Igiene e Sanità Pubblica 2019; 75: 403-409

Vaccino anti-influenzale: scelte sartoriali nella grande distribuzione

Elisa Terracciano[1], Fabiana Amadori[1], Laura Corso[2], Laura Zaratti[2], Elisabetta Franco[2]

[1]Scuola di Specializzazione in Igiene e medicina preventiva, Università Tor Vergata; [2]Dipartimento Biomedicina e Prevenzione, Università Tor Vergata

Parole chiave: Vaccino, influenza, trivalente, quadrivalente, cellulare.

Riassunto: L'influenza è un problema di sanità pubblica con un considerevole impatto epidemiologico, clinico ed economico. Il vaccino rappresenta un'importante misura di protezione per il soggetto che si vaccina e per la popolazione a rischio. La presenza di vaccini diversificati offre la possibilità di una prevenzione mirata. La reattività del sistema immunitario e le patologie esistenti, oltre all'età, sono elementi fondamentali nel guidare la scelta ritagliata sul singolo paziente dei MMG. Le novità degli ultimi anni riguardanti l'incremento dell'immunogenicità (vaccini adiuvati e ad alto dosaggio) e la protezione verso un maggior numero di ceppi (vaccino quadrivalente), oltre alle modalità produttive (vaccino cell derived), lasciano intravedere possibilità ulteriori per gli anni a venire.

Anti-flu Vaccine: tailor made solutions in large-scale distribution

Keywords: Vaccine, flu, trivalent, quadrivalent, cell derived.

Summary: Influenza is a public health problem with a strong impact from an epidemiological, clinical and economic point of view. Many factors contribute: ubiquity and contagiousness of the disease, antigenic variability of the viruses and the possibility of serious complications. Influenza rarely causes complications in healthy subjects. On the contrary complications can occur and be severe in people with fragile conditions. More susceptible to infection are: children, elderly, pregnant women, people with chronic conditions or undergoing immunosuppressive therapies. Vaccine is an important preventive measure. It allows to protect both the vaccinated person and those at risk. Thanks to the presence of diversified vaccines, we can offer targeted prevention. Vaccine innovations also involved production methods, allowing GPs to choose a quadrivalent cell-derived in addition to the quadrivalent egg-derived and the trivalent vaccine. Age, existing pathologies and immune system reactivity are fundamental elements guiding the customized choice of GPs. Recent years innovations concerning the increased immunogenicity (adjuvated and high-dose vaccines) and the protection against a greater number of strains (quadrivalent vaccine) in addition to new production methods (cell derived vaccine) allow us to trust in further possibilities for the future.

Igiene e Sanità Pubblica 2019; 75

Introduzione

Influenza: ancora una volta un nome femminile per una malattia infettiva!

E come ogni signora che si rispetti anche l'influenza ama cambiare d'abito e presentarsi ai malcapitati avventori talvolta in modo sportivo, talaltra in pompa magna.

La tavolozza di sintomi con i quali la malattia si può presentare era nota già ai tempi di Ippocrate che li descrisse nel suo Corpus. Tuttavia per fare la conoscenza dell'Influenza con il suo nome proprio, in Italia, occorre aspettare il Quattrocento, quando il termine venne usato per indicare un corollario di sintomi causati dalla "influenza" degli astri.

Tra i caratteri precipui si annovera l'ampia diffusione di cui il virus è capace. Per questa ragione, nel corso dei secoli, numerose sono state le pandemie. La prima di cui si ha traccia risale alle ultime decadi del sedicesimo secolo, ma si dovette aspettare l'intensificarsi degli studi a seguito della cosiddetta Spagnola per conoscerne la causa eziologica. (1)

L'influenza è determinata da un virus a RNA appartenente agli Orthomyxovirus. Alla stessa famiglia appartengono tre tipi di virus: il tipo A, B e C. I più rilevanti per l'essere umano sono i primi due.

È proprio nella molteplicità di virus e nella loro marcata tendenza a mutare che affonda le radici la complessità delle strategie vaccinali. Anche la cadenza annuale della vaccinazione trae le mosse da queste peculiarità. La mutazione del virus, che permette di eludere la risposta immunitaria dell'ospite dovuta a precedenti infezioni, può avvenire a carico di due glicoproteine antigeniche di superficie: Emoagglutinina (HA) e Neuroaminidasi (NA).

