

Sfide e opportunità future nella prevenzione dell'influenza stagionale



Filippo Ansaldi
Di.S.Sal., Università di Genova
A.Li.Sa., Genova
Policlinico Ospedale San Martino, Genova

Sfide e opportunità future nella prevenzione dell'influenza stagionale

Benefici della vaccinazione antinfluenzale =

Efficacia Vaccinale \times Copertura Vaccinale \times "Peso" dell'influenza nel determinare ILI, Polmoniti, Complicanze, Accessi PS, Ricoveri, Decessi



- ◆ Mismatching vaccinale
- ◆ Immunosenescenza: risposta subottimale negli anziani, nei fragili, nei commorbidi
- ◆ Subottimale efficacia vaccinale nei giovani adulti contro il A/California/7/2009(pdm)
- ◆ Subottimale efficacia vaccinale nei bambini del vaccino vivo attenuato somministrato per via nasale
- ◆ Somministrazioni ripetute: quali effetti?

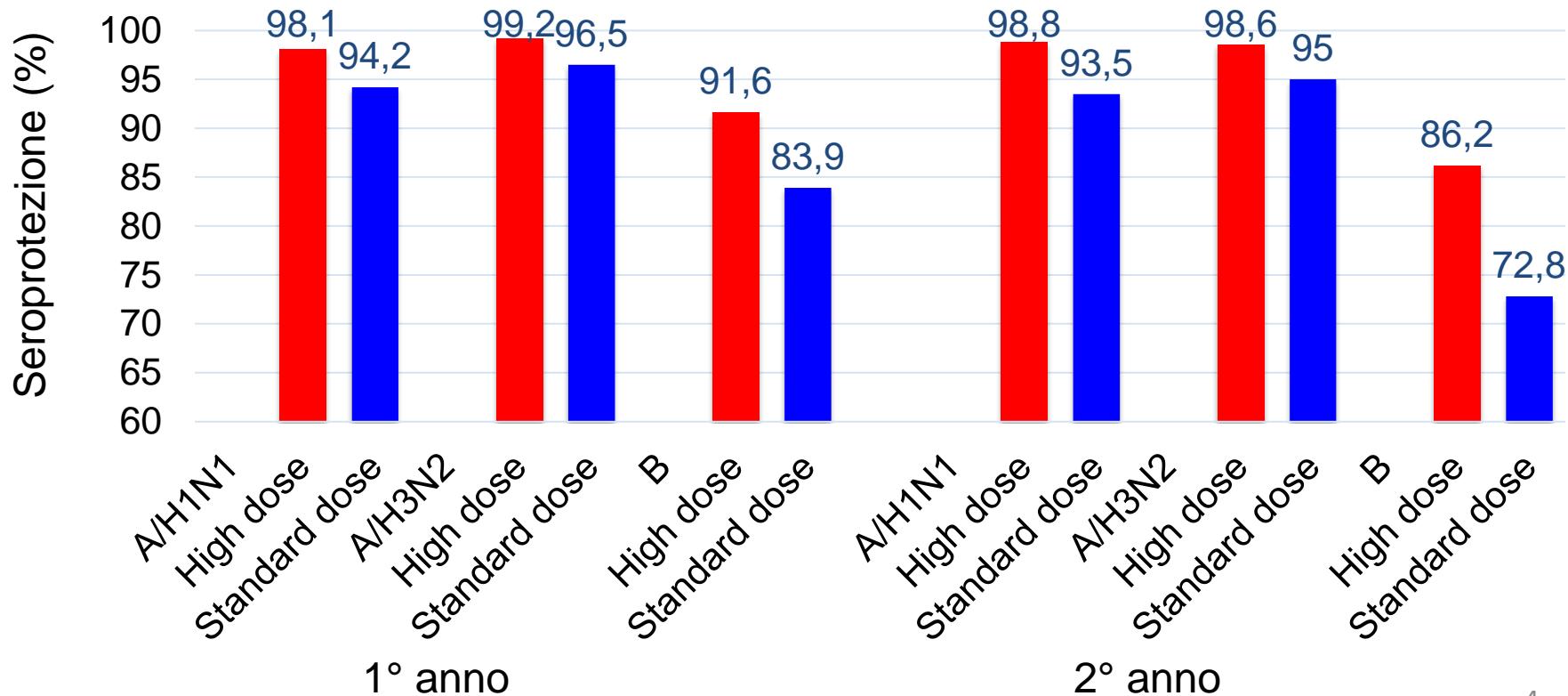
- ◆ Calo delle coperture negli over65
- ◆ Coperture nella popolazione con FR sconosciute
- ◆ Qualità dei flussi routinari per la valutazione realtime della compliance
- ◆ Effetti della legge 119/2017
- ◆ Necessità di strategie innovative

Il percorso di implementazione dell'efficacia vaccinale



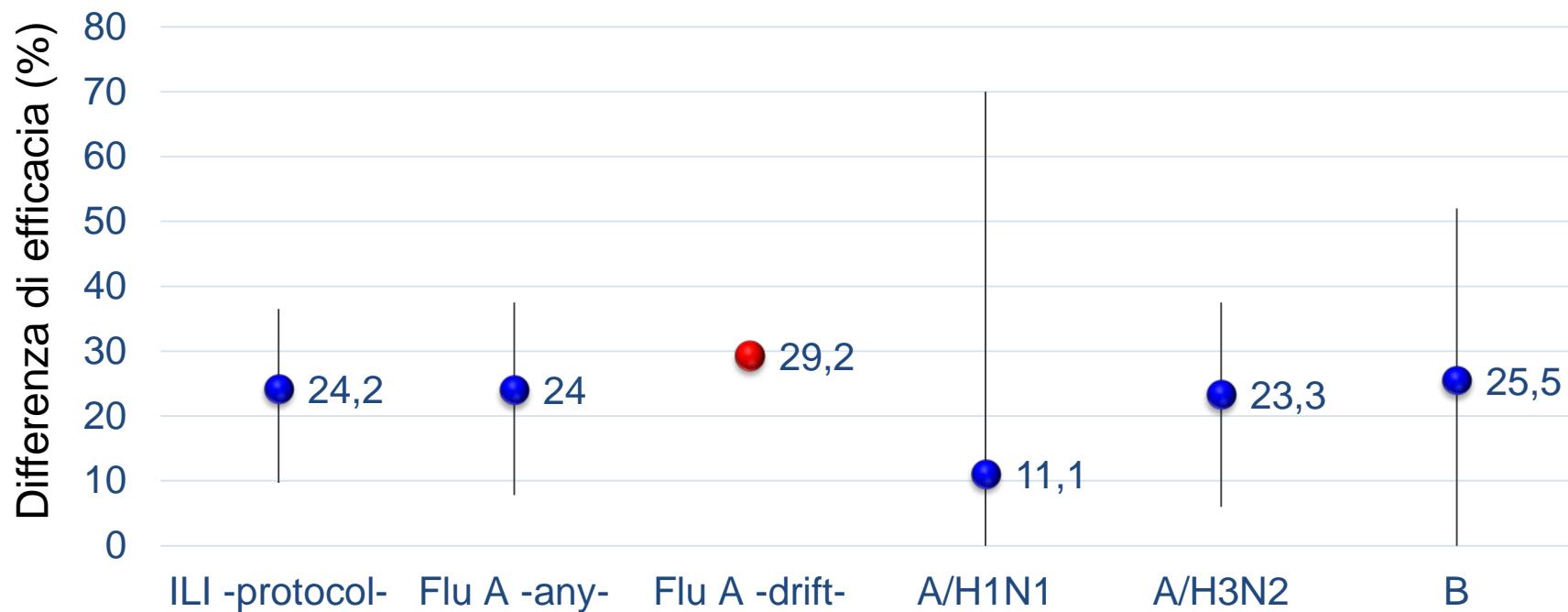
Superiore Immunogenicità del Vaccino High Dose negli over64

Disegno RCT multicentrico, in doppio cieco, fase IIIb-IV, allocazione 1:1
Bracci High Dose TIV versus TIV
Popolazione >64 anni, n.= 32.000 (efficacia); 10.500 (immunogenicità)



Superiore Efficacia del Vaccino High Dose negli over64

Disegno RCT multicentrico, fase IIIb-IV
Bracci High Dose TIV versus TIV
Popolazione >64 anni, n.= 32.000 (efficacia); 10.500 (immunogenicità)



Superiore Efficacy ed Effectiveness dei Vaccini HD e MF59 negli over64

Vaccino High dose

Outcome Efficacy, ILI confermate in lab

Disegno RCT multicentrico, fase IIIb-IV

Bracci High Dose TIV versus TIV

Popolaz. >64 anni, n.= 32.000 (efficacia)

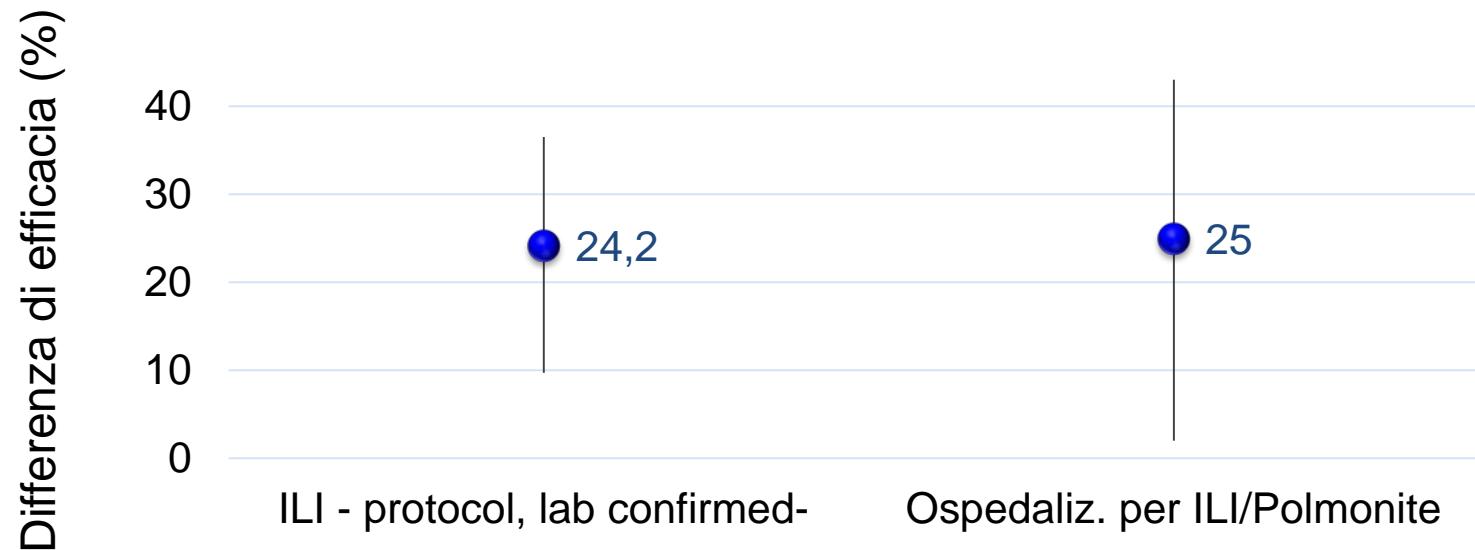
Adiuvante MF59

Effectiveness, ospedaliz. per ILI/Polm.

