenzione vaccinale sono indicati nel PNPV 2023-2025, nelle indicazioni e nelle leggi regionali. Nel caso dell'influenza ogni anno viene emanata la Circolare del Ministero della Salute per la prevenzione e controllo dell'influenza con le raccomandazioni per la successiva stagione.

La Circolare ministeriale emanata in previsione della stagione 2024-2025 individua con chiarezza sia gli obiettivi di copertura che le categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata ed offerta in modo attivo e gratuito.

## Il ruolo del Medico di Medicina Generale

Ormai da molto tempo i medici di medicina generale (MMG) sono coinvolti in maniera attiva nei progetti che riguardano le vaccinazioni, in particolare contro l'influenza. Partecipare a questi progetti è obbligo contrattuale per i medici: infatti, l'articolo 43 dell'accordo Nazionale prevede, tra le condizioni irrinunciabili per l'accesso ed il mantenimento della convenzione *"la partecipazione alla realizzazione del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (P.N.P.V.) vigente, secondo le modalità definite dalla Regione e/o dalle Aziende;"*

La risposta a questo mandato può essere espletata in modo variabile da regione a regione, a seconda del modello realizzabile in quello specifico contesto: in particolare, molti medici oggi lavorano in raggruppamenti più o meno "funzionali" che rispondono alla necessità di fornire assistenza distribuita su un numero maggiore di ore anche organizzando meglio la fornitura dei servizi. L'attuazione delle case della salute, nelle quali molte prestazioni possono essere centralizzate, fornirà una ulteriore opportunità. In ogni caso, le responsabilità definite dalle norme contrattuali sopra citate sono in carico al singolo medico, che è il responsabile dell'erogazione dei servizi ai propri pazienti: la centralizzazione delle attività, pur con tutti i vantaggi che può offrire, non può far dimenticare che la prossimità è uno dei fattori chiave per il successo delle iniziative che si svolgono nel contesto territoriale.

Prossimità, rapporto di fiducia personale e domiciliarietà sono la chiave per una efficace presa in carico, per cui il MMG diventa la figura di riferimento per i suoi iscritti. Questo aspetto è particolarmente rilevante nel campo delle vaccinazioni, nel quale assistiamo ad un sempre più dilagante dissenso, veicolato in particolar modo dai media. Diversi sono i fattori che determinano il rifiuto o l'esitanza vaccinale. Per citare sommariamente i più rilevanti possiamo indicare il fatto che i vaccini impediscono il contagio, quindi riducono la percezione della pericolosità della malattia; l'attribuzione di correlazione tra evento avverso e vaccinazione senza una valutazione del nesso causale e di una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio; il sospetto che le aziende farmaceutiche nascondano dati sull'efficacia e sulla tollerabilità non considerando i dati scientifici relativi a questi argomenti. Una comunicazione efficace, come quella fornita dal proprio medico di fiducia, spesso consente di vaccinare persone che mai avrebbero dato ad altri il proprio consenso.

A testimoniare le potenzialità dell'offerta vaccinale nell'ambito della medicina generale, il documento di programmazione della campagna vaccinale 2023/2024 evidenzia come, *'al 18 aprile 2024, i dati provvisori indicano che sono state somministrate oltre 10,5 milioni di dosi, principalmente dai Medici di Medicina Generale (circa 8,6 milioni di dosi) e dai Pediatri di Libera Scelta (oltre 0,6 milioni di dosi), dalle ASL/servizi vaccinali (circa 0,8 milioni di dosi), dalle farmacie (oltre 0,5 milioni di dosi). La campagna di vaccinazione antinfluenzale 2022-2023 si era conclusa con la somministrazione di 11.869.165 dosi, con una copertura media del 20,2% nella popolazione generale, del 56,7% nel gruppo degli over 65, del 13,3% nella fascia di età 45-64 anni e del 7,2% nella fascia di età 6-23 mesi'.* I MMG non solo praticano la vaccinazione, ma collaborano al monitoraggio dell'epidemia tramite un certo numero di colleghi reclutati in modo rappresentativo della distribuzione della popolazione, che segnalano l'andamento delle forme simil influenzali di cui vengono a conoscenza settimana per settimana. I dati convergono nel database RespiVirNet (precedentemente Influnet) coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e consentono di stimare l'inizio, l'intensità e la durata dell'epidemia stagionale di ILI, di fare confronti fra le diverse annualità ed anche previsioni. Questo sistema di sorveglianza integrata (epidemiologica e virologica) si affianca alla segnalazione dei ricoveri a livello ospedaliero, al fine di avere un quadro completo dello svolgersi dell'epidemia. Gli studi dove MMG e PLS (Pediatri di Libera Scelta) svolgono la loro attività hanno livelli organizzativi differenti, a seconda che si lavori da soli o in gruppo, delle funzioni della segreteria,

della presenza di uno o più infermieri. Non irrilevanti sono anche le modalità con cui ognuno comunica con la propria clientela. In ogni caso gli studi devono essere forniti di un set di attrezzature volte a garantire la catena del freddo, il corretto stoccaggio dei vaccini che vengono assegnati, gli interventi di urgenza in caso di reazione avversa e lo smaltimento dei rifiuti speciali.