Questo "cambio di abito" consente al virus di trovare gran parte della popolazione immunologicamente suscettibile e di diffondersi ampiamente e rapidamente. Trattandosi di un virus con envelope è facilmente inattivato da detergenti ed essiccamento; tuttavia il passaggio interumano è rapido ed è favorito dalle copiose quantità di virus eliminato dal portatore e dal lungo periodo di contagiosità. Quest'ultimo ha il suo esordio già durante il periodo d'incubazione, prima che si manifestino i sintomi, e può proseguire fino a tre-sette giorni dopo l'inizio della malattia negli adulti e anche più a lungo nei bambini. (2) (3)

In tutto il mondo, ogni anno, il virus influenzale colpisce tra il 5 e il 15% della popolazione adulta; vale a dire da 350 milioni a 1 miliardo di persone. Le epidemie influenzali annuali provocano da 3 a 5 milioni di casi di malattia grave e da 250.000 a 500.000 decessi (il 10% dei casi di malattie gravi). Nei Paesi industrializzati l'influenza si rivela fatale soprattutto tra le persone di età superiore ai 65 anni; nei Paesi in via di sviluppo invece si stima un'elevata percentuale di decessi tra i bambini.

In Italia le sindromi simil-influenzali (ILI), in media, colpiscono ogni anno il 9% della popolazione, con un minimo del 4% (stagione 2005-06) ed un massimo del 15% (stagione 2017-18). (4)

La vaccinazione anti-influenzale

La vaccinazione rappresenta lo strumento fondamentale per ridurre i danni causati dall'influenza e dalle sue complicanze. Essa persegue l'obiettivo di ridurre non solo il rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte, ma anche quello di trasmissione a soggetti ad alto rischio di complicanze.

I vaccini a nostra disposizione hanno caratteristiche diverse, e devono essere utilizzati in modo mirato

tenendo conto della loro efficacia e tollerabilità al fine di ottenere il massimo impatto positivo nella popolazione. (5)

I primi vaccini risalgono agli anni '40 del secolo scorso, erano costituiti da virus intero inattivato e presentavano una notevole reattogenicità; ciò ha stimolato in tempi successivi numerose ricerche al fine di migliorarne la tollerabilità tramite purificazione e frammentazione del virus per ricavarne le proteine di superficie. I vaccini antinfluenzali tradizionali sono "egg-derived", cioè preparati con due ceppi virali di tipo A ed uno o due di tipo B coltivati in uova embrionate di pollo. Sono fortemente immunogeni, sicuri e associati a minimi effetti collaterali.

Ulteriori progressi sono stati fatti nel migliorare l'immunogenicità e lo spettro di protezione. I vaccini che contengono una sostanza adiuvante pur essendo associati ad un tasso più elevato di effetti collaterali (6) permettono una migliore risposta immunitaria soprattutto negli anziani. (7) Un modello recentemente pubblicato da autori inglesi conferma la maggior costo-efficacia del vaccino trivalente adiuvato (TIVA) in confronto al non adiuvato (TIV) soprattutto nella popolazione degli over settantacinque. Poiché il vaccino trivalente tradizionale ha un'effectiveness molto limitata in questa fascia di età, gli adulti over settantacinque sono quelli che trarrebbero maggior beneficio da un vaccino più efficace. L'aumentata protezione verso i 3 sottotipi influenzali inclusi nel vaccino e, in particolare, contro A(H3N2), rende dunque TIVA preferibile a TIV. Gli studi sull'immunogenicità del TIVA negli anziani indicano valori più elevati di titoli anticorpali, sieropositività e sieroconversione rispetto ai vaccini tradizionali.(8) Uno studio italiano, inoltre, confrontando i due vaccini durante 15 stagioni influenzali consecutive, ha confermato la superiorità dell'adiuvato rispetto a TIV nel prevenire le ospedalizzazioni per polmonite ed eventi cerebro/cardiovascolari nei soggetti con più di 65 anni, con una efficacia su campo (vaccine effectiveness: VE) relativa del 39%. (9)