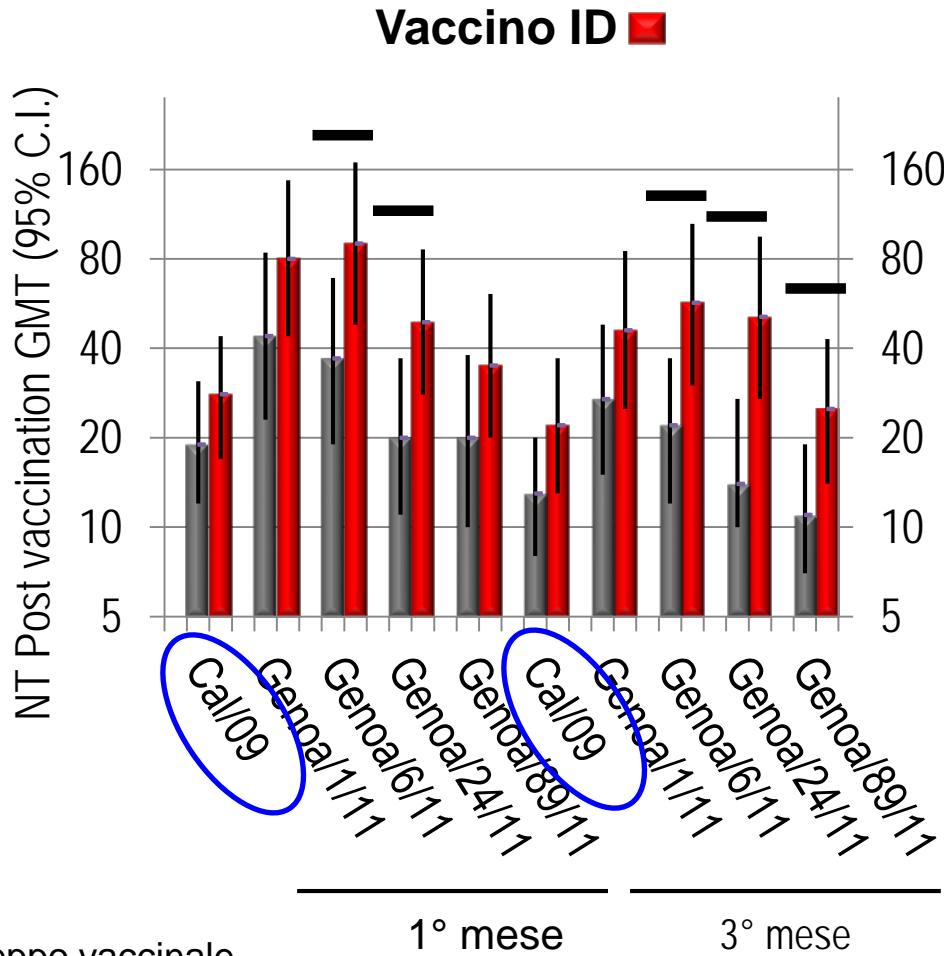
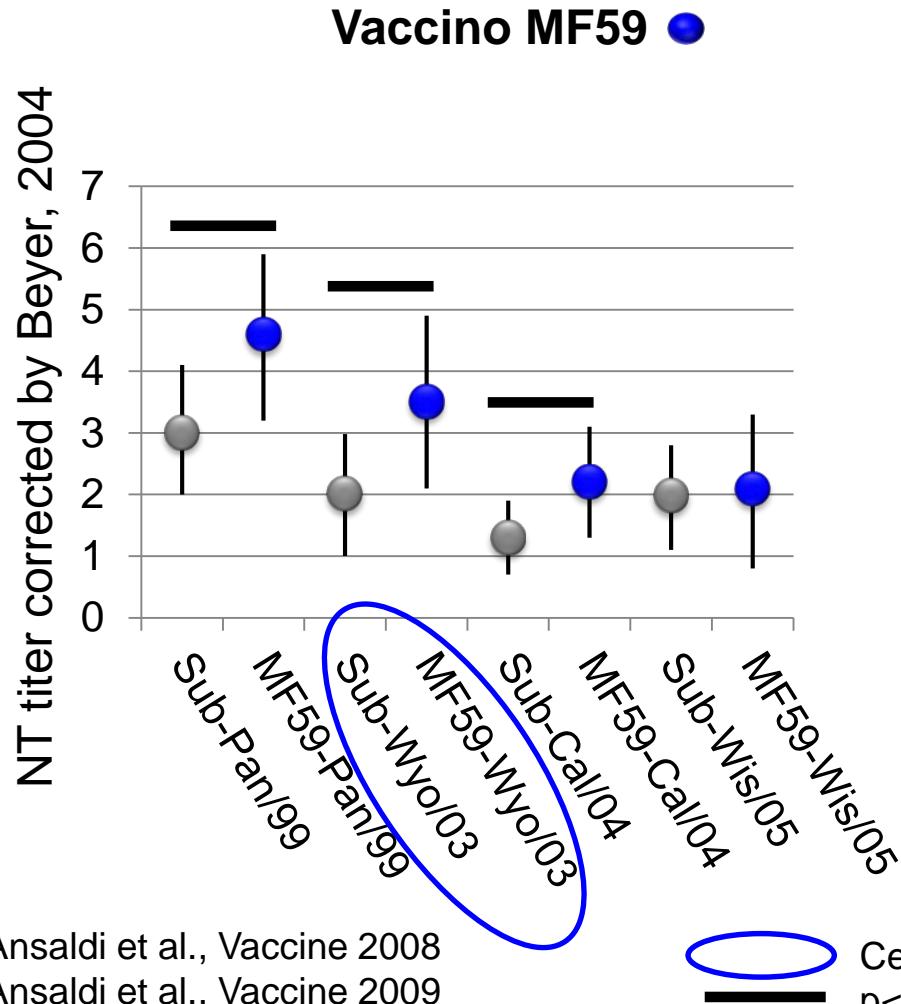
Osservazionale

MF59 versus TIV

>64 anni, 171.000 anni*persona



Superiore risposta nei confronti del virus circolanti dei vaccini MF59 e I.D.



Ansaldi et al., Vaccine 2008

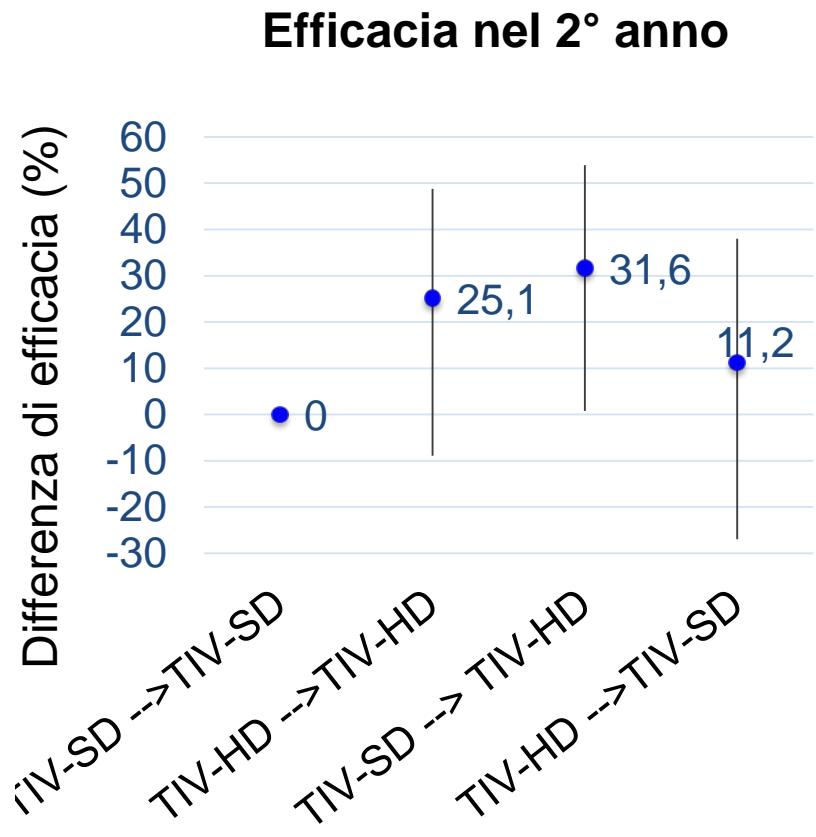
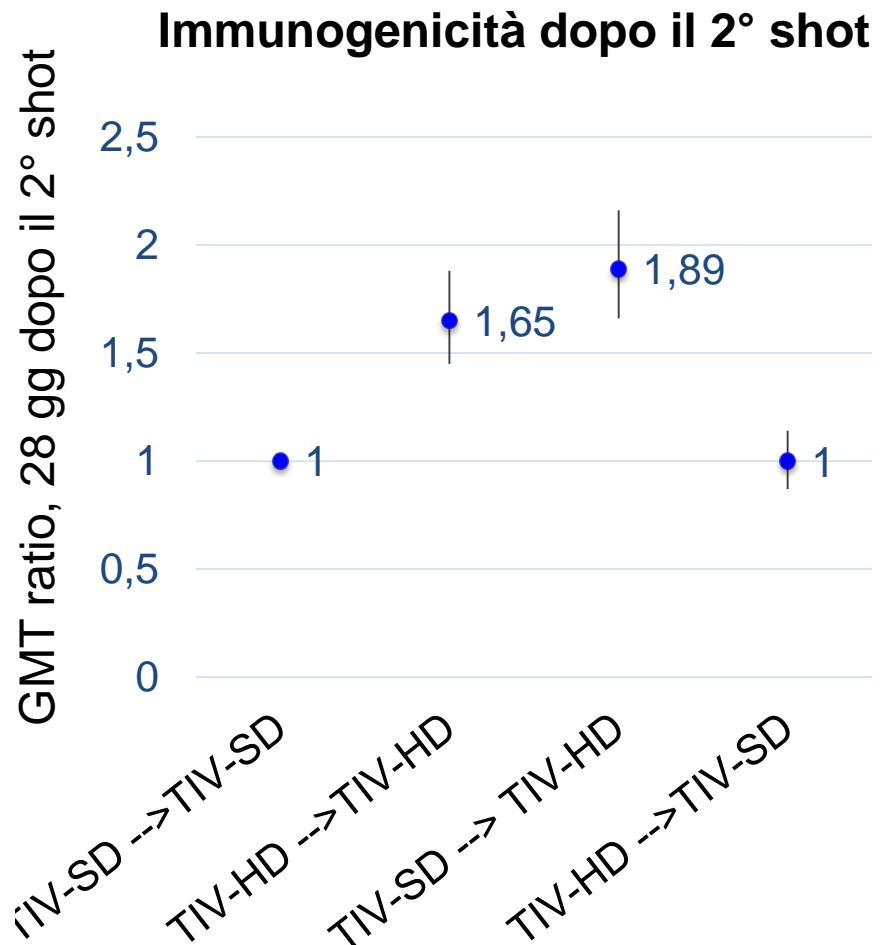
Ansaldi et al., Vaccine 2009

Ansaldi F et al, Human vaccines 2013

Beyer et al., Virus Research 2004

Vaccino High Dose: effetto di somministrazioni ripetute

"In regression model, Y1 vaccine was not a modifier ..."