I MMG e i PLS agiscono in coordinamento con il Dipartimento di prevenzione della propria ASL, che, ad inizio stagione, indica i vaccini disponibili per la campagna, specificandone indicazioni, modalità di distribuzione e le procedure ed i tempi di rendicontazione. Contemporaneamente la sicurezza viene garantita dall'adesione alle indicazioni definite in ambito distrettuale.

Il passo principale che ogni MMG e PLS deve effettuare è quello di preparare le liste dei propri pazienti, definendo il bisogno in base non solo all'età ma anche alle comorbidità, allo stato di fragilità, alla presenza di patologie cardiovascolari e respiratorie, alle caratteristiche del contesto familiare e lavorativo. Alcuni *software* sono in grado di leggere queste informazioni e fornire con facilità un report basato su elementi reali. Tutto ciò è reso possibile dalla corretta gestione delle cartelle cliniche, che devono essere costantemente aggiornate per poter ricavare i dati che servono alla stratificazione dei pazienti in base alle loro necessità.

Considerando poi le probabilità di adesione alla campagna vaccinale (ingresso di nuove coorti, adesione agli anni passati, ecc.) il singolo MMG valuta la quantità di vaccini da richiedere per soddisfare in modo personalizzato le richieste dei propri assistiti.

Nella Regione Lazio i MMG si sono organizzati in una rete, che rende possibile vaccinare persone iscritte con altri medici che interrompono il programma vaccinale per svariati motivi. Questi colleghi compaiono nell'elenco 'Vaccinet', scaricabile dal sito della Regione.

Una volta effettuata la vaccinazione, segue la registrazione sul registro vaccinale, che consente alle istituzioni di effettuare valutazioni e previsioni di loro competenza.

Ultimo, ma non meno importante elemento del processo è la segnalazione degli eventi avversi registrati durante l'attività che viene inviata agli uffici di farmacovigilanza, per una corretta valutazione della sicurezza e del rapporto rischio/beneficio.

Inoltre, ai MMG vengono forniti anche altri vaccini, utilizzati prevalentemente durante tutta la campagna antiinfluenzale ma anche negli altri periodi dell'anno, che sono fortemente consigliati nei pazienti a rischio, in particolare anche cardiopatici. Ne sono esempio il vaccino anti-pneumococcico e quello per l'infezione da SARS-CoV-2, mentre il vaccino per l'Herpes Zoster rimane per ora appannaggio dei centri vaccinali. Una prossima evoluzione sarà quella di passare da una attività stagionale ad una spalmata su tutto l'anno, durante il quale il MMG avrà a disposizione tutti i vaccini consigliati per la propria popolazione e le persone avranno un punto di riferimento prossimo e sicuro in cui vaccinarsi. In questo modo la medicina generale costituisce il setting più idoneo per garantire una offerta vaccinale in modo omogeneo, equo ed accessibile a tutta la popolazione, in particolar modo alle fasce di popolazione più fragili, anche, quando è necessario, a domicilio. La personalizzazione della proposta di vaccinazione è un altro valore aggiunto, che tiene conto della condizione clinica, familiare e del contesto sociale del paziente, garantendo una prestazione adeguata ai bisogni della singola persona e, al contempo, appropriata sia in termini di relazioni con le condizioni cliniche generali del paziente, in particolare con stati di fragilità, profilo ad alto rischio e patologie cardiovascolari e respiratorie. Il contributo del MMG deve assicurare appropriatezza anche in termini di costi e di spesa per il sistema sanitario regionale. Contemporaneamente la sicurezza viene garantita dall'adesione alle indicazioni definite in ambito distrettuale, dal Dipartimento di prevenzione.

## Bibliografia:

1. OMS. Immunization agenda 2030. A global strategy to leave no one behind. IA 2030 su: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/strategy/ia2030/ia2030-draft-4-wha\\_b8850379-1fce-4847-bfd1-5d2c9d9e32f8.pdf?sfvrsn=5389656e\\_69&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/strategy/ia2030/ia2030-draft-4-wha_b8850379-1fce-4847-bfd1-5d2c9d9e32f8.pdf?sfvrsn=5389656e_69&download=true)
2. Presidenza del Consiglio dei Ministri Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome. Intesa Governo, Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano sul "Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023 -2025" e sul "Calendario nazionale vaccinale". Intesa 02 agosto 2023, n.193. G.U. Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023. su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto.spring?id=95963&page=newsett>
3. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025. Circolare 0014845-20/05/2024-DGPRE-DGPRE-P. su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null>
4. SISAC. ACN 24 aprile 2024 - Medicina Generale <https://www.sisac.info/anteprimaNewsHome.do?tipo=WEB&idArea=201011221610481056&idNews=20240408092317568>
5. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 24-25 <https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=685&area=influenza&menu=vuoto>
6. Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità. RespVirNet. Sistema di Sorveglianza Integrata dei Virus Respiratori basata su Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e Laboratori di Riferimento Regionale per i virus respiratori. Protocollo operativo. Stagione 2023-2024. su: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3371\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3371_allegato.pdf)
7. FIMMG. Rete vaccinale dei Medici di Famiglia del Lazio. VacciNet. su: [https://www.retevaccini.net/#CHI\\_SIAMO\\_](https://www.retevaccini.net/#CHI_SIAMO_)