Anche il vaccino ad alto dosaggio (contenente una dose quadrupla di antigene: 60 µg di emoagglutinina contro 15 µg della dose standard) aumenta la risposta immunitaria in categorie di soggetti caratterizzati da una ridotta risposta al vaccino anti-influenzale come pazienti con patologie cardiovascolari in cui potrebbe conseguire una ridotta VE. Il suo utilizzo preferenziale potrebbe portare ad una riduzione degli eventi clinici avversi. (10) L'immunogenicità in termini di titoli anticorpali, sieropositività e sieroconversione, è risultata maggiore in confronto al vaccino tradizionale. (11) Studi osservazionali basati sui dati Medicare degli Stati Uniti suggeriscono che il vaccino ad alto dosaggio sia più efficace nella prevenzione dell'ospedalizzazione e morte rispetto a quello a dosaggio standard. La VE relativa stimata è del 22-24%, in linea con quella ottenuta dai trial clinici. (12) Il vaccino ad alto dosaggio si è rivelato più efficace per le persone con più di 85 anni mostrando, in generale, un trend di effectiveness relativa crescente all'aumentare dell'età. (13) La VE relativa sembra essere migliore nelle stagioni in cui è presente il virus A(H3N2), ovvero il sottotipo che quando circola in maniera predominante determina un eccesso di morti associate a influenza negli anziani. (14)

Per aumentare lo spettro di protezione è stato preparato un vaccino QIV (quadrivalente) che ha dimostrato una risposta immune superiore per il ceppo B addizionale rispetto al TIV, senza interferire con la risposta immunitaria degli altri 3 ceppi e senza alterare il profilo di sicurezza. (15)

Per la stagione 2019-2020 è disponibile il primo vaccino quadrivalente prodotto utilizzando interamente

la coltura cellulare (QIVc). Tutti gli studi sul vaccino derivato da coltura cellulare hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza e immunogenicità, simile a quello dei vaccini coltivati in uova. Questi dati sono stati confermati dalla sorveglianza post-marketing. (16)
La coltura cellulare costituisce una piattaforma alternativa per la produzione dei vaccini antinfluenzali. Essa, oltre a consentire una maggiore velocità di produzione, permette di garantire disponibilità di banche cellulari validate, sterilità, controllo dei mezzi di coltura e totale assenza degli allergeni dell'uovo. La produzione di vaccini egg-derived invece, oltre ad avere tempi di produzione relativamente lunghi, richiede la disponibilità in simultanea di un gran numero di uova che, idealmente, dovrebbero provenire da un allevamento indenne da organismi patogeni specifici.
Inoltre alcuni virus, come H5N1 responsabile dell'influenza aviaria, possono essere letali per gli embrioni ed è stato dimostrato che i ceppi A (H3N2) derivati da coltura cellulare non presentano mutamenti antigenici rispetto agli analoghi coltivati nelle uova e possono avere un match migliore con i virus circolanti, offrendo una maggiore protezione. (17)
È autorizzato all'uso anche un vaccino a virus vivo attenuato, quadrivalente, con somministrazione attraverso spray intranasale capace di elicitare una maggior risposta umorale locale. (18)
Sebbene dia luogo a una risposta immunitaria inferiore (19), l'agevole modalità di somministrazione consente un aumento della compliance e conseguentemente della protezione di gruppo.

La vaccinazione in Italia 2019-20
Ogni anno l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) identifica i ceppi virali circolanti, che forniscono la base per selezionare quelli da inserire nella composizione dei vaccini per la stagione influenzale successiva. (20)
Nei vaccini attualmente disponibili sono contenuti tre o quattro tipi di virus influenzali; un virus del tipo A H1N1, uno del tipo A H3N2 e uno o due del tipo B. I TIV contengono due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e un virus di tipo B (Yamagata o Victoria), i QIV in più contengono anche il virus di tipo B del lineaggio non incluso nel TIV. La composizione del vaccino antinfluenzale viene aggiornata ogni anno.
Nella stagione 2019/2020 i vaccini, in accordo a quanto indicato dall'OMS per l'emisfero Nord, contengono i seguenti virus:
- A/Brisbane/02/2018 (H1N1) - nuova variante
- A/Kansas/14/2017 (H3N2) - nuova variante
- B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria) - presente anche nel vaccino 2018/2019
- B/Phuket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata) - presente anche nel vaccino 2018/2019

