



Vaccinazione antinfluenzale nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva

L'influenza è una malattia dal forte impatto sociale ed economico che colpisce tutte le età, ha un andamento epidemico e causa un enorme numero di ammalati, di complicazioni, di ricoveri ospedalieri e di decessi. Gli aumentati costi sono legati all'utilizzo di risorse sanitarie in termini di visite mediche, accertamenti diagnostici e consumi di farmaci. A questi costi diretti devono essere aggiunti quelli riconducibili alla perdita di produttività, dovuta alle assenze dal lavoro e scolastiche. Ma ciò che incide maggiormente sui costi sono i ricoveri. L'ospedalizzazione è riservata essenzialmente ai pazienti che presentano complicanze, che si verificano soprattutto negli anziani e nella popolazione a rischio: in Italia, durante un'epidemia, si raggiungono picchi di 550 ricoveri per 100.000 abitanti tra gli ultrasessantacinquenni, con una situazione di base di 160 ricoveri ogni 100.000 abitanti.¹

Fra i soggetti ad alto rischio, quelli che presentano un aumento importante nella morbilità e nella mortalità, durante i periodi epidemici, sono i pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). La vaccinazione resta la strategia preventiva primaria per ridurre gli effetti dell'influenza. Le raccomandazioni per la vaccinazione annuale nei pazienti con BPCO derivano da prove di evidenza che ne indicano l'efficacia nel fare diminuire i tassi di ospedalizzazione, le riacutizzazioni, le polmoniti e le morti fra gli anziani e le persone con malattie ad alto rischio fra cui, innanzitutto, la BPCO. Tuttavia, finora ci sono stati pochi studi prospettici, in doppio cieco placebo-controllati, randomizzati disegnati per valutare l'efficacia del vaccino. Le vaccinazioni contro l'influenza attualmente sono suggerite nei pazienti affetti da BPCO, ma anche in questo caso le raccomandazioni sono basate in gran parte su studi osservazionali con pochi disegni controllati e randomizzati.

L'infezione influenzale causa un eccesso di morbilità e mortalità nei pazienti con BPCO, ma è ancora

tutto da dimostrare se la vaccinazione di massa nei pazienti affetti da BPCO causi effetti collaterali e abbia realmente un favorevole rapporto costo-beneficio.

Nel 2000, Poole et al.² hanno esaminato il registro degli studi del Cochrane Airways Group e le bibliografie degli articoli per selezionare gli studi che avevano confrontato i vaccini contro l'influenza versus placebo, in pazienti affetti da BPCO. Essi hanno trovato 9 studi, ma soltanto quattro di essi specificamente effettuati nei pazienti con BPCO; gli altri erano stati condotti su soggetti anziani e ad alto rischio, alcuni dei quali affetti da malattia polmonare cronica. Dal numero limitato di studi svolti sembrava, comunque, che il vaccino potesse effettivamente ridurre le esacerbazioni nei pazienti affetti da BPCO. Negli studi in pazienti anziani (soltanto una minoranza dei quali con BPCO) vi era un aumento significativo di reazioni avverse locali, ma gli effetti erano generalmente lievi e transitori.

Per tale motivo, negli anni successivi, in piena necessità di suffragare le strategie terapeutiche secondo una logica di Medicina Basata sull'Evidenza, vi è stato un nuovo impulso per dimostrare l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei soggetti affetti da BPCO. Prima di esaminare gli esiti di questi studi occorre preliminarmente affrontare alcuni problemi.

Il primo problema è quello di dimostrare che le epidemie di influenza si associano realmente a una eccedenza di malattie respiratorie acute. Yap et al.³ hanno valutato, in un ospedale regionale di Hong Kong, le ospedalizzazioni eccedenti, collegate all'influenza, per polmonite, BPCO, scompenso cardiaco in persone anziane (≥ 65 anni), dopo aver esaminato tutti i possibili fattori confondenti (altre infezioni respiratorie virali, fattori stagionali, trends temporali, e indici di inquinazione). Le eccedenze nei ricoveri ospedalieri per polmonite, BPCO e scompenso cardiaco erano del 38,9, 7,5 e 45,6%, rispettivamente. Già in base ai loro risultati, pertanto, Yap et al. sostennero un'applicazione più diffusa della vaccinazione annuale contro l'influenza.