Sfide e opportunità future nella prevenzione dell'influenza stagionale

Benefici della vaccinazione antinfluenzale =

Efficacia Vaccinale **X** Copertura Vaccinale **X** "Peso" dell'influenza nel determinare ILI, Polmoniti, complicanze, Accessi PS, Ricoveri, Decessi

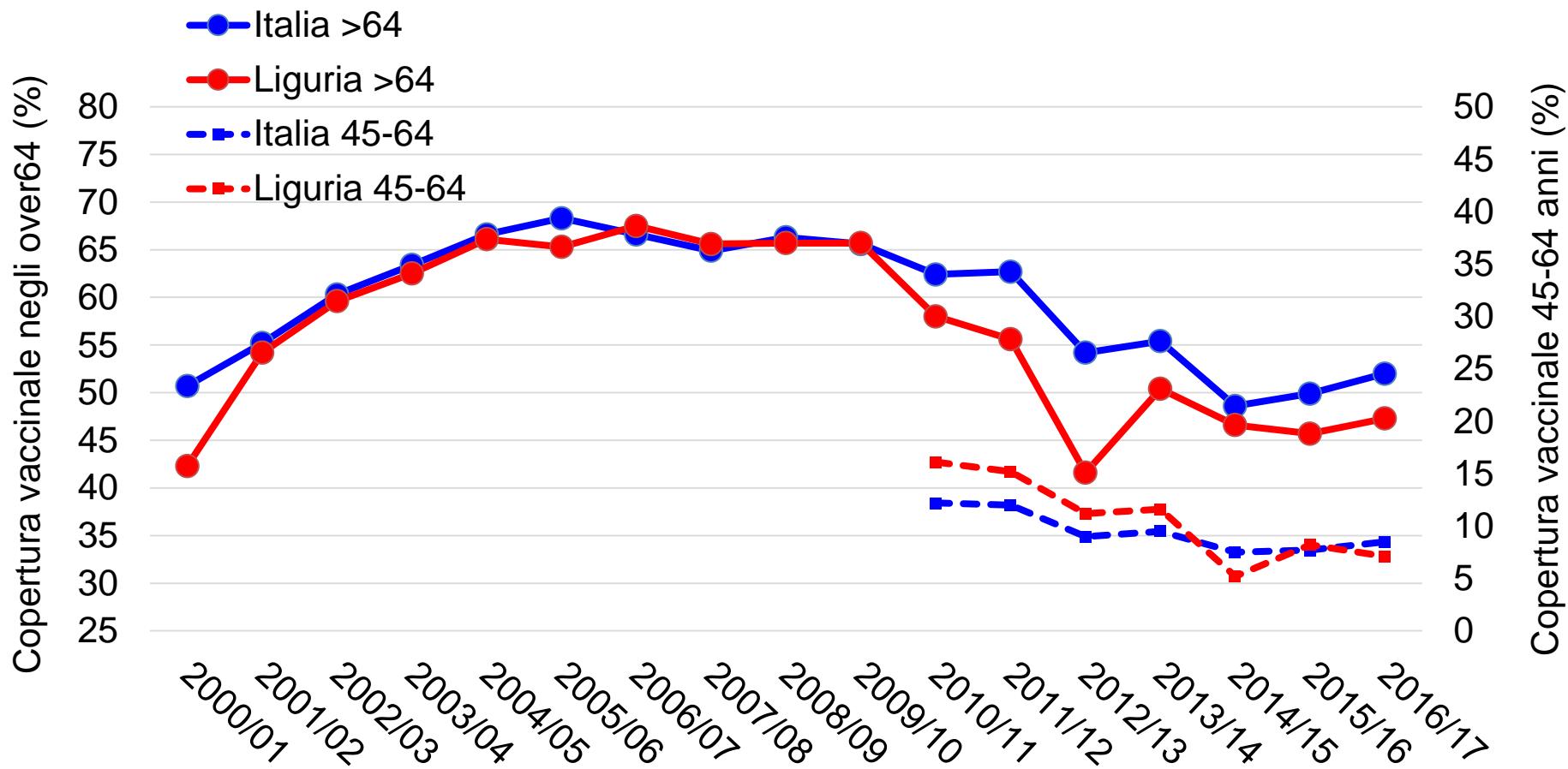


- ◆ Mismatching vaccinale
- ◆ Immunosenescenza: risposta subottimale negli anziani, nei fragili, nei commorbidi
- ◆ Subottimale efficacia vaccinale nei giovani adulti contro il A/California/7/2009(pdm)
- ◆ Subottimale efficacia vaccinale nei bambini del vaccino vivo attenuato somministrato per via nasale
- ◆ Somministrazioni ripetute: quali effetti?

- ◆ Calo delle coperture negli over65
- ◆ Coperture nella popolazione con FR sconosciute
- ◆ Qualità dei flussi routinari per la valutazione realtime della compliance
- ◆ Effetti della legge 119/2017
- ◆ Necessità di strategie innovative

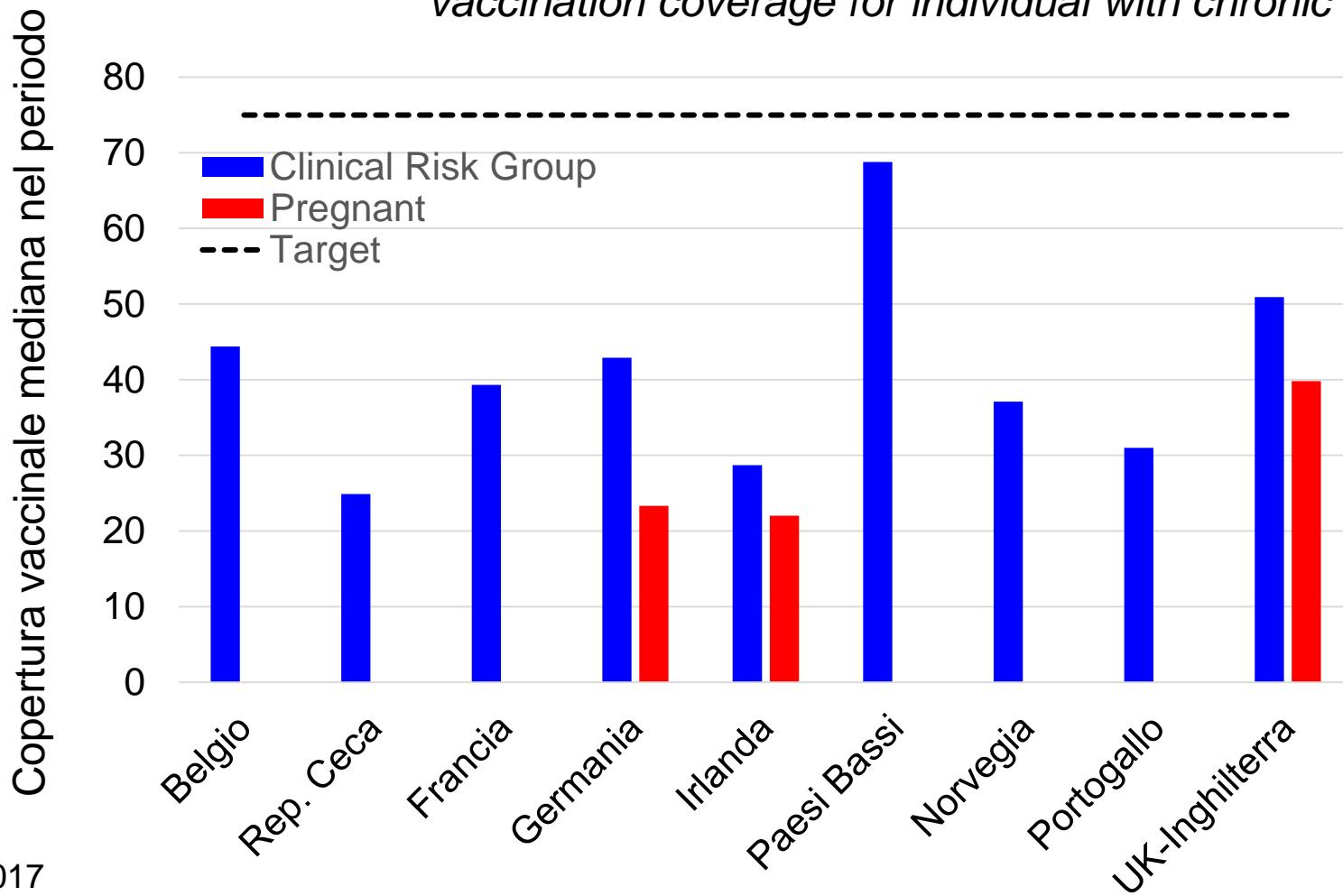
Copertura vaccinale antinfluenzale negli adulti in Italia e Liguria

- PASSI 2013-16, Copertura vaccinale 18-64 anni, almeno 1 commorbosità: Italia 19,1%, Liguria 23,5%



Copertura Vaccinale antinfluenzale nella popolazione con FR, Europa, 2007-15

- ▶ Raccomandazioni: Univocità per le principali condizioni
- ▶ Compliance: “23 Member states were *not able to report vaccination coverage for individual with chronic conditions*”



Costruire su misura un programma di recupero dei suscettibili

A. Definire il quadro epidemiologico e il rischio per la comunità

Vaccinati “full & timely”

Vaccinati “partially”

Completamente inadempienti

B. Individuare i gruppi target e definirne i profili

C. Identificare barriere

Valutare le opportunità per modificare i comportamenti

Individuare gli stakeholders

D. Definire le priorità strategiche

E. Disegnare, pianificare e organizzare l'intervento

Quali domande per costruire un programma di recupero dei suscettibili

Vaccinazione, coperture, trend	Fonti
<ul style="list-style-type: none">- Schedula vaccinale- Coperture vaccinali- Drop-out rate- Ritardi- Incidenza e prevalenza della VPD- Epidemie: incidenza, aree più colpite, sottogruppi di popolazione a rischio- Profilo delle popolaz. ad elevata prevalenza di suscettibili- Chi non è coinvolto nel percorso vaccinale	<ul style="list-style-type: none">- Sistemi di sorveglianza routinari demografici, vaccinali, delle malattie infettive- Indagini e sistemi ad hoc <p>→ Qualità del dato → Integrazione dei DB</p>
Stakeholder e partnership	
Piano nazionale prevenzione vaccinale	
Politica vaccinale	
Risorse Interne, tecnologiche, donors	
Comunicazione e media	

Quali strategie per la ricerca dei soggetti suscettibili?

