



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA



Il vaccino antinfluenzale

STEFANIA MAGGI



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

Il vaccino antinfluenzale

STEFANIA MAGGI

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

© Copyright 2024 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Edizione digitale Febbraio 2024

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore Srl

Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

www.pacinieditore.it - info@pacinieditore.it

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org>

Indice

IL VACCINO ANTINFLUENZALE..... 1

BIBLIOGRAFIA..... 8

Il vaccino antinfluenzale

STEFANIA MAGGI

CNR, Istituto di Neuroscienze - Sezione di Padova-Invecchiamento, Padova

L'argomento principale che voglio affrontare in questa lettura è la valutazione della metodologia utilizzata negli studi di efficacia dei vaccini per l'influenza. C'è molto da discutere su questo argomento, soprattutto quando si valutano gli effetti dell'efficacia vaccinale nel prevenire non solo la malattia respiratoria acuta, ma gli effetti a medio e lungo termine nel paziente anziano ¹. Non bisogna infatti dimenticare che **l'influenza è una malattia sistemica**, non solo limitata al sistema respiratorio, in quanto abbiamo complicazioni che possono variare da lievi a gravi e interessare diversi organi. Naturalmente, la complicanza a breve termine più nota è la polmonite, sappiamo infatti che c'è un rischio significativamente aumentato di sviluppare polmoniti batteriche dopo un episodio influenzale ², ma **sappiamo anche che ci sono gravi complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari, come infarto, scompenso cardiaco e ictus** ³⁻⁵. **Inoltre, dobbiamo considerare il pericolo di esacerbazione delle malattie croniche** già presenti nei pazienti, come il diabete, con l'aumentato rischio di iperglicemia e scompenso metabolico. L'iperglicemia è di per sé un fattore di rischio per le malattie infettive, che quindi può dare inizio a un circolo vizioso e comportare aumento di complicanze micro- e macrovascolari ⁶. Quindi, per quanto riguarda, in generale, **il rischio a medio e lungo termine dell'influenza nel paziente anziano, spesso affetto da comorbilità, l'esacerbazione delle condizioni croniche co-presenti, come BPCO, malattie cardiache**

e diabete, è frequente e può portare a esiti negativi, quali l'ospedalizzazione e l'aumento della mortalità ²⁻⁶.

L'efficacia del vaccino influenzale dipende da vari fattori, inclusi il tipo di virus influenzale circolante durante la stagione in esame, la corrispondenza tra i ceppi virali inclusi nel vaccino e quelli effettivamente in circolazione, nonché caratteristiche individuali come l'età e lo stato di salute della persona vaccinata. In generale, l'efficacia del vaccino antinfluenzale può variare da stagione a stagione. Le autorità sanitarie monitorano costantemente la diffusione dei ceppi influenzali, al fine di prevedere quelli che più probabilmente circoleranno durante la stagione influenzale successiva. Tuttavia, a volte possono verificarsi cambiamenti imprevedibili nei ceppi dominanti. L'efficacia del vaccino può anche variare in base al gruppo di età e l'immunosenescenza è responsabile della diminuita efficacia dei vaccini standard nell'anziano, per questo esistono strategie vaccinali basate su vaccini potenziati, quali quelli adiuvati o ad alto dosaggio. **Va comunque notato che il vaccino antinfluenzale è progettato per ridurre la gravità della malattia e prevenire le complicazioni**, anche se non garantisce l'immunità completa. Nel caso si contraiga l'influenza dopo la vaccinazione, il vaccino può infatti contribuire a ridurre la gravità dei sintomi ed evitare esiti negativi, come l'ospedalizzazione o la morte. Dobbiamo quindi tener

Influenza malattia sistemica

Le complicanze determinano aumento di ospedalizzazione e mortalità

Complicanze cardio- e cerebro-vascolari, aumentato rischio nelle malattie croniche