Peraltro, non c'è da trascurare che, data la frequenza con cui i pazienti affetti da BPCO tendono a ricoverarsi, una delle possibili fonti di infezione è

proprio l'ospedale. Berg et al.⁴ hanno segnalato un'epidemia di influenza nosocomiale in tredici su ventidue pazienti affetti da BPCO, ricoverati in ospedale. Il personale sanitario dell'istituto ove si erano ricoverati questi pazienti non era stato vaccinato sistematicamente e probabilmente questa era la fonte dell'infezione. La maggior parte di questi ventidue pazienti era stata vaccinata con un vaccino trivalente almeno sei mesi prima: pertanto, il tempo trascorso fra la vaccinazione e l'infezione era la spiegazione probabile della mancata protezione.

Il secondo problema è quello di dimostrare l'immunogenicità del vaccino. Gorse e coll.⁵ hanno valutato la sicurezza e le risposte immunitarie mucose e sistemiche indotte da due regimi di vaccino contro l'influenza nei soggetti con BPCO con uno studio in doppio cieco, randomizzato, versus placebo. I pazienti, tutti maschi, avevano un range di età fra 42 e 88 anni ed avevano un'ostruzione severa al flusso aereo. La situazione clinica e la funzione polmonare non cambiavano significativamente dopo la vaccinazione. I livelli medi delle interleuchine 2 e 4 prodotte dalle cellule mononucleari del sangue periferico dopo somministrazione del vaccino aumentavano significativamente rispetto al placebo e in confronto ai livelli di prevaccinazione.

Recentemente, lo stesso gruppo di ricercatori⁶ ha valutato l'immunogenicità dei vaccini dell'influenza (uno somministrato intramuscolo e uno somministrato per via nasale) e l'immuno-protezione dalla influenza naturale solo negli anziani affetti da BPCO. I soggetti ricevevano o un vaccino somministrato intramuscolo più uno somministrato per via nasale o il solo vaccino somministrato intramuscolo più placebo. I livelli di anticorpi IgG e IgA e l'attività dei linfociti T citotossici CD8(+)T anti-virus influenza aumentavano dopo l'immunizzazione, particolarmente nel gruppo di soggetti sottoposti a vaccino per via intramuscolo e per via nasale. Questo livello di immunogenicità si associava a un ridotto rischio per l'infezione da virus influenzale. Sicuramente, pertanto, il vaccino ha potere immunogeno nei pazienti affetti da BPCO, indipendentemente dalla loro età.

Vi è poi da dimostrare la sicurezza del vaccino. Infatti, le preoccupazioni sulla sicurezza della vaccinazione contro l'influenza (insieme all'ancora diffusa convinzione che l'influenza sia una malattia lieve) hanno contribuito, fino ad oggi, a tassi subottimali della somministrazione di vaccino nei soggetti ad alto rischio fra cui, particolarmente, i soggetti affetti da BPCO. Tata e coll.⁷ hanno studiato la sicurezza del vaccino dell'influenza in soggetti anziani affetti da asma o BPCO. Lo studio è stato condotto su 12.000 individui con asma o BPCO afferenti a 432 medici di medicina generale. Sono stati calcolati i

rapporti di tasso di incidenza delle prescrizioni di corticosteroidi orali e delle riacutizzazioni il giorno della vaccinazione e nei primi due giorni e fra il terzo e quattordicesimo giorno dopo la vaccinazione, paragonati ad altri periodi di tempo nella stagione dell'influenza. Le prescrizioni orali del corticosteroide sono aumentate il giorno della vaccinazione ma non vi era alcun altro aumento nei rapporti di tasso di incidenza nei primi due giorni o nelle successive due settimane dopo la vaccinazione. I tassi di riacutizzazione erano bassi e non hanno mostrato un aumento statisticamente significativo durante tutti i periodi a rischio. Gli Autori concludevano che la vaccinazione antiinfluenzale è sicura in questa popolazione.