Identificazione dei soggetti suscettibili

- ◆ Autoidentificazione
- ◆ Ruolo dei Medici di Assistenza Primaria:
 - interfaccia informativa cartelle cliniche e anagrafe vaccinale
 - chiamata attiva
- ◆ Ruolo dell'Ospedale: consulenza di prevenzione vaccinale ai pazienti ricoverati
- ◆ Ruolo delle Associazioni dei malati
- ◆ Implementazione di *data warehouse* che integrano flussi informativi routinari
- ◆ Anagrafe vaccinale informatizzata integrata con dati sierologici

Azioni

- ✓ Materiale informativo
- ✓ Campagne di sensibilizzazione
- ✓ Tavoli di concertazione con specialisti
- ✓ Analisi, valutazione e diffusione delle *best practice* organizzative

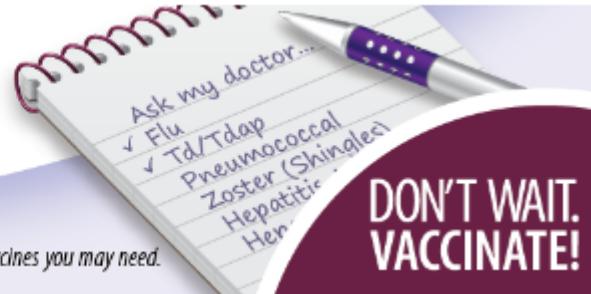
Quali strategie per la ricerca dei soggetti suscettibili: l'Autoidentificazione



Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

What Vaccines do You need?

Adults need vaccines too! Take this quiz to find out which vaccines you may need.



Instructions:

1. Answer the questions below.
2. Get a list of vaccines you may need based on your answers.
3. Discuss the list with your doctor or healthcare professional.

Your answers to the quiz suggest that you may need the following vaccines if you have not had them before or are not already immune.

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• MMR• Chickenpox• Hepatitis A• Hepatitis B | <ul style="list-style-type: none">• Influenza• Meningococcal• Tdap |
|--|--|

Quali strategie: integrazione di MMG/PLS, Specialisti, Ospedale... e utilizzo dei flussi informativi routinari

4.3. Raccomandazioni per l'incremento della copertura vaccinale nei gruppi a rischio

1. Creare una lista di soggetti estratti sulla base degli elenchi di **esenzione per patologia**, presenti al livello di ASL/Regione.
2. Richiedere ai **MMG e ai PLS** l'elenco dei soggetti inclusi fra i loro assistiti che presentino condizioni di rischio per cui la vaccinazione è raccomandata
 - chiamata attiva
 - costruzione del denominatore
 - Individuazione dei contatti/conviventi
3. Rafforzare il coinvolgimento dei MMG e dei PLS e sensibilizzare anche i **Medici specialisti ospedalieri, le Associazioni dei malati ...**
4. Promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli **operatori sanitari** (in particolare Pronto soccorso, terapie intensive, oncologie, ...)
5. Informare sia i MMG che i ginecologi/ostetrici sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nelle **donne nel 2° e 3° trimestre di gravidanza**

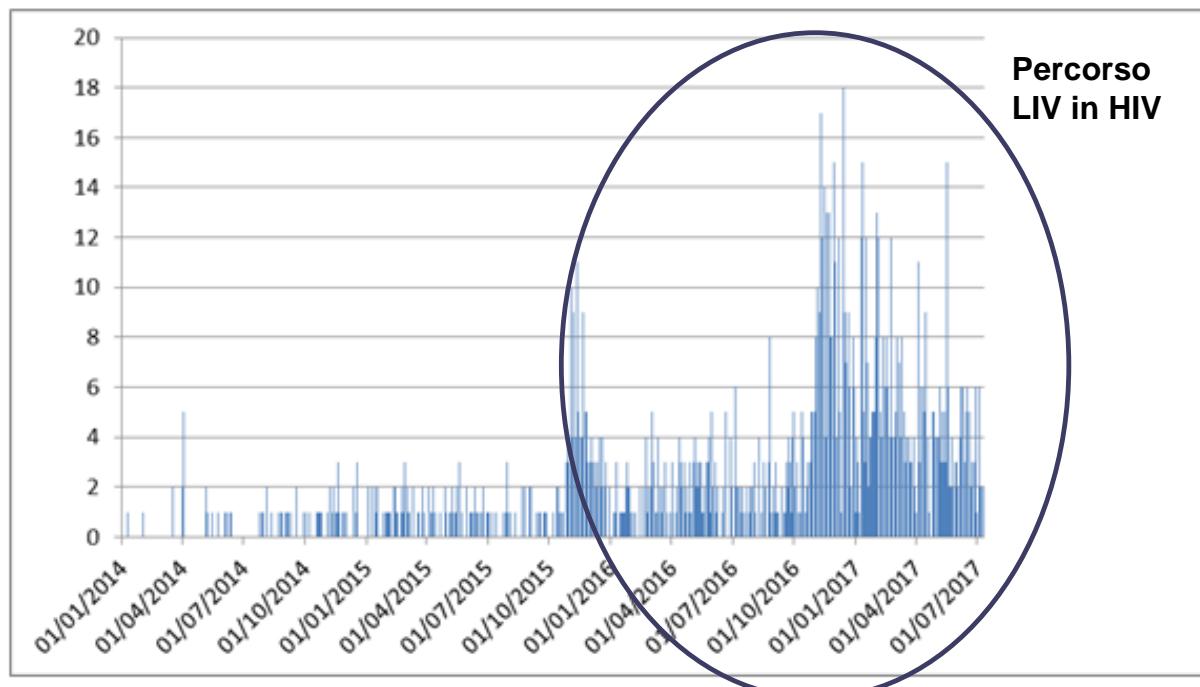
Il progetto LiV in HIV in Regione Liguria

- ◆ Il raggiungimento dei soggetti suscettibili per le VPD mediante strategie selettive (comunicazione multidisciplinare, informatizzazione, ...)
- ◆ La creazione di un percorso assistenziale condiviso che coinvolge centri vaccinali, centri di riferimento per la diagnosi e cura, PLS e MMG
- ◆ Calendari vaccinali specifici per immunocompromessi HIV positivi

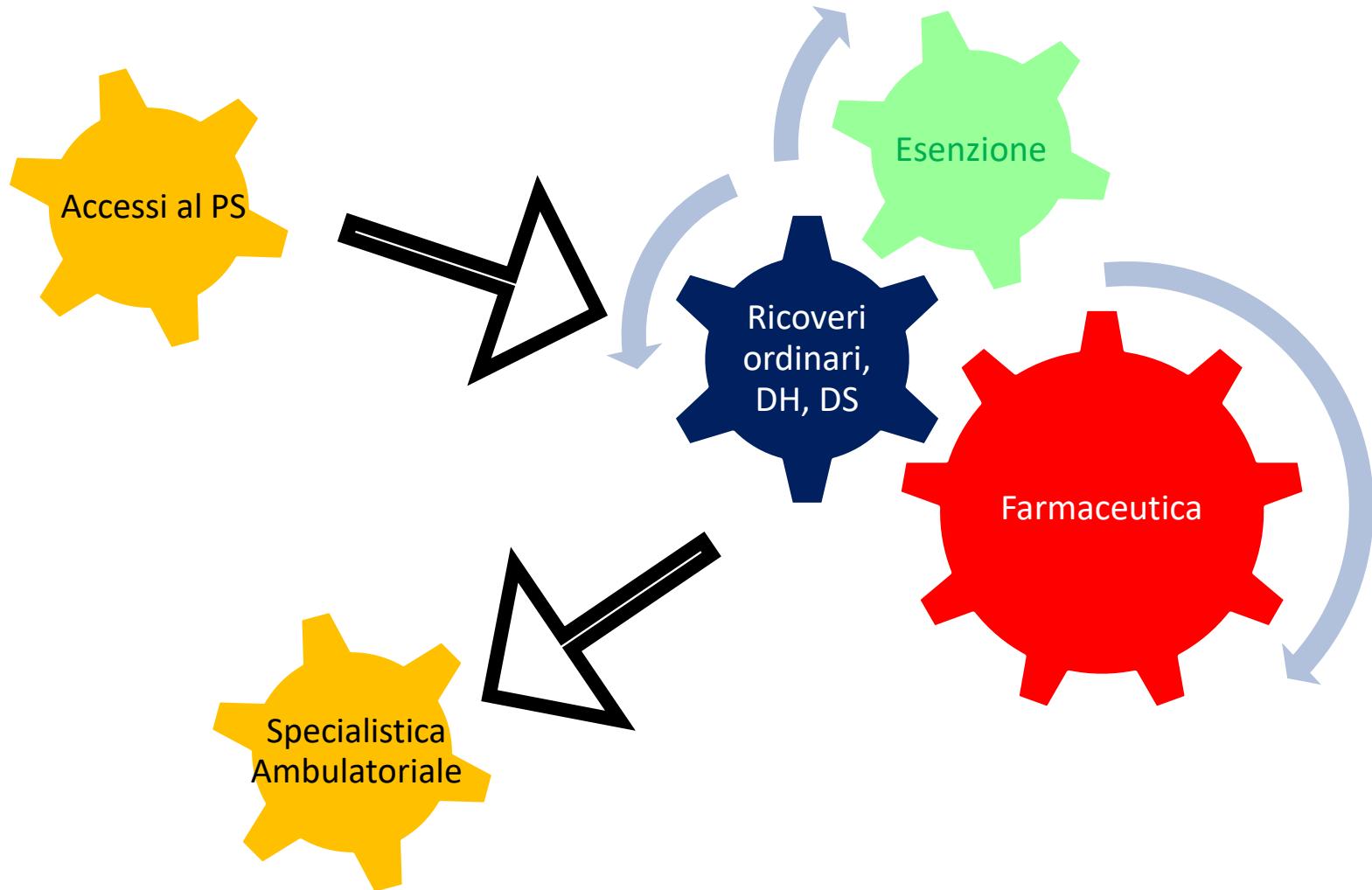
Next step...