Il vaccino riduce la gravità della malattia

conto di diversi elementi nella valutazione dell'efficacia di un vaccino e, naturalmente, l'immunogenicità richiesta ai fini della registrazione non è sufficiente, ma abbiamo bisogno di dati clinici, quali la riduzione della morbilità e della mortalità correlate all'influenza. La gravità della malattia influenzale può essere stimata in base all'utilizzo del servizio sanitario in generale, e quindi con l'analisi delle visite ambulatoriali e degli accessi al pronto soccorso, dei ricoveri in ospedale e dei decessi. Dobbiamo inoltre assicurarci che le popolazioni ad alto rischio, come appunto gli anziani, le donne incinte, i bambini e tutti i pazienti con condizioni croniche che sono considerate ad alto rischio siano inclusi negli studi di valutazione dell'efficacia vaccinale. Dal punto di vista metodologico è inoltre fondamentale che i dati siano coerenti tra diversi studi, popolazioni e stagioni ^{7,8}.

Per quanto riguarda il disegno degli studi, mentre quelli osservazionali possono fornire importanti informazioni sulla efficacia vaccinale, **gli studi controllati randomizzati (RCT) sono generalmente considerati il gold standard per la valutazione dell'efficacia dei vaccini**. Gli RCT sono studi sperimentali in cui i partecipanti vengono assegnati casualmente (randomizzati) a un gruppo di intervento (che riceve il vaccino in esame) o a un gruppo di controllo (che riceve un placebo o, meglio, un vaccino standard già utilizzato nella pratica clinica). La randomizzazione dei pazienti garantisce che abbiamo la stessa possibilità di allocare i pazienti in uno dei due gruppi ed evitiamo quindi bias di selezione, con un'alta probabilità che le caratteristiche che influenzano i risultati siano equamente distribuite tra i due gruppi, ossia che i partecipanti siano comparabili al basale. Inoltre, l'assegnazione casuale aiuta a controllare quei fattori di confondimento, noti o sconosciuti, che potrebbero influenzare i risultati del-

lo studio. Pertanto, distribuiamo questi fattori in modo casuale e possiamo essere sicuri che le differenze che vedremo non siano dovute a uno squilibrio tra i due gruppi, ma al diverso vaccino somministrato.

Tuttavia, **gli RCT tradizionali presentano alcuni limiti, e la selezione dei partecipanti è uno degli aspetti critici che può influenzare l'applicabilità dei risultati alla popolazione generale. Gli RCT spesso selezionano partecipanti secondo rigidi criteri di inclusione ed esclusione, il che può portare a una popolazione di studio non rappresentativa della popolazione generale**. Ad esempio, se gli anziani o le persone con comorbidità sono esclusi, i risultati potrebbero non essere direttamente applicabili a questi gruppi. Inoltre, gli RCT possono avere una durata limitata, il che può impedire di catturare gli effetti a lungo termine o di valutare la durata dell'efficacia del vaccino. Non ultimo, gli RCT possono essere molto costosi e richiedere un'organizzazione logistica molto impegnativa, motivi per cui si tende a limitare il numero di partecipanti e la durata dello studio. È importante sottolineare che questi limiti non invalidano l'importanza degli RCT, ma sottolineano la necessità di considerare attentamente la popolazione in studio e di integrare i dati da essi derivati con altre evidenze, inclusi studi osservazionali e dati del mondo reale, per ottenere una comprensione più completa dell'efficacia e della sicurezza di un vaccino in diversi segmenti della popolazione ⁹.

Quello che vogliamo confermare è se l'efficacia, che misura quanto bene un vaccino funziona nella popolazione selezionata negli RCT, resta tale anche nella popolazione generale, nel "real world".