Ci sono, poi, poche informazioni disponibili sulla gestione complessiva soprattutto dei fattori di rischio modificabili con particolare riguardo a quelli relativi alle riacutizzazioni della BPCO. Poole e coll.⁸ hanno esaminato le caratteristiche di 99 pazienti con BPCO, con un'età media di 70,6 anni, ammessi all'ospedale di Auckland, valutandone la gestione prima dell'ospedalizzazione. I soggetti avevano un FEV_{1,0} medio del 29% del predetto; il 45% viveva da solo e un terzo fumava ancora. Inoltre, l'84% usava un beta-agonista, il 50% un broncodilatatore anticolinergico, il 69% gli steroidi inalati, il 18% gli steroidi orali e il 19% la teofillina. Il 60% non aveva effettuato la vaccinazione anti-influenzale e il 73% non aveva mai partecipato a programmi di riabilitazione polmonare. Questa era una delle prime segnalazioni che soltanto una minoranza di pazienti affetti da BPCO si sottoponeva regolarmente alla vaccinazione anti-influenzale e a programmi di riabilitazione polmonare.

Con la rapida divulgazione delle linee guida sulla gestione della BPCO, che sottolineavano proprio l'importanza di questi ultimi 2 aspetti, ci si sarebbe aspettato una drastica variazione nella gestione della patologia. Garcia-Aymerich et al.,⁹ qualche anno dopo, hanno valutato i tassi di prevalenza dei fattori di rischio potenzialmente modificabili nelle riacutizzazioni della BPCO in pazienti ospedalizzati per questo motivo. Lo studio ha reclutato 353 pazienti (29 femmine) per un totale di 404 ricoveri; età media 69 (\pm 9 anni); FEV_{1,0} 31% del teorico; pressione parziale media di ossigeno (PaO₂) 63 (\pm 13 mmHg). L'analisi evidenziava che il 28% non aveva ricevuto una vaccinazione contro l'influenza; l'86% non aveva effettuato programmi di riabilitazione; il 28% dei pazienti con PaO₂ \leq 55 mmHg non stavano effettuando ossigeno-terapia di lunga durata (LTOT); fra gli utenti della LTOT, il 18% lo usava < 15 ore al giorno; il 43% non era capace di eseguire le manovre essenziali per le corrette tecniche d'inalazione; il 26% erano fumatori correnti; il 21%

dei non fumatori erano stati esposti al fumo passivo a casa. Dal confronto fra i due studi si può evidenziare come qualcosa sia migliorato nella gestione della BPCO solo per ciò che riguarda la vaccinazione anti-influenzale, mentre siamo ancora lontani da una soddisfacente cultura riabilitativa. In ogni caso, per quanto migliorato, il dato del 72% di soggetti con BPCO vaccinati è ancora lontano dall'ottimale 100%.

Wongsurakiat et al.¹⁰ descrivono, in questo numero, i risultati del loro studio sull'efficacia della vaccinazione contro l'influenza sulle affezioni respiratorie acute (ARI) correlate all'influenza e sulle ARI complessive in pazienti con BPCO, ed il rapporto con il grado dell'ostruzione del flusso aereo. Il pregio del lavoro è rappresentato proprio dal disegno dello studio: stratificato, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Lo studio si è svolto da giugno 1997 a novembre 1998 presso un ospedale universitario di Bangkok. Il periodo scelto corrisponde al picco di incidenza dell'infezione dell'influenza che si ha nella stagione delle piogge, che comincia in maggio. Ciò è in accordo con altri studi che hanno dimostrato che, nelle regioni tropicali, i casi di influenza si presentano frequentemente durante i mesi piovosi anziché l'inverno come nelle regioni temperate. Centoventicinque pazienti con BPCO sono stati stratificati in base al loro FEV₁ e classificati come BPCO lieve, moderata e severa, e ripartiti con scelta random al gruppo vaccino (62 pazienti) o al gruppo placebo (63 pazienti).