- ◆ Analisi di contesto per lo sviluppo di nuove strategie per l'individuazione dei soggetti suscettibili
- ◆ Valutazione dell'immunogenicità ed efficacia vaccinale
- ◆ Accesso alla segnalazione di EA successivi alla vaccinazione
- ◆ Sotto-progetti ad hoc

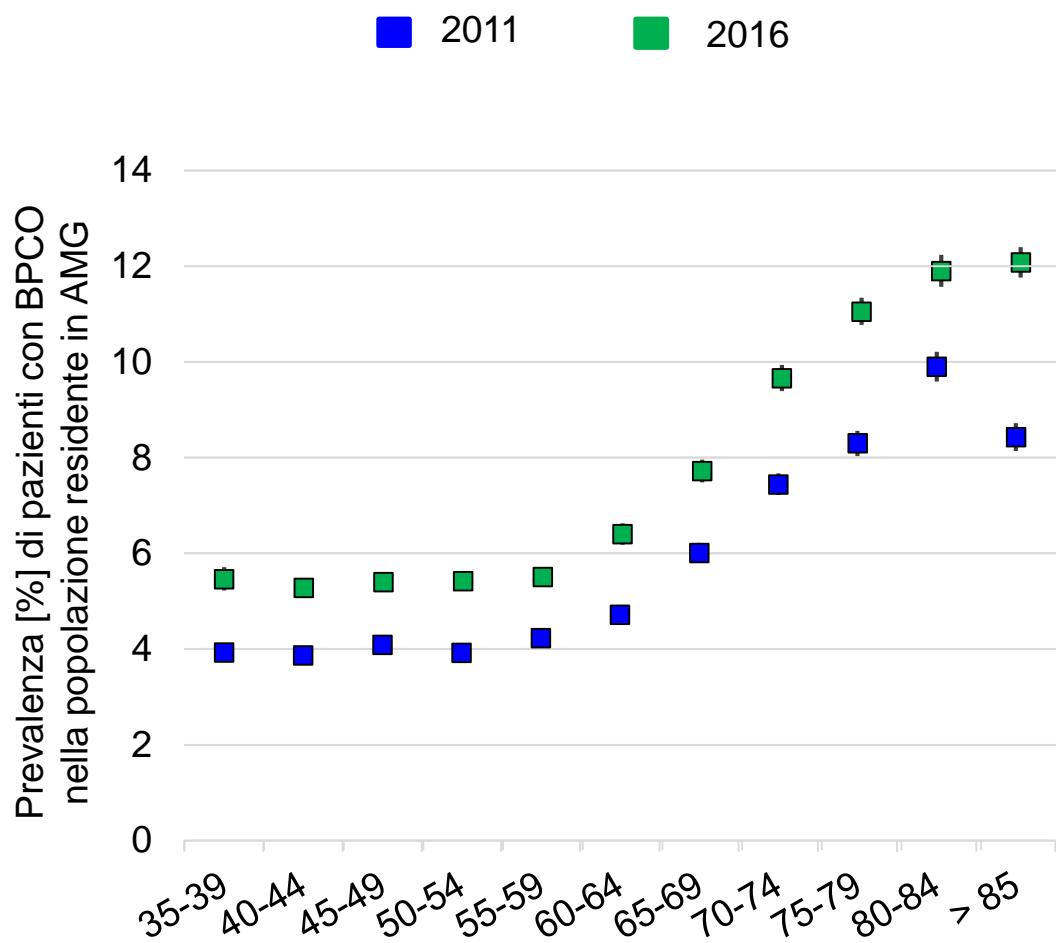
Accessi giornalieri all'ambulatorio vaccinale dei pazienti con infezione da HIV, 2014-17



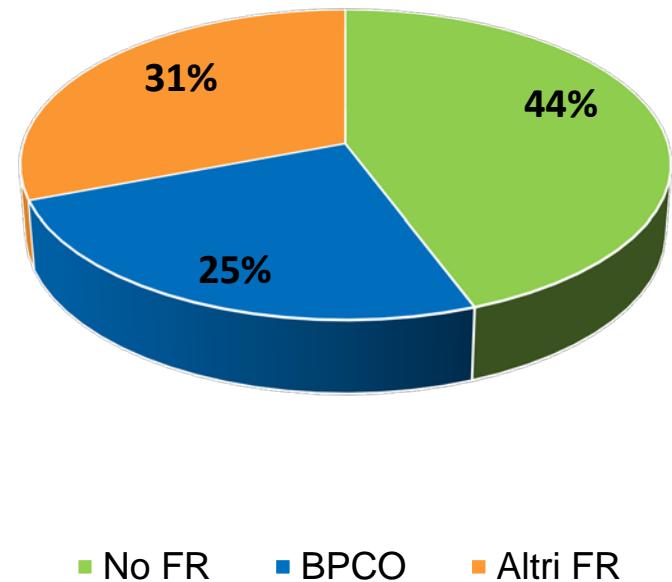
I *data warehouse* regionali: la Banca dati assistiti (BDA) ligure - criteri di cattura



Pazienti con BPCO e accessi al PS per ILI/LRTI nei residenti nell'AMG, per fascia d'età, anni 2011 e 2016

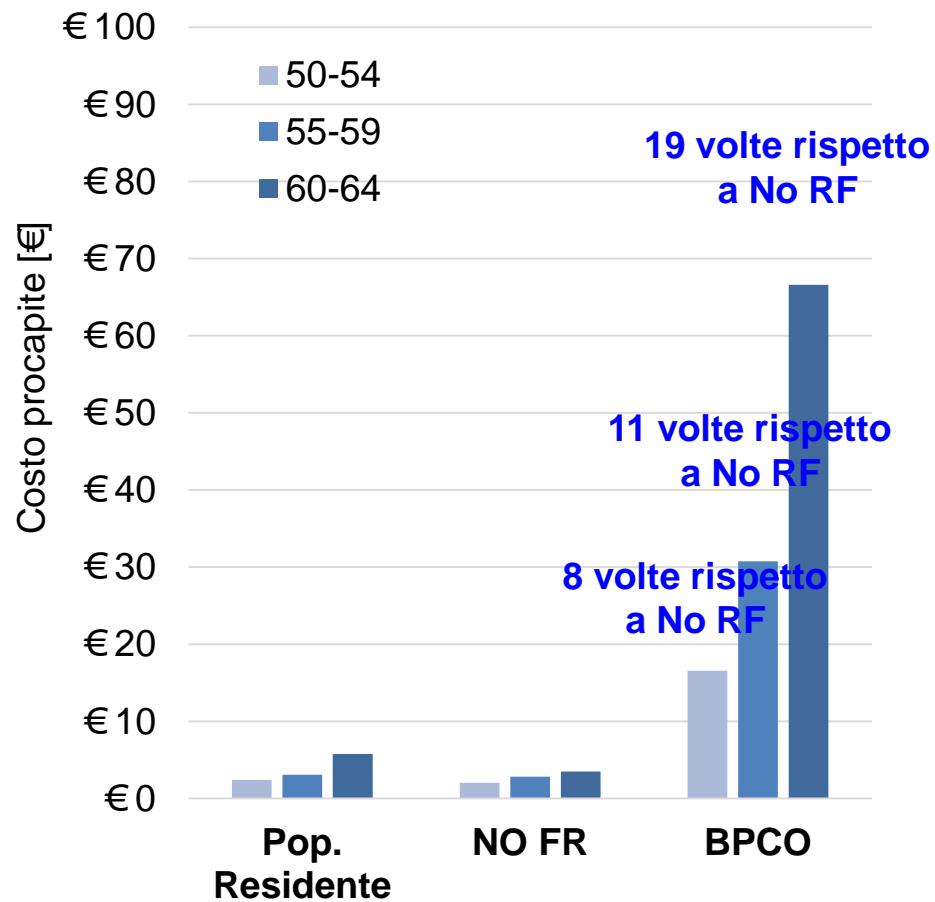
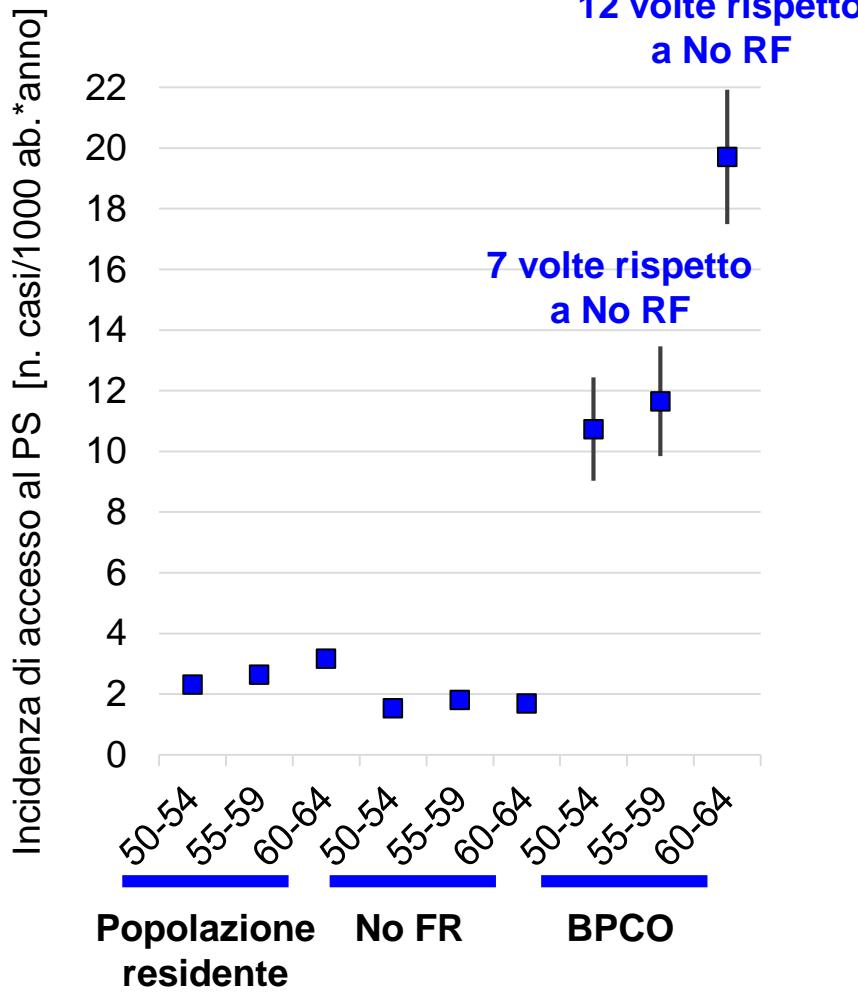