In Italia per la stagione 2019-20 sono disponibili vaccini antinfluenzali trivalenti e quadrivalenti. Le formulazioni attualmente disponibili sono: trivalente, trivalente adiuvato, quadrivalente (nella duplice versione egg derived e cell derived). (21)
Ogni vaccino può avere indicazioni specifiche/ottimali per diversi gruppi di soggetti. La scelta deriva da un bilancio dei dati disponibili riguardanti: immunogenicità, efficacia teorica (efficacy)/efficacia sul campo (effectiveness) e sicurezza. (6)
Sulla base dell'Accordo Stato-Regioni del 1 agosto 2019 su Prevenzione e controllo dell'influenza: racco-

mandazioni per la stagione 2019-2020 la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata, come di consueto, per: persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza, persone che possono trasmettere l'infezione a soggetti ad alto rischio, soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori, personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani e i donatori di sangue. (15) Considerando le principali categorie a rischio indicate dalla Circolare Ministeriale, novità di rilievo ci sono per le donne in gravidanza che guadagnano il primo posto in tabella e per le quali la vaccinazione va eseguita in qualsiasi trimestre. In questa categoria per il momento si preferisce l'utilizzo del vaccino QIV per il quale esistono dati consistenti di sicurezza ed efficacia. Per i soggetti con patologie croniche si raccomanda l'utilizzo di vaccini quadrivalenti con la possibilità di optare per il vaccino su coltura cellulare. Per quanto riguarda i soggetti sopra i 75 anni la circolare dà una raccomandazione precisa per il trivalente adiuvato; mentre rimane la scelta tra quadrivalente e trivalente adiuvato tra i 65 e i 74 anni basandosi sulla probabilità di una migliore/peggiore risposta immunitaria.

Conclusione

Grazie alla presenza di vaccini diversificati possiamo offrire una prevenzione mirata.
Un'indagine condotta tra i Medici di Medicina Generale ha rivelato che più del 90% del campione intervistato è consapevole che vaccini specifici sono più appropriati per gruppi specifici. Una percentuale anche più alta definisce come desiderabili linee guida esplicite su quale vaccino somministrare a una determinata popolazione. Gli autori sottolineano come sia interessante notare che lo stesso campione intervistato si dichiara sicuro di fronte alla scelta tra i vari antibiotici ma non di fronte a quella del vaccino. (5)
Dopo lunghi periodi di stabilità nel panorama dei vaccini anti influenzali si aprono ora nuovi scenari personalizzati grazie alle novità recentemente inserite.
Maggiori studi, nuovi prodotti, ulteriori strategie sono allo studio per prevedere con sempre maggior precisione quale sarà "l'abito" con il quale l'influenza deciderà di mostrarsi e riuscire a contenere questa "signora" nonostante la sua abilità di fare colpo!

Bibliografia

1 Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP, A virus obtained from influenza patients, Lancet, vol. 2, pp.66–68, 1933.
2 Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), How flu spreads, Page last reviewed: August 27, 2018
3 Kumar V. Influenza in Children. Indian J Pediatr. 2017 Feb;84(2):139-143. doi: 10.1007/s12098-016-2232-x. Epub 2016 Sep 19. Review. PubMed PMID: 27641976.
4 Epicentro - Istituto superiore di sanità. https://www.epicentro.iss.it/influenza/epidemiologia-italia ultimo accesso 29/11/2019

5 Boccalini S, Tacconi FM, Lai PL, Bechini A, Bonanni P, Panatto D. Appropriateness and preferential use of different seasonal influenza vaccines: A pilot study on the opinion of vaccinating physicians in Italy. Vaccine. 2019 Feb 8;37(7):915-918. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.057. Epub 2019 Jan 14. PubMed PMID: 30651199.

6 Sullivan SG, Price OH, Regan A.K. Burden, effectiveness and safety of influenza vaccines in elderly, paediatric and pregnant populations. Ther Adv in Vaccines and Immunother, 2019 Feb. 7;7:2515135519826481. doi: 10.1177/2515135519826481. eCollection 2019. Review. PubMed PMID: 30793097; PubMed Central PMCID: PMC6376509.

7 Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2017 May 15;35(21):2775-2780. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.092. Epub 2017 Apr 18. Review. PubMed PMID: 28431815.