Lo studio ha dimostrato che l'incidenza di ARI correlate all'influenza era del 28,1 per 100 persone/anno e del 6,8 per 100 persone/anno nel gruppo del placebo e nel gruppo del vaccino, rispettivamente. L'analisi statistica ha evidenziato che l'efficacia della vaccinazione contro l'influenza non è stata modificata dalla severità della BPCO, da comorbidità, età, sesso, o abitudine al fumo. Non vi era, invece, differenza nell'incidenza o severità dell'ARI totale fra il gruppo placebo ed il gruppo vaccino. Gli autori concludono che la vaccinazione contro l'influenza è altamente efficace nella prevenzione di ARI correlate all'influenza indipendentemente dalla severità della BPCO. La vaccinazione contro l'influenza non impedisce altre ARI non dipendenti dalla influenza.

Non tutti gli studi, però, giungono alle stesse conclusioni. Hak et al.¹¹ hanno condotto uno studio controllato per studiare l'efficacia del vaccino contro l'influenza nella riduzione delle complicazioni severe e mortali in 4.241 e 5.966 pazienti in età lavorativa, di età compresa fra 18 e 64 anni, affetti da asma o BPCO, durante le epidemie influenzali 1998-1999 e 1999-2000 nei Paesi Bassi. Nelle due stagioni, l'87% (47/54) e l'85% (171/202) dei pazienti e il 74% (155/210) e il 75% (575/766) dei

controlli erano stati vaccinati. Dopo aggiustamenti per i fattori confondenti, la vaccinazione non fu associata con riduzioni delle complicazioni (stagione una: odds ratio = 0,95, intervallo di confidenza del 95% (IC): 0,26-3,48; stagione due: odds ratio = 1,07, IC: 0,59-1,96). Pertanto gli autori concludevano che, poiché la vaccinazione contro l'influenza non sembrava essere associata con una riduzione clinicamente relativa delle complicazioni severe e mortali, altre misure dovevano essere esplorate.

In realtà, le due casistiche sono profondamente differenti: l'età media dei pazienti dello studio di Wongsurakiat è molto più avanzata: 67,6 nel gruppo vaccinato e 69,1 nel gruppo placebo, mentre il paziente più anziano della casistica di Hak aveva 64 anni. Nello studio di Wongsurakiat sono stati selezionati soltanto pazienti affetti da BPCO e non soggetti asmatici: appare evidente che il comportamento in corso di epidemia influenzale di un asmatico molto giovane non può essere paragonato a quello di un paziente anziano affetto da BPCO. Infine, l'alta efficacia dello studio di Wongsurakiat può essere spiegata anche grazie ai rigidi test di verifica diagnostici usati in questo studio; quindi, l'effetto reale della vaccinazione non è stato diluito da diagnosi di falsa positività dell'influenza come in molti studi che hanno usato soltanto criteri diagnostici clinici.

Un ultimo problema in un sistema a risorse limitate, qual'è il sistema sanitario nazionale attuale, è il rapporto costo beneficio della vaccinazione anti-influenzale. Wongsurakiat et al. in una differente pubblicazione,¹² hanno effettuato una valutazione costo-efficacia e costo-beneficio basandosi sulla stessa casistica oggetto dell'articolo in questo numero: 125 pazienti affetti da BPCO lieve, moderata e severa, sottoposti fra giugno 1997 e novembre 1998 a uno studio randomizzato in doppio cieco, ripartiti fra gruppo vaccino (62 pazienti) e gruppo placebo (63 pazienti). Essi hanno dimostrato che per ogni 100 pazienti con BPCO sottoposti a vaccinazione, il costo sarebbe stato di 24.840 baht in più, ovvero 491 € circa, ma che sono state evitate 18,2 trattamenti ambulatoriali e 4,8 ospedalizzazioni per affezioni acute respiratorie correlate all'influenza nel gruppo affetto da forma lieve; 5,1 trattamenti ambulatoriali, 5,9 ospedalizzazioni e 59 ventilazioni meccaniche nel gruppo affetto da forma moderata; e 20,8 trattamenti ambulatoriali, 3,9 ospedalizzazioni e 8,3 ventilazioni meccaniche nel gruppo affetto da forma severa. Più del 90% dei costi del trattamento delle affezioni acute respiratorie correlate all'influenza erano costi di ospedalizzazione per i pazienti con ostruzione moderata e severa, e più del 90% di questi costi sono stati attribuiti ai costi di cura dei pazienti che hanno richiesto la ventilazione meccanica. Le riduzioni dei costi previste per ogni 100