% pazienti con BPCO tra gli accessi
ai PS per ILI/LRTI dell'AMG
(periodo 2010-2016)



■ No FR ■ BPCO ■ Altri FR

Accessi al PS per ILI/LRTI e relativi costi Stratificati per fascia d'età e FR, 2010-16



Un sogno: una vera integrazione di sistema

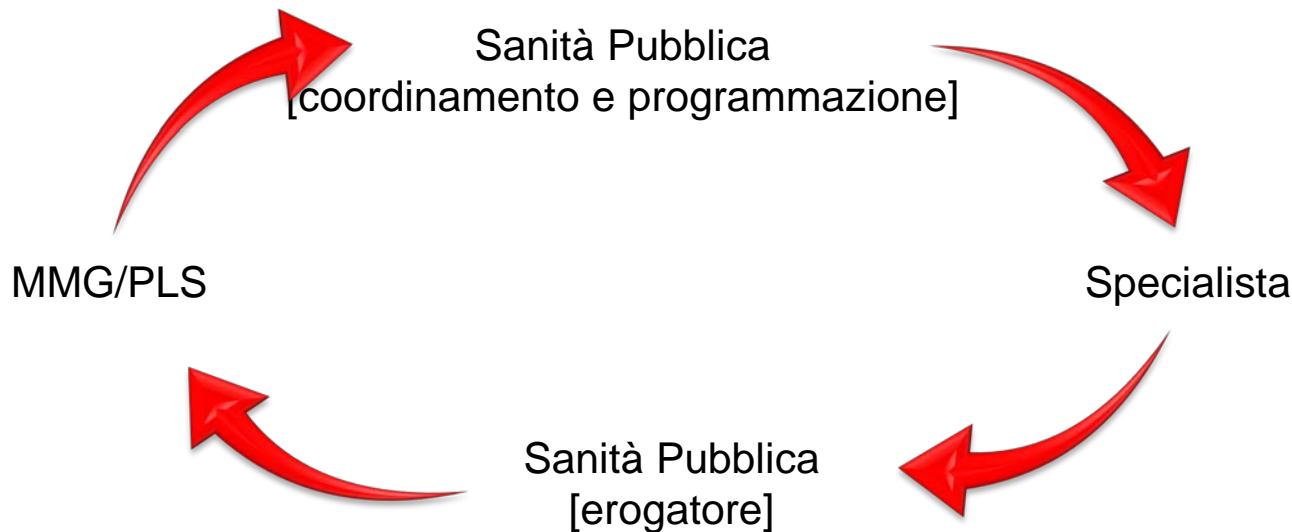


Integrazione DB:
DWH, anagrafe vaccinale, SS Mal. Trasm.
► Compliance
► Impatto ed Efficacia
► Programmazione

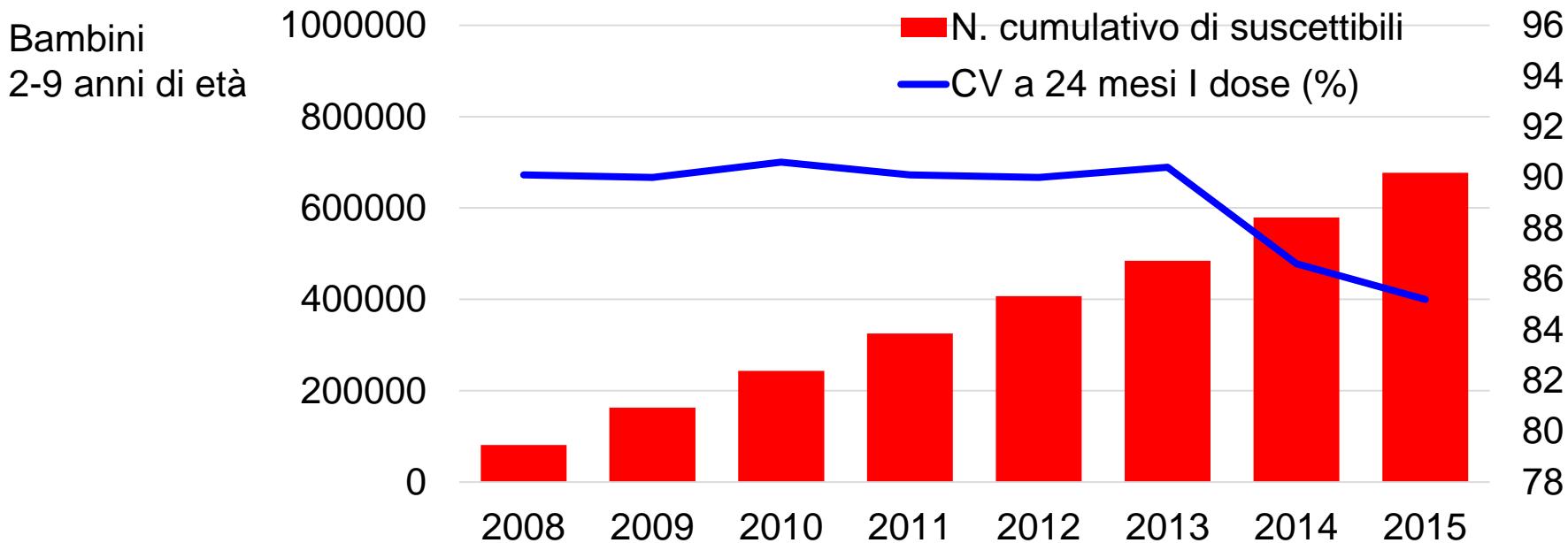
Riserva

Key point

- ◆ Le strategie di recupero dei suscettibili sono un momento centrale del successo vaccinale
- ◆ L'individuazione dei suscettibili: la nuova prospettiva offerta dalla L119/2017
- ◆ Nuovi strumenti:
 - device per l'Autoidentificazione
 - interfaccia informativa cartelle cliniche e anagrafe vaccinale
 - implementazione di *data warehouse*
- ◆ Integrazione più forte tra i professionisti coinvolti:



Impatto di possibili strategie di vaccinazione anti-morbillo: la stima dei suscettibili



Recupero dei suscettibili

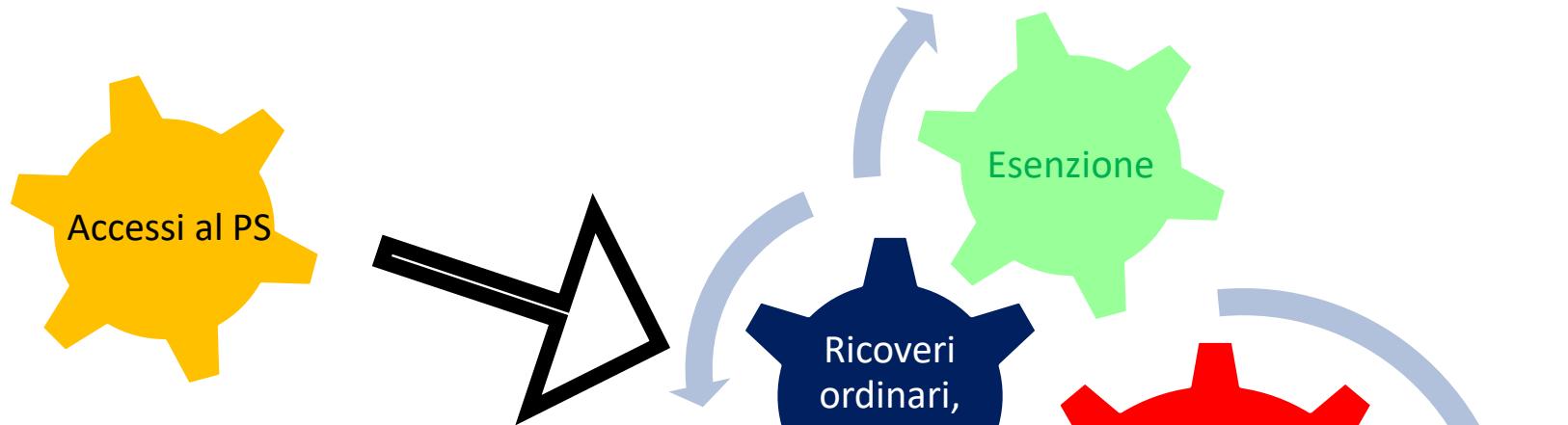
- Chiamata attiva dei bambini 11-12 anni per I (non precedentemente vaccinati) o II dose
- Valutazione dello stato vaccinale e somministrazione della I o II dose di MPR durante le occasioni opportune (altre vaccinazioni, certificazioni, ricoveri, visite mediche)
- Iniziative vaccinali supplementari in tutti i soggetti suscettibili al di sopra dei 2 anni di età inclusi adolescenti, giovani adulti, soggetti a rischio (operatori sanitari e scolastici, militari, popolazioni difficili da raggiungere quali i nomadi)

Possibili scenari dell'effetto di diverse strategie di recupero dei suscettibili

*6-18 anni

Scenario keep up	CV 1° e 2°		CV 1° e 2° dal 2013		Strategia recupero suscettibili		Anno di raggiungimento dell'eliminazione
	11-18	19-31					
Ottimale	95%	75%	95%	75%	-	-	2022
	95%	75%	95%	75%	70%	-	2015
Intermedio	90%	60%	90%	60%	70%	-	2022
	90%	60%	90%	60%	70%	30%	2014
Modesto	85%	50%	85%	50%	70%	30%	2025
	85%	50%	85%	50%	90%	60%	2025
	85%	50%	95%	75%	90%*	60%	2014

I **data warehouse** regionali quale strumento di risposta ai bisogni sanitari e di governo: la Banca dati assistiti (BDA) ligure - criteri di cattura



Classe 08 - Broncopneumopatie			
	Esenzioni [0-10 aa]	SDO-DGI e II [0-5 aa]	Farmaceutica [0-1 aa]
A Asma	007.493	493*	R03* (DDD>30%) Età <45 aa
B BPCO		491*, 492*, 494*, 496*	R03* (DDD>30%) Età ≥45 aa
C Insufficienza respiratoria	024.518.8 024.518.81	518.83, 518.84	V03AN01 spesa di almeno 400 euro

Alcune esperienze...