Come geriatrici, sappiamo bene che molto spesso gli adulti più vulnerabili, fragili e con comorbidità, e i più anziani sono esclusi da questi studi clinici. Pertanto, la valutazione di come i vaccini funzionano in condizioni di routine, in contesti reali è un dato per noi fondamentale. Spesso si usano disegni di studio osservazionali, che purtroppo sono soggetti a diversi bias di selezione e ai fattori di confondimento che solo con la randomizzazione possiamo controllare. Negli ultimi anni, si sono pertanto affermati i trial pragmatici, ossia studi clinici progettati per valutare l'efficacia di un intervento in condizioni di vita reale, simili a quelle che si verificano nella pratica clinica di tutti i giorni. A differenza degli studi di efficacia, che si concentrano su condizioni controllate e ottimali, i trial pragmatici cercano di rispondere a domande più pertinenti alla pratica clinica quotidiana, pertanto sono caratterizzati da specifici fattori, quali:

Valutazione efficacia dei vaccini: il gold standard sono gli RCT

La selezione del campione negli RCT è un fattore critico

I trial clinici pragmatici possono superare questa criticità

- **Inclusione di una popolazione rappresentativa:** i partecipanti allo studio riflettono l'eterogeneità della popolazione a cui l'intervento sarà destinato nella pratica clinica
- **Ambiente di studio rappresentativo:** gli studi pragmatici spesso si svolgono in ambienti clinici reali, come ospedali o ambulatori, anziché in laboratori o strutture specializzate.
- **Misure di esito rilevanti per la pratica clinica:** le misure utilizzate per valutare l'efficacia sono spesso risultati clinici importanti e rilevanti per il paziente e per il sistema sanitario.

Questi trial sono importanti perché forniscono informazioni più dirette sull'efficacia di un trattamento nelle condizioni reali di utilizzo e possono aiutare a guidare le decisioni cliniche quotidiane.

In Danimarca, come in altri paesi scandinavi, esistono registri nazionali in cui tutti i contatti di ogni singolo cittadino con il sistema sanitario sono registrati, pertanto sono il modo ideale per selezionare i partecipanti dalla popolazione generale in studi randomizzati. Per quanto riguarda, in particolare, le sperimentazioni sui vaccini antinfluenzali, i risultati di un recente studio di fattibilità pragmatico e randomizzato (DANFLU1), che ha utilizzato un disegno di studio innovativo (con randomizzazione nella vita reale e i dati raccolti utilizzando i registri sanitari nazionali) suggeriscono una minore incidenza di ricoveri e mortalità in soggetti che hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio quadrivalente (HD-IIV), rispetto a uno quadrivalente standard (SD-IIV)¹⁰. Attualmente è in corso il DANFLU2, nel quale tutti i cittadini danesi di 65 anni e oltre sono invitati a partecipare e vengono randomizzati per ricevere HD-IIV o SD-IIV. Quindi, tutti i ricoveri e la mortalità durante il periodo di follow-up vengono monitorati attraverso i registri nazionali e i risultati saranno disponibili nella seconda metà del 2024¹¹.

Lo studio DANFLU va ad aggiungersi a una serie di studi clinici randomizzati tradizionali e osservazionali che hanno valutato l'efficacia del vaccino HD-IIV, confrontato con un vaccino antinfluenzale SD-IIV. Questi studi, raccolti in una recente meta-analisi¹², confermano la superiorità dell'HD-IIV rispetto a SD-IIV nella maggior parte delle stagioni influenzali e in diverse stagioni e diversi segmenti della popolazione. In questa meta-analisi 21 studi rando-

mizzati e osservazionali hanno fornito dati relativi a 12 stagioni influenzali (dal 2009 al 2022) in oltre 45 milioni di soggetti di età ≥ 65 anni. HD-IIV è risultato più efficace di SD-IIV nella protezione contro l'influenza (rVE 14,3%), l'ospedalizzazione correlata all'influenza (rVE 11,2%), l'ospedalizzazione per cause respiratorie (rVE 14,7%), l'ospedalizzazione correlata a cause cardiovascolari (rVE 12,8%), l'ospedalizzazione correlata a polmonite (27,8%) e l'ospedalizzazione per tutte le cause (rVE 8,2%). Inoltre, l'HD-IIV si è rivelato più efficace rispetto a SD-IIV nel ridurre l'influenza e gli esiti associati, indipendentemente dall'età e dai ceppi influenzali circolanti. Nel loro insieme, quindi, i risultati della letteratura suggeriscono che l'HD-IIV sia costantemente più efficace di SD-IIV nella prevenzione di influenza e complicazioni correlate all'influenza, indipendentemente da ceppi circolanti, sia in contesti controllati che nel mondo reale. Va notato che molti fattori, oltre all'efficacia e alla sicurezza dei vaccini in esame, vengono valutati dai tavoli tecnici per pianificare i programmi di vaccinazione su scala nazionale, come l'accessibilità al vaccino e considerazioni sui costi. Per questi motivi, la maggior parte delle raccomandazioni nazionali includono anche altri vaccini, in particolare quello adiuvato antinfluenzale e, dove disponibile, il vaccino ricombinante per l'influenza (RIV4).