BPCO di grado lieve, 100 BPCO di grado moderato e 100 BPCO di grado severo vaccinati erano di 125.629 baht (2.482 €), 538.184 baht (10.634 €) e 680.647 baht (13.449 €) rispettivamente.

Riteniamo, quindi, che non ci sia più bisogno di studi di evidenza: la vaccinazione contro l'influenza dovrebbe essere suggerita a tutti i pazienti con BPCO. Anche le valutazioni costo-efficacia e costo-beneficio non giustificano più una dilazione di questa strategia.

Mario Polverino¹, MD, FCCP
Governor ACCP Capitolo Italiano
Cava de' Tirreni (SA)

Francesco de Blasio², MD, FCCP
Segretario Nazionale ACCP Capitolo Italiano
Napoli

¹ Divisione di Fisiopatologia Respiratoria, Centro Regionale ad Alta Specializzazione, Cava de' Tirreni (SA), Dipartimento delle Discipline Mediche ASL Salerno 1, Salerno.

² Unità Funzionale di Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura Clinic Center S.p.A., Napoli; membro dell'Editorial Board di CHEST USA.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Allegra L. L'influenza e le sue complicanze. *Pneumologia Mattioli*, 2002; 37-39
- 2 Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (4):CD002733
- 3 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 Aug; 73(4):617-23
- 4 Berg HF, Van Gendt J, Rimmelzwaan GF, Peeters MF, Van Keulen P. Nosocomial influenza infection among post-influenza-vaccinated patients with severe pulmonary diseases. *J Infect*. 2003 Feb; 46(2):129-32
- 5 Gorse GJ, Otto EE, Daughaday CC, Newman FK, Eickhoff CS, Powers DC, Lusk RH. Influenza virus vaccination of patients with chronic lung disease. *Chest* 1997 Nov 5; 112(5):1221-33
- 6 Gorse GJ, O'Connor TZ, Newman FK, Mandava MD, Mendelman PM, Wittes J, Peduzzi PN. Immunity to influenza in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect Dis*. 2004 Jul 1; 190(1):11-9. Epub 2004 May 26
- 7 Tata LJ, West J, Harrison T, Farrington P, Smith C, Hubbard R. Does influenza vaccination increase consultations, corticosteroid prescriptions, or exacerbations in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2003 Oct; 58(10):835-9
- 8 Poole PJ, Bagg B, Brodie SM, Black PN. Characteristics of patients admitted to hospital with chronic obstructive pulmonary disease. *N Z Med J*. 1997 Jul 25; 110(1048):272-5
- 9 Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Anto JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J*. 2000 Dec; 16(6):1037-42
- 10 Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute Respiratory Illness in Patients With COPD and the Effectiveness of Influenza Vaccination. A Randomized Controlled Study. *Chest* 2004; 125:2011-2020
- 11 Hak E, Hoes AW, Grobbee DE, Lammers JW, van Essen GA, van Loon AM, Verheij TJ. Conventional influenza vaccination is not associated with complications in working-age patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol*. 2003 Apr 15; 157(8):692-700.
- 12 Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai*. 2003 Jun; 86(6):497-508