8 Thorrington D, van Leeuwen E, Ramsay M, Pebody R, Baguelin M. Assessing optimal use of the standard dose adjuvanted trivalent seasonal influenza vaccine in the elderly. Vaccine, 2019 Apr 3;37(15):2051-2056. doi:10.1016/j.vaccine.2019.03.002. Epub 2019 Mar 11. PubMed PMID: 30871927.

9 Lapi F, Marconi E, Simonetti M, Baldo V, Rossi A, Sessa A, Cricelli C. Adjuvanted versus non adjuvanted influenza vaccines and risk of hospitalizations for pneumonia and cerebro/cardiovascular events in the elderly. Expert review of vaccines, 2019 Jun;18(6):663-670. doi: 10.1080/14760584.2019.1622418. Epub 2019 Jun 3. PubMed PMID: 31155968.

10 Vardeny O, Udell JA, Joseph J, Farkouh ME, Hernandez AF, McGeer AJ, Talbot HK, Bhatt DL, Cannon CP, Goodman SG. High-Dose Influenza Vaccine to Reduce Clinical Outcomes in High Risk Cardiovascular Patients: Rationale and Design of the INVESTED Trial. American Heart Journal, 2018 Aug;202:97-103. doi:10.1016/j.ahj.2018.05.007. Epub 2018 May 23. PubMed PMID: 29909156; PubMed Central PMCID: PMC6067954.

11 Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. The Journal of infectious diseases, 2009 Jul 15;200(2):172-80. doi: 10.1086/599790. PubMed PMID: 19508159.

12 Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, Franks R, Pratt D, Forshee RA, MaCurdy T, Worrall C, Howery AE, Kelman J. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. The Lancet Infectious Diseases, 2015 Mar;15(3):293-300. doi:10.1016/S1473-3099(14)71087-4. Epub 2015 Feb 9. Erratum in: Lancet Infect Dis.2015 Apr;15(4):373. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2015 Mar;15(3):263. PubMed PMID: 25672568; PubMed Central PMCID: PMC4834448.

13 Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, Wei Y, Xu W, Lu M, Sung H, Lindaas A, Wernecke M, Macurdy T. Effect of Age on Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Aged ≥65 Years. The Journal of Infectious Diseases, 2019 Sep

26;220(9):1511-1520. doi: 10.1093/infdis/jiz360. PubMed PMID: 31290553

14 Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, Espenhain L, Tersago K, Bustos Sierra N et all. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. Euro Surveill. 2017 Apr 6;22(14). pii: 30506. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30506. PubMed PMID: 28424146; PubMed Central PMCID: PMC5388126.

15 Ministero della Salute. 2019. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020.

16 Pérez Rubio A, Eiros JM. Cell culture-derived flu vaccine: Present and future. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(8):1874-1882. doi: 10.1080/21645515.2018.1460297. Epub 2018 Jun 28. PubMed PMID: 29672213; PubMed Central PMCID: PMC6149758.

17 DeMarcus L, Shoubaki L, Federinko S. Comparing influenza vaccine effectiveness between cell-derived and egg-derived vaccines, 2017-2018 influenza season. Vaccine. 2019 Jul 9;37(30):4015-4021. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.004. Epub 2019 Jun 11. PubMed PMID: 31201055.

18 Calzas C, Chevalier C. Innovative Mucosal Vaccine Formulations Against Influenza A Virus Infections. Front Immunol. 2019 Jul 17;10:1605. doi: 10.3389/fimmu.2019.01605. eCollection 2019. Review. PubMed PMID: 31379823; PubMed Central PMCID: PMC6650573.

19 Ang JC, Wang B, Wang JJF, Zeng PYF, Krammer F, Ward BJ, Russell ML, Loeb M, Miller MS. Comparative Immunogenicity of the 2014-2015 Northern Hemisphere Trivalent IIV and LAIV against Influenza A Viruses in Children. Vaccines (Basel). 2019 Aug 12;7(3). pii: E87. doi: 10.3390/vaccines7030087. PubMed PMID: 31408963.

20 World Health Organization, Recommendations on the composition of influenza virus vaccines https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations ultimo accesso 15/10/2019

21 Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/influenza/ ultimo accesso 15/10/2019

Referente:
Prof.ssa Elisabetta Franco
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione Università degli studi di Roma Tor Vergata
Via Montpellier 1. 00133 Roma
Tel. 06.72596122-Fax 062025285
E-mail: franco@med.uniroma2.it