Quindi, in conclusione, l'influenza causa un carico molto significativo di malattia del sistema respiratorio, cardio-

Lo studio DANFLU e altri confermano l'efficacia del vaccino HD-IIV rispetto al vaccino antinfluenzale SD-IIV

vascolare e cerebrovascolare, nonché complicanze di patologie pre-esistenti¹⁻⁶. Quantificare i benefici del vaccino antinfluenzale può essere molto impegnativo, ma certamente dovrebbe considerare i seguenti elementi:

- Valutazione clinica che include non soltanto l'infezione, ma esiti importanti quali l'ospedalizzazione e la mortalità^{7,8}
- Coerenza dei risultati in diverse stagioni, con diversi disegni di studio e in diverse popolazioni⁹
- Disponibilità di studi randomizzati sia in contesti clinici che nel mondo reale, come si sta facendo in Danimarca con il DANFLU^{10,11}

La letteratura suggerisce che il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio ha dimostrato di essere efficace negli anziani vulnerabili e, quindi, ad alto rischio di esiti negativi¹².

Bibliografia

- 1 Andrew MK, MacDonald S, Godin J, et al. Persistent functional decline following hospitalization with influenza or acute respiratory illness. *J Am Geriatr Soc* 2020;69:696-703. <https://doi.org/10.1111/jgs.16950>
- 2 Kang SH, Cheong HJ, Song JY, et al. Analysis of risk factors for severe acute respiratory infection and pneumonia among adult patients with acute respiratory illness during 2011–2014 influenza seasons in Korea. *Infect Chemother* 2016;48:294-301. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.4.294>
- 3 Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J* 2018;51:170-179. <https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>
- 4 Kulick ER, Alvord T, Canning M, et al. Risk of stroke and myocardial infarction after influenza-like illness in New York State. *BMC Public Health* 2021;21:864. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10916-4>
- 5 Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-353. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>
- 6 Owusu D, Rolfes MA, Arriola CS, et al. Rates of severe influenza-associated outcomes among older adults living with Diabetes-Influenza Hospitalization Surveillance Network (Flu-Surv-NET), 2012-2017. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac131. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac131>
- 7 Ainslie KE, Haber M, Orenstein WA. Challenges in estimating influenza vaccine effectiveness. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:615-628. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1622419>
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. How flu vaccine effectiveness and efficacy are measured. January 6, 2023 (<https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccineeffect.htm>, accessed: January 6, 2024).
- 9 de Waurea C, Gärtner BC, Lopalco PL, et al. Real world evidence for public health decision-making on vaccination policies: perspectives from an expert roundtable. *Expert Rev Vaccines* 2024;23:27-38. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2290194>
- 10 Johansen ND, Modin D, Nealon J, et al. A pragmatic randomized feasibility trial of influenza vaccines. *NEJM Evidence* 2023;2:1-11. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200206>
- 11 ClinicalTrials.gov. A pragmatic randomized trial to evaluate the effectiveness of high-dose quadrivalent influenza vaccine vs standard-dose quadrivalent influenza vaccine in older adults (DANFLU-2). CTG Labs - NCBI (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05517174>, accessed: December 13, 2023).
- 12 Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, et al. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X*. 2023;14:100327. <https://doi.org/10.1016/j.jvaxc.2023.100327>