# Considerazioni conclusive

*Paolo Bonanni, Giovanni Gabutti*

È ormai ben documentato il collegamento fisio-patologico ed epidemiologico tra influenza ed eventi cardiovascolari. La vaccinazione antinfluenzale rappresenta lo strategia maggiormente costo-efficace tra quelle disponibili, per prevenire i casi di influenza e limitare la gravità delle manifestazioni cliniche. Appare necessario implementare il ricorso alla vaccinazione antinfluenzale stagionale come fondamentale strumento di prevenzione primaria nel paziente con patologia cardiovascolare.

Esistono diverse tipologie di vaccini a disposizione del clinico, il cui utilizzo più appropriato in base all'età o alle caratteristiche del paziente è di cruciale importanza per fornire la maggior protezione possibile.

La Società Italiana di Igiene insieme alla Società italiana per la Prevenzione Cardiovascolare identifica i seguenti vaccini come fondamentali strumenti di prevenzione nei soggetti con patologia cardiovascolare:

- Nei soggetti di età uguale o superiore ai 65 anni è fortemente raccomandata, in linea con le raccomandazioni dei più importanti paesi del mondo, la somministrazione del vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa) o del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (VIQhd). In attesa di ulteriori dati di campo, l'estensione di tale raccomandazione anche alla popolazione maggiore di 60 anni sembra preferibile.
- Nei soggetti di età inferiore ai 60 anni è possibile utilizzare anche vaccini standard. Tuttavia, dati recenti sembrano confermare una efficacia relativa superiore (circa 10%) per i vaccini prodotti su coltura cellulare (VIQcc).

Recentemente il vaccino quadrivalente adiuvato è stato autorizzato per uso nella popolazione  $\geq 50$  anni. Tale strumento può rappresentare, sulla base della valutazione dello specialista, un'opzione preferenziale per il paziente con particolare fragilità o immunocompromissione.

	<60 anni	60-64 anni	≥65 anni
<b>Vaccino quadrivalente su colture cellulari (VIQcc)</b>	<b>P</b>	<b>S</b>	<b>S</b>
<b>Vaccino quadrivalente standard dose</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S</b>
<b>Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa)</b>	<b>S (50-60)</b> POTENZIALMENTE PREFERIBILE SU GIUDIZIO DEL CLINICO	<b>S</b> POTENZIALMENTE PREFERIBILE	<b>R</b>
<b>Vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (VIQhd)</b>		<b>S</b> POTENZIALMENTE PREFERIBILE	<b>R</b>

P= preferenziale; R=raccomandato; S=somministrabile

## Take-Home Messages del Documento Intersocietario SIPREC - Siti

- Negli ultimi decenni studi di carattere epidemiologico hanno dimostrato una stretta relazione causale tra infezione da virus dell'influenza ed eventi cardiovascolari
- I meccanismi alla base delle patologie cardiovascolari acute o riacutizzate in seguito ad influenza sono complessi ed includono principalmente infiammazione sistemica, risposta immunitaria, danno endoteliale ed alterazioni dell'equilibrio tra supporto e domanda di ossigeno a livello miocardico
- Numerosi studi di intervento ed ampie recenti metanalisi di studi prospettici hanno dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale esercita effetti significativamente favorevoli in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari
- La vaccinazione antinfluenzale costituisce quindi un importante presidio per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari sia a livello dei pazienti ad alto rischio sia dei soggetti con storia di cardiopatia. Queste categorie di soggetti vanno considerate più fragili e quindi candidate ad una protezione vaccinale appropriata.
- Numerose ricerche dimostrano come i vaccini potenziati siano i più appropriati per i soggetti >60 anni e per i pazienti fragili in termini di efficacia nel ridurre ospedalizzazioni e decessi.
- Sulla base di queste considerazioni, la vaccinazione antinfluenzale con vaccino appropriato (vedi tabella X) va inquadrata nell'ambito delle strategie di prevenzione per ridurre gli eventi cardiovascolari e, operativamente, risulta fondamentale sfruttare l'annuale immunizzazione anti influenzale come momento per proporre altri vaccini di interesse per il paziente cardiopatico o ad alto rischio.



**SIPREC**

società italiana per la  
prevenzione cardiovascolare