REGIONE EMILIA-ROMAGNA Atti amministrativi GIUNTA REGIONALE

Delibera Num. 427 del 05/04/2017

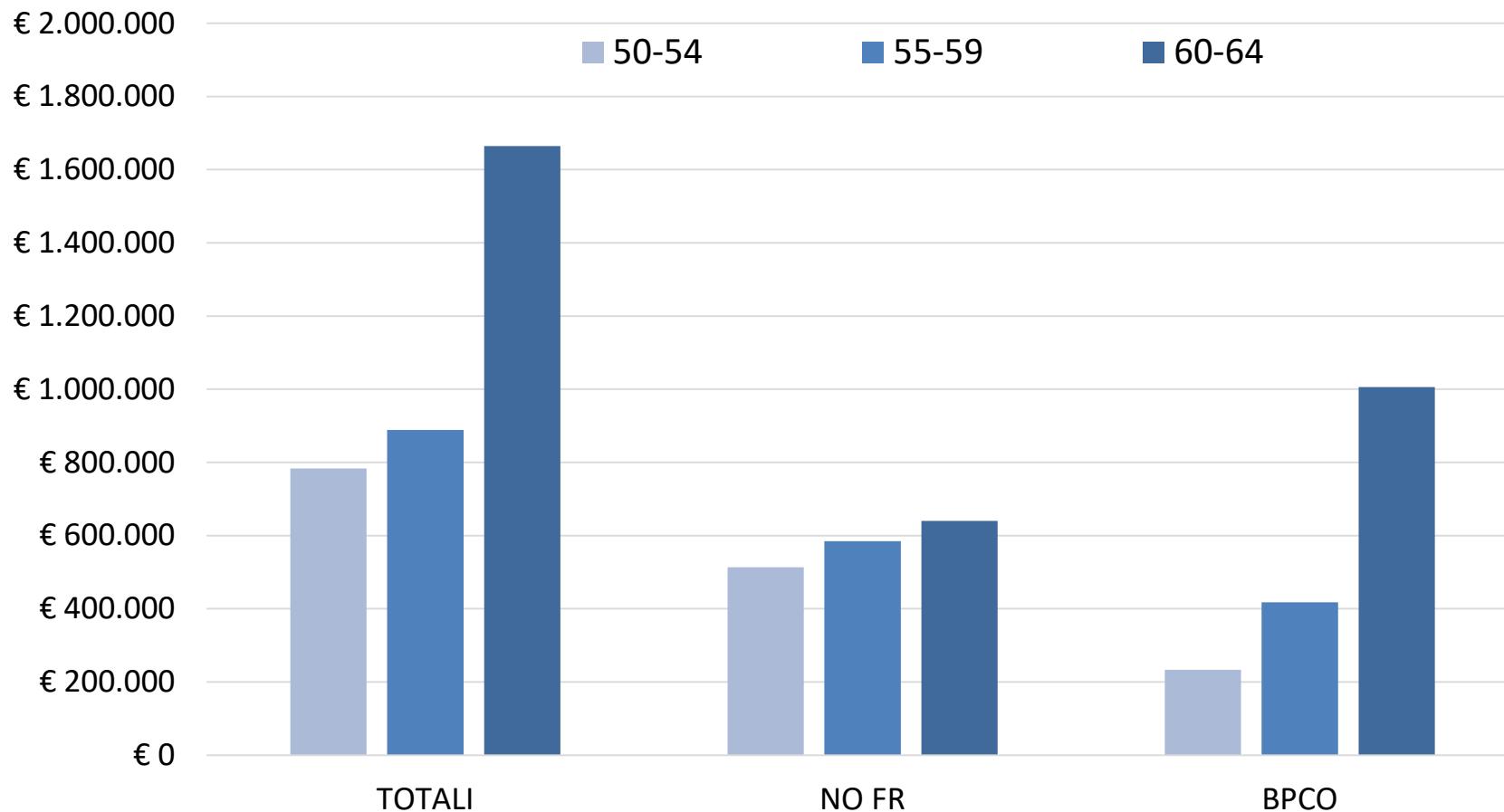
Seduta Num. 13

Vaccinazioni offerte per patologie a rischio	S. pneumoniae		N. meningitidis		Hib	Varicella	MPR	Herpes Zoster	Influenza	Epatite A	Epatite B	HPV
	PCV13	PPSV23	MEN-TETRA coniugato	MEN B DNA ricombinante								
Asplenia anatomica o funzionale (emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia in quanto causa di asplenia funzionale)	x	x	x	x	x	x	x		x			
Immunodeficienze congenite e acquisite	x	x	x	x	x				x			
Deficit fattori del complemento (compresi soggetti in trattamento con Eculizumab, deficit di properdin) e difetti dei toll-like receptors di tipo 4	x	x	x	x	x	x	x					
Infezioni da HIV	x	x	x	x	x	x Nota 1	x Nota 1		x		x	x
Soggetti candidati a terapia immunosoppressiva	x Nota 2	x Nota 2				x Nota 3		x Nota 3	x Nota 2			
Patologie in trattamento immunosoppressivo a lungo termine	se non eseguito pretrattamento	se non eseguito pretrattamento							x			
Trapianto di midollo osseo (Autologo ed eterologo)	3 dosi con intervalli di 2 mesi più 1 dopo 12 mesi in presenza di GvHD cronica	Da valutare con lo specialista che segue il paziente e comunque in assenza di GvHD	x	x	3 dosi con intervalli di 2 mesi							
Soggetti in attesa di trapianto di organi solidi	x	x	x	x	x	x Nota 4	x Nota 4					

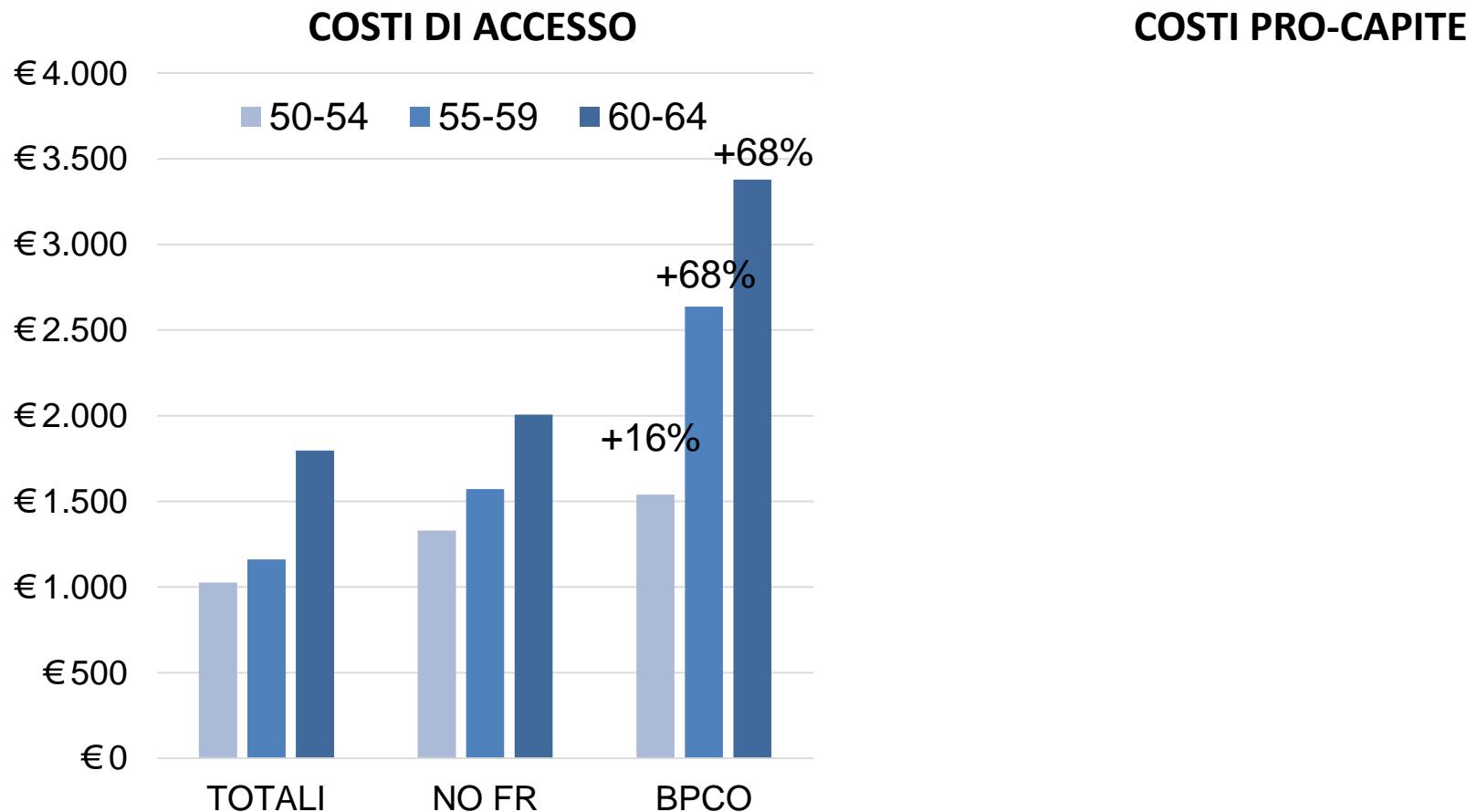
Le vaccinazioni per soggetti a rischio per condizione	S. pneumoniae		N. meningitidis		Hib	Varicella	MPR	Herpes Zoster	Influenza	Epatite A	Epatite B	HPV	Pertosse
	PCV13	PPSV23	MEN-TETRA coniugato	MENB DNA ricombinante									
Personale di laboratorio che lavora a contatto con patogeni che causano malattie prevenibili da vaccini in base alla valutazione del rischio			x	x	x	x	x	x		x	x		x
Personale sanitario/socioassistenziale di nuova assunzione nel Servizio Sanitario Nazionale e personale del Servizio Sanitario Nazionale già impegnato in attività a maggior rischio di contagio se suscettibile e in base alla valutazione del rischio compresi i soggetti che svolgono attività di studio e volontariato nel settore della sanità			x Nota 1			x	x	x	x		x	x	x
Personale sanitario e socioassistenziale che lavora in ambiente sanitario e socioassistenziale anche al di fuori del SSN (soccorso e trasporto di infortunati e infermi, Centri di recupero per tossicodipendenti, Istituti per disabili fisici e mentali,...)						x	x		x		x	x	x
Personale addetto alla lavorazione degli emoderivati											x		
Donatori di sangue									x		x		

Costi relativi alle prestazioni erogate in PS e al successivo ricovero nei pazienti senza FR e con BPCO, che hanno avuto accesso per ILI/LRTI ai PS dell'AMG stratificati per fascia d'età.

[periodo 2010-2016]



Costi degli accessi ai PS dell'AMG per ILI/LRTI, per fascia d'età e FR, 2010-16



Catch up schedule: alcune indicazioni...

- ◆ Verifica della documentazione relativa alle precedenti vaccinazioni
- ◆ Rispetto degli intervalli minimi e delle indicazioni per età
- ◆ Le dosi somministrate prima dell'intervallo minimo o dell'età indicate non devono essere considerate e devono essere ripetute
- ◆ Il numero di dosi indicato può ridursi con l'aumentare dell'età (i.e. PCV)
- ◆ Le raccomandazioni cambiano con l'età
- ◆ Non ricominciare mai la schedula, a prescindere dall'intervallo (eccezione colera)
- ◆ Minimizzare il numero di accessi (co-somministrazioni)

TABLE 1

Modality of implementation of childhood vaccination programme by country, the European Union countries, Iceland and Norway, 2010 (n=29)

Country	Diphtheria	<i>Haemophilus influenzae</i> type B	Hepatitis A	Hepatitis B	Human papillomavirus ^a	Influenza	Invasive disease caused by <i>Neisseria meningitidis</i> group C	Invasive pneumococcal disease	Measles-mumps-rubella	Pertussis	Polio	Rotavirus	Tetanus	Tuberculosis (with <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>)	Varicella
Austria	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA	RA	RA	RA	RA	RA	RA	A	RR
Belgium	RA	RA	RR	MR/RA ^b	R	RR	RA	RA	RA	RA	MA	RA	RA	A	RR
Bulgaria	MA	MA	RR	MA	R	RR	A	MA/RA ^c	MA	MA	MA	RA	MA	MA	A
Cyprus	RA	RA	RR	RA	A	RR	RA	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	RA/RR
Czech Republic	MA	MA	MR	MA	R	RR	RR	MR	MA	MA	MA	A	MA	MR	RR
Denmark	RA	RA	RR	RR	R	RR	RR	RA/RR ^d	RA	RA	RA	A	RA	A	RR
Estonia [6]	RA	RA	RA ^e	RA	R ^e	RA ^e	RR ^e	RR ^e	RA	RA	RA	RR ^e	RA	RA	RR ^e
Finland	RA	RA	RR	RR	A	RA	A	RA	RA	RA	RA	RA	RA	RR	A
France	MA/MR/RA ^f	RA	RR	MR/RA ^b	R	RR	RA	RA	RA	RA	MA/MR/RA ^g	A	MA/MR/RA ^f	MR/RR ^b	RR
Germany [7]	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA	RA	RA	RA	RA	A	RA	A	RA
Greece	MA	RA	RA	MA ^b	R	RR	RA	RA	RA	RA	MA ^h	A	MA	RA	RA
Hungary	MA	MA	MR	MA	A	RR	A	RA	MA	MA	MA	A	MA	MA	A
Iceland	RA	RA	RR	RR	A	RR	RA	RR/RA ⁱ	RA	RA	RA	A	RA	A	RR
Ireland	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA	RA	RA	RA	RA	A	RA	RA	RR
Italy	MA ^j	RA	A ^j	MA	R	RR	RA/RR ^k	RA/RR ^k	RA	RA	MA	A	MA	RR	RA/RR ^k
Latvia	MA	MA	RR	MA	MA	RR	RR	MA	MA	MA	MA	MA ⁱ	MA	MA	MA
Lithuania	RA	RA	RR	RA	A	RR	RR	RR	RA	RA	RA	A	RA	RA	RR
Luxembourg [8]	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA	RA	RA	RA	RA	RA	RA	RR	RA
Malta	MA	RA	RR	RA	A	RA	A	RR ⁿ	RA ^m	RA	MA	A	MA	RA	RR
The Netherlands [9]	RA	RA	RR	RR	R	RR	RA	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	A
Norway	RA	RA	A	RR	R	RR	A	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	A
Poland	MA	MA	RR	MA	R	RR	RR	MR	MA	MA	MA	RA	MA	MA	RR
Portugal	RA/MR	RA	A	RA	R	RR	RA	RR	RA	RA	RA	A	RA/MR	RA	A
Romania	MA	MA	RR	MA	R	RR	A	A	MA	MA	MA	A	MA	MA	A
Slovakia	MA	MA	MR/RR ^p	MA	R	MR/RR ^o	RR	MA	MA	MA	MA	A	MA	MA	A
Slovenia	MA	MA	RR	MA	R	RR	RR	RR	MA	MA	MA	RA	MA	RR	RR
Spain	RA	RA	RR/RA ^k	RA	R	RR	RA	RA/RR ^k	RA	RA	RA	A	RA	A ^l	RA/RR ^k
Sweden	RA	RA	A	RR	R	RR	A	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	A
United Kingdom	RA	RA	RR	RR	R	RR	RA	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	RR

A: absence of recommendation, MA: mandatory for all; MR: mandatory for people at risk; R: recommended; RA: recommended for all;

RR: recommended for people at risk.

^a Mostly recommended for girls 10-17 years of age.^b Mandatory for healthcare workers.^c RA: children born prior to 2010 and younger than five years of age.^d RA: conjugated vaccine to children younger than two years of age.

RR: polysaccharide vaccine to older persons.

^e Not included in the national immunisation programme, but recommended by the Ministry of Social Affairs [10].^f MA: children up to 18 months of age.

MR: healthcare workers.

RA: older than 13 years of age.

^g MA: children up to 13 years of age.

MR: healthcare workers.

RA: older than 13 years of age.

^h No penalty exists for non-compliance.ⁱ RA: from 2011.^j One of 20 regions does not have any mandatory vaccination as of 2008.^k RA: from 2011.

Targeted Mop-up Campaigns: i successi ottenuti

The Western Pacific

- Unica Regione WHO Pacifico Occidentale con circolazione poliovirus selvaggio: Cambogia (delta del Mekong), Viet Nam meridionale e Lao.
- Target >1 milione di bambini
- Mop-up: Maggio-Luglio 1997
- Da marzo 1997 non è più stato identificato il poliovirus selvaggio
- A Ottobre 2000 la regione è stata certificate “polio-free”

The Americas

National Immunization Days: Experience in Latin America

Jean-Marc Olivé,* Joao Baptista Risi, Jr.,
and Ciro A. de Quadros

Global Programme for Vaccines and Immunization, World Health Organization, Geneva, Switzerland; Pan American Health Organization, Brasília, Brazil, and Special Program for Vaccines and Immunization, Pan American Health Organization, Washington, DC

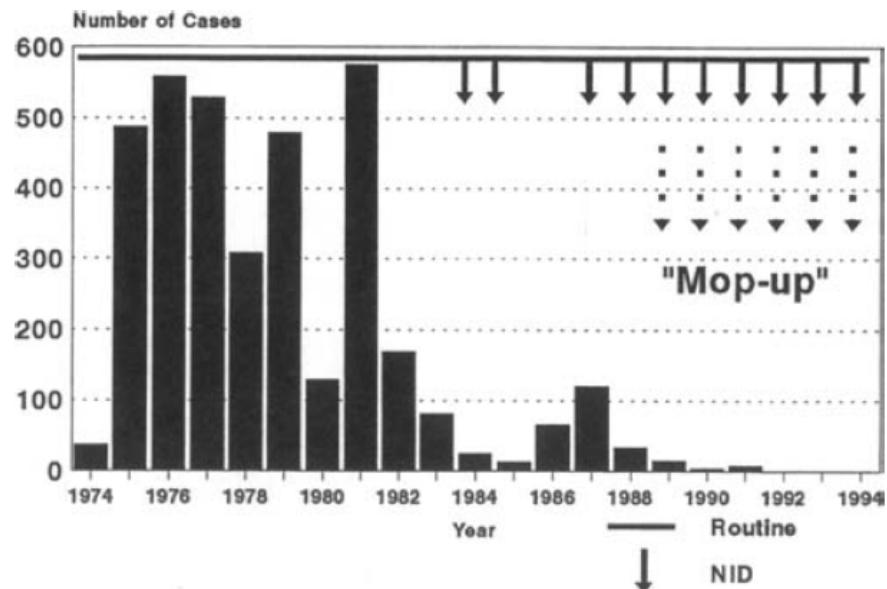


Figure 2. Poliomyelitis in Colombia, 1974–1994. NID, national immunization day. Source: Expanded Programme on Immunization, Pan American Health Organization.

Grande attenzione alle schedule di recupero in molti Paesi

CDC Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Catch-up Schedule

Immunization Schedules

[CDC](#) > [Schedules Home](#) > [For Health Care Professionals](#)

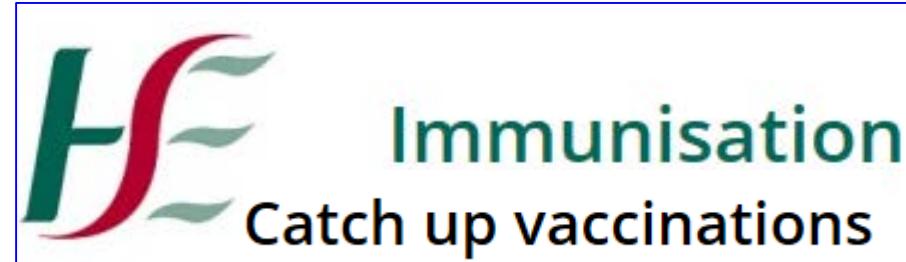
 **Immunise Australia Program**

Related We

The Immunise Australia Program ▾ About Immunisation ▾ Individuals and Families ▾

Home / Health Professionals / Delivering Immunisation / Schedule Splitting and Catch-Up Doses /

Schedule Splitting and Catch-Up Doses



B. Individuare i gruppi target e definirne i profili: i determinanti sanitari, culturali, sociali di mancato accesso

A. Accesso difficoltoso al Servizio Sanitario

- Rom, Sinti, ...
- Migranti
- Poveri
- **Anziani ed i grandi anziani**

B. Carenza informative, false informazioni, paura, mancanza di fiducia, competizioni con altre priorità → hesitancy, ritardo e omissioni

C. Opposizione alle vaccinazioni basata su convinzioni socio-culturali e religiose